

REKOMBİNANT HEPATİT B AŞISINA BAĞLI BİR KONVÜLZİYON OLGUSU VE BU AŞILARIN YAN ETKİLERİ

Sedat KAYGUSUZ*, İftihar KÖKSAL*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

Özet

Hepatit B aşılması hepatit B infeksiyonunun prevalansını azaltacak önemli bir uygulamadır. Bu aşılarda en güvenli aşılarda yer almasına rağmen, birçok yan etki ile ilişkili bulunmuştur. Lokal reaksiyonların yanında nörolojik, oftalmolojik, dermatolojik, hematolojik, romatolojik ve sistemik birçok yan etkileri bildirilmiştir.

Bu çalışmada, hepatit B aşılı ile ilgili yan etkiler gözden geçirilmiş ve rekombinant hepatit B aşısına bağlı bir konvülsiyon olgumuz tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B aşısı, yan etki, konvülsiyon

Summary

A CONVULSION EVENT DEPENDENT ON RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINATION AND ADVERSE EFFECTS OF THESE VACCINATIONS

Hepatitis B vaccination is an important application to decrease the prevalence of hepatitis B infection. Although these vaccinations are one of the most reliable inoculations, there are connections found with many adverse effects. There are neurological, ophthalmologic, dermatological, hematological and systemic adverse effects found apart from local reactions. In this study, the adverse effects of hepatitis B are dealt and a convulsion event dependent on hepatitis B vaccination is argued.

Key words: Hepatitis B, side-effect, convulsion

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Türkiye'deki prevalansı %3.9-12.5 arasında değişmekte olup, bu oran 2.5-6 milyon (ortalama 4 milyon) kişinin HBV taşıyıcısı olduğunu yansıtmaktadır (1, 2). Tüm dünyada 300 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların da %25-30'unun siroz ya da hepatosellüler karsinom nedeniyle kaybedildiği kabul edilmektedir (2-4). Hepatit B aşısının uygulamaya girmesiyle beraber HBV infeksiyonlarının insidansında belirgin düşüşler gözlenmiştir. Toplumda bu kadar yaygın olan bu infeksiyon hastalığının aşı ile önlenmesi mümkündür. Bu nedenle öncelikle risk altında bulunan kişilerde olacak şekilde toplumun tüm bireyleri aşılanmalıdır.

HBV'ye karşı aşılanma ilk kez 1971 yılında Krugman ve arkadaşları tarafından başlatılmış olup, 1981 yılında plazma kökenli bir aşıya The Food and Drug Administration (FDA) tarafından lisans verilmiş ve 1982 yılında kullanıma girmiştir. Daha sonra rekombinant DNA teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak maya mantarı (*Saccharomyces cerevisiae*) genine HBsAg geni

yerleştirilerek ilk rekombinant aşı elde edilmiş ve bu aşı 1986'da FDA lisansı almıştır. Daha sonra rekombinant DNA teknolojisi ile memeli hücrelerinden yeni bir rekombinant aşı elde edilmiştir (5, 6). Plazma kökenli aşılardan ise günümüzde kullanılmamaktadır.

ABD'de lisans almış en güvenilir aşılardan yer alan hepatit B aşısının klinik kullanımının getirdiği toplumsal yararların yanında bazı yan etkileri de gözlemlenmiştir. Plazma kökenli aşılarda gözlemlenen yan etkilere, daha sonra rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen aşılarda da rastlanmıştır. Bu yan etkilerin birçoğu kesin olarak aşıya bağlanamamış olmakla birlikte, aşı önemli bir etken olarak suçlanmış ve tetiği çeken unsur olarak düşünülmüştür. (7-10)

Bu çalışmada, kliniğimizde memeli hücre kökenli bir rekombinant hepatit B aşısından (GenHevac B) sonra gözlemlendiğimiz bir konvülsiyon olgusu sunulmuş ve hepatit B aşısının yan etkileri tartışılmıştır.

