

Sağlıklı, Ölü veya Anomalili Doğan Bebeklerin Kordon Serumları ile Annelerinin Serumlarında, Hepatit B Kor Antikörünün (Anti-HBc IgG ve IgM) Karşılıklı Olarak ELISA Yöntemi ile Araştırılması

COMPARATIVE DETECTION OF HEPATITIS B CORE ANTIBODY (ANTI-HBc IgG AND IgM) WITH ELISA, IN THE CORD SERA OF HEALTHY, STILLBIRTH AND ANOMALOUS NEWBORNS AND IN THE SERA OF THEIR MOTHERS

Meltem TİBET*, A.Tevfik CENGİZ**, Lügen CENGİZ***, G.İştar DOLAPÇI*, Fadıl KARA****

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

**** Dr., Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı doğum yapan veya gebelikleri ölü, prematüre, anomalili bebek doğumu ile sonlanan annelerin serumları ile bebeklerinin kordon serumlarında HBV'nun perinatal geçişini araştırmak için, ELISA yöntemi ile anti-HBc ve anti-HBc IgM antikörlerinin varlığı incelenmiştir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada anne-bebek ikililerine ait toplam 364 serum örneğinde ELISA ile hepatit B virusunun HBcAg serolojik göstergesine karşı oluşan anti-HBc total (IgG+IgM) ve anti-HBc IgM antikörlerine bakılmıştır.

Bulgular: İncelenen 182 anne serumunun 66'sında (%36.26) anti-HBc pozitif bulunmuştur. Annelerin anti-HBc durumunun aynı şekilde kordon serumlarına da yansıdığı gözlenmiştir. İnfeksiyonun aktivite durumu ise anti-HBc IgM ile araştırılmış ve anne serumlarından biri (%0.55) pozitif bulunmuştur. Bu olguda anti-HBc IgG negatif olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin kordon serumlarında ise anti-HBc IgM seropozitifliği saptanamamıştır. Ölü, anomalili ve prematüre bebek doğumu yapan 55 annenin 24'ünde (%43.63) anti-HBc pozitif bulunmuştur. Gebeliği prematüre bebek doğumu ile sonlanan 1 annede anti-HBc IgM pozitif olarak tespit edilmiştir. Zamanında sağlıklı bebek doğumu yapan 127 annenin ise 42'sinde (%33.07) anti-HBc pozitif bulunmuş, anti-HBc IgM pozitifliği saptanamamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bulgularımıza göre anti-HBc IgM antikörleri aktif immün cevabı yansıttıkları için antenatal taramalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM, ELISA, Perinatal bulaş

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:231-238

Geliş Tarihi: 13.11.1999

Yazışma Adresi: Dr.A. Tevfik CENGİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Sıhhiye, ANKARA

Summary

Objective: In this study, the presence of anti-HBc and anti-HBc IgM was evaluated by ELISA in the sera of mothers' having healthy births, stillbirths, premature or anomalous infants and their infants' cord sera to investigate the perinatal transmission of HBV.

Institution: Ankara University School of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology

Material and Method: In this study anti-HBc total and anti-HBc IgM antibodies against hepatit B virus were detected in 364 sera of mother-baby pairs by ELISA.

Findings: Anti-HBc was positive in the 66 of 182 (32.26%) studied mothers' sera. The anti-HBc state of the mothers' were same in the cord sera. The activity state of infections were detected by anti-HBc IgM and was found to be positive in one mothers' serum (0.55%). Anti-HBc IgG was found to be positive in 24 of 55 mothers (43.63%) having stillbirths, premature or anomalous infants. Anti-HBc IgM was found to be positive in a mother having premature labour. Anti-HBc was positive in 42 of 127 (33.07%) having healthy term babies. Anti-HBc IgM seropositivity couldn't be found. There were no significant statistical differences between the two groups.

Conclusion: Our results showed that anti-HBc IgM antibodies reflects active immune response and this finding must be evaluated in antenatal screening.

