

Hepatit B Aşısı

HEPATIT B VACCINE

Oğuz ŞENBİL*, İsmail BALIK**

* Dr.Kızılcaham Devlet Hastanesi,

** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, ANKARA

Hepatit B (HB) enfeksiyonu bütün dünya için önemli bir toplumsal sağlık problemi olması yanında, tedavi giderleri ve büyük iş kaybı nedeniyle önemli ekonomik kayıplara da yol açmaktadır.

Hastalık kronik hepatit,siroz ve karaciğer kanserine yol açar ve sigaradan sonra ikinci kanserojendir (1,2). HBV'nü taşıyanlarda karaciğer kanseri gelişme olasılığı normal popülasyona göre 200 kat fazladır (3,4). Dünyada HBV taşıyıcısı 300 milyondan fazla insan vardır ve her yılda 50 milyon yeni HB vakası oluşmaktadır (1,2,5).

HBV enfeksiyonu ülkemiz içinde önemli bir sağlık sorunudur.Yıllık AVH'li hasta sayısının 200 binin üzerinde olduğu ve hastaların %50'sinden fazlasının da B hepatitine ait olduğu, ayrıca ülkemizde 2;5 milyondan fazla HBV taşıyıcısı olduğu hesap edilmiştir (6).

Günümüzde bu önemli hastalıktan aşı ile kesin korunma sağlanmaktadır. HB'ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971-1973 yıllarında hepatit B virüs (HBV) içeren serumun kaba immünojen preparatları (MS-2 suşu,subtip ayw) kullanılarak araştırılmıştır. Serum 1/10 oranında sulandırılmış ve 98°C'de 1 dakika tutularak inaktive edilmiş;29 çocuk bu preparat ile aşılanmış, hepatitin klinik ve biyoşimik belirtileri oluşmamıştır (7). Bu araştırma sonraki aşı çalışmaları için önderlik etmiştir.

Plazma kökenli HB aşısı HBsAg taşıyıcılarının plazmasından pH:2'de pepsin, 8 M üre ve 1/4000 formalinle muamele edilerek inaktive edilmesi sonucu hazırlanmış HBsAg partikülleri içerir (8,9). Plazma kaynaklı aşılar geniş çalışmalarla immünojen, etkili ve güvenli olarak değerlendirilmiştir (9). İlk plazma kaynaklı aşının üretimi için kasım 1981'de lisans alınmıştır (9,10).

Daha sonra rekombinan DNA teknolojisiyle mayalarda ve memeli hücrelerinde hazırlanan HBV aşısının kullanıma sunumu aşı seçiminde ikinci bir seçeneği oluşturdu. Önerilen dozlarda verilen rekombinan aşılar plazma kaynaklı aşılara kadar etkin ve emin bulunmuştur. Mevcut bu 2 grup aşıdan herbiri oldukça saflaştırılmış (>%95) HBsAg içerir. HBsAg 22 nm'lik partiküller halindedir. Bu aşılar 10-40 µg HBsAg/ml olarak paketlenmişler, adjuvan olarak da Al (OH), koruyucu olarak thiomersol eklenmiştir. Aşı immünojenik olarak sağlıklı yetişkinlerde 1 ml (20 µg Heptavax-B, 10 µg Rekombivax-HB) yada 0.5 ml (20 µg Genhevac-B); 10 yaş altı çocuklarda erişkin dozunun yarısı; immün süpresif kişilerde ise erişkin dozunun 2 katı önerilir.Temas öncesi proflakside 0,1,6. aylarda , temas sonrası proflakside ise hiperimmünglobulin (HBİG) eşliğinde 0,1,2,12. aylarda i.m. yolla, erişkinlerde deltoid kasa,çocuklarda ise uyluğun anterolateral bölgesine uygulanır. 3-4 aya kadar gecikmiş ikinci doz aşı, aşı şemasını tamamlamaya engel değildir (11,12).

Plazma aşısının aksine maya kökenli aşı glikozillenmemiştir. Ancak 2 farklı HBV serotipinin nötralizasyonunda plazma aşısı gibi, korunmada önemli olduğu bilinen antikorların oluşmasına neden olan epitoplari içermektedir. Bazı plazma

Geliş Tarihi: 09.09.1995

Yazışma Adresi: Dr.Oğuz ŞENBİL
Kızılcahamam Devlet Hastanesi,
ANKARA

kökenli aşılar HBsAg yanında pre-S proteinlerini de içermektedir. İlk olarak kullanıma sunulan rekombinan aşılar sadece HBsAg içermelerine rağmen, daha sonra pre-S proteinlerini de içeren ve memeli hücrelerinde sentezlenen aşılar üretilmiştir.

