



Hepatit B Virüs Aşılması

Hepatitis B Virus Vaccine

Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

ÖZET

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu aşıyla önlenebilen bir enfeksiyon hastalığı olup oldukça etkili ve güvenilir HBV aşıları mevcuttur. HBV aşılmasına dünya genelinde 1982 yılında başlanmış olmakla birlikte aradan geçen 30 yıllık süreye rağmen halen dünya genelinde istenilen düzeyde HBV aşılama oranlarına ulaşılamamıştır. Ülkemizde de universal (kitlesel) HBV aşılmasına 1998 yılında geçilmiş olduğu halde benzer şekilde özellikle erişkin yaş grubunda istenilen düzeyde aşılama oranlarına ulaşılamamıştır. Bu derlemede hepatit B aşısının tarihçesi, aşılama ile ilgili uyulması gerekli kurallar, aşı yan etkileri, aşı etkinliği ve daha çok sayıda merak edilen benzer konu yer almaktadır. (*Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(2): 37-46*)

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs enfeksiyonu, hepatit B aşılması

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) infection is a disease which can be prevented by vaccination. Nowadays many effective and safe vaccines have been developed. Although HBV vaccinations are begun in 1982 in the world, the vaccination rates cannot reach to adequate level all over the world. Correspondingly, in Turkey, although universal HBV vaccination is begun in 1998, it also cannot be reached to adequate vaccination rates especially between adults. In this review, to contribute to importance of these infections, we summarized hepatitis B vaccination history, general rules, side effects and efficiency of HBV vaccination and different important points. (*Viral Hepatitis Journal 2012; 18(2): 37-46*)

Key words: Hepatit B virüs infection, hepatitis B vaccine

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu global bir sağlık sorunu olup güvenilir aşıların 1982 yılından beri kullanımda olmasına rağmen halen tüm dünya için önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (1-3).

Erişkin dönemde geçirilen akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme oranı %5-10 arasında olduğu halde doğumda yeterli ve uygun immünizasyon yapılmayan taşıyıcı gebelerin bebeklerinde kronikleşme oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin ve küçük çocukların HBV bulaşından korunması tüm dünyada öncelik verilen korunma yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle 1984 yılından beri Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Center for Disease Control (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) tarafından tüm gebelerin HBsAg yönünden taranması ve taşıyıcı gebelerin bebeklerine doğumda aşı+Hepatit B hiper immünglobulin (HBIG) yapılması önerilmektedir. Maliyet nedeniyle HBIG yapılmayan durumlarda özellikle annede HBeAg negatif ise tek başına aşının da yeterli olabileceği bildirilmektedir (1-6). Tüm bu önerilere rağmen günümüzde HBV'nin endemik olduğu çoğu bölgede ve hatta gelişmiş ülkelerde bile gebelere HBsAg taraması yeterince yapılamamaktadır. Bu nedenle universal HBV aşılması daha etkin ve daha kolay uygulanabilir bir yöntem olarak kabul edilmiş ve 1987 yılında WHO Technical Advisory Group (TAG), HBV aşısının EPI (Expanded Programme on Immunization) içine entegre edilmesini önermiştir. Bunu takiben WHO/EPI/Global Advisory Group 1991 yılında HBsAg pozitifliğinin %8'den fazla olduğu ülkelerde, 1997 yılından

itibaren ise tüm ülkelerde doğumdan itibaren HBV aşısı uygulanmasını önermiştir (6,7).

EPI kapsamında universal HBV aşılması 1990 yılında sadece 20 ülkeyi kapsamakta iken 1996 yılına kadar katılan ülke sayısı 80, 2000'de 116, 2001'de 126, 2005'de 155, 2008'de ise 177'ye ulaşmıştır (1,6,8).

Daha sonra universal HBV aşılmasının çok önemli ve fiyat etkin olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir ve günümüzde HBV aşısı önerileri kapsamı oldukça genişletilmiş olup özellikle yüksek riskli erişkinler başta olmak üzere HBV'den korunmak isteyen herkesin aşılması gerektiği görüşü benimsenmiştir (7,9-12).

Başlıca Bulaşma Yolları

HBV geçişinde çeşitli yollar söz konusu olabilmektedir. Önemli geçiş yollarının başında enfekte anneden bebeğe doğumda veya doğum sonrasında nadiren de gebelik sırasında) geçiş gelmektedir. Kan naklinin yanı sıra perkütan yolla (deri bütünlüğünün bozulduğu her türlü durumda) veya enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının (semen, tükürük gibi) mukozaya temasıyla da bulaşma olabilir. HBV ile enfekte kişinin kanı veya açık yarası ile temas, iğne batması veya kesici delici alet yaralanması, ya da enfekte kişinin jilet, ustura, tırnak makası, diş fırçası gibi kesici-delici olan ve bu nedenle kanla temas edebilecek malzemeleri paylaşma yoluyla; enjektör ve benzeri ekipmanın ortak paylaşıldığı IV ilaç kullanımı ile de bulaşma olabilmektedir. Önemli bulaşma yollarından bir diğeri de enfekte partnerle seks olup erişkin yaş grubu açısından oldukça önemlidir.

Hepatit B virüsünün yiyecek ve içeceklerle, tabak kaşık bardak gibi malzemelerin paylaşılmasıyla, birlikte yemek yemekle, kucaklaşmayla, el sıkışmakla, öksürmekle, hapşirmekle, aynı ortamda bulunmakla pratik olarak bulaşmadığı kabul edilmektedir.

Bununla birlikte hepatit B virüsünün oda ısısında yüzeylerde yedi gün canlılığını koruduğu akıld tutulmalı ve enfekte kişilerin kanının bulaşması durumunda uygun şekilde yüzey dezenfeksiyonu yapılmalıdır (11,12).

HBV Aşılması Önerilen Kişiler

Başlangıçta HBV aşılması yapılması önerilen belli riskleri taşıyan kişiler ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından tanımlanmış olmakla birlikte son yıllarda bu kapsam oldukça genişletilmiştir. Günümüzde ACIP aşısı önerileri içine "HBV enfeksiyonu açısından korunmak isteyen herkesin aşılması" önerisi eklenmiştir (4,9-12).

Bu önerilerin en önemli nedeni ABD'de son yıllarda saptanan akut HBV vakalarının büyük çoğunluğunun 25-45 yaş arası erişkin kişiler olmasıdır. ABD'de erişkinlerdeki HBV enfeksiyonunun en önemli kaynağı cinsel yolla bulaşma olup IV ilaç kullanımı ikinci sırada yer almaktadır. Aile içi bulaşmada oranlar değişken olup %14-60 arasında değişmektedir. Bu konuda en yüksek risk cinsel partnerler için söz konusudur, ikinci sırada da bu ailelerin çocukları yer almaktadır. Mesleki olarak HBV ile temas eden personelin riski özellikle laboratuvar çalışanlarında daha fazladır. Bu grubun aşılmasına başlamasıyla 1990 yılının ortalarından itibaren bu kesimde HBV enfeksiyonu belirgin olarak azalmıştır. Kan ve vücut sıvılarıyla daha seyrek

karşılaşan diyetisyen, büro çalışanları, öğretmenler, günlük bakım evlerinde çalışan personel için mesleki olarak artmış bir risk bulunmadığı bildirilmektedir. Bu kriterler göz önüne alınarak ACIP aşısı önerileri geliştirilmektedir (1,7,11-13). Ayrıca Avrupa Birliği Talimatları altında, HBV virüsü zararlı bir biyolojik ajan olarak sınıflanmakta ve işverenlerin HBV'ye maruz kalma riski olan çalışanlarına ücretsiz olarak Hepatit B aşılması yapılması önerilmektedir. Sağlık çalışanlarının mesleki risk kapsamında HBV için aşılması uzun yıllardır önerilmektedir. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) sağlık çalışanlarının HBV ve benzeri etkenlerle ilgili risklerini ve yapılması gereken uygulamaları 1991 yılında ayrıntılı olarak tanımlamıştır (14-16).

