



Yenidoğan İmmünoprofilaksi Başarısızlığında Maternal Hepatit B Viral Yükü ve HBeAg Durumunun Önemi

How Important are the Maternal Hepatitis B Viral Load and HBeAg Status in Neonatal Immunoprophylaxis Failure?

Şekibe Işık Dişçi^{1*}(iD), Halil Haldun Emiroğlu^{2*}(iD), Melike Emiroğlu³(iD), Meltem Gümüş²(iD), Muslu Kazım Körez⁴(iD)

¹ Konya Seydişehir Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

*Şekibe Işık Dişçi ve Halil Haldun Emiroğlu'nun bu makaledeki katkıları eşittir.

Makale atfı: Dişçi Şİ, Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Gümüş M, Körez MK. Yenidoğan immünoprofilaksi başarısızlığında maternal hepatit B viral yükü ve HBeAg durumunun önemi. J Pediatr Inf 2024;18(4):209-214.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı yenidoğan immünoprofilaksi başarısızlığında maternal hepatit B viral yükü ve HBeAg durumunun önemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma retrospektif bir vaka çalışması olarak tasarlanmıştır (n= 52). İmmünoprofilaksi başarısızlığı nedeniyle takip edilen ve kronik hepatit B enfeksiyonu gelişen çocuklar olgu grubuna dahil edildi (n= 16). Kontrol grubunda (n= 36) başarılı immünoprofilaksi uygulanan çocuklar yer almıştır. Her iki gruptaki çocukların annelerinin viral yükü (yüksek/düşük) ve HBeAg durumu (pozitif/negatif) karşılaştırılmıştır. Ayrıca, immünoprofilaksi başarısızlığına yol açabilecek olası faktörler (gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum yöntemi, erken membran rüptürü, emzirme süresi) de her iki grupta analiz edilmiştir.

Bulgular: Viral yükler arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($\varphi=0.549$, $p<0.001$) ve HBeAg durumları arasında güçlü pozitif korelasyon ($\varphi=0.758$, $p<0.001$) tespit edilmiştir. Bununla birlikte gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum yöntemleri, erken membran rüptürü öyküsü ve emzirme süresi her iki grupta benzerdi.

Sonuç: Anne HBeAg pozitif ve/veya yüksek viral yüke (≥ 2000 IU/mL) sahip ise yenidoğan immünoprofilaksi başarısızlık riski istatistiksel olarak daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, yenidoğan immünoprofilaksi, HBeAg, viral yük

Abstract

Objective: The present study aimed to determine the significance of maternal hepatitis B viral load and HBeAg status in neonatal immunoprophylaxis failure.

Material and Methods: The present study was designed as a retrospective case study (n= 52). Children who were followed up due to immunoprophylaxis failure and the development of chronic hepatitis B infection were included in the case group (n= 16). The control group (n= 36) included children with successful immunoprophylaxis. The viral load (high/low) and HBeAg status (positive/negative) of the mothers of both groups of the children were compared. Furthermore, possible factors that could lead to immunoprophylaxis failure (gestational age, birth weight, delivery method, premature membrane rupture, breastfeeding length) were also analyzed in both groups.

Results: A moderate positive correlation ($\varphi=0.549$, $p<0.001$) was determined between the viral loads and a strong positive correlation ($\varphi=0.758$, $p<0.001$) was determined between HBeAg statuses. However, gestational age, birth weight, delivery methods, history of premature rupture of membranes, and breastfeeding duration were similar in both groups.

Conclusion: Neonatal immunoprophylaxis failure risk was statistically higher if the mother is HBeAg positive and/or has a high viral load (≥ 2000 IU/mL).

