

T1379



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

+
**HEPATİTİS B VİRÜS AŞILAMASINDA
UYGULANACAK TÜRKİYE AŞI ŞEMASI
MODİFİKASYONLARININ RUTİN AŞI ŞEMASI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem EROL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Reha ARTAN

T1379/1-1

“Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 98.01.0103.02 Proje No ile Desteklenmiştir”

“Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2002

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	1
Giriş ve Amaç	2-3
Genel bilgiler	4-38
Gereç ve Yöntem	39-42
Bulgular	43-53
Tartışma	54-63
Sonuç	64
Özet	65-66
Kaynaklar	67-80

KISALTMALAR

HBV : Hepatit B Virüs

GBP : Genişletilmiş Bağışıklama Programı

CTL : Sitotoksik T Lenfositleri

HBIG : Hepatit B İmmünglobulin

FDA : Food and Drug Administration

ACIP : Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu bütün dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık dörtyüz milyon civarında HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1,2). HBV infeksiyonu kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açarak yılda bir milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır (3). Türkiye HBV endemisitesi açısından orta derecede riskli ülkelerdendir (4). Farklı coğrafi bölgelerde taşıyıcılık oranlarında büyük farklılıklar gözlenmesine karşın ortalama HBV taşıyıcılık oranı % 5'dir (% 3,1-10,4) (5). Endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde anneden bebeğe geçiş taşıyıcılık oranının artmasına neden olmaktadır. HBsAg (+) annelerden doğan bebekler % 40 oranında infekte olmakta, infant ve erken çocukluk çağında infeksiyon % 90'dan fazla kronikleşme riski getirmektedir (6,7). HBV'ün erken çocukluk döneminde bulaşmasının önlenmesi idealdir. Çünkü kronik infeksiyon riski yaşa bağımlıdır. Beş yaş altı grup en yüksek riske sahiptir (8,9,10). HBV aşıları akut ve kronik HBV infeksiyonuna karşı korumada hayli etkilidir (11,12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997'den itibaren tüm ülkelerde infant ve adölesanların HBV'ne karşı aşılınması için çaba göstermektedir (13). Ülkemizde en uygun aşılama takviminin belirlenmesi için bilimsel danışmanların görüşlerine başvurulmuştur. Ülke genelinde uygulanan rutin aşı programına HBV aşısının da dahil edilmesi, personel ve ulaşımdan tutum sağlanıp aşılamamanın yaygınlığını ve başarısını arttırabileceği düşünülmüştür. Bu gerekçe ile tüm yenidoğanların

doğumdan hemen sonra, üçüncü ve dokuzuncu ayda üç kez olmak üzere HBV için aşılama öngörülmüştür. Doğumdan hemen sonra herhangi bir nedenle aşılanamayan bebeklerin ise 3, 4 ve 9. ayda aşılanmaları benimsenmiştir. Sonuçta ülkemizde epidemiyolojik verilere, ulusal aşı şemasının gereklerine ve kaynaklara dayanılarak 1998 yılında bebeklerin 0, 3, 9. aylarda aşılanması öngörülmüş, yapılamadığı durumlarda 3, 4, 9. ay şeması ile bebeklerin HBV'ne karşı aşılanması, genişletilmiş bağışıklama programına (GBP) alınmıştır. Bu aşılama şeması, HBV aşısının diğer GBP aşıları ile birlikte verilmesini sağlamış ve koruyucu sağlık hizmeti için fazladan ziyareti önlemiştir. Ancak bu şemanın etkinliği konusunda ülkemizde yeterli veri yoktur.

Bu çalışmanın amacı ;

1. Ülkemizde uygulanan HBV aşı takviminin sağladığı serolojik koruyuculuk oranlarını, sağlık ocağı koşullarında aşı şemasında yapılan değişikliklerin serolojik yanıtta olası etkilerini değerlendirmek,
2. HBV aşısının diğer rutin aşılarla birlikte yapıldığı iki farklı aşılama şemasının [(2, 3, 9) ve (3, 4, 9)] sağladığı antikor yanıtını, hiçbir aşı ile eşzamanlı olmayan konvansiyonel (0, 1, 6) aşı şeması ile karşılaştırmak,
3. Farklı aşılama şemalarının uygulandığı süt çocuklarında, bir yıl sonraki antiHBs titresi ile serokoruma oranlarını değerlendirmek idi.

GENEL BİLGİLER

A. HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONU

TARİHÇE

Hepatit B virüsü (HBV); uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen infeksiyon hastalığının etkenidir. Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, s Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür (14).

Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış. Bremen’de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçisinin 191’inde aşı uygulamasından sonra, birkaç hafta ile sekiz ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (15).

1947 yılında Mc Callum, infeksiyöz hepatit için “hepatit A”, serum hepatiti için ise “hepatit B” deyimlerini kullanmıştır (16).

Krugman ve arkadaşları, 1950’li yılların sonu ile 1960’lı yılların ilk yarısında, New York’daki Willowbroke State School’da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır. Bu okul her iki virüsün yüksek oranda endemik olması nedeniyle seçilmiş; yeni kayıt olan çocuklardan onbirine, hepatitli hastalardan sarılığın başlamasından hemen önce alınan serum karışımı önce ağız yoluyla verilmiş ve biri

hariç on çocukta kısa bir süre sonra sarılık meydana gelmiştir. Altı ay sonra bu çocuklardan sekizine aynı serum karışımı intramuskuler yoldan verilmiş ve dört çocukta ilk sarılıktan daha uzun kuluçka süreli, yavaş yavaş yükselen ama uzun süre yüksek seviyelerde seyreden SGOT (AST) titreleri ile karakterize ikinci bir sarılık geliştiği gözlenmiştir. İki virüsle farklı zamanlarda infekte "M.S." isimli çocuktan sarılığın başlamasından hemen önce alınan serum örnekleri MS-1 ve MS-2 olarak isimlendirilmiştir. Bunların (MS-1 ve MS-2) başka çocuklara oral ve intramuskuler yoldan verilmesi sonucunda inkübasyon süreleri farklı iki tip etkenin varlığının ortaya konulmasından sonra MS-1'in hepatit A (kısa kuluçka süreli hepatit, infeksiyöz hepatit), MS-2'nin ise hepatit B (uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti) virüsü olduğu anlaşılmıştır. Aynı araştırmacılar HBV'lü serumları dilüe edip bir dakika kaynattıktan sonra gönüllülere vermiş ve bu kişilerde sarılık oluşmadığını, dahası HBV'ne karşı korunduklarını gözlemişlerdir. Bu sürpriz gelişme hepatit B aşısının gelişiminde büyük rol oynamıştır. Ayrıca bu virüslerden birine karşı gelişen bağışıklığın diğeri için koruyucu olmadığı da gösterilmiştir (17).

HBV'nün tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ", bundan sonraki dönem ise "altın çağ" dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralya'lı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni-HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nün kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik

incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (16).

HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepatit B virüsü hepadnavirüs ailesinden, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Yüzey (s, surface), core (c), X ve polimeraz (p) genlerini kodlar. Yüzey antijeni dolaşımında bol miktarda bulunup, içerdiiği pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri en immünojenik bölümleridir. Ayrıca HBsAg'nin tüm virüslerde bulunan a, epidemiyolojik değişkenlik gösteren d, y, w ve r determinantları da saptanmıştır. HBsAg'nine karşı oluşan humoral ve hücreyel immünite koruyuculuğu sağlar. Core antijeni (HBcAg) viral DNA'yı çevreleyen nükleokapsiddir.

İmmünopatogenez

HBV infeksiyonunun, bilindiği gibi, çok değişken bir klinik spektrumu vardır. Virüs, akut, fulminan ve kronik formda hepatit tabloları ve hatta uzun sürede hepatosellüler karsinoma (HCC) oluşturabilir. Ama bunların yanında, infeksiyon, persistan viremiye rağmen, aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin normal bulunduğu "sağlam taşıyıcılık" diyebileceğimiz masum bir tablo içinde de kalabilir. Çok muhtemelen bu değişikliğin nedenleri, konağın virüse immün tepkilerinin ince ayrıntılarında saklı bulunuyor

HBV direkt sitopatik etki göstermez. HBV infeksiyonunda hücreyel bağışık yanıt, hem karaciğer hasarının, yani hastalık tablosunun oluşmasında, hem de viral klirensin sağlanması, yani infeksiyondan iyileşmede temel faktördür (18,19). Hastalığın iyileşmesi bağışıklık sisteminin gücü ve işleyişi ile ilgilidir. Karaciğer hasarını oluşturan

hostun immün yanıtıdır. HBV sitopatik olmadığı için hepatosit içinde çoğalan virüs antijenleri hücre yüzeyinde belirince, bu antijenlere karşı aktive sitotoksik T lenfositleri yoğunlaşır hepatik nekroz yapar. Aşırı bağışıklık yanıtı fulminan hepatite neden olurken yetersiz yanıt sonucu kronikleşme oluşur (20).

HBV persistansı, infeksiyonun alındığı yaşa bağlı görünmektedir. Bebekler ve küçük çocuklarda infeksiyon çoğunlukla süregenleştiği halde, erişkinlerde infeksiyonun % 95'i kendiliğinden iyileşmektedir.

Hepatit B infeksiyonunda humoral ve hücrel immünite kompleks bir yanıt oluşturur. Hepatosit nekrozu sellüler ve humoral immün yanıtlar sonucu oluşur. Birçok çalışma hepatit B virüsünün hepatositleri infekte etmek için direkt sitopatik etki göstermediğini desteklemektedir. Hepatit B virüsüne karşı hostun immün saldırısı karaciğer hasarının nedenidir. Viral çevresel antijenlerin viral klerense katkıda bulunduğu, çevresel nükleokapsid ve polimeraz antijenlerine T hücre yanıtının infekte hücrelerin eliminasyonunda rolü olduğuna inanılmaktadır.

HBV ile kodlanmış antijenik epitoplara karşı sellüler yanıt yeterli değilse, konakta virüse karşı değişik düzeyde bir tolerans gelişebilir. Böylece virüs konakta devam eder ve infeksiyon kronikleşir. Viral persistansın altı aydan fazla sürdüğü olgular (% 5-10) kronikleşmiş sayılırlar. Kronik HBV infeksiyonunda HBV-spesifik CTL prekürsörleri kanda ve karaciğerde, belirgin olarak azalmıştır. HBV ile infekte anneden doğan bebeklerde immün tolerans sonucu kronik infeksiyon gelişir. Neonatal toleransın mekanizması halen iyi bilinmemekle beraber, bunun, intrauterin HBV infeksiyonu veya yoğun subviral antijenlerin (HBeAg) transplasental geçişi ile, HBV-spesifik T hücrelerinin klonal delesyonu (silinmesi) sonucu olduğu sanılıyor (21,22).

Kronik infeksiyonun "tolerans fazı" sırasında bazı hastalarda karaciğerde hasarlayıcı bir alevlenme olur ve serum aminotransferaz düzeyleri yükselir. Bu olay, HBeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonu ile birlikte ve viral klerens ile sonuçlanır (23).

Prensip olarak akut infeksiyondan iyileşmede sellüler ve humoral immün yanıtlar bir bütün olarak önem taşır. T hücre yanıtları infekte hücreleri temizler; humoral yanıtlar ise dolaşımdaki virionları bloke eder ve infeksiyona karşı korunmayı sağlar.

Mutant HBV'leri İle İnfeksiyon

Pre-core

HBeAg negatif, HBV DNA'nın pozitif olduğu ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin yüksek olduğu, karaciğer dokusunda harabiyetle giden bir tablo da mevcut olup, bu prekor bölgesinde mutasyon gösteren virüse bağlıdır. Kronik HBV taşıyıcıları zamanla HBeAg'ni kaybederler ve antiHBe'ye serokonversiyona uğrarlar. Hepatitte bir alevlenme sonrasında karaciğer iyileşme dönemine girer. HBeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonu genellikle sonradan hafifleyen bir alevlenme ile karakterizedir. Ancak bazen, özellikle Akdeniz ve Uzak Doğu ülkelerindeki hastalarda anti HBe'ye rağmen viral replikasyon ve ilerleyici karaciğer hasarı devam eder. AntiHBe'ye serokonversiyon zamanı geldiğinde artık HBeAg üretemeyen mutant virüsler seçilir. Pre-core bölgesindeki mutasyonlar pre-core bölgesinin ucunda bir durdurma kodonu oluşturarak HBeAg üretilmemesine neden olur. Yalnızca pre-core bölgesi bozulduğundan HBcAg sentezi devam eder. Pre-core mutantları İsrail'de tek kökenli bir fulminant karaciğer yetmezliği salgını ile de bağlantılı olarak bildirilmiştir. İmmün tolerojen olan HBeAg'nin dolaşımda bulunmamasının hepatositte HBcAg'ine immün cevabın artmasına ve bunun sonucunda ilerleyici karaciğer hastalığına ve hatta

yetmezliğine yol açtığı düşünülmüştür. Ancak fulminant karaciğer yetmezliği olmaksızın mutant virüslerin bulunması (örneğin İsrail'deki salgının kökeni olan hasta) konakçı immün faktörlerinin de infeksiyon oluşmasını etkilediğini göstermektedir. Bazı core ilişkili mutasyonların benzer sonuçlar doğurduğu rapor edilmiştir. Aynı hastada birden fazla mutant formun olabildiği de bildirilmiştir (24).

Yüzey geni

Yüzey genindeki mutasyonlar aşılanelarda ve hepatit B immünglobulini (HBIG) verilen transplant alıcılarında "kaçak mutantlara" neden olur. "a" determinantının mutantları hem aşya bağı, hem de HBIG içerisinde verilen antikorların baskısıyla ortaya çıkabilmektedir. "a" determinantında tek bir nokta mutasyonu antikorun bağlanmasını engellemektedir. Vakaların çoğunda mutasyon HBsAg'nin "a" determinanti içindeki 145. aminoasidi glisinden arginine dönüştürür. Doğumda HBV'ne karşı aktif ve pasif immünizasyon uygulanan bir bebekte görülen tek aminoasitlik bir nokta mutasyonu sonucu aktif HBV infeksiyonu geliştiği belirlenmiştir (24).

Ayrıca X ve polimeraz mutantları da mevcuttur.

EPİDEMİYOLOJİ

Bütün dünyada yaygın olarak görülen hepatit B virüsüne (HBV) bağı akut hepatitin ortalama % 5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da hepatosellüler kanser gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu yüzden önemli bir sağlık sorunu olan HBV ile mücadelede başarılı olmak için epidemiyolojinin iyi bilinmesi gerekir.

BULAŞMA YOLLARI

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nün yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (25). Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut infeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar. HBV'nün dört ana bulaşma paterni vardır; İnfekte kan yada vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal). HBV'nün bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak infekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (26).

Perkütan bulaşma

Perkütan bulaşma, HBV infeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır.

Cinsel temasla bulaşma

HBV'nün bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur.

Perinatal bulaşma

Taşıyıcı annenin perinatal dönemde infeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı % 40-50'dir (26). Bu oran HBeAg pozitif bir annede daha yüksektir (% 66-93) (27,28). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki

ayı içinde akut hepatit B infeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının infekte maternal sıvılara teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fötal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (% 5-10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, infekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda % 90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır (6,7). Annede antiHBe mevcutsa perinatal bulaş azalmakta ve % 15-20 oranında olmaktadır. Ek olarak antiHBe (+) annelerden doğan infantların fulminant hepatit gelişme yönünden riskli olduğu rapor edilmiştir (29). Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (30).

Horizontal bulaşma

Parenteral, cinsel yada perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılammıştır. Ancak, HBV'nün hepatositler yanısıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir (31). Tükürük gibi vücut sıvılarının defektli deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. HBV taşıyıcısı bulunan ailelerde infeksiyonlu sayısının arttığı HBsAg pozitif bireylerin seronegatif diğer aile fertleri ve akrabalarına HBV bulaştırdığı

gösterilmiştir. Pediatrik yaş grubunda aile içi bulaşıcılık giderek önem kazanmıştır. Yüksek endemik bölgelerde yapılan çalışmalar perinatal bulaştırıcılık yanında horizontal bulaşmanın da önemli olduğunu göstermektedir (32). Ülkemizde HBV'nün temel bulaşma yollarını ve infeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde infeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pekçok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir.