Olgu

19 yaşında hemşirelik okulunda eğitim gören bir bayan öğrenci, hepatit B aşısı yaptırmak için başvurduğu sağlık kuruluşunda tetkik edilmiş, HBsAg ve anti-HBs antikorunun negatif olması nedeniyle aşı programına alınmış. Deltoid kasından rekombinant hepatit B aşısı (GenHevac B) ilk dozunu 20 mg olarak saat 12:00 civarında yaptırmış. Herhangi bir şikayeti olmayan hasta, aşıdan sonra normal işlerine devam etmiş. Saat 20:00 civarında yatan hasta 23:00 sularında uyanıp yatağından kalkmış ve daha önceki hayatında hiç olmayan, annesinin gözlemlendiği generalize tonik-klonik tarzda tarif edilen kasılmaları olmuş. Bu sırada hastanın gözleri bir noktaya bakıyormuş ve ağzından köpük geliyormuş. Yaklaşık iki dakika kadar devam eden bu olaydan sonra 5 dakika daha baygınlığı süren hastanın bilinci açılmış. Götürüldüğü acil klinikte değerlendirilip semptomatik tedavi verilmiş. Evine gönderilen hastanın şikayetleri giderek azalmış. Bir sonraki gün kliniğimize başvuran hastanın değerlendirilmesinde herhangi bir semptom ya da bulgu olmadığı görüldü. Özgeçmişinde konvülsiyon, travma ya da geçirilmiş bir hastalık öyküsü yoktu. Hastanın EEG'sinde herhangi bir biyoelektrik aktivite bozukluğuna rastlanılmadı ve diğer biyokimyasal testleri normal olarak değerlendirildi.

Daha önce konvülsiyon anamnezi olmayan ve EEG'sinde bir patoloji izlenmeyen hastada rekombinant hepatit B aşısı uygulamasından 11 saat sonra gözlenen ve başka bir nedenle izah edilemeyen bu konvülsiyon tablosunun, literatürde de benzer vakaların yayınlandığı dikkate alındığında, aşı ile ilişkili bir komplikasyon olabileceği düşünüldü.

Tartışma

Rekombinant teknikle maya veya memeli hücrelerinde HBsAg geninin klonlanması ve ekspresyonuyla HBV'ye karşı hazırlanan hepatit B aşılardan ruhsat almasından beri kullanılabilen en güvenli aşılardan yer almakta ve iyi tolere edilmektedirler. Bu aşılara karşı yan etkiler öncelikle lokal reaksiyonlar şeklinde görülmektedir (% 15-17). Bunlar kolda acıma, ağrı, selim tabiatlı ve geçici endürasyon, şişlik, kaşıntı, ekimoz, nodül oluşumu, halsizlik, yorgunluk, geçici ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma gibi hafif genel semptomlardır. Bu yan etkiler genellikle 1-2 gün içerisinde kaybolmakta ve tekrarlanan dozlarda daha az görülmektedir (7, 11, 12). Rekombinant hepatit B aşılarının ciddi yan etkilerinin çoğu nörolojik olarak gözlemlenirken, aşının indüklediği oftalmolojik, dermatolojik, hematolojik, romatolojik veya sistemik komplikasyonlar da bildirilmiştir (13).

Hepatit B aşısından sonra ortaya çıkan yan etkilerin çoğu immünkomplekslerle ilgilidir. Kompleks aktivasyonu, immünkompleks oluşması ve depolanması ile belli klinik tablolar meydana gelmektedir. Oluşan bu klinik tablolar, tesadüfen meydana gelebileceği gibi, aşıdan sonra ortaya çıkan gerçek bir hastalık ya da hastalığa karşı daha önceden varolan eğilimin aşılama tetiğinin çekilmesi ile görülmektedirler (7-10).

Plazma kökenli hepatit B aşılardan ilişkili olarak, konvülsiyon, Bell's palsy, Guillaine-Barre sendromu, radikülopati, optik nörit, myelit en sık rapor edilen yan etkilerdir (8). Daha sonra kullanıma giren rekombinant hepatit B aşılarında da aynı yan etkiler bildirilmiştir. Nörolojik olarak ensefalit, myelit, meningeal reaksiyon, menenjit, papillit, serebellar ataksi ve demiyelinizasyon en