Keywords: Hepatitis B, neonatal immunoprophylaxis, HBeAg, viral load

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Şekibe Işık Dişçi

Konya Seydişehir Devlet Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Konya, Türkiye

E-mail: drisikdisci@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.05.2024

Kabul Tarihi: 25.08.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.12.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, dünya çapında kronik karaciğer hastalığının bilinen önemli bir nedenidir (1). Kronik HBV enfeksiyonunun çocukluk ve ergenlik döneminde iyi huylu bir seyir gösterdiği bilinmektedir. Ancak kronik HBV enfeksiyonu olan çocukların %3-5'inde siroz ve bu çocukların %0.01-0.03'ünde erişkinlikten önce hepatoselüler karsinom (HCC) gelişmektedir (2).

Her yıl çeşitli ülkelerde beş yaşından küçük çocuklar arasında yaklaşık iki milyon yeni HBV vakası bildirilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle perinatal dönemde anneden çocuğa bulaşma (MTCT) ile ortaya çıkmaktadır (3,4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2030 yılına kadar HBV enfeksiyonunu ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. Bu amaçla, ilk dozu doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde olmak üzere, bebeklerin en az %90'ına üç veya daha fazla doz HBV aşısı uygulanmasını hedeflemiştir (5). Ancak hem HBV aşısı hem de hepatit B immünoglobulini (HBIG) ilk 12-24 saat içinde uygulanan yenidoğanlar hiçbir zaman %100 korunmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, HBV aşısı ile aktif immünoprofilaksi ve HBIG ile pasif immünoprofilaksiye rağmen yenidoğan immünoprofilaksi başarısızlığında maternal hepatit B virüs yükü ve HBeAg durumunun önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Tasarımı ve Etik Kaygılar

Bu retrospektif olgu çalışması Ocak 2013 ile 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Yerel etik kurul tarafından onay-

lanmıştır (karar no: 2019/21, tarih: 06.03.2019). Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Klinik Veriler

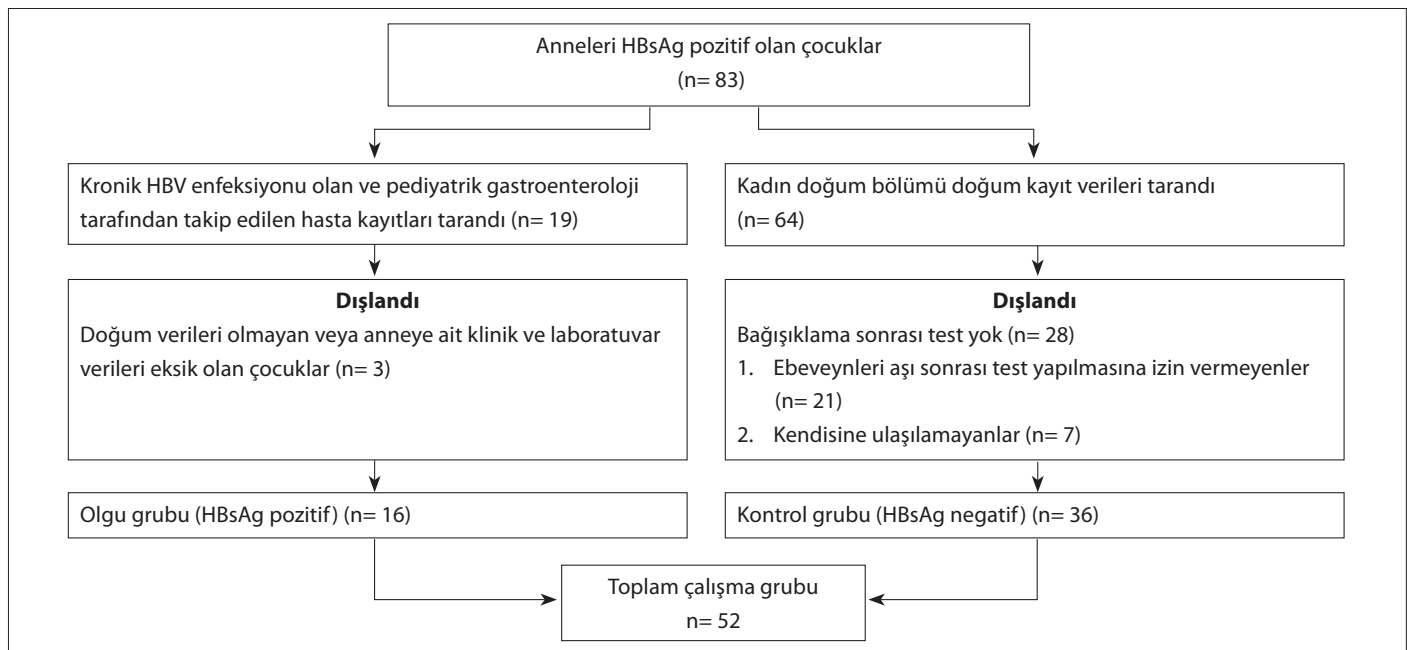
Pediyatrik gastroenteroloji bölümü tarafından takip edilen çocukların dosya kayıtları incelenmiştir (n= 19). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında doğum, anne klinik veya laboratuvar verileri olmayan çocuklar çalışma dışı bırakıldı (n= 3). Kadın doğum bölümünde doğan 65 çocuktan biri daha önce kronik HBV enfeksiyonu tanısı aldığı için zaten çocuk gastroenteroloji bölümünün takibindeydi.