Dünyada HBV İnfeksiyonu Prevalansı

HBV infeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır (33). Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve antiHBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır. HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBV taşıyıcılık prevalansı % 2'den azdır. Erişkinler açısından infeksiyonla karşılaşma oranı da % 20'yi aşmaz. Cinsel temas en önemli bulaşma nedenidir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Ancak perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma HBV taşıyıcılığına önemli ölçüde kaynaklık eder. Düşük endemisite profili; Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde genel popülasyonda hepatit B insidansı düşük iken eşcinseller, çok partnerli heteroseksüeller, damar içi uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve Eskimolar, Yeni Zelanda Maorileri, Avustralya yerlileri, ABD zencileri gibi bazı etnik gruplarda infeksiyon endemiktir (26). Orta endemisite profili; Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika,

Orta Asya ile Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu'da izlenmektedir. Bu grupta toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2-10 arasında değişmektedir ve erişkinlerin % 20-60'ında antiHBs pozitifliği bulunmaktadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaşma yolu horizontal olmakla birlikte diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol oynarlar. Özellikle Akdeniz havzasında perinatal bulaşma taşıyıcı annelerdeki düşük orandaki HBeAg pozitivitesi nedeniyle daha nadirdir (34). Afrika ve Asya gibi yüksek endemisite gösteren bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. Toplumun % 10'dan fazlası HBV ile kronik olarak infektidir ve erişkinlerin % 70'den fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon kanıtı (antiHBs) taşırlar. Bu bölgelerin insanları yaşamlarının 10-20 yaşları arasında % 50'nin üzerine çıkan oranlarda antiHBs pozitifliği edinirler (26). Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya horizontal bulaşma ana bulaşma yoludur. Asya'da perinatal bulaşma daha önemli iken, Afrika'da bulaşma daha çok bir yaşından büyük çocuklarda aile içi horizontal yolla olmaktadır (33). Dünyada HBsAg dağılımı ile kronik hepatit B ve primer hepatosellüler kanser arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki vardır. Onkojen bir virüs olan HBV ile küçük yaşlarda infekte olmak yüksek oranda kronikleşme ve yüksek oranda primer hepatosellüler kansere yakalanmayla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonu küçük yaşlarda alan taşıyıcılarda hepatosellüler kanser gelişme riskinin sağlıklılara göre 200 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Güneydoğu Asya ve Güney Sahra Afrikası gibi yüksek endemisite görülen yerlerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve en yüksek taşıyıcı kitlesini çocukların oluşturması, primer hepatosellüler kanser insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının nedenidir (30). Risk grupları ile normal popülasyon

HBV prevalansları arasındaki fark endemisite oranı yükseldikçe azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre 3-5 kat fazla iken orta-yüksek endemisite bölgelerinde birbirine yakındır (30).

Türkiye’de HBV İnfeksiyonu Prevalansı

Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye’deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere % 3,9-12,5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden, özellikle Diyarbakır’dan genellikle % 10’un üzerindeki değerler bildirilmektedir (27). Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve yurdumuzda dört milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir. HBsAg taramalarının yapıldığı çalışmalar içinde en çok yer alan gruplardan biri donörlerdir. Ülkemizde yenidoğan bebeklerde rutin olarak uygulanan hepatit B aşılarının HBsAg prevalansındaki azalmada henüz etkisi olduğu ise düşünülemez. Çünkü aşılama programına yurt çapında ancak 1998 yılında başlanmıştır. Türkiye’de çocuk yaş grubunda HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar oldukça yetersizdir. Araştırmalardan elde edilen verilere göre ülkemiz çocuklarında % 2,0-12,1 oranlarında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (35). Toplam olgu sayısı 945 olan ve 2-12 yaş arasındaki çocukları kapsayan bir çalışmada HBsAg seroprevalansı % 4,9 olarak belirlenmiştir (36). Fakat bu çalışmalara bakarak ülkemizde HBV infeksiyonunun hangi yaşlarda alındığını ve başlıca bulaşma yollarını söylemek zordur. Tek başına HBsAg seropozitifliğinin bilinmesi bize

ancak taşıyıcılar hakkında fikir verebilir. HBV infeksiyonu için seropozitifliğin bilinmesinde önemli olan göstergeler HBsAg yanında antiHBs ve antiHBc'dir. Hem daha ekonomik hem de sağlıklı bir metod olarak kişide HBsAg ve antiHBs göstergelerinin birlikte belirlenmesi yerine, inceleme yapılacak grubun önce antiHBc yönünden taranması, antiHBc pozitif bulunanlarda HBsAg'ne bakılması, HBsAg negatif bulunanlarda ise antiHBs göstergesinin aranması uygun olur. Yukarıda anlatıldığı şekilde yapılan taramalarda tek başına HBsAg veya antiHBs pozitiflikleri belirlenememektedir. HBsAg ve antiHBs'nin birlikte incelendiği çalışmalarda ise tek başına antiHBc pozitifliği durumunu saptamak olanaksızdır (36). Ayrıca yalnızca HBsAg + antiHBs bakılmasının başka sakıncaları da olabilir. Bu iki göstergenin pozitiflik toplamı gerçek HBV infeksiyon seropozitifliğini tam olarak göstermez. Çünkü antiHBs pozitifliği infeksiyonun geçirilmesi yanında aşılama sonucu da oluşur. AntiHBc ise yalnız infeksiyonu geçirmekle meydana gelmektedir. Bu nedenle HBV infeksiyon seroprevalansının yapılacağı çalışmalarda uygulanabilecek en iyi yol gelecekte hepatit B aşılmasının daha da yaygınlaşacağı dikkate alınarak yukarıda bahsedilen öncelikle antiHBc'nin taranacağı metoddur. Ülkemizde HBV infeksiyonu seroprevalansının araştırıldığı çalışmalar da oldukça yetersizdir. AntiHBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre antiHBs pozitifliği oranı % 20,6-52,3 arasında değişmektedir (35). Böylece Türkiye'de HBV infeksiyonu prevalansının (HBsAg pozitifliği + antiHBs pozitifliği) % 25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Toplam seropozitivite oranı % 25-60 olduğuna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarısından fazlası HBV ile karşılaşmış demektir.

KLİNİK BULGULAR

Akut hepatit

Akut hepatit B infeksiyonu semptomlu veya hiç semptomsuz gelişebilir. Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonunun dört yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirildiği bildirilmektedir (37). Hastalık akut seyredebilir, fulminan hepatite neden olabilir, kronikleşebilir (Tablo 1). Semptomatik bir hastada sarılık bulunabilir veya bulunmayabilir. Gastrointestinal semptomlar, üst solunum yolu infeksiyonu bulgularıyla açıklanamayan ateş bulunabilir. Asemptomatik infeksiyon en sıklıkla yenidoğan devresinde görülmektedir. Semptomatik hastalık yaş arttıkça, adölesan çağında ve erişkinlerde görülür. Semptomatik vakalarda 30-180 günlük bir inkübasyon devresinden sonra preikterik devre denilen prodromal dönem başlar, bu devre bir hafta ile iki ay arasında değişir. % 25 vakada bir haftadan daha kısa bir prodromal dönem bildirilmiştir (38,39,40). Yorgunluk, zayıflama, anoreksi, kusma, ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi non spesifik semptomlar gözlenir. Myalji, fotofobi, artralji hastaların 1/3'ünde görülür. Artrit, angioödem, makülopapüler döküntü, ürtiker, böbrek tutulumunu belirten hematüri, proteinüri B hepatitinin prodromal döneminde immün sistem yoluyla ortaya çıkan başlıca bulgulardır (41,42). Çocukluk çağında yüzde, ekstremitelerde, kalçada kaşıntısız simetrik yassı papüllerle seyreden genellikle anikterik hepatitle giden Gianotti-Crosti Sendromu görülebilir (43). Serum transaminazları bu semptomların başlangıcından bir hafta veya daha sonra yükselirler. Bu sırada serolojik testler pozitifdir. Sarılık çıkmadan idrar rengi koyulaşır ve dışkı rengi açılır. Sarılıkla beraber prodromal semptomlardan anoreksi, bulantı, kusma daha şiddetlenir. Bazı vakalarda kaşıntı olabilir. Serum transaminazları sarılık

ortaya çıkmadan birkaç gün önce pik değerine ulaşır ve 1-2 ayda normale dönerler.

Muayenede orta sertlikte hepatomegali bazen splenomegali bulunabilir. Az sayıda hastada küçük spider angiomalar bildirilmiştir. Asit, periferik ödem gibi bulgular atipiktir ve altta başka bir hastalığın bulunabileceğini gösterir. Şuur bulanıklığı, somnolans gibi bulgular fulminan hepatitin gelişimine işaret ederler. Fulminan hepatitte serolojik göstergeler negatif olabilir, bu durum HBV'ne bağlı fulminan hepatit oranlarının tam olarak tespit edilememesine yol açmaktadır. Fulminan hepatitte yaşamda kalım yaş ile ters orantılı olarak saptanmıştır (44).

Çocuklarda serum bilirubin değerlerinin 10 mg/dl üzerinde seyrettiği kaşıntı, kusma, diare, kilo kaybıyla giden ve ikterin oniki haftaya kadar uzayabildiği kolestatik tablo nadiren görülür.

Kronik hepatit

HBsAg'nin serumda altı aydan fazla kaldığı durumlarda kronikleşme söz konusudur. HBV'nün kronikleşmesi şahsın yanıtına ve immün sistemin durumuna bağlıdır. Erişkin dönemde bu kronikleşme % 10 iken neonatal dönemde bu oran % 90'lara ulaşmaktadır. HBV direkt olarak sitopatik değildir, karaciğerde oluşan harabiyet hepatositlerin immün yıkımına bağlıdır. Eğer kişinin immün sistemi virüsün temizlenmesi için yeterli immün yanıtı vermezse sitoliz ve karaciğer harabiyeti olmaz ve taşıyıcı kalır. Kronik B hepatitinin semptomları geniş bir spektruma sahiptir. Hastalar hiçbir klinik bulgu ve semptom göstermeyeceği gibi hastalık şiddetle ilerleyerek sarılık, asit, hepatik ensefalopati gibi ağır karaciğer hastalığı belirtileri ile de karşımıza çıkabilir.

Kronik B hepatiti, hastaların bir kısmında akut B hepatiti sonrası gelişir, çoğunda ise başlangıç asemptomatiktir; persiste eden bir

hepatomegali ve sağ üst kadran ağrısı mevcuttur. Nadiren splenomegali ve sarılık olabilir. Kronik B hepatitinde periarteritis nodosa, mikst kryoglobülinemi, glomerülo nefrit gibi hastalıklar beraber olabilir. Böbrek tutulumu en sık çocuklarda membranöz nefropati tarzında görülür (45,46). Kronik hepatitlerin çocukluk çağında da nadir olmadığı, gürültüsüz seyrine karşın alttta ciddi karaciğer hastalığının olabileceği belirtilmiştir. Bazı durumlarda antiHBe pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın pozitif olması mutant bir HBV infeksiyonunu gösterir (47). Bu durum kronik hepatitlerde prognozun ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir.

Pediyatrik yaş grubunda hepatosellüler karsinoma olgularının çoğunun siroz zemininde olmasına karşın sirozsuz olgularda da görülmesi HBV genomunun direkt olarak onkojenik olabileceğini düşündürmektedir (48,49).

Tablo 1 : Çocukluk çağı HBV infeksiyonunun seyri;

1. Akut hepatit,
2. Asemptomatik, anikterik veya ikterik,
3. Kronik hepatite veya siroza giden hepatit,
4. Asemptomatik HBs antikorunun oluşması,
5. Papüler akrodermatitis,
6. İmmün komplekslerle birlikte giden hastalıklar,
7. Kronik hepatit,
8. Fulminan hepatit,
9. Siroz,
10. Hepatosellüler karsinoma,
11. Sağlıklı taşıyıcı.

HBV İnfeksiyonunun Evreleri

Virüsün hepatosite girmesinden sonra normalde, HBV infeksiyonunda, bazı immünolojik markerların belirlediği, birbirini izleyen dört evre gelişir ve sonlanır (50).

Evre 1. İmmün tolerans ile karakterize olup HBsAg (+), antiHBs (-), HBV-DNA (güçlü +), antiHBc (+), HBeAg (+), antiHBe (-), AST ve ALT normal veya normale yakındır.

Evre 2. Aktif, semptomatik hepatit ile karakterize olup, HBsAg (+), antiHBs (-), HBV-DNA (azalmış +), antiHBc (+), HBeAg (+), antiHBe (-), AST ve ALT belirgin yükselmiştir.

Evre 3. Virüsle infekte hücrelerin klerensi (konak immün yanıtının gelişmesi) ile karakterize olup, HBsAg (+), antiHBs (-), HBV-DNA (+/-), antiHBc (+), HBeAg (-), antiHBe (+), AST ve ALT normal veya normale çok yakındır.

Evre 4. Virüsün klerensi ve immünitenin tam oluşması ile karakterize olup, HBs Ag (-), antiHBs (+), HBV-DNA (-), antiHBc (+), HBeAg (-), antiHBe (+), AST ve ALT normaldir.

1. ve 2. evre replikatif; 3. ve 4. evre integratif karakter taşır. Yetişkinde infeksiyonun birinci evresi semptomsuz inkübasyon dönemine uyar ve birkaç hafta kadar sürer. Bu evrede hızlı bir virüs replikasyonu vardır, fakat oluşan immün tolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. İmmün tolerans evresi neonatal infeksiyonda yıllarca uzayabilir. İkinci evrede immün sistemin aktive olmasıyla viral klerens tetiklenir ve karaciğerde gelişen nekroinflamatuvar hasara bağlı olarak hastalığın klinik tablosu ortaya çıkar. Akut hastalıkta tanı konduğu sırada HBV markerları (HBsAg, HBeAg, antiHBc IgM ve IgG) pozitif ve aminotransferazlar yükselmiş bulunur. Bu evrede virüs yükü azalmaya başlar. Kronik hastalarda ikinci evre yıllarca sürer; hastalık

siroz ve hepatosellüler karsinoma ile sonuçlanabilir. Üçüncü evrede virüsle infekte karaciğer hücreleri giderek temizlenir, viral replikasyon durdurulur. Ancak S geni konak hepatosit genomuna entegre olmuşsa HBsAg pozitif olmakta devam eder. Dördüncü evrede tam şifa oluşmuştur.

Akut Hepatit B İnfeksiyonunda Laboratuvar Bulguları

HBsAg akut HBV infeksiyonunda ilk saptanan serolojik marker'dır. HBsAg RIA (radioimmünoassay) ile, HBV ile parenteral temastan 6-30 gün sonra, oral temastan 56-60 gün sonra saptanır. HBsAg, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış ve ikter görülmeden yaklaşık bir hafta-iki ay önce saptanabilir. Akut hepatit B infeksiyonlu hastaların çoğunda HBsAg inkübasyon periyodunun son dönemi ve hastalığın preikterik safhası boyunca kanda bulunur. İkter görüldükten kısa süre sonra antijen saptanamayabilir. HBsAg akut hepatitlerde 2-6 ay içerisinde kaybolur.