sık görülen komplikasyonlardır (8, 13-30). Multipl skleroz (MS) olduğu bilinen hastalarda bazı nörolojik yan etkiler bildirilmesinin yanında MS'nin relapsı da meydana gelmiştir (31-36). Aşının MS'ye yol açtığı iddiası ise hâlâ tartışmalıdır (13). Aşılama ile santral sinir sistemi demyelinizan hastalıkları arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Yapılan araştırmalarda 1.4 ile 1.7 arasında relatif bir risk olduğu gösterilmiş olup, daha önceden var olan ve asemptomatik bir hastalığın tetiğini çekebilme ihtimalini düşündürmektedir (32). Guillaine-Barre (GB) sendromu plazma kökenli aşılarda 9 vaka olarak bildirilmiştir. Aşı ile bu yan etki arasındaki ilişki net olmasa da GB sendromu veya GB benzeri ciddi reaksiyonlar beklenenden daha fazladır (8, 37-39).

Plazma aşılımlarıyla bildirilen 5 konvülsiyon olgusuna karşılık, bizim olgumuz meme hücreleri kökenli rekombinant hepatit B aşısından sonra meydana gelmiştir (8). Konvülsiyonu başka bir nedene bağlanamayan bu olgular gibi bizim olgumuzda da aşı dışında bir neden tespit edilemedi. Oftalmik komplikasyonlar sık bildirilen yan etkilerden birini oluşturmaktadır. Görme kaybı, optik nörit, papil ödem, santral ven oklüzyonu başlıcalarını oluşturmaktadır (8, 37, 40-47). Retinal ven oklüzyonu yapacak bir neden yokken rekombinant hepatit B aşısı sonrasında 4 olguda bu durum gözlenmiştir. Aşıdan başka izahı yapılamayan bu olgularda immün kompleksler, antijenik çapraz reaksiyonlar, hızlı hipersensitivite ve patojenik bir lenfosit grubunun simülasyonu şeklindeki 4 hipotez öne sürülmüştür (42). Baglivo ve arkadaşları 23 yaşındaki bir bayan hastada rekombinant hepatit B aşısıyla booster doz sonrası sol gözde progressif görme kaybı ve bilateral fotopsi ile seyreden "Multiple Evanescent White Dot Sendromu (MEWDS)" bildirmişlerdir (48). MPE (multifokal plaoid epiteliyopati) maya kökenli aşıyla 2, memeli hücre kökenli aşıyla 1 olguda gösterilmiştir (49, 50).

Hepatit B aşısı kullananlar arasında dermatolojik olarak eritema multiforme, pitriyazis rosea, eritema nodozum, ekzematöz reaksiyon, anetoderma, sklerotik plak gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (51-57). Thiomerasole karşı allerjik reaksiyonlar görülebilir. Bu maddeyi içeren aşılarda lokal injeksiyon sonrası geç tip hipersensitivite reaksiyonuyla beraber generalize döküntü veya sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir (58-60). Ancak sebep-etki konusundaki ilişkisi tartışmalıdır. Nitekim Hudson ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada thiomerasolün sensitize eden bir ajan olarak bildirilmediği ve içeriğinde bu maddenin olmadığı bir aşıya karşı reaksiyon görülmüştür (11). Ancak civa içerikli olan bu maddenin, özellikle daha yüksek dozlarda, gelişmekte olan fetüs ya da yenidoğan döneminde beyin hasarı, zeka geriliği, koordinasyon güçlüğü, körlük, felç, konuşma güçlüğü yapma potansiyeli mevcuttur. FDA (The Food and Drug Administration) civa içeren gıda ve ilaçların üretiminin yapılmamasını önermiştir (61).

Liken planus en fazla bildirilen yan etkilerden birini oluşturmaktadır (62-72). Bazen HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde de görülebilen bu klinik tabloda keratinositik hücrelere karşı oluşan likenoid inflamasyon sorumlu tutulmakta ve HBV immünizasyonu, sitotoksik T lenfosit ilişkili mekanizmayla, bu tetiği çektiği düşünülmektedir. Lezyonlar tedaviyle düzelmiştir (73). Ayrıca aşının indüklediği gövdede, ekstremitelerde folliküler keratoz, yama tarzında saçlı deride alopesi ile karakterize Graham Little-Piccardi-Lasseur sendromu (GLPLS) bildirilmiştir (74).

