



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİKTE ALÜMİNYUM HİDROKSİT TAŞIYICILI
HEPATİT B AŞISINA MARUZİYETİN YAVRULARIN
POSTNATAL GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Merve VİCİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL (DİSİPLİNLER ARASI) ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Emine Hilal ŞENER

BURDUR-2019

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİKTE ALÜMİNYUM HİDROKSİT TAŞIYICILI
HEPATİT B AŞISINA MARUZİYETİN YAVRULARIN
POSTNATAL GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Merve VİCİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL (DİSİPLİNLER ARASI) ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Emine Hilal ŞENER

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0565-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2019

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Merve Vicir tarafından *Dr. Öğr. Üyesi Emine Hilal Şener* yönetiminde hazırlanan **“Gebelikte Alüminyum Hidroksit Taşıyıcılı Hepatit B Aşısına Maruziyetin Yavruların Postnatal Gelişimi Üzerine Etkilerinin Araştırılması”** başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Sağlık ve Biyomedikal (Disiplinler Arası) Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak **oy birliği / oy çokluğu** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi
30/12/2019


Doç. Dr.
Dilek BAYRAM
Süleyman Demirel
Üniversitesi
Başkan


Dr. Öğr. Üyesi
Emine Hilal ŞENER
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi
Jüri


Dr. Öğr. Üyesi
Şevkinaz KONAK
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 10. 10 / 2020 Tarih ve 2 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Doğa TEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri
Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Beni yüksek lisans öğrencisi olarak kabul eden, yüksek lisans eğitimim boyunca yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle seçimlerimi her zaman göz önünde bulundurarak bana yardımcı olan, bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde bana destek olan, bilgi ve tavsiyelerini benimle paylaşan, her şeyi danışabildiğim, güler yüzünü ve sohbetini benden esirgemeyen, en önemlisi bana öğrenmeyi öğreten çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emine Hilal ŞENER'e çok teşekkür ederim. Eğitimim ve çalışmalarım boyunca değerli görüş ve katkılarıyla hiçbir desteği esirgemeyen, düşüncelerimi ve çalışmalarımı ileriye taşımamı sağlayan, tezimin konusundan tüm fikir ve bilgi birikimi düzeyinde sürekli yanımda olan Prof. Dr. Aynur BAŞALP'e, histopatolojik olarak tüm analizler ve uygulamalar sırasında bilgi ve becerileriyle beni yalnız bırakmayan Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e sonsuz teşekkür ederim. Hayatımın her aşamasında maddi-manevi destekleriyle hep yanımda ve arkamda olan, bugünlere gelmemde üzerimde büyük emeği olan iyi ki sizsiniz dediklerim; annem Kadın Vicir, babam Süleyman Sami Vicir ve kız kardeşlerim Şeyma Vicir ve Fedan Melike Türker'e sonsuz teşekkür ederim. Son olarak tezimin bütün aşamalarında yanımda olan benimle benim kadar çalışan ve sabırla beni destekleyen yakın arkadaşım Selver Bulut'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ETİK BEYAN

“Gebelikte Alüminyum Hidroksit Taşıyıcılı Hepatit B Aşısına Maruziyetin Yavruların Postnatal Gelişimi Üzerine Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Emine Hilal ŞENER danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

Merve VİCİR

Tarih: 30.12.2019

İmza: 

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Enfeksiyonu	3
2.1.1. Tarihçesi	3
2.1.2. Hepatit B Virüsü	5
2.1.3. Epidemiyolojisi	6
2.1.4. Bulaşma Yolları	8
2.1.5. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonları	11
2.1.5.1. Akut Hepatit Enfeksiyonu	11
2.1.5.2. Kronik Hepatit Enfeksiyonu	12
2.2. Hepatit B Aşıları	13
2.2.1. Aşı tanımı	13
2.2.2. Aşı çeşitleri	14
2.2.3. Hepatit B Virüsü Aşısı	15
2.2.3.1. Pasif Koruma	15
2.2.3.2. Aktif Koruma	15
2.2.4. Adjuvantlar	17
2.2.4.1. Alüminyum Tuzları	18
2.2.4.2. Toksikoloji	18
2.3. Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonu ve HBV Aşıları	20
2.3.1. Gebelikte Hepatit B virüsü	20
2.3.2. Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonunun Geçişi	22
2.3.3. Gebelik Dönemi Aşılama	23
2.3.4. Gebelikte Hepatit B aşısı	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hepatit B virionunun şekil yapısı	4
Şekil 2.2. Hepatit B tam virüs partikülü	6
Şekil 4.1. Hamilelik dönemi boyunca deney ve kontrol grubu annelerinin maternal kilo alımı	30
Şekil 4.1. Kontrol grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki böbreklerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.	32
Şekil 4.2. Deneme grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki böbreklerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.	32
Şekil 4.3. Kontrol grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki karaciğerlerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.	33
Şekil 4.4. Deneme grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki karaciğerlerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.	33

TABLÖLER

Tablo 3.1. Türkiyedeki HBV aşıları	17
Tablo 4.1. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan ağırlık ve genel morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (g, mm)	34
Tablo 4.2. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan kraniuma ait morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (mm).	35
Tablo 4.3. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan ekstremitelere ait morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (mm)	36
Tablo 4.4. Deney ve kontrol grubu yavrularından 8., 10. ve 12. haftalarda alınan tüm parametrelerin cinslere göre aritmetik ortalama ve standart sapmaları (g, mm)	37
Tablo 4.5: Deney ve kontrol grubu yavrularından alınan tüm parametrelerin birbirleri ile korelasyonu.	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASD	Otizm Spektrum Bozukluğu
Au-Ag	Avustralya Antijeni
BCG	Calmette-Guerin
CDC	Amerikan Hastalık Kontrolü ve Koruma Merkezi
CHB	Kronik Hepatit B
CHO	Karbonhidrat
DNA	Deokribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HAV	Hepatit A Virüsü
HBcAg	Hepatit B Kılıf Antijeni
HBeAg	Hepatit B-E Antijeni
HBIG	Hepatit B İmmünglobulin
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HDV	Hepatit D Virüsü
HEV	Hepatit E Virüsü
Nm	Nanometre
VAERS	National Vaccine Safety Surveillance System

ÖZET

Gebelikte Alüminyum Hidroksit Taşıyıcılı Hepatit B Aşısına Maruziyetin Yavruların Postnatal Gelişimi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Çalışmamızda, gebelik döneminin ilk trimesterinde uygulanan Hepatit B aşısının prenatal dönemde maternal ağırlık, gebelik süresi üzerine olan etkileri ile postnatal dönemde yavruların morfolometrik gelişimi üzerine olan etkileri ve histopatolojik incelemelerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen 8 haftalık 30 adet dişi erişkin Wistar albino ratlar kullanıldı. Deney grubundan 12 ratın hamile kaldığı, kontrol grubundan ise 10 ratın hamile kaldığı tespit edildi. Gebeliğin ilk trimesterinde (7. gestasyonel günde) kontrol grubuna intramusküler NaCl, deney grubuna ise 2 µg dozda alüminyum hidroksit taşıyıcılı Hepatit B aşısı uygulandı. Deney ve kontrol gruplarındaki hamile ratların ağırlıkları, hamilelik boyunca gün aşırı ölçüldü. Hamileliğin sonunda, deney ve kontrol grubundaki ratların hamilelik süreleri ve yavru sayıları tespit edildi. Total gövde, kranium, toraks ve ekstremiteler ile ilgili morfolometrik büyüme parametreleri, her bir yavru için yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemleri boyunca ölçüldü. Çalışmanın sonunda 12 haftalık yavru ratlardan böbrek ve karaciğer doku örnekleri alınarak rutin H&E ile boyanarak histopatolojik yönden incelendi. Hamilelik boyunca deney grubundaki ratların kontrol grubuna göre daha az maternal ağırlıklarında artış olduğu tespit edildi. Deney grubunda 11 hamile rattan 89 adet yavru (34 erkek, 55 dişi), kontrol grubundaki 9 hamile rattan ise 102 adet yavru (51 erkek, 51 dişi) elde edildi. Deney ve kontrol grubu morfolometrik parametrelerinin karşılaştırılmasında, her dönemde ve tüm parametrelerde gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). 6-12 haftalar arasında alınan parametrelerde aynı cinslerin deney ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında (erkek-erkek, dişi-dişi) ise her iki grupta da aynı cinsler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Postnatal dönemde deney ve kontrol grubundaki yenidoğan-erişkin dönemi boyunca alınan tüm morfolometrik parametreler ile yaş arasında müsbet yönde korelasyon vardı ($p<0.001$). Kontrol ve deney grubundaki dişi ve erkek ratlardan alınan böbrek ve karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesinde normal görünümde oldukları gözlemlendi. Yaptığımız çalışma sonucunda gebeliğin ilk trimesterinde (7. gün)

uygulanan uygulanan tek doz alüminyum hidroksit adjuvanlı ticari Hepatit B aşısının (2µg/doz) maternal kilo alımı, doğum sonrası dönemde ise yavruların morfolometrik büyüme parametreleri ve organları üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hepatit B aşısı, Adjuvanlar, Gebelik, Postnatal gelişim



ABSTRACT

Investigation of the Effects of Hepatitis B Vaccine Prepared with Aluminium Hydroxide during pregnancy on postnatal development of pups

In our study, we aimed to investigate the effects maternal weight of Hepatitis B vaccine administered in the first trimester of pregnancy, effects on gestational period and morphometric development of offspring in postnatal period and histopathological examinations. Thirty female adult Wistar albino rats weighing between 150-200 gr were used in the study. It was determined became pregnant group that 12 rats in the experimental and 10 rats in the control. First trimester of pregnancy (7th gestational day) was administered control group to the intramuscular NaCl and In the experimental group hepatitis b vaccine with 2 µg dose aluminum hydroxide carrier to. Weights of pregnant rats in experimental and control groups were measured every other day during pregnancy. At the end of the gestation, the gestation durations and pup numbers of all rats were determined. Morphometric growth parameters related to total body, cranium, thorax and extremities were measured for each pup at day 0 and 1st - 12th weeks through the neonatal-adult periods. At the end of the study, kidney and liver tissue samples were taken from 12 week old pup rats and stained with routine H&E and examined histopathological. During pregnancy, it was found that the rats in the experimental group had less maternal weight increase compared to the control group. In the study were gotten, experimental group than 11 pregnant rats 89 ratling (34 male, 55 female), in the control than group 9 pregnant rats 102 ratling (51 male, 51 female). In the comparison of the experimental and control group morphometric parameters, it was found that there was no difference between the groups in each period and in all parameters ($p > 0.05$). In the comparison of the same sexes between the experimental and control groups (male-male, female-female) in the parameters taken between 6-12 weeks, no significant difference was found between the same sexes in both groups. In the postnatal period, there was a positive correlation between all morphometric parameters taken during the neonatal-adult period in the experimental and control groups and age ($p < 0.001$). Histopathological examination of kidney and liver tissues from male and female rats in the control and experimental

groups were observed to be normal. As a result of our study, it was observed that commercially available Hepatitis B vaccine (2 μ g / dose) with single dose aluminum hydroxide adjuvant applied in the first trimester of pregnancy (day 7) had no effect as a result of maternal weight gain, and morphometric growth parameters and organs of the offspring in the postpartum period.

Key Words: Hepatitis B vaccine, Adjuvants, Pregnancy, Postnatal development



1. GİRİŞ

Hepatit B enfeksiyonu hepatit B virüsü'nün (HBV) neden olduğu yaşamı tehdit eden küresel bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2017 raporunda; dünyada sadece 2015 yılında hepatit B enfeksiyonunun 887 bin bireyin ölümüne neden olduğu; yaklaşık 257 milyon insanın ise hepatit B virüsü taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir. Asemptomatik taşıyıcı statüsündeki birey sayısının bilinmemesi, orta ve yaşlı kuşakta hala tespit edilememiş hepatit B taşıyıcılığının olması aşılammamış bireyler için ciddi bir bulaşı kaynağı olması nedeniyle önemli bir problemdir. Her yıl teşhis edilen HBV ile enfekte olmuş kişilerin % 35-40'ının anneden çocuğa bulaşmasından kaynaklandığı belirtilmektedir. Rutin aşılama programı sayesinde geçmiş yıllara göre bu oran düşmüş olsa da doğumda oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle bulaşı riski hala ciddiyetini korumaktadır (Duran, 2012; Kumar ve ark., 2007; Xu, 2002).

Bununla birlikte aşı güvenliği ile ilgili toplumdaki endişeler de aşılama oranlarında düşüslere neden olmaktadır. Aşılarda aşı güvenliği ile ilgili toplumda kaygıya neden olabilecek koruyucu maddeler, stabilizatörler, yardımcı maddeler (adjuvantlar) ve biyolojik üreme ortamı gibi bileşenler bulunmaktadır. Adjuvantlar, aşı antijenine karşı bağışıklık tepkilerini arttırmak daha güçlü ve uzun süreli immun yanıtın oluşması için kullanılmaktadır. Hepatit B aşılarında da kullanılan alüminyum hidroksit ve fosfat yaygın olarak kullanılan adjuvantlardır (Eke ve ark., 2017; Leroux, 2015; FDA, 2017).

Gebelik döneminde, teratojenik etki nedeniyle aşı uygulanmasından kaçınılmaktadır. Gebelikte alüminyum tuzlarına aşırı maruziyetin maternal kilo alımında azalmaya, preterm doğuma, düşük doğum ağırlığına, fetal anomalilere ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalara, uterusda asimetri ve implantasyon sahasının bozulmalara neden olabildiği belirtilmektedir. Ancak aşılardaki maruziyetin, diyet yada antasitler gibi ilaçlardan kaynaklı maruziyetten daha düşük olduğu ve mevcut risk seviyesinin oldukça altında olduğu belirtilmektedir. Ayrıca gebelik döneminde yapılan aşıların intrauterin gelişim üzerine zararlı etkilerinin olduğuna dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda alüminyum adjuvantları, enjeksiyon

bölgesinde nodüller ve gronülomlar gibi reaksiyonlarla ve makrofaj içeren miyofasit sendromu ile ilişkilendirilmiş ancak ciddi ve uzun süreli olumsuz etkileri tespit edilememiştir (Ni, 2011).

Bu araştırmada Alüminyum Hidroksit taşıyıcılı ticari Hepatit B aşısının gebe ratlara uygulanarak anne ve yavruların postanal gelişimleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda; gebe ratlara gebeliğin ilk trimesterinde uygulanan alüminyum hidroksit taşıyıcılı ticari Hepatit B aşısının; annenin gebelikte kilo alımı üzerine etkileri, anatomik olarak İskelet sistemi üzerinden yavruların büyüme ve gelişimleri üzerine olan etkileri, histopatolojik olarak da yavruların organları üzerine etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Enfeksiyonu

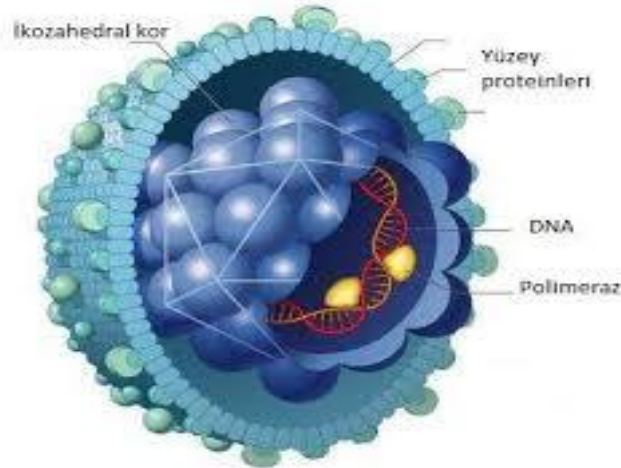
2.1.1. Tarihçesi

Tüm dünyada yaygın olarak viral hepatitlere rastlanmaktadır. Ülkemizde de viral hepatitler halk sağlığının önemli sorunları arasında yer almaktadır. Halk arasında “Sarılık Hastalığı” olarak isimlendirilen viral hepatitlerin tarihi çok uzun yıllara dayanmaktadır. Hepatitlerle ilgili ilk kanıtlara Uzak Doğu’da M.Ö. 2000 yıllarına ait yapılan insan mumyalarında rastlanmıştır (Malatyahoğlu, 2011). İlk olarak hastalığı Hippocrates M.Ö. 3-4. yy tarif edilmiş ve bulaşıcı olabilme ihtimaline karşı hastanın bulunduğu yerleşim yerinde “Karantina uygulaması” önerilmiştir (Değertekin ve Oğuz, 2010; Te ve Jensen, 2010). Tarih boyunca ve en çokta savaşlar sırasında sarılık salgını görülmeye başlanmıştır (Mahoney, 1999).

