

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMA ve SOLİD TÜMÖRLERİNDE
HEPATİT B ve A ENFEKSİYONUNA KARŞI AŞILAMADA
“HIZLANDIRILMIŞ” AŞILAMA ŞEMASI İLE “AKSELERE”
AŞILAMA ŞEMASININ İMMUNOJENİTE VE
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yavuz KÖKSAL

**PEDİATRİK ONKOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Danışman:
Prof. Dr. Münevver BÜYÜKPAMUKÇU

ANKARA
2006

ÖZET

Y. Köksal, Çocukluk Çağı Lenfoma ve Solid Tümörlerinde Hepatit B ve A Enfeksiyonuna Karşı Aşılama “Hızlandırılmış” Aşılama Şeması ile “Akselere” Aşılama Şemasının İmmunojenite ve Etkinliklerinin Karşılaştırılması, HÜ Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2006

Amaç: Lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda hepatit B ve hepatit A enfeksiyonuna karşı aşılama “hızlandırılmış” aşılama şeması ile “akselere” aşılama şemasının karşılaştırılması ve aşılama etki eden faktörlerin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya yaşları 2 ile 16 yaş arasında değişen, lenfoma ya da solid tümör tanısı alan 84 hasta alındı. Hastalara hepatit A ve B’ye yönelik serolojik tetkikleri sonucuna göre hangi aşının (hepatit B aşısı, hepatit A aşısı veya kombine hepatit A/B aşısı) uygulanacağı belirlendi. Grup I’de hızlandırılmış aşılama şeması ile hepatit B aşısı (0, 1, 2 ve 12. aylarda), grup II’ye akselere aşılama şemasının (0, 7, 21 ve 365.gün) uygulandığı hepatit B aşısı, grup III’e hızlandırılmış aşılama şeması ile kombine hepatit A/B aşısı, grup IV’e akselere aşılama şeması ile kombine hepatit A/B aşı ve grup V’e de hepatit A aşısı (0 ve 6. aylarda) uygulandı. Hastalara çift doz aşı uygulandı. Aşılamanın 1, 3, 6 ve 13. aylarında alınan kan örneklerinde antikor cevap düzeyine bakıldı.

Bulgular: Aşılamanın 1. ayında “hızlandırılmış aşılama şeması” ile aşılanan grup I’de “akselere aşılama şemasının” uygulandığı gruba göre daha yüksek oranda serokonversiyon sağlanmasına rağmen (%35.7, %25) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antikor titreleri ise grup II’de (78.9 mIU/mL) grup I’e (35 mIU/mL) nazaran daha yüksek olmasına rağmen yine aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Üçüncü ayda, grup I’de serokonversiyon oranı daha yüksekti (%58.3, %8.3). Antikor titresi de

benzer şekilde grup I'de daha yüksek bulundu (466.9 mIU/mL, 25.7 mIU/mL). Akselere aşılama şeması ile hepatit B aşısı uygulamanın kemoterapi alan çocuklarda 1. aydaki daha yüksek antikor titresi dışında bir üstünlük sağlamadığı gözlemlendi.

Kombine hepatit A/B aşısı uygulamasında ise; akselere aşılama şemasının uygulandığı grup IV'de hepatit B için serokonversiyon oranları 1 ve 3. ayda %50 ve %70 iken, hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grup III'de %54.5 ve %60 olarak bulundu. Her iki grupta serokonversiyon oranları ve antikor titreleri açısından arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hepatit A'ya karşı aşılama serokonversiyon oranlarının %80-90'lara çıktığı gözlemlendi.

Hepatit A aşısının tek başına uygulandığı grupta serokonversiyon oranları 1 ve 3. ayda %62 ile %77.4 olduğu saptandı.

Tüm aşılar iyi tolere edildi ve bir hastadaki lokal kızarıklık dışında yan etki gözlemlenmedi.

Sonuç: Akselere aşılama şemasının birinci aydaki yüksek antikor titresi dışında bir üstünlük sağlamadığı görüldü. Serolojik incelemede özellikle hem hepatit A hem de hepatit B açısından negatif olan hastalar kombine hepatit A/B aşısı ile aşılanmalıdır. Hepatit A aşısı kanserli çocuklarda etkin ve güvenlidir.

