

TOKAT İLİNDE ÇOCUKLARDA VE ERGENLERDE HEPATİT B PREVALANSI VE AŞILAMA PROGRAMININ ETKİSİ: RETROSPEKTİF EPİDEMİYOLOJİK BİR ÇALIŞMA

Erhan KARAASLAN

Dr. Öğr. Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Ünitesi

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Erhan Karaaslan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tokat / TURKEY

ORCHID ID: 0000-0001-6339-974X E-mail: drekaraaslan@gmail.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tokat ilinde çocuk ve ergenlerde hepatit B virüs (HBV)'nün serolojik belirteçlerinin epidemiyolojisini ve aşı programlarının son 9 yılda etkisini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009-Aralık 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Merkezi'ne başvuran 10175 çocuğun laboratuvar kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve e antijeni (HBeAg), Anti-HBs, Anti-HBe immünoglobulinler ve HBV DNA ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri dahil edildi.

Bulgular: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B yüzey antikorların (anti-HBs) genel prevalansı sırasıyla %2,0 ve %69,3 idi. HBsAg pozitifliği erkekler ve kızlar arasında anlamlı olarak farklı değildi, ancak 13 ila 18 yaş grubunda ve kırsal bölgelerde yaşayanlarda daha yaygındı. HBsAg pozitiflik eğilimi, 2012'den sonra anlamlı olarak azalmaya başladığı görüldü. Hepatit B zarf antikor (Anti-HBe) pozitif olgu sayısı hepatit B zarf antijeni (HBeAg) pozitif olgulara göre daha yaygındı (%67,6'a karşı %32,4). Daha yüksek alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerine sahip HBeAg pozitif hastalarda Hepatit B virüsü DNA daha yaygındı. Anti-HBs oranları 1-23 aylık yaş grubunda yükselmeye eğilimde iken, 2-6 yaş grubundan sonra azalma eğilimi gösterdi.

Sonuçlar: Tokat ilinde çocuklarda HBsAg prevalansında azalma vardı, ancak ergenlik döneminde HBsAg prevalansı halen yüksek idi.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B; epidemiyoloji, çocuklar; aşı; Türkiye

THE PREVALENCE OF HEPATITIS B IN ADOLESCENTS AND CHILDREN, AND THE IMPACT OF VACCINATION PROGRAM IN TOKAT PROVINCE: A RETROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the prevalence of hepatitis B virus (HBV) serologic markers in children and adolescents and the impact of the vaccination program over the last 9 years in Tokat province of Turkey.

Materials and Methods: The laboratory records of 10175 children were retrospectively evaluated in children who visited a tertiary hospital, Gaziosmanpasa University Medical Research Center, Tokat, Turkey, between January 2009 and December 2017. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and e antigen (HBeAg), Anti-HBs, Anti-HBe immunoglobulins and HBV DNA and aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) levels were included into the study.

Results: The overall prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies against hepatitis B surface antigen (anti-HBs) were 2.0%, and 69.3%, respectively. HBsAg-positivity was not significantly different between males and females, but it is more common in the 13- to 18-year age group, and in patients in rural areas. HBsAg positivity trend was significantly started to decline after 2012. Antibodies against hepatitis B e-antigen (Anti-HBe) positive infections were more common than those with hepatitis B e-antigen (HBeAg) positive infections (67,6% vs 342,4%). Hepatitis B virus DNA was more prevalent in HBeAg positive patients with higher alanine aminotransferase (ALT) levels. Anti-HBs was on a rising trend in the 1-23-month age group while it tended to decline after 2-6 years' age group.

Conclusions: There was a reduction of HBsAg prevalence in children, probably due to ongoing vaccination efforts.

Keywords: Hepatitis B; epidemiology; children; vaccination; Turkey

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), dünya çapında karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden biridir. Dünyada 2 milyardan fazla insan hepatit B virüsü ile karşılaşmış ve 350 milyon kişi kronik taşıyıcıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü, orta ve düşük gelirli ülkelerde 240 milyon kronik enfeksiyon olduğunu bildirmekte ve bu olguların yaklaşık 650 000' i siroz, hepatosellüler karsinom gibi kronik hepatit B komplikasyonlarından ölmektedir (2). Bu nedenle, ülke düzeyinde HBV'nin bulaşma yollarını kontrol etmek ve değerlendirmek için bölgesel ve

demografik özellikleri anlamak önemlidir. Ayrıca, HBV'nin küresel seroprevalans istatistikleri, her ülkenin mevcut durumunu, bağışıklamadaki değişiklikleri, diğer koruyucu politikaları ve HBV'nin epidemiyolojik durumunu açıklamada yetersiz kalabilir.