Ocak 2013 ile Ocak 2019 tarihleri arasında üniversite hastanesinin kadın doğum bölümünde HBsAg pozitif annelerden doğan bebekleri (n= 64) belirlemek için hastane elektronik veri tabanı taranmıştır. Ebeveynleri çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır (n= 21). Hastane kayıtlarında iletişim verileri mevcut olmayan veya güncel olmayan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır (n= 7). Doğum verileri olmayan veya anneye ait klinik ve laboratuvar verileri eksik olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır (n= 3) (Şekil 1).

Çalışmanın evreni Şekil 1'de gösterilmiştir.

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması, annelerinde kronik HBV enfeksiyonu olan, Ocak 2013 ile Ocak 2019 arasında doğan ve doğumdan sonraki 12-24 saat içinde HBV aşısı ve HBIG uygulanan 52 çocukla gerçekleştirilmiştir:

1. Olgu grubu, HBV enfeksiyonu MTCT nedeniyle pediyatrik gastroenteroloji polikliniği tarafından takip edilen 16 çocuk hastayı içermektedir.
2. Kontrol grubuna HBV enfeksiyonu MTCT'si olmayan 36 çocuk dahil edilmiştir.



Şekil 1. Retrospektif vaka-kontrol çalışmasına ait kayıt algoritması.

İki bağımsız grup arasındaki farkı iki kuyruklu test ile test etmek için R 3.6.0'daki (The R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya; <https://www.r-project.org>) "pwr" yazılımı ile a priori bir güç analizi yapılmıştır. Vaka grubunda 16 ve kontrol grubunda 36 olmak üzere 52 katılımcı olduğunda, etki büyüklüğüne ($d = 0.50$) dayalı olarak gücün 0.95 ve alfa katsayısının 0.05 olduğu belirlenmiştir.

Veri Kaynakları, Ölçüm ve Değişkenler

1. Gebelik yaşı (GY), çocukların doğumdaki ağırlıkları ve emzirme süreleri anneleri tarafından sağlanan verilere dayanarak kaydedilmiştir.
2. Doğum yöntemi, erken membran rüptürü (PROM) öyküsü, HBeAg ve HBV DNA düzeyi verileri de anneler tarafından sağlanmıştır.

Katılımcı Gruplandırma Yöntemi ve Tanımlar

Gebelik yaşı, çocukların doğum ağırlığı ve emzirme süreleri belirlenmiştir. Doğum eylemi başlamadan önce gebelik zarının yırtılması öyküsü PROM olarak kabul edilmiştir (6).

