

Gebelerde Hepatit B Taşıyıcılığı ve Yenidoğana Vertikal Geçiş

Müge HARMA, Mehmet HARMA, Hasan KAFALI, Neşe GÜNGEN, Nurettin DEMİR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-ŞANLIURFA

ÖZET

GEBELERDE HEPATİT B TAŞIYICILIĞI VE YENİDOĞANA VERTİKAL GEÇİŞ

Amaç: Asemptomatik Hepatit B yüzey antijen (HBsAg)'i taşıyıcısı annelerden doğan bebekler, tedavi edilmedikleri takdirde %65 ile %90 arasında kronik HBsAg taşıyıcısı olabilirler ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde yüksek oranda kronik hepatit ve hepatoselüler karsinom riski ile karşı karşıya kalırlar. Bu çalışmanın amacı, antenatal dönemde yeterli izlemi olmayan asemptomatik taşıyıcı annelerin, erken postpartum dönemde saptanarak, yeni doğanlarının bağışıklık programına alınması ve 16 aylık izlem sonunda aşılama başarısının gözden geçirilmesidir.

Yöntem: Yapılan prospektif çalışmaya, Haziran 2001 ve Haziran 2002 tarihleri arasında ilk kez doğum eyleminin aktif fazında görülerek doğum odasına kabul edilen, hiç antenatal izlemi olmayan 136 gebe ve onların yeni doğanları dahil edildi. Gebelerden, doğum eylemi sırasında bebeklerden ise doğum sonrası en geç 2 saat içinde kan örnekleri alındı. ELİSA yöntemi kullanılarak HBsAg, Hepatit B enfektivite antijen (HBeAg)'i ve HBs antikor (Anti-HBs)'u ölçümleri yapıldı. Doğum sonrası bebekler ortalama 14-18 ay süre ile izlendi.

Bulgular: Annelerin %7.3 (n:10)'ünde HBsAg'i pozitif olarak bulundu. Hiçbir annede HBeAg'i pozitif değildi. Yeni doğanların hepsi HBsAg negatif idi. Anti-HBs, annelerin %41.1 (56)'inde pozitif iken, yeni doğanlarda bu oran %31.6 (43) olarak bulundu. HBsAg taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin hiçbirinde, uzun süreli izlemlerde HBsAg pozitifliği saptanmadı. Bu bebeklerin ortalama Anti-HBs seviyeleri 340.30 mIU/ml (SD= 374.37, aralık: 42-1000) olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde, gebelikte HBsAg taşıyıcılık oranının, Türkiye ortalamasından yüksek olduğunu ve erken yeni doğan döneminde vertikal geçiş olmadığını saptadık. Antenatal izlemi olmayan olgularda, postpartum erken dönemde HBV taraması gerekli olup, taşıyıcı anne bebeklerinin immunoproflaksisi etkin koruma sağladığı için, Hepatit B ile savaşta çözüm, özellikle hiperendemik bölgede yer alan yöremizde, aşının sadece riskli bebeklere değil tüm yeni doğanlara uygulanması ile olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüs, tarama, bulaşma, aşılama

SUMMARY

HEPATİTİS B CARRIER STATUS OF PREGNANT WOMEN AND VERTICAL TRANSMISSION TO THE NEWBORN

Objective: Neonates of women positive for Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) are at risk of becoming chronically infected, which can lead to significant future health disorders such as hepatocellular carcinoma. Without treatment 65% to 90% of these neonates will become chronic carriers. The purpose of this study was to find the carriers during the early postpartum period who were not found to have the Hepatitis B virus (HBV) during pregnancy, to immunize the neonates and to evaluate the success of the immunization.

Methods: A prospective study was developed at the Department of Obstetrics and Gynecology of Harran University Hospital between June 2001 and June 2002. One hundred thirty-six pregnant women who were attended to the labor ward without having any prenatal care and their neonates were included into the study. Blood samples were collected at the delivery from mothers and within 2 hours after delivery from neonates. The samples were analyzed for HbsAg and Hepatitis B enfectivity Antigen (HBeAg) and HBs antibody (Anti-HBs). Infants of the carriers were immunized with Hepatitis B hiperimmunoglobulin (HBIG) and a recombinant vaccine and then they were followed up approximately 16 months after the birth.

Results: A total of 10 (7.3%) HBsAg-positive mothers were identified. There were no patients with positive HBeAg. Fifty-six women (41.1%) had Anti-HBs Ag. Fourty-three (31.6%) of the neonates had Anti-HBs Ag but all were negative for HBsAg. All of them were negative in the screening for HBsAg and HBeAg. Anti-HBs Ag was found in all the infants of the carriers during long term follow-up and the average level of that was found was 340.30 mIU/ml (SD= 374.37; range: 42-1000).