Hepatit B virüsü, kan veya serozal sıvıların parenteral ya da mukozal temas ile bulaşır. Yüksek endemik bölgelerde olguların çoğunluğu çocukluk döneminde enfekte olur. Yenidoğan ve bebeklik döneminde bulaşan hastalık kronikleşme eğilimi vardır. Maternal hepatit B enfeksiyonu olan yenidoğanların %90'ı, 1- 5 yaş arasında edinilen HBV enfeksiyonlarının %30-50'sinin kronik enfeksiyona dönüştüğü bildirilmiştir (3). Türkiye orta endemik bir ülke olup, hepatit B seroprevalansı, 1998 yılında uygulanan bağışıklama programı ile %20-40' tan %2-8'e kadar azalmıştır (4). Bununla birlikte, ülkenin batı kesiminde hepatit B prevalansının düşük, doğu ve güneydoğu bölgelerinde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5).

Bölgemizdeki çocuklarda hepatit B prevalansı ve aşılama programının sonuçları kapsamlı olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, 8 yıllık bir süre içinde Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma merkezinde toplanan verileri analiz ederek hepatit B prevalansını değerlendirmek ve hepatit B' ye karşı korunma stratejilerine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu geriye dönük kesitsel çalışma, çocuk ve ergenlerde HBV' nin serolojik belirteçlerinin prevalansını değerlendirmek amacıyla Ocak 2009 ile Aralık 2017 arasında istenen laboratuvar testlerin incelenmesi ile yapıldı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi polikliniklerine başvuran 0-18 yaş grubu hastaların tıbbi kayıtları hastane yönetim sisteminden alındı ve geriye dönük olarak incelendi. 1 IU/ L'nin üzerindeki HBsAg seviyeleri ve 10 IU/ L'nin üzerindeki anti-HBs seviyeleri pozitif olarak kabul edildi. Tüm kan örnekleri, enzim bazlı immunoassay yöntemi kullanılarak test edildi. HBV-DNA, gerçek zamanlı PCR (real-time PCR) ile kantitatif olarak değerlendirildi.

Olgular yaşlarına göre gruplandırıldı: bebekler (1-23 ay), okul öncesi (2-6 yaş), okul yaşı (7-12 yaş) ve ergenler (13-18 yaş). Testler ayrıca cinsiyete ve yerleşime göre yapıldı. Sonuçlar ki-kare ve trend için ki-kare (chi-square for trend) testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Güven aralığı "Wilson" yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlandı ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak rapor edildi. Tüm istatistiksel analizler R-3.4.1 yazılımı (<http://www.r-project.org/>, Viyana, Avusturya) kullanılarak gerçekleştirildi.

SONUÇLAR

Hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) 10175 kayıttan, 4823 (%47,4) kız ve 5352 (%52,6) olgu erkek idi. Yaş dağılımı: 1-23 ay arasında ki olgular 888 (%8,7), 2745 (%27,1) olgu 2-6 yaş aralığında, 2569 (%25,2) olgu 6-12 yaş ve 3973 (%39) olgu 13-18 yaş arası idi.

Çalışma süresince toplam 205 HBsAg-pozitif test (%2,0) saptandı. Cinsiyet, yerleşim ve yaş gruplarına göre HBsAg reaktivite oranları Tablo 1'de sunulmaktadır. HBsAg pozitifliği erkeklerde %2,0 ve kızlarda %2,0 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HBsAg pozitiflik oranı kırsal bölgelerde %7,4, kentsel bölgelerde %1,3, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). HBsAg pozitiflik oranı 1-23 aylık bebeklerde %0,3, 2-6 yaş arası çocuklarda %0,6, 7-12 yaş arası çocuklarda %0,9 idi. Ancak 13-18 yaşlarındakilerde %4,0'ye yükseldiği gözlemlendi. Yaş ile HBsAg pozitifliğinin artma eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Doğum yılı 1998'den önce olanlarda HBsAg pozitifliği %4,6 iken 1998 yılından sonra doğanlarda %1,0 idi, arada istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