Key Words: Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM, ELISA, Perinatal transmission

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:231-238

Hepatit B virus (HBV), insanlarda karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser kaynaklı ölümlerin en önemli etkeni konumundadır (1,2). Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin HBV ile infek-

te olduğu ve %95'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 300-500 kişinin virusu taşıdığı sanılmaktadır. HBV'nun toplumlardaki yayılmasında en büyük faktör bu taşıyıcıların varlığıdır (3,4). HBV'nun asemptomatik kronik taşıyıcı annelerden çocuklara geçmesinin de, toplumda virusun devamlılığını sağlayan en önemli yollardan birini oluşturduğu anlaşılmıştır (5,6). Kronik hepatit B taşıyıcısı olma riskini en çok taşıyanların 3 yaşın altındaki bebekler olduğu bildirilmiştir. Perinatal infeksiyon doğumu takiben immün profeksi uygulanması ile önlenilmektedir. Bu durum gelecekte taşıyıcı sayısının azalması ile HBV infeksiyonunun kontrolünü sağlayacak en önemli yollardan birisini oluşturmaktadır. Bunun için antenatal tarama ile risk altındaki gebeliklerin saptanması, toplum sağlığı açısından oldukça önemli ve gerekli bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır (7,8).

Annede anti-HBc IgM'nin pozitifliği maternal infektivitenin göstergesi olarak değerlendirilmektedir (9,10). Ayrıca anti-HBc, HBV infeksiyonu geçirmiş, ancak ölçülebilir düzeyde anti-HBs'si olmayan olguların veya çok düşük düzeylerde HBsAg bulunduran kronik HBV taşıyıcılarının değerlendirilmesinde de tek başına önemli bir tanı kriteri olabilmektedir (11,12).

Anti-HBc, serumda HBsAg'nin görülmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve gelişen ilk antikor cevabıdır. Anti-HBc IgM'nin serumda görülmesi viral replikasyonun kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Anti-HBc IgG'nin varlığını yüksek titrede devam ettirmesi ise hepatit B'nin kronikleşmesinin belirtisidir (13,14).

Biz de HBV'nun perinatal geçişini araştırmak ve HBcAg'ne karşı oluşan antikorların varlığını ve bulunma oranlarını göstermek amacıyla yaptığımız bu çalışmada; sağlıklı, ölü veya anomalili bebek doğumu yapanlar ile prematürite sorunu bulunan kadınların serumları ve bebeklerinin kordon serumlarında ELISA yöntemi ile anti-HBc'yi araştırarak anne-bebek ikilisinde anti-HBc total (IgG ve IgM) ve IgM ölçümleriyle normal ve patolojik gebeliklerdeki dağılımı ortaya koymaya çalıştık.

Materyel ve Metod

Bu çalışma, sağlıklı, ölü veya anomalili bebek doğumu yapan ve prematürite gibi obstetrikle ilgili

çeşitli sorunları bulunan anne serumları ile bebek kordon serumlarında birlikte yürütülmüştür.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi ve SSK Etlik Doğumevi'ne miadında gebelik veya çeşitli obstetrik sorunlar ile başvuran annelerden 8-10 cc venöz kan ve bebeklerinden kordon kanı alınarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na getirilmiş, bekletilmeksizin steril koşullarda hemolizsiz olarak serumları ayrılmış ve çalışma anına kadar -20°C'de saklanmıştır.

Çalışmamıza alınan olguların özgeçmişleri araştırılmış, annelerin yaşları, meslekleri, geçirdikleri hastalıklar, daha önceki doğumları ile ilgili bilgiler ile bebeklerin doğum ağırlıkları, boyları, cinsiyetleri varsa anomalilerin tipi, sonuçların değerlendirilmesinde kullanılmak üzere, hazırlanan protokol formlarına kaydedilmiş ve virusun bulaş yolu olabilecek transfüzyon, operasyon, diş tedavisi geçirilip, geçirilmediği gibi sorular sorularak bilgi edinilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan değişik yaş dilimlerinden hastalar;

- Zamanında, sağlıklı bebek doğumu yapanlar,
- Prematüre bebek doğumu yapanlar,
- Ölü veya anomalili bebek doğumu yapanlar

olmak üzere 3 ana bölüm altında toplanmış, 2. ve 3. gruplar birlikte değerlendirmeye alınmıştır.

Bu anne-bebek ikililerinde ELISA ile hepatit B virusunun HBcAg serolojik göstergesine karşı oluşan anti-HBc total (IgG + IgM) ve anti-HBc IgM antikorlarına bakılmıştır. Bu amaçla Wellcozyme ve Vedalab anti-HBc total ELISA (Wellcozyme Laboratories - Vedalab Laboratories; Product Number: VK 26/28-1551) ve Wellcozyme anti-HBc IgM test kitleri (Product Number: VK27) kullanılmıştır.