Daha sonraki yaklaşık 2000 yıllık uzun bir süreç boyunca hepatitler konusunda bilimsel bir ilerleme olmamıştır (Değertekin ve Oğuz, 2010). Hepatit formunun ilk olarak kan ve kan ürünleri ile bulaşması, 1883 yılında Almanya Bremen’de tersane çalışanları arasında çıkan salgın sonucunda Lurman tarafından tanımlanmıştır (Duran, 2012). Bremen’de yapılan çiçek aşısı yüzünden salgın ortaya çıkmıştır. Aşı uygulaması yapılmayan bireylerin sağlıklı olduğu görülmüştür. Bu durum kontamine olan iğnelerin kullanıldığını düşündürmektedir. Ayrıca 20. yüzyılın ilk yarısında insan serumu eklenerek hazırlanan sarı humma aşısı uygulanan askeri personelde sarılık görülmüştür (Mahoney, 1999; Robinson, 1990). 18 ve 19. yy.’da alkolün karaciğer sirozuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Gönüllü mahkumlar üzerinde 1930 yılında bir çalışma yapılmış ve onun sonucunda infeksiyöz hepatit ve serum hepatiti etkilerinin günümüzde iyi bilinen özellikleri konusunda önemli veriler elde edilmiştir. 1947 yılında Mc Callum infeksiyöz hepatit için ilk olarak ‘hepatit A’ serum hepatiti için ‘hepatit B’ terimlerini kullanmıştır. 1924 Kopenhag salgınından birkaç yıl sonra kronik karaciğer hastalıklarında artış olduğu rapor edilmiş olup bu hasta serumlarında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (Değertekin ve Oğuz, 2010).

1960'lı yıllarında Krugmen ve arkadaşları inkübasyon süreleri başka olan iki hepatit etkeni belirlemişler ve bunların hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsü (HBV) olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu buluşları sayesinde Hepatit b aşısının gelişmesinde büyük rol oynamışlardır. 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları Avusturalyalı bir bireyin kan serumunda başka bir antijen olduğunu bulmuşlar ve bu proteine 'Avustralya antijeni-Au Ag' ismini vermişlerdir. Bu durum HBV tarihi açısından önemli bir buluş olmuştur. İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalar ile bu proteinin Hepatit b ile ilişkisi ortaya konulmuş ve bu bugün ki ismi olan "Hepatitis B surface antigen- Hepatit B yüzey antijeni- HBsAg" adını almıştır (Blumberg, 2002; Duran, 2010).

Dane ve arkadaşları ise 1970 yıllarında yaptıkları çalışmada üç değişik partiküle rastlamışlardır ve bunlardan "Dane partikülü" ismini verdikleri partikül 42 nanometre (nm) çapındadır. Ayrıca HBV'nin Dane partikülü olduğunu ve yüzeyinin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ile kaplı olduğu, kor bölümünün DNA (Deoksi ribonükleik asit) ve hepatit B kor antijenini içerdiği belirtilmiştir (Bangham ve ark., 1965; Blumberg, 2002; Dane ve ark., 1970; Duran, 2012).



Şekil 2.1: Hepatit B virionunun şekil yapısı (Duran, 2012).

1973 yılında hepatit A virüsü (HAV), 1977 yılında hepatit D virüsü (HDV), 1989 yılında hepatit C virüsü (HCV) ve 1992 yılında hepatit E virüsü (HEV) tespit edilmiştir. Günümüzde halen yeni hepatit etkenlerinin tespit edilmesi için çalışmalar

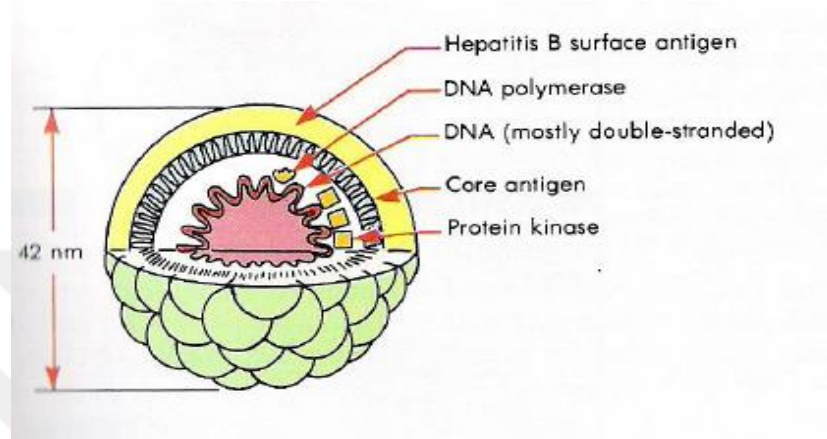
devam etmektedir. Var olan Hepatit formları içinde klinik önlemlerin artırılması konusundaki çalışmalar ise hızla devam etmektedir (Te ve Jensen, 2010).

2.1.2. Hepatit B Virüsü

Hepatit B enfeksiyonu, hepatit B virüsü'nün (HBV) neden olduğu yaşamı tehdit eden küresel bir sağlık sorunudur (Colin ve ark., 2006; Eke ve ark., 2017; Willke ve ark., 2008; Yin ve ark., 2013). Hepadnaviridae ailesinde yer alan Hepatit B virüsü, Ortohepadnavirüs cinsinde zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. 3200 nükleotidden oluşan küçük genomik yapısı bu zamana kadar bilinen tüm hayvan DNA virüsleri arasında en küçükleridir. İnsan vücudunda enfeksiyon yapabilen Hepadnaviridae ailesindeki tek virüstür. Diğer hayvan virüslerinden farklı bir özelliği ise infekte olan hücrelerinde birden çok sayıda partikül yapısı oluşturmaktır. Yapı miktar gibi özellikler açısından birbirine benzeyen üç tip partiküle rastlanır. Hepatitin oluşması Karaciğer tropizmidir. Diğer virüslerden farklı olma sebebi ise kanda iki çeşit olan tam ve eksik virüs partikülleri halinde bulunmadır (Özekinci ve ark., 2017; WHO 2017). Tam virüs partikülleri 42 nm çapında ve küresel görünümündedir ve adı Dane partikülüdür. En dış kısımda yüzey antijeni olan HBsAg kılıfı bulunur. Bu kılıfının altında HBcAg kor antijeni bulunur. En iç bölümünde ise DNA'dan oluşan genomik bir yapısı yer alır. İç bölümde internal örtülü antijen olan HBeAg yer alır. Virüse ait DNA polimeraz, protein kinaz enzimleri bulunur. HBV ile enfekte hayvan modellerinde sitokin aracılığıyla virüsün ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde HBV transgenic hepatositlerin IFN γ , TNF α , HBV spesifik CD8 $^{+}$ hücreleri ve CD4 $^{+}$ T hücreleri aracılığıyla elimine edildiği gözlenmiştir (Güler, 2016).

HBV çoğalmak için retrovirüslerin replikasyonu yöntemlerini kullanır. Hepatit virüsünün 8 farklı genotipi vardır (Tong ve Trieu, 2013). Bu farklı genotipleri coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Genotip A, en yaygın olduğu bölüm kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Sahra altı Afrika'dır. Daha az yaygın olarak Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde bulunur. Genotipler B ve C Asya'ya endemik iken, genotip D Akdeniz bölgesinde ve Doğu Avrupa'da daha yaygındır, ancak tüm dünyada da bulunabilir. Genotip E, Orta ve Güney Amerika'da

özellikle Pasifik okyanusundaki adalarda (Polinezya) görülürken, Güney Amerika'da Genotip F ve Genotip H ise, ilk olarak Amerika Birleşik Devleti (ABD) ve Nikaragua'da rastlanıp belirtilmiş daha sonra Orta Amerika, Meksika ve Japonya'dan bildirim gerçekleştirilmiştir. Son olarak, Fransa, Almanya, Orta Amerika, Meksika ve ABD'de Genotip G bildirilmiştir (Seow, 1999).



Şekil 1.2: Hepatit B tam virüs partikülü (Haryona ve ark., 2017).

Ülkemiz HBsAg prevalansına göre orta düzeyde endemik (%2-7) bölge özelliği göstermektedir. Genotip dağılımına bakıldığında, HBV Genotip D'nin predominant olduğu görülmektedir ancak Kocaeli'de Genotip A, Adana'da Genotip G ve Konya'da Genotip H görüldüğü de bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye'de kronik hepatit B'li bir hastada, sadece Batı Afrika'da endemik olan HBV Genotip E enfeksiyonu ilk kez bildirilmiştir (Seow, 1999). HBV genotiplerinin birbirlerinden farklı özelliklere sahip olmaları yüzünden kliniği ve antiviral tedavi sürecini değiştirmektedir (Chen ve ark., 2005; Chen ve ark., 2013; Cheng ve ark., 2011; Emekdaş ve ark., 2012). Bu açıdan HBV genotip tayininin yapılması klinik açıdan önemli role sahiptir (Seow, 1999).

2.1.3. Epidemiyolojisi

HBV, dünya çapında en yaygın viral enfeksiyon olan Hepatit B karaciğer enfeksiyonuna neden olur (Trepo ve ark., 2014). Dünyada yaklaşık 350-400 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (Aynioğlu, 2015; Trepo ve

ark., 2014). Ancak dünyada Hepatit B'li kişi sayısının 2 milyar olduğu tahmin edilmektedir (Trepo ve ark., 2014). Bu tahmin edilen sayısının yaklaşık altmış milyonu Sahra altı Afrika'da kronik HBV enfeksiyonu olduğu bildirilmiş olup bu rakamın üçte biri kronik HBV enfeksiyonu sonucu ölmektedir (Bittaye ve ark., 2019). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2017 raporunda; dünyada sadece 2015 yılında, çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) olmak üzere, Hepatit B enfeksiyonunun 887 bin bireyin ölümüne neden olduğu; yaklaşık 257 milyon insanın ise Hepatit B virüsü taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark., 2002).

HBV'nin epidemiyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile paralellik göstermektedir (Stevens ve ark., 1975). HBV enfeksiyonunun yoğunluğu bakımından dünya üç bölgeye ayrılmıştır. Bu coğrafik bölgelere göre HBV prevalansı %0.1 ile 20 arasında değişmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu, HBV'nin orta derecede endemic olduğu ülkelerde HBV prevalansı %2-% 8 arasındadır (Kose ve ark., 2019; Mıstık, 2007; Tozun ve ark., 2015; Trepo ve ark., 2014). Kronik HBV enfeksiyonunun genel yaygınlığının, bölgesel farklılıklar da dikkate alındığında Türkiye'de %4-%5 arasında değiştiği ve son yıllarda bu oranda %2'lik bir düşüş görüldüğü belirtilmektedir (Baş, 2017; Tozun ve ark., 2015; Visvanathan ve ark., 2016). 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada ülkemizde HBsAg seroprevalansı Ege-Marmara Bölgeleri'nde %3,47, Orta Anadolu- Akdeniz- Karadeniz Bölgeleri'nde %4,86 ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde % 6,72 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'deki seroprevalansdaki bölgesel değişiklikler sosyoekonomik durum, yaşam değişiklikleri, alt yapı ve sağlık hizmetlerine erişimin değişmesinden kaynaklanmaktadır (Tozun ve ark., 2015).

TC Sağlık Bakanlığı, hepatit B enfeksiyonu insidansını 2002 yılında 8.26/100.000, 2010 yılında 4.2/100.000 olduğunu bildirmiştir. Türkiye'de viral hepatit üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında, sadece 2000 yılında yıl boyunca 4115 yeni enfeksiyon vakası görüldüğü ve mortalite oranının 6.079/100.000 olduğunu bildirilmiş olup, bu oranın 2011 yılında 2835 vaka/yıl ve mortalite oranı 3.79/100.000 olarak saptandığı belirtilmiştir (Trepo ve ark., 2014). Ülkemizde Güney Anadolu Bölgesinde 2017 yılında yapılan bir çalışmada HBV DNA düzeyleri bakımından 2002, 2012 ve 2017 yıllarında elde edilen veriler yaş gruplarına göre

değerlendirilmiştir; 0-14 yaş aralığında 2012 yılında 2002'ye göre anlamlı bir düşüş olduğu ve aynı düşüşün 2017 yılında da devam ettiği tespit edilmiştir. Diğer yaş gruplarında ise azalma olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucuna bakıldığında 20 yıla yakın süredir güvenli ve etkili bir aşı programlarına rağmen HBV'nin hala ciddi bir sağlık sorunu arasında yer almaya devam ettiği vurgulanmaktadır (Petrovsky ve Aguilar, 2004).

Hepatit B aşılarının Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1992 yılından bu yana tüm yeni doğanlara uygulanması gerektiği önerilmiştir (Abbas ve ark., 2007). Türkiye'de aşının yeni doğanlara rutin olarak uygulanması ise 1998 yılında başlanmıştır (Bakar ve Dane, 2016). Düşük gelirli bazı ülkelerde HBV enfeksiyonunun yayılımı, HBV enfeksiyonunun önlenmesi, yönetimi ve tedavisi, hükümet ve sağlık yetkilileri için ağır bir yük oluşturmaktadır. HBV epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerin Doğu Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde yetersiz olduğu belirtilmektedir. Bazı ülkelerde gerçekleştirilen moleküler epidemiyoloji çalışmaları, HBV epidemiyolojisi için daha kapsamlı katkı sağlarken filogenetik çalışmalar da göç akımlarının etkisi hakkında bilgi vermektedir (Zunckerman 1999).

Doksanlı yıllarda başlatılan HBV evrensel aşılama programı sayesinde akut Hepatit B insidansı ve Hepatit B yüzey antijeni kronik taşıyıcılarının prevalansı birkaç ülkede bu önlemler dahilinde azalmış olsa da hala ciddiyetini korumaktadır (Zuckerman, 1999). Birçok ülkede de kan donörlerinin taranması sonucu HCV'nin bulaş oranının büyük ölçüde önüne geçildi belirtilmiştir (Colin ve ark., 2006; Tong ve Trieu, 2013).

2.1.4. Bulaşma Yolları

Hepatit B dünyadaki en yaygın mortalite nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (Sağsöz ve Apan 2002). Tek kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı çok önemlidir. Kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerden de bulaş söz konusudur. HBV, parenteral, cinsel ve vertikal yolla bulaşmaktadır (Eke ve ark., 2017; Sherpard ve ark., 2006; Taşyaran, 2000). HBV'nin bulaşmasında mevsimlerin, yaşın, gıdaların bir önemi yoktur. Fekal

ve oral yolla bulaşması olmayan HBV'nin ancak oral yolla bulaşması enfekte kanın ancak oral mukozaya temas etmesi sonucu olabilmektedir (Taşyaran, 2000). Virüs, dışkı hariç kan, tükürük, gözyaşı, anne sütü, patolojik effüzyonlar, vajinal sekresyonlar ve semen gibi (Eke ve ark., 2017; Gambarin ve Gelwan, 2007). Tüm fizyolojik ve patolojik vücut sıvıları ile bulaşır (Eke ve ark., 2017, Kurt ve ark., 2013). Anneden bebeğe enfeksiyon bulaşması ise intrauterin, intrapartum veya postpartum dönemde meydana gelebilmektedir (Bakar ve Dane, 2016; Eke ve ark., 2017; Riedel, 2005).

HBV'nin bulaşma yolları arasında en önemlisi parenteral bulaşmadır. Parenteral bulaşma enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı gibi yollar bulaşmanın örneklerindendir (Güçlü ve Geyik, 2012). Kanla bulaşımın azalmasında kan donörlerinin HBsAg açısından taranması önemli bir etkisi olmuştur (Duran 2012).

Başlıca bulaşma yollarından bir diğeri ise cinsel yolla bulaşmadır. Yüksek ve orta endemisite bölgelerinde daha yaygındır. (Duran 2012). Semen ve vajinal sekresyonlarında bol miktarda olan HBV mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona neden olmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın varlığı mevcut ise bulaşma riski artmaktadır (WHO 2017).

Anneden bebeğe enfeksiyon geçişi, HBV oranının yüksek olduğu bölgelerde en önemli bulaşma yoludur ve transplasental, perinatal ve postnatal HBV geçiş olabilir. Perinatal dönemde enfeksiyonun bebeğe geçme olasılığı %40-50'dir. Bu oran HBeAg pozitif olan annede daha fazla olmaktadır. HBV'nin geçişi trimester dönemlerine göre değişiklik göstermektedir; birinci trimesterde %2-10, ikinci trimesterde ise bu oran %7-25, üçüncü trimesterde %60-80 seviyesine yükselmektedir. Vertikal olarak geçiş doğum esnasında enfekte kanın bulaşmasıyla olmaktadır (WHO, 2017). HBsAg pozitif anneden geçiş oranı %30 iken, HBsAg ve hem de HBeAg pozitif olan anneden geçiş oranı % 90'lara çıkmaktadır (Seow, 1999; WHO, 2017). En fazla risk taşıyan grup ise hamileliğin son trimesterinde veya

doğumdan sonraki ilk aylar içerisinde HBV enfeksiyonu geçiren annelerin bebekleridir (Taşyaran, 2000).

Yenidoğan döneminde virüsle karşılaşılması immün sistemin henüz gelişmemiş olması sebebiyle çoğu bulaşı kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır (Şen, 2009; Tabak, 2002). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüm gebe kadınlara ve doğurganlık çağındaki bireylere HBsAg pozitifliği için tarama yapılması gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere doğumdan sonra HBIG ile birlikte HBV aşılama şemasının uygulanmasını önermektedir (Streatfield, 2005). Doğumda oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle HBsAg taşıyıcısı annelere sezaryenle doğum önerilmesine karşın enfeksiyondan koruduğuna dair bir kanıt olmamasından dolayı rutin olarak uygulanmamaktadır (Gambarin ve Gelwan, 2007). Anne sütünde HBsAg varlığı kanıtlanmış olduğundan, anne sütü bulaşıcı olarak nitelendirilebilir fakat sütün kesilmesi konusunda zorunlu kılmaz (Ersoy ve ark., 1997; Güler, 2016).