Anti-HBs için test edilen toplam vaka sayısı 6065 idi, bunun 4204'si (%69,3) anti-HBs pozitif bulundu. Anti-HBs reaktif olguların yaş ortalaması $9,3 \pm 6,1$ yıl ve anti-HBs negatif olguların yaş ortalaması $11,9 \pm 5,4$ yıl idi, aralarında anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Anti-HBs pozitifliği erkeklerde %69,8 ve kızlarda %68,8 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anti-HBs pozitiflik oranı kırsal bölgelerde %60,7, kentsel bölgelerde %70,7 idi, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Anti-HBs pozitiflik oranı 1-23 aylık bebeklerde %85,8, 2-6 yaş arası çocuklarda %78,3, 7-12 yaş arası çocuklarda %66,9, 13-18 yaşlarındakilerde %61,6'ye düştüğü gözlemlendi. Yaş ile anti-HBs pozitifliğinin azalma eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Doğum yılı 1998'den önce olanlarda anti-HBs pozitifliği %61,3 iken 1998 yılından sonra doğanlarda %73,5 idi, arada istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hepatit B virüs belirteçlerinin yaş, cinsiyet, yerleşim ve doğum yıl durumuna göre dağılımı

	HBsAg (+), Anti-HBs (-)			HBsAg (-), Anti-HBs (+)		
	n/N(%)	%95 CI	p	n/N(%)	%95CI	p
Cinsiyet						
Kız	98 / 4823 (2,0)	1,6-2,4	0,9	2017/2931(6,8)	67,1-70,5	0,4
Erkek	107 / 5352 (2,0)	1,6-2,4		2187/3134(6,9)	68,1-71,4	
Yerleşim						
Kırsal	85 / 1148 (7,4)	5,9-9,0	<0,001	503/829(60,7)	57,2-64,0	<0,001
Kent	120 / 9027 (1,3)	1,1-1,6		3701/5236(70,7)	69,4-71,9	
Doğum Yılı						
1998 Öncesi	131/2848 (4,6)	3,7-5,4	<0,001	1282/2092(61,8)	60,7-64,9	<0,001
1998 Sonrası	74/7327 (1,0)	0,7-1,3		2922/3973(73,5)	72,1-74,9	
Yaş Grupları						
1-23 Ay	3 / 888 (0,3)	0,06-0,9	<0,001*	647/754(85,8)	83,1-88,2	<0,001*
2-6 Yıl	18 / 2745 (0,7)	0,3-1,0		981/1253(78,3)	75,9-80,5	
7-12 Yıl	24 / 2569 (0,9)	0,6-1,4		940/1404(66,9)	64,4-69,4	
13-18 Yıl	160 / 3973 (4,0)	3,4-4,7		1636/2654(61,6)	59,8-63,5	
Toplam	205 / 10175 (2,0)	1,7-2,3		4204/6065(69,3)	68,1-70,5	

*trend için ki-kare testi

HBsAg seropozitiflik oranları 2009- 2012 yılına arasında %2,4 civarında seyretti, ancak 2012 yılında %3,6' e kadar çıktığı görüldü. Sonraki yıllarda, seroprevalans hızı kademeli olarak 2012 yılında %3,6'ten, 2017'de %0,9'e gerilediği gözlemlendi, HBsAg pozitiflik düşüş eğilimi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). 1-23 aylık bebekler arasında 2009 yılında %1,4 olan oran 2017 yılında %0' a düştüğü görüldü, 2-6 yaş arasındaki vakalarda 2012 yılında %1,6 ya kadar yükseldiği ve daha sonraki yıllarda kademeli olarak azalarak %0' a kadar gerilediği bulundu Her iki HBsAg görülme sıklığında düşüş eğilimi anlamlı idi.13-18 yaş grubu aralığında 2012 yılında en yüksek değere ulaşarak %6,6 ya çıktığı ve sonraki yıllarda anlamlı düşüş eğilimiyle 2016 yılında %1,7 ye kadar düştüğü gözlemlendi. HBsAg seropozitiflik trendleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2: Yaş gruplarına göre 2009-2017 yılları arasında HBsAg pozitiflik eğilimleri (%)

