

Rutin Aşılama Programına Dâhil Olan Çocuklarda Hepatit B Serolojisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Hepatitis B Serology in Children Included in a Routine Vaccination Program

^{id} Tuğba KULA ATİK^a, ^{id} Ersin GÜMÜŞ^b, ^{id} Alev ÇETİN DURAN^a

^aBalıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye

^bBalıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışma ile Türkiye’de rutin hepatit B virüsü (HBV) aşılama programının başlamasından itibaren doğan çocuklarda HBV seropidemiolojisini değerlendirmek amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz çocuk hastalıkları polikliniklerine Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran çocukların anti-HBs, HBsAg, anti-HBc immünglobulin G ve HBV-DNA sonuçları retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Çalışmamızda, 1.867 çocuğun anti-HBs değerine ulaşıldı ve doğal bağışıklık oranının %0,2, kronik HBsAg taşıyıcılığı oranının ise %0,3 olduğu saptandı. Hastalığı geçirerek bağışıklık kazanan ve kronik HBsAg taşıyıcılığı olanlar dışında kalan toplam 1.857 çocuğun %69,4’ünün anti-HBs değeri reaktif, %30,6’sının ise nonreaktif olduğu belirlendi. Anti-HBs değeri reaktif ve nonreaktif olan gruplar arasında cinsiyet, yaş ve anti-HBs değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Anti-HBs seviyesi ve anti-HBs reaktivite oranı açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup ($p<0,001$), bu parametrelerin en yüksek saptandığı yaş grubu 0-5 yaş grubu idi. **Sonuç:** Yüksek aşılama oranlarına ulaşılan rutin HBV aşılama programının uygulandığı dönemde doğan çocukların önemli bir kısmında, zaman içinde anti-HBs seviyelerinde düşüş olmakta ve en düşük seviyelere ergenlik döneminde ulaşılmaktadır. Buna rağmen doğal bağışıklık kazanan ya da kronik taşıyıcı olan hasta sayısı çok azdır. Bu durum, aşılanmanın anti-HBs titreri düşse dahi uzun vadede HBV enfeksiyonuna karşı koruma sağladığını göstermektedir.

ABSTRACT Objective: The aim of the present study was to evaluate the seropositivity rate of anti-HBs antibodies in children who have been born since the implementation of the routine hepatitis B virus (HBV) vaccination program in Turkey. **Material and Methods:** The anti-HBs, HBsAg, anti-HBc immunoglobulin G and HBV-DNA results of the patients who applied to the pediatrics outpatient clinics of our hospital between January 2017 and December 2019 were retrospectively analyzed. **Results:** In our study, the anti-HBs value of 1,867 children were reached. The rate of innate immunity was found to be 0.2%, and the rate of chronic HBsAg carrier status was 0.3%. Following exclusion of patients who have been chronically infected or have recovered from the disease, it was determined that 69.4% of the 1,857 children were seropositive and 30.6% were seronegative for anti-HBs. A statistically significant difference was found between seropositive and seronegative groups in terms of gender, age, and serum anti-HBs level ($p<0.001$). There was a statistically significant difference between the age groups regarding anti-HBs level and anti-HBs seropositivity rate ($p<0.001$) both of which were higher in 0-5 years age group. **Conclusion:** Significant number of the children who have been born since the implementation of the routine HBV vaccination program with a high vaccination rate, had a decrease in anti-HBs levels over time, with the lowest levels being reached in adolescence. Despite the decrease in anti-HBs seropositivity rate, the number of patients who acquire natural immunity or have chronic infection was low. This can be interpreted as that vaccination protects against HBV infection in long-term, even if the anti-HBs titers decrease.

Anahtar Kelimeler: Anti-HBs; aşılama; hepatit B; hepatit B aşısı; seroprevalans

Keywords: Anti-HBs; vaccination; hepatit B; hepatit B vaccine; seroprevalence

Hepatit B virüsü (HBV), akut ve kronik hepatit etkenlerinin önde gelen nedenidir.¹ Yaklaşık olarak dünya nüfusunun 1/3’ünün daha önce HBV enfeksiyonu geçirdiği, 250 milyondan

fazla kişinin de kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir.² Ülkemiz HBV seroprevalansına (%2-4) göre orta düzeyde endemik bir ülkedir.³

Correspondence: Tuğba KULA ATİK

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye

E-mail: tkulaatik@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 31 Aug 2021