Horizontal bulaşma, parenteral, perinatal ya da cinsel temasın olmadığı durumlarda genel olarak yakın temasta bulunan özellikle aynı ev içinde bulunan kişilerde görülen temas yoludur. Hepatit B virüsü bulaşmış yüzeyde en az 7 gün canlı kalabilme kapasitesine sahiptir. Bu bulaş yolunun en fazla risk grubunu ise kötü hijyende yaşayanlar, düşük sosyo gelir düzeyine sahip bireyler, mental özür sahibi olanlar yer almaktadır. Horizontal bulaşma şekli ise kan, tükürük, seröz sıvıların yaralanmış ciltle temas sonrasında indirekt olarak olmaktadır (Colin ve ark., 2006). HBV'nin bulaşma oranı sosyo demografik düzeyin ve bilinç düzeyinin düşük olmasıyla paraleldir çünkü bu durumlarda kötü hijyen ortamları oluşmaktadır. (Akar, 2006; Duran, 2012; Lattanzi ve Rappuoli, 2004; Malatyahoğlu, 2002).

Yüksek ve orta endemik bölgelerde Hepatit B virüsü çocukluk döneminde aşı programlarının yeterli uygulanmaması sonucunda perinatal ve horizontal bulaşma olurken, düşük endemik bölgelerde ise adolesan ve gençlik döneminde cinsel temas ve damar içi ilaç uygulamalarında ortak iğne kullanımı sonucu olmaktadır. Ülkemizde ise orta endemik bölgelerde yer almasına rağmen dört bulaş yoluda etkin olarak görülmektedir. HBV'nin horizontal geçişi ile ilgili yapılan araştırmalarda

1996-1997 yılları arasında 0-10 yaş arasındaki aile bireylerinde HBsAg pozitiflik oranı %12,1, 2000-2001 yılları arasında ise %7,7 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde horizontal bulaşın önemli bir yer tuttuğu vurgulanmaktadır ve buna yönelik eğitim çalışmalarının önemsenmesi ve risk gruplarını korumaya yönelik önlemler alınması gerekmektedir (Güler, 2016).

2.1.5. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonları

2.1.5.1. Akut Hepatit Enfeksiyonu

Akut hepatit, karaciğerin yaygın iltihabi hastalığıdır. Virüsün bulaşma yolu çeşitlilik göstermektedir. Yenidoğan döneminde enfeksiyonla karşılaştığında % 80-90, ilk beş yaşta % 30, erişkin çağda ise < % 5-10 oranında kronikleşmektedir (Özekinci ve ark., 2017). Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon süresi alınan virüs miktarına ve kişinin immunité durumuna bağılı olarak 45-180 gündür. Akut enfeksiyon, asemptomatik enfeksiyon, sarılıklı kolestatik hepatit nadiren de fulminan hepatit olarak farklı klinik tablolarda görülebilir (Emekdaş ve ark., 2012). Klinik ve biyokimyasal bulgular belirtilerin çıkmasından 3 veya 6 hafta önce HBsAg kanda saptanabilecek düzeyde bulunmaktadır. Klinik belirtiler yetişkinlerde daha ağır, çocuklarda ve gençlerde daha hafif bir tablo görülmektedir (Duran, 2012). Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Yetişkinlerde semptomatik seyrederken 4 yaşının altındaki çocuklarda asemptomatik seyrettiğı bildirilmektedir. HBV almış bir erişkinin % 5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirti tabloları gözükmemektedir. Serum bilirubin düzeyi 2.5-3 mg'dan fazla olursa sklerada ikter görülmektedir. Tipik semptomları arasında, halsizlik ve yorgunluk vardır bunu iştahsızlık takip edip, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı varlığı gözükmemektedir (Duran, 2012). Sarılıkla seyreden vakalarda, idrar renginde koyulaşma, skleralar ve ciltte sararma gibi hiperbilirubinemi bulguları vardır. Nadiren fulminan seyreden enfeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliğı oluşur. Akut Hepatit B enfeksiyonu geçiren birçok birey immün yanıt sonucu virüsü karaciğerden temizlemeyi başarır ve

ardından iyileşme durumu oluşmaktadır. Bunun sonucunda oluşan HBs antikorları kişiyi enfeksiyona karşı korumaktadır (Emekdaş ve ark., 2012).

2.1.5.2. Kronik Hepatit Enfeksiyonu

Akut enfeksiyonu takiben, HBsAg pozitifliğinin 6 ay gibi uzun bir sürecin geçmesi durumunda Kronik HBV enfeksiyonundan kuşulanılmalıdır. Bu bireylerde anti-HBs saptanamaz. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde bireyin yaş ve immün durumu arasında bir bağlantı vardır. Doğum sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80-90 oranındadır. Kronik enfeksiyon en çok hemodiyaliz hastalarında, organ transplantasyon alıcılarında ve kemoterapi hastalarında daha fazla olduğu görülmüştür (Trepo ve ark., 2014).

Kronik hepatit B enfeksiyonu sirozun ve hepatosellüler karsinomun en yaygın nedenidir. Kronik Hepatit B olan hastaların, yaklaşık dörtte birinde siroza veya HCC geliştii görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda karaciğer komplikasyonları artmıştır ve serum düzeylerinde HBV DNA miktarlarında artış gözlenmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan bireylerin serumlarında ALT ve HBV DNA'sı mevcuttur. İnaktif taşıyıcı tanımlanması şu özelliklere göre yapılır bunlar; Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) 6 aydan fazla pozitif, HBeAg negatif, HBV DNA seviyelerinin 10 000 kopya / mL'ye ulaşamaması, karaciğer biyopsilerindeki ALT seviyeleri anlamlı bir hepatitin olmadığını doğrular (Toy ve ark., 2001).

Kronik HBsAg taşıyıcılarının yılda yalnızca %1-2'sinin HBsAg negatif olacakları düşünülmektedir. HBeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona ermekte ve kronik HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçmektedirler (Duran, 2012).

2.2. Hepatit B Aşıları

2.2.1. Aşı tanımı

Aşı, konağa verildiğinde hümmoral ve/veya hüccresel yanıtı oluşturarak, konağın belirli bir patojene karşı yaşam boyu bağıışıklık sağılayabilen basit, kararlı ve aktif immünojenik bir yapıdır. Kazanılmış bağıışıklılığın temel yapısını aşılarda oluşturmaktadır (Hamilton, 2017). Tıbbi müdahaleler içerisinde aşı büyük ve kesin bir etkiye sahip olan bir uygulamadır. İnsanlık tarihi süresince bulaşıcı hastalıklara karşı olan savaşta en etkili yol aşılarda olmuştur. Edward Jenner tarafından ilk defa geliştirilen çiçek aşısından itibaren iki yüzyılı aşkın süredir aşı hayatımızda yer almaktadır. Çiçek hastalığından korunmak için ilk olarak Orta Asya da aşılama yapıldığı daha sonra Çin Hindistan gibi çeşitli ülkelere yayıldığı düşünülmektedir (Leroux, 2015). Çiçek hastalığına karşı bağıışıklımayı sağılayabilen Cowpox virüsü ile aşılama sağılanmış ve aşının koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Hamilton, 2017; Rivkina ve Rybalov, 2002). Kuduz ve boğmacaya karşı geliştirilen ilk aşılarda ise öldürölmüş ve zayıflatılmış virüs, bakterilere dayanılarak geliştirilmiştir. Ayrıca ABD’ de 1954 yılında çocuk felci aşısını test etmek için 65.000 gönüllü çocuk üzerinde uygulama yapıldı ve aşının güvenilirliği ortaya koyulmuştur. Halk sağılığının büyük bir sorunu olduğunu kabul eden ABD süre gelen yıllarda çeşitli aşılarda üzerinde testler yapmıştır (Rockwell, 2017). 1999’da CDC aşının halk sağılığının korunması için en önemli girişim olduğunu duyurdu. 21. Yüzyıla dayanan çalışmalarda aşı uygulaması yapılan hastalıkların hepsinde önemli bir azalma olduğu göröldü (Moore, 2017).

Aşıların farklı özelliklere sahip olması mevcut oldukları enfeksiyon ajanına göre farklılık göstermektedir. Birisi hücre dışı hümmoral immün yanıtı tetikleyerek antikor oluşturanlar, diğeri ise hücre içi patojene karşı geliştirilen aşılardır. Hücre içi patojene karşı geliştirilen aşılarda Tc lenfositinin uyarımı gerekmektedir. Aşılar uzun süreli immün yanıt oluşturmaları ve genel olarak koruyucu olmaları ve toksik özelliğı olmamalı, immünizasyon sayısının az olup üretim ve aşılama maliyeti düşük olmalıdır (Jones ve ark., 2000).

2.2.2. Aşı çeşitleri

Aşı çeşitleri temel olarak üç bölümden oluşmaktadır. Bunlar; canlı veya zayıflatılmış aşılar, inaktif aşılar ve subunit aşılarıdır (Ada, 2003; Rivkina ve Rybalov, 2002). Formaldehit ve benzer kimyasallarla patojeni ölü hale getirilen aşılar canlı virüs aşılarıdır. İlk geliştirilen çiçek aşısından sonra benzer bakterilere karşıda aşılar geliştirilmiştir. Tüberküloza karşı korunmak için birçok ülkede kullanılan basil Calmette- Guerin (BCG) aşısı, zayıflatılmış *Mycobacterium bovis*'den elde edilmiştir. 1990 yılında ABD'de tüm bakterilerin öldürülmesi ile boğmaca aşısı da kullanılmıştır (Rivkina ve Rybalov, 2002).

Aşılar temel olarak iki farklı yöntem ile geliştirilmektedir. Edward Jenner tarafından geliştirilen yöntemin içeriğinde hastalığa neden olan patojen yerine hastalığa neden olmayan patojenin kullanılmasıdır. Ancak hastalık etkeni kullanılarak patojene karşı bir immün yanıt oluşmasını sağlayan mikroorganizmaları içermektedir. Bu yöntemin ilk kullanım alanı çiçek aşısıdır. Diğer yöntemin içeriğinde ise, doku kültürü veya hayvan konaklarından pasaj alınarak virülansı düşük kapasitede ancak immünijenitesi yüksek olan virüs ortaya çıkarılarak yapılmaktadır ve bu aşılar örnek olarak çocuk felci, kızamık, sarıhumma aşıları verilebilir (Rivkina ve Rybalov, 2002).

İnaktif aşılar, enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların radyasyon sıcaklık gibi etmenlerle öldürülerek veya etkisiz hale getirilmesi sonucu oluşturulan aşılarıdır. İnaktif aşılar canlı aşılar göre daha fazla güvenilirdir, yüksek dozlarda ve dozunun daha sık uygulanması sonucu bir bağışıklık elde edildiği için maliyeti daha yüksektir. İnaktif aşılar, Hepatit A, kuduz ve grip aşısı örnek olarak verilebilir (Rivkina ve Rybalov, 2002).

Subunit aşılar rekombinant DNA teknolojisi aracılığıyla ya da ağızdan saflaştırılarak elde edilen aşı grubudur. Enfeksiyon ait bir antijeni olan ya da bu antijene ait epitopu barındıran aşılarıdır. Subunit aşılar örnek olarak da hepatit B aşısı örnek olarak gösterilebilir (Hamilton, 2017; Rivkina ve Rybalov, 2002).

Canlı aşılar ise diğer aşı tiplerine kıyasla Tc yanıt oluşturdıkları için daha etkin immün yanıt oluşturmaktadırlar. Zayıflatılmış patojenlerle elde edilen canlı aşılar vücuda verildikten sonra mutasyon geçirerek zararlı bir forma dönüşebilirler ve bu nedenle inaktif aşılar daha güvenilir bulunmaktadır. İmmün yetmezliği olan hastalar, diyaliz hastaları ve gebeler gibi risk gruplarında oluşan immün yanıtta canlı patojeni etkisiz hale getirip, yeterli immün yanıtı oluşturmamış patojenin zararlı etkisi ile vücut baş başa kalabilmektedir. Deneme aşamasında olan aşı grupları ise DNA, Vektör, anti-idyotip ve yenilebilir aşılardır ancak henüz aktif olarak kullanıma geçilmemiştir (Janeway ve ark., 2005; , Rivkina ve Rybalov, 2002).

2.2.3. Hepatit B Virüsü Aşısı

DSÖ tarafından Hepatit B aşılarının 1992 yılından itibaren tüm yeni doğanlara yapılması gerektiği önerilmiştir (Abbas 2007). Ülkemiz ise 1998 yılında Hepatit B aşısı, aşı takvimine dahil edilmiştir (Bakar, 2016).

2.2.3.1. Pasif koruma

Hepatit B immunglobulin (HBIG) pasif koruma için uygulaması yapılan bir preparattır. HBIG, hepatit'ye karşı bağışıklığı olan kişilerin konvelesan döneminde kan serumlarından elde edilir. Üç altı ay gibi kısa süreli bir koruma sağlar. Sadece ilk temas sonrası durumlarda kullanımı tercih edilmektedir. İlk 7 gün içerisinde uygulama yapılırsa koruma sağlanabilir. Ancak parenteral bulaş yolu olan enfekte iğne batması sonrasında 48 saat içerisinde yapılırsa etkin bir koruma sağlayabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Taşyaran, 2000).

2.2.3.2. Aktif Koruma

İlk Hepatit B aşıları taşıyıcıların plazmalarından saflaştırılan HBsAg ile hazırlanmıştır (Daniel, 2003; Şen, 2009). Blumberg tarafından HBsAg'yi Hepatit B taşıyıcılarının plazmasından saflaştırarak elde ettikleri antikorun HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisini gösterilmiştir. Oluşturan antikorun immünolojik olarak yanıt verip bağışıklığı sağladığı anlaşılmasının ardından HBV' ye karşı aşı geliştirme

abaları başlamıştır (Blumberg, 2002). Günümüzde ise aşılar moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde Rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanmaktadır (Daniel, 2003; şen, 2009; Tong ve Trieu, 2013).

Rekombinant genetik teknolojisi ile üretilen bazı aşı bileşenleri ise bakteri ve viral kültürden ziyade rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Heptavax markası olan Hepatit B'ye karşı ilk aşı HBV ile enfekte olmuş kan donörlerinden alınan HBsAg ile üretilmiştir. 1986 yılında mayada rekombinant olarak geliştirilen HBsAg bazlı yeni aşı versiyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Rekombinant olarak geliştirilen antijenler bir genom ile ilişkili değildir ve enfeksiyona neden olmazlar ve ikinci nesil aşılar olarak adlandırılmaktadırlar (Hamilton, 2017). İkinci nesil aşılarda ise HBsAg'de enfekte formda bulunan glikolizlenme olmamaktadır ve birinci nesil aşılara göre daha gvenilirdirler (Daniel, 2003; McAleer ve ark., 1984; Meola ve ark., 1995).

nc nesil aşılarda ise, memeli hücre hattı olan karbonhitrat (CHO)'larına klonlanmış S geni ürünü glikolizlenmiş HBsAg kullanılmaktadır (Zuckerman, 1999). Memeli hücre hattı In vitro ortamda çoğaltıldıktan sonra HBsAg'yi hücre kültür ortamı salgılamaktadır ve antijen bu ortamdan sonra saflaştırılmaktadır. İkinci nesil aşılarda ise HBsAg maya hücreleri içinde yer almakta ve mayalar mekanik veya kimyasal yolla ayırırıldıktan sonra HBsAg saflaştırılmaktadır. Mayaların parçalanma işleminin HBsAg'nin kalitesinin bozulmasına neden olduğu düşüncesinden dolayı bu durum üçüncü nesil aşıların ikinci nesil aşılarına göre bir avantajı olduğu kabul edilmektedir (Jones ve ark., 2000).

Üretim farklarından dolayı kendi aralarında avantajları ve dezavantajları  nesil olan Hepatit B aşılarının immün yanıtı yetişkin bireylerde yaklaşık % 95'tir (Daniel, 2003). Ülkemizde nc ve ikinci nesil aşılar kullanılmaktadır ve ticari adları, yapılış yöntemleri ve dozları Tablo 3.1.'de tabloda belirtilmektedir (Haryono ve ark., 2017).

Hepatit B aşılarının etkinliği yüksek düzeyde olmasına rağmen immün yapıları zayıf olan diyaliz hastaları, obezler, yaşlılar, ileri derecede karaciğer

yetmezliği olan bireyler, gebelerde etkin değildir. Hepatit B aşıasının maliyeti gelişmekte olan ÷lkelerde hala y÷ksektir. Bağışıklık ancak ÷ç doz uygulanmasından sonra elde edilebilmektedir. Ancak bazı alt gruplara rapel uygulanmasının yapılması gerekmektedir fakat bunun için bir takip söz konusu değildir. Hepatit B aşısı için tek dozda etkili yeni tıp aşılara gereksinim vardır böylece aşı maliyeti azalacaktır (Daniel, 2003; Kahyaoğlu ve ark., 2011; Szmunn ve ark., 1980).