Bu şekilde;

1. Zamanında sağlıklı bebek doğumu yapan 127 anne-bebek ikilisine ait 254,

2. Son doğumu prematüre, ölü veya anomalili bebek doğumu şeklinde sonlanan 55 anne-bebek ikilisine ait 110 olmak üzere toplam 364 serum örneği incelenmiştir.

Bu test sonuçlarından elde edilen bulgular Ki-kare (χ^2) testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızın birinci bölümünde genel bir değerlendirme yapılmış ve bulgularımız toplu olarak gözden geçirilmiştir. Anne serumlarında anti-HBc (total) antikorlarının dağılımı incelenmiş ve yaş grupları ile ilgisi araştırılmıştır (Tablo 1).

Sağlıklı doğum yapan veya gebelikleri ölü, prematüre, anomalili bebek doğumu ile sonlanan 182 anne serumundan 66'sında (%36.26) anti-HBc (total) antikorları pozitif ve 116'sında (%63.74) negatif bulunmuştur.

Primer akut infeksiyon işareti olan anti-HBc IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çeşitli yaş dilimlerinden 182 annenin serumlarından 1'inde (%0.55) anti-HBc IgM pozitifliği gözlenmiştir. Anti-HBc IgM seronegatifliği ise 181 / 182 (%99.45) şeklinde belirlenmiştir.

Anti-HBc (total) seropozitifliğinin istatistiksel analizinde ($c2:2.19$, $p>0.05$) değerleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı kanaatine varılmış, anti-HBc IgM için ise pozitifliğin 1 tane olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Anne serumlarında anti-HBc (total) ve IgM antikorlarının karşılıklı irdelenmesi yapılmış ve anne serumunda total HBc antikorları 66 olguda pozitif iken IgM antikorları olguların tümünde negatif bulunmuştur. Total anti-HBc 116 anne serumunda negatif iken, bunlardan birisinde anti-HBc IgM pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Anne-kordon serumlarında anti-HBc (total) antikorlarının dağılımı Tablo 4'de, anti-HBc IgM antikorlarının dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4'de görüldüğü üzere anne serumlarındaki anti-HBc pozitifliği ve anti-HBc negatifliği aynı şekilde kordon serumlarına da yansımıştır. Bir başka ifade ile, anti-HBc pozitif 66 annenin bebeklerinin tamamında da anti-HBc pozitifliği gözlenirken, anti-HBc negatif 116 annenin bebeklerinin tamamında anti-HBc negatifliği gözlenmiştir.

Tablo 1. Anne serumu anti-HBc (total) antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Pozitif	Anti-HBc (total)		TOPLAM
		%	Negatif %	
18-20	13	28.26	33	46
21-25	24	38.09	39	63
26-30	19	37.25	32	51
31-35	9	50	9	18
36-40	1	25	3	4
TOPLAM	66	66/182	116	182

Tablo 2. Anne serumu anti-HBc IgM antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Anti-HBc IgM		TOPLAM
	Pozitif	Negatif	
18-20	1	45	46
21-25	-	63	63
26-30	-	51	51
31-35	-	18	18
36-40	-	4	4
TOPLAM	1	181	182

Tablo 3. Anne serumlarında anti-HBc (total) ve IgM antikorlarının karşılıklı olarak incelenmesi

Anne serumu Anti-HBc (total)	Anne serumu anti-HBc IgM		TOPLAM
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	66	66
Negatif	1	115	116
TOPLAM	1	181	182

Tablo 4. Anne-kordon serumlarında anti-HBc (total) antikorlarının dağılımı

Anne serumu Anti-HBc (total)	Kordon serumu anti-HBc (total)		TOPLAM
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	66	-	66
Negatif	-	116	116
TOPLAM	66	116	182

Tablo 5'de görüldüğü üzere, 181 anne-kordon serumunda anti-HBc IgM negatifliği saptanırken, anne serumlarından birinde anti-HBc IgM pozitif, bu anneye ait kordon serumu ise anti-HBc IgM

negatif bulunmuştur. Bu bulgular annedeki aktif infeksiyonun çocuga geçiş göstermediğini yansıtmaktadır.

Kordon serumlarında anti-HBc ve anti-HBc IgM'nin birlikte incelenmesi yapılmış ve sonuçlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Anti-HBc pozitif 66, anti-HBc negatif 116 kordon serumunun tamamında anti-HBc IgM negatif bulunmuştur.