Received in revised form: 10 Mar 2022

Accepted: 23 Mar 2022

Available online: 01 Apr 2022

2146-8990 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



HBV enfeksiyonu, aşılama ile önlenilebilen bir hastalıktır.^{4,5}

Doğumda başlanan HBV aşılama programlarının oldukça güvenli ve etkili olduğu bilinen bir gerçektir.⁴⁻⁷ Bu aşılama programları sayesinde özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan perinatal (vertikal) bulaş ve erken çocukluk çağı bulaşı konularında başarı sağlanmıştır.⁶⁻⁸ Aşılama ile kronik enfeksiyonun önlenmesi sonucunda karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi kronik viral hepatitin uzun dönem komplikasyonlarında da dramatik bir düşüş yaşanmıştır.^{1,6,7}

HBV yüzey antijenlerinin baskın formu olan HBsAg, insanda koruyucu antikor yanıtının indüksiyonu için gerekli immünodominant determinanta sahiptir.⁸ Ulusal aşılama programlarındaki bazı farklılıklara rağmen genel olarak tüm dünyada rekombinant HBsAg'den oluşan 3 dozluk bir aşılama programı uygulanmaktadır.^{5,7,8} Ülkemizde de HBV aşılması 1998 yılında ulusal aşı takvimine eklenmiştir. Güncel rutin aşılama takviminde HBV aşısı 0, 1 ve 6. aylarda toplam 3 doz olarak uygulanmaktadır.⁹ Ülkemizdeki HBV aşılama oranı 1999 yılında %64 iken yıllar içinde artarak, 2009 yılı itibarıyla %95'lere ulaşmıştır.¹⁰ Uygulanan bu evrensel aşılama programı ile Türkiye'deki HBV seroprevalansının %20-40 oranlarından %2-8 oranlarına düştüğü gösterilmiştir.¹¹

HBV aşılmasının etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen akut veya kronik enfeksiyonla sonuçlanabilen aşılama başarısızlıkları da farklı kaynaklarda bildirilmiştir.^{1,5,12,13} Anti-HBs düzeyinin 10 mIU/mL'nin üzerinde olması, HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu kabul edilmektedir.^{5,12} Ancak antikor düzeyinin 10 mIU/mL'nin altına düşmesi, HBV enfeksiyonuna karşı korunmanın tamamen kaybolduğu anlamına gelmemektedir.^{5,13} Aşı korumasının, anti-HBs titresine paralel olmayabileceği gösterilmiştir.¹³ Aşılama sonrası görülebilen antikor düşüklüğüne rağmen bellek hücreleri, akut ve kronik hepatiti önleyen güçlü bir anamnestic yanıtı yol açmaktadır.^{5,12}

Aşılamadan sonra anti-HBs titrelerindeki düşüşün toplumda gözlenen HBV enfeksiyon oranı, aşı dozajı, aşı tipi ve aşılamadan sonra geçen süreyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{1,12,13} Yaş, genetik etmenler,

eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve beslenme durumu gibi faktörler aşı yanıtını etkileyen bireye ait faktörler arasında yer almaktadır.^{5,12}

Bu çalışma ile 3. basamak bir hastaneye başvuran ve Türkiye'de rutin HBV aşılama programının başlamasından itibaren doğan çocuklarda, HBV seroepidemiolojisinin yaşa göre değişimini değerlendirmek amaçlanmıştır. Koruyucu anti-HBs titrelerinde yaşla birlikte düşme olup olmadığı, anti-HBs düzeyinin koruyucu kabul edilen antikor titresinin altına düşüp düşmediği, düşme varsa bunun hangi yaş itibarıyla belirgin hâle geldiği, koruyucu seviyede antikor titresine sahip olan ve olmayan çocukların yaş gruplarına göre dağılımı mevcut araştırmanın öncelikli değerlendirme noktaları olarak planlanmıştır. Elde edilecek verilerin, HBV enfeksiyonları için endemik bir bölge olan ülkemizde, HBV enfeksiyonlarından korunmada yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay (tarih: 20 Mayıs 2020, no: 2020/76) alındıktan sonra Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu'nda tanımlanan etik kurallara uygun olarak çalışmaya başlandı. Hastanemiz çocuk hastalıkları polikliniklerine Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, ülkemizde HBV aşısının rutin aşılama takvimine girdiği tarihten (1 Ağustos 1998) sonra doğmuş çocukların, HBV serolojik belirteçleri retrospektif olarak incelendi. Yabancı uyruklu hastalar ve ≤6 aylık olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Anti-HBs, HBsAg ve anti-HBc immünglobulin G (IgG) testleri i2000SR analizörü (Abbott Diagnostics Division, Almanya) ile; HBV-DNA testi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi (Bosphore HBV Panel Kit, Anatolia Geneworks, Türkiye) ile çalışıldı. HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs titreleri sırasıyla 1,0 mIU/mL, 1,0 mIU/mL ve 10 mIU/mL'nin üzerinde olanlar reaktif olarak kabul edildi. Anti-HBs değerlerinin karşılaştırılmasında doğal bağışıklık yanıtı geliştiren ve kronik HBsAg taşıyıcılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Anti-HBs değeri ≥10 mIU/mL olan seropozitif hastaların koruyucu antikor titresine sahip olduğu kabul edildi. Anti-HBs antikor yanıtının şiddetine göre hastalar