Plazma ve rekombinan aşuların immünojenitesinin benzerliği nedeniyle bir tip aşıyla başlanan şemaya diğer tip aşıyla devam edilebilir (13).

Aşı gebelerde güvenlidir ve kontrendike değildir (9). Gebe ilk trimestirdeki rutin kontrolunda HBsAg açısından incelenmeli; eğer pozitifse HBV ile ilgili diğer markerlar, karaciğer fonksiyon testleri de çalışılmalıdır. Cinsel partneri ve varsa çocukları da HBsAg açısından taranmalı ve gerek varsa aşı konusunda bilgilendirilmelidir (Tablo 1) (14).

Temas sonrası HBİG ile korunma: HBİG uygulamasını sıklıkla gerektiren durumlar şunlardır:

1. HBV içeren materyelin deri yoluyla inokülasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara teması.
2. Akut olarak viral hepatit B geçiren kişi ile cinsel eşinin yakın ilişkisi.

Tablo 1. HBV enfeksiyonu için risk grupları*

1. SAĞLIK PERSONELİ :
 - a- Tıp doktorları,
 - b- Diş doktorları,
 - c- Kan ve diğer hasta materyeli yoluyla virüsle karşılaşma riski olan diğer personel,
 - d- Diş teknisyen ve hemşireleri,
 - e- Laboratuvar personeli,
 - f- Tıp ve hemşirelik öğrencileri.
2. BAZI HASTA GRUPLARI VE BUNLARLA İLİŞKİSİ OLANLAR:
 - a- Hematoloji-onkoloji ve hemodiyaliz hastaları ve personeli,
 - b- Mental retarde kişiler ve bu kişilerin bulunduğu kurum personeli,
 - c- Persistan HB antijenemisi olanlarla aynı evde yaşayan ve/veya cinsel ilişkide bulunanlar.
3. HBsAg TAŞIYICISI ANNELERİN BEBEKLERİ,
4. İ.V. UYUŞTURUCU BAĞIMLILARI,
5. HOMOSEKSÜELLER, FAHİŞELER,
6. BAKIM EVLERİNDE YAŞAYANLAR,
7. MAHKUMLAR.

* : tablo kaynak 4'den derlenmiştir.

3. Hepatit B'li anneden bebeğine fetal, neonatal temas ile bulaşma (15).

HBİG temas sonrası tercihan ilk 48 saat içinde, 0.07 ml/kg dozunda uygulanmalıdır. Eğer HBİG yoksa saptanabilir titrede anti-HBs içeren İSG temas sonrası kullanılmalıdır (9).

HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere 0.5 ml HBİG (i.m.) doğumdan sonra hemen bir saat içinde ve birinci doz aşı ilk hafta içinde uygulanmalıdır. HBİG ve aşının beraberce uygulanması HBsAg bebeklerine HBV geçişini %90'ın üzerindeki bir oranda azaltır. Bu proflekside eğer tıbbi açıdan aşının ilk dozu 3 ay kadar geciktirilecekse, 3.ayda ikinci bir doz HBİG uygulanır. Aşılananlar 9.ayda HBsAg, anti-HBs ve antiHBc kontrolü ile test edilmelidir. Antijenemiklerde aşı başarısız olmuş demektir ve bu çocuklar karaciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir. HBsAg ve anti-HBs negatif olanlarda ise 4. doz aşı uygulanır ve aşıdan bir ay sonra tekrar anti-HBs'e bakılır. Sezeryan yenidoğanı HBV bulaşma riskinden korumaz (16,17). Bebeğin enfeksiyonu alma riski annenin serolojik durumuna bağlıdır. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ise bebekte enfeksiyon riski %70-100 iken; HBsAg pozitif, anti-HBe pozitif anne bebeklerinde risk %10-20'dir (18). Perinatal HBV enfeksiyonundan korunmada tek başına aşı ile aşı ve HBİG kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; tek başına aşının uygulandığı grupta diğer gruba benzer seroproteksiyon (koruyucu seviye olan 10 IU/l'nin üzerinde antikor saptananların) oranı oluşurken (%76'ya karşın %81); HBsAg ve HBeAg pozitif hastalarda tek başına aşının, kombinasyondan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seroproteksiyon oranları (%57'ye karşın %71) sağladığı bulundu. Anti-HBe pozitif anne bebeklerinde taşıyıcılık saptanmadı (19).