Anahtar kelimeler: hepatit A aşısı, hepatit B aşısı, kombine hepatit A/B aşısı, akselere aşılama şeması, kanser, çocukluk çağı

ABSTRACT

Y. Köksal, The Comparison of Immunogenicity and Efficacy of Accelerated and Rapid Schedules of Hepatitis B or Combined Hepatitis A/B Vaccination in Childhood With Lymphoma And Solid Tumors, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Oncology, Ankara, 2006

Aim: In this study rapid and accelerated vaccination schedules against hepatitis A and hepatitis B infections were compared according to their efficacy in children with lymphoma or solid tumors and the roles of the patients' age and diagnosis were also investigated.

Patients and Methods: The study population comprised 84 patients between 2 and 16 years of age with lymphoma or solid tumors. Serological tests were carried out against hepatitis A and hepatitis B and according to the results vaccines were decided (hepatitis B, hepatitis A or combined hepatitis A/B vaccines). In group I, patients were vaccinated with rapid hepatitis B vaccination schedule (at months 0, 1, 2 and a booster dose at month 12) whereas in group II accelerated hepatitis B vaccination schedule (on days 0, 7, 21 and a booster dose day 365) were performed. Combined hepatitis A/B vaccines were administered with rapid vaccination schedule in the group III and with accelerated schedule in the group IV. In the group V, hepatitis A vaccine at months 0 and 6 were applied. At each vaccination twice the dose recommended for healthy children were used. Blood samples were taken from patients at months 1, 3, 6, and 13.

Results: At month 1, the seroconversion rate of group I was higher than group II (35.7% vs. 25%) but that was not statistically significant. The anti-HBs antibodies titers were 78.9 mIU/mL in the group II and 35 mIU/mL in group I, but again statistically the difference was not significant. At month 3, in group I seroconversion rate (58.3% vs. 8.3%) and also antibody titers were

higher (466.9 vs. 25.7 mIU/mL) than in the group II. In children with receiving chemotherapy, accelerated hepatitis B vaccination schedule has no advantage except high antibody titers at month 1.

At months 1 and 3, seroconversion rates for hepatitis B were 50% and 70% respectively, in group IV and 54.5% and 60% in the group III with combined hepatitis A/B vaccinations. Between the two groups there were no difference in seroconversion rates and antibody titers.

Seroconversion rates against hepatitis A were nearly 80-90% in patients performed combined hepatitis A/B vaccination.

In the group V, which only hepatitis A vaccination was performed, the seroconversion rates were 62% and 77.4% at months 1 and 3.

All of the vaccines were well-tolerated and no adverse events except local redness at injection site in one patient.

Conclusion: It is shown that the accelerated vaccination schedule has no benefit except high antibody titers against hepatitis B at month 1. Serologically negative children against both hepatitis A and hepatitis B should be vaccinated with combined hepatitis A/B vaccines. Hepatitis A vaccine is efficient and safe in children with cancer.

Key words: Hepatitis A vaccine, hepatitis B vaccine, combined hepatitis A/B vaccines, accelerated vaccination schedule, cancer, childhood

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Özet	iii
Abstract	iv
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	vii
Şekiller	vi
Tablolar	ix
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Giriş	4
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etkenler.....	6
2.4. Patoloji	7
2.5. Klinik	8
2.6. Komplikasyonlar.....	12
2.7. Laboratuvar.....	12
2.8. Tanı.....	13
2.9. Ayırıcı tanı.....	17
2.10. Tedavi	18
2.11. Korunma	19
2.12. Kanserli çocuklarda hepatit enfeksiyonuna karşı aşı ile korunma ...	23
3. Hastalar ve yöntem	28
4. Bulgular	32
5. Tartışma	50
6. Sonuçlar ve Öneriler	71
7. Kaynaklar	73

KISALTMALAR

HAV : Hepatit A virusu

HBV : Hepatit B virusu

HCV : Hepatit C virusu

HDV : Hepatit delta virusu

HEV : Hepatit E virusu

HGV : Hepatit G virusu

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

ALP : Alkalen fosfataz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 3.1.	Hastaların hepatit belirteçlerine göre gruplandırılması	29
Şekil 4.1.	Grup I ve II'nin antikor düzeyleri ve serokonversiyon Oranları	36
Şekil 4.2	Kombine aşı uygulanan grupların antikor titreleri ve serokonversiyon oranları	39
Şekil 4.3.	Grup V'in serokonversiyon oranları	41