gruplandırıldı (nonreaktif <10 mIU/mL; düşük düzeyde yanıt 10-99 mIU/mL; orta düzeyde yanıt 100-999 mIU/mL; yüksek düzeyde yanıt \geq 1.000 mIU/mL). Yaş dağılımına göre çocuklar 0-5 yaş, 6-11 yaş ve 12-17 yaş olarak 3 gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı. Tekrarlı sonuçlardan kaçınılarak her hastaya ait ilk sonuçlar çalışmaya alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) programına kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Gruplardan en az biri normal dağılım göstermediği için kantitatif verilerde 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 3 grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kalitatif verilerde gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi veya Fisher's exact testi uygulandı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 3 yıllık sürede 1.867 çocuğun anti-HBs değerine ulaşılmıştır. 1.293 çocuğun anti-HBs değeri reaktif, 574 çocuğun anti-HBs değeri ise nonreaktif olarak değerlendirilmiştir. Dört çocuğun anti-HBs değerinin 31,7-408,4 (47,0 \pm 180,8) arasında değiştiği, bunun yanında anti-HBc IgG değerlerinin reaktif, HBsAg değerlerinin ise nonreaktif olduğu belirlenmiştir. Yaşları 1-10 (6,5 \pm 3,8) arasında değişen bu 4 çocuğun hastalığı geçirip doğal yoldan bağışıklık kazandığı düşünülmüştür. Altı çocuğun HBsAg ve anti-HBc IgG değerleri reaktif olarak değerlendirilmiş ve kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu saptanmış-

tır. Yaşları 9-17 (14,0 \pm 3,6) arasında değişen bu 6 çocuğun HBV DNA düzeyleri 10²-10⁹ IU/mL arasında değişmektedir. Transaminazları normal sınırlarda olan bu hastaların, immün tolerans fazda olduğu düşünülmüştür.

Doğal bağışıklık ve kronik HBsAg taşıyıcılığı alt grupları dışında kalan toplam 1.857 çocuğun %69,4'ünün (n=1289) anti-HBs değeri reaktif, %30,6'sının (568) ise nonreaktif olduğu belirlenmiştir. Anti-HBs değeri reaktif ve nonreaktif olan gruplar **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve anti-HBs değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Erkeklerde saptanan anti-HBs değeri ortancasının 46,5 mIU/mL (8,5-204,8), kızlarda saptananın ise 23,3 (3,9-115,6) olduğu belirlenmiş ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Anti-HBs reaktivite durumunun yaşlara göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Anti-HBs değeri ortancası 0-5 yaş grubunda 116,8 mIU/mL (24,8-473,4); 6-11 yaş grubunda 14,2 mIU/mL (2,9-57,8); 12-17 yaş grubunda ise 14,5 mIU/mL (2,8-50,8) olarak saptanmıştır. Anti-HBs reaktivite oranı, 0-5 yaş grubunda %85,4; 6-11 yaş grubunda %56,1; 12-17 yaş grubunda ise %55,6 olarak gözlenmiştir. Anti-HBs değerinin ve anti-HBs reaktivite oranının en yüksek saptandığı grubun 0-5 yaş grubu olduğu belirlenmiş ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

Anti-HBs antikor yanıtının şiddetine göre gruplandırma yapıldığında (nonreaktif <10 mIU/mL; düşük düzeyde yanıt 10-99 mIU/mL; orta düzeyde yanıt 100-999 mIU/mL; yüksek düzeyde yanıt

TABLO 1: Anti-HBs değeri reaktif ve nonreaktif olan grupların karşılaştırılması.

	Toplam hasta sayısı n=1.857 (%)	Anti-HBs düzeyi <10 mIU/mL (n=568) (%)	Reaktif \geq 10 mIU/mL (n=1.289) (%)	p değeri
Erkek/kız	2,02	1,5	2,3	<0,001
Erkek	1.244 (66,9)	341 (60,1)	903 (70,1)	
Kız	613 (33,1)	227 (39,9)	386 (29,9)	
Yaş (yıl)*	6 (2-12)	10 (6-14)	4 (1-10)	<0,001
Anti-HBs düzeyi (mIU/mL)*	34,2 (6,4-174,6)	2,5 (0,9-5,4)	88,9 (30,5-342,9)	<0,001

*Ortanca (25. persentil-75. persentil).

TABLO 2: Anti-HBs reaktivite durumunun yaşlara göre dağılımı.