Yaklaşık 50 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra serum ALT düzeyi yükselir, birkaç hafta boyunca artmaya devam eder. ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) genellikle normal serum değerlerinin 10-100 katı artar. Aminotransferaz düzeylerindeki maksimum yükselmeden 1-8 gün sonra serum bilirubin düzeylerindeki maksimum artış görülür. İkterik hastaların çoğunda total bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin altındadır. Tipik olarak serum alkalin fosfataz değerleri normal veya hafif artmıştır. İyileşme döneminde serum aminotransferazları ve bilirubin düzeyleri normale dönmeye başlar. Yüksek ALT değerleri 30-60 gün sürebilir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz, ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde

< 100 IU, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette > 400 IU olarak kullanılmaktadır (51). Nadiren serum bilirubin düzeyleri normale döndükten birkaç ay sonra bile aminotransferaz düzeylerinde hafif yükseklik devam eder. HBeAg; genellikle HBsAg'nin görülmesinden birkaç gün veya birkaç hafta sonra saptanır ve aktif HBV replikasyonunun bir göstergesidir. HBcAg serumda bulunmaz. HBeAg, HBsAg'inden daha önce serumdan kaybolur. Akut infeksiyonun erken döneminde serumda HBV DNA'sı saptanabilir, bu aktif HBV replikasyonunun en iyi göstergesidir. Hastaların çoğunda HBeAg, HBV DNA'dan daha önce serumdan temizlenir. HBeAg'nin serumda varlığını sürdürmesi kronik hepatit göstergesidir. Akut hepatit B infeksiyonunun klinik, biyokimyasal, serolojik düzelmesinden yıllar sonra bile polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyon tekniği ile serumda ve kandaki mononükleer hücreler içerisinde HBV DNA saptanabilir.

HBcAg'ne karşı antikor HBV ile temas etmiş hemen hemen tüm kişilerde tespit edilir. HBcAg'ne karşı ilk oluşan IgM subtipindeki antikor HBsAg'nin serumda saptanmasından kısa süre sonra, hepatitin başlamasından yaklaşık bir hafta veya daha sonra görülür, akut infeksiyonla ilişkilidir. IgM tipindeki antikorlar genellikle akut infeksiyondan sonraki 4-8 ay içerisinde kaybolur. Fakat total (IgG) antiHBc yıllarca hatta birkaç dekat devam eder. HBcAg'ne karşı gelişen antikorlar koruyucu değildir. IgM antiHBc sağlıklı HBsAg taşıyıcılarında ve sirozlu hastalarda negatiftir. IgM antiHBc genellikle perinatal HBV infeksiyonunda da oluşmaz. AntiHBc IgM; akut HBV infeksiyonu ile kronik HBV infeksiyonunu ayırmada ve HBsAg kaybolmuş ancak henüz HBsAg'ne karşı antikor gelişmemiş (pencere dönemi) akut hepatit B infeksiyonlu vakaları tanımlamada yararlıdır. Kronik HBV infeksiyonu olan bazı vakalarda hastalık alevlenirken

HBcAg'ne karşı IgM antikoru pozitifleştiğinden, IgM tipinde antikoru varlığı her zaman akut infeksiyon için kesin ve güvenilir bir marker değildir. Hepatit B aşısı ile immünize edilenlerde HBcAg'ne karşı antikor oluşmaz. AntiHBe, antiHBc'den daha geç dönemde serumda saptanır. En son saptanan antiHBs'dir. HBsAg kaybolduktan yaklaşık iki hafta-iki ay sonra antiHBs oluşur. Akut HBV infeksiyonu geçiren ve HBV aşısı ile immünite kazanan kişilerde HBsAg'ne karşı antikor gelişir. Bu antikor nötralizandır ve koruyucu immünite sağlar. HBsAg birkaç yıldan birkaç dekata kadar saptanabilir.

Neonatal hepatit B infeksiyonunun bulguları (antijenemi) genellikle doğumda yoktur ancak bebek iki haftalık-beş aylık olduğunda saptanabilir (52).

Akut hepatit B infeksiyonunun tanısı serolojik olarak HBsAg ve IgM antiHBc'nin saptanmasıyla konur. HBeAg ve HBV-DNA'da tipik olarak hastalığın akut fazı sırasında mevcuttur (24).

B Hepatitinde Ekstrahepatik Sendromlar

Hepatit B'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı Türkiye'de bölgelere göre değişmek üzere ortalama % 40-60 arasındadır. Hepatositlerde replikasyonu olduğu halde karaciğer lezyonlarını immün sistem aracılığı ile yapar.

1. Akut B Hepatitinde Ekstrahepatik Sendromlar;

- a- Serum hastalığına benzer prodrom: Ateş, deri döküntüsü ve/veya ürtiker, artrit, artralji ile karakterizedir. Preikterik dönemde çoğu kez 2-7 gün sürer, kronikleşmez.
- b- Papüller akrodermatitis (Gianotti-Crosti Sendromu): Akut B infeksiyonunda çocuklarda görülür. Cilt lezyonları liken planus ve Henoch-Schönlein ile karışabilir. 2-3 ay sürerse de kronikleşme nadirdir.

c- Akut B hepatitinde böbreklerde immün komplekslere bağlı lezyonlar olabilir ve geçicidir.

2. Kronik B Hepatitinde HBV İle İlişkili Sendromlar;

a- Poliarteritis Nodosa (PAN): Çeşitli sistemleri tutan nekrotizan bir vaskülit olan PAN'da infeksiyon oranı % 30-70'dir (53,54). HBV'ye bağlı PAN'da karaciğer lezyonları genellikle siliktir. Türkiye'de PAN'da HBV infeksiyon markerlarının % 40-60 pozitif olduğu bildirilmektedir.

b- HBV'ye Bağlı Glomerülonefrit: HBV'ne bağlı membranöz glomerülonefrit (MGN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) görülebilir. MGN HBV'nün renal tutulumunda en sık görülen tiptir. Özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görülür. Glomerül kapillerlerinde HBV antijenlerinden en çok HBeAg depolanması ile birlikte. Bu olgularda karaciğer lezyonları ikinci plandadır. Hastaların serumlarında HBsAg ve HBeAg pozitifdir. Geniş serilerde MGN beş yıl içinde % 95 spontan remisyona girer. Düzelmeye HBeAg serokonversiyonu ile birlikte. HBsAg kapiller duvarlarında ve mezengiumda depolanır. Daha uzun sürer. Tedaviye dirençlidir.

c- HBV'ne Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi (EMK): HCV'ne bağlı olanlara göre nadirdir. HBV'de EMK, immün kompleks vaskülit ya da membranoproliferatif glomerülonefrit ile birlikte görülen nadir bir komplikasyondur.

B. HBV İNFEKSİYONUNDAN KORUNMA

Kişinin ve toplumun sağlığını bu denli tehdit eden kronik hepatit B infeksiyonunun tedavisinde antiviral ajanlarla başarı oranı % 40-50 civarındadır. HBV'ne bağlı siroz olmuş hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasında kanda dolaşan veya ekstrahepatik organlarda yerleşmiş olan virüse bağlı olarak reinfeksiyon siktir ve infeksiyonun tekrarladığı uzun yıllardır bilinmektedir (55). Ekonomik olarak çok pahalıya mal olan buna karşın kısıtlı etkinliği olan bu tedavi yöntemleri karşısında tüm gelişmiş ülkelerin birleştiği nokta HBV'nün önlenmesi için kitlesel korunma yapılmasıdır. HBV'den korunma ilk olarak risk grubuna ait olan kişilerin ve taşıyıcı annelerin çocuklarının korunması ile başlamıştır. Ancak bazı endemik bölgelerde virüsün geçişinin vertikal olmaktan ziyade horizontal olduğu tespit edilmiş ve süt çocukluğu döneminde de kronikleşmenin yüksek oranda olmasından dolayı bu dönemden itibaren aşılmanın başlatılması önerilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada gebelerin taranması, risk gruplarının, adölesanların ve yenidoğanların aşılama durumu hakkında ancak 2015 yılında HBV'nün eradike edilebileceği belirtilmiştir (56).

1982'den beri çeşitli ülkeler ve uluslararası sağlık kuruluşları hepatit B aşısı uygulanması konusunda önerilerde bulunmaktadır. Bu strateji prevalans durumuna göre değişmektedir. Yüksek ve orta derecede prevalansa sahip ülkelerde HBV aşısının infant immünizasyon programına eklenmesi, düşük prevalansa sahip bölgelerde ise HBsAg taşıyıcısı annelerden doğan bebeklerin yüksek risk olarak kabul edilip aşılama planlanmıştır. Yüksek risk grup stratejisi düşük prevalansa sahip ülkelerde HBV infeksiyonunu kontrol altına almada başarısız

olmuştur (57,58). Bu ülkelerde de rutin infant ve adölesan aşılama programları önerilmektedir. ACIP (Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi); GBP dahilinde ciddi önerilerde bulunmaktadır. 1987'de ACIP % 10 prevalansa sahip bölgeleri yüksek endemisite olarak belirleyip HBV'nün ciddi bir sağlık sorunu olduğuna dikkat çekmiş, % 2 ve üzerinde prevalansa sahip olan ülkelerde HBV aşısının rutin infant aşılama programına dahil edilmesini önermiştir. 1991'de ACIP HBV aşısını ulusal aşılama programına katmayı önermiştir (59).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin infant immünizasyonu konusundaki önerileri (60);

1. Tüm gebe kadınlar HBsAg yönünden taranmalı,
2. Tüm süt çocukları aşılanmalı:
 - a. Annenin HBsAg'i negatif ise 0, 1, 6. ayda aşılama en ideal olmakla beraber 2, 4 ve 6. aylarda aşılama da alternatiftir.
 - b. HBsAg pozitif ise infant ilk 12 saat içerisinde aşılanmalı ve HBIG verilmeli. Aşılama şeması 0, 1, 6 olmalıdır.
 - c. Annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa bebek doğumda aşılanır, annenin serolojisi tetkik edilir, duruma göre HBIG yapılır. Aşılama şemasına yine 0, 1, 6. ay olacak şekilde devam edilir.

ACIP ve GBP dahilinde 1997'den itibaren ulusal aşılama programı uygulanmakta olup dünya çapında yaygın olarak 116'dan fazla ülke HBV aşılama programını kendi rutin infant ve adölesan aşılama programına eklemiştir. 2000 yılında WHO Türkiye'nin de içinde bulunduğu 51 Avrupa ülkesinde hepatit B immünizasyonunun uygulandığını belirtmektedir (59).

Yüksek riskli infant popülasyonunda HBV infeksiyonunu önlemede aşılama oldukça başarılıdır. En anlamlı sonuç HBsAg taşıyıcılık riskinin belirgin olarak azalmasıdır. Bu da sonuçta kronik karaciğer hastalığı riskinin azalması ile ilgilidir. Diğer aşı ile önlenebilir hastalıkların durumundan farklı olarak, hepatit B infeksiyonunu önleme programlarının etkinliği tek başına akut hastalık tablosunun izlenmesi ile değerlendirilememektedir.

Hepatit B virüs infeksiyonu özellikle on yaş altında asemptomatik seyrettiği için gözlem ve izlem bulgularının değerlendirilmesi güvenilir bilgiler vermemektedir. Özellikle infantlar için bu bilgiler aşı programlarının etkinliğini değerlendirmede güvenli değildir.

Hepatit B infeksiyonuna bağlı mortalite, morbidite ve kronik hastalık prevalansının azaldığının görülmesi programın başarısını değerlendirmede major belirleyicidir (20).

Amerikan Samoa HBV için endemik bir bölgedir. Aşılama programı tüm popülasyonu hedeflemiş ve hepatit B virüs infeksiyon prevalansı % 50 oranında azalırken, kronik taşıyıcılık % 80 oranında azalmıştır (61).

1984 yılından itibaren yurt çapında yaygın infant aşılama programı geliştirilen Tayvan'da yapılan bir çalışmada 6-14 yaş arasındaki çocuklarda hepatosellüler kanser insidansının belirgin olarak azaldığı görülmüştür (62).

Eğer HBV aşısı infeksiyonları önleyemiyorsa, infeksiyon oluşumunu geciktirmekle büyük oranda kronikleşmeyi azaltmaktadır.

Alaska yerlileri ve Pasifik Adaları'nda kronik hepatit B virüs infeksiyon prevalansı çocuklar arasında yüksek (% 7-15) olup, 1983-89 yılları arasında hepatit B aşılama programı infant aşılmasına eklenmiştir. Bu bölgelerde yapılan toplum bazlı çalışmalarda, doğumdan

sonra hepatit B virüs aşılama programlarının eklenmesiyle çocuklar arasında kronik HBV infeksiyon prevalansının belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir (61,63,64).

Kronik hepatit B virüs infeksiyon prevalansının azaldığını gösteren çalışmalar Endonezya ve Gambia'dan da bildirilmiştir (65,66). HBV için endemik kapalı topluluklardan elde edilen epidemiyolojik verilere göre HBV rutin aşılması on yaşından küçüklere uygulandığında kronik HBV infeksiyonu olasılığını tamamen ortadan kaldırmaktadır. Aynı toplumda seronegatif 11-30 yaş grubuna HBV aşısı uygulanmasına karşın kronik HBV infeksiyonu % 16 oranında görülebilmektedir (67).

Hepatit B aşılama programlarının amacı; HBV ile ilgili kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom insidansını azaltmaktır. Endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde kronik karaciğer hastalığı riski yüksektir.

Aşı tarihçesi;

Krugman ve arkadaşları 1970'li yılların başında hepatit B açısından infeksiyöz serumları 1/10 dilue edip 98°C'de bir dakika süreyle kaynatıp, duyarlı kişilere uyguladıklarında antiHBs oluşumunu indüklediğini gördüler. Bu şekilde bağışıklanan kişilerin, canlı HBV ile karşılaştıklarında % 70 oranında korunabildiği saptandı. Bu gözlemlerin ışığı altında, 22 nm'lik HBsAg partiküllerinin HBsAg taşıyıcılarından elde edilip saflaştırılmalarıyla aşı geliştirme çalışmaları başlatıldı. Çeşitli ülkelerde farklı tekniklerle çok sayıda plazma kaynaklı aşı geliştirilmiş ve eşdeğer immünojenik özellikte bulunmuştur. Plazma aşısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 yılında lisans almış ve rekombinant aşuların geliştirildiği 1986 yılına kadar kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren etkin ve güvenilir olduğu bilinen rekombinant aşular kullanılmaktadır (68,33). Hepatit B'ye karşı rekombinant aşı geliştirilmesi çalışmaları, hepatit B

virus DNA'sında yer alan ve HBsAg'ini kodlayan gen olan "s" geninin izolasyonu ile başlamıştır. "S" bir plazmid içine yerleştirilmiş ve E.coli veya bir maya hücresinde (*Saccharomyces cerevisiae*) klonlanmıştır. Maya hücresinin genetik yapısı içerisine yerleştirilen ve hücrenin replikasyonu ile üretilen HBsAg'i, iki aşamalı kromatografi işlemi ile pürifiye edilmiştir. Aşıda % 4 oranında maya proteini saptanabilir ancak maya DNA'sı bulunmaz. HBsAg'ine karşı oluşan antikorlar (antiHBs) nötralizandır ve subtiplerde ortak bulunan "a" determinantını nötralize ettiğinden, farklı subtiplerle oluşan infeksiyonda çapraz korunma meydana gelir. Rekombinant hepatit B ve diğer çocukluk çağı aşılarının birlikte uygulandığı kombine aşilar geliştirilerek, çocukların immünizasyonu daha basit hale getirilmeye çalışılmaktadır (69).

Plazmadan elde edilen orijinal hepatit B aşısı bazı ülkelerde halen sık olarak kullanılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri ve diğer pekçok Avrupa ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de yerini rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen aşılarla bırakmıştır. *Saccharomyces cerevisia* içine HBsAg geni içeren bir plazmid eklenerek HBsAg sentez ettirilir. Maya hücrelerinin lizisinden sonra biyokimyasal ve biyofiziksel yöntemlerle HBsAg maya komponentlerinden ayrılır, pürifiye HBsAg elde edilir ve koruyucu olarak thiomersol (1:20.000 konsantrasyonda) bulunduran aşı, mililitresinde aliminyum hidroksitte (0,5 mg/ml) absorbe edilmiş 2,5 ile 40 µg arasında değişen miktarlarda HBsAg içerecek şekilde hazırlanır. Farklı ticari preparatlarda farklı konsantrasyonlarda HBsAg bulunmasına rağmen, istenilen oranlarda serokonversiyon sağlanmaktadır.