Ülkemizde de HBV aşısı yapılması gereken kişilere ilişkin TC Sağlık Bakanlığı'nın ilgili genelgesi bulunmaktadır (17,18).

Hepatit B Aşıları

Hepatit B Aşısı ile İlgili Bazı Kavramlar

Serokonversiyon oranı: Etkene yönelik spesifik antikorları üreterek aşısıya yanıt veren kişilerin yüzdesidir. Seroproteksiyon oranı: Aşısı uygulandıktan sonra koruma sağlamak için yeterli düzeyde antikor üreten kişilerin yüzdesidir.

Geometrik ortalama titre: Bireylerin aşılara yanıt dereceleri arasında önemli farklılıklar görülebilir. Yaş, cinsiyet, sağlık durumu, beslenme ve aşı öyküsü gibi pek çok faktör etkiye bulunabilir. Bir grup kişinin aşılama karşı genel yanıtını değerlendirmek amacıyla, ortalama bir antikor titresi hesaplamak gerekir. Bunun için kişilerin bireysel antikor titrelerinin logaritmaları toplanır. Ardından bu sayı kişi sayısına bölünür ve Geometrik Ortalama Titre'yi elde etmek için bu sonuçların anti-logaritması alınır. Bu yaklaşım ortalama hesaplamasının karmaşık bir yolu olarak görünse de, böyle yapılmasının nedeni grup içerisindeki istisnai ölçüde yüksek ya da düşük antikor titrelerinin yol açacağı sapmaları (biasları) azaltmaktır.

GOT = antilog Σ bireysel titrelerin logaritması /aşılana ların sayısı

Hepatit B Aşıları

İlk üretilen HBV aşıları plazma kökenli aşılar olup 1981 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak bu aşının elde edilmesinin pahalı oluşu, üretim işleminin güç oluşu, özellikle daha sonraki yıllarda gündeme gelen HIV/AIDS olguları nedeniyle oluşan güvensizlik, kısa sürede geliştirilen rekombinant aşıların aktif olarak kullanılmasına yol açmıştır (4,6,11,12,19,20).

Günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Rekombinasyon teknolojisi ile elde edilen aşılar iki grup olup maya kökenli aşılar maya hücrelerinden, memeli hücresinden yararlanılarak üretilen aşılar ise fare over hücresinden (chinese hamster ovarian cell) yararlanmak suretiyle elde edilmektedir. Bu yüzey antijeni (S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, genel olarak HBV majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (genellikle *Saccharomyces cerevisia* denen ekmek mayalamada kullanılan bir çeşit maya mantarı veya *Hansenula polymorpha*)

kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Maya hücrelerindeki bu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) çeşitli fiziko-kimyasal işlemlerle saflaştırılır. Kimyasal bir işlem olmaksızın HBsAg ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüştürülür. Bu parçacıklar glikozilleşmemiş HBsAg polipeptidlerini ve başlıca fosfolipidlerden oluşan bir lipid matriksi taşırlar. Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılarda hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarna göre çok daha avantajlı ve güvenilirlerdir (20,21).

HBV aşılarda üretiminde *S. cerevisiae*'nin yanı sıra metitotrofik maya olan *H. polymorpha*'nın daha üstün ekspresyon özelliği olduğu belirlenmiş ve birçok HBV aşısında kullanılmaya başlanmıştır (22). Rekombinasyon teknolojisi ile üretilen aşılardan bazıları da maya hücresi yerine memeli hücresi (fare over hücresi) kullanılarak üretilmektedir (23). Son zamanlarda nanoemulsion teknolojisi ile geliştirilen HBV aşılarda ve farklı teknolojilerle geliştirilen aşı çalışmaları yapılmaktadır (24-26).

Hepatit B Aşılarının Etkinliği

Dünya genelinde çok sayıda rekombinan aşı bulunmakta olup bu aşılarda ilgili olarak yapılmış sayısız çalışmada hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça etkin ve güvenilir oldukları gösterilmiştir (27-31).

Kombine Aşılar

Hepatit A ve B aşılarını birlikte içeren kombine aşılar da bulunmaktadır (Twinrix-GlaxoSmithKline, HEP-A+B-in-VAC). Twinrix ile ilgili olarak FDA 2007 yılında alternatif bir uygulama şemasını daha onaylamıştır. Bu uygulamada 0,7 ve 21-31 günlerde üç aşı yapıp 12. ayda da bir doz rapel yapılmaktadır. Aşılar arasındaki süre uzamışsa kalındığı yerden devam edilmekte, tekrar başlanması gerekmemektedir. Bu hızlı aşılama şeması, özellikle endemik bölgelere seyahate çıkmak üzere olan seronegatif bireyler için önerilmektedir. DTaP+hepatit B + inaktive polio aşılarını içeren beşli kombine aşının yanısıra (Pediarix) HBV ile başka aşıların kombine formları da (Comvax:Hib+HBV kombine aşısı) mevcuttur (32-34).

Hepatit B Aşı Şeması

Hepatit B aşısı ile ilgili olarak yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0,1,6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde şema 0,1,2,12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün HBV aşı programı önerileri 0,1,6'ncı ay, 0,1,12'inci ay; ya da 0,1,2,12'inci ay şeklindedir ve universal aşılamada yaygın olarak kullanılan şema 0,1,6 ay şemasıdır (1,7).

Ayrıca 0,10, 21. günde ve 0,7,28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da özellikle bazı özel gruplarda kullanılabilir.

Aşı dozu çocuklarda 10 mcg, erişkinlerde ise 20 mcg'dır. Bununla birlikte bazı aşıların yapılan çalışmalara dayalı olarak farklı doz önerileri olabilmektedir. Örneğin Recombivax isimli aşının (ülkemizde HB vax pro-Merck Sharp&Dohme) çocuk dozu 5 mcg, erişkin dozu ise 10 mcg olarak onay almıştır. Yine GenHevac B

isimli aşının sadece 20 mcg'lık dozu bulunmaktadır ve üretici firma çocuk ve erişkinlere aynı dozu önermektedir. Bu nedenle aşı uygulanırken bu özelliklere dikkat edilmeli ve üreticilerinin ruhsat aldıkları forma göre yaptıkları önerilere uyulmalıdır.

Yenidoğan bebeklerle ilgili olarak doğum ağırlığı 2000 gm'dan düşük olanlarda HBV yanıtı düşük olduğundan eğer anne HBsAg negatifse aşının bebek miyad oluncaya kadar (1. ay sonuna) ertelenmesi ya da bu bebeklere yapılan ilk dozun sayılmayıp toplam dört doz aşı yapılması önerilmektedir (1,7,9-12).

Temas öncesi HBV aşılması

Erişkin yaş grubunda 0,1,6 aylarda yapılan üç doz aşılamaya 40 yaş altı sağlıklı erişkinlerde birinci dozdan sonra %30-55, ikinci dozdan sonra %75, üçüncü dozdan sonra da %90'dan fazla oranda koruyucu antiHBs yanıtı oluşmaktadır (10-12). Altmış yaşından sonra aşılanan kişilerde antiHBs yanıtı genellikle %75 civarında kalmaktadır. Yaşın yanı sıra sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler ve immün baskılanma gibi konağa ait diğer faktörler de aşı yanıtını azaltmaktadır (11,12,35,36).

Klasik aşı şemasına alternatif aşı şemaları (örneğin 0, 1, 4 ay veya 0, 2, 4 ay) ile yapılan aşılamalar da 0,1,6 ay şemasına benzer antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (7,9-12).