Çalışmamızın ikinci bölümünde hasta gruplarına göre ayırma gidilmiştir. Zamanında sağlıklı bebek doğumu yapan 127 olgu bulunmaktadır. Bu 127 olgunun 42'sinde (%33.07) anti-HBc seropozitifliği saptanmıştır. Bu grubun bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir. Tablo 8'de ise ölü, anomalili ve prematüre bebek doğumu yapan anne serumlarında anti-HBc ve anti-HBc IgM antikorlarının dağılımı verilmiştir. Tablo 9'da da her iki grup arasında anti-

Tablo 5. Anne-kordon serumlarında anti-HBc IgM antikorlarının dağılımı

Anne serumu Anti-HBc IgM	Kordon serumu anti-HBc IgM		TOPLAM
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	1	1
Negatif	-	181	181
TOPLAM	-	182	182

Tablo 6. Kordon serumlarında anti-HBc (total) ile anti-HBc IgM'nin karşılıklı incelenmesi

Kordon serumu Anti-HBc (total)	Kordon serumu anti-HBc IgM		TOPLAM
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	-	66	66
Negatif	-	116	116
TOPLAM	-	182	182

Tablo 7. Sağlıklı bebek doğumu yapan annelerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Anti-HBc (total)			Pozitif	Anti-HBc IgM	
	Pozitif	Negatif	TOPLAM		Negatif	TOPLAM
18-20	9	24	33	-	33	33
21-25	15	31	46	-	46	46
26-30	12	24	36	-	36	36
31-35	5	4	9	-	9	9
36-40	1	2	3	-	3	3
TOPLAM	42	85	127	-	127	127

Tablo 8. Ölü, anomalili, prematüre bebek doğumu yapan annelerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Anti-HBc (total)			Pozitif	Anti-HBc IgM	
	Pozitif	Negatif	TOPLAM		Negatif	TOPLAM
18-20	4	9	13	1	12	13
21-25	9	8	17	-	17	17
26-30	7	8	15	-	15	15
31-35	4	5	9	-	9	9
36-40	-	1	1	-	1	1
TOPLAM	24	31	55	1	54	55

Tablo 9. Sağlıklı bebek doğumu yapan annelerin serumları ile ölü, anomalili, prematüre bebek doğumu yapan annelerin serumlarında anti-HBc (total) ve anti-HBc IgM antikorlarının karşılıklı olarak incelenmesi

Anne Serumu	Anti-HBc (total)			Pozitif	Anti-HBc IgM	
	Pozitif	Negatif	TOPLAM		Negatif	TOPLAM
Sağlıklı bebek doğumu yapan	42	85	127	-	127	127
Ölü, anomalili, prematüre bebek doğumu yapan	24	31	55	1	54	55
TOPLAM	66	116	182	1	181	182

HBc IgM antikorlarının dağılımı karşılıklı olarak verilmiştir.

Bu verilerin istatistiksel incelemesinde anne kanından kordon kanına anti-HBc geçişinde sağlıklı bebek doğumu ile sonuçlanan gebeliklerde, ölü veya anomalili bebek doğumu yapan gruba göre anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Anneden bebeğe anti-HBc geçişi birinci grupta $\chi^2:2.06$, $p>0.05$ ve ikinci grupta $\chi^2:1.58$, $p>0.05$ istatistiksel değerlerini vermiştir.

Tartışma

HBV'na bağlı primer hepatosellüler kanser veya siroz riski, kişinin kronik infeksiyona sahip olduğu süreye bağlıdır. HBV'nun taşıyıcı anneden bebeğe perinatal geçişi %90'ın üzerinde kronik taşıyıcılığa neden olmakta ve bu bebekler siroz ve hepatosellüler kanser gelişimi bakımından yüksek risk altında bulunmaktadır (15,16).

Taşıyıcılık insidansının yüksek olduğu bölgelerde HBV bulaşının en yaygın şeklinin anneden bebeğe perinatal yolla geçiş olduğu açıklanmaktadır. Bu toplumlardaki taşıyıcıların %40-50'sinden, perinatal geçiş sorumlu tutulmaktadır (17,18). Düşük ve orta prevalanslı ülkeler de dahil olmak üzere, HBV'nun taşıyıcı anneden bebeğe perinatal geçişi, infeksiyonun toplumda devamlılığını sağlayan yolların başında gelmektedir (16,19).