Bunlardan başka, hayatının ilk gününde rekombinant aşı uygulanan bir yenidoğanda bir yıl sonra literatürde ilk kez yayınlanan bir soliter mastositom olgusu bildirilmiştir (75). Diğer dermatolojik yan etkiler arasında ekzematöz reaksiyon, nodüller, sitolizis, bukkal aft, granülom ve döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyödem, ödem, dispne gibi allerjik hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (23, 76-87).

42 yaşındaki bir doktor hastanın ilk kez yapıldığı aşı sonrasında geçici kulak çınlaması olmuş, 1 ay sonrasındaki 2. aşıdan birkaç dakika sonra ise çınlama ile birlikte fluktuasyon gösteren bir sensorinöral işitme kaybı tespit edilmiş, 6 ay sonra bu şikayetleri geçmiştir (88). Benzer bir klinik tabloyu Biacebe ve arkadaşları da gözlemlemiştir (89). Birden çok mekanizmanın aşı sonrası işitme kaybıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (88-91).

Hepatit B aşısından sonra aşıyla ilgili olarak artrit, artralji, myalji, Reiter sendromu, Still hastalığı gibi romatizmal şikayetler bildirilmiştir (23, 53, 85, 92-108). Bildirilen artrit tabloları çoğunlukla reaktif artrit ve poliartrit (eroziv ya da noneroziv) şeklinde seyrederken, birçok vakada da aşıyla romatoid artrit tetiğinin çekildiği düşünülmüştür. Spesifik ya da nonspesifik immün sistem stimülasyonu ile lupus eritematozus tetiğinin çekilmesi veya alevlenmesi sık görülen aşı yan

etkilerinden bir tanesini oluşturmaktadır (23, 81, 109-114). Yine plazma kökenli bir aşıyla meydana gelen ve bağ dokusuna ait olarak vaskülit (hipersensitivite, nekrotizan, kutanöz, pulmoner), Takayasu arteriti ve PAN olguları da yayınlanmıştır (115-123). Anafaksi, nadir olmakla birlikte, görülebilir ve epinefrin kullanımı gerekebilir. Birkaç çalışmada anafaksi ile olan ilişki yayınlanmıştır (23, 124-126).

Aşıyla ilişkili olarak görülen bir başka komplikasyon hematolojik komplikasyonlardır. Ewans sendromunun da içinde bulunduğu trombositopenik purpura ve hemorajik bulgular, hemolitik anemi, kriyoglobulinemi, eozinofili gibi immün sistem aracılıklı reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu tip vakaların çoğunluğunu pediatrik yaş grubundaki hastalar oluşturmuştur (40, 47, 109, 127-134). Aşıyla ilgili olarak bildirilen birçok sistemik yan etkiler de mevcuttur. Dispne, bronşiyal spazm, astma alevlenmesi, ARDS gibi respiratuar komplikasyonlar, nefrotik sendrom, glomerulonefrit gibi renal komplikasyonlar, senkop, çarpıntı, hipotansif taka, taşikardi gibi kardiyak komplikasyonlar bildirilmiştir (23, 84, 135-138). HBV aşısından sonra yalancı pozitif HBs antijenemi bildirildiği gibi özellikle çocukluk yaş grubunda geçici HBs antijenemi ve akut hepatit B enfeksiyonu da yayınlanmıştır (139-155). Aşı, kronik yorgunluk sendromu etyolojisinde de suçlanmış, ancak ilişki doğrulanmamıştır (156-158). Diyabetle ilişki araştırılıp ispat edilemeyen diğer bir konudur (159, 160). Aşılarla ilişkili olarak bildirilen yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hepatit B aşılarının, gerek plazma kökenli ve gerekse rekombinant kökenli olsun, birçok yan etkileri söz konusudur. Bu yan etkilerin bir kısmı direkt aşıdan sonra görülmekte ve başka bir sebeple açıklanamamakta olup, bir kısım yan etki de aşının immün tetiği çekmesiyle ortaya çıkan ekzezbasyonlar olarak görülmektedir. Bu reaksiyonların hepatit B enfeksiyonu sırasında da gözlenebilmesi, olayın immünkomplekslere bağlı immünolojik bir mekanizmayla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Nadir rastlanan bu yan etkilerin birçoğu kendiliğinden ya da tedavi ile düzelse de aşıdan sonra beklenmeyen bir etkinin ortaya çıkması durumunda diğer nedenlerin araştırılması ile beraber aşıyla olabilecek ilişkinin de düşünülmesi ve araştırılması gerekmekte, zeminde özellikle otoimmün bir hastalık durumu olanlarda dikkatli olunmalıdır. Birçoğu ile ilişkisi tam saptanamayan bu nadir yan etkiler, aşılamanın önünde bir engel olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın Ş: Türkiye'de hepatit B virüsü enfeksiyonu seroepidemiolojisi. Gastroenteroloji Dergisi, 1990, 1 (1): 49-53.
2. Taşyaran MA: HBV enfeksiyonu epidemiolojisi. "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit' 98, 1.baskı" Kitabında s 94-100, 2000, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
3. Kurt H: HBV enfeksiyonunun klinik bulguları. "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit' 98, 1.baskı" Kitabında s 101-106, 2000, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
4. Robinson WS. Hepatit B virus and hepatit D virus. "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition" Kitabında s. 1652-1684, 2000, Churchill Livingstone, New York.
5. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis B (MS-2 strain): studies on active immunization. JAMA, 1971, 217: 42-45.
6. Recommendations of Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. Ann Int Med, 1987, 107: 353-57.
7. McMahan BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K: Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. Am J Med, 1992, 92 (3): 254-6.
8. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA, et al: Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. Am J Epidemiol, 1988, 127: 337-52.
9. Shoenfeld Y, Aron Maor A: Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? J Autoimmun, 2000, 14 (1): 1-10.