Yeni hepatit B aşı çalışmaları kapsamında, DNA aşıları, anti-idyotip aşılar, yenilebilir aşılar, oral aşılar ve faj gösterim metoduyla gerçekleştirilen aşı çalışmaları örnek olarak gösterilebilir (Chen ve ark., 2005; Cheng ve ark., 2011; Fisicaro ve ark., 2010; Kahyaoğlu ve ark., 2011; Meola ve ark., 1995; Miao ve ark., 2017).

Tablo 3.1.Türkiyedeki HBV aşıları (Haryono ve ark., 2017).

Türkiyede bulunan Hepatit B aşıları		
Ticari Adı	Kaynak	Doz
Engerix-B	SHBs, HBsAg (Maya)	HBsAg, 10-20 µg/doz
Euvax B	SHBs, HBsAg (Maya)	HBsAg, 10-20 µg/doz
H-B Vax II	SHBs, HBsAg (Maya)	HBsAg, 2,5- 10-40 µg/doz
Genhevac-B	SHBs, MHBs (CHO)	HBsAg, pre-S ₂ 20 µg/doz

2.2.4. Adjuvantlar

Aşılarda etkin, daha güçlü ve uzun süreli immun yanıtın oluşması için adjuvatın kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır (Rasha, 2007). Aşı gelişimi artan güvenlik talepleri nedeniyle saflaştırılmış rekombinant proteinlerin ve tek antijenlerin kullanımına doğru artış göstermiştir (Zariri ve Ley, 2015). Bu tip aşı üretimleri zayıf immüniteye sahiptir. Bu durum, aşı antijenlerine karşı immün tepkilerin kalitesini ve büyüklüğünü artıran adjuvanların dahil edilmesini gerekli kılmıştır (Cui ve ark., 2018).

2.2.4.1. Alüminyum Tuzları

Hepatit B aşılarında adjuvantı olarak 1926 yılında adjuvant etkisi gösterilen alüminyum bileşikleri kullanılmaktadır. Alüminyum hidroksit tuzları ABD tarafından onaylanan ilk adjuvandır. Avrupa’da ise alüminyum hidroksit tuzlarına ek olarak MF59’da kullanılmaktadır (Barito ve ark., 2011; Rasha ve ark., 2007). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2017 yılında rekombinant zoster aşısının üretiminde kullanımına başlanmasıyla etki mekanizması kanıtlanmış olan lipozomlar (AS01) artık onaylı adjuvantlar kategorisine girmiştir FDA (2017). Enjekte edildiği bölgedeki lenf düğümlerine hızla lokalize olabilen AS01, CD4⁺T hücresi aracılığı ile kazanılmış bağışıklığı desteklemede etkili olması nedeniyle virüsleri veya hücre içi patojeni hedefleyen aşılarda uygun bir adjuvandır. Bu nedenle CD4⁺T hücrelerini aktive edebilen AS01 adjuvantı morbiditeye neden olan çoğu hastalıkla mücadelede ümit vadetmektedir (Leorux-Roels, 2015; Didierlaurent ve ark., 2017; Didierlaurent ve ark., 2017) 2017 yılında yapılan bir çalışmada kuduz aşısında adjuvant olarak lipozom kullanılmış ve mevcut kuduz aşısı ile karşılaştırıldığında lipozumlu aşının hücre aktivitesinin anlamlı şekilde arttırdığı tespit edilmiştir. Kuduz aşısında lipozom adjuvantının kullanılmasının farelerde bağışıklık tepkisini arttırdığı ve potansiyel bir immünopotansatör olarak uygulanabileceği belirtilmiştir (Miao ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada pnömokok aşısında lipozom ve kitosan adjuvantlarının immünolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Adjuvant olarak kullanılan bu iki maddenin toplam antikor sayılarında anlamlı bir fark bulunmadığı her iki adjuvantda da IgG1 antikorunun ortaya çıktığı görülmüştür (Haryono ve ark., 2017).

2.2.4.2. Toksikoloji

Alüminyum günlük hayatımızın büyük bir bölümünde yer almaktadır. En çok alaşım formunda paketlenme, inşaat, taşımacılık, elektrik aletleri ve içecek kutularında bulunmaktadır. Gıda katkı maddesi olarak alüminyum “The Joint Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation Expert Committee on Food

Additives (JECFA) tarafından kabul edilmiştir. 2006 yılında tolere edilebilir miktarı haftalık Al 1 mg/kg vücut ağırlığı olarak onaylanmıştır. Bu değer 2011 yılında 2 mg/kg olarak değiştirilmiştir. İçme sularında da belirli miktarda alüminyum bulunmaktadır. Fakat katkı maddesi veya içme suyundan aldığımız alüminyum miktarı antiasitler ve analjezikler gibi ilaç gruplarından bulunan miktara bakıldığı zaman oldukça azdır (Liu ve ark., 2008; Sipahi ve ark., 2015). Ayrıca kozmetik ürünlerinde kişisel bakım mağzemelerinde de alüminyum bulunmaktadır (Exley, 2013). Bebek mamalarında da anne sütüne oranla fazla miktarda bulunmaktadır (Yokel, 2013). Türkiye’de satılan bebek mamalarında yapılan bir çalışmada, Al düzeylerinin 1,2-10,9 ng/g arasında olduğu ve Al-karton kutuda muhafaza edilen bebek mamasının en yüksek Al içeriğine sahip olduğu saptanmıştır (Şahin ve ark., 1995). Raf ömrü ne kadar artarsa muhafaza edilen gıdanın içerisinde biriken alüminyum miktarı o kadar artmaktadır. Bazı bitki yapraklarında da birikmektedir. Özellikle çayın üzerinde birikmesiyle birlikte vücudumuza fazladan alüminyum almış oluyoruz. Çevresel bu gibi etmenler göz önüne alındığı zaman günlük almamız gereken miktar biraz düşündürücü olmaktadır (Yokel, 2013).

Aşı adjuvantı olarak kullanılan alüminyum hidroksit ile ilgili olarak toksik ve teratojenik etkileri ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır (Li ve ark., 2004). Ancak alüminyum tuzlarına farklı doz ve uzun süreli maruziyetin alerjiye eğilimi arttırdığı, nörotoksisite etkisi gösterdiği belirtilmektedir. Renal yol ile atılan alüminyum tuzlarına uzun süreli maruz kalınması durumunda renal fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda bu tuzların vücutta birikerek beyin ve kemik dokuların etkilendiği, nörotoksisite etkisi nedeni ile sinirsel iletimi yavaşlattığı ve fetal nörolojik sendrom ya da diyalizle ilişkili demansa neden olabildiği çalışmalarda belirtilmektedir (Domingo, 1995).

Alüminyum tuzlarına uzun süreli maruziyet gebelikte maternal kilo alımında azalmaya neden olduğu ve prenatal ve postnatal dönemde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, yavrularda böbrekler fonksiyonlarında bozulmalara ve alüminyum tuzlarının toksik etkisi nedeni ile fetal anomalilere neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Domingo, 1995). Diğer bir çalışmada gebelik boyunca intraperitoneal olarak (0,25 ml alüminyum sülfat) yüksek dozlarda alüminyum tuzlarına maruz kalan

gebelerde maternal kilo alımında düşüş, böbrek ağırlığında ve fonksiyonlarında azalma, uterusta asimetri ve implantasyon sahasının vaskülerizasyonunda bozulmalar olduğu tespit edilmiştir. Ancak yinede alüminyum tuzlarının gebelik üzerine etkileri ve etki mekanizmaları hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte aşılarda bulunan düşük dozlardaki alüminyum değerlerinin aynı etkiyi gösterip göstermeyeceği de bilinmemektedir (Colomina ve ark., 2005; Domingo, 1995; Ni, 2011).

Alüminyum bileşikleri, hepatit B aşılarında kullanılan en yaygın taşıyıcı olmasına rağmen hücresel yanıtı uyandırmakta yeterince etkin değildir. Önemli bir kesim olan diyaliz hastaları, obezler, yaşlılar, karaciğer yetmezliği olan bireylerde yeterince koruyucu etki göstermemektedir, Ayrıca Hepatit B aşıları 3 doz şeklinde uygulanması gerektiğinden maliyeti yüksektir (Daniel, 2003; Szmunn ve ark., 1980). Bununla birlikte 3 doz şeklinde yapılan aşılama toplumun bazı alt gruplarında antikör titrelerinin yeterli olmadığı için bu gruplara rapel uygulamasının yapılması gerekmektedir. Bu nedenlerden dolayı tek dozda tüm bireylerde uzun süreli humoral ve hücresel yanıtı daha güçlü uyaracak yeni adjuvantlara ihtiyaç duyulmaktadır (Xu ve ark., 2002).

2.3. Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonu ve HBV Aşıları

2.3.1. Gebelikte Hepatit B virüsü

HBV bulaşmış gebe kadınların belirlenmesi ve anneden bebeğe enfeksiyon geçişinin önlenmesine yönelik profilaktik immunizasyonun sağlanması enfeksiyonun yayılmasının kontrolünde önemli role sahiptir (Gambarin ve Gelwan, 2007). Doğumdan itibaren 12 saat içinde immunoprofilaktik Hepatit B immunglobulin (HBIG) uygulaması ve üçlü ardışık aşılamının HBV'nin anneden çocuğa geçiş sıklığını yaklaşık %5'e düşürdüğü çalışmalarda belirtilmektedir (Mahoney, 1999; Tabak, 2002). Ancak gebe kadındaki HBV'nin viral yükü ve HBeAg değerleri immunoprofilaksinin etkinliğinde önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (Yurdakök ve İnce, 2008). Bunun nedeni HBV enfeksiyonu taşıyan anneden doğan bebeklerin %1-%9'unun ortak immunoprofilaksiye rağmen hala HBV enfeksiyonuna

sahip olmalarından kaynaklandığı belirtilmektedir (Del ve ark., 1994; Guo ve ark., 2013; Yilmazer ve ark., 2004; Yin ve ark., 2013). Bununla birlikte HBIG'nin gebelik süresince anneye verilmesinin, intrauterin enfeksiyonu önleyebileceği ile görüşler öne sürülmekte, ancak etkin olmasıyla ilişkili tartışmalar devam etmektedir (Ma ve ark., 2014; Yin ve ark., 2013).

Dünyada kadınlarda HBsAg seropozitiflik oranı %5'tir ve maternal taşıyıcılık oranı endemik bölgelere göre %0,6-20 arasında değişmektedir (Bakar ve Dane, 2016). HBsAg pozitif annelerde neonatal enfeksiyon oranının yaklaşık %10-20 arasında olduğu sanılmaktadır (McAleer ve ark., 1984; Yi ve ark., 2016). Avrupa ülkelerinde gebelikte ve doğurganlık çağındaki kadınlarda HBsAg taşıyıcılık oranının % 2'nin altında olduğu, Türkiye'de ise bu oranın %4,9-%7 arasında değiştiği belirtilmektedir (Biri ve ark., 2001, McAleer ve ark., 1984, Sayan ve ark., 2014, Yi ve ark., 2016). Son 20 yılda (1996-2016) yapılan çalışmaların incelenmesi sonucunda Türkiye'de gebe kadınlardaki HBsAg seropozitiflik oranının %1,2–19,2 arasında değiştiği, en yüksek oranın %9,3 olduğu ve yurt genelinde uygulanan aşılama programının da etkisiyle bu oranının %6'nın altına düştüğü görülmüştür (Bakar ve Dane, 2016).

Ancak ülkemizde hala gebelikte HBV prevalansı ile ilgili kesin bir veriye ulaşılamamaktadır. Bununla birlikte ülkemizde gebe kadınlar için rutin bir HBsAg tarama programı halen bulunmamaktadır. Tüm bebekler doğumda aşılır ve ardışık aşılar 1. ve 6. aylarda uygulanır. Enfeksiyonları önleme programları sayesinde gebelik sürecinde bu oran düşmüş olsa da bu durum doğum sırasında enfeksiyon geçiş riskinin yüksek olmasından dolayı HBV enfeksiyonu hala ciddiyetini korumaktadır (Tozun ve ark., 2015).

HBV enfeksiyonlarının tedavisi hem pahalı hem de uzun süren bir tedavi gerektirmektedir (Xu ve ark., 2002). Enfeksiyonunun tedavisinde oral yada enjeksiyon yolu ile uygulanan ilaçlar hastaların büyük kısmında uzun süreli kullanım gerektirmekte ve bu süre ise ilaca dirençli HBV mutantların sıklığında artışa neden olmakta ve ilacın etkinliğinin sınırlandırmaktadır. HBV aşılı, Hepatit B enfeksiyonunun yayılımını önlemede ve yeni bireyleri enfeksiyondan korumada en

önemli sağlık hizmetlerinden birisidir (Bıyık ve Asıl, 2017). Hepatit B enfeksiyonunu önlemede 1982 yılından beri mevcut olan aşılar kullanılmakta ve hastalığı ve komplikasyonlarının önlenmesinde %95 oranında etkinlik göstermektedir. Hepatit B aşısı noninfeksiyöz viral yüzey antijenleri taşıyan rekombinant aşıdır ve 3 doz olarak uygulanmaktadır (Xu ve ark., 2002).

Ancak ülkemizde de olduğu gibi birçok ülkede rutin olarak uygulanmaya başlanan aşılama programıyla HBV insidansında azalma sağlanmış olmasına rağmen Hepatit B enfeksiyonu halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Bıyık ve Asıl, 2017; Xu ve ark., 2002).

2.3.2. Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonunun Geçişi

Viral enfeksiyonlar hamilelik sırasında sık görülebilen komplikasyonlardır, çok çeşitli obstetrik ve neonatal sekillere neden olurlar. Bu durum hem anne hem bebek için önemli bir risk nedenidir (Groom ve ark., 2018; Sarah ve ark., 2019). HBV'nin perinatal geçişi uzun süreli ve ciddi sekillere yol açabilmektedir (Bodihar, 2004). HBsAg pozitif gebelerde intrauterin, intrapartum ve postpartum dönemde vajinal doğum esnasında mukozal penetrasyon, erken plasental rüptür, fetomaternal kanama gibi nedenlerle yenidoğan da enfeksiyona neden olabileceği çalışmalarda belirtilmektedir (Bakar ve Dane, 2016). Genellikle doğumda çocukta HBV antijeni bulunmazken 2-5 ay arası çocukların kanında antijen belirmeye başlar. Bu bulgu enfeksiyonun HBsAg pozitif anneden perinatal dönemde amniyon sıvısı ya da anne kanı yoluyla çocuğa geçmesi ile oluştuğunu ve bebekte enfeksiyona yakalanma oranını arttırdığını göstermektedir (Tabak, 2002). Doğumda annelerinden enfekte olan bebeklerin %60-90'ında kronik HBV enfeksiyonu gelişmektedir (Gambarin ve Gelwan, 2007). HBV'nin vertikal bulaşma riski, annenin enfekte olduğu gebelik haftasıyla yakından ilişkilidir. Gebeliğin ilk üç ayında HBV enfeksiyonu olan anneden doğan yenidoğanların %10'unda vertikal bulaşma görülürken, 3. trimesterde enfekte olan anneden doğan bebeklerin %60-90'ında vertikal bulaşma görülmektedir (Bodihar, 2004). Gebeliğin son trimesterinde kronik HBV taşıyıcısı olan veya akut hepatit B oluşan annelerin bebeklerinde Hepatit B enfeksiyonu oluşma oranını ve prematüriteyi arttırmaktadır (Bodihar, 2004; Özacar, 1904). Özellikle term ya da

terme yakın dönemdeki akut HBV enfeksiyonu %60 oranında anneden yavruya geçmektedir (Bodihar, 2004). Anneden HBV almış yenidoğanların yüksek bir oran olan %85-90'ında kronik taşıyıcılık gözükmemekte, bir kısmında ise kronik karaciğer parankim hastalığı oluşabilmektedir (Tabak, 2002). Ayrıca çalışmalarda HBsAg pozitif taşıyıcı gebelerde gestasyonel diyabet, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranlarının, HBsAg negatif taşıyıcı gebelere oranla daha yüksek olduğu, HBsAg seropozitifliğinin doğum öncesi kanaması ve düşük APGAR skorlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bakar ve Dane, 2016; Söğüt, 2011) (APGAR Skorlaması; bebeğin doğduktan sonra birinci ve beşinci dakikalarda gerçekleştirilen ve bebeğin genel sağlık durumunu anlamak için yapılan bir testtir. Değerlendirme görünüm, nabız, reflex yanıtı, aktivite ve solunum yanıtlarına göre yapılmaktadır.).

Çocuklarda Hepatit B, en sık olarak taşıyıcı anneden geçiş sonucu meydana gelmektedir. Her yıl teşhis edilen HBV ile enfekte olmuş kişilerin % 35-40'ı HBV'nin anneden çocuğa bulaşmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (Eke ve ark., 2017). Anneleri tarafından perinatal olarak enfekte olan çocuklar, özellikle daha kalabalık yaşama koşullarında kardeşlerine ve oyun arkadaşlarına bulaşı kaynağı olabilmektedir. Bu nedenle, anneden bebeğe perinatal geçişin önlenmesi ikincil iletim yollarının çoğunu da kesintiye uğratacağı çalışmalarda belirtilmektedir (Agbede ve ark., 2007).