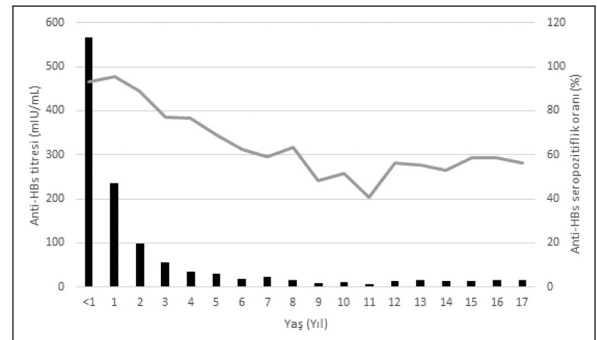
Yaş	Hasta sayısı	Anti-HBs pozitifliği n (%)	Anti-HBs değeri (mIU/mL)*	Anti-HBs değerlerinin dağılımı			
				<10 mIU/mL n (%)	10-99 mIU/mL n (%)	100-999 mIU/mL n (%)	≥1.000 mIU/mL n (%)
0-5 yaş	851	727 (85,4)	116,8 (24,8 -473,4)	124 (14,6)	274 (32,2)	337 (39,6)	116 (13,6)
<12 ay	158	147 (93,0)	566,3 (158,8-1000,0)	11 (7,0)	17 (10,8)	75 (47,5)	55 (34,8)
1 yaş	206	197 (95,6)	236,6 (68,6-767,1)	9 (4,4)	55 (26,7)	101 (49,0)	41 (19,9)
2 yaş	145	129 (89,0)	98,1 (35,7-369,7)	16 (11,0)	57 (39,3)	62 (42,8)	10 (6,9)
3 yaş	110	85 (77,3)	57,0 (12,0-168,3)	25 (22,7)	41 (37,3)	41 (37,3)	3 (2,7)
4 yaş	115	88 (76,5)	34,7 (12,0-123,9)	27 (23,5)	52 (45,2)	32 (27,8)	4 (3,5)
5 yaş	117	81 (69,2)	29,2 (8,1-99,5)	36 (30,8)	52 (44,4)	26 (22,2)	3 (2,6)
6-11 yaş	513	288 (56,1)	14,2 (2,9-57,8)	225 (43,9)	215 (41,9)	66 (12,9)	7 (1,4)
6 yaş	136	85 (62,5)	19,2 (4,4-60,7)	51 (37,5)	63 (46,3)	21 (15,4)	1 (0,7)
7 yaş	98	58 (59,2)	23,0 (3,8-74,8)	40 (40,8)	44 (44,9)	13 (13,3)	1 (1,0)
8 yaş	88	56 (63,6)	15,7 (4,4-68,8)	32 (36,4)	45 (51,1)	11 (12,5)	-
9 yaş	52	25 (48,1)	7,9 (2,0-41,3)	27 (51,9)	20 (38,5)	5 (9,6)	-
10 yaş	68	35 (51,5)	10,8 (1,9-43,3)	33 (48,5)	23 (33,8)	9 (13,2)	3 (4,4)
11 yaş	71	29 (40,8)	6,5 (0,9-33,9)	42 (59,2)	20 (28,2)	7 (9,9)	2 (2,8)
12-17 yaş	493	274 (55,6)	14,5 (2,8-50,8)	219 (44,4)	190 (38,5)	64 (13,0)	20 (4,1)
12 yaş	80	45 (56,3)	14,7 (3,6-43,9)	35 (43,8)	35 (43,8)	9 (11,3)	1 (1,3)
13 yaş	65	36 (55,4)	16,9 (1,8-55,0)	29 (44,6)	23 (35,4)	10 (15,4)	3 (4,6)
14 yaş	87	46 (52,9)	14,0 (2,9-55,8)	41 (47,1)	31 (35,6)	12 (13,8)	3 (3,4)
15 yaş	85	50 (58,8)	14,5 (2,6-36,5)	35 (41,2)	41 (48,2)	6 (7,1)	3 (3,5)
16 yaş	89	48 (53,9)	16,7 (3,1-53,5)	41 (46,1)	28 (31,5)	15 (16,9)	5 (5,6)
17 yaş	87	49 (56,3)	15,6 (2,2-74,7)	38 (43,7)	32 (36,8)	12 (13,8)	5 (5,7)

*Ortanca (25. persentil-75. persentil).