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler	8
Tablo 2.2. Hepatit B ve A olgularında serolojik tanı.....	15
Tablo 2.3. Hepatit A virüsüne maruz kaldıktan sonra hepatit A enfeksiyonu için immunoproflaksi.....	20
Tablo 2.4. Ülkemizde ticari olarak lisans almış hepatit A aşıları dozları ve uygulama aralıkları	21
Tablo 4.1. Tüm hastaların genel özellikleri	33
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının genel özellikleri.....	34
Tablo 4.3. Birinci ayda hepatit B aşısına etki eden faktörler	42
Tablo 4.4. Üçüncü ayda hepatit B aşısına etki eden faktörler	43
Tablo 4.5. Birinci ayda kombine hepatit A/B aşısına karşı Oluşan yanıtı etki eden faktörler	46
Tablo 4.6. Üçüncü ayda kombine hepatit A/B aşısına karşı oluşan yanıtı etki eden faktörler	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde, yoğun kemoterapi protokolleri ile genel yaşam hızlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Son zamanlarda bu tedavi yaklaşımlarına bağlı erken ve geç komplikasyonların düzeltilmesi üzerinde çalışmalar giderek artmaktadır. Yoğun tedaviler sırasında hastaların immün sistemleri baskılanmakta ve buna bağlı olarak da enfeksiyon gelişme riskleri artmaktadır. Bu nedenle hepatit A ve B gibi bazı önlenabilir hastalıklardan korunmak için bu hastalara aşılama yapılabilir. Kanserli çocukların aşılanmasında aşılardan etkinliği tedavi protokollerine ve tedavinin yoğunluğuna bağlıdır ve bu çocuklarda aşılamayla ilişkin deneyimler ise sınırlıdır **(1-3)**.

Viral hepatitler karaciğeri etkileyen sistemik enfeksiyonlardır. Günümüzde antijenik yapıları farklı 6 tip hepatit virüsü tanımlanmıştır. Bunlar hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV), hepatit E (HEV) ve hepatit G virüsleridir (HGV) **(1, 2)**.

Hepatit A enfeksiyonu tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen bir hastalıktır. Enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi fulminan hepatit gibi ağır klinik tabloya da neden olabilir. Hepatit A virüsü fulminan hepatitlerin %10-20'sinden sorumludur. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HAV fulminan hepatit gelişme olasılığını artırır ya da daha ağır seyretmesine neden olabilir **(1, 2)**.

Ülkemizde sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada hepatit A seroprevalansı %2-49.6 olarak bildirilmiştir **(4)**. Hematolojik hastalığı olan ve sık kan transfüzyonu yapılan hastalarda ise seroprevalans %73.2 olarak saptanmıştır **(5)**.

Hepatit B virusu (HBV), viral hepatitin diğer önemli etkenidir. Özellikle gelişmemiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada 350 milyondan daha fazla HBV taşıyıcısı bulunduğu ve kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açarak yılda bir milyon kişinin ölümüne neden olduğu bilinmektedir **(2, 6)**.

Hepatit B'nin ülkemizdeki seroprevalansı %3.9 ile 12.5 arasındadır **(7)**. Kanserli çocuklarda tanı anında HBs Ag pozitifliği %6.1 iken, anti-HBs pozitifliği %7.7 olarak bulunmuştur **(8)**. Bir başka çalışmada ise henüz kemoterapi almamış kanserli çocuklarda HBsAg pozitifliği %2 iken, en az bir yıl kemoterapi almış hastalarda bu oranın %37.7'ye çıktığı saptanmıştır **(9)**.

Kanserli çocuklarda hepatit B aşısı ile yapılan bir çalışmada, aşılama programına alınan çocuklarda ilk 3 doz sonrasında hastaların %75'inde koruyuculuk elde edilirken, aşılama programı tamamlandığında ise %78 oranında koruyuculuk elde edilmiştir **(10)**.

Çocuklarda hepatit B'ye ya da hepatit B/A'ya karşı farklı aşılama şemaları uygulanmaktadır. Bunlar arasında "*klasik aşılama şeması*" (0., 1. ve 6. aylarda), "*hızlandırılmış aşılama şeması*" (0., 1., 2., ve 12. aylarda) ve "*akselere aşılama şemaları*" (0., 7., 21. ve 365. günlerde) kullanılmıştır **(11)**.