2.3.3. Gebelik Dönemi Aşılama

Gebelik döneminde aşı uygulanması hala tartışmalı bir konudur. Mevcut onaylı aşılarda gebelik döneminde uygulanması sonucu etkisini belirleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca daha güvenli olabileceği düşünüldüğü geliştirilen aşılarda gebelik döneminde çalışılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Sarah ve ark., 2019). Gebelik döneminde rutin uygulanan aşılarla bile güvenlik kaygısından dolayı yüksek oranda aşı reddi mevcuttur. Gebeliğe özgü mevcut aşılar influenza, tetanoz, difteri ve boğmaca aşısı (Tdap)'dır. Ülkemizde gebelik döneminde tetanoz aşısı uygulanması önerilmektedir fakat rutin olarak bir uygulamaya gerçekleştirilmemektedir. Tetanoz aşısının gebelik döneminde yapılmasının güvenirliliği hakkında bir çok çalışma yapılmıştır. Gebeliğin ikinci trimesterinde

aşılmanın uygun olduğu belirtilmiştir (Doherty ve ark., 2016). Ülkemizde de gebeliğin 27. Haftasında aşı önerilmektedir Gebe kadın daha önce tam immunize olacak şekilde aşılanmış olsa bile gebelik döneminde tekrar aşılmasında faydalı olacağı belirtilmektedir (Gözdemir ve Kaygusuz, 2014).

Gebelik sırasında anne ve bebekte enfeksiyon riski yüksekse, anne ve bebek için aşılar gerektiğinde uygulanabilmektedir. Gebelik esnasında fetusda konjenital malformasyonlara, perinatal morbidite ve mortaliteye neden olabilecek enfeksiyonların en aza indirilebilmesinde maternal immünizasyon önemli yere sahiptir. Gebelikte uygulanan immünizasyonla transplasental antikor geçişi ile hem anne hem de bebeği koruyabilen patojen spesifik antikorların maternal üretimi uyarılmaktadır. Böylece maternal immünizasyon anne ve bebek sağlığı için hamilelik sırasında uygulanan en etkili müdahalelerden biri olarak dikkati çekmektedir. Gebelikte anneye yapılan aşının fetus ve anne üzerindeki zararlı etkileri konusunda herhangi bir kanıt yoktur (Kim ve ark., 1991). Mevcut uygulamada aşılama gebelik öncesinde uygulanıyor olsa da enfeksiyon riski yüksek olan gebeler gerektiğinde aşılanmalıdır. Ancak aşı uygulamalarının gebeliğin ilk trimester döneminde zaten var olan abortus riskini azaltmak ve aşının henüz kanıtlanmamış olsada teratojenik etkisini önlenmek amacıyla gebeliğin 2. veya 3. trimester dönemlerinde yapılması tercih edilmektedir (Kim ve ark., 1991, Tabak, 2002).

2.3.4. Gebelikte Hepatit B aşısı

Hepatit B aşıları bebekler, çocuklar, ergenler ve yetişkinler arasında sağlam bir güvenlik geçmişine sahiptir. En sık bildirilen komplikasyon enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve ateştir. Hamilelik aşılama kontrendikasyon değildir (Mast ve ark., 2006). Ancak, hepatit B'nin hamilelik sırasındaki güvenliği konusunda sınırlı veriye ulaşılmaktadır. Ticari bir Hepatit B aşısının (Twinrix) gebelik döneminde güvenli olup olmadığına dair yapılan bir araştırmada aşının beklenmedik etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. National Vaccine Safety Surveillance System (VAERS) sistemi FDA ve CDC tarafından ortak yürütülen bu çalışmada ulusal aşı güvenlik izleme sistemini kullanarak diğer marka aşılarında raporları değerlendirilmiş ve sonucunda 192 komplikasyon rapor edilmiştir. Bu raporların 82 raporunda verilen

Hepatit B aşısıyla birlikte canlı aşı grubuna giren suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşılarıyla birlikte verildiği belirtilmiş olup raporlarda Down sendromlu fetüs, kardiyak anormallikler ve intrauterin beyin hasarı tespit edildiği belirtilmektedir. Toplam rapor sonuçlarına göre üçünde kalp defekti bulunan beş doğum kusuru bildirilmiştir. Ciddi olarak sınıflandırılan on iki raporda ise idrar yolu enfeksiyonu, erken dönem doğum, hipertansiyon, lupus, farenjit, spontan kürtaj ve seçmeli sonlandırma işlemlerinin her biri için bir maternal raporun bulunduğu belirtilmektedir. Araştırma sonucunda elde edilen bilgilere göre Hepatit B aşısının hem diğer canlı aşılarla birlikte uygulanması hem de aşı uygulama zamanının birinci trimesterde olması nedeniyle karşılaşılan fetal defektlerin tam olarak Hepatit B aşısı kaynaklı olamayacağı ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Moro ve ark., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından alınan ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen 8 haftalık 30 adet dişi erişkin *Wistar albino* ratlar kullanıldı. Çalışma öncesinde Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışma için seçilen ratlar ortama uyum sağlamaları amacıyla çalışma öncesi 1 hafta boyunca deney salonuna yerleştirildi. Bir haftanın sonunda dişi ratlar deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu (n:15): Gebeliğin ilk trimesterinde (7. gestasyonel günde) intramusküler NaCl verilen gruptur.

Deney Grubu 1 (n:15): Gebeliğin ilk trimesterinde (7. gestasyonel günde) 2 µg dozda alüminyum hidroksit taşıyıcılı Hepatit B aşısı uygulanacak gruptur.

Tüm deneysel çalışmalar Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (MAKÜ) Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Ratlar için 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam, laboratuvarında otomatik olarak sağlandı. Deney ve kontrol grubundaki dişi ratlara deney süresince herhangi bir beslenme kesintisi veya stres yaratacık bir kısıtlama uygulanmayarak, yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi.

Ratların çiftleştirme aşamasında, MAKÜ Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından 30 erkek *Wistar albino* rat temin edildi. Daha sonra deney ve kontrol gruplarındaki dişi ratlar, her kafeste bir erkek bir dişi olmak üzere 1 hafta boyunca çiftleşmeye bırakıldı. Ratların hamile olup olmadıklarını tespit etmek için vaginal smear yöntemi kullanıldı. Hamile olduğu tespit edilen ratlar erkek ratlardan ayrılarak dişi ratlar ikiyeşerli gruplar halinde kafeslere yerleştirildi. Dişi ve erkek ratların ayrıldığı gün “1. embriyonik gün (E1)” olarak kabul edildi.

Ratların hamilelik boyunca kilo artışının tespiti amacıyla deney ve kontrol gruplarındaki hamile ratların ağırlıklarının doğuma kadar gūnaşırı ölçüldü. Doğuma yakın 18. gestasyonel gūnde hamile ratlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Gebeliğin sonunda; deney ve kontrol gruplarındaki hamile ratların hamilelik süreleri, yavru sayıları ve yavru ağırlıkları tespit edilerek kayıt altına alındı. Ayrıca doğumda yavruların emme-arama refleksinin olup olmadığı, hareketli olup olmadığı, rengi, anüs ve üretranın açık olup olmadığı, gözlerin ve kulakların açılma zamanı, varsa spontan abortus sayısı, doğum komplikasyonları olup olmadığı ve yavruda malformasyon bulunup bulunmadığı da değerlendirilerek kayıt altına alındı. Doğum sonrasında laktasyon dönemi boyunca anne ve yavruların aynı kafeste bir arada kalmaları sağlandı.

Deney grubunda kullanılacak alüminyum hidroksit adjuvanlı Hepatit B aşısı (Engerix-B, GSK) ticari olarak elde edildi. Daha önceki projeler kapsamında fareler için etkin bir antikör yanıtı uyandırdığı belirlenmiş olan 2 µg dozda alüminyum hidroksit içerikli Hepatit B aşısı gebeliğin 7. gününde intramuskuler olarak uygulandı.

Daha sonra, deney ve kontrol gruplarındaki her yavrudan yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönem boyunca 0. gūnde (doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde), 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda total gövde, toraks, kranium ve ekstremiteler ile ilgili morfometrik büyüme parametreleri ölçüldü. Laktasyon sonunda erkek ve dişi yavrular annelerinden ayrılarak belirlenen gruplarla uyumlu bir şekilde farklı kafeslere yerleştirildi. Morfometrik büyüme parametrelerinin ölçülmesinde daha önceki hayvan çalışmalarında kullanılan yöntemler ve standart antropometrik noktalar kullanıldı (Şener EH, 2019). Çalışmamızda morfometrik referans noktaları tespit edildi ve plastik cetvel, ipek iğne ve dijital kumpas kullanılarak kranium, toraks ve ekstremitelere ait aşağıdaki eksternal morfometrik parametreler ölçüldü.

Yavruların Ağırlığı	Elektronik hassas terazi kullanılarak gram olarak kaydedildi.
Baş çevresi (HC)	Kraniumda frontal kemiğe ait olan glabella, os parietale

	tuber parietale ölçüşü ve os occipitale en arka kenarından geçen çevresel hat olarak ölçüldü.
Bi-parietal çap (BPD)	Tuber parietale'ler arası transvers mesafe ölçüşü alındı.
Kafa uzunluğu	Glabella ile occipital kemik en arka noktası arası sagittal mesafe ölçüşü alındı.
Yüz yüksekliği	Mandibulayla Glabellanın en ön uç noktası arasındaki mesafe ölçüşü alındı.
Bi-orbital çap	Orbitaların lateralde en dış kenarları arasındaki transvers mesafe ölçüşü alındı.
Toraks çevresi	Toraksın en geniş yerinden geçen çevresel hat ölçümü alındı.
Toraks genişliği	Toraksın en dış kenarlarından geçen vertikal eksenler arasındaki transvers mesafe ölçümü alındı.
Baş-kıç mesafesi (CRL)	Vertex noktası ile kuyruk başlangıcı olan en alt nokta arasındaki mesafe ölçümü alındı.
Naso-anal mesafe	Anüs orta noktasıyla burun ucu arasındaki mesafe ölçümü alındı.
Önkol uzunluğu	Dirsek eklemi orta noktası ile en uzun parmağın uç noktası arası mesafe ölçümü alındı.
Bacak uzunluğu	Diz ekleminin orta noktasıyla hallux arası mesafe ölçümü alındı.
Bi-acetabular mesafe	Trochanter major'ler arası transvers mesafe ölçümü alındı.
Ano-genital mesafe	Ostium urethrae externayla anüs orta noktası arasındaki mesafe ölçümü alındı.

Elde edilen veriler yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemi boyunca aşağıda belirtilen dönemlere göre 3 grupta toplanarak ayrı ayrı değerlendirildi.

Yenidoğan dönemi parametreleri (0. gün)

Laktasyon dönemi parametreleri (7., 14. ve 21. günler)

Puberte ve erişkin dönem parametreleri (4., 6., 8., 10. ve 12. hafta)

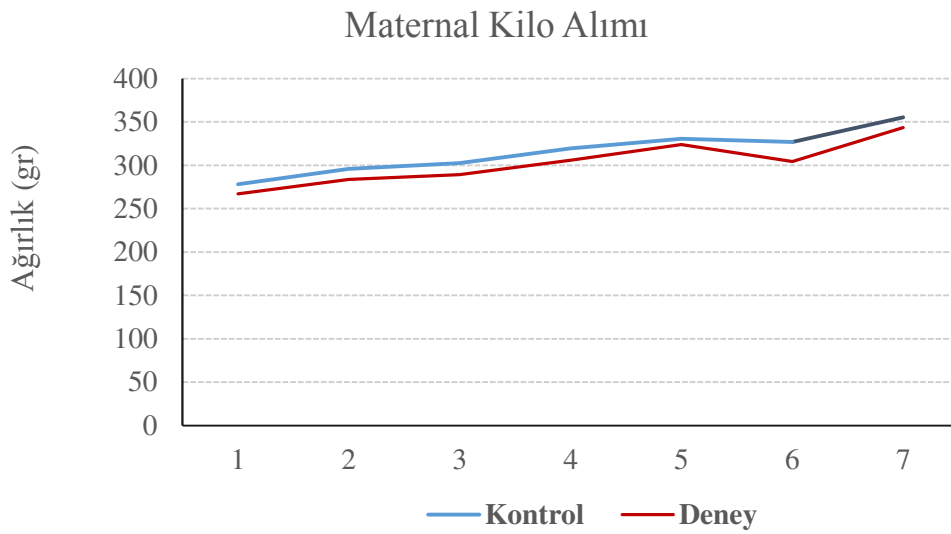
Doğum sonrası 12 haftalık olan yavru ratlar kan alındıktan sonra isofluran anestezisi ile ötenazi edilerek organ örnekleri toplanacaktır. Doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehid solüsyonu içinde tespit edilecektir. Daha sonra rutin takip prosedüründen geçirilerek parafine gömüldü. Mikrotomla 5 µ kalınlığında kesilen doku örnekleri lama alındı ardından Hematoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra üzerleri lamel ile kapatılıp ve ışık mikroskobunda incelendi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde SPSS istatistik programı kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarındaki ratların gebelik öncesi ve gebelik boyunca aldıkları maternal ağırlıkların ortalamaları ve doğan yavrularından alınan bütün morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları haftalara göre belirlendi. Ayrıca, 6. haftadan sonra cins tayini yapılabildiğinden her iki gruba ait yavruların parametrelerinin cinslere göre de ortalama ve standart sapmaları belirlendi. Deney ve kontrol grubu parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Bağımsız İki Grup T testi kullanıldı. Yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemi boyunca alınan bütün parametreler ve yaş arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistikî değerlendirmede anlamlılık düzeyi (P) 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda deney grubundan 12 ratın hamile kaldığı, kontrol grubundan ise 10 ratın hamile kaldığı tespit edildi. Doğuma yakın dönemde kontrol grubundaki hamile ratlardan 1 tanesi doğum yapmadan hemen önce ölmüştür. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde ise hem deney hem kontrol grubundaki anne ratlardan 1'er tanesinin tüm yavruları ölmüştür. Bu nedenle deney grubundaki ratlardan 11 tanesi, kontrol grubundaki ratlardan ise 9 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

Hamilelik dönemleri boyunca deney ve kontrol grubundaki ratların maternal ağırlıkları çiftleşme sonrası 1. günden itibaren doğuma kadar gün aşırı ölçüldü. Hamilelik boyunca deney grubunda kontrol grubuna göre daha az olmak üzere ratların maternal ağırlıklarındaki artış tespit edildi (Grafik 4.1; toplam ağırlık artışı: deney grubu 76,03 gr, kontrol grubu 77,03 gr). Ratların hamilelik süreleri değerlendirildiğinde ise deney ve kontrol grubundaki tüm ratların normal gebelik süresini (21 gün) sürdürdüğü belirlendi.



Şekil 4.1. Hamilelik dönemi boyunca deney ve kontrol grubu annelerinin maternal kilo alımı

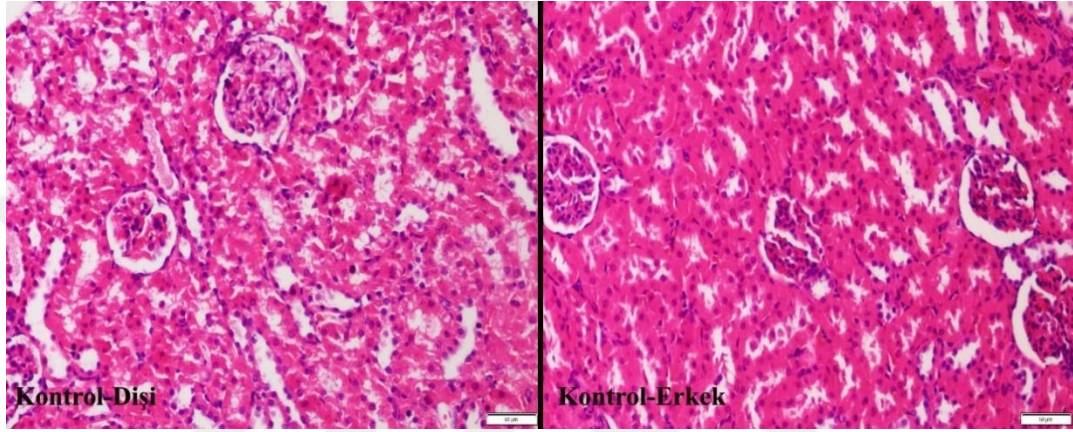
Çalışmanın ilk aşamasında deney grubundaki hamile ratlara gestasyonun 7. gününde 2 µg dozda alüminyum hidroksit taşıyıcılı ticari Hepatit B aşısı (Engerix-B), kontrol grubundaki hamile ratlara ise aynı günde NaCl intramusküler olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrasında hamile ratların davranışlarında herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Deney grubunda 11 hamile rattan 89 adet yavru (34 erkek (E), 55 dişi (D)), kontrol grubundaki 9 hamile rattan ise 102 adet yavru (51 E, 51 D)) elde edildi. Deney ve kontrol grubundaki yavru ratların tamamında emme-arama refleksinde, hareketlerinde, renginde, anüs ve üretranın açıklığı, gözlerin ve kulakların açılma zamanı ile ilgili herhangi bir anormallik veya patoloji olmadığı belirlendi.