Conclusion: This study shows that the incidence of HBV carriers are high in Sanliurfa region. Screening of the mothers for HBsAg during the early postpartum period can help preventing the neonates from Hepatitis B infection by vaccination. Routine vaccination of neonates will be a necessity in order to win the war against Hepatitis B.

Key words: Hepatitis B virus, screening, transmission, vaccination

Hepatit B virüsü (HBV)'nün bulaşması kan ve ya vücut salgıları ile olan parenteral-perkütan yol, cinsel ilişki veya enfekte anneden doğum yoluyla yeni doğana olan perinatal-vertikal yol ya da enfekte kişilerle cinsel olmayan yakınlık ile olan horizontal yol ile olmaktadır.

Perinatal dönemde, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısı bir anneden yeni doğana enfeksiyon geçişi %10-20 oranında görülür (1). Bu oran, annenin Hepatit B enfektivite antijeni (HBeAg) pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşır (2, 3). Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ancak bu nedenle sütün kesilmesi zorunlu değildir (4).

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar nedeni ile, dünya ülkeleri düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak üçe ayrılır. Yüksek endemik bölgede taşıyıcılık %5-20 oranındadır ve yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyon sıktır. Orta endemik bölgeler için taşıyıcılık %1-5 ve HBs antikör (Anti-HBs) pozitifliği %20-50 arasındadır. Düşük endemik bölgelerde ise taşıyıcılık %0.1 iken Anti-HBs seropozitifliği %10 dolaylarındadır (5).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen seropozitivite oranları %25-60'lar arasında değişmektedir. Buna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir (6).

Bu çalışmada, Şanlıurfa'da antenatal izlemi olmayan ve gebelik öncesi tanı konulmamış asemptomatik HBV taşıyıcı annelerin açığa çıkarılmasını, doğumdan hemen sonra yapılan taramanın etkinliğini araştırmayı, taşıyıcı annelerin yeni doğanlarının aktif (aşı) ve pasif (immünoglobulin) bağışıklama ile korunmasını ve 16 aylık izlem sonunda aşılama başarısının gözden geçirilmesini amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmada, Haziran 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına doğum için kabul edilmiş 136 gebe ve bunların yeni doğanları yer aldı.

Gebelerin kanları aktif doğum eylemi sırasında, yeni doğanların kanları ise en geç postpartum 2 saat içinde alınarak HBsAg, HBeAg ve Anti-HBs yönünden analiz edildi. Kan örnekleri, annelerden antekübital ven'den, yeni doğanlardan ise el dorsal ven'inden alındı. Otoanalizörde, ELİSA yöntemi kullanılarak yapılan analizde, Abbott AxSYM HBsAg (V2), Abbott AxSYM HBeAg ve Abbott AxSYM AUSAB (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Abbott Park, Illionis) ticari kitleri kullanıldı. Sonuçlar 24 saat içinde alındı.

HBeAg pozitifliği viral replikasyonu, HBsAg pozitifliği taşıyıcılığı, Anti-HBs pozitifliği ise aşılama

veya geçirilmiş enfeksiyon olarak, bağışıklama sonrası koruyucu antikor düzeyleri, Anti-HBs>10 mIU/ml olarak kabul edildi (7).

Demografik bilgiler içinde gebelik sayısı, doğum sayısı, okur-yazarlık, medeni durum, sigara kullanımı, alkol ve ilaç bağımlılığı, ve antenatal izlemlerinde HBV için tanıl testlerin yapıp yapılmadığı ve hepatit hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları sorgulandı.

Çalışmanın istatistik analizinde SPSS 11.02 programı kullanıldı. $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 27.4 (SD=4.9; aralık: 17-41) olarak bulundu. Ortalama gebelik sayısı 2.94 (SD=2.08; aralık: 1-12), doğum sayısı 2.56 (SD=1.72; aralık: 1-10) olarak bulundu. Olguların %16.1'i (22 olgu) okuma-yazma biliyordu. Hiçbir gebe alkol ve ilaç bağımlısı değildi. Beş (3.7%) olguda sigara içme alışkanlığı saptandı. Olguların tümü evli idi (Tablo 1).

Olguların hiçbirinin hepatit B enfeksiyonu hakkında bilgi sahibi olmadığı belirlendi. Hepatit aşısı hiçbir gebeye uygulanmamıştı. Annelerin HbsAg taşıyıcılık oranı %7.3 (10 olgu) olarak bulundu. Anti-HBs pozitiflik oranı ise %41.1 (56 olgu) idi. Taşıyıcı annelerin yeni doğanlarında HBsAg pozitifliğine rastlanmazken, Anti-HBs pozitifliği %31.6 (43 olgu) idi (Tablo 2).