Aşılama şemaları

Farklı aşılama şemalarıyla yeterli antiHBs yanıtı olduğu görülmüştür (8,70,71). Uygulanacak aşılama protokolü aşılanacak kişi veya ebeveyninin uyumunun en üst düzeyde olacağı şekilde planlanmalıdır. Üç dozluk aşı serisi bebek 18 aylık oluncaya kadar tamamlanmalıdır. Büyük çocuklarda ve adölesanlarda, ticari preparatlar arasında yaşa göre doz uygulanmasındaki farklılıklara dikkat ederek 0, 1, 6 veya 0, 2, 4 aylık aşı protokolleri uygulanabilir. Sıklıkla kullanılan aşılama şeması 0, 1 ve 6. aylarda hepatit B aşısının uygulanması şeklindedir. Dört dozluk aşı şeması (0, 1, 2 ve 12) uygulamasının üç doz aşı uygulamasına üstünlüğü olmadığı görülmüştür.

Tablo 2: Farklı aşı şeması çalışmalarında elde edilen antiHBs geometrik ortalama düzeyleri (68)

Aşı şeması	AntiHBs Yanıtı (mIU/ml)	
	Tepe düzeyi geometrik ortalama	Son örnek geometrik ortalama
0, 6	781	26
0, 3, 6	643	28
0, 2, 6	1303	67
0, 1, 6	3338	131
0, 2, 9	1462	Bakılmadı
0, 2, 4	2848	155
0, 1, 4	771	61

Tabloda çok sayıda değişik aşı şemaları görölmektedir. Buna göre 0,6; 0, 3, 6 ve 0, 1, 4. aylarda uygulanan aşılarla optimalin altında sonuçlar alınmaktadır (72). 0, 1, 6; 0, 2, 6; 0, 2, 4; 0, 2, 9; 0, 1, 12. aylarda uygulanabilen seçenekler temas öncesi proflakside oldukça yeterli sonuçlar vermektedir. 0, 1, 6; 0, 2, 4; 0, 1, 12. ay uygulamaları ile en iyi sonuçlar alınmaktadır (68).

Çocukluk aşı takvimine göre bazı ölkelerde 2, 4, 6 veya 2, 4, 12. aylarda da aşı uygulanmış ve antikör titrasyonunda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak vertikal bulaşmanın önemli olduğu bölgelerde aşı mutlaka yenidoğan döneminden itibaren başlatılmalıdır. Aşı BDT, MMR, Hemofilus influenza tip B gibi diğer aşılarla birlikte yapılabilir ve herhangi bir interferans göstermez (73,74).

Taşıyıcı anneleri çocuklarına doğum sonrası aşı ve HBIG önerilmektedir. Bu bebeklere hemen doğumu takiben 0,5 ml. HBIG ve hepatit B aşısı birlikte uygulanırsa % 94 oranında korunma sağlanabilmektedir (26,75). Doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde HBIG'nin uygulanması önerilmektedir. Ancak HBIG son derece pahalıdır ve son araştırmalarda doğum sonrasında tek başına aşının yapılmasının da % 98 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (76).

Primer aşı serisi uygulanırken bebeklere ;

1. Birinci ve ikinci aşı dozları arasındaki en kısa süre bir ay olmalıdır.
2. İkinci ve üçüncü aşı dozları arasında en az iki ay süre olmalıdır.
3. Doğumdan sonraki iki ay içerisinde hepatit B aşı serisine başlanan bebeklerde üçüncü aşı dozu bebek altı aylık olmadan önce verilmemelidir.
4. İmmünizasyona başlanıldığında yaşı iki ay ve daha büyük olanlarda birinci ve üçüncü aşı dozları arasında minimum dört ay olmalıdır.

HBsAg negatif annelerden doğan, vücut ağırlığı iki kg'ın altında olan prematüre yenidoğan bebeklerin hepatit B aşlarına bebeğin vücut ağırlığı iki kg. olduğunda veya bebek iki aylık olduğunda başlanmalıdır.

Hepatit B aşısı uygulanması sırasında birinci ve ikinci aşı dozları arasındaki sürenin uzatılmasının, aşının immünojenitesi üzerine veya elde edilecek antikor düzeyine çok az etkisi vardır. Bu bakımdan dört haftalık süre yeterli görülmekte, daha iyi sonuç alınacağı düşünülerek bu süreyi arttırma sonuçları değiştirmemektedir, ancak bu süre hiçbir şekilde kısaltılmamalıdır. Üçüncü doz ideal korunmayı sağlamakta ve rapel doz gibi etki etmektedir. İkinci ile üçüncü doz arasındaki süre uzadıkça (4-12 ay) sonuçta elde edilecek olan antikor titresinde artma olmaktadır (77,78).

Dört dozluk aşılama şeması uygulandığında istenilen düzeylerdeki serokonversiyon ancak dördüncü dozdan sonra sağlanabilmektedir.

Aşının uygulanmasının planlandığı sürelerde gecikme:

Önerilen aşı şemasında ilk dozdan sonra ikinci aşının uygulanmasında gecikme olursa, ikinci aşı dozu mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. İkinci ve üçüncü dozlar arasında en az iki ay süre olmalıdır. Yalnızca üçüncü dozda gecikme olduysa, üçüncü aşı dozu uygun bir zamanda uygulanmalıdır. İkinci ve üçüncü aşı dozları arasında bir yıl süre olduğunda yüksek serokonversiyon oranlarına ulaşıldığı gösterilmiştir. Önerilen aşı şemasında aşı dozları arasında gecikme olduğunda üç dozluk aşı serisi tamamlanmalıdır. Aşılanmaya yeni baştan başlanmasına gerek yoktur.

Hepatit B aşısının oluşturduğu immün yanıt

Temel rekombinant hepatit B aşıları mantar kökenli HBsAg içermektedir. Bu aşıların uygulanması HBsAg'nin HLA klas II moleküllerini tanıyan CD4 hücrelerine klasik yolla sunulmasına yol açmaktadır. CD4 hücreleri HBsAg-spesifik B hücrelerinin antiHBs immünglobulin (IgG) üreten hücrelere dönüşmesini ve hızla proliferasyon olmasını tetiklemektedir. Antijen-spesifik B hücreleri antiHBs (IgG) üretiminden sorumludur. Primer immün yanıtı takiben, hem hafıza T hücreleri hem de hafıza B hücreleri ortaya çıkar ve bunlar birlikte sonraki güçlü antikor yanıtlarına katkıda bulunur (79).

Hepatit B aşısının etkinliği ve koruma süresi

Üç dozluk hepatit B aşısı, duyarlı çocukları HBV enfeksiyonu ve klinik hepatit B'den korumada % 95-99 oranında etkilidir ve > 10 IU/ml'nin üzerinde antiHBs yanıtı oluşturmaktadır (80,20). Birinci doz aşılama sonrası % 20-40 arası saptanabilir antiHBs yanıtı oluşur, ikinci doz sonrası % 70-90 oranında serokonversiyon sağlanır (81). Üçüncü dozdan sonra neredeyse % 100 serokonversiyon sağlanır ve antiHBs yanıtı yaklaşık olarak saptanabilir düzeyin yirmi katı olarak belirlenebilir (82).

Aşıya bağlı immünolojik bellek; İmmün hafıza spesifik immün yanıtların anahtar özelliğidir ve antijene ilk kez maruz kalma sonucu sensitize olan hafıza B ve T lenfositleri ile olmaktadır. B lenfosit bellek hücrelerinin HBsAg'ne özgü popülasyonunun oluşması, tipik bir primer aşı serisinde üçüncü dozdan sonra antiHBs yanıtının büyük ölçüde artmasıyla ortaya konmaktadır. B lenfosit bellek hücreleri, antikorların yokluğunda klinik açıdan önemli ara enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadır. Primer aşılama sonrası immünolojik yanıtın gücü ve bağışıklık sisteminin hazırlanması, aşılama sonrası doruk antiHBs

yanıtıyla ortaya konabilir. 10 IU/ml ve üzerinde bir titre, bağışıklık sisteminin hazırlanmış olduğunu gösterir.

Aşının koruyuculuk süresi uzundur, birçok ülkede yapılan çalışmalar birinci aşı takviminden yıllarca sonra, antiHBs düzeyi düştüğü zaman yapılan rapelin anamnestic reaksiyon verdiğini göstermiştir (83,84). Genç erişkinlerde aşılardan on yıl sonraki kontrollerde, serum antiHBs düzeylerinin vakaların % 13-60'ında kaybolduğu (saptanabilecek düzeyin altında olduğu) görülmüştür. Hepatit B aşıları yapılan çocuk ve erişkinlerdeki uzun süreli araştırmalar, antiHBs düzeyleri düşük veya saptanabilecek düzeylerin altında olsa da sağlıklı erişkin ve çocuklarda immünolojik hafızanın en az 12 yıl devam ettiğini ve aşının kronik HBV infeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Perinatal HBV infeksiyonunu önlemek için doğumda aşılanan çocuklarda aşılamanın etkinliğinin en az sekiz yıl devam ettiği görülmüştür. Çalışmalar göstermiştir ki infant ve küçük çocuklarda uzun dönemdeki koruma primer aşılama sonrası oluşturulan antikor yanıtına bağlıdır. Çocuklar ve adölesan çağda bulunanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyini erişkinlere göre daha uzun süre devam ettirmektedirler. Birçok araştırmada önceden hepatit B aşısı ile aşılanmış kişilerde, rapel dozun antikor düzeyine etkisi araştırılmıştır. HBsAg'nin saptanması ve bunun sonucundaki klinik hastalıkla belirlenebilen klinik infeksiyon hepatit B aşılanmasını takiben gözlenmemektedir (85). Benign veya subklinik olarak adlandırılan infeksiyon geçici viremiyle ortaya çıkan antiHBc'ye serokonversiyonla sonuçlanır, ancak semptom ve hastalık yoktur. Geçmişte aşılananlarda ve antiHBs düzeyi zaman içinde düşük veya saptanamayacak seviyelerde olanlarda virüse maruz kalma sonrasında dört gün kadar kısa bir sürede anamnestic bir yanıt ortaya çıkabilir (86). İnfeksiyon az sayıda

hepatositte sınırlı iken, B hücreleri tarafından yapılan hızlı antikor üretimi virüsün daha geniş karaciğer alanlarına yayılmasını önleyebilir, böylece kişinin kronik HBV enfeksiyonu geliştirme riskine girmeden enfeksiyonu sonlandırır (87).

Aşılanan kişilerde, HBV'ne maruz kalmanın ardından, enfeksiyondan sonraki 50-150. günlerde koruyucu antikorlar ortaya çıkar, bu sitopatik virüslerin başlattığı daha hızlı yanıtın (6-14. günler) tersidir (88).

AntiHBs düzeyi, aşıli kişilerde başlangıçta hızlı düşmekte (ilk bir yılda yarılanma süresi altı aydır), bundan sonra düşüş yavaşlamaktadır (18 ay) (89).

Aşılananlar, antiHBs sonuçlarına göre ;

1. Yanıt vermeyenler: AntiHBs saptanmayanlar,
 2. Yeterli yanıt vermeyenler: AntiHBs (+), ancak konsantrasyon 10 IU/ml'nin altında olanlar,
 3. Düşük düzeyde yanıt verenler: AntiHBs konsantrasyonu 10-100 IU/ml arasında olanlar,
 4. Normal yanıt verenler: AntiHBs konsantrasyonu 100 IU/ml'nin üzerinde olanlar,
 5. Yüksek düzeyde yanıt verenler: AntiHBs düzeyi 1000 IU/ml'nin üzerinde olanlar,
- şeklinde sınıflanabilir.

Rapel doz: İmmün sistemleri normal olan çocuklar ve erişkinlerde bugün için aşının rutin rapel dozlarının yapılması önerilmemektedir, antikor düzeylerini tayin için serolojik test de gerekli değildir. Hepatit B'ye karşı uzun süreli korunmanın ardındaki mekanizmaya ilişkin en son veriler, immün belleğin primer aşılanmanın ardından saptanabilir düzeyde antikorların azalmasından, hatta kaybolmasından sonra da hepatit B'ye

karşı koruma sağladığını ortaya koymaktadır (90). Primer immün yanıt immün belleğin gücüne ve ardından gelişen korumanın süresine ilişkin başlıca göstergedir. Kısa bir süre önce elde edilen veriler, yüksek dozda aşı antijeninin, bağışıklığı bozulmamış bireylerde bir rapel doza gerek olmaksızın yalnızca primer aşılama ile belirgin hastalığa karşı uzun süreli koruma sağlamaya yetecek güçte bir immün bellek yarattığını göstermektedir (90). Hemodiyaliz hastalarında, yılda bir antikor düzeyi bakılarak, antiHBs düzeyleri 10 IU/mL'nin altında olanlara bir rapel doz uygulanması önerilmektedir.

Aşının uygulanması

Hepatit B aşısı erişkinler ve çocuklarda yalnızca deltoid kası içerisine, yenidoğan ve süt çocuklarında anterolateral uyluk kası içerisine uygulanır. Yetişkinlerde hepatit B aşısı gluteal bölgeye yapıldığında immünojenitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bebeklere universal immünizasyonda yer alan diğer aşılarla birlikte hepatit B aşısının uygulanması gerektiğinde uyluğun anterolateralinde ayrı bir noktaya uygulanması, gluteal bölgeye tercih edilmelidir.

Farklı aşı preparatları ile aşılama

Aşılama serisinde bir veya iki doz hepatit B aşısından sonra farklı bir firmanın ürettiği hepatit B aşısının kullanılmasıyla gelişen immün yanıtın, uygulanan tüm aşıların aynı firmanın ürettiği aşılarla olması durumunda gelişen immün yanıtın farklı olmadığı gösterilmiştir. Yani aşılama başlanılan aşı ile bitirilmesi şart değildir, aynı preparata ulaşamadığında başka bir hepatit B aşısı preparatı ile aşılama kalındığı yerden devam edilebilir.

Aşının yan etkileri

Gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde rekombinant hepatit B aşısı güvenilir olarak kabul edilmektedir. En sık karşılaşılan yan etkiler

arasında enjeksiyon yerinde ağrı (aşı uygulananların % 3-29'unda) ve 37,7°C'in üzerinde ateş (% 1-6) sayılabilir. Plasebo ile yapılan çalışmalarda bu yan etkiler, plasebo grubundan istatistiksel fark gösterecek oranlarda değildir. Hepatit B aşısından sonra allerjik reaksiyonlar çok nadir olarak rapor edilmiştir. Çocuklarda ve adölesanlarda daha nadir olmak üzere anafilaksi aşı uygulananların 600.000'de birinde görülebilmektedir. Ciddi yan etkiler çocuk yaş grubunda belirtilmemiştir (91). Erişkinlerde bildirilen Guillain-Barre sendromuna pediatrik yaş grubunda rastlanmamıştır (92). Son yıllarda İtalya'da % 2,8 oranında mutant suşların ortaya çıktığı bildirilmiştir (93).

FDA modernizasyon önerilerinde 1997'de civa içeren tüm yiyecek ve ilaçların çocuklar üzerindeki yan etkilerini yeniden değerlendirmiştir (94). Rutin infant aşılardaki thiomersolün içindeki total civa bileşiğinin infantlar için tehlikeli boyutta olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle HBsAg (-) annelerden doğan infantların hepatit B aşılarının ilk dozunun 2-6 aya kadar geciktirilebileceğinden söz edilmektedir (94). ACIP infantlara hepatit B aşısının ilk dozunun doğumdan sonra verilmesi gerekliliğini doğrulamaktadır. Thiomersol ve nörogirişimsel hastalıklar konusunda doğru karar verebilmek için henüz kanıtlanmış nedensel bir ilişki saptanamamıştır (95). Son zamanlarda thiomersol içermeyen aşılardan olabileceği ama bunların uzun dönem koruma sağlayamayacağı belirtilmiştir (96).