10. Cohen AD, Shoenfeld Y: Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun*, 1996, 9: 699-703.
11. Hudson TJ, Newkirk M, Gervais F, Shuster J: Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 88 (5): 821-23.
12. Wiederman G, Ambrosch F, Kremsner P, et al: reactogenicity and immunogenicity of different lots of a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med*, 1987, 63 (suppl 2): 109-12.
13. Herroelen D, De Keyser J, Ebinger G: Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1991, 338: 1174-75.
14. Sriram S, Steinman L: Postinfectious and postvaccinal encephalomyelitis. *Neurol Clin*, 1984, 2: 341-53.
15. Manna R, De Santis A, Oliviero A, et al: Leukoencephalitis after recombinant hepatitis B vaccine. *J Hepatol*, 1996, 24 (6): 764-5.
16. Senejoux A, Roulot D, Belin C, Tsakiris L, Rautureau J, Coste T: Acute myelitis after immunization against hepatitis B with recombinant vaccine. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20 (4): 401-2.
17. Marsaudon E, Barrault MF: Meningeal reaction after vaccination against hepatitis B. *Presse Med*, 1996, 25 (32):1561-2.
18. Heinzlef O, Moguilewski A, Rouillet E: Acute aseptic meningitis after hepatitis B vaccination. *Presse Med*, 1997, 26 (7): 328.
19. Berkman N, Benzarti T, Dhaoui R, Mouly P: Bilateral neuro-papillitis after hepatitis B vaccination. *Presse Med*, 1996, 25 (28): 1301.
20. Pirmohamed M, Winstanley P: Hepatitis B vaccine and neurotoxicity. *Postgrad Med J*, 1997, 73 (861): 462-3.
21. Trevisani F, Gattinara GC, Caraceni P, et al: Transverse myelitis following hepatitis B vaccination. *J Hepatol*, 1993, 19 (2): 317-8.
22. Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, Soubeyrand J: Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58 (6): 758-9.
23. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J: Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines--a review. *Vaccine*, 1998, 16 (4): 329-34.
24. Reutens DC, Dunne JW, Leather H: Neuralgic amyotrophy following recombinant DNA hepatitis B vaccination. *Muscle Nerve*, 1990, 13 (5): 461.
25. Deisenhammer F, Pohl P, Bösch S, Schmidauer C: Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Acta Neurol Scand*, 1994, 89 (6): 462-3.
26. Halsey NA, Duclos P, Van Damme P, Margolis H: Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. *Viral Hepatitis Prevention Board. Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18 (1): 23-4.
27. Renard JL, Guillamo JS, Ramirez JM, Taillia H, Felten D, Buisson Y: Acute transverse cervical myelitis following hepatitis B vaccination. Evolution of anti-HBs antibodies. *Presse Med*, 1999, 28 (24): 1290-2.
28. Song HK, Kim HC, Yun YH: Acute myelitis after hepatitis B vaccination. *J Korean Med Sci*, 1997, 12 (3): 249-51.
29. Mahassin F, Algayres JP, Valmary J, Bili H, Coutant G, Bequet D, Daly JP: Acute myelitis after vaccination against hepatitis B. *Presse Med*, 1993, 22 (40): 1997-8.
30. Tartaglino LM, Heiman-Patterson T, Friedman DP, Flanders AE: MR imaging in a case of postvaccination myelitis. *Am J Neuroradiol*, 1995, 16 (3): 581-2.
31. Nadler JP: Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis*, 1993, 17 (5): 928-9.
32. Expanded programmed on immunization (EPI). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Wkly Epidemiol Rec*, 1997, 72 (21): 149-