Olguların hiç birinde, aktif enfeksiyonu gösterecek HBeAg pozitifliği veya HBsAg pozitifliği ile birlikte Anti-HBs pozitifliği saptanmadı.

Tablo 1. Olguların Demografik Verileri

Değişken	Sonuç
Yaş (ort ± SD*)	27.4 ± 4.9
Gebelik sayısı (ort ± SD)	2.94 ± 2.08
Doğum sayısı (ort ± SD)	2.56 ± 1.72
Evli olan (%)	136 (100%)
Okur-yazar olan (%)	22 (16.1%)
Sigara kullanan (%)	5 (3.7%)
Alkol kullanan (%)	-
İlaç bağımlısı olan (%)	-

*SD, Standart Deviasyon

Tablo 2. Doğum Sonrası Olguların Erken Dönem HBV Tarama Sonuçları

HBV serolojisi	Anne, sayı (%)	Yeni doğan, sayı (%)
HBsAg ve HBeAg Pozitif	-	-
HBsAg Pozitif ve HBeAg Negatif	10 (7.3)	-
HBsAg ve HBeAg Negatif	126 (92.7)	136 (100)
HBsAg ve HBsAb Pozitif	-	-
HBsAb Pozitif	56 (41.1)	43 (31.6)

Şekil 1. *İnfanthların doğum sonrası izlem süreleri ve antikor titrasyon dağılımı.*

Taşıyıcı annelerden doğan ve immünoprofilaksi uygulanan 10 (%7.3) bebek, aşılanmanın etkinliği yönünden ortalama 16 ay (SD=1.3; aralık:14-18) süreyle izlendi. Hepsinin immünitelerinin, koruyucu antikor düzeyinde olduğu saptandı. Anti-HBs seviyeleri ortalama 340.30 mIU/ml (SD=374.37; aralık: 42-1000) düzeyinde idi (Şekil 1). İzlem süresi ile antikor seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (p=0.529).

TARTIŞMA

Türkiye'de gebe kadınlarda yapılan HBV taraması, en yüksek olgu sayısı ile Kuru ve arkadaşlarına aittir (8). Bu çalışmada yer alan, İstanbul'da yaşayan 5366 gebede HBsAg pozitifliği %4.2 olarak rapor edilmektedir.

Viral Hepatit ile Savaşım Derneği'nin 2000 raporunda, Türkiye'de yapılan çalışmalarda, Anti-HBs pozitifliği %20.6 ile %52.3 arasında bildirilmektedir (9). Düşük sosyoekonomik düzey ve bununla ilintili olarak düşük hijyen ve eğitim koşulları olan Güneydoğu bölgesine ait çalışmalarda, çocuklarda asemptomatik HBV taşıyıcılığı Şanlıurfa için %12.5, Diyarbakır için %13.9 olarak bildirilmektedir (10, 11). Bu oranlar, Batı bölgesinde bulunan Bursa'da %4.8, İstanbul'da ise %6.5'dir (12, 13). Buradan anlaşıldığı gibi gelişmiş bölgelerde HBV endemisi düşüktür.

Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde, gebeliği süresince hiç izlemi olmayan, ilk defa olarak aktif doğum eylemi sırasında hastaneye başvuran olgular yer aldı. Bu olgularda HBV taşıyıcılığı %7.3, Anti-HBs pozitifliği ise %41.1 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, Şanlıurfa, hiperendemik bölge sınıfına girmektedir (5).

Taiwan'da yapılan bir çalışmada, gebelerde HBsAg prevalansı %5-10 olarak saptanmıştır (14). Bu çalışmada, HBV taşıyıcısı olan 158 anneden do-

ğan infantların 63'ünde antijenemi olduğu, bunların 51'inde antijeneminin ilk 6 ay içinde oluştuğu bildirilmektedir (14). Buna göre HBV'nin plasental bariyeri kolayca geçtiği düşünülebilir. Ancak bazı çalışmalarda bununla çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (15, 16). Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1707 gebenin taramasında HBsAg pozitifliği %1.5 (26) olduğu ve hiçbir yeni doğanda HBsAg ve Anti-HBs'nin pozitif olmadığı bildirilmektedir (16).

Schweitzer'in maternal ve kord kanları karşılaştırdığı çalışmasında, anneden HBs Ag geçmediği fakat, Anti-HBs geçişi olduğu gösterilmektedir (17). Bu çalışma, antikorun antijenden daha kolay plasentadan geçebildiğini ve bundan dolayı asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında neonatal enfeksiyonun daha az görüldüğünü düşündürülebilir. Biz, çalışmamızda postpartum ilk 2 saatte yapılan ölçümlerde tüm yeni doğanlarda %31.6 (43) oranında antikor pozitifliği olduğunu ve HBV taşıyıcısı 10 annenin yeni doğanlarına, antijen geçişi olmadığını saptadık.