HBsAg, HBV'nun anneden bebeğe perinatal geçiş riskini belirlemede en yaygın olarak incelenen göstergedir (13,20). Bununla birlikte, HBsAg titresinin yüksekliği yanında, aktif viral replikasyona işaret eden göstergelerin varlığı da önemlidir. Bu nedenle HBV'nun perinatal geçiş düzeyinin belirlenmesinde HBc ile ilgili serolojik profil de faydalı bilgiler vermektedir. Anti-HBc, HBV ile karşılaşmayı gösteren en duyarlı gösterge konumundadır (21,22).

Culpepper (23), hepatit B için yüksek risk altında olan kadınların gebelik döneminde anti-HBc ile taranmasını, düşük risk grubundakilerin ise HBsAg ile taranmasını önermiştir. Marinier ve ark (24), 1442 gebe kadında HBV infeksiyonunun serolojik göstergelerini araştırmışlar, HBsAg için %9.8, anti-HBs için %59.9 oranlarını verirken, tek başına anti-HBc pozitifliğini %15.6 olarak bildirmişler ve HBsAg'nin yokluğunda anti-HBc'nin bulunmasına dikkat çekmişlerdir. Descos

ve ark (25), 4023 gebe kadının 539'unda (%13.4) anti-HBc pozitifliğini bulmuşlar ve bunların 73'ünde (%1.81) HBsAg, 66'sında (%1.64) sadece anti-HBc pozitifliği saptamışlardır. Ayrıca sadece anti-HBc pozitif bulunan gebelerdeki perinatal infeksiyon riski nedeniyle, hamilelik döneminde HBsAg yerine, anti-HBc taranmasını önermişlerdir.

Biz de bu çalışmamızda 182 anne-bebek ikilisinde anti-HBc antikorlarının varlığını ELISA yöntemi ile araştırdık ve 66 annenin serumunda (%36.26) anti-HBc pozitifliği tespit ettik ve annelerin anti-HBc durumunun aynı şekilde, kordon serumlarına da yansımış olduğunu gözlemledik.

Damiani ve ark (26), inceledikleri 981 anne-bebek ikilisinde, maternal anti-HBc antikorlarının kordon kanına geçiş oranını %100 olarak bulmuşlar ve doğumdan sonraki 6 ay içinde kaybolduklarını tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada anti-HBe ve anti-HBc pozitif olarak doğan 13 bebekte, takip süresi içinde anti-HBc antikorlarının 3-7. aylarda kaybolduğu gözlenmiştir (27). Zamir ve ark. (28) nin çalışmasında da 394 infantın 7'sinde anti-HBc pozitifliği gösterilmekle birlikte, 12 aylık takip sonucunda 5 yenidoğanda testin negatif olduğu gözlenmiştir. Bu veriler neonatal anti-HBc'nin maternal kaynaklı olduğunu desteklemektedir. Diğer in utero virus infeksiyonlarında olduğu gibi, anti-HBc IgM'nin yenidoğanda tesbiti ise, HBV infeksiyonunun transplental geçişini göstermektedir (9,29).

Annedeki IgM pozitifliğinin de, HBV'nun perinatal geçiş riskini belirlemede faydalı olacağı belirtilmektedir (9,10). Bizim çalışmamızda da anne-bebek çiftlerinde infeksiyonun aktivite durumu, anti-HBc IgM ile araştırıldı. 182 anne serumunun 1'inde (%0.55) anti-HBc IgM pozitif bulundu ve bu olgunun anti-HBc IgG'si negatif olarak tespit edildi.

Anti-HBc IgM in utero HBV infeksiyonunun varlığını ortaya koymada spesifik bir gösterge konumundadır. Normal gebelik süresince maternal anti-HBc IgM plasentadan geçemeyeceğinden, bu antikorun yeni doğanda tesbiti fetal karaciğerdeki viral replikasyonu göstermektedir (9). Bununla birlikte, bebeklerde perinatal HBV infeksiyonunun genelde neonatal immün tolerans nedeniyle asemptomatik seyrettiği bu nedenle anti-HBc IgM cevabının nadir olduğu bildirilmektedir (10,30). Bir