HBİG'in eş zamanlı uygulaması aşıya anti-HBs cevabını etkilemez. Aşının HBsAg taşıyıcılarına yada akut hepatitli hastalara uygulanması halinde herhangi bir faydası yada zararı yoktur (9).

İmmün Yanıtı Etkileyen Faktörler

Önerilen aşının 3 doz i.m. uygulanması sonucu sağlıklı kişilerin %90'ında; yenidoğan, çocuk ve gençlerin %95'ten fazlasında koruyucu seviyede antikor oluşur. HB aşıları için bildirilen tüm çalış-

maların sonuçlarına göre immünojenitesinin çok yüksek olmasına karşın, bazı bireylerde serokonversiyonu (antikor oluşumunu) olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri bildirilmiştir (20-22). Kimi kişilerde etkin bir aşı uygulanmasına karşın serokonversiyon ya hiç gelişmez yada koruyucu seviyenin altında gelişir (22). İmmünojeniteyi etkileyen faktörler konağa ve mikroorganizmaya ilişkin faktörler ve immünizasyon faktörleri olarak 3 ana grupta incelenebilir:

1. Konağa ilişkin faktörler: Yaş, cins, obezite, vücut-kitle indeksi, konağın immün kompetansı, sigara içme ve genetik faktörlerdir (20,22,23). Otuz yaşın altındaki kişilerde kilo en olumsuz konak faktörüdür. Yaş, kırk yaş üstünde önem kazanmaktadır. Genel olarak olumsuz faktörler: yaşlılık, erkek cinsiyet, şişmanlık, sigara alışkanlığı ve immünsüpresyon hali olarak sıralanabilir (22,24-27).

2. Mikroorganizmaya ilişkin faktörler: Kaçak mutant HBV:Aşılama sonucu oluşan antikörlerin nötralize edemediği kaçak-mutant virüsler saptanmıştır. Bu virüslerdeki tek bir aminoasitteki değişiklik mevcut anti-HBs'nin bu virüsleri nötralize edememesine neden olmaktadır. Bu mutasyonlar aşılama sonrası gelişen bazı HB enfeksiyonlarından sorumlu olabilir (28).

3.İmmünizasyon faktörleri:

a-Aşının enjekte edildiği bölge:Aşı deltoide uygulandığında %90'lık bir serokonversiyon oranı oluşurken, gluteal bölgeye uygulandığında %50 civarında oluşmakta;bu kişilere daha sonra deltoide revaksinasyon uygulanması halinde serokonversiyon oranı artmaktadır (29).

b-Adjuvanın tipi: En yaygın kullanılan adjuvan alüminyum hidroksit olup serum fizyolojiye üstündür (30).

c-Aşının dozu: Temas sonrası aşı ile proflekside artan aşı dozu miktarı ile immün yanıtın pik seviyesinin yüksek olmasının yanısıra çabuk oluşmasında önemlidir.

d-Aşı şeması: genellikle 3'lü (0,1,6.aylar) yada 4'lü (0,1,2,12.aylar) şemalar uygulanmaktadır. 3'lü şema temas öncesi proflekside; 4'lü şema ise temas sonrası proflekside daha çabuk antikör yanıtı oluşumu için önerilmektedir. Hess ve arkadaşlarının 3'lü

ve 4'lü şemayı karşılaştırdıkları bir çalışmada; 4'lü şemayla daha çabuk korunma oluşurken, 12.aydaki 4. doz sayesinde daha yüksek geometrik ortalama titre (GOT); dolayısıyla (teorik de olsa) daha uzun süreli korunma sağlanmıştır. Fakat 4 dozluk ve bir yıl süreli bir şema olmasından dolayı; aşılama yarıda bırakanların oranı 3'lü şemadan belirgin olarak fazla olmuş;dolayısıyla bu komplians azlığı nedeniyle genel serokonversiyon oranı 3'lü şemada daha yüksek olarak saptanmıştır (31).