Tam 37 gebelik haftasından önce doğanlar (yani GY <37 hafta) prematüre olarak kabul edilmiştir (7).

Çocuklar prematürite, PROM varlığı ve emzirme öyküsü süresine göre analiz edilmiştir. Ayrıca doğum yöntemine göre de iki gruba ayrılmışlardır: Vajinal doğum (VD) ve sezaryen.

Tüm anneler doğumdaki HBeAg pozitifliğine göre iki gruba ayrılmıştır.

Anneler ayrıca viral yüke göre de iki gruba ayrılmıştır: Düşük viral yük ve yüksek viral yük. Annelerin doğumdaki HBV DNA düzeyi tespit edilemediğinde veya <2000 IU/mL olduğunda düşük viral yük, ≥ 2000 IU/mL olduğunda ise yüksek viral yük olarak kategorize edilmiştir (8).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler R İstatistik Dili (sürüm 4.1.2; www.r-project.org) ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiş ve Q-Q grafikleri kullanılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarındaki çocukların yaşları, gebelik yaşları, doğum ağırlıkları ve emzirme süreleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek için Welch's t-testi ve Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Ayrıca, çalışma grupları arasında cinsiyet, doğum yöntemi, EMR öyküsü, HBeAg ve HBV DNA arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları belirlemek için Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi yapılmıştır. İki nitel değişken arasındaki korelasyonları belirlemek için phi (ϕ) katsayısı da hesaplanmıştır. İki kuyruklu p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 35 HBsAg-pozitif anneye sahip 52 çocuk analiz edilmiştir. On altı çocuk (%30.8) olgu grubunda, 36 çocuk (%69.2) ise kontrol grubunda yer almıştır. Bu çocukların 20 (%38)'si erkek, 32 (%62)'si kız olup 4 (%25) erkek ve 12 (%75) kız çocuk vaka grubunda, 16 (%44.4) erkek ve 20 (%55.6) kız çocuk ise kontrol grubunda yer almıştır.

Katılımcıların demografik özellikleri ve klinik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Çocukların yaş ortalaması olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (11.56 ± 4.91 'e karşı 4.97 ± 2.47 , $p < 0.001$). Gruplar arasında cinsiyet (4/12'ye karşı 16/20, $p = 0.307$), gebelik yaşı [38 hafta (dağılım= 31-39)'ya karşı 38.5 (dağılım= 32-43), $p = 0.206$], doğum ağırlığı [3000 g (dağılım= 1000-3500)'a karşı 3100 g (dağılım= 2200-4200), $p = 0.190$] ve emzirme süresi [16 ay (dağılım= 6-24)'a karşı 14 ay (dağılım= 1-25), $p = 0.216$] açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 1. Katılımcı demografisi ve klinik veriler

	Olgu Grubu (n= 16, %30.7)	Kontrol Grubu (n= 36, %69.3)	p
Yaş (yıl), ortalanca $\pm$ SS	11.56 $\pm$ 4.91	4.97 $\pm$ 2.47	<0.001 ¹
Cinsiyet (erkek/kız), n (%)	4 (25)/12 (75)	16 (44.4)/20 (55.6)	0.307 ²
Gebelik yaşı (hafta), ortalanca (aralık)	38 (31-39)	38.5 (32-43)	0.206 ³
Prematürite (varlığı), n (%)	1 (6.2)	6 (16.7)	0.415 ⁴
Doğum kilosu (g), ortalanca (aralık)	3000 (1000-3500)	3100 (2200-4200)	0.190 ³
Doğum yöntemi (VB/CS), n (%)	13 (81.3)/3 (18.8)	28 (77.8)/8 (22.2)	>0.999 ⁴
PROM öyküsü (varlığı), n (%)	0 (0)	3 (8.3)	0.544 ⁴
Emzirme süresi (ay), ortalanca (aralık)	16 (6-24)	14 (1-25)	0.216 ³
Anti-Hbs durumu (mIU/mL)	1 (0-3)	76 (24.25-185.25)	<0.01 ³
HBeAg durumu (pozitif/negatif)	15 (75)/1 (3.1)	5 (25)/31 (96.9)	<0.001 ^{2,5}
Viral yük (yüksek/düşük)	11 (68.8)/5 (13.9)	5 (31.3)/31 (86.1)	<0.001 ^{4,5}