Aşı Aralıkları

Aşı şemasında ilk iki aşı arasında dört hafta aralık olmalı, üçüncü doz ikinci dozdan 4-6 ay sonra yapılmalıdır. Hızlandırılmış aşı şeması gerekirse ilk iki doz arasındaki aralık dört hafta; ikinci ve üçüncü doz arasındaki aralık ise sekiz hafta olmalıdır. Bununla birlikte ilk dozla üçüncü doz arasındaki aralık 16 haftadan kısa olmamalıdır. Dozlar atlanırsa tekrar başlamak gerekmez, kalınan yerden devam edilir (1,7,8-12).

İlk iki doz arasındaki aralığın artırılmasının immünojenite üzerine etkisi veya son antikor konsantrasyonu üzerine etkisi çok düşüktür. Üçüncü doz aşı özellikle rapel doz gibi etki gösterir ve maksimum düzeyde uzun süreli korunmayı sağlar. İkinci ve üçüncü doz arasındaki sürenin uzaması son antikor düzeyinin daha yüksek olmasına yol açmaktadır, ancak son dozun fazla geciktirilmesi risk altındaki kişinin enfekte olması riskini artırabilir (10-12). Aşılamaya farklı firmalara ait aşılarla başlanıp devam edilmesinin immünojenite üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır (10-12,37).

HBV Aşısı Yapılma Yeri ve Uygulama Şekli

HBV aşısı iki yaş altı bebeklerde bacak ön yan yüzüne, erişkinlerde ise deltoid kasa intramuskuler (kas içi) yolla uygulanmalı, enjektör dik açı ile batırılmalıdır. HBV aşısı, düşük immün yanıtı yol açması nedeniyle gluteal bölgeye ve intradermal yolla yapılmamalıdır. Bazı çalışmalarda sağlık çalışanlarına ekonomik olması amacıyla düşük dozda intradermal aşı uygulamasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır ancak IM yolla etkinlik daha fazla bulunmuştur. Aşı yapılırken kullanılan iğnenin uzunluğu da en az aşı yapılan yer kadar önemlidir. İğne uzunluğunun yenidoğanlarda 5/8" (16 mm) ve üzeri; 1-12 ay arası bebeklerde 1" (25 mm); 12 ay-2 yaş arası çocuklarda 5/8" (16-25 mm) veya 1"-1 1/4" (25-32 mm); 3-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda ise 1"-1 1/4" (25-32 mm) olması gerekmektedir. Erişkinlerde ise iğne uzunluğu kiloya göre değişmekte olup 60 kg'ın altındaki erkek ve kadınlarda 1" (25 mm); 60-90 kg arası kadınlarla 60-118 kg arasındaki erkeklerde

1"-1 ½" (25-38 mm); 90 kg in üzerindeki kadınlar ve 118 kg in üzerindeki erkeklerde ise 1 ½ "(38 mm) olmalıdır (7,10-12,14,38,39).

HBV Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

HBV enfeksiyonuyla ilgili hayvan modelleri olmayışı, HBV enfeksiyonunun önlenmesi için gerekli antikor konsantrasyonunun kesin olarak belirlenmesini olanaksızlaştırmaktadır. Bununla birlikte aşı sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 mIU/ml nin üzerinde olması gerektiği, antikor titresi bir kez 10 mIU/ml'nin üzerine çıktıktan sonra bu değer in altına düşse ve saptanamayacak duruma gelse bile, hepatit B enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun devam ettiği bildirilmektedir. Virüsle daha sonra tekrar karşılaşıldığında immün sisteme ait bellek hücreleri tarafından antijenik yapı tanınmakta ve kişi aktif şekilde hasta olmamakta; vücuda giren virüs, antikor yapımını uyarmaktadır. Bu anlamda, daha önceleri her 5-10 yılda bir rapel doz yapılması öngörülmekteyse de primer aşılama on yıl sonra bile çok düşük titrede antikor yanıtı olan kişilerin virüsle karşılaştığında yeterli antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (40,41). Yüksek risk altındaki erişkinlerle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda immün sisteminde sorun olmayan kişilerde aşıdan yıllar sonra antiHBs yanıtı çok düşük veya saptanamaz düzeyde olsa bile uzun süreli koruyuculuk sağladığı; virüsle karşılaşma durumunda klinik hastalık veya taşıyıcılık durumunun gelişmediği gözlenmiş, bu kişilerin rapel aşı dozuna oldukça iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (9,11,12,40-42).

Dünya Sağlık Örgütü uygun şekilde yapılmış hepatit B aşılamasından sonra rapel doza gerek olmadığını bildirmektedir (43). Avrupa Hepatit B Uzlaşma Grubu'nun (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity) önerileri de aşıları tam olan ve immün sistemde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek olmadığı yönündedir (44). Sonuç olarak immün sisteminde sorun olmayan kişilere rapel doz gerekmemekte, zamanla antiHBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inse bile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır.

Yenidoğan döneminde aşılanan bebeklerin izlemleri yapıp daha büyük yaşlarda antiHBs yanıtları kontrol edildiğinde ilk beş yılda koruyuculuğun yüksek oranda devam ettiği, bu nedenle yaşamın ilk 5-7 yılında rapel doza gerek olmadığı ancak daha sonraki tarihlerde bazı olgularda antikor titrelerinin azaldığı ya da saptanamayacak düzeye inebildiği ve bu nedenle izlenmelerinin uygun olduğu, fakat bu olguların da büyük çoğunluğunun rapel doza yanıt verdikleri bildirilmektedir (45,46).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda da doğumda yapılan aşılamadan sonra zaman içinde antiHBs yanıtının azaldığı ve rapel doz gerekebileceği bildirilmektedir (47-52).

Tayvan'da universal HBV aşılmasının uzun vadeli sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada aşı yanıtınsızlığındaki birinci etkenin annedeki HBsAg pozitifliği olduğu ve esas olarak bu sorunun çözülmesi gerektiği bildirilmektedir (53). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda HBsAg pozitifliği saptanan çocuk olguların çoğunun annelerinin de taşıyıcı olduğunun saptanmış olması da bu görüşü destekler niteliktedir.

Tekrar Aşılamaya Yanıt

Rutin aşılamadan sonra antikor araştırılması önerilmemekle birlikte immün durumunun bilinmesi istenen sağlık çalışanı veya

güvenlik çalışanlarında; hemodiyaliz hastalarında; HIV pozitif kişilerde, diğer immün süpresif kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri ile enjektörlerini paylaşan kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin yakın aile bireylerinde aşı sonrası antikor yönünden tetkik edilmesi önerilmektedir. Toplam üç doz primer aşılama yanıt vermeyen kişilere ek bir doz uygulandığında %25-50 oranında yanıt gelişirken üç doz daha aşı yapıldığında %44-100 oranında yanıt gelişmektedir (4,9,11,12,54-56).

İmmün Hafıza

Aşıya bağlı korunmanın devam etme mekanizmasının immün hafızanın korunması ve antijen spesifik B ve T lenfositlerin klonlarının farklılaşması olduğu düşünülmektedir. Aşılananlarda immün hafızanın doğrudan ölçülmesi henüz mümkün olmamakla beraber saptanan bu veriler HBV ile temas olduğunda immün hafızanın yanıt oluşturduğunu göstermektedir (41,44,57).

Aşılı kişilerde antiHBc veya HBV-DNA varlığı ile belirlenen dökümanite edilmiş breakthrough (virolojik kırılma enfeksiyonlar az sayıda kişide gözlenmiş olup bu enfeksiyonlar ılımlı ve asemptomatik seyretmiş, kronik HBV enfeksiyonu gelişimi ise sadece sınırlı sayıda taşıyıcı anne bebeğinde gözlenmiş, immün sistemi sağlam olan erişkinlerde bu durum görülmemiştir (88). İmmün baskılı kişilerin HBV aşılmasından sonraki immün hafızanın süresine ilişkin sınırlı sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte koruyucu antiHBs düzeyleri devam eden immün süprese kişiler arasında klinik olarak belirgin HBV enfeksiyonu saptanmamıştır. Uzun süreli çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde antiHBs titresinin <10 mIU/mL'nin altına düşmesini takiben ılımlı ve asemptomatik seyreden breakthrough enfeksiyonlar bildirilmiştir (7,10,11,41).