Joseph ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önceden plazma yada rekombinan aşılarla tam doz aşılama ve yanıt alınmamış sağlıklı erişkinler 3 gruba ayrılarak 1. gruba 10 mg HBsAg içeren, 2. gruba 40 mg HBsAg içeren, 3. gruba da 10 mg HBsAg, pre-S1 ve pre-S2 içeren aşılar birer ay arayla 3 doz uygulandı. İkinci grupta %100'lük seroproteksiyon oranı elde edilirken; diğer 2 grupta bu oran %62,5 olarak gerçekleşti (32). Bruce ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBV negatif sağlıklı 40 yaşından büyük 199 kişi, 5 gruba ayrıldı. HBsAg içeren rekombinan (maya) kaynaklı aşı 1. gruba 10 mg'lık 3 doz, 2. gruba 20 mg'lık 2 doz, 3. gruba 20 ve 10 mg'lık 2 doz, 4. gruba 40 ve 10 mg'lık 2 doz ve 5. gruba da 40 ve 20 mg'lık 2 doz şeklinde uygulandı. Beşinci grupta seroproteksiyon oranı %96.2 (en yüksek oran) ve GOT 369 mIU/ml idi. Bu grubun GOT'si sadece 3'lü aşının uygulandığı 1. gruptan düşük idi.Bu durum hasta uyumunun daha iyi olduğu 2'li rejimlerle de 3'lü rejimlere benzer sonuçların alınabildiğini gösterdi (33).

İntradermal Uygulama

Maliyeti azaltmak amacıyla aşının düşük dozda (standart dozun 1/5-1/10'u) intradermal (i.d.) yolla enjeksiyonu değişik çalışmalarla araştırılmış ve %71 ila %97 arasında değişen serokonversiyon oranları elde edilmiştir. Geometrik ortalama titreler i.m. uygulamaya göre belirgin olarak düşüktür. Tekeli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da saptandığı gibi özellikle genç bayanlarda (20-30 yaş grubu) %96 gibi oldukça yüksek seroproteksiyon oranı elde edilmesi ümit verici olmakla beraber, henüz Center for Disease Control (CDC) ve Food and Drug Administration (FDA) i.d. uygulamayı önermemektedir (34-37).

İmmün Yanıtsızlık ve Yetersiz İmmün Yanıt

İmmün yanıt vermeyen yada yeterli yanıt olmayan olgularda immünojenliği artırmak için değişik yöntemler denenmiştir. Örneğin; timopentin, taurin, parotin, lityum, murabıtide ve α -interferon yanıtı değiştirebilir. Timopentin hemodiyaliz hastalarında immün yanıtı artırmıştır (38). Aşılama sonrası antikor oluşmaması demek olan yanıtsızlık ya da koruyucu seviyenin altında antikor oluşumu demek olan yetersiz yanıt, gerek immünokompetan gerekse immünoşüpre popülasyonlarda görülmektedir. Yanıtsızlar ikinci bir aşılama (revaksinasyon) %40 oranında yanıt verirler. Fakat oluşan antikorlar düşük seviyededir ve kanda kısa süre kalırlar. Yetersiz yanıt verenlerde ise hemen hemen tüm vakalar revaksinasyona yanıt verir ve immün yanıt tatminkar seviyededir. Kronik renal yetersizlikten dolayı immünoşüpre olan hemodiyaliz hastalarında %40, gene immünoşüpresif tedavi alan organ transplante hastalarda %70-80 oranında aşıya yanıt gözlenmez. Bu tür immünoşüpre hastalarda revaksinasyonun başarısına ait bilgimiz yoktur (28).

Farelerde HBsAg'ine immünolojik yanıtsızlıkla ilgili çalışmalar bu antijene karşı antikor üretiminin genetik geçişle ilgisi olduğunu göstermiştir. Belirli major histokompatibilite kompleks (MHK) haplotiplerinin homozigot farelerde yeterli antikor üretmediği bulundu. İnsanlarda anti-HBs üretiminden sorumlu immün yanıt geninin varlığı, spesifik haplotiplerin yanıtsızlarda daha çok görülmesinin belirlenmesiyle desteklendi. Yanıtsızlarda ve yetersiz yanıt verenlerde 2 haplotipin (HLA B8,SC O1,DR 3 ve B 44,DR 7,FC 31) beklenen sıklıklarının üstünde belirgin bir artış gösterdikleri bulundu. Bu haplotiplerin birisi için homozigot olan kişilerin yer aldığı bir çalışmada; bulgular HBsAg'ine humoral immün yanıt için gerekli MHK'de dominant bir yanıt geninin varlığını destekledi. Bu nedenle bu geni olmayanlar yeterli antikor yanıtı geliştiremezler (28).