¹Welch's t-testi, ²Ki-kare testi ve Yates süreklilik düzeltmesi, ³Mann-Whitney U testi, ⁴Fisher'in kesin testi, ⁵Phi (ϕ) katsayısı.

Ayrıca, PROM öyküsü (%0'a karşı %8.3, $p=0.544$) ve doğum yöntemine (13/3'e karşı 28/8, $p>0.999$) göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İmmünoprofilaksi sonrası seroloji sonuçları karşılaştırıldığında anti-Hbs düzeyinin kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür [76 mIU/mL (aralık= 24.25-184.25)'ye karşı 1 mIU/mL (aralık= 0-3), $p<0.01$] (Tablo 1).

Anneler HBeAg-pozitif olduğunda (%75'e karşı %25, OR= 93, %95 GY: 9.96-868.16, $p<0.001$) ve/veya yüksek viral yüğe (≥ 2000 IU/mL) sahip olduğunda (%68.8'e karşı %31.3, OR= 13.64, %95 GA: 3.31-56.29, $p<0.001$), çocuklarında MTCT riski istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu korelasyonları belirlemek için Phi (ϕ) katsayısı hesaplanmış ve viral yüğe göre orta derecede pozitif korelasyon ($\phi=0.549$, $p<0.001$), HBeAg durumuna göre ise güçlü pozitif korelasyon ($\phi=0.758$, $p<0.001$) tespit edilmiştir.

Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü, 2030 yılına kadar HBV enfeksiyonunun halk sağlığı tehditlerini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir (9). Türkiye'de HBV aşısı 1998 yılında rutin çocukluk çağı aşı takvimine eklenmiştir (10).

Hem aşı hem de HBIG, HBsAg-pozitif annelerin yenidoğanlarına doğumdan sonraki 12-24 saat içinde uygulanmaktadır. Ancak HBV aşısının immünojenitesinin preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde etkilendiği bilinmektedir (11-15).

Doğum ağırlığı 2000 gramın üzerinde olan bebekler üç doz HBV aşısı alırlar: Biri doğumda, ikincisi birinci ayda ve üçüncüsü altıncı ayda. Doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan bebeklere ise ilki doğumda, ikincisi birinci ayda, üçüncüsü ikinci ayda ve dördüncüsü altıncı ayda olmak üzere dört doz aşı yapılmaktadır (16). Çalışmamızda, olgu grubu ve kontrol grubu çocuklarının gebelik yaşı (hafta) ve doğum ağırlığı (gram) istatistiksel olarak benzerdi. Prematürite öyküsü verileri de her iki grupta benzerdi. Her iki grupta da bebekler önerilen aşı takvimine göre aşılanmıştı.

HBV enfeksiyonu vücut sıvıları yoluyla bulaştığından, doğum yönteminin bulaşma riskini etkileyebileceği düşünülebilir. Ancak doğum yöntemlerinin MTCT riskini azaltmadaki üstünlüğünü araştıran çalışmaların raporları tutarlı değildir. Bazı çalışmalar sezaryenin VD'ye üstün olmadığını bildirirken diğerleri sezaryenin üstün olduğunu bildirmiştir (17-23). Bu çalışmanın bulguları, olgu ve kontrol gruplarındaki benzer sezaryen ve VD oranlarının, sezaryenin VD'ye kıyasla HBV MTCT riskini azaltmadığını göstermiştir. Ancak, mevcut çalışmanın küçük örneklem grubu gibi kısıtlamaları nedeniyle, bu bulgular düşük istatistiksel güç nedeniyle doğum yönteminin MTCT riskini azaltabileceği iddiasını aydınlatamamıştır.