- 52.
33. Diego Nunez MA, Gonzalez Menendez AE: Vaccination against hepatitis B and multiple sclerosis. *An Esp Pediatr*, 1999, 50 (1): 97.
 34. Campins Marti M, Moraga Lop FA: Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis. *An Esp Pediatr*, 1998, 49 (6): 555-7.
 35. Lacour JP: Hepatitis, the vaccine, multiple sclerosis and lichen: the story and its morale. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, 125 (6-7): 395-7.
 36. Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A: Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1999, 17 (20-21): 2473-5.
 37. Anonymous. Hepatitis B vaccines: reported reactions. *WHO Drug Information*, 1990, 4: 129.
 38. Tuohy PG: Guillain-Barre syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *N Z Med J*, 1989, 102 (863): 114-5.
 39. Christian MA: Influenza and hepatitis B vaccine acceptance: A survey of health care workers. *Am J Infect Control*, 1991, 19 (4): 177-84.
 40. Brezin A, Lautier-Frau M, Hamedani M, Rogeaux O, Hoang PL: Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1993, 28 (342): 563-4.
 41. Devin F, Roques G, Disdier P, Rodor F, Weiller PJ: Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *Lancet*, 1996, 8 (347): 1626.
 42. Granel B, Disdier P, Devin F, et al: Occlusion of the central retinal vein after vaccination against viral hepatitis B with recombinant vaccines. 4 cases. *Presse Med*, 1997, 26 (2): 62-5.
 43. Arya SC: Ophthalmic complications of vaccines against hepatitis B virus. *Int Ophthalmol*, 1997, 21 (3): 177-8.
 44. Berkman N: A case of segmentary unilateral occlusion of the central retinal vein following hepatitis B vaccination. *Presse Med*, 1997, 26 (14): 670.
 45. Albitar S, Bourgeon B, Genin R, et al: Bilateral retrobulbar optic neuritis with hepatitis B vaccination. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12 (10): 2169-70.
 46. Fledelius HC: Unilateral papilloedema after hepatitis B vaccination in a migraine patient. A case report including forensic aspects. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999, 77 (6): 722-4 .
 47. Nagafuchi S, Tokiyama K, Kashiwagi S, Yayashi S, Imayama S, Niho Y: Eosinophilia after intradermal hepatitis B vaccination. *Lancet*, 1993, 16 (342): 998.
 48. Baglivo E, Safran AB, Borruat FX: Multiple evanescent white dot syndrome after hepatitis B vaccine. *Am J Ophthalmol*, 1996, 122 (3): 431-2.
 49. Bourges JL, Pisella PJ, Laurens C, Limon S: Multifocal placoid epitheliopathy and anti-hepatitis B vaccination. *J Fr Ophtalmol*, 1998, 21 (9): 696-700.
 50. Brézin AP, Massin KP, Boudin M, Gaudric A, LeHoang P: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 (3): 297-300.
 51. Noble JP, de Gennes C, Bousquet O: Skin diseases related to hepatitis B vaccine. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21 (1): 87.
 52. Di Lernia V, Lo Scocco G, Bisighini G: Erythema multiforme following hepatitis B vaccine. *Pediatr Dermatol*, 1994, 11 (4): 363-4.
 53. Maillefert JF, Sibilia J, Toussiot E, et al: Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology*, 1999, 38 (10): 978-83.
 54. Goolsby PL: Erythema nodosum after Recombivax HB hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*, 1989, 321 (17): 1198-9.
 55. Di Giusto CA, Bernhard JD: Erythema nodosum provoked by hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1986, 2 (8514): 1042.
 56. Gout O, Lyon-Caen O: Sclerotic plaques and vaccination against hepatitis B.