HBsAg'i,viryonun hücre yüzeyinin ana komponenti ise de amino ucundaki genişlemelerle (pre-S1,pre-S2) yüzey proteinlerinin daha büyük formları viral replikasyon esnasında üretilebilir ve viryonun hepatositlere alınmasında ve doğal enfeksiyon halinde viral partiküllerin temizlenmesinde

yardımcı olabilir. HBsAg'ine cevap vermeyen farelerde, pre-S bölgelerine T lenfosit cevabı hem S hemde pre-S epitoplarına karşı antikor üretimine izin verebilir. HBsAg'ine ilave olarak pre-S bölgelerini de içeren aşılar üretilmektedir (8). Balık ve arkadaşlarının aşı grubunu tıp fakültesi öğrencileri ve hastane personelinin oluşturduğu, plazma kaynaklı pre-S içeren aşıyla (Hevac-B), rekombinan kaynaklı pre-S içermeyen aşıyı (Engerix-B) karşılaştırdıkları çalışmalarında %94'e karşın %87'lik seroproteksiyon oranları elde edilmiştir (39). Gene Zuckerman ve arkadaşlarının çalışmasında da daha önce sadece HBsAg içeren bir aşıyla 4 dozluk bir uygulamaya rağmen, hiç yanıt alınmayan 100 adet sağlık personelinde, 2 ay arayla 2 doz uygulanan pre-S1, pre-S2 ve S antigenik komponentleri içeren aşıyla %70'lik bir serokonversiyon oranı elde edildi(40). Bu çalışmalarda da gösterildiği gibi teorik olarak pre-S bölgelerini içeren bu aşılarda daha etkili olması gerekiyorsa da Heptavax-B (MSD aşısı), Engerix-B (MSD aşısı) pre-S gen ürünlerini içermeyen aşılarda olmalarına rağmen, bu aşılarda her birisinin etkinliği kanıtlanmamış haldedir. Dolayısıyla bu konu halen tam açıklığa kavuşmamış haldedir (8). Universal aşılama da tercih söz konusu olduğunda pre-S içeren aşılarda, içermeyen aşılarda arasında fark yoktur. Yine yanıtsızlardaki mekanizma iyi anlaşılamamıştır. Fakat farelerdeki çalışmalardan elde edilen sonuçlarda olduğu gibi B lenfositlerden ziyade helper T lenfositlerdeki izole fonksiyon bozukluğuna bağlı olması muhtemeldir. Ayrıca yanıtsız aşılar doğal HBV enfeksiyonu esnasında normal bir anti-HBs yanıt gösterirler ve taşıyıcılık oranında artış olmamaktadır. Teorik olarak T lenfositlerindeki bu fonksiyon bozukluğu, HBsAg'ine bağlı daha immünojenik T lenfosit antijenleriyle immün sistemi uyarak; yaşlı bireylerde yanıt sağlanabilir (8).

İmmünokompromize kişilerde spesifik bir genetik defekten ziyade, global bir immünoşüpresyon aşısı yanıtsızlığından sorumlu esas faktördür. Yanıtsız hemodiyaliz hastalarında HLA A1,B8, DR3'te artış gözlenmesine rağmen, böyle hastalarda genetik yanıtsızlığa çözüm bulacak stratejilerin başarılı olması pek olası değildir. Bunun yerine bu popülasyonlarda aşı ile immün yanıt modifikatörlerinin (α -interferon,interlökin-2...) beraberce uygulanması daha gerçekçi bir yaklaşımdır (28).

Henüz az sayıda da olsa bu konuda yapılan bazı çalışmalardan başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (38).

Aşı Öncesi ve Sonrası Marker Bakılması

Aşılama öncesi yüksek risk altındaki bireylerin serumları gereksiz aşılamadan korunmak amacıyla, geçirilen enfeksiyonu tanımlamada en önemli markerlar olan HBsAg, anti-HBs, anti-HBc açısından kontrol edilmelidirler. Seronegatif bireylerin aşılama sonrası serokonversiyonun oluşup oluşmadığının görülmesi açısından anti-HBs'ye bakılmalıdır. Aşılanan bireylerin gelecekteki temaslarında immünglobulin uygulama endikasyonu açısından serokonversiyon durumlarının bilinmesi önemlidir (9). Aşılama Tavsiye Komitesi (ACIP) diyaliz personeli, ameliyathane personeli, hemşireler, kan bankası çalışanları gibi kanla perkutan yada mukozal temas yoluyla mesleki riskleri olan personel için aşılama sonrası serolojik testi (anti-HBs) önermektedir. Gene Agerton ve arkadaşları 1995'te anti-HBs bakılmasını diyet personeli gibi minimal risk taşıyan personele değil, sadece yüksek riskteki personele önermiştir (41).