≥1.000 mIU/mL) yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). 0-5 yaş grubunda nonreaktif ve düşük düzeyde yanıt gruplarının oranlarının, diğer yaş gruplarına göre düşük olduğu, orta ve yüksek düzeyde yanıt gruplarının oranlarının ise diğer yaş gruplarına göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Anti-HBs titrelerinin ve anti-HBs seropozitiflik oranlarının yaşa göre değişimi **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmanın yapıldığı 3 yıllık sürede 1.867 çocuğun anti-HBs değerine ulaşılmış olup, doğal bağışıklık oranının %0,2 olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde farklı bir çalışmada da bebeklik döneminde, primer aşılması tamamlanan çocukların %1,1'inin hastalığı geçirerek, anti-HBc IgG pozitifliği geliştirdiği gösterilmiştir.¹ Aşılama programları sonrası çocuklardaki anti-HBc IgG pozitiflik oranlarının %1'lerin altına düştüğü farklı çalışmalarda belirtilmiştir.^{14,15} Kronik

**ŞEKİL 1:** Anti-HBs titrelerinin ve anti-HBs seropozitiflik oranlarının yaşa göre değişim grafiği.

HBsAg taşıyıcılığının çalışmamızda %0,3 olduğu saptanmıştır. Farklı çalışmalarda da bebeklik döneminde primer aşılama uygulanan kişilerde, HBsAg pozitifliği prevalansının %0,5-1,2 arasında değiştiği gösterilmiştir.^{1,16-19} Buna rağmen aşılama ile çocukluk çağı erken bulaşının önüne geçilmesi, kronik HBV enfeksiyonu oranlarının belirgin şekilde azalmasına neden olmuştur.¹⁹ Kronik HBsAg taşıyıcısı

olan hastalarımızın, aşılardan hemen sonraki anti-HBs düzeylerini ve HBV'ye maruz kaldıkları zamanı bilemediğimiz için kronik HBV enfeksiyonuna neden olan bulaşın, aşı başarısızlığına mı bağlı olduğu yoksa aşı sonrası gelişen serokonversiyona rağmen oluşan bir enfeksiyon mu olduğu konusunda yorum yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızda, anti-HBs değeri ≥ 10 mIU/mL olan hastaların oranı %69,4 iken, anti-HBs değeri < 10 mIU/mL olan hastaların oranı ise %30,6 olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Bebeklik döneminde rutin HBV aşılması yapılan çocuklarda, immün yanıt oranlarının değerlendirildiği farklı çalışmalarda da anti-HBs reaktivite oranlarının %53,5-75,3 arasında değiştiği gösterilmiştir.^{4,20-24} Farklı oranların gözlenmesinde ülkelerin HBV açısından endemisite statülerindeki, ilk aşılama yaşındaki, aşılama programları çizelgesindeki, aşı tipindeki (plazma bazlı ve rekombinant), uygulanan doz miktarındaki, doz sayısındaki ve uygulama yolundaki farklılıkların etkili olduğu düşünülmektedir.^{1,4,25,26} İmmüsupresyon ve obezite gibi ek faktörlerin de hem anti-HBs reaktivite oranlarını hem de anti-HBs titre değerlerini etkileyebileceği bildirilmiştir.^{1,4,20,27}

Çalışmamızda, anti-HBs için reaktif ve nonreaktif olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Erkek/kız oranı nonreaktif olan grupta 1,5 iken, reaktif olan grupta 2,3 olarak belirlenmiştir ($p < 0,001$). Buna paralel olarak çalışmamızda, anti-HBs değeri erkeklerde kızlardan daha yüksek bulunmuştur (46,5 mIU/mL vs. 23,3 mIU/mL, $p < 0,001$). Cinsiyetin anti-HBs titresine ilişkin literatür verileri ilişkilidir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde erkeklerdeki anti-HBs reaktivite oranının, kadınlara göre daha yüksek olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir.⁸ Adölesanların değerlendiril-

dirildiği farklı bir çalışmada ise kızlardaki anti-HBs seropozitiflik oranının, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Kızların farklı aşılamalara erkeklerden daha iyi immün yanıt oluşturduğu ve bunun cinsiyet hormonlarının immün sistem üzerindeki farklı etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tıp öğrencileri üzerinde yapılan geniş kohortlu (toplam 5.291 öğrenci, erkek/kız: 1.812/3.479) bir çalışmada, özellikle 1 yaşından sonra HBV aşılması yapılan kızlarda antikor titreleri erkeklere oranla yüksek (1,2 kat, $p = 0,0023$) bulunmuştur.²⁸

Çalışmamızda, anti-HBs değeri reaktif ve nonreaktif olan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Reaktif grubun daha küçük hastalardan oluştuğu (4 yaş vs. 10 yaş) bulunmuştur. Bebeklik döneminde 3 doz aşılması yapılmış 15 yaşından küçük 1.526 çocukta yapılan kesitsel bir çalışmada da benzer şekilde reaktif grubun yaş ortalaması ($7,8 \pm 4,3$ yıl) nonreaktif gruba göre ($8,8 \pm 3,7$ yıl) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).⁴