Yıllar	1-23 Ay	2-6 Yaş	7-12 Yaş	13-18 Yaş	Toplam
2009	1,4	1,2	1,1	4,4	2,4
2010	0,7	1,0	0,6	4,4	2,3
2011	0	1,4	1,8	3,6	2,3
2012	0	1,6	1,9	6,6	3,6
2013	0	0,7	0,8	5,6	2,9
2014	0	0,6	0,4	3,5	1,7
2015	0	0,3	0,9	2,6	1,3
2016	0	0	0,6	1,7	0,8
2017	0	0	0,5	3,3	0,9
p*	<0,05	<0,05	0,2	<0,05	<0,001

*ki-kare için trend testi

Hasta dosyalarında elde edilen bazı risk faktörleri Tablo 3'te verilmiştir. Buna göre sadece annesinde HBsAg pozitifliği %10,7, sadece babasında HBsAg pozitifliği %1,5, annesi ve bir kardeşi HBsAg pozitifliği %14,1, sadece kardeş HBsAg pozitifliği %16 iken evde yaşayan tüm bireylerin HBsAg pozitifliği %3,9 idi. Bir ameliyat öyküsü olanlarda HBsAg pozitifliği %5,4, dış çektirme öyküsü %0,5, kan transfüzyonu öyküsü %1,5 iken cinsel temas öyküsü %0,5 idi. Hastaların %37,6 sında herhangi bir risk faktörü bulunmadı.

154

Tablo 3: HBsAg pozitifliği için diğer risk faktörleri

Risk Faktörleri	n	%
Sadece Anne HBsAg pozitif	22	10,7
Sadece Baba HbsAg Pozitif	3	1,5
Sadece Kardeş Pozitif	33	16,1
Baba- Kardeş	10	4,9
Anne- Kardeş	29	14,1
Tüm Evde yaşayanlar	8	3,9
Akraba pozitif	2	1,0
Ameliyat Öyküsü	11	5,4
Dış Çektirme	1	0,5
Cinsel Temas	1	0,5
Kan Transfüzyonu	3	1,5
Risk Bulunamadı	77	37,6

Çalışma süresince HBeAg ve anti-HBe, HBsAg reaktif olan 173 vakada test edildiği görüldü. Anti-HBe pozitifliği %32,4, HBeAg pozitifliği %67,6 idi. HBeAg pozitif çocukların yaş ortalaması $14,1 \pm 4,0$ yıl, anti-HBe pozitif çocukların yaş ortalaması $14,2 \pm 4,4$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak fark yoktu ($p: 0,3$). Her iki grupta da cinsiyet oranlarında fark yoktu ($p: 0,1$). HBV DNA, 151 vakada test edildi. HBeAg pozitif olgularda 99 olgu HBV DNA için pozitif, anti-HBe pozitif olgularda 52 olgu HBV DNA için pozitif. HBeAg pozitif olgularda alanin aminotransferaz (ALT) ortalama serum düzeyleri anti-HBe pozitif bireylerden daha yüksekti ($p<0,05$). HBeAg ve anti-HBe pozitif enfeksiyonların demografik ve laboratuvar analiz sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: HBeAg ve anti-HBe immünoglobulin pozitif vakaların demografik ve laboratuvar özellikleri.

	HBeAg (+)	Anti-HBe (+)	p
Yaş (n:117/ 56; yıl, ortalama $\pm$ SD)	$14,1 \pm 4,0$	$14,2 \pm 4,4$	0,3
Cinsiyet (kız/ erkek; n:79 / 94)	%49,6 / %50,4	%7,5 / %62,5	0,1
ALT (n:104/ 53; IU mL-1; ortalama $\pm$ SD)	$54,9 \pm 54,9$	$44,9 \pm 56,1$	<0,05
AST (n:104/ 52; IU mL-1; ortalama $\pm$ SD)	$41,3 \pm 35,3$	$34,7 \pm 23,3$	0,2
HBV DNA (n:104/ 62; IU mL-1, ortalama)	$5,4 \times 10^8$	$1,1 \times 10^8$	<0,05

155

Tartışma

Bu çalışmanın ana bulguları, Tokat İl'inde çocuk ve ergenlerde HBsAg pozitifliğinin genel prevalansının %2,0 olmasıdır. Kırsal bölgelerdeki HBsAg prevalansı (%7,4) kentsel bölgelerdekinden (%1,3) anlamlı derecede yüksek bulundu. Bebeklerde prevalansı (1-23 aylık yaş grubu) %0,3 idi. HBsAg prevalansı ergenlerde düşüş eğilimine sahipti; fakat ergenlerde genel prevalans hala yüksekti (%4,0). Anti-HBs pozitiflik oranları, 1998 yılından önce doğanlarda ve kırsal bölgelerde daha düşüktü ve yaş ile azalmakta idi.