"*Akselere aşılama şeması*" ilk kez endemik olmayan bölgelerden endemik olan bölgelere giden yolcularda ve herhangi bir sebepten dolayı hızlı antikor oluşması istenen kişilerde uygulanmaya başlamış olup bu aşılama şemasında uygulama 0., 7., 21. günler ve 12. ay ya da 0., 10., 21. günler ve 12. ayda şeklindedir. Bu aşılama şemalarındaki asıl amaç koruyucu antikor titrelerinin daha erken dönemde ortaya çıkmasının sağlanmasıdır **(11)**.

Lenfoma ve solid tümörlü çocukların tedavileri sırasında gelişebilecek ve asıl tedavilerinin gecikmesine yol açabilecek hepatit B ve A enfeksiyonlarının önlenmesi önemlidir. Bu tür hastalığı olan çocuklarda tedavilerinin yoğun olduğu hücum tedavisi sırasında kan ve kan ürünlerine ihtiyaçları artmakta ve hastalar bu dönemde enfeksiyonlara karşı oldukça

hassaslaşmaktadır. Hepatit A ve B'ye karşı koruyucu antikörlerin “akselere aşılama şeması” ile daha erken dönemde sağlanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda hepatit B ve hepatit A enfeksiyonuna karşı aşılama *“hızlandırılmış aşılama şeması”* ile *“akselere aşılama şeması”* nın etkinliklerinin karşılaştırılması ile aşılama etki eden yaş ve tanı gibi faktörlerin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Akut hepatit, karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğerin inflamasyonu ile giden bir tablodur. Akut hepatit tablosuna sıklıkla virüsler, ilaçlar ve alkol yol açar. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit de diğer akut hepatit nedenleri arasındadır. Akut hepatite yol açan nedenler arasında en sık karşılaşılan viral hepatitlerdir **(12)**.

Viral hepatitler, tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülkemizi de yakından ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olup, kliniği ilk olarak Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Blumberg'in 1963 yılında Avustralya antijenini (hepatit B virüsü) bulmasıyla viral hepatitlerin tarihinde yeni bir dönem açılmış ve takiben 1973 yılında hepatit A virüsü (HAV), 1977 yılında hepatit D virüsü (HDV), 1989 yılında hepatit C virüsü (HCV) ve 1992 yılında hepatit E virüsü (HEV) bulunmuştur. Halen yeni hepatit etkenlerinin bulunması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir **(1, 2, 6, 12, 13)**.

Viral hepatitler, tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit A virüsünün sosyo-ekonomik durumu farklı toplumlarda insanların %70-90'ını enfekte ettiği, HBV ile karşılaşma oranının dünyanın değişik yerlerinde %10-90 arasında bulunduğu ve HBV taşıyıcılarının sayısının tüm dünyada 400-500 milyon olduğu, HCV'nün ise yaklaşık olarak tüm insanların %1'ini etkilediği göz önüne alınacak olursa insanların büyük bir çoğunluğu yaşamları boyunca değişik hepatit virüsleri ile karşılaşabilmektedir. Bu karşılaşma A ve E tipi viral hepatitlerde nadiren fulminan seyredip, genellikle kronikleşmeye yol açmaz iken; B, C ve D tipi viral hepatitler değişik oranlarda kronikleşmeye yol açarak, siroz ve karaciğer kanseri gibi arzu edilmeyen tablolara yol açabilmektedirler **(2, 12, 13)**.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Akut viral hepatit olgularında etkenlerin dağılımı yaşa, coğrafi bölgeye, sosyo-ekonomik duruma ve mevsimlere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde çocuk yaş grubunda sıklıkla hepatit A enfeksiyonu görülürken, yetişkin yaş grubunda ise hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşmaktadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafyada akut hepatit olgularının yaklaşık %10'unda etken saptanamamakta ve bu olgulardan sorumlu olabilecek bir veya daha fazla virüsün bulunduğu tahmin edilmektedir **(2, 12-15)**.

Hepatit A tipi genellikle yaz sonu, sonbahar ve erken kış aylarında sık gözlenirken, B ve C tipine yılın her ayında rastlamak mümkündür **(2)**.

Hepatit A virüsü ve HEV sıklıkla dışkı-ağız yoluyla bulaşırken; HBV ve HCV parenteral, cinsel, vertikal ve horizontal yol ile bulaşmaktadır **(2)**.