- Rev Neurol, 1998, 154 (3): 205-7.
57. Daoud MS, Dicken CH: Anetoderma after hepatitis B immunization in two siblings. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36 (5): 779-80.
 58. Rees S, Gibson J, Forsyth A, Wray D: Thiomersal sensitivity in health care workers. *Br Dent J*, 1997, 183 (11-12): 395.
 59. Noel I, Galloway A, Ive FA: Hypersensitivity to thiomerosal in hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1991, 338: 705.
 60. Cox NH, Forsyth A: Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis*, 1988, 18: 229-33.
 61. A joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service: Thiomerosal in vaccines. *MMWR Weekly*, 1999, 48 (26): 563-565.
 62. Trevisan G, Stinco G: Lichen ruber planus following HBV vaccination. *Acta Derm Venereol*, 1993, 73 (1): 73.
 63. Lefort A, Dachary D, Vergier B, Boiron G: Lichen planus and vaccination against hepatitis B. *Ann Dermatol Venereol*, 1995, 122 (10): 701-3.
 64. Rebora A, Rongioletti F, Drago F, Parodi: Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology*, 1999, 198 (1): 1-2.
 65. Ferrando MF, Doutre MS, Beylot-Barry M, Durand I, Beylot C: Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Br J Dermatol*, 1998, 139 (2): 350.
 66. Saywell CA, Wittâl RA, Kossard S: Lichenoid reaction to hepatitis B vaccination. *Australas J Dermatol*, 1997, 38 (3): 152-4.
 67. Gisserot O, Carsuzaa F, Marlier S, Morand JJ, Marrot E: Lichen planus after hepatitis B vaccination. 3 new cases. *Presse Med*, 1997, 26 (16): 760.
 68. Schupp P, Vente C: Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Int J Dermatol*, 1999, 38 (10): 799-800.
 69. Rybojad M, Moraillon I, Laglenne S, et al: Lichen planus in children: 12 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, 125 (10): 679-81.
 70. Méricigou D, Léauté Labrèze C, Louvet S, Bioulac Sage P, Taïeb A: Lichen planus in children: role of the campaign for hepatitis B vaccination. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, 125 (6-7): 399-403.
 71. Aubin F, Angonin R, Humbert P, Agache P: Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Arch Dermatol*, 1994, 130 (10): 1329-30.
 72. Ciaccio M, Rebora A: Lichen planus following HBV vaccination: a coincidence? *Br J Dermatol*, 1990, 122 (3): 424.
 73. Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA: The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol*, 1998, 25 (9): 1687-93.
 74. Bardazzi F, Landi C, Orlandi C, Neri I, Varotti C: Graham Little-Piccardi-Lasseur syndrome following HBV vaccination. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79 (1): 93.
 75. Poulton JK, Kauffinan CL, Lutz LL, Sina B: Solitary mastocytoma arising at a hepatitis B vaccination site. *Cutis*, 1999, 63 (1): 37-40.
 76. Lasheras CMD, Palacios DM, Gonzalez DP, Martin SMA, Cano RA, Asensio VA: A case of intense cytolysis following the administration of a hepatitis B vaccine. *Rev Clin Esp*, 1999, 199 (1): 49-50.
 77. McKenna KE: Eczematous reaction to hepatitis B vaccine. *Contact Dermatitis*, 1999, 40 (3): 158-9.
 78. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Weber M, Schmutz JL: Allergic mechanisms and urticaria/angioedema after hepatitis B immunization. *Br J Dermatol*, 1998, 139 (5): 925-6.
 79. Skowron F, Grezard P, Berard F, Balme B, Perrot H: Persistent nodules at sites of hepatitis B vaccination due to aluminum sensitization. *Contact Dermatitis*, 1998, 39 (3): 135-6.
 80. Germanaud J, Causse X, Trinh DH, Pfau-Fandard B, Trepo C: A case of severe