Kişilerin aşılama öncesi marker kontroluna ait kararı hepatik markerların ve aşının maliyeti kadar; o popülasyondaki immünitenin prevalansıda belirler. Bu değişkenlerin maliyet-yarar ilişkisi hesaplanmalıdır. Örneğin %8'den az bir seroprevalansın ve kişi başına 10 dolardan fazla bir hepatik marker maliyetinin olduğu bir toplumda, marker kontrolu yapılmaksızın aşılama daha uygundur (9).

Korunma Süresi ve Rapel Doza Gereksinim

Çocukluk çağındaki aşı uygulamasının yetişkin dönemde korunma sağlayıp sağlamayacağı, aşılama sonrası korunma süresine bağlıdır. Korunma süresi bilinmediğinden rapel doza gereksinim ve zamanlaması şu an için belirsizdir. Aşılamadan 5 yıl sonra aşılananların %90'ında serokonversiyon, %80'inde seroproteksiyon devam etmektedir. Daha önceden aşılama suretiyle aktif immünizasyonu yapılan kişilerin kanında antikorun saptanamaz hale gelmesi; her zaman için immünite kaybını göstermemektedir. Aşılamadan 7-8 yıl sonra 10 IU/l'nin altında antikor seviyesi olanlarda, hatta saptanabilir antikorun olmayanlarda dahi B

lenfositlerinde intakt immünolojik hafıza gösterilmiştir. Dahası mevcut bulgular, saptanabilir antikorun olmayanlarda bile aşılamadan uzun zaman sonra HBV ile doğal temasın, rapel benzeri ani ve çok kuvvetli bir antikor cevabı oluşturduğunu göstermiştir. Aynı şekilde aşılananların büyük kısmında koruyucu anti-HBs'nin kaybolduğu 7-8 yıl sonra uygulanan rapel aşılama, anti-HBs'de anamnestik bir yanıtı neden olur (28).

Üç dozluk aşı şemasını takiben anti-HBs yanıtındaki pik seviye, kanda antikor kalış süresinin belirleyicisidir. Anti-HBs'deki düşüş tüm aşıllılarda benzer görünmektedir ve başlangıç pik anti-HBs yanıtından bağımsızdır (28). Eskimo popülasyonunda yapılan bir çalışmada 7 yıl sonra %74'lük seroproteksiyon oranı bulunmuştur (42). Hadler ve arkadaşlarının yaptığı aşıli homoseksüel erkeklerle ilgili büyük bir çalışmada aşılama sonrası pik antikor titresi 100IU/l olanlarda 5 yıl sonra %93 oranında saptanabilir antikor varken; 50 IU/l olanlarda 5 yıl sonra sadece %46 oranında saptanabilir antikor tespit edilmiştir. Antikorum 9.aydaki piki ile 18.aydaki piki arasında 6 katlık bir düşüş olur; daha sonraki azalma oldukça yavaştır (28).

Hadler ve arkadaşlarının aynı çalışmasında aşılamadan uzun süre sonra bir kısım vakalarda enfeksiyonun serolojik bulguları saptanmıştır. HBV antijenemisi ve hafif aminotransferaz yükselmesinin olduğu tek bir vaka haricinde, bu enfeksiyonların hepsi subklinik ve viryonun vücuda girdiğini gösteren serolojik bir marker olan anti-HBc'nin varlığıyla anlaşılabilir. Seksüel geçişin yüksek olduğu bu popülasyonlarda, böyle subklinik serokonversiyon riski, primer aşılama sonrası sağlanan pik anti-HBs seviyesiyle ters orantılıydı (28). Böyle subklinik enfeksiyonlara rağmen, aşılamadan uzun yıllar sonra antikorun kalmayan yada minimal antikorun olanlarda bile klinik manifest hastalığa, antijenemi ve kronik enfeksiyona karşı korunma devam etmektedir (28,43-45). Amerikan Halk Sağlığı Servisi (PHS) ve Ulusal İmmünizasyon Başvuru Komitesi (NACI) immünokompetan bireylere göre daha düşük geometrik ortalama titrenin ve seroproteksiyon oranının sağlandığı immünsüpresif hastalar haricinde rapel doz önermemektedirler (28,46).