Membran rüptürü ve doğum süresinin, standart HBV aşılması ve HBIG uygulamasından sonra bebeklerde vertikal HBV bulaşma riskini etkilemediği bildirilmiştir (24). Bu çalışmada, PROM öyküsü sıklığı literatürdeki raporlara benzer şekilde her iki grupta da benzerdi.

Emzirmenin, aktif veya pasif immünoprofilaksi ile enfekte annelerden bebeklere HBV bulaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunmadığı da bildirilmiştir (25,26). Bu nedenle, uygun şekilde aşılanmış bebeklerin annelerinin meme uçlarında çatlak veya kanama yoksa emzirilmeleri teşvik edilmektedir (2). Çalışmamızda emzirme süresi vaka ve kontrol gruplarında benzerdi.

HBeAg-pozitif ve negatif annelerden doğan bebeklerin %90 ve %98 oranında korunduğu bildirilmiştir (2). Atılım HBV enfeksiyonu oranlarının maternal viral yük ile doğrudan ilişkili olduğu literatürde daha önce bildirilmiştir (27-29). Bu çalışmanın bulguları, anneleri HBeAg pozitif ve/veya HBV DNA'sı yüksek (≥ 2000 IU/mL) olan bebeklerde MTCT riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu önceki raporlarla tutarlıdır.

Annesi HBsAg pozitif olan bebeklerde HBV aşılama başarısını belirlemek için aşılama sonrası serolojik testler yapılmalıdır (30). Ancak doğumda uygulanan HBIG nedeniyle anti-HB saptanmasını önlemek için bebeklerin dokuz aylık olmadan test edilmemesi önerilmiştir (31). Aşılama sonrası testlerin ilk dokuz ayda veya daha sonra yapılması halinde geç HBV enfeksiyonunun tespiti de en üst düzeye çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (32). HBsAg-pozitif annelerin bebeklerine aşılama sonrası testlerin 9-15 aylık olduklarında yapılması önerilmiştir (33). Bizim çalışmamızda olgu grubu, herhangi bir nedenle başvurdukları sağlık profesyonelleri tarafından bize yönlendirilen HBsAg-pozitif çocuklardan oluşmaktaydı. Benzer şekilde, hastanenin kadın doğum bölümünde doğan bebeklerin ebeveynleri aşılama sonrası testler için çağrıldığında, 65 bebekten 21'inin ebeveynleri (%32.3) teklifi reddetmiştir. Bunun ana nedeni, ebeveynlerin HBV aşılama başarısız olma olasılığına inanmamalarıydı. Çalışmamız, HBsAg-pozitif annelerin HBV aşılama başarısız olma olasılığı ve aşılama sonrası testler hakkında bilgilendirilmesinin önemini göstermiştir. Doğal olarak, birinci basamak sağlık çalışanları, HBV aşılama başarısızlığını önlemek için bebekleri 9-15 aylık olduklarında aşılama sonrası test için rutin olarak takip etmelidir.

Çalışma Sınırlılıkları

Çalışmamızın kısıtlamaları arasında küçük örneklem büyüklüğü ve retrospektif olması yer almaktadır.