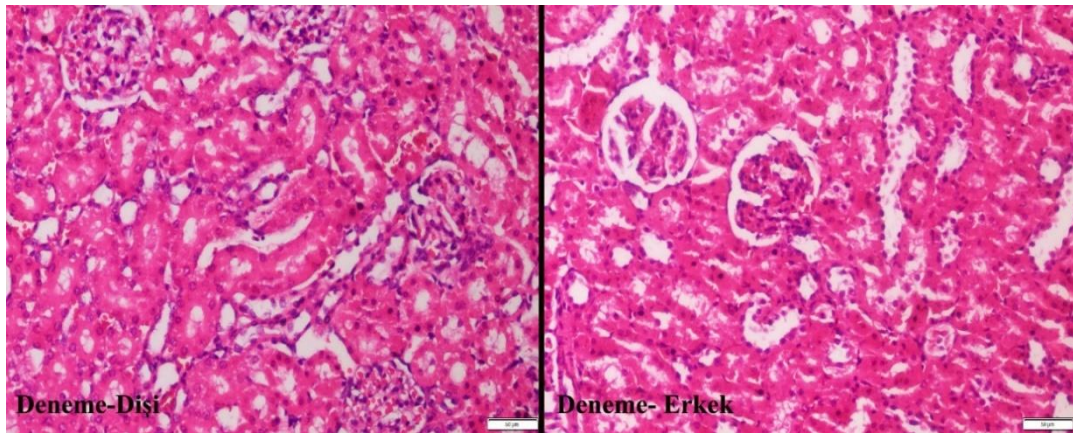
Daha sonra, deney ve kontrol gruplarındaki yavrulara ait total gövde, kranium, toraks ve ekstremitelere ait eksternal morfometrik büyüme parametreleri 0. gün ile 12. hafta arasında yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemi olarak ölçüldü. Deney ve kontrol gruplarından alınan bütün parametrelerin haftalara göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1,4.2,4.3’de gösterildi. 6-12 haftalar arasında ise her iki grupta da alınan parametrelerin cinslere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.4’te gösterildi. Deney ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılmasında, her dönemde ve tüm parametrelerde gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$, Tablo 4.1,4.2,4.3). 6-12 haftalar arasında alınan parametrelerde aynı cinslerin deney ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında (erkek-erkek, dişi-dişi) ise her iki grupta da aynı cinsler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 4.4).

Aynı gruptaki cinslerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ise (dişi-erkek) hem deney hem de kontrol grubunda erkeklerde daha büyük olmak üzere ano-genital mesafede cinsler arasında fark vardı ($p<0,05$, Tablo 4.4). Postnatal dönemde deney ve kontrol grubundaki yenidoğan-erişkin dönemi boyunca alınan tüm morfometrik parametreler ile yaş arasında müsbet yönde korelasyon vardı ($p<0,001$, Tablo 4.5).

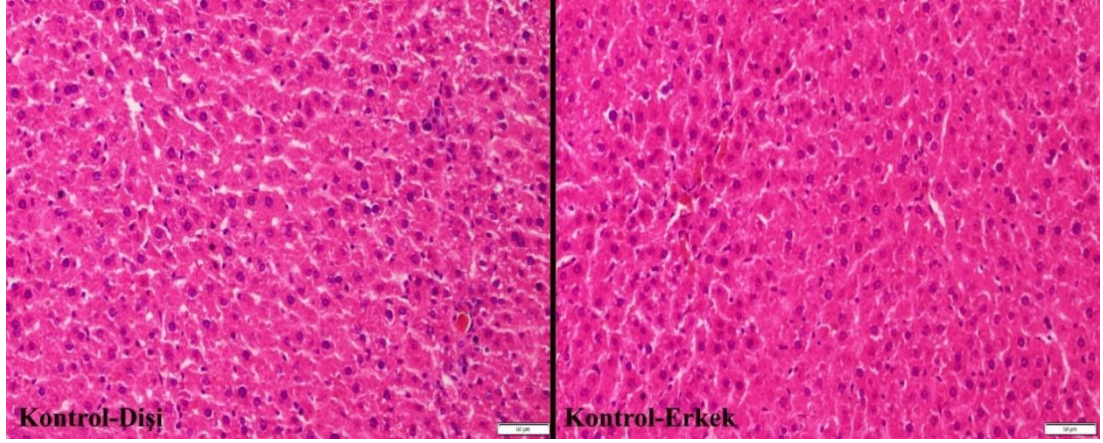
Çalışmanın sonunda 12 haftalık yavru ratlardan böbrek ve karaciğer doku örnekleri alınarak rutin H&E ile boyanarak histopatolojik yönden incelendi. Kontrol ve deney grubundaki dişi ve erkek ratlardan alınan böbreklerin histopatolojik değerlendirmesinde normal görünümde oldukları gözlemlendi (Resim 4.1-4.2). Karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde ise kontrol ve deney gruplarındaki erkek ve dişi ratlarda patolojik bir bulgu saptanmadı (Resim 4.3-4.4).



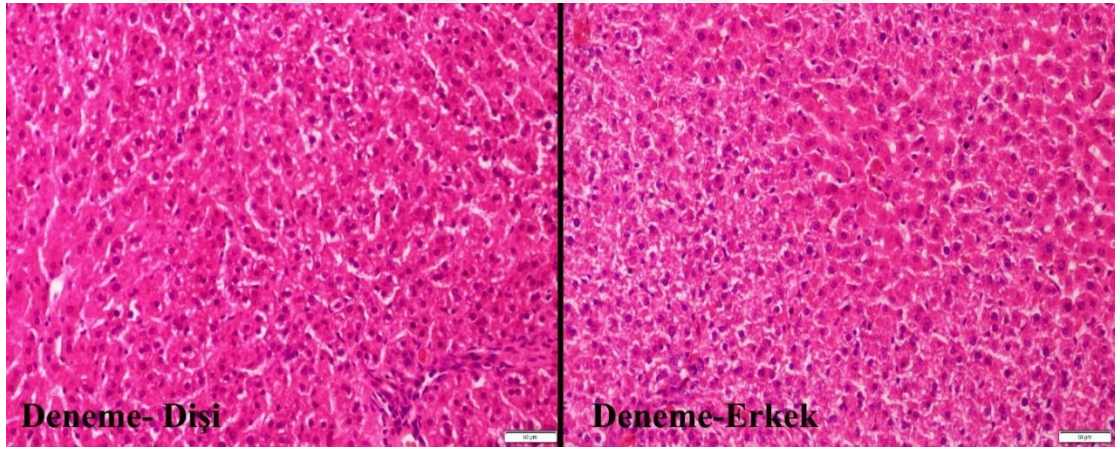
Şekil 4.1. Kontrol grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki böbreklerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.



Şekil 4.2. Deneme grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki böbreklerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.



Şekil 4.3. Kontrol grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki karaciğerlerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.



Şekil 4.4. Deneme grubundaki dişi ve erkek ratların normal görünümdeki karaciğerlerinin histolojik görünümü, HE, Barlar=50µm.

Tablo 4.1. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan ağırlık ve genel morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (g, mm)

Genel Parametreler													
		Ağırlık (g)		Baş-Kıç Mesafesi (CRL)		Toraks Çevresi		Toraks Genişliği		Naso-anal Uzunluk		Ano-genital Mesafe	
	Grup (n)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)
Yenidoğan	1.gün	6,37±0,92	6,16±1,38	40,11±4,84	44,77±3,72	38,01±4,39	35,71±2,23	11,57±2,08	11,78±1,91	41,70±5,38	49,60±2,44	1,52±,50	1,51±,52
Laktasyon	1.hafta	9,60±1,62	8,89±1,97	51,54±5,62	50,15±4,14	41,36±4,62	40,91±3,29	13,11±1,75	12,85±1,79	58,08±4,52	57,99±5,01	2,51±,51	2,38±,65
	2.hafta	19,47±3,03	17,18±3,17	65,21±3,80	61,59±5,21	48,97±3,85	47,50±4,31	19,02±1,63	17,71±2,09	69,81±4,92	68,32±5,98	5,39±0,74	4,28±1,10
	3.hafta	29,29±4,80	25,76±4,35	78,38±4,313	73,79±5,44	56,70±4,19	56,57±4,17	24,56±2,07	22,79±3,94	79,60±10,65	82,45±5,35	8,67±1,25	8,02±1,74
	4.hafta	48,94±9,27	43,94±9,75	87,01±11,98	89,93±6,72	63,62±2,93	61,48±4,24	29,03±2,42	27,64±2,88	93,84±12,74	92,15±6,14	11,61±2,21	10,26±2,16
Erişkin	6.hafta	69,19±14,10	60,63±13,69	106,87±9,04	98,44±7,76	68,65±3,44	69,11±4,68	33,73±2,11	33,06±3,12	118,94±9,03	111,13±8,35	14,66±4,10	13,39±3,53
	8.hafta	105,84±22,88	101,75±26,24	126,19±11,16	118,19±12,24	74,64±6,80	74,33±7,22	35,40±1,75	34,25±3,93	143,56±10,84	136,76±13,56	17,60±3,77	17,31±5,42
	10.hafta	146,78±33,39	144,40±38,37	142,43±8,04	137,98±14,93	94,31±15,06	106,22±18,95	39,85±3,11	43,06±4,88	160,73±11,38	153,56±15,29	23,90±3,69	24,25±4,64
	12.hafta	187,84±46,29	181,14±46,21	156,16±14,43	160,48±20,37	116,83±29,32	129,54±32,21	44,55±5,44	53,77±9,13	178,17±17,10	174,03±17,51	28,96±4,03	28,80±5,24

* p>0.05; Tüm parametrelerde gruplar arasında fark yok.

Tablo 4.2. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan kraniuma ait morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (mm).

Kranium Parametreleri											
	Baş çevresi (HC)			Bi-parietal Çap (BPD)		Kafa Uzunluğu		Yüz Yüksekliği		Bi-orbital Çap	
	Grup (n)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)
Yenidoğan	1.gün	31,84±3,90	33,66±1,98	9,21±1,40	8,45±,90	13,00±2,34	11,89±2,58	6,49±1,25	7,25±,82	5,25±,67	6,77±,74
Laktasyon	1.hafta	38,36±2,77	37,43±2,88	10,79±1,13	10,38±1,03	15,49±1,47	14,41±1,91	9,83±1,80	8,79±1,19	7,98±1,01	7,47±0,93
	2.hafta	43,78±2,77	42,54±2,78	14,82±1,46	13,71±1,66	21,34±1,98	18,75±3,61	13,31±1,14	13,63±3,27	9,37±0,71	9,48±1,25
	3.hafta	50,02±3,06	49,54±2,11	18,53±2,19	16,74±1,89	27,94±2,00	24,95±3,11	17,24±,97	15,78±1,55	11,57±10,58	10,75±0,64
	4.hafta	55,51±1,89	53,05±3,65	21,09±1,58	19,93±2,66	30,58±2,04	28,23±2,94	19,79±3,06	17,89±2,45	12,80±1,84	13,75±2,26
Erişkin	6.hafta	58,82±2,53	57,02±2,88	24,98±22,15	21,93±2,18	33,82±2,20	31,82±2,10	20,70±1,34	19,50±1,95	13,07±0,97	13,13±1,13
	8.hafta	63,53±3,60	63,16±4,87	25,18±1,74	24,10±2,07	35,45±2,55	34,19±1,85	23,58±1,74	23,57±1,87	15,12±0,51	15,24±2,30
	10.hafta	74,18±6,18	69,70±7,98	26,75±2,62	26,74±14,17	40,70±3,88	40,84±5,83	26,48±2,58	25,88±3,98	16,94±1,44	16,11±2,75
	12.hafta	82,76±10,25	85,01±10,86	28,16±3,46	28,90±3,97	45,66±7,05	45,55±5,88	29,53±3,76	28,80±10,16	19,06±1,96	18,39±1,44

* p>0.05; Tüm parametrelerde gruplar arasında fark yok.

Tablo 4.3. Deney ve kontrol grubu yavrularından yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemler boyunca alınan ekstremitelere ait morfometrik parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları (mm)

Ekstremit Parametreleri							
		Ön Kol Uzunluğu		Bacak Uzunluğu		Bi-acetebular Mesafe	
	Grup (n)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)	Deney (89)	Kontrol (102)
Yenidoğan	1.gün	12,81±1,87	12,78±1,69	8,58±1,09	8,31±,93	14,27±2,59	14,19±1,65
Laktasyon	1. hafta	15,87±4,49	14,83±1,87	10,85±1,75	10,04±1,91	16,76±1,85	15,98±2,22
	2. hafta	22,40±1,95	21,85±3,03	18,30±1,81	16,33±3,21	23,82±1,94	22,49±2,70
	3.hafta	29,11±1,59	27,85±2,08	24,75±2,07	22,80±2,67	30,22±2,38	28,54±3,07
	4.hafta	33,87±2,02	31,82±3,39	29,60±2,30	26,46±3,32	34,79±1,91	31,34±3,18
Erişkin	6.hafta	38,11±2,03	36,04±2,36	32,98±2,63	31,72±2,60	40,47±2,93	39,86±3,90
	8.hafta	41,08±1,82	41,78±3,97	37,78±1,86	36,84±3,53	43,72±2,70	42,15±4,58
	10.hafta	43,44±1,60	46,53±6,56	40,75±2,22	40,54±5,44	50,96±4,93	50,16±5,46
	12.hafta	46,31±3,21	49,09±5,21	44,11±3,55	44,81±6,74	56,35±8,39	56,85±7,68

* p>0.05; Tüm parametrelerde gruplar arasında fark yok.

Tablo 4.4. Deney ve kontrol grubu yavrularından 8., 10. ve 12. haftalarda alınan tüm parametrelerin cinslere göre aritmetik ortalama ve standart sapmaları (g, mm)

Gruplar	8. hafta				10. hafta				12. hafta			
	Deney (89)		Kontrol (102)		Deney (89)		Kontrol (102)		Deney (89)		Kontrol (102)	
Cins (n)	Erkek (34)	Dişi (55)	Erkek (51)	Dişi (51)	Erkek (34)	Dişi (55)	Erkek (51)	Dişi (51)	Erkek (34)	Dişi (55)	Erkek (51)	Dişi (51)
Ağırlık	108,56±25,68	104,15±21,03	106,83±24,61	96,66±27,07	156,24±38,92	140,29±28,42	152,44±18,21	136,36±37,17	202,85±55,97	178,55±36,71	187,08±44,06	175,21±47,97
Baş Çevresi	63,38±3,89	63,62±3,44	63,67±4,42	62,65±5,27	74,21±6,77	74,27±5,86	70,76±8,24	68,63±7,65	82,85±11,05	82,71±9,82	86,14±10,90	83,88±10,81
Bi-parietal çap	25,38±1,74	25,05±1,74	24,31±1,61	23,88±2,44	27,00±2,51	26,54±2,72	25,51±2,48	27,96±19,91	29,12±4,12	27,56±2,92	29,88±3,75	27,92±3,98
Baş Uzunluğu	35,59±2,69	35,36±2,47	34,53±1,52	33,84±2,09	41,76±3,38	39,96±4,05	41,14±6,08	40,55±5,60	46,76±5,09	45,62±7,86	45,67±5,41	45,43±6,37
Yüz Yüksekliği	23,82±1,80	23,44±1,70	23,80±1,45	23,33±2,20	26,47±2,27	26,46±2,75	26,96±3,29	24,80±4,34	29,50±3,53	29,59±3,88	30,88±13,60	26,73±3,86
Bi-orbital Çap	15,03±,30	15,18±0,61	15,24±0,79	15,24±3,17	16,56±1,63	17,20±1,25	16,39±1,55	15,82±3,56	18,38±2,32	19,10±1,91	18,80±1,32	17,98±1,44
Toraks Çevresi	73,82±9,16	75,15±4,84	74,90±6,35	73,76±8,02	94,68±18,83	94,20±12,27	108,86±19,22	103,57±18,49	110,68±29,11	119,93±31,78	131,59±31,98	127,49±32,62
Toraks Genişliği	35,59±1,59	35,29±1,84	35,14±3,00	33,35±4,54	39,82±3,63	39,87±2,75	43,63±4,12	42,49±5,51	44,21±5,09	44,47±5,49	53,73±8,79	53,82±9,55
Baş-Kıç Uzunluğu	128,24±12,64	124,93±10,05	120,49±9,70	115,88±14,06	143,59±10,07	141,62±6,46	140,82±13,89	135,14±15,52	157,88±15,48	155,78±13,98	163,12±18,06	157,84±22,31
Naso-anal Uzunluk	145,29±12,36	142,49±9,75	139,51±10,78	134,02±15,49	160,53±13,72	160,93±9,72	156,20±13,94	150,92±16,23	176,24±13,73	178,74±19,06	175,67±15,05	172,39±19,68
Önkol Uzunluğu	41,21±1,80	41,00±1,85	42,65±3,51	40,92±4,25	43,71±1,54	43,27±1,61	48,18±6,39	44,88±6,36	47,15±3,09	45,57±2,81	50,53±5,15	47,65±4,91
Bacak Uzunluğu	37,85±1,92	37,73±1,85	37,59±3,00	36,10±3,89	40,65±2,43	40,84±2,09	41,65±4,79	39,43±5,86	44,15±3,73	43,86±3,47	46,41±5,56	43,22±7,46
Bi-acetabular Mesafe	43,91±2,73	43,60±2,69	43,06±3,77	41,24±5,15	51,79±6,59	50,43±3,49	50,25±4,67	50,06±6,19	55,76±11,20	57,19±8,69	56,80±7,35	55,90±8,06
Ano-genital Mesafe	21,65±2,44	15,09±1,69	21,84±3,79	12,78±1,80	28,12±2,01	21,27±1,25	28,16±1,90	20,33±2,96	32,79±3,15	27,29±3,14	33,06±3,19	24,55±2,92

* p>0.05; Tüm parametrelerde cinsiyet bakımından (erkek-erkek, dişi-dişi) gruplar arasında fark yok.