HBV enfeksiyonu, fulminan seyirle ölüme neden olması, kronikleşmesi, siroz ve karaciğer

kanserine dönüşmesi gibi önemli sonuçlar doğurması yanında, vakaların çoğunda iyileşme olsa bile uzun süren iş ve güç kaybına neden olmaktadır. Bu önemli hastalıktan aşıyla kesin korunma mümkündür. Aşının kullanıma girdiği tarih olan 1982'den beri uygulanan risk gruplarının aşılması şeklindeki aşılama politikası yetersiz kalmıştır. Bu nedenle bir an önce aşının universal infant aşılama programına sokulması gereklidir. Zaten Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Aşılama Tavsiye Komitesi (ACIP) universal çocukluk çağı HBV aşılama programlarını önermektedir (47). Gene 1992'de Dünya Sağlık Kongresi (WHA) 'nde kronik HBV enfeksiyonu açısından yüksek endemiyete sahip tüm ülkelerde HB'ye karşı rutin infant aşılaması önerilmiştir. Fakat bugüne kadar ne yazık ki insanlar gerek plazma kaynaklı aşılardan enfeksiyöz olabileceği korkusu ve gerekse rekombinan aşılardan pahalı olmasına bağlı finansman zorlukları nedeniyle hepatit B aşısından yeterince yararlanamamışlardır (48).

KAYNAKLAR

- Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi. 2.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1994:91-101.
- Eddleston A. Modern Vaccines.Hepatitis. The Lancet 1990; 5(12):1142-5.
- Beasley RP, Hwang IY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus:a prospective study of 22707 men in Taiwan.The Lancet 1991; 2:1129.
- Kurt H. Viral Hepatitiden Korunma İlkeleri ve İmmünoproflaksi.Klinik Seriler.1991; 2(4):154-61.
- Kılıçtırgay K, Mıstık R. Türkiye'de Viral Hepatitler. 2.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 1-14.
- Badur S. Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu, 1994.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral Hepatitis Type B:Studies on active immunization. JAMA 1971; 217:41-5.
- Eddleston A.Modern Vaccines. Hepatitis. The Lancet 1990; 5(12):1142-5.
- Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus.In:Mandell GL,Douglas RG,Bennet JE,ed.Principles and Practice of Infectious Diseases.New York:Churchill Livingstone 1990:1204-31.
- Mc Lean AA, Hilleman MR, Mc Aleen MJ.et al. Summary of Worldwide experience with HB-vax.J Infect Dis 1983; 7:95.
- Adrea FE.Summary of safety and efficacy data on a yeast derivated hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87:145.
- Jilg W,Schmidt M,Deinhardt F.Vaccination against hepatitis B comparison of three different vaccination schedules. J Infect Dis 1989; 160:766-89.
- Clarke JA, Hollinger FB, Lewis E, et al. Intradermal inoculation with Hepatovax-B.Immun response and histologic evaluation of injection sites. JAMA 1989:264.
- ACOG Committee Opinion. Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine. Guidelines for Hepatitis B virus screening and vaccination during pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1993; 40:172-4.
- Bilgiç A. Hepatit B'den Özgül Korunma. 2.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1994:87-104.
- Brunell PA. Hepatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:818-23.
- Koff RS. Hepatitis B and Hepatitis D. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Gorbach Infectious Disease.Philadelphia:WB Saunders Co, 1992:709-16.
- CDC-Postexposure prophylaxis for hepatitis B.M M W R 1984; 33:285-90.
- Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, Bhakoo ON, Ganguly NK. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with HBIG for Immunoprophylaxis of Perinatal hepatitis B Infection.J Trop Pediatr 1992; 1(38):247-50.
- Hadler SC. Vaccines to prevent hepatitis B and hepatitis A Infections. Infect Dis Clin North America 1990,4(1):290-5.
- Westermorel and D, Player V, Heap DC, Hammond A. Immunization against hepatitis B-What can be expect? Epidemiol Infec 1990; 104(3):499-509.
- Wood RC, Mac Donald KL, White KE et al. Risk factors for lack detectable antibody following hepatitis vaccination of Minnesota health care Workers. JAMA 1994:28-31.
- Roome AJ, Walsch SY, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccines responsiveness in Connecticut public safety personnel. JAMA 1994:24-7.
- Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F et al. Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Comparison of Response Rates and Analysis of Factors Influencing the Antibody Response. Scand J Infect Dis 1992; 24:423-9.
- Rogan PD, Duquid JK. Immunization of staff of a regional blood transfusion centre with a recombinant hepatitis B vaccine. J Infect 1991; 22:5-9.
- Wagner D, Wagenbreth I, Stacham-Kuustry R, Flik J. Failure of vaccination against hepatitis B with Gen H-B-Vax-D in immunosuppressed heart transplant recipients. Clinic Invest 1992; 70:785-7.
- Ahman L, Back E, Bensch K, Olcen P. Non Efficacy of Low-dose Intradermal Vaccination against Hepatitis B in Down Syndrom.Scand J Infect Dis 1993; 25:16-23.
- Katkov WN, Dienstag JL. Prevention and Therapy of Viral Hepatitis.Seminars in Liver Disease 1991; 11(22):165-74.
- Shaw FE, Guees HA, Roets JM, et al. The effect of anatomic injection sites,age and smoking on the response to hepatitis B vaccination.Vaccine 1989; 2:17-22.