Çalışmamızda en yüksek ortanca anti-HBs değeri 0-5 yaş grubunda saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 1). Anti-HBs reaktivite oranı da en yüksek (%85,4) bu yaş grubunda olup, yaş ilerledikçe azalarak 12-17 yaş grubunda %55,6'ya gerilemiştir. Birçok farklı çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte hem anti-HBs titrelerinin hem de anti-HBs reaktivite oranlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.^{4,5,7,8,12,19,29-31} Ülkemizde yapılan çalışmalarda, anti-HBs reaktivite oranlarının %55,7-83,1 arasında değiştiği gösterilmiş, oranların aşından 5 yıl sonra %74,7-89,1; 10 yıl sonra %58,8-75,4 ve 15 yıl sonra ise %44,0-85,1 arasında saptandığı vurgulanmıştır (Tablo 3).^{21-24,30,31} Bagheri-Jamebozorgi ve ark. anti-HBs titresinin birincil aşılamanın tamamlanmasından 1 ay sonra zirveye çıktığı

TABLO 3: Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda saptanan anti-HBs reaktivite oranları.

Kaynak no	Çalışmanın yapıldığı yıl	Hasta popülasyonu (n)	Anti-HBs reaktivite oranı (%)			
			0-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	Toplam
21	2020	377	80,0	66,3	60,0	63,9
24	2017	7.193	58,8	85,1	75,3	22
22	2017	208	74,7	59,7	54,2	68,3
23	2009	307		58,9	44,0	55,7

ğını, anti-HBs reaktivite oranının ve ortalama anti-HBs düzeyinin 5 yıl sonra %81,5 ve 206±354 mIU/mL, 10 yıl sonra %47,9 ve 68,1±147,6 mIU/mL, 20 yıl sonra ise %37,0 ve 55,4±77,0 mIU/mL olduğunu bildirmiştir.⁸ Konuyla ilgili yapılan bir metaanaliz ve sistematik derlemede, aşılama 5-20 yıl sonra anti-HBs pozitiflik (>10 mIU/mL) oranlarının giderek düştüğü, bazı serilerde %25'in altında değerlerin bildirildiği ve maternal taşıyıcılık durumunun, aşı dozunun ve primer aşılamanın son dozu ile bir önceki dozu arasındaki sürenin anti-HBs persistansı üzerinde belirleyici olduğu bildirilmiştir.^{7,12} Çocukluk döneminde, HBV aşısı ile birincil bağışıklama yapılan kişilerin %60'ının en az 22 yıl sonra anti-HBs değerinin reaktif olduğu gösterilmiştir.³² Çalışmamızda da yaş arttıkça anti-HBs reaktivite oranlarında saptanan düşüşe rağmen bu oranın, 17 yaşında %56,3 olduğu gözlenmiştir. Azalan antikor yanıtlarına rağmen yine de aşılama yılları sonra kronik HBV enfeksiyonlarının önlenmesinde HBV aşılamanın etkinliği oldukça yüksektir.⁶

Çalışmamızda yaş arttıkça anti-HBs <10 mIU/mL olan hastalar artarken, 100-999 mIU/mL olan hastaların sayısı azalmaktadır (Tablo 2, Şekil 1). Benzer şekilde yaş arttıkça anti-HBs değeri ≥100 mIU/mL olan grubun oranının azaldığı, tam tersi olarak <100 mIU/mL olan grubun oranının ise arttığı bildirilmiştir.^{4,8} Bebeklik döneminde, primer aşılama uygulanan ergenlerin aşılama 15-17 yıl sonra %41,8'inde anti-HBs reaktivitesi saptanmıştır. Aynı çalışmada, ergenlerin %48,6'sında düşük anti-HBs titresi (10-100 mIU/mL), %36,4'ünde orta anti-HBs titresi (100-1.000 mIU/mL), %14,8'inde ise yüksek anti-HBs titresi (≥1.000 mIU/mL) belirlenmiştir.¹ Çalışmamızda da benzer şekilde anti-HBs titresi 12-17 yaş grubundakilerin %44,4'ünde <10 mIU/mL (non-reaktif), %38,5'inde 10-99 mIU/mL (düşük düzeyde yanıt), %13,0'ında 100-999 mIU/mL (orta düzeyde yanıt) ve %4,1'inde ise ≥1.000 mIU/mL (yüksek düzeyde yanıt) olarak bulunmuştur.