Epidemiyolojik çalışmalar hepatit B enfeksiyonlarının hızının hem dünyada hem de Türkiye'de azaldığını göstermektedir. Bir meta-analizde, 1980 ve 2007 yılları arasında 27 yıllık bir süre boyunca yayınlanan viral hepatit çalışmaları incelenmiş, dünya çapında kronik HBV enfeksiyon oranlarının 1990-2005 döneminde azaldığını gösterilmiştir. Bununla birlikte, HBV enfeksiyonları dünya çapında tam olarak çözülmemiştir. 1990 ila 2005 yılları arasında Güney Doğu Asya'da HBsAg prevalansında bir artış olduğu, ancak aynı dönemde Tropikal Latin Amerika, Sahra Altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika gibi diğer bölgelerdeki HBsAg

prevalansının azaldığı bildirilmiştir (1). Bu düşüşe rağmen, Türkiye hala orta endemik ülkeler arasındadır (4).

Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalar, HBsAg pozitifliğinin özellikle HBV öncesi aşılama döneminde yüksek olduğunu göstermiştir, bu oranlar yaygın aşılama programının başlangıcı ile belirgin bir şekilde azalmıştır; ancak seropozitifliğin yüksek olduğu ve aşılama oranlarının nispeten düşük olduğu bölgelerde sorun hala devam etmektedir (4). Ülke çapında yürütülen bir aşı öncesi çalışma, 25 yaşın altındaki bireylerde HBsAg prevalansının yaklaşık %5 olduğunu göstermiştir (6). 1998'den sonra yapılan çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranlarının kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir (5). Bu çalışma süresince %2,0 oranında genel HBsAg-pozitiflik oranı saptadık. HBsAg pozitiflik oranları 2012'den bu yana azalmakta ve 2017 yılında %0,9'e düştüğü gözlenmiştir ($p < 0,001$), ayrıca genel hepatit B aşı programından önce doğanlarda belirgin şekilde HBsAg pozitifliği yüksek idi.

Bildirim verileri analizlerinde 1996-2005 yılları arasındaki yenidoğan grubunda bile akut HBV enfeksiyonlarının bildirildiğini göstermiştir. Buna göre, HBV enfeksiyonları 1-4 yaş grubundan kademeli olarak artmaya başlamış ve 15-24 yaş grubundaki en yüksek seviyeye ulaşmıştır (7). Bununla birlikte, bebeklerde HBV enfeksiyonu raporları 2005-2012 yılları arasındaki bildirimlerde neredeyse sıfır seviyesine gerilemiş ve benzer şekilde 1-4 ve 5-9 yaş grubundaki olgular anlamlı olarak azalmıştır (5). Ülkenin daha gelişmiş bir bölgesinde, HBsAg seroprevalansı 20 yaşın altındaki bireylerde %2,8 olarak bulunmuştur (8). Güneydoğu illerinden birinde hepatit B ile ilgili bir çalışma, 2010 yılında çocuklarda HBsAg pozitifliği %8,1 olarak bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda, 1-23 aylık yaş grubunda taşıyıcı oran %0,3 benzer şekilde 2-6 yaş grubunda %0,7 ve 7-12 yaş grubunda %0,9 olarak bulundu. Fakat, 13-18 yaş grubunda gözlenen önemli düşüslere rağmen, genel prevalans hala %4,0 ile yüksekti.

Enfekte anneden bebeğe bulaşma, Türkiye'nin bazı bölgelerinde hala enfeksiyon kaynağıdır (4). Kronik HBV taşıyıcı anneler virüsü genellikle perinatal dönemde bebeklerine bulaştırırlar. Özellikle, HBsAg ve HBeAg-pozitif kronik taşıyıcı anneden bebeğe bulaşma riski %70-90'dır ve sadece HBsAg pozitif ise, doğum sonrası immün profilaksisi olmadığında bulaştırma oranı yaklaşık %10'dur (10). Bu problem özellikle hamilelik sırasında HBsAg-pozitif gebeliklerin saptanamaması ve bebeklerin doğuştan aşılanamaması ile ilgilidir (4). Bu çalışmada, HBsAg pozitifliği, 2009 yılında 1-23 aylık çocuklarda %1,4 iken, 2017 yılında %0'a düşmüştür, buna göre enfekte annelerin bebeklerinde korunma önlemleri bölgemizde zamanında ve yeterli olarak uygulandığı anlaşılmaktadır.