Hepatit B aşısına cevap vermeyen olgular

Üç dozluk primer hepatit B aşı serisi tamamlandıktan sonra aşılananlarda serum antiHBs cevabı (10 IU/ml) gelişmediyse bu vakalar tekrar aşılanmalıdır. Tekrar aşılama sırasında HBsAg pozitif oldukları saptanırsa aşılamaya son verilir. Tekrar aşılama bir ile üç aşı dozundan oluşur. Üç dozluk bir tekrar aşılama serisinden sonra antiHBs negatif

kalırsa muhtemelen ek aşı dozlarına yine cevap alınamayacaktır. Primer hepatit B aşı serisi sonrasında serolojik yanıt geliştirmeyen kişiler tekrar aşılandığında bir ek dozdan sonra uygun antikor cevabı vakaların % 15-25'inde, üç ek dozdan sonra vakaların % 30-50'sinde uygun antikor cevabı gelişir. Görünüşte yanıt vermemiş olan bazı kişilerin, saptanabilir düzeyde antikorları bulunmasa bile, bir aşı serisinden sonra aslında immünolojik olarak hazırlanmış olmaları mümkündür. Bu kişilerin bazıları, yıllar sonra bir doz aşı uygulandığında antiHBs yanıtı geliştirebilmektedir.

İmmünojeniteyi etkileyen aşıya ilişkin özellikler inokülasyon yeri, adjuvan tipi, aşının dozu ve aşı şemasını içermektedir.

Aşının bilinen tek kontrendikasyonu koruyucu olarak içerdiği thiomersole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Hepatit B aşılama programlarının aktüel durumu;

Mali zorluklar hepatit B aşılarının alımını kısıtlamıştır. Gelişmekte olan ülkelerde hepatit B aşı maliyetlerindeki dramatik düşüşler (kişi başına doz 20 dolardan 0,5-1 dolara), süt çocuğu immünizasyon programlarında bu aşının kitlesel kullanımını olanaklı hale getirmiştir. Buna karşın, diğer birçok rutin çocukluk çağı aşılarına göre halen daha pahalıdır. Günümüzde bilimsel veriler uzun süreli korumayı sürdürmek için rutin rapel aşılması gereğini desteklememektedir (85). Bununla birlikte, rapel aşılması gereksiz olarak kabul edilirse, primer aşılama seyrinin optimal olması için özen gösterilmesi çok önemlidir. Primer aşılama seyrindeki doz sayısını üçten ikiye indirmenin mümkün olabileceğine yönelik bulgular da vardır (97). Hepatit B içeren kombinasyon aşılarının mevcudiyetinin artmasına eşlik eden ilave maliyet kazançlarıyla birlikte, bu doz indirimlerinin başarı üzerine önemli etkisi olacaktır.

Ülkemizde Bulunan Hepatit B Aşıları

(Ekim 2002'de altı ayrı HBV aşısı kullanılmaktadır.)

<u>Aşı adı</u>	<u>Doz (µg)</u>	<u>Miktar (ml)</u>
ENGERIX B (SmithKline Beecham)	10	0,5
Maya kökenli, Rekombinan, S antijeni	20	1
H-B-VAX II (Merck and Co., Inc)	2,5	0,5
Maya kökenli, Rekombinan, S antijeni	5	1
GENHEVAC B (Pasteur Merieux)	40	1
Memeli hücresi kökenli, Rekombinan, S ve pre S	20	0,5
HEPAVAX-GENE (Green Cross)	10	0,5
Maya kökenli, Rekombinan, S antijeni	20	1
EUVAX B (LG Chemical LTD)	10	0,5
Maya kökenli, Rekombinan, S antijeni	20	1
HEBERBIOBAC HB (Heber Biotech)	10	0,5
Rekombinan, S antijeni	20	1

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, üç bölümden oluşmaktadır ;

1. 1 Ocak - 30 Nisan 2000 tarihleri arasında, Antalya il merkezi Ahatlı bölgesinde bulunan iki sağlık ocağına üçüncü doz HBV aşısını yaptırmak üzere başvuran bebeklerden çalışma ölçütlerine uygun olan (terminde, normal doğum ağırlıklı, invazif prenatal girişim yapılmamış, kan, kan ürünü veya immünglobulin uygulanmamış, kronik hastalığı olmayan), bilgilendirilmiş onayları alınarak serolojik testleri yapılabilen 270 bebek çalışmanın ilk bölümünü oluşturdu. Ahatlı bölgesinin 2000 yılı yıl ortası nüfusu 37.300 idi. Bir yaş altında 555 bebek bulunan bölgede, bir yaşından önce üç doz HBV aşısı uygulanma oranı % 92 idi. Önerilen şema olan 3, 4, 9. ayda diğer çocukluk çağı aşılarıyla eş zamanlı olarak aşılandılar. Bebekler üçüncü doz ile aşılanma tarihinden dört-altı hafta sonra serolojik değerlendirme için sağlık ocağına çağrıldı. Bebeklerin annelerinin HBsAg, HBeAg durumu bilinmiyordu.
2. 1 Haziran - 30 Eylül 2000 tarihleri arasında doğan, Antalya ili Kütükçü bölgesi Sağlık Ocağı'na veya Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk polikliniğine hepatit B aşısını yaptırmak üzere getirilen bebeklerde çalışıldı. Kütükçü Sağlık Ocağı'nın 2000 yılı yıl ortası nüfusu 21.900 idi. Bir yaş altı bebek sayısı 308 olan bölgede üç doz HBV aşısı uygulanma oranı % 97 idi. Bilgilendirilmiş onam alınarak son aşıdan bir ay sonra serolojik testleri yapıldı. 90 bebek rastgele üç gruba ayrıldı.

- a. Birinci gruptaki 20 bebeğe ilk dozu BCG ile aynı gün olmak üzere 2, 3, 9. aylarda,
- b. İkinci gruptaki 50 bebeğe 3, 4, 9. aylarda hepatit B aşısı yapıldı. Bu iki gruptaki bebekler sağlık ocağında aşılandı. Annelerinin HBsAg ve HBeAg durumu bilinmiyordu.
- c. Üçüncü grup aynı tarihlerde (1 Haziran-30 Eylül 2000) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan, anneleri HBsAg (-) bebeklerden rastgele seçilen 20'sinden oluşmaktaydı. Annelerinin bilgilendirilmiş onamından sonra ilk dozu doğumdan sonraki ilk beş gün içinde olacak şekilde 0, 1, 6. aylarda HBV aşısı uygulandı.

Her üç gruptaki çocuklardan dört ile altı hafta sonra "aşılama sonrası antikor düzeyi"ni değerlendirmek için serum örnekleri alındı.

3. Yukarıda belirtilen üç gruptaki bebeklerden (n=90) bir yıl sonra serolojik testleri değerlendirilebilenler çalışmaya dahil edildi. Yine her üç gruptaki çocuğun aşılama bitiminden 12-13 ay sonra, "aşılamadan bir yıl sonraki antikor düzeyi"ni değerlendirmek üzere serum örnekleri alındı.

Aşılama yapmadan önce çalışma için İl Sağlık Müdürlüğü'nden yazılı izin alındı.

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinden bilgilendirilerek onam alındı ve kısa bir anket uygulandı;

- Çocuğun doğum tarihi,
- Doğumda müdahale yapıp yapılmadığı,
- Doğumdan sonra herhangi bir sebeple hastanede kalıp, tedavi uygulanıp uygulanmadığı,
- Çocuğun geçirmiş olduğu herhangi bir hastalık olup olmadığı,

- Annenin sarılık geçirip geçirmediği,
- Hamilelik sırasında veya daha önce hepatit taraması yapıp yapılmadığı.

Çalışma kapsamı dışında bırakılma ölçütleri;

- Gebelik sırasında amniosentez veya kordosentez uygulanması,
- Prematür doğum, düşük doğum ağırlığı,
- Kan, kan ürünü veya immünglobulin uygulanmış olması,
- Ciddi kronik hastalık öyküsü bulunmasıydı.

Aşı;

Çalışmaya katılan tüm bebeklere **Euvax®**, 10 µgram/doz, anterolateral uyluk kasına uygulandı.

2, 3, 9. aydaki şemada 2. ayda BCG aşısı ile aynı zamanda ama farklı yerlerden, 3. ayda DBT ve oral polio ile eş zamanlı,

3, 4, 9. ay şemasında ise 3 ve 4. aylarda DBT ile eş zamanlı ancak farklı yerlerden ve aynı zamanda oral polio ile birlikte uygulandı.

9. ayda ise kızamık aşısı ile eş zamanlı ancak farklı yerlerden uygulandı.

Euvax®, rekombinant HB aşısı olup Güney Kore Seul'de (Goldstar) üretilmiştir. Bu dönemde genişletilmiş bağışıklama programı için ithal edilmiş olup, çoklu dozlar halinde bulunmaktadır.

Antikor testi;

Serumlar analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklandı. Serum örneklerinde enzyim linked immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan immünglobulin G (antiHBs) düzeyleri ikişer kez ölçüldü. AntiHBs ölçümleri için ticari kit (Hepanostika antiHBs, Organon, Hollanda) üreticinin önerileri doğrultusunda kullanıldı.

AntiHBs düzeyleri standart referans serumları ile karşılaştırılarak, çalışmamızın birinci bölümünde 100 IU/L, ikinci ve üçüncü bölümünde 1000 IU/L'ye kadar titre edildi. Antikor titresi > 10 IU/L olanların serokoruma (seroprotection) sağladıkları kabul edildi.

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi;

Çocuklar aşı yapıldıktan sonra 15 dakika yan etki açısından gözlemlendi. Çalışmaya katılan ailelerin telefon numaraları alındı. Ailelere daha sonra bize ulaşabilecekleri telefon numaraları verildi. Huzursuzluk, > 39,5 °C ateş yüksekliği, aşı yerinde kızarıklık ya da > 20 mm. şişme, aşı yerinde duyarlılık olursa bildirmeleri istendi.

İstatistiksel Analiz

Ölçülen antikor titreleri SPSS programı kullanılarak nonparametrik istatistik testleri ile analiz edildi. Farklı grupların (ikili) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her üç aşı takvimi birlikte değerlendirildiğinde Kruskal-Wallis testi uygulandı.

BULGULAR

I. SAĞLIK OCAĞINDA AŞILANMIŞ BEBEKLERDE HBV AŞISINA ANTİKOR YANITININ İNCELENMESİ;

270 süt çocuğunun sağlık ocağındaki aşılama kayıtlarının incelenmesiyle 14 ayrı şema ile aşılandığı görüldü.

Çocukların 144'ü (% 53) kız, 126'sı (% 47) ise erkekti.

181'i (% 67) önerilen 3, 4, 9. ay şemasına göre,

30'u (% 11,1) 4, 5, 10. ay,

13'ü (% 4,8) 3, 4, 10. ay şeması ile aşılanmıştı.

Geriye kalan 46 (% 17) bebek ise 11 ayrı şemaya göre aşılanmışlardı (Tablo 3).

İlk doz sırasındaki ortalama yaş 3,3 ay iken, ikinci dozda 4,4 ay ve üçüncü dozda 9,4 ay idi. Serum örneği alındığı sıradaki ortalama yaş, 10,6 ay idi. Farklı aşı takvimleri uygulanmış olmakla birlikte süt çocuklarının tümünün aşılanması tanımlara uygun sınırlar içinde idi. Hiçbirinde ilk iki doz arasında bir aydan az, ikinci ile üçüncü doz arasında dört aydan az değildi veya altıncı aydan önce üçüncü doz aşılanmanın yapılmadığı, tüm bebeklerin 18. aydan önce aşılanmış olduğu görüldü.

Hepatit B aşısı diğer çocukluk aşılarıyla eş zamanlı olarak uygulandı. Erken dönemde yan etki gözlenmedi.

Çalışmaya katılan 270 süt çocuğunun üçüncü dozdan bir ay sonraki antiHBs titresi;

256'sında (% 94,8) 100 IU/L nin üzerinde,

Onbirinde (% 4) 10-100 IU/L arasında,

Üçünde (% 1,1) 10 IU/L'nin altına bulundu.

Süt çocuklarının % 99'unda seroproteksiyon sağlayacak antiHBs düzeylerine (> 10 IU/L) ulaşıldığı saptandı.

AntiHBs titreleri 10 IU/L'nin altında bulunan üç bebekten ikisi 3, 4, 9. ay aşı şeması ile, diğeri 6, 7, 12. ay şeması ile aşılanmıştı. Olası infeksiyonu değerlendirmek için bu üç çocuğun da içinde bulunduğu ulaşılabilen 90 çocuğun antiHBc düzeyleri ölçüldü ve hepsinin negatif olduğu görüldü. AntiHBs titresi koruyucu düzeyin altında olan üç bebek tekrar tek doz 10 µg hepatit B aşısı ile aşılandı. Aşıdan dört hafta sonra bakılan antiHBs titresinin 100 IU/L'nin üzerinde olduğu görüldü.

Çalışmadaki 270 bebekten sadece üçünde 10 IU/L'nin altında antikor titresi saptandığı için gruplar arasında istatistiksel analiz yapılmadı.

Tablo 3: Üç doz HBV aşısı ile serolojik yanıtı incelenen 270 süt çocuğunun farklı özelliklere göre sınıflandırılması

	Toplam (n:270)	antiHBs (IU/L)		
		< 10	10-100	>100
Cinsiyet				
Kız	144	1	5	138
Erkek	126	2	6	118
Aşı şeması				
3,4,9.ay	181	2	6	173
4,5,10.ay	30	0	2	28
3,4,10.ay	13	0	1	12
Diğer	46	1	2	43
Kan alınma zamanındaki ortalama yaş (ay)	10,6	11,6	9,9	10,6
Üçüncü doz aşı ile kan alınması arasındaki süre (ay)	1,2	1,6	1	1,2

II. ÜÇ AYRI AŞI ŞEMASINDA HBV AŞISINA SEROLOJİK YANITIN İNCELENMESİ;

BCG aşısı ile beraber HBV aşısı yapılanlarda, diğer aşılarla birlikte aşılananlardan ve doğumdan sonraki ilk beş günde aşılananlardan farksız olarak aşı iyi tolere edildi. Erken dönemde bir yan etki gözlenmedi. Daha sonra da yan etki bildirilmedi.

Grup 1 : 2, 3, 9

Grup 2 : 3, 4, 9

Grup 3 : 0, 1, 6. aylarda aşılandı.

2, 3, 9; 3, 4, 9; 0, 1, 6. aylarda hepatit B aşısı uygulanan bebeklerde aşılama sonrası serokonversiyon oranları farksız bulundu, üç gruptaki tüm bebeklerde > 10 IU/L antikor düzeyi sağlandı (Tablo 6).

2, 3, 9. ayda aşılananlarda antikor titreleri 100-1000 IU/L arasında tespit edildi. GMT (Titrelerin geometrik ortalaması) bu grupta 773 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 100 bulundu (Tablo 7). Bu gruptaki bebeklerin sekizi (% 40) kız iken, onikisi erkek (% 60) (Tablo 4), ortalama kan alma yaşı 10,5 ay idi.

3, 4, 9. ayda aşılananlardan 49 bebekte antikor titreleri 100-1000 IU/L arasında iken, bir bebekte 10 IU/L'nin altında (7 IU/L) bulundu. GMT 970 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 98 (Tablo 7) idi. Bu grubun 23 tanesi (% 46) kız iken, 27 tanesi (% 54) erkek (Tablo 4), ortalama kan alınma yaşı 10,3 ay idi.

0, 1, 6. ayda aşılanan bebeklerin hepsinde antikor titreleri 100-1000 IU/L arasında , GMT 812 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 100 (Tablo 7) tespit edildi. Bu gruptaki bebeklerin 12'si (% 60) kız, sekizi (% 40) erkek (Tablo 4), ortalama kan alınma yaşı 7,6 ay idi.