Hepatit A virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Sosyoekonomik düzeyi çok düşük olan ülkelerde 5 yaşına kadar olan çocukların %90'ından fazlası hepatit A enfeksiyonunu geçirirken, gelişmiş ülkelerde 15 yaşına kadar %10'larda olan bu oran yavaş bir yükselme eğilimi ile 50 yaş civarlarında %70'lere ulaşır **(1, 2, 4)**. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlıklı çocuklarda seroprevalansı yaşla birlikte değişmekle beraber, %2-49.6 arasında bildirilmiştir **(4, 16)**.

Hematolojik hastalığı olan ve sık kan transfüzyonu yapılan hastalarda ise hepatit A seroprevalansı %73.2 olarak saptanmıştır **(5)**.

Hepatit B virüs enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan birisidir. Dünyada yaklaşık 300-350 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1-2 milyon kişi doğrudan HBV ya da komplikasyonlarına bağlı nedenlerden ölmektedir. Primer hepatosellüler kanserlerin %80'inden HBV sorumlu

tutulmaktadır **(2)**. Ülkemizde HBs Ag seroprevalansı %4-12.5 arasındadır. Anti-HBs pozitifliği ise %20-56 arasında değişmektedir **(7, 17)**.

Kanserli çocuklarda tanı anında HBsAg pozitifliği % 6.1 iken, anti-HBs pozitifliği %7.7 olarak bulunmuştur **(8)**. Bir başka çalışmada ise henüz kemoterapi almamış kanserli çocuklarda HBsAg pozitifliği %2 iken, en az bir yıl kemoterapi almış hastalarda bu oranın %37.7'ye çıktığı saptanmıştır **(9)**.

2.3. ETKENLER

Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler oldukça fazla sayıda olmasına karşın akut viral hepatitlere sıklıkla beş etken yol açmaktadır. Bu virüsler, HAV, HBV, HCV, HDV ve HEV'dür **(2, 12-15)**. Bunların içinde de HAV ve HEV bizim ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki virüsün yol açtığı hepatitin kronikleşmemesi sevindiricidir. Çünkü ülkemizde yetişkin yaş grubunun en az %70'i A tipi viral hepatiti sessiz veya sarılıklı bir şekilde geçirmektedir **(4, 15, 17)**.

Sarı humma ve leptospiroz dışındaki etkenler çok nadiren sarılığa yol açarlar. Hepatit A, B, C, D, E virüsleri sadece karaciğer hücrelerini enfekte ederken, diğerleri bir çok organ ya da sistem tutulumlarının bir parçası olarak karaciğeri enfekte ederler **(12-15)**. Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler **Tablo 2.3.1**'de görülmektedir.

Sıklıkla akut viral hepatitlere yol açan etkenlerin özellikleri:

- HAV: *Picornaviridae* ailesine ait, 27-nm büyüklüğünde, zarfsız, tek-sarmal RNA'lı virüstür.
- HBV: *Hepadnaviridae* ailesine ait, zarflı, çift-sarmal DNA'lı virüstür.

- HCV: *Flaviviridae* ailesine ait, 50-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmal RNA'lı virüstür.
- HDV: *Deltaviridae* ailesine ait, 35-38-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmal RNA'lı virüstür.
- HEV: 32-nm büyüklüğünde, zarfsız, tek-sarmal RNA'lı virüstür.

2.4. PATOLOJİ

Bugün için çok iyi bilinen beş adet hepatit virüsü öncelikle karaciğeri enfekte ederek, diğer organlarda önemli tutulum yapmadan karaciğerde inflamasyon ve hepatosellüler nekroza yol açarlar. Tüm karaciğerde akut inflamasyon vardır. Karaciğer hücre nekrozu lökositik-histiositik reaksiyon ile karakterizedir. Santral alanda nekroz, portal alanda hücre infiltrasyonu ve safra kanallarında proliferasyon görülür **(12-14)**. Akut viral hepatitte tipik karaciğer biyopsi bulguları:

1. Lobüler düzensizlik,
2. Balonlaşma ve eozinofilik dejenerasyon,
3. Karaciğer hücre nekrozu,
4. Parankim ve portal traktüslerde mononükleer hücre infiltrasyonu,
5. Değişik derecelerde kolestazdır.

Tablo 2.1. Enfeksiyöz hepatite yol açan etkenler.