Hepatit B virüsünün yatay bulaş'ı, orta endemik bölgelerde yaygındır. HBV bulaş'ının çoğunluğu çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde gerçekleşir ve geç çocukluk evresinde

HBV seroprevalansı erişkinlerde görülen orana yakındır (3). Türkiye'nin orta endemik bölgelerinde cinsel olmayan yakın temas ile yatay geçiş yaygın olarak bildirilmiştir (11). 2000 yılında yapılan ileriye dönük bir çalışmada, ergenlik döneminde HBsAg pozitifliği %6 olarak gözlenmiştir (12). Çalışmamızda HBsAg taşıyıcılarının prevalansının her yıl büyük yaş gruplarına doğru değiştiği gözlenmiştir; 2009-2012 yılları arasında 13-18 yaş grubunda %2,4-3,6 seviyelerde gözlemlendi, ancak bu oranlar sonraki yıllarda sürekli olarak azalarak 2017 yılında %0,9'ye gerilediği görüldü.

Türkiye'de yetişkinler arasında yapılan çalışmalar, HBsAg pozitiflik oranlarının erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermektedir (13). Bazı çalışmalarda çocuklarda benzer bulgular bildirilmiştir. Bir çalışmada erkeklerde daha yüksek HBsAg-pozitiflik oranları bulunmuştur (14). Başka bir çalışma ise erkekler ve kızlar arasında hiçbir fark bulmamıştır (6). Çalışmamızda, erkek ve kızlar arasında HBsAg-pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Büyük ailenin birlikte yaşadığı, mutfak ve diğer eşyalarının paylaşıldığı küçük evlerde yaşandığı, kalabalık koşullar nedeniyle çoğu bulaşıcı enfeksiyonun kırsal bölgelerde yaygın olduğu bilinmektedir. Ülkemizde HBsAg seropozitifliği, 1995 yılında kırsal bölgelerde daha yaygındı (6). Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde dört ilde kırsal ve kentsel bölgelerde 2004 yılında HBsAg seroprevalansı araştırılmış ve HBsAg prevalansını erişkinlerde kırsal alanlarda %8,2, kentsel bölgelerde %6,2 olarak bulmuştur (15). Bir batı ilinde hepatit B taşıyıcılarının prevalansını araştıran bir çalışmada, kentsel alanlarda HBsAg taşıyıcıların oranı %2,85, kırsal alanlarda %2,6'dır (16). Bu çalışmada kırsal alanlardaki seropozitiflik, kentsel alanlardan daha yüksek bulunmuştur.

HBV'nin orta derecede endemik olduğu Türkiye gibi ülkelerde, non parenteral bulaşma daha yaygındır (1). Olgularımızın toplam %51,2 'sinde ev halkından en az birinde HBsAg pozitifliği vardı. Özellikle endemik bölgelerde aile üyeleri arasında HBV enfeksiyonunun yayılmasında yatay geçişin yanı sıra dikey geçişin önemi bildirilmiştir. İncelenen aile üyeleri arasında annelerin %10'i, babaların %1,5'ü, kardeşlerin %16,1'i HBsAg pozitif idi; sonuçlar, HBV enfeksiyonunun açık bir aile içi yayılmasını göstermektedir. Tıp literatüründe, birçok çalışmada kronik hepatit B' li olgularda aile içi HBV enfeksiyon oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ülkemizin Doğu Anadolu bölgesinden bir çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiş, bu da ülkemizde HBV enfeksiyonunun kazanılmasında aile içi bulaşın hala önemli bir rolü ortaya koymuştur (11).

HBeAg pozitif evresinin, anti-HBe pozitif evre ile karşılaştırıldığında daha yüksek viral aktivite seviyeleri (hepatik enzimler ve HBV DNA artışı) ile enfeksiyonun erken evresini

gösterdiği bilinmektedir (17). Bu çalışmada HBeAg ve anti-HBe pozitif bireylerin karşılaştırılması, HBeAg pozitif hastalarda ortalama AST, ALT ve HBV DNA düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu, yukarıda belirtilen eğilimi teyit eder. Birlikte ele alındığında, bu çalışmanın sonuçları, çeşitli kohortlardan önceki çalışmalarda gözlemlenen HBV enfeksiyonu dinamiğindeki değişiklikleri doğrulamakta ve böylece uygulanan veri toplama ve yorumlama yöntemlerinin geçerliliğini dolaylı olarak doğrulamaktadır.