çalışmada 86 taşıyıcı anneden doğan bebeklerin 25'inde HBV enfeksiyonu geliştiği ancak bu bebeklerin hiçbirinde 9 aydan önce anti-HBc IgM saptanamadığı belirtilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da 182 bebeğin kordon serumunda anti-HBc IgM araştırılmış, hiçbirinde pozitiflik görülmemiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kurt (32), 100 gebe kadında HBsAg taşıyıcılık oranını %8, anti-HBc pozitifliğini %35 olarak bildirmiştir. Abacı ve ark (33) 400 gebe kadında hepatit göstergelerini incelemişler, HBsAg taşıyıcılık oranını %3.75, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs, anti-HBc pozitifliğini de sırasıyla %0.25, %15.75, %26.75, %22.75 olarak bulmuşlardır. HBsAg'nin pozitif olarak bulunduğu bir annede anti-HBc IgM pozitif, doğan bebeğinde ise negatif olarak bulunmuştur.

Bizim bulgularımız da bu çalışmalarla uyumlu olarak çıkmıştır. Çalışmamızın birinci bölümünde 182 anne-bebek ikilisinde karşılıklı olarak anti-HBc ve anti-HBc IgM antikorlarının varlığını araştırdık. Annelerde anti-HBc pozitifliğini %36.26 (66/182) oranında tespit ettik. Bu seropozitivite oranı her 3 gebe kadından birinin HBV ile karşılaşmış olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda anti-HBc IgM pozitifliğini sadece akut enfeksiyonlu 1 annede bulduğumuz için bu %36.26'lık oran, HBV ile daha önceden karşılaşan anneleri yansıtmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca perinatal HBV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi açısından annelerdeki anti-HBc pozitifliğinin yaş grupları ile ilgisi incelenmiş ve bütün kadınlarda bulaş yolları ve risk faktörleri sorgulanmıştır. En yüksek anti-HBc prevalansı 21-25 yaş grubundaki annelerle (%38.09), 26-30 yaş grubundaki annelerde (%37.25) bulunmuştur. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca olguların hiçbirisi geçirilmiş hepatit hikayesi ve HBV enfeksiyonu için risk faktörü bildirmemişlerdir. Hollanda'da yapılan benzer bir çalışmada HBsAg taşıyıcısı 705 gebe kadında yaş grupları arasındaki dağılım incelenmiş, en yüksek oranların 20-24 yaş (%33) ve 25-29 yaş arasında (%27) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan kadınların %48'inde belirgin bir risk faktörü ve geçirilmiş hepatit hikayesi bulunmadığı bildirilmiştir (34). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Göz ve ark (35) 459 gebe kadında HBsAg taşıyıcılık

oranını 18-20 yaş grubunda en yüksek bulmuşlardır (%16.04). Vitriyel ve ark (36) çalışma gruplarındaki 120 gebe kadından 60'ının HBV enfeksiyonu için risk faktörü bildirmediğine işaret etmişler, bunlarda taşıyıcılık oranının %15, risk faktörü bildirenlerde ise %18.3 olduğuna ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığına dikkat çekmişlerdir. Asemptomatik HBV taşıyıcısı annelerin perinatal bulaş zincirindeki önemini yansıtan tüm bu çalışma sonuçları, gebelerde yüksek risk grubu, düşük risk grubu şeklinde bir ayırım yapmadan, antenatal dönemde HBV profilinin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde gebelikle ilgili patolojiler gözden geçirilmiş ve obstetrik bozuklarda anti-HBc ve anti-HBc IgM'nin anne-bebek ikilisinde varlığı ve etkinliği araştırılmıştır.

In utero enfeksiyonların oluş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. HBV'nun normalde plasentadan geçemediği kabul edilmekle beraber, gebelik sırasında uterusun kontraksiyonlarına bağlı olarak plasental sızıntı olabildiği veya plasental bariyerlerin kısmen yok olması nedeniyle fetal periferik kanın anne kanıyla kontaminasyonu sonucu intrauterin enfeksiyonun gelişebildiği sanılmaktadır (9,34). Ohto ve ark (9) in utero enfekte olmuş 5 bebeğin 3'ünün annesinde gebeliğin 7-27. haftaları arasında düşükle ilgili belirti ve semptomların bulunduğu dikkat çekmişlerdir. Gebelikteki akut viral hepatitlerin klinik sonuçlarını araştıran bir çalışmada ise 45 gebenin 13'ünde (%27.1) fetal komplikasyonlar gelişmiş, en yaygın (%14.9) komplikasyonun prematürite olduğu, ölü doğum veya düşüğün ise %8.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bunlarda HBV %7.4 oranında etken olarak saptanmıştır (37). Bir başka çalışmada da gebeliğinin 22. haftasında nonimmün hidrops fetalis tanısı konan bir annede, kordosentez sonucunda HBsAg, HbeAg ve anti-HBc IgM pozitifliği saptanarak, anneye akut hepatit B enfeksiyonu tanısı konulmuş ve maternal ve fetal HBV enfeksiyonlarının doğum anomalileri ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (38).