Aşılama sonrası grupların Mann-Whitney U testi ile antikor titresi geometrik ortalamaları, ikili olarak karşılaştırıldı.

Buna göre 3, 4, 9. ay grubunun aşılama sonrasında antikor titre ortalaması, diğer iki gruptan yüksek bulundu ($p < 0,001$). 0, 1, 6. ay grubu ile 2, 3, 9. ay grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,828 > 0,05$).

AntiHBs titresi 10 IU/L'nin altında olan bir bebek 3, 4, 9. ay grubunda idi. HBsAg ve antiHBc negatif bulundu. Tek doz hepatit B aşısı ile aşılandı ve dört hafta sonunda antikor titresi 1000 IU/L bulundu.

Tablo 4: HBV aşısı yapılan 2, 3, 9. ay grubunun (Grup 1); 3, 4, 9. ay grubunun (Grup 2); 0, 1, 6. ay grubunun

(Grup 3) aşılama sonrası antikor düzeyleri ve özellikleri

	Toplam	antiHBs (IU/L)			Kan alınma zamanındaki ortalama yaş (ay)	Üçüncü doz aşısı ile serolojik test arasındaki ortalama süre (ay)
		< 10	10-100	100-1000		
Grup 1	8	0	0	8	10,5	1,2
Erkek	12	0	0	12		
Kız	23	0	0	23	10,3	1,0
Grup 2	27	1	0	26		
Erkek	12	0	0	12		
Kız	8	0	0	8	7,6	1,1
Grup 3	8	0	0	8		

III. ÜÇ AYRI AŞI ŞEMASINDA HBV AŞISINA SEROLOJİK YANITIN AŞIDAN BİR YIL SONRAKİ DURUMUNUN İNCELENMESİ;

Grup 1'de iki çocukta antikor titresi 10-100 IU/L arasında, geri kalan onsekiz çocukta ise 100-1000 IU/L arasında bulundu (Tablo 5). GMT 537,1 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 100 tespit edildi (Tablo 7). Ortalama kan alınma yaşı 21,8 ay idi. 22. ay sonundaki antikor titreleri 10. ay sonundakilerden daha düşük bulundu ($p=0,001$). Antikor titresindeki düşüş % 32,5 olarak saptandı.

Grup 2'de iki çocukta antikor titresi 10 IU/L altında bulundu. Onbeş çocukta antikor titresi 10-100 IU/L arasında iken, geri kalan 33 çocukta antikor titresi 100-1000 IU/L bulundu (Tablo 5). GMT 518,1 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 96 (Tablo 7), ortalama kan alınma yaşı 21,6 ay idi. 22. ay sonundaki veriler, 10. ay sonundaki düzeylerden daha düşük bulundu. ($p < 0,001$). Antikor titresindeki düşüş % 48,1 bulundu.

Grup 3'de bir çocukta antikor titresi 10-100 IU/L arasında, 19 çocukta ise 100-1000 IU/L arasında idi (Tablo 5). GMT 533,6 IU/L (Tablo 6), serokoruma % 100 (Tablo 7), ortalama kan alınma yaşı 18,5 ay idi. 19. ay sonundaki antikor titreleri 7. aydakilerden daha düşük bulundu ($p=0,002$). Antikor titresindeki düşüş % 38,4 tespit edildi.

Her üç aşılama grubunda da aşılamadan bir yıl sonra antikor titrelerinin aşılamadan sonraki antikor titrelerinden daha düşük düzeylere indiği görüldü ($p < 0,0001$) (Şekil 1).

Aşılamadan bir yıl sonra her üç grubun antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları kıyaslandığında, üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi.

Grupların aşılamadan bir yıl sonraki antikor geometrik ortalamalarının ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Grup 1 ile 2 arasında $p=0,469$; Grup 1 ile 3 arasında $p=0,886$; Grup 2 ile 3 arasında $p=0,723$ bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Aşılamadan bir yıl sonra antiHBs titresi koruyucu değerin altında bulunan iki çocuk altı ay takip edildi. Bu çocukların antiHBs titreleri yeniden değerlendirildi ve 10 IU/L'nin altında olduğu görüldü. HBsAg ve antiHBc düzeyleri de negatif idi. İki çocuk tekrar çift doz (20 µg) hepatit B aşısı ile aşılandı. Bir ay sonraki antikor titreleri > 1000 IU/L ve 764 IU/L bulundu.

Tablo 5: HBV aşısı yapılan 2, 3, 9. ay grubunun (Grup 1); 3, 4, 9. ay grubunun (Grup 2); 0, 1, 6. ay grubunun (Grup 3) aşılardan bir yıl sonraki antikor düzeyleri ve özellikleri

	Toplam	antiHBs (IU/L)			100-1000	Kan alınma zamanındaki ortalama yaş (ay)	Üçüncü doz aşı ile serolojik test arasındaki ortalama süre (ay)
		<10	10-100	100-1000			
Grup 1	8	0	0	8	21,8	12,2	
Erkek	12	0	2	10			
Kız	23	1	8	14	21,6	12,2	
Grup 2	27	1	7	19			
Erkek	12	0	0	12			
Kız	8	0	1	7	18,5	12,6	
Grup 3	8	0	1	7			
Erkek							

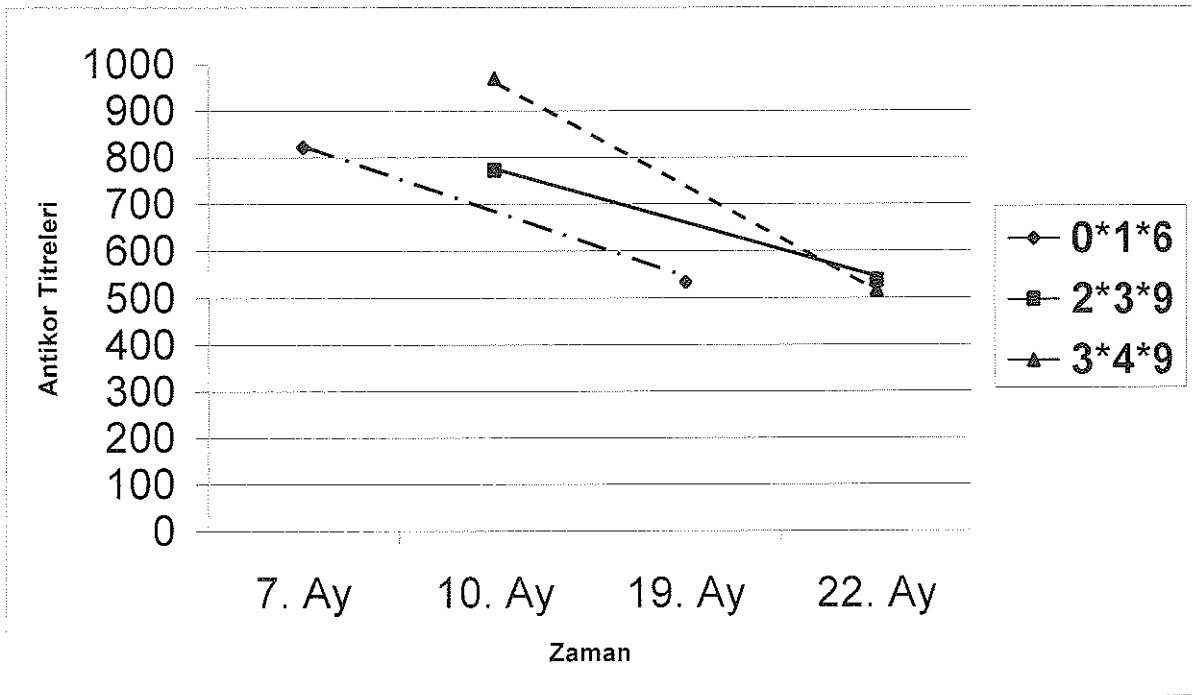
Tablo 6: 2, 3, 9. ay (Grup1); 3, 4, 9. ay (Grup 2); 0, 1, 6. ay (Grup 3) aşı grubunun antiHBs düzeyleri geometrik ortalaması (IU/L)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Aşılama sonrası	773 (155-1000)	970 (660-1000)	812 (66-1000)
Aşılamadan bir yıl sonra	537 (35-1000)	518 (4-1000)	534 (13-1000)
	r=0,68 p<0,001	r=0,16 p<0,001	r=0,56 p<0,001

Tablo 7: 2, 3, 9 (Grup 1), 3, 4, 9 (Grup 2), 0, 1, 6 (Grup 3) aylarda Hepatit B aşısı uygulanan bebeklerde serokoruma oranları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Serokoruma			
Aşılama sonrası	%100 (20/20)	%98 (50/49)	%100 (20/20)
Aşılamadan bir yıl sonra	%100 (20/20)	%96 (50/48)	%100 (20/20)

Şekil I. Üç ayrı şema ile aşılanmanın son dozundan bir ve oniki ay sonraki anti-HBs geometrik ortalamaları.



TARTIŞMA

Çalışmamızda 1998 yılından itibaren ülkemizde de rutin aşılama şemasına eklenmiş olan hepatit B aşılama programının serokoruma başarısını değerlendirdik.

HBV aşısı akut ve kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruma ve kronik taşıyıcılığı önlemede oldukça etkilidir (98,99). HBV enfeksiyonunun erken çocukluk döneminde geçişinin önlenmesi idealdir.

Çalışmamızda 3, 4, 9. aylarda hepatit B aşısının BDT, kızamık ve oral polio aşılarıyla eş zamanlı uygulanmasının % 99 oranında serokoruma sağladığını gördük. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi. Çalışmamızda 100 IU/L'nin üzerindeki antiHBs düzeylerini titre etme olanağımız olmadı. Çalışmada üç çocuk dışında antikor titreleri 10 IU/L'nin üzerinde idi. Aşı yapılanlarda oluşan 10 mIU/mL'nin üzerindeki antikor titresinin klinik hastalığa karşı % 100 oranında koruyucu olduğu bilinmektedir (100,101).

Çalışmada süt çocuklarının % 94,8'inde antikor titreleri 100 IU/L'nin üzerinde idi. Hepatit B aşısının infant ve çocuklarda yüksek titrede antiHBs yanıtı sağladığı bilinmektedir (102).

Literatürde 3, 4, 9. aylarda HBV aşılmasına ilişkin hiçbir yayına rastlamadık. Sağlık ocağı koşullarında çocukların aşılama takvimine müdahale edilmedi. Bu nedenle bir grup çocuğun farklı takvimlerde aşılandığı görüldü. Farklı şemalarda olmasına rağmen aşılar uygun zaman aralıklarında yapılmıştı. Birinci ile ikinci doz arasındaki süre en az bir ay, ikinci ile üçüncü doz arasında ise en az dört ay süre olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda 2 ve 3. aşı dozları arasındaki süre ile en son antiHBs titreleri arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir.

(77,78). Bu sürenin en az dört ay olması gerektiği belirtilmektedir. Güncel öneriler süt çocuklarına 18 aylık olana dek üç doz hepatit B aşısının yapılmasını teşvik edilmesidir (60,103). Ayrıca yapılan çalışmalarda infant ve küçük çocuklarda çeşitli aşılama şemalarının yüksek antikor düzeyi sağladığı görülmüştür (98,99,101). Çalışmamızda 6, 7, 12. ayda aşılanmış bir çocuk dışında bu farklı aşılama takvimleriyle yüksek oranda serokoruma sağlandığını gördük.

Greenberg ve arkadaşları (104) 269 süt çocuğunda yapmış oldukları çalışmada HBV aşısını 2, 4 ve 6. aylarda BDT, oral polio ve Hib aşısı ile eş zamanlı uygulamışlar, 3. doz aşı sonrası % 99 oranında serokoruma olduğunu belirtmişlerdir. Yine Greenberg ve arkadaşlarının (103) 428 süt çocuğunda yaptıkları bir çalışmada iki farklı rekombinant hepatit B aşısı 2, 4 ve 6. aylarda DBT, konjuge Hemofilus influenza tip B ve oral polio aşısı ile aynı zamanda uygulanmış ve her iki aşı ile % 99 oranında koruma sağlandığı saptanmıştır.

Chin-Yun Lee ve arkadaşlarının (105) 158 bebekte yaptıkları çalışmada HBV aşısını 1. haftada, 6. haftada ve 5,5 aylık dönemde oral polio ve BDT aşısı ile aynı zamanda yapmışlardır. Süt çocuklarını anneleri HBs Ag (-) ve (+) olarak ayırdıklarında, HBsAg (-) annelerden doğanlarda serokorumayı % 96, HBsAg (+) olanlarda % 92 oranında saptamışlardır. Hepatit B aşısının immünojenitesinin etkilenmediğini, engellenmediğini, ayrıca ziyaret sayısı azaldığı için aşılama takvimine uyumun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kanra ve arkadaşları (106) 162 sağlıklı süt çocuğuna 2, 3 ve 4. aylarda BDT-IPV ve Hemofilus influenza tip B ile eş zamanlı HBV aşısı uygulanması ile % 100 serokoruma oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda diğer rutin süt çocuğu aşıları ile eş zamanlı olarak uygulanan HBV aşısının oluşturduğu serokorumanın değişmediğini gördük. Ancak HBV aşısının diğer süt çocuğu aşılarının serokoruması üzerine etkisi çalışma kapsamımıza girmediği için değerlendirmedik. Literatürlerde BDT, OPV ve konjuge hemofilus influenza tip B ile eş zamanlı uygulandığında bu aşıların etkinliğinin değermediği belirtilmektedir.

0, 1, 6. aylarda aşılama ile oluşan antikor yanıtının optimal olduğu bilinmektedir. Üç doz aşılama sonrası % 95'in üzerinde serokoruma sağlanmaktadır (98,60). 0, 1, 6. aylarda aşıladığımızda oluşan % 100 oranındaki serokorumanın bu sonuçlarla uyumlu olduğunu gördük.

Çalışmamızın ikinci bölümünde 2, 3, 9. aylarda HBV aşısının ilk dozunu BCG ile eş zamanlı olarak uyguladık. Bu şemada oluşan serokorumayı 3, 4, 9. aylarda uygulanan Türkiye HBV aşı şeması ve rutin aşılama takvimi (0, 1, 6. ay) ile karşılaştırdık. 3, 4, 9. aylarda HBV aşısının diğer rutin süt çocuğu aşılarıyla eş zamanlı olarak uygulanmasının oluşturduğu serokoruma % 98 olup, yurt dışında ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu idi. HBV aşısının 2, 3, 9. aylarda uygulanması ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu aşılama takviminde HBV aşısının ilk dozu BCG aşısı ile eş zamanlı yapıldı. HBV'ne karşı oluşan serokorumanın yine % 100 olduğunu gördük. HBV aşısının BCG ile birlikte uygulandığını bildiren bir tek çalışmaya rastlanmıştır. 1990 yılında Yuan C (107) tarafından yapılan, literatürde ancak ingilizce özetine ulaşabildiğimiz bu çalışmada 360 yenidoğan beş gruba ayrılarak HBV, BCG, meningokok aşıları tek başına ve üçü birlikte uygulandığında oluşan antikor yanıtı, yan etkiler ile beraber değerlendirilmiştir. HBV aşısının tek başına uygulanması sonucu oluşan antikor yanıtı ile diğer aşıların kombine edilmesi sonucu

oluşan serokorumanın değişmediği bildirilmiştir. HBV aşısının BCG aşısı ile eş zamanlı uygulandığında oluşan serolojik yanıtın diğer aşı şemaları ile (3, 4, 9 ve 0, 1, 6) sağlanan serolojik yanıtta farksız olduğu görüldü. Çalışmamızda HBV aşısı ile eş zamanlı uygulanan BCG aşısının sağladığı serokorumanın etkilenip etkilenmediğini değerlendirmedik. Bu konudaki literatürde de HBV aşısının BCG aşısına etkisinden söz edilmemektedir.