30. Troisi CL, Hollinger FB. Hepatitis B Vaccines. In: Popper CD, ed. Progress in liver disease. New York: Saunders, 1989:405-42.
31. Hess G, Hingst C, Cseke J, Bock HL, Clemens R. Influence of Vaccination Schedules and Host Factors on Antibody Response Following Hepatitis B Vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(4):334-40.
32. Bertino JS, Tirrell P, Greenberg RN, Keyserling HL, Poland GA, Gump D, Kumar ML, Ramsey K. A Comparative Trial of Standard or High-Dose S Subunit Recombinant Hepatitis B Vaccine versus a Vaccine Containing S Subunit, Pre-S1 and Pre-S2 Particles for Revaccination of Healthy Adult Nonresponders. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175:678-81.
33. Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH, Bertino JS, Stein DH. Immunogenicity of Two Doses of Yeast Recombinant Hepatitis B Vaccine in Healthy Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175:1494-7.
34. Tekeli F, Balık İ, Kurt H, Kandilci S, Şenbil O. Intramuscular and Intradermal Administration of A Recombinant Hepatitis B Vaccine. *Türkiye Tıp Dergisi* 1995; 2(1):23-6.
35. Gonzales ML, Usandizaga M, Alomar P, Salva P et al: Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8:402-5.
36. Rivey MP, Peterson J: Intradermal Hepatitis B Vaccination. *DICP (The Annals of Pharmacotherapy)* 1991; 25:628-33.
37. Morris CA, Oliver PR, Reynolds F, Selkon JB: Intradermal hepatitis B vaccination with yeast-derived vaccine: serological response by sex and age. *Epidemiol. Inf.* 1989; 103:387-94.
38. Desmyter J, Bradburne AF, Vermyten C, Daneels R, Boelaert J. Hepatitis B Immunoglobulin in Prevention of HBs antigenaemia in haemodialysis patients. *Lancet* 1975; 2:377-9.
39. Balık İ, Kurt H, Tekeli E, Kandilci S. Comparative Immunogenicity of Two Hepatitis B Vaccines in Healthy Young Adults. 5th International Congress for Infectious Diseases. Nairobi, June 7-11, 1992. Abstract Book s.69.
40. Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ. Immune Response to a new hepatitis B vaccine in Healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose blind dose-response study. *Brit Med J* 1997 Feb; 314(1):329-33.
41. Beekmann SE, Doebbeling BN. Frontiers of Occupational Health: New Vaccines. In: Rutala WA, Weber DJ, eds. *Infectious Disease Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997:313-48.
42. Wainwright RB, Mc Mahon BJ, Bulkow LR, Parkinson AJ, Harpster AP. Protection Provided by Hepatitis B Vaccine in a Yupik Eskimo Population. *Arch Intern Med* 1991; 151:1634-6.
43. Holton D. Revised guidelines for booster vaccination against hepatitis B. *Can Med Assoc J* 1992; 147(7):1029.
44. Universal vaccination against hepatitis B. *Can Med Assoc J* 1992; 146(1):36.
45. Hall AJ. Hepatitis B vaccination protection for how long and against what?. *Brit Med J* 1993; 307:276-7.
46. Hall CB. Hepatitis B Immunization. *Pediatrics* 1992; 89(5):981-2.
47. Wallin MT, McDiarmid M, Montopoli M, Presson A, Holland V. Hepatitis B Vaccine for Medical Students. *JA-MA* 1996; 275(6):444.
48. Fields HA, Mahoney FJ, Margolis HS. Safety of Hepatitis B Vaccine. *Science* 1996; 272:73-4.