Virüsler	HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV, EBV, CMV, VZV, HSV	Sarı humma Kızamık, Kızamıkçık Suçiçeği, HHV-6 Ebola virus
Bakteriler	Gram negatif sepsis etkenleri, Pnömonokklar, Brusella, Lejyonella, Tularemi, Tüberküloz,	Listeriya, Bartonella, Sifiliz, Q ateşi,
Parazitler	Şistozomiyaz, Visceral larva migrans,	
Mantarlar	Kandida, Histoplazmozis,	

2.5. KLİNİK

Akut viral hepatit olguları karşımıza değişik klinik tablolar ile çıkabilir **(1, 2, 6, 14, 15, 18)**:

Asemptomatik seyir: Asemptomatik seyir tüm enfeksiyonların (virüs tipine bağlı olarak değişmekle beraber) yaklaşık %70'inde görülür. Yaş arttıkça semptomatik hastalığa daha fazla rastlanır. Rastlantısal olarak yapılan kontrollerde karaciğer fonksiyon testlerinde akut viral hepatit ile uyumlu bozulmanın görülmesi ile tanı koyulur. B tipinde asemptomatik seyir gösteren olgular daha fazla kronikleşmeye eğilimlidir **(1, 6)**.

Akut hepatit (Semptomatik seyir): Tipik sarılıklı, semptomatik akut viral hepatit kliniğidir **(1, 2, 6, 13-15, 18)**. Dört evre görülür:

a. Kuluçka evresi: Akut viral hepatite yol açan etkenlerin kuluçka süreleri farklıdır **(2, 15, 17, 18)**. Kuluçka süreleri:

- HAV: 2-7 hafta (ortalama 4 hafta)
- HBV: 2-6 ay
- HCV: 6-7 hafta
- HDV: Ko-enfeksiyonda 2-6 ay, süperenfeksiyonda 2-8 hafta
- HEV:2-8 hafta

b. Prodromal evre: Özgül olmayan yakınmaların bulunduğu, sarılık öncesi 3-4 gün süren evredir. Ana yakınmalar halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık, karın üst bölgelerinde ağrı ve ateştir. Karın ağrısı sağ üst kadrana lokalizedir. Kişi alkol ve sigara içmek istemez. A tipi hepatitin prodromal evresinde influenza-benzeri bir tablo (ateş, kas ağrıları, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma) görülebilir. B tipi hepatitin prodromal evresinde “serum hastalığına benzer sendrom” görülebilir. Sarılıktan yaklaşık 1 hafta önce ortaya çıkan ateş, döküntüler (ürtikeryal veya çocuklarda papüler akrodermatit-Gianotti hastalığı) ve artropati (simetrik, gezici olmayan, küçük eklemleri tutan) ile karakterize bir tablodur. Dolaşan immun komplekslere bağlı olarak gelişmektedir **(2, 6)**.

c. Sarılık evresi: Tüm etkenlerin klinikleri birbirine benzer. Prodromal dönem skleralarda sararma, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılmanın (akolik dışkı) başlaması ile sonlanır. Prodromal evredeki yakınmalar azalır. Sarılıklı dönemin ilk günlerinde 1-2 gün süren kaşıntı olabilir. Tıkanma sarılığında kaşıntı gittikçe artarken, akut viral hepatitlerde sadece 1-2 gün sürer. Genel bir kural olarak sarılık ne kadar fazla ise iyileşme süresi o kadar uzundur. Bu dönemde fizik muayene ile olguların %50-80'inde hepatomegali, %25'in de ise splenomegali saptanır. En ciddi seyir delta süperenfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. C tipi akut viral hepatit olgularının sadece %25'i sarılık ile seyretmektedir. Buna karşılık E tipi akut viral hepatit olgularının ise tamamına yakını sarılık ile seyreder **(2, 6)**.

A tipi akut viral hepatit çocuklarda karaciğer hilusunda ve pankreas çevresinde ultrasonografik olarak gösterilen, klinik olarak önemi olmayan karın içi lenf bezi büyümelerine yol açabilmektedir **(2)**.

d. İyileşme evresi: Genellikle 1-4 hafta sürer. İyileşmeden anlatılmak istenen tüm yakınma ve bulguların gerilemesi (klinik iyileşme), karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesidir. Genellikle sarılık başlamasından sonra transaminazlar ve bilirubin değerleri 1-3 ay içinde tamamen normale döner (*biyokimyasal iyileşme*). Serolojik olarak da yaklaşık 2-3 ay içinde serokonversiyon gelişerek antijen kaybolup, antikorlar oluşur (*virolojik iyileşme*). Son olarak da karaciğer histolojisinde düzelme ile hastalığın iyileşme dönemi tamamlanır (*histolojik iyileşme*) **(2, 6, 12)**.