İdeal olan annelerin HBsAg durumunu bilerek aşılama şemasına karar vermektir. Ancak son Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları'na göre Türkiye'de gebe kadınların ancak % 60'ı doğumdan önce sağlık personelinin en az bir kez bakım alabilmektedir (108). Bu da, gebelerin ancak % 60'ının taranabileceği anlamına gelmektedir. Ancak 1997'de ülkemizde universal aşılama programının uygulanması gözden geçirilirken, bir hepatit B infeksiyonunu önlemenin maliyeti "universal aşılama" programı ile 11 dolar, "tarama ve aşılama programı" ile 900 dolar bulundu. Universal aşılama programı, tarama ve aşılama seçeneğine kıyasla hem faydayı arttırmakta hem de maliyeti düşürmektedir. Tarama ve aşılama programından farklı olarak her bebeğin aşılama ile sadece perinatal değil, tüm geçiş yolları önlenemediğinden, universal aşılama daha etkili ve daha maliyet-etkin bir program seçeneği olarak değerlendirilmiştir (109). Programda da belirtildiği gibi ülkemizde tüm gebeler taranamamaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi doğumdan sonra daha hastaneden çıkmadan ilk dozun uygulanmasını önermektedir (60). Ayrıca önerilerde eğer popülasyondaki gebeler taranamıyorsa ilk doz hepatit B aşısının ilk 12 saatte uygulanması, ikinci dozun 1-2. ayda, üçüncü dozunda 6. ayda uygulanması bulunmaktadır.

Sağlık ocağı koşullarında uygulanan aşılama da çocuklar ilk otuz dakika boyunca yan etki açısından izlendi, aşı yerinde reaksiyon gözlenmedi. Çocukların aşıları BDT ile beraber yapıldığı için bu aşılarla bağlı ateş yüksekliğinin olabileceği belirtildi. Daha sonra da aileler belirtilen kriterler doğrultusunda ortaya çıkan yan etki olmadığını bildirdiler. 0, 1, 6. ayda aşılanan çocuklarda yaptığımız çalışmada süt çocukları yaşamlarının ilk 24 saati içinde aşılandı. Bir kısmı annelerinin sağlık durumu nedeniyle üç veya dördüncü gün taburcu oldu. Bu dönemde aşı yerinde reaksiyon ve ateş yüksekliği olmadı. Birçok çalışma hepatit B aşısının hem erişkin hem çocuklara uygulandığında yan etki insidansının düşük olduğunu belirtmektedir (71,81,110). En belirgin yan etki injeksiyon yerinde ağrı (% 3-29) ve 37,7 °C ateş yüksekliğidir (% 1-6) (8). Hepatit B aşısına bağlı yan etki görülme olasılığı az olup, eğer olursa genelde sağlık kurumuna başvurmayı gerektirmeyecek kadar hafif seyretmektedir (111,112).

Goldforb ve arkadaşlarının (113) 1992'de sundukları çok merkezli bir çalışmada 0, 1, 6 ve 0, 1, 2. aylarda uygulanan aşı takviminin bağışıklayıcı etkisi ve güvenliği karşılaştırılmış, 224 yenidoğanı kapsayan bu çalışmada rektal vücut sıcaklığı 38 °C veya daha yüksek olan çocuk sayısının sadece bir tane olduğu belirtilmiştir.

Andre (114) tarafından yayımlanan bir derlemede 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan aşılama takvimlerinin kullanıldığı 28 çalışmanın verileri incelenmiş, 2154 çocuktan sadece % 2,5'unda vücut ısısı 37,4-39 °C'ye çıktığı bildirilmiştir.

Linder ve arkadaşları (115) hepatit B aşısı uygulanan 5819 yenidoğanda nedeni açıklanamayan ateş sıklığını, kendi merkezlerinde hepatit B aşısı uygulanmaya başlamadan önceki dönemden 5010 çocuğu

kapsayan aşısız eski kontrollerle karşılaştırmışlardır. Sonucunda yenidoğanlara hepatit B aşısı uygulanmasının nedeni bilinmeyen ateşe yönelik değerlendirmeler için gereksiz girişimlere yol açabileceği ve hastanede kalış süresini uzatabileceği sonucuna varmışlardır. Doğumdan kısa süre sonra aşıladığımız infantlarda taburcu olmadan önceki hastanede kalış sürelerince ateş yüksekliği olmadı. Bu nedenle hastanede kalış süresini uzatacak girişimlerde bulunulması gerekmedi.

Çalışmamızın ilk bölümünde 3, 4, 9. ayda aşılana iki çocuk ile farklı aşılama takvimi olan 6, 7, 12. ayda aşılanmış bir çocuğun antikor titresi ile ikinci kısımda değerlendirdiğimiz yine 3, 4, 9. ayda aşılanmış bir çocuğun antikor titresi son aşıdan bir ay sonraki değerlendirmede koruma düzeyi olan 10 IU/L'nin altında bulundu. Hepatit B aşıları için bildirilen tüm çalışmaların sonuçlarına göre immünojenitenin çok yüksek olmasına karşın kimi kişilerde serokorumayı olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri bildirilmiştir (116,117). Yetişkinlerde immünojeniteyi etkileyen faktörler; vücut kitle indeksi, konağın immünojenitesi, yaş ve cinsiyettir. Aşıya ilişkin etmenler; uygulanma yeri, doz ve aşılama şemasını içermektedir (102). Bu çocukların muayenelerinde belirgin patolojik özellik yoktu. Aşılama yerleri ve dozları uygundu. Çalışmamızda kronik hastalık öyküsü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı, immünglobulin almış olma gibi aşıya yanıtı olumsuz etkileyebilecek özellikler çalışma dışı bırakıldı. Bu çocuklar sağlık ocağı çalışmasında değerlendirildiği için anneleri HBsAg yönünden taranmayan çocuklardı. Bu bebeklerden HBsAg ve antiHBc çalıştık ve negatif olduğunu gördük. Neonatal hepatit B infeksiyonu ile uyumlu olmadığını düşündük. Enfekte annelerin bebeklerinde antijenemi doğumda yoktur, ancak bebek iki hafta-beş aylık olduğunda saptanabilir (52). Çalışmamızda kan alma zamanı ortalama 10,6 ay idi ve antijenemi

bulguları yoktu. AntiHBs düzeyleri 10 IU/L'nin altında olan bu çocukları tekrar 10 µg rapel doz aşı ile aşılayıp dört hafta sonra tekrar antiHBs düzeyine baktığımızda > 100 IU/L olduğunu gördük. Ayrıca çalışmanın ikinci kısmındaki antikor titresini 10 IU/L'nin altında bulduğumuz 3, 4, 9. ayda aşılana bir çocuğu da 10 µg rapel doz ile aşıladık. Dört hafta sonra 1000 IU/L antikor yanıt oluştuğunu gördük. Literatürde birinci aşı serisinden sonra saptanabilir düzeyde antiHBs oluşturamayanlarda bile yıllar sonra güçlü bir belleksel yanıt ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (90).

Chiaromonte ve arkadaşları (118) görünüşte aşuya yanıt vermeyen kişilerin primer aşılama sırasında humoral bir yanıt olmaksızın hücre sel yanıt geliştirmiş olabileceğini ve hücre sel yanıtın sadece rapel aşidan sonra gelişebileceğini öne sürmektedirler.

Çalışmamızın üçüncü bölümünde 0, 1, 6; 2, 3, 9 ve 3, 4, 9. aylarda aşılana gruplarda, son aşidan bir yıl sonra serokoruma oranını değerlendirdik. Her üç grubun da antikor titrelerinin geometrik ortalamalarında bir yıl öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. Tipik olarak antiHBs düzeyindeki düşme aşılama yı takiben ilk bir yıl içinde hızlı olup daha sonraki yıllarda daha yavaş bir düşüş izlenmektedir (119,120). Antikor titresini sadece iki çocukta minimal koruyucu düzey olarak kabul edilen 10 IU/L'nin altındaydı. Literatürde 12. aydaki antikor titresinin hem antikorların devamlılığının belirlenmesinde, hem klinik hastalığa karşı savunmada güçlü bir belirleyici olduğu uzun süreli çalışmalara dayanılarak belirtilmiştir (8,20,120). 12. aydaki antikor titreleri yüksek olan çocukların yaşamlarının ilk on yılında bu antikor düzeyinin saptanabilir düzeyde devam ettiği ve antikor titresini düşük olanlara göre HBV'ne karşı koruyuculuğun daha iyi olduğu belirtilmektedir (121).

Bazı çalışmalara göre azalmış antikor düzeyi ile artmış infeksiyon riski arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir, fakat antikor yanıtının azalması HBV'ne karşı immünojenitenin azalması anlamına gelmemektedir (122,123). Ancak uzun dönem korunmadaki mekanizmanın immün hafızayla ilgili olduğu ve HBV infeksiyonuna maruz kalınca HBsAg'nin anamnestik yanıtı başlatması ile ilgili olduğu belirtilmektedir (20,124). Çocuklarda immünolojik belleğin güçlü olduğu gösterilmiştir. Aşılamadan bir yıl sonra antikor titrelerindeki düşüşe rağmen her üç grubun serokoruma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu da ileri dönem etkinlik açısından şemalar arasında fark olmadığını düşündürmektedir. Böyle bir fark saptansaydı bile bellek antikor kavramı nedeniyle bunun biyolojik anlam taşımadığı da düşünülebilecekti. Çalışmalar antikor titresinde düşüş saptanmasına rağmen en az 12 yıl klinik olarak belirgin infeksiyona karşı korunmanın devam ettiğine işaret etmektedir (90). Literatürde başlangıçtaki pik antikor yanıtı ile antikor devamlılığı arasında doğrudan ilişki olduğu belirtilmektedir (121). Bizim çalışmamızda antikor titresini 10 IU/L'nin altında bulduğumuz iki çocuğun başlangıçtaki antikor titresi 1000 IU/L idi. Bu iki çocuğun antiHBc, antiHBs, HBsAg durumu yeniden değerlendirildi ve negatif bulundu. İmmünglobulin G, M, A düzeyleri, tam kan sayımı normal idi. Bu iki çocuk tekrar çift doz (20µg) hepatit B aşısı ile aşılandı. Bir ay sonra bu çocuklarda anamnestik yanıtın göstergesi olarak yüksek düzeyde antiHBs yanıtı saptadık (764 ve > 1000 IU/L). Anamnestik yanıtın göstergesi olarak daha önce immünize olmuş bireylere bir doz hepatit B verilince antiHBs yanıtı dramatik olarak yükselmektedir (20,80,124).

HBsAg (+) annelerden doğan aşılı infantlardan başlangıçta antiHBs yanıtı oluşturanlarda viremi ile seyreden infeksiyon görülse de

mükemmel bir şekilde uzun dönem koruma oluşturduğu görülmüştür (120,125). Çin’li çocuklarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada 15 yıla varan koruyuculuk gösterilmiştir (126). 1993 süt çocuğunda yapılan bir çalışmada kronik infeksiyonu olan annelerden doğan infantlar 5-11 yıl izlenmiş, 20 tanesinde (% 1) aşılardan bir yıl sonra HBsAg (+) olmuştur (20). HBV için aşılardan 171 Tayvan’lı çocuktan 140’ı beş yıl süreyle izlenmiş ve % 83’ünün 10 IU/L’nin üzerinde bir antiHBs düzeyine sahip olduğu görülmüştür (127). Tayvan’da 1981-1984 yılları arasında doğumda aşılardan ve aşıya yanıt vermiş yüksek riskli 805 infant on yıl süreyle takip edilmiş, antiHBs persistansının % 85, HBV infeksiyon insidansının % 15 olduğu görülmüş. Üç çocuk ise HBsAg pozitif bulunmuştur. Kısa bir süre önce elde edilen veriler, yüksek dozda aşı antijeninin, bağışıklığı bozulmamış bireylerde bir rapel doza gerek olmaksızın yalnızca primer aşılama ile belirgin hastalığa karşı uzun süreli koruma sağlamaya yetecek güçte bir immün bellek yarattığını göstermektedir (90).

Çalışmamızda 2, 3, 9. ay şemasında serokoruyuculuk oranının % 100 olduğunu gördük. Ülkemizde HBV’nun bulaşmasında her iki yolun da etkin olduğu (hem vertikal, hem horizontal) düşünülürse aşılamanın 2. ayda başlatılmasının yararlı olabileceği düşünülür.

Amerikan Pediatri Akademisi rutin aşılamanın 0, 1, 6. ay olduğunu, eğer anne HBsAg (-) ise 2, 4, 6. ayda uygulanabileceğini belirtmektedir (60). Ancak 2. ayda başlatılırsa BCG ve BDT ile beraber injeksiyon sayısı fazla olmaktadır. Son zamanlarda literatürde Avrupa’da lisans almış olan kombine aşıların etkinliğinden söz edilmektedir. (Özellikle BDT-Hep B) (128). Blatter ve arkadaşları 363 bebeğe 2, 4, 6. aylarda BDT-Hepatit B-IPV kombine ve farklı yerden Hib aşısı uygulamışlar, % 99 oranında serokoruma sağladığını

değerlendirmişlerdir. Ayrıca yan etkinin diğer çalışmalara benzer şekilde düşük olduğunu belirtmişlerdir (129).

Ayrıca başka bir çalışmada Greenberg ve arkadaşları (130) 280 süt çocuğunu iki gruba ayırarak birinci gruba 2, 4, 6. aylarda BDT-Hepatit B, ikinci gruba 0, 1, 6. aylarda Hepatit B, her iki gruba da OPV, Hib uygulamış, kombine aşı ile sağlanan serokorumayı % 98 oranında saptamışlardır.

Pediatrici uzmanlarının görüşünün alındığı bir çalışmada bir grup araştırmacı yüksek riskli olmayan bebeklerin aşılmasının doğumdan sonra iki aya kadar bekletilip, kombine aşılar şeklinde uygulanması önermiştir (131).

Bu çalışmada universal aşılama programı içinde rutin aşılarla beraber uygulanan hepatit B aşısının 3, 4, 9. ay takviminin yanısıra 2, 3, 9. ayda uygulanmasının literatürde belirtildiği gibi % 99 oranında serokoruma sağladığını gördük. Aynı zamanda -belirtilen zaman aralıkları korunarak uygulandığında- farklı aşılama şemalarının yeterli serokoruma sağladığını saptadık. İkinci ayda BCG ile eş zamanlı uygulanması, aşının etkinliğini değiştirmemektedir. Ülkemiz koşullarında hem vertikal hem horizontal bulaşın önemli olduğu düşünülürse, aşılamanın daha erkene alınarak 0, 2, 9. aylarda uygulanmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın birinci kısmında 3, 4, 9. aylarda aşılamanın çocukların antiHbc'lerini negatif bulduk. Bu çocukların infekte olmadıklarını gördük. Ancak bu ölçümleri doksan çocukta yapabildik. Bu sayı az olup ilk aylarda bulaşmanın olmayacağı anlamına gelmemektedir. Ülkemizde hepatit B aşılması ile ilgili çalışmaların yaygınlaştırılması ve devam ettirilmesi, rutin aşılamanın etkinliğini ve uzun erimli yararlarını ortaya çıkaracaktır.

SONUÇLAR

1. Hepatit B aşısının 3, 4, 9. aylarda diğer rutin süt çocuğu aşılarıyla eş zamanlı uygulanması etkin ve güvenilirdir.

2. 2, 3, 9. ayda ilk dozun BCG aşısı ile eş zamanlı uygulanmasına antikor yanıtı 0, 1, 6. aylarda aşılamaaya oluşun yanıtın farksızdır.