Günümüzde, Hepatit B immünizasyonunda, güvenilir ve etkinliği yüksek rekombinant aşı kullanılmaktadır. Halen dünyanın 129 ülkesinde, infant ve adolesanların rutin aşılmasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1997'de önerilen aşılama programı uygulanmaktadır (18). Ülkemiz bu programa, 1998 yılında dahil olmuştur (7).

Temas sonrası profilaksinin en önemli olduğu durum, vertikal geçiştir. HBV ile enfekte annelerden doğan bebeklerdeki perinatal enfeksiyonun, %90'lara varan oranda kronikleştiği bilinmektedir (19). Bu bebeklere, doğumu takiben derhal Hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG) ve rekombinant Hepatit B aşısı birlikte uygulandığında, %94 oranında koruma sağlamaktadır (19). Biz çalışmamızda uyguladığımız bu protokol ile, 10 (%100) olguda da immünizasyonun etkin olduğunu saptadık (7).

SONUÇ

Şanlıurfa ilinde, yetişkin ve çocuk yaş grubunda HBV taşıyıcılık oranları, hiperendemik bölge oranları ile örtüşmektedir. Erişkinlerdeki bu yüksek orana karşın, olgularımızda saptadığımız gibi, erken yeni doğan döneminde antijen geçişinin aynı oranda yüksek olmayışı, bulaşmanın perinatal-vertikal geçişten daha çok, çocukluk çağıının ilerleyen yıllarındaki horizontal yolla olduğunu düşündürmektedir. Bundan dolayı, ileride HBV enfeksiyonu yönünden büyük risk altında olduğu göz önünde bulundurularak, bölgemizdeki yeni doğanların rutin olarak aşılınmalarının uygun olacağı görüşündeyiz. Kısıtlı sayıda olgunun yer aldığı bu çalışmanın sonuçları, geniş ölçekli diğer çalışmalar-

la desteklenmesini ve bir halk sağlığı sorununun çözümü için bölgemizin endemik haritasının ivedilikle çıkarılmasını zorunlu kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Crumpacker CS. Hepatitis. In: Remington S, Klein OJ (Eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2001; p: 913-41.
2. Hepatitis in pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 174--November 1992. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 189-98.
3. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1990; 39: 1-26.
4. Merrill DA, Dubois RS, Kohler PF. Neonatal onset of the hepatitis-associated-antigen carrier state. *N Engl J Med* 1972; 287: 1280-2.
5. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. The Epidemiology of Hepatitis B. In: *Clinics in Liver Disease*, Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1999; p: 179-87.
6. Taşyaran A. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S (Eds). *Viral Hepatit 2001*. 1st ed., İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2001; p 121-8.
7. Tekeli E. Korunma. In: Kılıçturgay K, Badur S (Eds). *Viral Hepatit 2001*. 1st ed., İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2001; p: 174-7.
8. Kuru U, Turan O, Kuru N, Sağlam Z, Ceylan Y, Nurluoğlu M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 248-51.
9. Mıstık R. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu 2000*.
10. Kösecik M, Emiroğlu H, Tatlı MM, Koçyigit A, Ö Erel, Ataş A. Şanlıurfa yöresindeki çocuklarda asemptomatik hepatitis B virüs taşıyıcılığı prevalansı. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 106-9.
11. İlçin E, Dağtekin H, Turhanoglu A, Arkan E. Diyarbakır ili kırsal kesiminde 10 ve yukarı yaş gruplarında HBsAg ve anti-HBs dağılımı. *Türk Hij Den Biyol Derg* 1990; 47: 154.
12. Mıstık R, Töre O, Kılıçturgay K. Bursa yöresindeki hepatitis B yüzey antijen pozitifliği dağılım özellikleri. *Mikrobiyol Bülteni* 1991; 47: 154.
13. Kuru Ü, Şenli S, Türel L, Kuru N, Başkent A, Ulucaklı Ö. Age specific seroprevalence of hepatitis B virus infection. *Türk J Pediatr* 1995; 37: 331-8.
14. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-4.
15. Papaevangelou G, Hoofnagle J, Kremastinou J. Transplacental transmission of hepatitis-B virus by symptom-free chronic carrier mothers. *Lancet* 1974; 2: 746-8.
16. Aziz MA, Khan G, Khanum T, Siddiqui AR. Transplacental and postnatal transmission of the hepatitis-associated antigen. *J Infect Dis* 1973; 127: 110-2.
17. Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. *Am J Med Sci* 1975; 270: 287-91.
18. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. *Vaccine* 2001; 19: 2375-9.
19. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.