Hepatit B aşısının, immünolojik hafızayı indüklediği böylece hafıza B hücrelerinin çoğalmasına ve farklılaşmasına neden olduğu bilinmektedir.¹³ Böylece anti-HBs titresi 10 mIU/mL'nin altına düşse bile HBsAg'ye yeniden maruz kalma durumunda hızlı ve güçlü bir anamnestik bağışıklık tepkisinin oluşma-

sına neden olmaktadır.¹³ Bu nedenle aşılama 5-20 yıl sonra hatırlatma dozlarının uygulanmasının, bu anamnestik tepkinin artırılmasında etkili olacağı bildirilmektedir.^{1,12,13} Ancak rapel doz ihtiyacı gerekliliği konusunda tartışmalar hâlâ devam etmektedir.⁷ Rutin aşılama yapılmış, başka açılardan sağlıklı ve bağışıklık sorunu olmayan kişilerde, hatırlatıcı doz yapmayı rutin olarak önermek için yeterli veri yoktur.¹³ Hatırlatma dozunun primer aşılama yapılmış anti-HBs nonreaktif hastaların büyük çoğunluğunda, güçlü bir anamnestik immün yanıt oluşturduğu ve özellikle orta-yüksek endemisiteye sahip bölgelerde ergen ve erişkinlerde yapılabileceği bildirilmiştir.¹ HBV aşılamanın uzun dönem koruyuculuğunu ve hatırlatıcı dozun klinik etkisini değerlendirmeye yönelik uzun süreli ve geniş örneklemli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Anti-HBs seropozitifliğindeki kronolojik değişikliklerin ve bunların klinik önemini tam olarak anlaşılması, HBV endemik bölgelerde aşılama ve rapel doz uygulamalarıyla ilgili farklı algoritmalar geliştirilmesine olanak verebilir.^{12,13}

Retrospektif planlama, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve çalışmaya dâhil edilen hastaların komorbiditelerinin bilinmemesi (aşı yanıtlarını etkileme potansiyeli olan kronik hastalıkların varlığı açısından) çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bir başka kısıtlılık ise hastaların aşılama geçmişlerinin sorgulanamamış olmasıdır. Ancak ülkemizde uygulanan HBV aşılama hızının oldukça yüksek olduğu ve bu oranın 2019 yılında %98'lere ulaştığı bilinmektedir.¹⁰ Bizim de çalışmamızda saptadığımız erken dönem anti-HBs seropozitiflik oranındaki belirgin yüksekliğin, incelediğimiz mevcut hasta grubunun aşılama bağıyla olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

Yüksek aşılama oranlarına ulaşılan rutin HBV aşılama programının uygulandığı dönemde doğan çocukların önemli bir kısmında, zaman içinde anti-HBs seviyelerinde düşüş olmakta ve en düşük seviyelere ergenlik döneminde ulaşılmaktadır. Buna rağmen doğal bağışıklık kazanan ya da kronik taşıyıcı olan hasta sayısı çok azdır. Bu durum, aşılamanın anti-HBs titrelere düşse dahi uzun vadede HBV enfeksi-

yonlarına karşı koruma sağladığını göstermektedir. Primer aşılamanın klinik hastalığa karşı uzun vadeli (örneğin erişkinlik dönemindeki) etkinliğini değerlendirmek ve rapel uygulamasının gerekli olup olmadığı konusunda daha fazla bilgi sahibi olmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş, Alev Çetin Duran; **Tasarım:** Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş; **Denetleme/ Danışmanlık:** Ersin Gümüş, Alev Çetin Duran; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba Kula Atik, Alev Çetin Duran; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş; **Kaynak Taraması:** Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş, Alev Çetin Duran; **Makalenin Yazımı:** Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş; **Eleştirel İnceleme:** Ersin Gümüş, Alev Çetin Duran; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tuğba Kula Atik, Alev Çetin Duran; **Malzemeler:** Tuğba Kula Atik, Ersin Gümüş.