Tablo 4.5: Deney ve kontrol grubu yavrularından alınan tüm parametrelerin birbirleri ile korelasyonu.

	Ağırlık	Baş Çevresi (HC)	Bi- parietal Çap (BPD)	Baş Uzunluğu	Yüz Yüksekliği	Bi- orbital Mesafe	Toraks Çevresi	Toraks Genişliği	Baş-Kıç Mesafesi (CRL)	Naso- anal Mesafe	Önkol Uzunluğu	Bacak Uzunluğu	Bi- acetabular Mesafe	Ano- genital Mesafe
Ağırlık	1													
Baş Çevresi (HC)	0,924	1												
Bi-parietal Çap (BPD)	0,640	0,680	1											
Baş Uzunluğu	0,879	0,935	0,714	1										
Yüz Yüksekliği	0,846	0,875	0,670	0,885	1									
Bi-orbital Mesafe	0,743	0,792	0,589	0,775	0,771	1								
Toraks Çevresi	0,899	0,938	0,612	0,870	0,805	0,727	1							
Toraks Genişliği	0,909	0,951	0,696	0,927	0,874	0,788	0,918	1						
Baş-Kıç Mesafesi (CRL)	0,944	0,958	0,700	0,941	0,893	0,797	0,901	0,959	1					
Naso-anal Mesafe	0,944	0,956	0,691	0,929	0,888	0,797	0,895	0,949	0,981	1				
Önkol Uzunluğu	0,880	0,921	0,718	0,935	0,901	0,798	0,836	0,942	0,946	0,940	1			
Bacak Uzunluğu	0,891	0,927	0,727	0,935	0,911	0,805	0,834	0,944	0,950	0,947	0,978	1		
Bi-acetabular Mesafe	0,913	0,960	0,715	0,951	0,898	0,795	0,908	0,960	0,962	0,959	0,948	0,954	1	
Ano-genital Mesafe	0,924	0,921	0,661	0,905	0,860	0,760	0,871	0,914	0,938	0,936	0,906	0,912	0,921	1

r = korelasyon katsayısı; Pearson korelasyon testi sonucu

r = 1.00-0.76 çok iyi derecede korelasyon r = 0.75-0.51 iyi derecede korelasyon

r = 0.50-0.26 orta derecede korelasyon r = 0.25-0.00 zayıf derecede korelasyon

p < 0.001 (tamamı için)

5. TARTIŞMA

Gebelik döneminde aşı uygulanması günümüzde hala tartışmalı bir konudur. Gebelik döneminde rutin uygulanan aşılar da bile güvenlik kaygısından dolayı yüksek oranda aşı reddi mevcuttur. Avusturalya’da yapılan bir anket çalışmasında kadınların çocukluk aşılarına yönelik niyetleri ve kaygıları, hamilelik aşılarına ilişkin endişeleri belirli sosyo-demografik özelliklere göre kıyaslanmış ve sonuç olarak ankete katılan bayanların sadece üçte ikisinin hamilelikte aşı uygulamasında bilgi sahibi olduğunu belirtmiştir. Bu durumun sağlık çalışanlarının gebelik çağındaki bireyleri bilgilendirmesi sonucunda bu oranın değişeceği düşünülmektedir (Danchin ve ark., 2017). Bu nedenle sağlık çalışanlarının güncel çalışmalar ışığında bilgilerinin artırılması ve mevcut onaylı aşıların gebelik döneminde uygulanması sonucunda görülebilecek etkilerin ortaya konulacağı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca daha güvenli olabileceği düşünülp geliştirilen aşılar içinde gebelik döneminde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Sarah ve ark., 2019).

Dünya çapında en yaygın viral enfeksiyona sebep olan Hepatit B virüsü karaciğer enfeksiyonuna neden olmaktadır (Trepo ve ark., 2014). Dünyada yaklaşık 350-400 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (Aynioğlu ve ark., 2015; Trepo ve ark., 2014). Tahmin edilen Hepatit B’li kişi sayısı 2 milyar insandır (Trepo ve ark., 2014). Bulaş miktarı fazla olan bu enfeksiyon yaşamın her anında karşı karşıya kalınabilmektedir.

Gebelik sırasında inaktif aşı olan Hepatit B aşısı kullanımı her ne kadar sınırlı bilgiye sahip olsa da güvenli olarak kabul edilmektedir. Bebeğe veya anneye HBV virüsünün bulaşmasındansa aşı uygulaması kar-zarar ilişkisi olarak anlamlı bulunmaktadır (Groom ve ark., 2018; General CDC, 2011; Kroger ve ark., 2017).

Aşı güvenliği ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelikte uygulanan aşılama sonucu olumsuz etki ile karşılaşılma durumları incelenmiş olup gebelikleri sırasında Hepatit B aşısı yaptıran kadınların çoğunun uygulama sırasında gebe olduklarının farkında olmadıkları tespit edilmiştir (Groom ve ark., 2018). Bu nedenle çalışmalarda

gebelik sürecinde hepatit b aşısı uygulamasının güvenliği hakkında sınırlı bilgilere ulaşılabildiği belirtilmektedir (Groom ve ark., 2018).

Çalışmamızda Alüminyum Hidroksit taşıyıcılı ticari Hepatit B aşısının gebe ratlara uygulanarak anne ve yavrular üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda ratlara gebeliğin ilk trimesterinde deney grubuna alüminyum hidroksit taşıyıcılı ticari Hepatit B aşısı, kontrol grubuna ise NaCl intramusküler olarak uygulanmıştır. Çalışmada ilk olarak anne ratların gebelikleri boyunca kilo alımları takip edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde günlük maksimum teratojenik düzeyde alüminyum sülfat verilen albino farelerde gebelik boyunca maternal kilo alımına bakılmış ve alüminyum sülfat uygulaması yapılan grubun kontrol grubuna göre kilo alımında ciddi azalma olduğu belirtilmiştir (Nazim, 2017). Çalışmamızda ise gebeliğin ilk trimesterinde uygulanan alüminyum adjuvantlı ticari Hepatit B aşısının maternal kilo alımını etkileyip etkilemediğine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre deney grubunda kontrol grubundan daha az olmak üzere ratların maternal ağırlıklarında artış tespit edilmiştir (Grafik 4.1; toplam ağırlık artışı: deney grubu 76,03 gr, kontrol grubu 77,03 gr). Ayrıca ratların hamilelik sürelerinin her iki grubun da normal gebelik süresini (21 gün) sürdürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca enjeksiyon sonrasında hamile ratların davranışlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Yaptığımız çalışma sonucunda gebeliğin ilk trimesterinde (7. gün) uygulanan tek doz alüminyum hidroksit adjuvantlı ticari Hepatit B aşısının (2µg/doz) maternal kilo alımı, gebelik süresi ve hayvan davranışları üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Gebelik döneminde maternal ve fetal sağlığın korunmasında önemli yer tutan aşının maternal kilo alımı ve gebelik süresine etki etmediği düşünülmektedir.

Gebeliğin sonunda deney grubunda 11 hamile rattan 89 adet yavru (34 E, 55 D), kontrol grubundaki 9 hamile rattan ise 102 adet yavru (51 E, 51 D) elde edilmiştir. Doğum sonrası deney ve kontrol grubundaki yavru ratların davranışları gözlenmiş ve emme-arama refleksinde ve hareketlerinde bir anormallik tespit

edilmemiştir. Ayrıca yavruların rengi, anüs ve üretranın açıklığı, gözlerin ve kulakların açılma zamanı ile ilgili herhangi bir anormallik veya patolojik durumun olmadığı da belirlenmiştir.

FDA ve CDC tarafından ortak yürütülen ulusal aşı güvenlik izleme sistemi (National Vaccine Safety Surveillance System (VAERS)) kapsamında hazırlanan raporlara göre (1990-2016), hamile kadınlara gebeliklerinin ilk trimesterinde Hepatit B aşısına (ticari ad) ilave olarak canlı aşı grubuna giren suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşıları birlikte uygulandığı ve yenidoğanlarda Down sendromu ve kardiyak anormallilerin tespit edildiği belirtilmektedir (Moro ve ark., 2018). Benzer çalışmalarda canlı aşı grubuna giren bazı aşılarda birinci trimesterde uygulanmasının bazı fetal anomalilere sebep olabileceği göz önünde bulundurulması gerektiği ve canlı aşılarda hangi anomalilere neden olabileceğini gösteren yeni çalışmalar ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Martino, 2016).

Yapılan diğer bir çalışmada 1987 yılında Nijerya'da bulunan HBV markerları negatif olan 72 kadına gebeliklerinin üçüncü trimesterinde alüminyum hidroksit adjuvanlı Hepatit B aşısı (Heptavax) uygulanmıştır. Bu çalışmada hamile kadınlar Anti-HBs'si negatif olanlar (I. Grup), Anti-HBs'si pozitif olanlar (II. Grup) ve HBsAg pozitif yani taşıyıcı veya kronik Hepatit B hastalığı olanlar (III. Grup) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba sadece Hepatit B aşısı uygulanırken ikinci ve üçüncü gruplara sadece B vitamini enjeksiyonu uygulanmıştır. Her üç grupta da enjeksiyon bölgesinde şikayet, ateş, baş dönmesi, yorgunluk gibi belirtiler görüldüğü belirtilmiştir. Tüm vakalardan doğumda kord kanı örneği alınmış ayrıca hem bebek hem de annelerinden 3., 6. ve 12. aylarda kan örnekleri alınmıştır. Bu süreç boyunca anne ve bebeklerinin gözlenerek herhangi bir anormallikle karşılaşılmadığı belirtilmiştir. Ayrıca yenidoğanların kan örneklerinde antikor titrelerine bakılmış ve grup 1'de diğer gruplara göre belirgin antikor geçişi gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre mortalite oranı yüksek olan HBV'nin önlenmesinde gebelik döneminde aşı uygulamasının güvenli bulunması ve bebeğe antikor geçişinin sağlanmasıyla birlikte hastalığın yayılmasının önüne geçilebileceği vurgulanmıştır (Ayoola ve Johnson, 1987).

Hamileliğin ilk trimesterinde embriogenezis dönemini kapsadığından dolayı aşı uygulamasından kaçınılmaktadır. Deneysel çalışmaların yetersiz olması nedeniyle gebelikte uygulanan aşının maternal ve fetal etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Hamilelik döneminde HBV enfeksiyonuna maruziyet fetüste ciddi sekellere neden olabilmektedir. Motherisk programı kapsamında 1991 yılında yapılmış bir çalışmada çoğu sağlık çalışanı olan gönüllü gebe kadınlara, gebeliğin ilk trimesterinde hepatit b aşısı uygulaması yapılmıştır. Doğum sonrası anne ve bebekler izlemeye alınmış ancak en fazla 12 aya kadar takip edilebildiği belirtilmiştir. Az sayıda katılımcıdan oluşan bu kohort çalışmasında aşı ile ilgili olumsuz bir sonuç rapor edilmediği belirtilmektedir. Çalışmadaki vaka sayısının azlığı ve bebek ile ilgili izlem ve kayıtların yetersizliği nedeniyle sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için bu tür çalışmaların daha çok vakada yapılması gerektiği, deneysel çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Levy ve Koren, 1991).

Bizim çalışmamızda da gebeliğin ilk trimesterinde alüminyum hidroksit adjuvanlı Hepatit B aşısı ratlara uygulanmıştır. Deney ve kontrol grubundaki anne ve yavru ratlar karşılaştırıldığında her iki gruptaki anne ve yavru davranışlarında herhangi bir anormalliğin olmadığı görülmüştür. Ayrıca her iki grupta da eksternal anomali ya da patolojinin ortaya çıkmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuca göre gebeliğin ilk trimesterinde uygulanan Hepatit B aşısının gebelik dönemi ve fetal dönem üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda daha sonra, deney ve kontrol gruplarındaki yavrulara ait ağırlık, total gövde, kranium, toraks ve ekstremitelere ait eksternal morfometrik büyüme parametreleri 0. gün ile 12. hafta arasında yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemleri boyunca ölçülmüştür. Deney ve kontrol gruplarından alınan bütün parametrelerin haftalara göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları tespit edilerek Tablo 4.1,4.2,4.3’de gösterilmiştir. Ayrıca 6.-12. haftalar arasında her iki gruptan alınan parametrelerin cinslere göre aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları belirlenerek Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Deney ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılmasında, her dönemde ve tüm parametrelerde gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$, Tablo

4.1,4.2,4.3). 6.-12. haftalar arasında alınan parametrelerde aynı cinslerin deney ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında (erkek-erkek, dişi-dişi) ise her iki grupta da aynı cinsler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$, Tablo 4.4).

Aynı gruptaki cinslerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ise (dişi-erkek) hem deney hem de kontrol grubunda erkeklerde daha büyük olmak üzere ano-genital mesafede cinsler arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.05$, Tablo 4.4). Postnatal dönemde deney ve kontrol grubundaki yenidoğan-erişkin dönemleri boyunca alınan tüm morfometrik parametreler ile yaş arasında müsbet yönde korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$, Tablo 4.5).

Çalışmamızda ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde (gestasyonel 7. gün) hamile rata uygulanan alüminyum adjuvantlı hepatit B aşısının böbrek ve karaciğer dokusu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonrasında her iki gruba ait erişkin dönemdeki erkek ve dişi yavru ratların böbrek ve karaciğer dokularının normal görünümde olduğu tespit edilmiş ve herhangi patolojik bir bulgu saptanmamıştır (Resim 4.1,4.2, 4.3,4.4).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HBV taşıyıcılığının hala yüksek olduğu günümüzde Hepatit B enfeksiyonu toplum için ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Enfeksiyonun yayılımının önlenmesinde aşı uygulaması yapılmaktadır. Ancak toplumda aşılar karşı özellikle içerisindeki koruyucu ve taşıyıcı maddelerden kaynaklanan güvensizlik duyulmaktadır. Kapsamlı literatür taramalarında bu endişe ve korkuları yaratacak yeterli bilimsel veriye rastlanmamıştır. Bununla birlikte gebeliğin ilk trimesterinde aşı içeriklerinin teratojenik ve nörotoksik etki nedeniyle aşı uygulanmasından kaçınılmaktadır. Gebelik döneminde uygulanan alüminyum hidroksit adjuvanlı aşıların intrauterin gelişim üzerine zararlı etkilerinin olup olmadığına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve çalışmalarda ilk trimesterde uygulanan aşıların etkileri ile ilgili vaka sayılarının yetersiz olduğu ve yeni çalışmalar ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda alüminyum hidroksit taşıyıcılı ticari hepatit B aşısının aşılamının en riskli olduğu dönemlerden biri olan gebelik dönemi seçilmiştir. Çalışmamızda gebelikte uygulanacak bu aşının anne ve doğan yavrular üzerinde herhangi bir yan etkisinin olup olmadığı anatomik ve histopatolojik incelemelerle karşılaştırmalı olarak tespit edilmiştir. Edilen veriler ışığında gebeliğin ilk trimesterinde (7. gün) uygulanan tek doz alüminyum hidroksit adjuvanlı ticari hepatit B aşısının (2µg/doz) maternal kilo alımına, postnatal dönemde ise yavruların morfometrik parametreleri ve organları üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin yapılacak olan yeni çalışmalara öncü olacağı ve gebelikte uygulanacak aşılamaya yönelik toplumdaki ön yargının giderilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Kumar Fausto N, Mitchell RN (2007).** Robbins Basic Pathology. 7th Edition, Philadelphia: WB Saunders. P:32-45
- Ada G (2003).** *Vaccine Protocols*. In: Robinson A, Hudson MJ, Cranage MP.(Eds), Human Pres Overview of Vaccines. New Jersey, ABD. p: 1-18.
- Agbede OO, Iseniya, JO, Kolawole MO, Ojuawo A (2007).** Risk factors and seroprevalence of hepatitis B surface antigenemia in mothers and their preschool age children in Ilorin, Nigeria. *Future Medicine.*, **4**, 67–72.
- Askar E (2006).** *Sağlık Çalışanlarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı*. Uzmanlık Tezi Şişli Eftal Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul s:35-68.
- Aynioğlu Ö, Akar T, Aydın M, Altınok ES, (2015).** HBsAg, Anti-HBs and Anti-HCV seropositivity rates among pregnant women attending a university hospital in Zonguldak. *Viral Hepat J.*, **21**, 31-34.
- Ayoola EA, Johnson AOK, (1987).** Hepatitis b vaccine In pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int.J . Gynaecolo. Bsset.*, **7**, 297-301
- Bakar RZ, Dane B, (2016).** Hepatitis B seropositivity of pregnant women and the review of Turkish literature. *Journal Perinat.*, **24**, 83–88.
- Bangham AD, Standish MM, Watkins JC, (1965).** Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *JMB.*, **13**, 238–252.
- Baş B (2017).** Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.*, **16**, 12-17.
- Bıyık M, Asıl M (2017).** Kronik hepatit B erken tanısında birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemi. *Güncel Gastroenteroloji.*, **21**, 51-56.
- Biri A, Kılıç G, Bozdayı G ve ark., (2001).** Gebelerde hepatit B, hepatit C ve HIV virüslerinin görülme sıklığı. *T Klin J Med Res.*, **19**, 100-103.
- Bittaye M, Idoko P, Ekele BA, Obed SA, Nyan O, (2019).** Hepatitis B virus seroprevalence amongst pregnant women in the Gambia. *BMC Infectious Diseases.*, **19**, 259-307
- Blumberg BS, (2002).** *The Hunt for Killer Virus Hepatitis B*. In Elworthy, S. (Eds), Princcenton University Pres, New Jersey, A.B.D., p: 72-83.