Aşı Yanıtınsızlığı

Primer HBV aşılamasından sonra oluşan antikor düzeyi ilk yıl içinde hızla, daha sonra daha yavaş şekilde azalır. Primer aşılamadan sonra antikor yanıtı >10 mIU/mL'den yüksek olan genç erişkinlerin %17-50'sinde aşılamadan 10-15 yıl sonra antiHBs kaybına bağlı olarak düşük veya saptanamayacak düzeyde antikor yanıtı kalır. Çocuklarda hepatit B aşılarına anti HBs yanıtı oldukça iyi olup bu oran %95-99'a ulaşmaktadır; bununla birlikte zaman zaman erişkinler arasında anti HBs yanıtınsızlığı görülebilmektedir. Kullanımdaki aşılarla yapılan değişik çalışmalarda HBV aşı uygulanan kişilerde %15 oranında immün yanıt oluşmayabildiği bildirilmiştir. Bu kişilerde sigara içme, obesite, cinsiyet (erkek olma), 40 yaşın üzerinde olma gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca aşının soğuk zincir kurallarına uymadan saklanmış olması, uygun teknikle yapılmamış olması, aşı şemasına uyulmaması gibi faktörler de aşı yanıtınsızlığında önemli rol oynamaktadır. Bu durumdaki kişilerde öncelikle aşı öncesi HBV göstergelerinin bakılıp bakılmadığı kontrol edilmeli (eğer kişi taşıyıcı ise ve bu durumunu bilmeden aşılanmışsa antiHBs oluşmayacaktır); eğer önceki tetkiklerinde HBV göstergeleri negatif ise bir doz aşı yapıp bir ay sonra tekrar anti HBs yanıtı bakılmalıdır (1,7,11,12).

Aşıya yanıt vermeyenlere bir doz aşı yapıldığında %15-25, üç doz aşı yapıldığında ise %30-50 oranında yanıt alınmaktadır. İlk seri aşılamaya yanıt vermeyenlere 0,1,6 ay veya 0, 1, 4 ay şemasıyla ikinci seri aşılamaya yapılır. Uygun yere uygun şemayla yapılan iki seri aşılamaya (toplam altı doz aşı) rağmen %5

oranında saptanabilir antiHBs yanıtı oluşmayan kişiler bulunmaktadır. Bazı kişilerde antiHBs yanıtı başlangıçta oluşmakta ama düşük düzeyde olup rutin serolojik tetkiklerle saptanamamaktadır; yine bazı kişilerde oluşan antiHBs çabuk yıkılmakta ve serumdan erken kaybolmaktadır. Bu kişiler düşük yanıtı kabul edilmektedir. Bazen de kişi hepatit B taşıyıcısı olmakta (occult HBV enfeksiyonu) ama HBsAg düzeyi rutin tetkiklerde saptanamayacak kadar düşük olmaktadır. Bu nedenle aşıya yanıt vermeyen bu kişilere HBsAg, ayrıca gerekirse ALT ve HBV-DNA bakılması önerilmektedir. Sonuç olarak; yapılan iki seri aşıya rağmen koruyucu (saptanabilir) antiHBs oluşmayan, ancak HBsAg negatif olan kişiler HBV enfeksiyonuna duyarlı olarak kabul edilir ve herhangi bir şekilde HBV şüpheli kanla temas veya yaralanma olduğunda aşı ile birlikte HBIG uygulanması gerekir (7,11,12).

Gerçek aşı yanıtızlığını saptayabilmek için altıncı doz aşı yapıldıktan sonra antiHBs tetkikinin 1-2 ay arayla tekrarlanması önerilmektedir. Bu konudaki daha az maliyetli bir başka öneri ise başlangıçta yapılan ilk aşı serisi tamamlandıktan sonra yapılan tetkikte antiHBs oluşmamışsa tek doz aşı yapıp dört hafta sonra antiHBs bakılması ve pozitif çıkarsa kişinin önceki aşılmasının yeterli olduğu gözlenerek diğer aşılardan ve ileri tetkiklerin yapılmaması şeklindedir. Eğer bu tetkikte kişide antiHBs yine negatif çıkarsa o zaman diğer iki aşının da yapılarak şemanın tamamlanması uygun olacaktır (7,10-12).

Universal Aşının Etkinliği

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği universal HBV aşılması halen 200'e yakın ülkede uygulanmakta olup yenidoğan ve bebek HBV aşılama programları global HBV insidansını azaltmada oldukça önemli ve etkili bir stratejidir. Toplum bazlı çalışmalarda HBV aşı programının yoğun bir şekilde uygulandığı toplumlarda iki dekat sonra yeni HBV enfeksiyonunun elimine olduğu gösterilmiştir (1,58).

Universal HBV aşılmasının esas amacı, annelerin HBsAg durumlarının bilinmediği koşullarda bebeklerin erken dönemde aşılması ve virüsle temasın önlenmesidir. Yapılan değişik çalışmalarda universal hepatit B aşılmasıyla ilgili oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir (47,59-62).

Ülkemizde yapılan ve universal HBV aşılması öncesi ve sonrasında doğmuş olan çocuklarda HBV seroprevalansını saptamaya yönelik geniş kapsamlı bir çalışmada ilköğretim okullarında okuyan, 1996-1999 yılları arasında doğmuş olan öğrenciler çalışmaya dahil edilmiş olup ulusal HBV aşılmasının başlamasıyla birlikte HBV'ye karşı koruyucu antikor varlığı ileri derecede anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Tanımlayıcı kesitsel bir saha araştırması olan bu çalışmada çocuklardaki HBsAg pozitifliği 1996, 1997, 1998 ve 1999 doğumlu çocuklarda sırasıyla %1,7, %1,5, %1,1 ve %0,8 olarak saptanmıştır. Çocuklarda HbsAg pozitifliğine etki eden faktörlerle ilgili olarak yapılan logistik regresyon analizi sonucunda ise universal aşı öncesi doğmuş olmak aşı uygulanan dönemde doğmuş olmaya göre 4,01 kat (%95 GA: 3,19-5,05); düşük sosyoekonomik düzeyde olmak orta veya yüksek sosyoekonomik düzeyde yaşıyor olmaya göre 4,25 kat (%95 GA: 3,36-5,36) riskli bulunmuştur.

Aşının Saklanması

HBV aşısının özellikle donmaya karşı çok hassas olduğu ve etkinliğini yitirdiği bilinmektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan yeni bir çalışmada HBV aşısı değişik ısı derecelerinde farklı sürelerde tutarak aşı içeriğindeki değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmada HBV aşısı 0 °C ile -20 °C arasında olmak üzere 1 saatten 1 haftaya kadar kalan sürelerde tutulmuştur. Bir kez veya tekrarlayan şekilde aşının -10 °C ve daha düşük ısıda tutulmasıyla adjuvan-antijen partikül agregatları oluştuğu, antijende yapısal hasar meydana geldiği ve fare deneylerinde aşının immünojenitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Aşıdaki hasar, donma süresinin uzunluğu, düşük ısı ve donma periyodlarının sıklığı ile yakın ilişkili bulunmuştur. Adjuvan olarak alüminyum tuzu içeren aşılarda saklanma ısısı 2-8 derece arasındadır, bu da soğuk zincir kullanımını gerektirir. Ancak HBV aşısının dondurulması da etkinliğini ortadan kaldırır ve aşının imha edilmesini gerektirir. Bu nedenle donmaya dayanıklı aşı geliştirme çalışmaları sürmektedir (63,64).