KAYNAKLAR

1. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):909-15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. World Health Organization. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. [Link]
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2017. [Link]
4. He F, Ma YJ, Zhou TY, Duan JC, Wang JF, Ji YL, et al. The serum anti-HBs level among children who received routine hepatitis B vaccination during infancy in Mianyang city, China: A Cross-Sectional Study. *Viral Immunol.* 2016;29(1):40-8. [Crossref] [PubMed]
5. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykın S, Kılıç G, Tamay Z, et al. Evaluation of serological status of children following Hepatitis B vaccination during infancy. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(1):47-56. [Link]
6. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):881-5. [Crossref] [PubMed]
7. Bassal R, Markovich MP, Weil M, Shinar E, Carmeli Y, Dan M, et al. Prevalence of anti-hepatitis B surface antibodies among children and adolescents vaccinated in infancy and effect of booster dose administered within a pilot study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(14):2890-5. [Crossref] [PubMed]
8. Bagheri-Jamebozorgi M, Keshavarz J, Nemati M, Mohammadi-Hosainabad S, Rezayati MT, Nejad-Ghaderi M, et al. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3731-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. [Erişim tarihi: 13 Mart 2017]. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 2009/17 [Son güncelleme tarihi: Ekim 2011]. Erişim linki: [Link]
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. 1102. Fersa Matbaacılık; Ankara: 2018. [Link]
11. Karatekin G, Kiliç M, Öksüz BG, Iğde M. Hepatitis B seroprevalence in children and women and the impact of the hepatitis B vaccination program in the Black Sea Region of Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(12):960-5. [Crossref] [PubMed]
12. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):307-13. [Crossref] [PubMed]
13. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD008256. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1287-93. [Crossref] [PubMed]
15. Karaoglu L, Pehlivan E, Gunes G, Genc M, Tekerekoglu SM, Ercan C, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccination in children aged 1-3 years in Malatya, Turkey. *New Microbiol.* 2003;26(4):311-9. [PubMed]
16. Lin X, Yang J, Lu H, Zhou Y, Zhou G, Wu H, et al. Minimization of hepatitis B infection among children in Jiangsu, China, 12years after integration of hepatitis B vaccine into the expanded program on immunization. *Vaccine.* 2016;34(51):6458-63. [Crossref] [PubMed]
17. Zhou Y, He H, Deng X, Yan R, Tang X, Xie S, et al. Significant reduction in notification and seroprevalence rates of hepatitis B virus infection among the population of Zhejiang Province, China, aged between 1 and 29years from 2006 to 2014. *Vaccine.* 2017;35(34):4355-61. [Crossref] [PubMed]
18. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdazadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine.* 2010;28(3):623-31. [Crossref] [PubMed]

19. Chang YC, Wang JH, Chen YS, Lin JS, Cheng CF, Chu CH. Hepatitis B virus vaccination booster does not provide additional protection in adolescents: a cross-sectional school-based study. *BMC Public Health*. 2014;14:991. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Baranowska-Nowak M, Iwańczak B, Szczepanik M, Banasiuk M, Dembiński Ł, Karolewska-Bochenek K, et al. Immune response to hepatitis B vaccination in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):144-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Deveci U, Acar U. Çocuk gastroenteroloji kliniğimizde endoskopi yapılan hastalarda hepatit B virüsü, hepatit C virüsü ve insan immünyetmezlik virüsü seroprevalansı [Seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in children undergoing endoscopy in our pediatric gastroenterology clinic]. *J Pediatr Inf*. 2020;14(1):5-8. [[Crossref](#)]
22. Duran F, Kaya A, Zararsız A, Şahin İO, Aldemir BA, Kekeç Bostancı P, et al. Hastanemize başvuran 0-18 yaş arası çocuklarda hepatit B, hepatit C ve hepatit D seroprevalansı [Seroprevalance of hepatitis B, hepatitis C and hepatitis D in children between 0-18 years of age attending to our hospital]. *J Pediatr Inf*. 2017;11:1-6. [[Crossref](#)]
23. Üstün C, Basuguy E, Deveci U. Çocuk cerrahi polikliniğine başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı [Seroprevalance of hepatitis b and hepatitis c in children admitted to pediatric surgery policlinic]. *Nobel Med*. 2009;5(S1):4-9. [[Link](#)]
24. Altan H, Demirtaş S, Taş D, Budakoğlu İ. Ankara'da bir devlet hastanesine başvuran çocuklarda hepatit B seroprevalansının belirlenmesi [The evaluation of hepatitis B seroprevalance in children applied to a state hospital in Ankara]. *Ankara Med J*. 2017;17(1):1-8. [[Crossref](#)]
25. Chen Y, Lv H, Gu H, Cui F, Wang F, Yao J, et al. The effects of different dosage levels of hepatitis B vaccine as booster on anti-HBs-negative children 5-15 y after primary immunization; China, 2009-2010. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):498-504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Li J, Hu J, Liang X, Wang F, Li Y, Yuan ZA. Predictors of poor response after primary immunization of hepatitis B vaccines for infants and antibody seroprotection of booster in a metropolis of China. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(2):NP1457-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*. 2006;78(2):169-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, Anticoli S, Carsetti R, Zaffina S, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):327. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, Pan LL, Zhou HS, Gao Z, et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):482. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A, Külcü NU, Say A. Dokuz ay - 8 yaş arası çocuklarda Hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumları [Seroprevalance of hepatitis B and immunization status of children aged between 9 months - 8 years old]. *Çocuk Dergisi*. 2010;10(3):116-21. [[Link](#)]
31. Kaya A, Erbey MF, Okur M, Sal E, Üstyoğlu L, Bektaş MS. Van yöresinde 0-18 yaşları arasındaki çocuklarda Hepatit B virüsü seropozitifliği ve aşılama durumu [Hepatitis B virus seropositivity and vaccination for children aged 0-18 in the van region]. *J Pediatr Inf*. 2011;5(4):132-5. [[Crossref](#)]
32. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlbert D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200(9):1390-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]