Ülkemizde de Göz ve ark (35), son doğumunda düşük, prematürite, ölü doğum ve doğum anomalisi gibi fetal komplikasyonlar gelişen 73 annede HBsAg seropozitifliğini %17.81 oranında bulmuşlar, anneden bebeğe HBsAg geçişini %76.92 olarak tespit etmişlerdir. Kontrol grubunu oluşturan

ve sağlıklı doğum yapan 340 annede HBsAg taşıyıcılığını %9.7, anneden bebeğe geçişi %30.3 olarak bulmuşlar ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Biz de çalışmamızda ölü, anomalili ve prematüre bebek doğumu yapan 55 anne-bebek ikilisinde anti-HBc ve anti-HBc IgM antikorlarını araştırdık. Anti-HBc pozitifliğini 24 annede (%43.63), anti-HBc IgM pozitifliğini ise prematüre bebek doğumu yapan 1 annede tespit ettik. Zamanında sağlıklı bebek doğumu yapan 127 anne-bebek ikilisinden oluşan kontrol grubunda ise anti-HBc pozitifliğini 42 annede (%33.07) bulduk, anti-HBc IgM pozitifliğini ise saptayamadık. Sağlıklı bebek doğumu yapan annelerle, ölü, anomalili, prematüre bebek doğumu yapan anneler arasında anti-HBc pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($c2:1.85$; $p>0.05$). Aynı şekilde her iki grup arasında anne kanından kordon kanına anti-HBc geçişi bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik. Anti-HBc IgM negatifliği nedeniyle, ölü veya anomalili bebek doğumu ile sonlanan gebeliklerde prematürite sorununun gelişebileceği sonucuna vardık.

Perinatal infeksiyon doğumu takiben immün profilaksi ile önlenilmektedir. Ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmada HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde immünizasyonun %90-95 koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (39-41). Gebelerde antenatal taramada en yaygın olarak kullanılan gösterge HBsAg olmakla birlikte, tek başına HBsAg pozitifliği virus replikasyonunu göstermemektedir. Anti-HBc IgM antikorları ise aktif immün cevabı yansıttıkları için antenatal taramalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. WHO. The World Health Report. Fighting disease. Fostering development. World Health Organization, Geneva 1996.
2. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African Blacks. *Gastroenterol*, 1997; 112:184-7.
3. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1092-3.
4. Kidd-Ljunggren K. Variability in hepatitis B virus DNA: phylogenetic, epidemiological and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:111-6.
5. Brown JL, Carman WF, Thomas HC. The hepatitis B virus. *Bail Clin Gastroenterol* 1990; 437:721-47.
6. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS et al. Long term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171:54-60.
7. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:29-60.
8. Boxall EH. Antenatal screening for carriers of hepatitis B virus. *BMJ* 1995; 311:1178-9.
9. Ohto H, Lin HM, Kawana T, Etoh T, Tohyama H. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987, 21:1-6.
10. Gussetti N, Largaiolli G, D'Elia R. Absence of maternal antibodies to hepatitis B core antigen and HBV vertical transmission: one case of infection notwithstanding passive-active prophylaxis. *Infection* 1988; 16:167-70.
11. Sanchez-Quijano A, Jauregui JJ, Leal M et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993; 17:288-93.
12. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N et al. Post transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg negative blood. *J Hepatol* 1996; 25:639-43.
13. Douglas RG, Hilleman MR, Kurgman S, Maynard J, Yeoh EK. Hepatitis B infection: strategies for clinicians. *Infection Med* 1991; special spp; 1-31.
14. Koff RS. Hepatitis B today: clinical and diagnostic overview. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:428-32.
15. Luzuriaga K, McQuilken P, Alimenti A, Somasundaran M, Hesselton RA, Sullivan JL. Early viremia and immune responses in vertical human immunodeficiency virus type I infection. *J Infect Dis* 1993; 167: 1008-13.
16. Tordjeman M, Rabillon V, Abouh D, Trepo C, Hoffenbach A, Somme G. Specific detection of antiHBc antibodies with an enzyme immunoassay using recombinant HbcAg and monoclonal antibodies. *J Virol Med* 1993; 43: 21-30.
17. Sjogren MH. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:457-77.
18. Yao JL. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. *Gut*. 1996, 38:37-8.
19. Woodruff BA, Stevenson J, Yusuf H, Kwong SL, Todoroff KP, Hadler JL. Progress toward integrating hepatitis B vaccine into routine infant immunization schedules in the United States, 1991 through 1994. *Pediatrics* 1996; 97: 798-803.
20. Mishra L, Seef LB. Viral hepatitis, A through E, complicating pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21: 873-87.
21. Smith HM, Lau JYN, Davies SE et al. Significance of serum Ig M anti-HBc in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1992; 36:16-20.
22. Trepo C, Zoulim F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vitvitsky L. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut* 1993; suppl:20-25.
23. Culpepper L. Preventing hepatitis B: focus on women and their families. *J Am Board Fam Pract* 1993; 6:483-91.