HBV aşısının saklanması ve nakli ile ilgili olarak soğuk zincir kurallarına kesinlikle uyulmalıdır. Aşılarda genel prensiplere uygun olarak buzdolabının orta rafında saklanmalı, kesinlikle buzlukta dondurulmamalı ayrıca buzdolabı kapağına aşı konulmamalıdır. Bir yerden bir yere aşı nakledileceği zaman da mesafe ne kadar kısa olursa olsun mutlaka buz aküsü üzerinde nakledilmelidir. Ancak bu nakil sırasında da aşı kesinlikle buz aküsü ile doğrudan temas ettirilmemelidir, aksi takdirde aşı donabilir ve etkinliğini kaybedebilir. Bu nedenle aşının direkt olarak buzla veya buz aküsüyle temas etmemesi için aşı mutlaka kutusunda bulundurulmalı veya kalın bir kağıda/kartona sarılmalıdır (9-12,18).

HBV Aşısı Yapılmadan Önce Test Yapılmalı mıdır ?

HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde aşı öncesi test önerilmektedir. Bu kesimde test yapılması hem fiyat etkindir hem de yüksek riskli ya da virüsle karşılaşmış ve belki de tedavi olması gereken kişileri saptamak açısından da önemlidir. HBV prevalansının düşük olduğu ABD'de ve diğer bazı gelişmiş ülkelerde daha önceleri aşılama öncesi rutin tetkik, maliyet-etkin olmadığı için önerilmemekten günümüzde tedavide kullanılan farklı ilaçlar mevcut olduğu için son zamanlarda yapılan yeni önerilerde kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan kişileri saptayabilmek amacıyla aşı öncesi tetkik önerilmektedir (7,12).

Aşı Sonrası Test Gerekli midir ?

İmmün sisteminde sorun olmayan kişiler için aşı sonrası test yapılması önerilmemektedir. Ancak bazı risk gruplarına aşı sonrası test yapılması önerilmektedir. Bunlar başlıca; HBsAg pozitif anneden doğan bebekler, Kan ve vücut sıvılarıyla derimukoza teması riski olan sağlık çalışanları ve bu tür işlerde çalışan diğer çalışanlar, Kronik hemodiyaliz hastaları, HIV pozitifler, diğer immün süpresif kişiler (hemopoetik stem cell nakli yapılanlar, kemoterapi alanlar), Kronik HBV'li kişilerin seks partnerleri şeklindedir (9-12).

Eğer aşı sonrası test gerekiyorsa aşı şeması tamamlandıktan yani son doz aşıdan 1-2 ay sonra yapılmalıdır.

HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde üç veya gerekiyorsa daha fazla aşı tamamlandıktan 1-2 ay sonra tetkik yapılması yaklaşık olarak 9-18 ay civarında olabilir, bu da genellikle bebeğin bir sonraki randevusuna denk gelmektedir. HBIG yapıldıktan sonra geç HBV enfeksiyonu gelişip gelişmediğini saptayabilmek için testin dokuzuncu aydan önce yapılmaması ve ayrıca son aşıdan sonraki dört haftadan erken yapılmaması önerilmektedir.

Farklı Aşı Dozlarına ve Farklı Aşı Şemalarına Gerekisim

İmmün sistemi normal olan kişilere göre hemodiyaliz hastalarında standart dozda aşı sonrası koruyucu antikor yanıtı daha düşük olup %67-86 civarındadır. Hemodiyaliz hastalarında normal aşı şeması ile çift doz (40 mcg) aşı uygulanmaktadır ama buna rağmen yeterli koruyucu yanıt saptanamayabilir, bu nedenle bu kişilere aşı sonrası antiHBs bakıldıktan sonra antiHBs<10 mIU/mL bulunursa rapel doz gerekebilir (65). İmmün süpresif kişilerde (HIV pozitifler, diğer immün süpresif kişiler kemik iliği nakli yapılanlar, kemoterapi alanlar) rapel durumu tam olarak tanımlanmamıştır. Bu kişilerde de antiHBs'nin <10 mIU/mL düşmesi halinde HBV ile karşılaşma riskinin devam edip etmeyeşine göre rapel yapmaya karar verilir (66,67). Diğer immün süpresif kişilerde de aşıya yanıt daha azdır. Aşı dozunun değiştirilmesi örneğin çift doz aşı yapılması yanıtı artırılabilir (67). Bununla birlikte alternatif aşı şemalarıyla ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Temas Sonrası Profilaksi

Önceden aşılanmış olan ama temas sırasında saptanabilir antiHBs titresi bulunmayan kişilerde en azından 20 yıl boyunca kronik HBV enfeksiyonu gelişmediğini gösteren sağlam kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle bağışıklık sistemi normal olan ve aşı sonrası testte HBV aşısına yanıt verdiği saptanan (>10 mIU/mL) kişilerde HBV ile temastan sonra pasif veya aktif profilaksiye ve antiHBs bakılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir (9-12).

HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumda yapılması gereken immün profilaksi

HBV aşılmasının tüm yenidoğanlara hastaneden taburcu olmadan önce yapılması önerilmektedir. Annede HBsAg pozitifse doğumda ilk 6-12 saat içinde bacak kasına ön yan yüze 10 mcg HBV aşısı ve 100 IU (0,5 mL) hepatit B immün globulin (HBIG) kas içi olarak uygulanır. Kullanılacak iğne uzunluğu 1" (25 mm) olmalıdır (10-12,38,39,68). Şayet annenin HBV durumu bilinmiyorsa 12 saat içinde HBV aşısı yapılır, bu arada annenin HBsAg durumuna bakılır ve eğer HBsAg pozitif çıkarsa en geç bir hafta içinde HBIG yapılır. Doğum ağırlığı 2,000 gramdan düşük olan prematür bebeklerde annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa HBV aşısı ilk 12 saat içinde yapılmalıdır. Eğer annenin HBsAg durumu 12 saat içinde belirlenememişse ve annenin HBsAg pozitif olma olasılığı varsa HBIG de yapılır. Ancak uygulamada bu bebeklere yapılan HBV aşısının ilk dozu yok sayılır ve bebeklere toplam dört aşı yapılır. Doğumdaki aşılama şeması monovalan (tekli) veya kombine aşılama şeklinde sürdürülebilir. İkinci aşı 1-2 aylık olunca yapılır, son doz 24 haftadan önce yapılmamalıdır. Annede HBsAg pozitifse bebeğin üç aşısı tamamlandıktan sonra 9-18 aylık iken bebeğe HBsAg ve antiHBs bakılmalıdır. Doğumdan sonra kombine HBV aşısı yapılmışsa dört doz HBV aşısı yapılabilir. Eğer doğumda monovalan HBV aşısı yapılmışsa dördüncü doz gerekli değildir (7-12).

Diğer tüm temas sonrası uygulamalarda HBIG dozu 0.06 mL/kg dır. Daha büyük çocuk ve erişkinlerde uygulama yeri deltoid kas veya gluteal kas olabilir. Bu kişilerde de kişinin yaş grubuna ve kilosuna göre uygun iğne ucu kullanılmalıdır. HBIG 2-8° C'de saklanmalı ve dondurulmamalıdır. HBIG uygulanması kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi canlı atenue aşılarla yanıtı inhibe edebileceği için HBIG uygulandıktan sonra en az üç ay bu aşılar uygulanmamalıdır (11,12).