Türkiye genelinde anti-HBs seroprevalansı 1998 yılında %17 olarak bildirilmiştir (6) ve 2008'de %30 olarak bildirilmiştir (18). Türkiye Sağlık Bakanlığı'na verilerine göre, 2005 yılından bu yana bölgemizde aşılama kapsamı %90'a yükselmiştir (7). Bu çalışmada, 1-23 aylık yaş grubu için bağışıklama oranları her yıl artmış ve 2017 yılında %94,1'e ulaşmış olup, yukarıdaki verileri teyit etmektedir. Bir çalışmada, ilk 2 yıl içinde başarılı bir şekilde bağışıklanmış bebeklerde serum anti-HBs konsantrasyonunun 10 IU / ml'nin altına düştüğünü, ancak çocukların hiçbirinin 18 yıllık bir takipte HBsAg-pozitif veya semptomatik enfeksiyon geliştirmediğini gösterilmiştir (19). Başka bir çalışmada doğumdan sonra 3 doz ile aşılanan bireylerde, 15-18 yıl sonra incelenmesinde koruyucu anti-HBs düzeyleri %10'undan azında bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda anti-HBs pozitifliğinin yaş arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada anti-HBs pozitiflik oranları, 1-23 aylık yaş grubunda %85,8 iken 13-18 yaş grubunda %61,6'ya düşmüştür, bu sonuç diğer çalışmaları desteklemektedir.

SONUÇLAR

Sonuç olarak, ülkenin her bölgesinde HBV enfeksiyonu sorununun boyutunu değerlendirmek önemlidir. Bu çalışmanın bulguları, Tokat ilindeki çocuklarda hepatit B'nin epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymuştur. Bulgular, sağlık yetkililerinin herhangi bir önleme ve kontrol programını daha iyi uygulamalarına yardımcı olabilir. Son olarak, ülkemizde 20 yıldan beri kullanılmakta olan evrensel HBV aşısı, özellikle çocukluk döneminde HBsAg pozitifliğini önemli ölçüde azaltmıştır ve bu nedenle aşılama oranlarının yüksek tutulması sürdürülmelidir.

Teşekkür

Yardımlarından dolayı Prof. Dr. Yunus Bulut'a teşekkür ederim

KAYNAKLAR

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012 Mar 9;30:2212–9.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380:2095–128.

Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009 Feb 14;373:582–92.

Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. Viral Hepatit Savaşım Derneği İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. pp. 21–80.

Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 1st ed. 2011 Dec 12;11:337.

Kanra G, Tezcan S, Badur S, Turkish National Study Team. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2005 Apr;47:105–10.

Ay P, Torunoglu MA, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoc Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill*. 2013 Nov 21;18.

Erden S, Büyüköztürk S, Calangu S, Yilmaz G, Palanduz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract*. 2003 Jul;12:184–8.

Kangin M, Turhanoglu M, Gulsun S, Cakabay B. Seroprevalence of Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey. *Hepat Mon*. 2010;10:36–41.

Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou Y-H, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Fung J*, editor. *PLoS ONE*. 2013;8:e55303.

Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Apr;15:345–9.

Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health*. 2000 Sep;114:411–2.

Akcam FZ, Uskun E, Avsar K, Songur Y. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009 Mar;13:274–84.

Karatekin G, Kiliç M, Gulcan Öksüz B, 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 Dec 15;7:960–5.

Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis*. 2005 Feb;58:15–9.

Karabay O, Serin E, Tamer A, Gökdoğan F, Alpteker H, Ozcan A, et al. Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Turk J Gastroenterol*. 2004 Mar;15:11–3.

Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol*. 2011 Jul;55:183–91.

Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Vol. 19, *Turk J Gastroenterol*. 2008. pp. 207–30.

ntinger CM, McMahon BJ, Butler JC, Dunaway CE, Zanis CL, Bulkow LR, et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Sep;24:786–92.

Lu C-Y, Ni Y-H, Chiang B-L, Chen P-J, Chang M-H, Chang L-Y, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis*. 2008 May 15;197:1419–26.