Bodihar NP (2004). Hepatitis B infection in pregnancy. *Hepatitis B Annual.*, **1**, 199–209.

Brito LA, Chan M, Baudner B, Gallorini S, Santos G, Hagan DT, Singh M, (2011). An alternative renewable source of squalene for use in emulsion adjuvants. *Vaccine.*, **29**, 6262-8.

Chen X, Li M, Zhang X, (2013). HBV genotype B/C and response to lamivudine therapy: a systematic review. *Bio med Res Int.*, 1-6.

Chen H, Wen B, Deng Y, Wang W, Yin X, Guan J, Ruan L, Tan W, (2005). Enhanced effect of DNA immunization plus in vivo electroporation on antigen presentation. *Immunol. Cell. Biol.*, **83**, 257-262.

Cheng T, Chuang K, Chen B, Roffler SR, (2011). Analytical measurement of PEGylated molecules. *Bioconjugate Chem.*, 15-19.

Colin WS, Edgar PS, Lyn F, Anthoney EF, Beth PB (2006). Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews.*, 65-68.

Colomina MT, Roing JL, Torrente M, Vicens P, Domingo JL, (2005). Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicol Teratol.*, **27**, 565-574.

Cui B, Liu X, Fang Y, Zhou P, Zhang Y, Wang Y, (2018). Flagellin as a vaccine adjuvant. *Expert Rev of Vaccines.*, **17**, 335-349

Dane DS, Cameron CH, Briggs M, (1970). Virus like particles in serum of patients with ustralia antigen associaed hepatitis., *The Lanset.*, 695-698

Daniel S, (2003). Hepatitis B vaccines. *J Hepat.*, **39**, 70-76.

Danchin MH, Pinto JC, Atwell K, Willaby H, Wiley K, Hoq M, Leask J, Perrett KP, O’Keefe J, Giles ML, Marshall H, (2017). Vaccine decision-making begins in pregnancy: Correlation between vaccine concerns, intentions and maternal vaccination with subsequent childhood vaccine uptake. *Vaccine.*,

Değertekin H, Oğuz AK, (2010). Akut Ve Kronik HBV İnfeksiyonunda Doğal Seyir. *Güncel gastroentoroloji.*, 1-54.

Del CR, Grosheide PM, Schalm SW, Vries RPR, Heijtkink RA (1994). Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepat.*, **20**, 483-486.

Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, Kielland A, Vosters O, Vanderheyde N, Schiavetti F, Larocque D, Mechelen MV, Garçon N, (2017). AS04, an Aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol.*, 6186-6197.

Didierlaurent AM, Laupèzea B, Pasqualea AD, Herglia N, Collignona C, Garçonb N (2017). Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev of Vaccines.*, 16, 55–63.

Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry L, Hofstetter AM, Rosenthal SL, Cunningham AL (2016). Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. Contents lists available at ScienceDirect. *Vaccine*, 681–6690.

Domingo JL, (1995). Laboratory Reproductive and Developmental Toxicity of Aluminum. *Neurotoxicol Teratol.*, 17, 515-521.

Duran H (2012). *Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Rutin Hepatit B aşılama Programı Etkinliği.* Uzmanlık Tezi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Gaziantep. 2012

Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J (2017). Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother- to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Library.*, 2-11

Emekdaş G, Tezcan S, Aslan G ve ark. (2012). Mersin ilinde kronik hepatit B hastalarında hepatit B virusu genotiplerinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul.*, 46, 432-45.

Ersoy Y, Sönmez E, Çetin C, Durmaz R, (1997). Aile içinde Hepatit B Virusunun Geçışı. *Turgut ÖzalTıp Merkezi Dergisi.*, 4,15-17.

Exley C, (2013). Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts.*, 15, 1807- 16.

Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, Cavallo M.C, Silini EM, Andreone P, Misalse G, Ferrari C, (2010). Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology.*, 138, 682-693.

Food Drug Administration (FDA) (2017). Shingrix: Zoster Vaccine Recombinant,Adjuvanted.GlaxoSmithKlineBiologicals,<https://www.fda.gov/Biolog>

icsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm581491.htm (Erişim tarihi: 19.09.2019)

Gambarin M, Gelwan M, (2007). Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Liver Dis.*, **11**, 945–963.

General CDC (2011). Recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.*, **2**, p:1–64.

Goyer RA, Waalkes MP, (2008). Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, (Eds) Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.931-79.

Gözdemir E, Kaygusuz İ, (2014). Gebelikte Tetanoz aşısı. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **6**, s:159-167.

Guo Z, Shi XH, Feng YL, Wang B, Feng LP, Wang SP, Zhang YW, (2013). Risk factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women. *Viral Hepat J.*, **20**, 317–21.

Güçlü E, Geyik MF (2012). Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi.*, **4**, 54-58.

Güler KT, (2016). *Hepatit B Enfeksiyonunda Aile İçi Geçişin Araştırılması.* Uzmanlık Tezi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Kahramanmaraş. s:25-48.

Groom HC, Irving SA, Koppolu P, Smith N, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Daley MF, Donahue JG, Getahun D, Jackson LA, Kawai AT, Klein NP, McCarthy NL, Nordin JD, Sukumaran L, Naleway AL, (2018). Uptake and safety of Hepatitis B vaccination during pregnancy: A Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine.*,.

Hamilton JL (2017). *Vaccine Science and Immunology.* In: Pamela G. Rockwell (Eds)., Vaccine Science and Immunization Guideline, Springer, Switzerland, p: 41-70.

Haryono A, Salsabila K, Restu WK, Harmami SB, Safari D, (2017). Effect of chitosan and liposome nanoparticles as adjuvant codelivery on the immunoglobulin g subclass distribution in a mouse model. *Hindawi J Immunol.*,1-5.

Janeway CA, Traver P, Walpot P, Shlomchik MJ (2005). Manipulation of The Immune Response Immunobiology. In: Lawrence E Garland. (Eds),Science Publishing, New York, ABD, p: 613-662.

Jones CD, Page M, Bacon A, Cahil E, Bentley M, Chatfield SN, (2000). T cell and antibody response characterization of a new recombinant Pre-S1, Pre-S2 and SHBs antigen containing hepatitis B vaccine; demonstration of superior anti-SHBs antibody induction in responder mice. *Vaccine.*, **17**, 2528-2537.

Kahyaoğlu İ, Kahyaoğlu S, Moraloğlu Ö, Çiçek N (2011). Immunization in pregnancy. *J Gynecol.*, **8**, 1380- 1384.

Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G, (1991). HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature.*, **351**, 317-320.

Kose S, Adar P, Gozaydin A, Kuzucu L, Akkoclu G, (2019). Hepatitis B and Hepatitis C in prisons: a prevalence study. *Int J Prison Health.*,

Kroger AT, Duchin J, Vazquez M, (2017). General best practice guidelines for immunization. *Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*

Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, (2013). Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s:45-58.

Lattanzi M, Rappuoli R, (2004). Vaccination: Past, Present and Future, Genomics, Proteomics, and Vaccines In: Grandi, G John Wily&Sons, West Sussex, (Eds), İngiltere, p:1-22.

Leroux RG (2015). Old and new adjuvants for Hepatitis B vaccines. *Med. Microbial Immunol.*, **204**, 69-78.

Leroux-Roels G. (2015). Old and new adjuvants for Hepatitis B vaccines. *Med. Microbial Immunol.*, **204**, 69-78.

Levy M, Koren G, (1991). Hepatitis b vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am.Jo.Perinatol.*, **8**, 227-232

Li XM, Shi MF, Yang YB, Shi ZJ, Hou HY, Shen HM, Tenq BQ (2004). Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *WJG.*, **10**, 3215–3217.

Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z (2014). Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *REV MED VIROL.*, **24**, 396–406.

Mahoney FJ (1999). Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 351–366.

Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ, (2006). Advisory committee on immunization practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* **54**, p:1–31.

McEwen J, Levi R, Horwitz RJ, (1992). Synthetic recombinant vaccine expressing influenza haemagglutinin epitope in Salmonella flagellin leads to partial protection in mice. *Vaccine.*, **10**, 405–411

Mahoney FJ (1999). Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbial Rev.*, **12**

Malatyahoğlu E (2001). *Perinatal enfeksiyonlar*. Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. (Edt)., Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji. Medikal & Nobel. İstanbul. s:23-31.

Martino M (2016). Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, 894

McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR (1984). Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature.*, **307**, 178-180.

Meola A, Delmastro P, Monaci P, Luzzago A, Nicosia A, Felici F, Cortese R, Calfre C (1995). Derivation of vaccines from mimotopes: immunologic properties of human hepatitis B virus surface antigen mimotopes displayed on filamentous phage. *J. Immunol.*, **154**, 3162-3172.

Moore JL (2017). *Vaccine Adverse Effects: Myths and Realities*. In: Pamela G. Rockwell (Eds), Vaccine Science and Immunization Guideline. Cham, Switzerland. Chapter 5. p:102-169.

Moro PL, Zheteyeva Y, Barash F, Lewis P, Cano M, (2018). Assessing the safety of hepatitis B vaccination during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2016. *Vaccine.*, **36**, 50–54

Mıstık R, (2007). Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. *Viral Hepatitis, 1st ed.*, 10-50.

Miao L, Yang Y, Yan M, Li Y, Zhao J, Guo J, Zheng D (2017). Enhanced immune response to rabies viruses by the use of a liposome adjuvant in vaccines. *Viral Immunol.*, **30**, 727-733.

Nasim M (2017).Effects of aluminum sulfate on some maternal variables in pregnant mice. *Anatomy Physiol Biochem Int J.*, 1-5.

Özacar T (1904). Hepatit B virusü. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (Edt)., İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Özekinci T, Atmaca S, Akpolat N, Gül N (2017). Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde rutin hepatit B aşı programının etkisi. *Dicle Med. J.*, **44**, 283-285.

Petrovsky N, Aguilar JC (2004). Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunol. Cell Biol.*, **82**, 488–496.

Rasha ME, Ahmed AA, Mohammed AE, Mubarak SK, Ishag A (2007). Hepatitis B virus and hepatitis C virus in pregnant Sudanese women. *Virol J.*, **4**, 5-104.

Riedel S (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Bayl. Univ. Med. Cent.*, **18**, 21–25.

Rivkina A, Rybalov S (2002). Chronic hepatitis B: current and future treatment options. *Pharmacotherapy.*, **22**, 721–37.

Robinson WS (1990). *Hepadnaviridae: Hepatitis B virüs and hepatitis data virüs.* In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(Eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, p: 31-1204.

Rockwell PG (2017). *History of Infectious Diseases and Vaccines in Society: Introduction.* In: Pamela G. Rockwell (Eds), Vaccine Science and Immunization Guideline. Cham, Switzerland. Chapter 1. p:1-40

Sarah C. Rogan, MD, Beigi RH, (2019). Treatment of Viral Infections During Pregnancy. *Clin Perinatol.*, **46**, 235–256

Sağsöz N, Apan T (2002). Gebelerde tetanoz, hepatit B ve rubella seropozitiflik oranları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet.*, **12**, 52-55.

Sayan M, Şanlıdağ T, Akçalı S, Arıkan A (2014). Hepatitis B Virus Genotype E Infection in Turkey: The Detection of the First Case. *Mikrobiyol Bul.*, **48**, 683-688.

Seow HF (1999). Hepatitis B and C in pregnancy. *Obstet Gynaecol.*, **9**, 216–23.

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.*, **28**, 112–125.

Sipahi H, Palabıyık ŞS, Balcı S, Şahin G, (2015). Alüminyum Toksisitesi ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Neur.*, **10**, 6-14

Söğüt İ (2011). Hepatit E antijenine (HBeAg) özgü monoklonal antikor geliştirilmesinde alternatif yöntemler. Doktora Tezi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi. Eskişehir. 2011

Stevens CE, Beasley P, Tsui J, Lee WC (1975). Vertical Transmission Of Hepatitis B Antigen in Taiwan. *N Engl J Med.*, **292**, 771-4.

Streatfield SJ (2005). Oral hepatitis B vaccine candidates produced and delivered in plant material. *Immunology and Cell Biology.*, **83**, 257–262.

Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Sadosky R, Morrison JM, Kellner A (1980). Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med.*, **303**, 833-841.

Şahin G, Aydın A, Işimer A, Ozalp I, Duru S. (1995). Aluminum content of infant formulas used in Turkey. *Biol Trace Elem Res.*, **50**, 87- 96

Şen A (2009). Gebelerde Hepatit B Seroprevalansı ve HBsAg(+) Gebelerde Intrauterin Geçişin Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Doktor Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2009

Şener EH, Desdicioğlu K, Yüzbaşıoğlu N, Malas MA, (2019). The effects of mint tea (*Mentha spicata labiatae*) consumed during pregnancy on postnatal morphometric development. *MAKÜ J. Health Sci. Inst.*, **7**, s:29-40

Tabak F (2002). Akut Hepatitler Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. *Sempozyum Dizisi.*, **28**, 43-55.

Taşyaran MA (2000). *HBV enfeksiyonu Epidemiyolojisi* Kılıçturgay. K, Badur. S (Editör) Viral Hepatit 2001, İstanbul 2000, S:121-151.

Te HS, Jensen DM (2010). Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clin Liver Dis.*, **14**, 1–21.

Tong MJ, Trieu J (2013). Hepatitis B inactive carriers: Clinical course and outcomes. *J Dig Dis.*, **14**, 311–317.

Toy M, Önder FO, Wörman T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, Rosmalen JV (2001). Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect. Dis.*, **11**, 337.

Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonül O (2015). Seroprevalence of hepatitis B and C virüs infections and risk factors in Turkey: A Fieldwork Turhep study. *Clin Microbiol Infect.*, **21**, 1020-1026.

Trépo C, Chan HLY, Lok A.(2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet London, England.*, **384**, 2053-9959

Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, Wong ML, Phung N, Walker S, Le S, Lim SG, Gane E, Ngu M, Hardikar W, Cowie B, Bowden S, Strasser S, Levy M, Sasaduesz J (2016). Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. **65**, 340-350.

Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (2008). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 3.Baskı, Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul s: 1882-1904.

World Health Organization (2017) Weekly epidemiological record. No: 27,92,369392.<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255841/1/WER9227.pdf?ua=1> Erişim tarihi: 05.08.2019

Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX (2002). Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol.*, **67**, 6-20.

Yılmaz M, Altındış M, Cevrioğlu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırthan E (2004). Afyon bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları. *Kocatepe Tıp Dergisi.*, **5**,49-53.

Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG (2016). Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. *J Clin Virol.*, 32-77.

Yin Y, Wu L, Zhang J, Zhou J, Zhang P, Hou H (2013). Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *Journal of Infection.*, **66**, 52-447.

Yokel RA, (2013). Aluminum In: Caballero B, ed. Encyclopedia of Human Nutrition. 1st ed. Waltham, MA: Academic Press; 2013. p.57- 63.

Yurdakök K, İnce T (2008). Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.*, **51**, 225-239.

Zariri A, Ley PVD, (2015). Biosynthetically engineered lipopolysaccharide as vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines .*, **14**, 861–876.

Zuckerman JN (1999). Hepatitis B third generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response. *Vaccine.*, **17**, 330-339.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Merve VİCİR

Doğum Yeri ve Yılı: Bucak/BURDUR 28.07.1992

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Uyruğu: T.C

Telefon No: 05303050610

Elektronik Posta: mervevcr19@gmail.com

İletişim Adresi: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık ve Biyomedikal ABD

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Turgut Özal Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi (2011-2015)

Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık ve Biyomedikal Bilimler ABD (2017-2020)

Yayınları (SCI ve diğer makaleler):

1. Gebelikte İmmünizasyon ve fetal etkiler. I.Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Poster Bildiri)
2. Comparison of individualized care perceptions of surgical patients and nurses. XIX Encuentro internacional de Investigacion en Cuidados Cuenca noviembre 2015 19th International Nursing Research Conference November Cuenca (Sözel Bildiri)
3. Gebelikte Hepatit B aşısı ve Adjuvantlar. I.Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Sözel Bildiri)
4. Cosmetic Products During Pregnancy and Their Effect. International Chemistry & Biology Conference'18 (Sözel Bildiri-Tam Metin)
5. Gebelik dönemi ve Tetanoz. II.Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Sözel Bildiri-Tam Metin)