Hızlı Aşılama ile İlgili Çalışmalar

HBV aşılmasında klasik aşı şeması 0,1,6'nci aylarda üç doz veya 0,1,2,12. aylarda dört doz şeklinde uygulanmaktadır. Bununla birlikte yakın bir tarihte HBV'nin endemik olduğu yerlere seyahat edecek kişilere, aşı şeması düzensiz uygulanmış olanlara veya hızlı şekilde antikor yanıtı oluşması istenen kişilere 0,7,21'inci, 0,7,28'inci günlerde veya 0,10,21'inci günlerde üç doz aşı uygulanması ve 12. ayda da rapel doz yapılması şeklinde çalışmalar yapılmış olup oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir (69-72).

Aşı güvenilirliği, Aşı reaksiyonları, Yan etkiler

HBV aşısı bebek, çocuk, adolesan ve erişkinler için oldukça güvenilir bir aşıdır. ABD'de 1982'den beri yaklaşık 70 milyondan fazla adolesan ve erişkinle 50 milyonu aşkın bebek ve çocuğa bir veya daha fazla doz HBV aşısı uygulanmıştır. HBV aşısına bağlı olarak en sık gözlenen yan etkiler çocuklarda %3-9, erişkinlerde %13-29 oranında görülen aşı yerinde ağrıdır. Halsizlik, baş ağrısı, huzursuzluk gibi ılımlı sistemik yan etkiler çocuklarda %0-20, erişkinlerde ise %11-17 oranında bildirilmektedir. Ateş (>37,7 °C) çocuklarda %0,4-6,4, erişkinlerde ise %1 oranında görülmektedir. Bunların yanı sıra oldukça düşük oranda bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, karaciğer enzim anormalliyi, artralji, myalji, döküntü, kaşıntı, ürtiker görülebilmektedir. Sonuç olarak en sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı (%3-29) ve yüksek ateş (%1-6) dir. Bununla birlikte plasebo kontrollü çalışmalarda bu yan etkiler plasebo alanlara göre daha yüksek oranda bildirilmemiştir. Ciddi sistemik yan etkiler ve alerjik reaksiyon görülme oranı son derece düşüktür. Aşı komponentlerinden birine ciddi alerji gelişmiş olması sonraki aşıların yapılması açısından kontrendikasyon oluşturur. Orta veya ağır derecede sistemik hastalığı olan kişilerin aşılması iyileşinceye kadar ertelenmelidir (73-76).

CDC ve FDA HBV aşısının ve diğer aşıların yan etkilerini kayıt sistemi ile (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System) izlemektedir (77). HBV aşısı ile anaflaksi arasındaki ilişki incelendiğinde 1,1 milyon aşılda bir vaka olarak belirlenmiştir. Anaflaksi, HBV aşısı yapıldıktan sonra iki farklı şekilde görülebilir. Buna göre ya aşıdan sonraki ilk dört saat içinde dermatolojik bulgular ve/veya solunum sistemi ile ilgili semptomlar ortaya çıkmakta veya aşıdan 4-12 saat sonra dermatolojik ve/veya solunum sistemiyle ilgili semptomlar ortaya çıkmaktadır (73-77).

Az sayıda yayında HBV aşısı sonrası kronik halsizlik sendromu, nörolojik bozukluklar (lökensefalit, optik nörit, transverse myelit), romatoid artrit, tip 1 diyabet ve otoimmün hastalıklar görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte HBV aşısı ile bu durumların ve diğer kronik hastalıkların nedensellik ilişkisi olduğunu gösteren kanıt yoktur. Bazı nadir olgularda aşının saç

dökülmesini tetikleyebileceği bildirilmiş olmakla birlikte toplum bazlı çalışmalarda aşı ile alopesi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (73,74,77). HBV aşısının santral sinir sistemi demyelinizasyonuna yol açtığı ve multipl skleroz oluşturduğu yada alevlendirdiğini bildiren bazı çalışmalar olmakla birlikte yapılan çok sayıda geniş kapsamlı toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalar HBV aşısının multipl skleroz gelişme riskini ya da alevlenmesini arttırmadığını ve arada bir nedensellik ilişkisi bulunmadığı düşündürmektedir. Bu nedenle de bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmektedir (73-79).Erişkinlerdeki aşı yan etkilerinin kayıtlarının (VAERS) değerlendirildiği bir çalışmada 1991-2000 yılları arasında aşılanan erişkinlerin 1997-2000 yılları arasındaki aşı yan etki kayıtları incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda HBV aşısına bağlı yan etkiler konusunda herhangi bir bilimsel kanıt sağlanamamış olup yine de aşı uygulanacak kişilerin hekimler tarafından bu konularla ilgili olarak bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (80). Sonuç olarak az sayıda kişinin dahil edildiği farklı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmekle birlikte geniş kapsamlı toplum tabanlı çalışmalarda HBV aşısının multipl skleroz gelişme riskini ya da alevlenmesini arttırmadığı ve nedensellik ilişkisi kurulamadığı bildirilmektedir (81,82).

Guillain-Barré sendromu (GBS) açısından değerlendirildiğinde bir veya daha fazla doz HBV aşısı uygulanan 2.5 milyon erişkin arasında GBS oranının aşı yapılmayanlara göre artış göstermediği belirlenmiş ve GBS ile HBV aşısı arasında kabul ettirici yada reddettirici bir ilişki saptanamadığı belirtilmiştir (77).

HBV aşısının gebelere uygulanması ile ilgili geniş kapsamlı prospektif çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte 20 yıldan fazla bir süredir gebelik sırasında HBV aşısı uygulanmış kişilerin bebeklerinde HBV aşısının yol açtığı herhangi bir anomali ya da sorun gözlenmemiştir. Ayrıca eğer bir gebe HBV ile gebelikte karşılaşır ve enfekte olursa ciddi bir hastalık tablosu geliştirebilir ve bebeği de HBV ile enfekte olup kronikleşmeye gidebilmektedir. Bu nedenle ve ayrıca aşı canlı virüs içermediği için gerektiğinde gebelikte uygulanabilir (12,83).

Kontrendikasyonlar

HBV aşısı mayaya veya aşı komponentlerinden herhangi birine hipersensitivite durumlarında kontrendikedir. Teorik olarak rekombinan HBV aşılarının çoğunun içeriğinde yer alan *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası)'na alerji olmasının aşya karşı alerjik reaksiyon oluşturma riski olmasına rağmen maya alerjisi olduğu halde aşılanan kişilerde aşı sonrası alerjiye bağlı yan etki oluştuğunu gösteren bir kanıt yoktur (77).

Gebelik ya da emzirme aşı için kontrendikasyon değildir. Gebeye HBV aşısı yapıldığında fetüste ek bir risk oluşmadığını gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Şu anda mevcut olan HBV aşıları canlı virüs içermediğinden fetüs için risk oluşturmamaktadır (12,20,83).

Kronik HBV'li olgulara HBV aşısı yapılması konusunda çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde HBV aşılmasının kronik HBV enfeksiyonu seyrine olumlu bir katkısı (HBV-DNA negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonu açısından yada antiHBS gelişimi) ve ek bir yararı gösterilmemiştir; bununla birlikte ek bir zarar oluşturduğu da gösterilmemiştir (219,220). Bu nedenle HBsAg pozitif olgulara HBV aşısı yapılması önerilmemektedir.

HBV Aşılmasında Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Hepatit B aşılı tüm dünyada 30 yıldan beri kullanılmakta olup şimdiye dek belirgin bir yan etkileri ya da ciddi komplikasyonları gösterilmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelerde her yenidoğan bebeğin aşılanmasını önermektedir ve birçok ülkede bu uygulama yapılmaktadır. Aşıların yapılmaması durumunda gelişebilecek kronik aktif hepatit, siroz, karaciğer karsinomu gibi komplikasyonlar ve bunların tetkik ve sağaltım maliyetleri göz önüne alındığında hepatit B aşılmasının önemi tartışılmazdır (86).