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü, bir halk sağlığı tehdidi olarak viral hepatitin 2030'a kadar ortadan kaldırılmasını hedeflemiştir. Ancak, doğumdan sonraki ilk 12-24 saat içinde aktif ve pasif bağışıklama yapılmasına rağmen, bebeklerde MTCT riski hala yaygındır. Bu risk özellikle HBeAg-pozitif annelerin bebeklerinde veya HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/mL olan bebeklerde daha yüksektir. Aktif veya pasif aşılama yapılan tüm bebeklerin ebeveynleri HBV aşısının başarısız olma olasılığı hakkında bilgilendirilmeli ve bebekler 9-15 aylık olduklarında aşılama sonrası serolojik testler uygulanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2019/01, Tarih: 06.03.2019).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ŞİD, HHE; Tasarım - HHE; Denetim - HHE, ME; Kaynaklar - ŞİD, HHE, ME; Veri Toplama ve/veya İşleme - ŞİD, HHE; Analiz ve/veya Yorumlama - ŞİD, MKK; Literatür Taraması - ŞİD, MD; Yazıyı yazan - ŞİD, HHE; Eleştirel İnceleme - HHE, ME.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386(10003):1546-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59(4):814-29. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.016>
- World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(6):383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
- United Nations. Transforming our world: The 2030 agenda for sustainable development. New York: United Nations, 2015.
- Dayal S, Hong PL. Premature Rupture of Membranes. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
- Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Brighton Collaboration Preterm Birth Working Group. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2016;34(49):6047-56. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.045>
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98.
- Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Toward ending viral hepatitis. Geneva: World Health Organization, 2016.
- Gökler ME, Özcan M. Epidemiology of hepatitis B virus infection in children and current situation in Türkiye. In: Emiroğlu HH, editor. *Hepatitis B virus infection in all aspects in childhood*. 1st Edition. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023, p. 1-3.
- Fan W, Zhang M, Zhu YM, Zheng YJ. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm or low birth weight infants: A meta-analysis. *Am J Prev Med* 2020;59(2):278-87. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009>
- Lei D, Miller T, Carr J, Buttery J, Nold-Petry CA, Nold MF, et al. Timing of the first dose of the hepatitis B vaccine in preterm infants. *Vaccines (Basel)* 2022;10(10):1656. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>
- Ost K, Oster NV, Jacobson EN, deHart MP, Englund JA, Hofstetter AM. Hepatitis B vaccination of low birth weight infants in Washington State. *Am J Perinatol* 2022;39(9):980-6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721372>
- Tüfekci S, Aygün E, Halis H. Evaluation of immunogenicity after first dose of hepatitis B vaccine in newborns with very low birth weight. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(12):5590-4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1942715>
- Chen CY, Chen HL, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Chang MH. Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight infants in Taiwan: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One* 2014;9(3):e92271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092271>
- American Academy of Pediatrics. Summaries of infectious diseases. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lyn eld R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. 2021, p. 381-99.
- Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002;115(10):1510-2
- Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:119. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-119>
- Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus-a systematic review. *Viol J* 2008;5:100. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-100>
- Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(8):439-44. <https://doi.org/10.1155/2014/350179>
- Yang M, Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1487-1>
- Peng S, Wan Z, Liu T, Li X, Du Y. Cesarean section reduces the risk of early mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Dig Liver Dis* 2018;50(10):1076-80. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.004>
- He R, Wen P, Xiong M, Fan Z, Li F, Luo D, et al. Cesarean section in reducing mother-to-child HBV transmission: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(18):3424-32. <https://doi.org/10.1080/1473-7058.2020.1819229>
- Cheung KW, Seto MTY, So PL, Wong D, Mak ASL, Lau WL, et al. The effect of rupture of membranes and labour on the risk of hepatitis B vertical transmission: Prospective multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;232:97-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.017>
- Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: A meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(9):837-46. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.72>
- World Health Organization. Hepatitis B and breastfeeding. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998;4(7):20-1.
- Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003;71(3):360-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.10493>

28. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterol* 2012;142(4):773-81.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.035>
29. Chen Y, Wang L, Xu Y, Liu X, Li S, Qian Q, et al. Role of maternal viremia and placental infection in hepatitis B virus intrauterine transmission. *Microbes Infect* 2013;15(5):409-15. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2013.02.008>
30. Huang H, Zhang X, Luo Y, Chen J, Feng J, Dai Y, et al. The optimal interval for post-vaccination serological test in infants born to mothers with positive hepatitis B surface antigen. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(12):5585-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1992213>
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6439a6.htm>
33. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatol* 2018;67(4):1560-99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>