- cytolysis after hepatitis B vaccination. *Am J Med*, 1995, 98 (6): 595-6.
81. Grézard P, Chefai M, Philippot V, Perrot H, Faisant M: Cutaneous lupus erythematosus and buccal aphthosis after hepatitis B vaccination in a 6-year-old child. *Ann Dermatol Venereol*, 1996, 123 (10): 657-9.
 82. Cosnes A, Flechet ML, Revuz J: Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminum sensitization. *Contact Dermatitis*, 1990, 23 (2): 65-7.
 83. Wahl M, Hermodsson S; Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine: Side effects and antibody response. *Scand J Infect Dis*, 1987, 19 (6): 617-21.
 84. Lohiya G: Asthma and urticaria after hepatitis B vaccination. *West J Med*, 1987, 147 (3): 341.
 85. Wolf F, Grezard P, Berard F, Clavel G, Perrot H: Generalized granuloma annulare and hepatitis B vaccination. *Eur J Dermatol*, 1998, 8 (6): 435-6.
 86. Ajithkumar K, Anand U, Pulimood S, et al: Vaccine-induced necrobiotic granuloma. *Clin Exp Dermatol*, 1998, 23 (5): 222-4.
 87. Hütteroth TH, Quast U: Aluminum hydroxide granuloma following hepatitis B vaccination. *Dtsch Med Wochenschr*, 1990, 115 (12): 476.
 88. Bonfils P, Biacabe B, Potard G, Aidan D: Fluctuant perception hearing loss after hepatitis B vaccine. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 1996, 113 (6): 359-61.
 89. Biacabe B, Erminy M, Bonfils P: A case report of fluctuant sensorineural hearing loss after hepatitis B vaccination. *Auris Nasus Larynx*, 1997, 24 (4): 357-60.
 90. Orlando MP, Masieri S, Pascarella MA, Ciofalo A, Filiaci F: Sudden hearing loss in childhood consequent to hepatitis B vaccination: a case report. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 830: 319-21.
 91. Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME: Hair loss after routine immunizations. *JAMA*, 1997, 278 (14): 1176-8.
 92. Soubrier M, Dubost JJ, Bielsa C, Ristori JM, Bussiere JL: Erosive polyarthritis triggered by vaccination against hepatitis B. *Presse Med*, 1997, 26 (2): 75.
 93. Grasland A, Le Maitre F, Pouchot J, Hazera P, Bazin C, Vinceneux: Adult-onset Still's disease after hepatitis A and B vaccination? *Rev Med Interne*, 1998, 19 (2): 134-6.
 94. Maillefert JF, Farge P, Gazet-Maillefert MP, Tavernier C: Mental nerve neuropathy as a result of hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997, 83 (6): 663-4.
 95. Treves R, Lacoste L, Bontoux D, Pitrou E, Bertin P, Bonnet C: Erosive nodular rheumatoid arthritis triggered by hepatitis B vaccination. *Presse Med*, 1997, 26 (14): 670.
 96. Bracci M, Zoppini A: Polyarthritis associated with hepatitis B vaccination. *Br J Rheumatol*, 1997, 36 (2): 300-1.
 97. Gross K, Combe C, Kruger K, Schattenkirchner M: Arthritis after hepatitis B vaccination. Report of three cases. *Scand J Rheumatol*, 1995, 24 (1): 50-2.
 98. Birley HD, Arya OP: Hepatitis B immunisation and reactive arthritis. *BMJ*, 1994, 309 (6967): 1514.
 99. Fraser PA, Wilson JD: Reiter's syndrome attributed to hepatitis B immunisation. *BMJ*, 1994, 309 (6967): 1513.
 100. Rogerson SJ, Nye FJ: Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ*, 1990, 301 (6747): 345.
 101. Hachulla E, Houvenagel E, Mingui A, Vincent G, Laine A: Reactive arthritis after hepatitis B vaccination. *J Rheumatol*, 1990, 17