HBV aşısının ilk lisans aldığı 1982 yılından beri yenidoğan bebeklerin yanısıra HBV için risk altında olan erişkinlere de ACIP tarafından aşı önerilmektedir. Ancak, bu öneri ABD gibi gelişmiş ülkelerde bile tam olarak yaygınlaşmamıştır ve risk altındaki erişkinlerin aşılanma oranları düşük kalmıştır. 1990'lı yılların başlarında bu nedenle ek aşılama stratejileri önerilmesi ihtiyacı oluşmuştur ve ulusal strateji olarak erişkin aşılamasına ağırlık verilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte ABD de hala erişkin HBV aşılması sağlık kuruluşlarında rutin olarak uygulanmamakta ve erişkinler HBV için aşılanmamış olarak kalmaktadır. Rutin universal HBV aşılması yapılmasına ve risk altındaki erişkinlerin aşılanmasına rağmen halen ABD de 1.25 milyon kişi kronik HBV hastasıdır ve bakım- izlem merkezlerine ihtiyaçları vardır. Yapılan bir değerlendirmeye göre ABD'de 1983-2000 yılları arasında yaklaşık 3 milyon erişkin HBV ile enfekte olmuştur ve bunların 1.6 milyonu önlenebilir vakalardır. Yüksek riskli kişiler tüm yeni HBV enfeksiyonu olgularının %75'ini oluşturmaktadır ve bu kişilerin aşılanmamış olmasının maliyeti oldukça yüksektir (47).

Global olarak hepatit B hastalığının yükünü ve aşılamanın önemini tahmin etmeye yönelik bir matematik model 2000 yılında Goldstein ST ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş ve hesaplamalar yapılmıştır. Bu hesaplama göre 2000 yılında dünya genelinde 40 000'i (%6) akut HBV, 580 000'i (%94) HBV'ye bağlı komplikasyonlar olmak üzere 620 000 kişi yaşamını kaybetmiştir. Yapılan matematik modellemeye göre eğer 2000 yılındaki doğum kohortu izlenmiş olsaydı ve bu kişiler hiç aşılanmamış olsaydı dünya genelinde bu kişilerin 64. 8 milyon'u HBV ile enfekte olacaktı ve bu kişilerin de 1.4 milyonu HBV nedeniyle yaşamını kaybedecekti. Eğer enfeksiyon etkeni ile karşılaşma perinatal dönemde olsaydı ölüm %21, <5 yaş olsaydı %48, >5 yaş olsaydı %31 olacaktı. Bu hesaplama HBV aşısının etkinliğini gösterme açısından oldukça anlamlıdır. Yine yapılan hesaplamalara göre rutin yenidoğan aşılamasında %90'a ulaşılması sonucunda dünya genelinde HBV'ye bağlı ölümler %84 oranında önlenebilecektir (87).

Avrupa'daki ülkelerin HBV aşılama politikaları, bildirim sistemlerini, aşı oranlarını içeren ve hepatit A ve B enfeksiyonlarından korunmayı hedefleyen ve ülkemizin de yer aldığı çalışma grubu Eurohep.net tarafından son zamanlarda özellikle göçlere bağlı olarak Avrupa ülkelerinde HBV enfeksiyonunun sorun oluşturduğu bildirilmekte ve henüz HBV aşılmasını rutine koymamış olan ülkelerin bu uygulamaya en kısa zamanda geçmesi gerektiği konusunda uyarıda bulunmaktadır (88,89).

Avrupa'da her yıl HBV enfeksiyonuna bağlı 22.000 ölüm olmaktadır. DSÖ'nün universal aşı uygulaması önerisine rağmen Danimarka, Finlandiya, Hollanda, İzlanda, İsveç, Norveç ve İngiltere sadece risk grubu aşılmasını uygulamaktadır. Ancak bu ülkelere endemik bölgelerden göçlerin olması, IV ilaç kullanımı, dövme-piercing kullanımı gibi nedenlerle artık bu ülkelerde de universal aşılama geçilmesi gerektiği bildirilmektedir (88-90).

Günümüzde universal HBV aşılması dünyada oldukça yaygın şekilde uygulanmakla beraber henüz tüm ülkelerde uygulamaya geçilmemiştir; uygulamaya geçmiş olan ülkelerde de aşı uygulama oranlarının %90'ın üzerine çıkarılması gerekmektedir. Çocukluk dönemi aşılama yüksek oranda aşılama hedefine ulaşmış olanların da catch-up uygulamaları daha büyük çocukları, adolesanları ve HBV için riskli erişkinleri aşılması önerilmektedir. Hepatit B ile savaşmada başarıya ulaşmak için uzun yıllar süren çabalar gerekmektedir ve bugün yapılacak uygun girişimlerin sonuçları ancak bir veya iki kuşak sonra olumlu sonuçlarını verecektir, bu nedenle çok vakit kaybetmeden herkesin üzerine düşeni yapması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008; 13. pii: 18880.
- Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection (review article). *N Engl J Med.* 2008; 359: 1486-500.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004; 11: 97-107.
- Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine.* 1990; 8(Suppl): 129-33.
- Centers for Disease Control (CDC). Prevention of perinatal transmission of Hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988; 37: 341-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update on hepatitis B prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982; 31: 317-22.
- No authors. 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, Morbid Recomm Rep.* 1991; 40 (RR-13): 1-25.
- WHO Executive Board (2010) Viral hepatitis . EB126/2010/REC/2 Geneva, 18-23 January 2010, Last accessed 20 September 2012.
- No authors. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR Recomm Rep.* 1996; 45(RR-13): 1-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update recommendations to prevent hepatitis B virus transmission-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48: 33-4.
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54 (RR-16): 1-31.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55(RR-16): 1-33.
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-8): 1-20.
- Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 34-40.
- <http://www.osha.gov/>
- <http://www.immunize.org/catg.d/p2017.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998 / 6856.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge. 21-6-2000 / 8942.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı takvimi değişikliği hakkında genelge. 29.09.2003 / 14408.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 30.10.2006/16664.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 25.02.2008 2008/14 <http://saglik.gov.tr/TR/dosya/1-33203/h/gbpgenelge2008.pdf>
- Centers for Disease Control (CDC). Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated Hepatitis B Virus Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982; 31: 317-22.
- Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA(eds.) *Vaccines.* 4th ed. Orlando, FL: WB Saunders Co; 2003:299-337.
- Brocke P, et al. Recombinant hepatitis B vaccines: disease characterization and vaccine production. Gellissen G, editors. In: *Production of recombinant proteins.* Weinheim, Germany: Wiley VCH; 2000. p. 319-359.
- Schaefer S, Piontek M, Ahn S-J, Papendieck A, Janowicz ZA, Timmermans I, Gellissen G. Recombinant hepatitis B vaccines—disease characterization and vaccine production. Gellissen G, editor. In: *Hansenula polymorpha-biology and applications.* Weinheim, Germany: Wiley VCH; 2002. p. 185-210.
- Hilleman MR. History, precedent, and progress in the development of mammalian cell culture systems for preparing vaccines: safety considerations revisited. *J Med Virol.* 1990; 31: 5-12.
- <http://www.NanoBio.com>
- Kumar GB, Ganapathi TR, Bapat VA. Production of hepatitis B surface antigen in recombinant plant systems: an update. *Biotechnol Prog.* 2007; 23: 532-9.
- Makidon PE, Bielinska AU, Nigavekar SS, Janczak KW, Knowlton J, Scott AJ, et al. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS One.* 2008; 3: e2954.
- Faustini A, Franco E, Sangalli M, Spadea T, Calabrese RM, Caulletti M, et al. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine.* 2001; 19: 2812-8.
- Shivananda, Somani V, Srikanth BS, Mohan M, Kulkarni PS. Comparison of two hepatitis B vaccines (GeneVac-B and Engerix-B) in healthy infants in India. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13: 661-4.
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis.* 1989; 160: 766-9.
- Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, Jadhav SS, Kulkarni PS, Thyagarajan SP. Comparison of three different recombinant hepatitis B vaccines: GeneVac-B, Engerix B and Shanvac B in high risk infants born to HBsAg positive mothers in India. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 3084-9.
- Hussain Z, Ali SS, Husain SA, Raish M, Sharma DR, Kar P. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 7165-8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50: 806-7.
- Notice to Readers: FDA Approval of an Alternate Dosing Schedule for a Combined Hepatitis A and B Vaccine (Twinrix). *MMWR.* 2007; 56: 1057.