24. Marinier E, Barrois V, Larouze B et al. Lack of perinatal transmission of hepatitis B virus infection in Senegal, West Africa. *J Pediatr* 1985; 106:843-9.
25. Descos B, Scotto J, Fayol V et al. Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France. *Infection* 1987; 15: 434-9.
26. Damiani S, Attanasio P, Maneschih F et al. Maternal-fetal transmission of infection with hepatitis B virus: evaluation of viral markers in maternal and fetal biological materials and relation with the vaccine response. *Ann Obstet Gynecol Med Perinat* 1989; 110: 217-25.
27. Gussetti N, Pornaro E, Largasolli G, D'Ellia R. Vertical transmission of HBV from mothers HbsAg positive, anti-Hbe positive. *Dev Biol Stand* 1983; 405-8.
28. Schroter B, Chaoui R, Meisel H, Bollmann R. Maternal hepatitis B infection as the cause of nonimmunologic hydrops fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1999; 203:36-8.
29. Goudeau A, Yvonnet B, Lesage G et al. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B viral infection. *Lancet* 1983; 12:1103-4.
30. Margolis HS, Xu ZY, Nainan OV, Ou-Yang PY, Duan SC, Zhuang JI. Poor Ig M antibody response to hepatitis B core antigen in infants with hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 1989; 4:609-11.
31. Chen DS, Sung JL, Lai MY et al. Inadequacy of immunoglobulin M hepatitis B core antibody in detecting acute hepatitis B virus infection in infants of HBsAg carrier mothers. *J Med Virol* 1985; 16:309-14.
32. Kurt H. Hepatit B virusunun vartikal geçişi. *Ank Univ Tıp Fak. Uzmanlık Tezi*, 1989; 2207:1-41.
33. Abacı İM, Düşünsel R, Patıroğlu T, Çetin M, Kılıç H. Gebelerde ve bebeklerinde hepatit B virus belirleyicileri ve doku antijenleri ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bült* 1995; 29:170-8.
34. Grosheide PM, Klokman JM, Conyn MAE. Program for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in the Netherlands, 1989-92. *BMJ* 1995, 311:1200-2.
35. Göz M, Cengiz AT, Cengiz L. Sağlıklı, ölü veya anomalili doğan bebeklerin kordon serumlarında ve annelerinin serumlarında hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) ELISA yöntemi ile karşılıklı olarak araştırılması ve HBsAg'nin perinatal geçişi. *T Klin Jinekolo Obst* 1994; 4:151-7.
36. Vitrinel A, Yavrucu S, Çorbacıoğlu D. Gebelerde HBsAg sıklığı ve bebeklerde aşıyla profilaksi. *Klinik Derg* 1992; 5:15-9.
37. Medhat A, El-Sharkawy MM, Shaaban MM, Makhlof MM, Ghaneima SE. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 40:25-31.
38. Zamir C, Dagan R, Zamir D et al. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive/hepatitis B e antigen-negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:262-6.
39. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:438-45.
40. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126:716-21.
41. Cengiz L, Koçak İ, Reisli İ, Cengiz AT. HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin Gen Hevac B aşılama programı sonuçlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 1996; 2:23-7.