3. Üç ayrı aşı şeması ile (2, 3, 9; 3, 4, 9 ve 0, 1, 6. aylarda) aşılunan çocukların son aşıdan bir yıl sonraki antikor düzeyleri aşılama sonrası antikor düzeylerinden düşük bulundu. Üç grubun antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

ÖZET

Bu araştırma, ülkemizde 1998 yılından itibaren rutin süt çocukluğu aşılama takvimine eklenmiş olan Hepatit B aşılmasının etkinliğini değerlendirmek üzere yapılmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde üç doz aşısını sağlık ocağında tamamlamış 0-12 ay arası 270 süt çocuğu alındı. Bu bebeklerden 181'i önerilen şema ile (3, 4, 9. ay) aşılanırken, 30'u 4, 5, 10. ay ve 13'ü 3, 4, 10. ay aşılanmış, kalan 46 süt çocuğu 11 ayrı şemaya göre aşılanmıştı. Son aşidan bir ay sonra serum örneğinde antiHBs düzeyi ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Üç çocuk dışında tümünde antiHBs düzeyi 10 IU/L'nin üzerinde bulundu (Serokoruma oranı % 99).

İkinci bölümde hepatit B aşısı sağlık ocağı koşullarında 20 çocuğa ilk dozu BCG ile eş zamanlı olarak 2, 3, 9. aylarda uygulandı (Grup I). Sağlık ocağı koşullarında 3, 4, 9. ayda aşılanmış 50 bebekte (Grup II) ve 0, 1, 6. ayda Tıp Fakültesi'nde aşılanan 20 süt çocuğunda (Grup III) son aşidan bir ay sonra antiHBs titreleri ölçüldü. Serokoruma grup I'de % 100, grup II'de % 99, grup III'de % 100 idi. 3, 4, 9. ayda aşılanan bir süt çocuğunda antiHBs titresi 10 IU/L'nin altında bulundu. 2, 3, 9 ve 0, 1, 6. aylarda aşılanan süt çocuklarının son aşidan bir ay sonraki antiHBs titrelerinin geometrik ortalamaları farklı değildi ($p > 0,05$). 3, 4, 9. ay grubunda diğer iki gruptan daha yüksek antikor düzeyi bulundu ($p < 0,05$).

Çalışmanın üçüncü bölümünde üç aşı grubunun bir yıl sonraki antiHBs düzeyleri ölçüldü. Her üç grubun antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları farksız olmakla birlikte, aşılama sonrasındaki düzeylerden düşük bulundu ($p < 0,05$). Bir yıl sonraki serokoruma oranları sırasıyla % 100, % 96, % 100 oranında devam etmekte idi.

HBV aşısı; diğer rutin aşılarla eş zamanlı veya ilk dozu BCG ile eş zamanlı uygulanırsa, hiçbir aşı ile birlikte uygulanmadığı 0, 1, 6. ay şemasındaki kadar serokoruma sağlayabilmektedir.

HBV için orta derecede endemik olan, tüm hamilelerin HBV için taranamadığı ülkemizde aşılanmanın olabildiğince erken başlatılması gereklidir. 0, 1, 6 veya 0, 2, 9. aylarda uygulanması olanaksız ise 2, 3, 9. aylarda uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13: 47-9.
2. Van Damme P, Tormans G, Beutels P et al. Hepatitis B prevention in Europe: a preliminary economic evaluation. *Vaccine* 1995; 13: 54-7.
3. Maral I, Özkan S, Beyazova U et al. Dört yaş ve altı çocuklarda hepatit B seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 3: 419-21.
4. Shapiro CN. Epidemiology of Hepatitis B. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 433-7.
5. Mıstık R, Balık İ: Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: bir metaanaliz. In Kılıçturgay K (ed): *Viral Hepatit 98*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998, 15-37.
6. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS et al. Long term efficacy of active post-exposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 54-60.
7. Steven CE, Beasley RP, Tsui J et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-4.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; 40: 1-19.
9. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 84-92.

10. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
11. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
12. Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: hepatitis B and beyond. *J Infect Dis* 1993; 168: 9-14.
13. Bland J, Clements J. Protecting the world's children: the story of WHO's immunization programme. *World Health Forum* 1998; 19: 162-73.
14. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.
15. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*. 3rd ed, New York, Churchill Livingstone, 1990, 1204-31.
16. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 955-63.
17. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200: 365.
18. Giles PN, Guerette DL, Ulerich RJ et al. HBsAg retention sensitizes the hepatocyte to injury by physiological concentrations of interferon gamma. *J Hepatol* 1991; 16: 655-63.
19. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60.

20. Mahoney FJ, Kane M: Hepatitis B Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein MD (eds): Vaccines. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1999, 158-82.
21. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335-44.
22. Milich DR, Jones JE, Hughes JL et al. Is a function of the secreted hepatitis BE antigen to induce immunologic tolerance in utero ? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 487: 6599-603.
23. Rossol S, Marinos G, Carucci P et al. Interleukin-12 induction of Th 1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997; 99: 3025-33.
24. Kanra G, Cengiz B. Hepatit B virus infeksiyonu. *Katkı pediatri Dergisi* 1998; 19: 594-609.
25. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1995; 332: 1092-3.
26. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th edition, New York, Churchill Livingstone, 1995, 1406-39.
27. Yenen OŞ: Hepatit B. In Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996, 664-91.
28. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94-8.
29. Esteban R. Risk of hepatitis B in infancy and childhood. *Vaccine* 1995; 13: 35-6.
30. Hollinger FB: Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM (eds): *Virology*. 2nd edition, New York, Raven Press, 1990, 2171-238.

31. Lamelin JP, Zaulin F, Trepo C. Lymphotrophism of Hepatitis B and C viruses: An update and a newcomer. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25: 1-4.
32. Hsu SC, Chang MH, Ni YS et al. Horizontal transmission of hepatitis B in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 66-9.
33. Balık İ: Hepatit B epidemiyolojisi. In Kılıçturgay K (eds): *Viral Hepatit 94*. 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994, 91-101.
34. Greate GB, Giusti G. Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area. *Infection* 1990; 18: 29-33.
35. Mıstık R. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu*, 2000.
36. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M et al. Erzurum bölgesi çocuklarında parenteral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı. *Klinik Derg* 1994; 7: 76-8.
37. Koff RS: Viral Hepatitis. In Schiff L, Schiff ER (eds): *Diseases of the Liver*. 7th edition, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1993, 492-557.
38. Krugman S: Viral hepatitis A, B, C, D, E. In Krugman S, Katz S, Gershon A (eds): *Infectious Diseases of Children*. 9th edition, 1996, 143-74.
39. Balitleri FW. Viral Hepatitis. *Ped Clin North Am Pediatric Gastroenterology II* 1998; 35: 375-407.
40. Koff RS: Viral Hepatitis. In Koff RS (eds): *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia Toronto, Decker Inc, 1991, 874-90.
41. Gocke DJ. Extrahepatic manifestation of viral hepatitis. *Am J Med Sci* 1975; 270: 49.
42. Alperi E, Isselbaher KJ, Shur PH et al. The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997; 265: 185-9.
43. Gianotti F. Papular acrodermatitis of childhood: an Australia antigen disease. *Arch Dis Child* 1973; 48: 794.

44. Trey C. The fulminant hepatic surveillance study. *CMA J* 1972; 106: 525.
45. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663-76.
46. Lin CY. Clinical features and natural course of HBV related glomerulopathy in children. *Kidney Int* 1991; 40: 46-53.
47. Krawitt EL: Chronic Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Hepatitis. 4th edition, USA, Churchill-Livingstone, 1995, 1153-9.
48. Wu TJ, Tong MJ, Hwang B et al. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 1987; 7: 46-48.
49. Depotter C, Robberrecht E, Laureys G et al. Hepatitis B related childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 414-8.
50. Lee WM. Hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1997; 37: 1733-45.
51. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. In: Sherlock S (ed): Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th edition, London, The Blackwell Scientific Publication, 1997, 265-302.
52. Synder JD, Pickering LK: Viral Hepatitis. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2000, 768-76.
53. Heyward WL, Templin DW. Hepatitis B associated polyarteritis nodosa in Alaska eskimos: Clinical and epidemiologic features and long term follow. *Hepatology* 1989; 9: 97-101.
54. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB et al. Hepatitis B-related Sequelae: Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1052-4.

55. Nanington G, Cossart EY, Cohen JB et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation operations. *Lancet* 1997; 1: 558-60.
56. Hallauer J VHPB. Summary of strategies and recommendations. *Vaccine* 1995; 13: 61-3.
57. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-22.
58. Center for Disease Control and Prevention. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990; 39: 1-26.
59. Van Damme P. Hepatitis B. vaccination programmes in Europe-an update. *Vaccine* 2001; 19: 2375-9.
60. Committee on Infectious Diseases. Universal Hepatitis B Immunization. *Pediatrics* 1992; 89: 795-99.
61. Mahoney FJ, Woodruff BA, Erben JJ et al. Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1993; 167: 203-7.
62. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9.
63. Mahoney F, Woodruff B, Aurbach S et al. Progress on the elimination of hepatitis B virus transmission in Micronesia and American Samoa. *Pacific Health Dialog* 1996; 3: 140-6.
64. Mahoney F, Smith N, Alter MJ et al. Progress towards the elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 105-19.

65. Chen HL, Chang MH, Ni YH et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996; 276: 906-8.
66. Fortuin M, Chotard J, Jack AD et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet* 1993; 341: 1129-31.
67. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181: 413-8.
68. Bilgiç A: Hepatit B'den özgül korunma. İkinci Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994, 121-32.
69. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
70. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999; 103: 1243-7.
71. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833-41.
72. Deinhardt F, Zuckerman AJ. Immunization against hepatitis B: Report of a WHO meeting on viral hepatitis in Europe. *J Med Virol* 1985; 17: 209-17.
73. Chiron JP, Coursaget P, Yvonnet B et al. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria/tetanus/polio vaccines. *Lancet* 1984; 1: 623-4.
74. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L et al. Immune response to simultaneous administration of recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9: 747-50.

75. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC et al. Prevention of perinataly transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099.
76. Poorvorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W et al. Protective efficacy of arecombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen positive mothers. *JAMA* 1989; 261: 3278-81.
77. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989; 160: 766-9.
78. Hadler SC, Monzon MA, Lugo DR et al. Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989; 7: 106-10.
79. Leclerc C, Sedlik C, Lo-Man R et al. Stimulation of a memory B cell response does not require primed helper T cells. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2533-8.
80. Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP et al. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 1988; 108: 185-9.
81. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87: 14-20.
82. Andre FE, Safary A: Clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. In Zuckerman AJ (ed): *Viral hepatitis and liver disease*. New York, 1988, 1025-30.
83. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J et al. Seven year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986; 2: 1143-5.

84. West DJ, Watson B, Lichtman J et al. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccines in infancy. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 745-7.
85. Kane M, Banarvala J, Da Villa G et al. Lifelong hepatitis B immunity and the need for booster. *Lancet* 2000; 355: 561-5.
86. Wismans P, Van Hattum J, de Gast G et al. The spot-ELISA: a sensitive in vitro method to study the immune response to hepatitis B surface antigen. *Exp Immunol* 1989; 78: 75-8.
87. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F: Hepatitis B vaccination: strategy for booster doses in high risk population groups. In: Coursaget P, Tong MJ (eds): *Progress in Hepatitis B Immunization*. Montrouge, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, 419-27.
88. Vingerhoets J, Michlelsen P, Vanham G et al. HBV-specific lymphoproliferative and cytokine responses in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1998; 28: 8-16.
89. Halder SC. Vaccines to prevent hepatitis B and hepatitis A infections. *Infect Dis Clin North Amer* 1990; 4: 290-345.
90. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B-the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000; 8: 877-85.
91. Andre FE, Path FRC. Summary of safety and efficacy on a yeast derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 17: 172-80.
92. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB et al. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-6.
93. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325-9.

94. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: thimerosal in vaccines. A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR* 1999; 48: 563-5.
95. American Academy of Pediatrics or its Committees. Real Versus Theoretical: Assessing the Risks and Benefits of Postponing the Hepatitis B Vaccine Birth Dose. *Pediatrics* 2002; 109: 701-3.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: availability of hepatitis B vaccine that does not contain thimerosal as a preservative. *MMWR* 1999; 48: 780-2.
97. Marsona L-S, West DJ, Chan I et al. A two dose hepatitis B vaccine regimen: proof of priming and memory response in young adults. *Vaccine* 1998; 16: 624-9.
98. Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: hepatitis B and beyond. *J Infect Dis* 1993; 168: 9-14.
99. American Academy of Pediatrics. In: Peter G (ed): 1997 Red Book. Report of Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997.
100. Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis. *MMWR* 1989; 2: 860-1.
101. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991; 40: 1-25.
102. Bilgiç A: Hepatit B'den özgül korunma. In Kılıçturgay (ed): *Viral Hepatit 94*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994, 121-32.
103. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 590-6.

104. Greenberg DP, Vadheim CM, Marcy SM et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1996; 14: 811-6.
105. Lee CY, Lee PI, Huang LM et al. A simplified schedule to integrate the hepatitis B vaccine into an expanded program of immunization in endemic countries. *J Pediatr* 1997; 130: 981-6.
106. Kanra G, Silier T, Yurdakök K et al. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried Haemophilus influenza type b vaccine (DtaP-IPV///PRP-T) administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life. *Vaccine* 1999; 18: 947-54.
107. Yuan C. Immune response and post inoculation reactions of simultaneous administration of hepatitis B vaccine with routine vaccine in children, III. Immune response and post inoculation reactions of simultaneous administration of hepatitis B vaccine and BCG, meningococcus group A polysaccharide vaccine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1990; 11: 34-7.
108. Sağlık Bakanlığı, H.C. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Macro Int. Inc. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Ankara, 1994.
109. Akgün A, Öncel S, Badur S et al. İki hepatit B aşılama programının kıyaslanması: maliyet-etkinlik ve fayda maliyet analizi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 1: 19-30.
110. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men *Ann Intern Med* 1982; 97: 362-6.

111. Vaccine Safety Committee, Institute of Medicine: Hepatitis B vaccines. In Stratton KR, Howe CJ, Johnstone RB (eds): Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality. Washington DC, National Academy Press, 1994, 211-35.
112. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 438-45.
113. Goldfarb J, Lemon E, Baley J et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 18-22.
114. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87: 14-20.
115. Linder N, Raz M, Sirota L et al. Unexplained fever in neonates may be associated with hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 206-7.
116. Westermoreland D, Player V, Heap DC et al. Immunization against hepatitis B-what can be expect? Results of a survey of antibody response to immunization in persons "at risk" of occupational exposure to hepatitis B. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 499-509.
117. Wood RC, Mac Donald KL, White KE et al. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1994; 271: 28-31.
118. Chiaramonte M, Ngatchu T, Majori S et al. Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific anti-body persistence in non-responders to primary immunisation. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 601-3.

119. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988; 8: 1647-50.
120. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE et al. Prospects for control of hepatitis B virus infection: Implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; 90: 170-3.
121. Judy SW, Hwang LY, Goodman KJ et al. Hepatitis B Vaccination in High-Risk Infants: 10-Year Follow-Up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319-25.
122. Coursaget P, Chotard J, Vincelot P et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986; 2: 1143-5.
123. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
124. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Contr* 1989; 17: 172-80.
125. Hadler SC, Margolis HS: Hepatitis B immunization: Vaccine types, efficacy and indications for immunization. In Remington JS, Swartz MN (eds): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992, 282-308.
126. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations necessary for lifelong hepatitis B immunity ? *Lancet* 2000; 335: 561-5.
127. Lee PI, Lee CY, Huang LM et al. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *Pediatrics* 1995; 126: 716-21.

128. Greenberg DP. Considerations for hepatitis B as part of a combination vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 34-9.
129. Blatter MM, Resinger K, Bottenfield GW et al. Evaluation of the reactogenicity and immunogenicity of a new combined DTPa-HBV-IPV vaccine coadministered with Hib vaccine at 2, 4 and 6 months of age. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1074.
130. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S et al. Safety and immunogenicity of a combination DTPa-hepatitis B vaccine (DTPa-HepB) administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. Presented at the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), San Francisco, CA, September 13 to 16, 1997. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 467.
131. Cooper A, Yusuf H, Rodewald L et al. Attitudes, Practices and Preferences of Pediatricians Regarding Initiation of Hepatitis B Immunization at Birth. *Pediatrics* 2000; 108: 98.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