34. Keystone JS. Travel-related hepatitis B: risk factors and prevention using an accelerated vaccination schedule. *Am J Med.* 2005; (Suppl 118): 63-8.
35. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 1989; 7: 425-30.
36. Wouters K, Leuridan E, Van Herck K, Van Ardenne N, Roelofs I, Mak R, et al. Compliance and immunogenicity of two hepatitis B vaccination schedules in sex workers in Belgium. *Vaccine.* 2007; 25: 1893-900.
37. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine.* 1991; 9: 807-9.
38. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle: different patients need different needle sizes. *BMJ.* 2000; 321: 1237-8.
39. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, McDermott K, Wollan PC, Brakke D, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: Implications for needle length in adult immunization. *JAMA.* 1997; 277: 1709-11.
40. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis.* 1999; 179: 489-92.
41. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters. *J Viral Hepat.* 2003; 10: 1-6.
42. Ayerbe MC, Perez-Rivilla A, ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17: 150-6.
43. Viral hepatitis: HB vaccine afford long-term protection, even without booster, *Viral Hepatitis Prevention Board: conference news,* 1997;5:6.
44. No authors listed. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Lancet.* 2000; 355: 561-5.
45. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine.* 1996; 14: 1503-5.
46. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 650-5.
47. Tosun S. Hepatit B aşılması, Dünyadaki ve Ülkemizdeki durum. *Tabak F, Balık İ (eds) Viral Hepatit 2009, 1. Baskı, İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını, 2009; 307-351.*
48. Hassan S, Ziba F. Antibody titer in Iranian children 6 years after hepatitis B vaccine administration. *Vaccine.* 2007; 25: 3511-4.
49. Lin DB, Wang HM, Lee YL, Ling UP, Changlai SP, Chen CJ, et al. Immune status in preschool children born after mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *Vaccine.* 1998; 16: 1683-7.
50. Tosun S, Deveci S, Kaplan Y, Kasirga E. Should a booster dose be administered in children after mass immunization for hepatitis B? *Hepat Mon.* 2011; 11: 440-4.
51. Tosun S, Deveci S, Kasirga E. Çocuklarda kitlesel hepatit B aşılması sonrası rapel yapılmalı mı? X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Antalya; P14-01:161. (01-04 Nisan 2010).
52. Tosun S, Kasirga E. Çocuklarda universal hepatit B aşılması öncesi ve sonrası hepatit B virüs prevalansının araştırılması. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 12-15 Nisan 2012, Antalya; PS01-13: 48.
53. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology.* 2007; 132: 1287-93.
54. Clemens R, Sängler R, Kruppenbacher J, Höbel W, Stanbury W, Bock HL, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule—results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997; 15: 349-52.
55. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 356-60.
56. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jul 1;8(7).
57. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control.* 1989; 17: 172-80.
58. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; 90: 170-3.
59. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 7953-7.
60. Viviani S, Carrieri P, Bah E, Hall AJ, Kirk GD, Mendy M, et al. 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 3216-23.
61. Zali MR, Mohammad K, Noorbala AA, Noorimayer B, Shahraz S. Rate of hepatitis B seropositivity following mass vaccination in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2005; 11: 62-7.
62. Alfaleh F, Alshehri S, Alansari S, Aljeffri M, Almazrou Y, Shaffi A, et al. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. *J Infect.* 2008; 57: 404-9.
63. Chen D, Tyagi A, Carpenter J, et al. Characterization of the freeze sensitivity of a hepatitis B vaccine. *Hum Vaccin.* 2009; 5: 26-32.
64. Braun LJ, Tyagi A, Perkins S, et al. Development of a freeze-stable formulation for vaccines containing aluminum salt adjuvants. *Vaccine.* 2009; 27: 72-9.
65. No authors listed. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50: 1-43.
66. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine.* 2000; 18: 1161-5.
67. Fonseca MO, Pang LV, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine.* 2005; 23: 2902-8.
68. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics.* 1997; 100: 400-3.
69. Marchou B, Excler JL, Bourderioux C, Salaun J, Picot N, Yvonnet B, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis.* 1995; 172: 258-60.
70. Saltoğlu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2003; 17: 2-10.
71. Kaya, A, Erol, S, Taşyaran, MA, Aktaş, O, & Yılmaz, Ş: Early antibody response of 3-weeks hepatitis B vaccination Schedule. *J of Turkish Med.* 1997; 2: 1-4.
72. Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Haspolat K. Accelerated hepatitis B vaccination schedule in childhood. *Pediatr Int.* 2002; 44: 663-5.
73. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 438-45.
74. No authors listed. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1996; 45:1-35.
75. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr, eds. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press; 1994.

76. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/> Erişim tarihi: 20 Eylül 2012
77. <http://vaers.hhs.gov/> Erişim tarihi: 20 Eylül 2012
78. Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 96-100.
79. Piaggio E, Ben Younes A, Desbois S, Gout O, Tourbah A, Lyon-Caen O. et al. Hepatitis B vaccination and central nervous system demyelination: an immunological approach. *J Autoimmun.* 2005; 24: 33-7.
80. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 370-4.
81. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 1176-82.
82. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J; V.A.E.R.S. Team. Vaccination of yeast sensitive individuals :review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine.* 2006; 24: 703-7.
83. ACIP: Guidance for Vaccine Recommendations in Pregnant and Breastfeeding Women. Centers for Disease Control and Prevention. 2008.
84. Yalcin K, Danis R, Degertekin H, Alp MN, Tekes S, Budak T. The lack of effect of therapeutic vaccination with a pre-S2/S HBV vaccine in the immune tolerant phase of chronic HBV infection. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37: 330-5.
85. Dikici B, Kalayci AG, Ozgenc F, Bosnak M, Davutoglu M, Ece A, et al. Therapeutic vaccination in the immunotolerant phase of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 345-9.
86. Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of various hepatitis B vaccination strategies in Switzerland *Soz Praventivmed.* 1998; 43(Suppl 1): 134-7.
87. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 1329-39.
88. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjørup I, Hoel T, Rummukainen ML, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 410-9.
89. Banatvala J, Van Damme P, Emiroglu N. Hepatitis B immunisation in Britain: time to change ? *BMJ.* 2006; 332: 804-5.
90. <http://www.eurohep.net/BookPreventionprogrammeshepB.pdf>
Erişim tarihi: 20 Eylül 2012

HBV AŞILAMASINA İLİŞKİN BAZI LINKLER

- <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/>
- <http://www.cdc.gov/hepatitis/ChooseB.htm>
- <http://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm>
- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5416a1.htm?s_cid=rr5416a1_e
- <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb-508.pdf>
- <http://www.immunize.org/acip/>
- <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#>
- <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=WO1987001129&wo=1987001129&DISPLAY=DEShhttp://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb-508.pdf>
- http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index.html (Accessed 10/10/2008). World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Hepatitis B vaccine.<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Downstream+Processing/Recombinant-Vaccine-Production-in-Yeast/ArticleStandard/Article/detail/485189>
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- http://www.pbs.org/wgbh/nova/bioterror/vacc_hepatitis.html
- <http://www.beyonddiscovery.org/content/view.page.asp?l=273>
- www.thecochranelibrary.com