Uzamış kolestaz: Bu olgularda normalden daha uzun süren sarılıklı evre söz konusudur. Sarılık 2-6 ay arasında devam eder. Sıklıkla A tipi hepatit ile birlikte dir. Prognoz mükemmeldir. Tam iyileşme ortaya çıkar **(2)**.

Relapslarla seyreden hepatit: A tipi akut viral hepatit olgularının %1.8-15'inde gözlenen, başlangıçtaki tablonun daha hafif şeklinin tekrarlaması ile karakterize bir durumdur. Relapslarda serum transaminazlarında, bazen de bilirubin seviyelerinde artışlar ortaya çıkar. İyileşme tamdır **(2)**.

Fulminan hepatit: Semptomatik seyreden akut viral hepatit olgularının yaklaşık %0.1-1'i fulminan hepatit tablosu ile kaybedilir. Hızla gelişen karaciğer nekrozu nedeniyle ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin sonucu olarak ensefalopati gelişmektedir. Yaş arttıkça mortalite artar **(13, 14)**.

Fulminan hepatit sarılık başladıktan sonra genellikle ilk 12 hafta içinde ortaya çıkar. İlk 2 hafta içinde ortaya çıkar ise fulminan hepatit, 2-12 hafta içinde gelişir ise subfulminan hepatit olarak adlandırılmaktadır. Hepatit D virüsüne bağlı yüksek mortalite daha çok süperenfeksiyonu takiben ortaya çıkar. Hepatit E virüsüne bağlı fulminan hepatit nadir görülmesine karşın,

gebe kadınlarda özellikle son trimesterde %10-20 sıklığında rastlanmaktadır **(18)**.

Fulminan hepatit değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bazen o kadar hızlı bir seyir izler ki, sarılık gözden kaçabilir. Hastalık akut psikoz veya meningoensefalit ile karıştırılabilir. Tipik başlangıçlı bir akut viral hepatit olgusunda sarılığın derinleşmesi, kusma, fetor hepaticus, konfüzyon ve koma ortaya çıkması fulminan hepatiti düşündürür. Transaminaz değerlerinde hızlı azalma ve protrombin zamanında ilerleyici uzama dikkat çekicidir. Komanın erken evrelerinde flapping tremor saptanabilir. Ayrıca ateş, lökositoz, kanamalar ve karaciğerde küçülme ortaya çıkabilir **(13, 14, 19)**.

Fulminan hepatit olgularında mortalite oranı yüksektir.

Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma: Bu tablolar akut viral hepatit olgularında serokonversiyonun gelişmemesi sonucu ortaya çıkar ve kronik enfeksiyonu yansıtır. Kronikleşme sıklıkları etkene göre değişir. A ve E tipinde kronikleşme söz konusu değildir. B tipinde yenidoğanda %90, 6 yaşına kadar %5-10 ve adolesan ile yetişkinlerde ise %1-5 sıklığında kronik hepatit gelişme riski vardır. İmmunosupresiflerde kronik hepatit gelişme riski sağlıklılara göre daha yüksektir. D tipinde ko-enfeksiyonda B tipine benzer, süperenfeksiyonda ise daha sık kronik hepatit gelişme riski vardır. C tipinde ise olguların en az %85'inin kronikleştiği bilinmektedir **(12, 19)**.

B tipinde kronikleşmenin herhangi bir evresinde HBV kanserojen olduğu için hepatosellüler karsinom gelişirken, C tipinde siroz geliştikten sonra hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Hepatosellüler kanser olgularında HBV belirteçlerinin %30-90 oranında pozitif olduğu belirlenmiştir **(19)**.

2.6. KOMPLİKASYONLAR

Sık görülen komplikasyonlar şunlardır **(13-15)**:

1. Fulminan hepatit: En korkulan ve mortalitesi en yüksek (~%90) komplikasyondur.
2. Aplastik anemi: Nadiren karşılaşılr ve serokonversiyon zamanına karşılık gelen 2-3. aylarda ortaya çıkar.
3. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi: Genellikle C tipi ile birlikte görülür.
4. Glomerulonefrit: Sıklıkla membranöz tiptedir.
5. Periarteritis nodosa: B tipi ile birlikte görülmektedir.

2.7. LABORATUVAR

İdrar ve dışkı incelemesi

Sarılık ortaya çıkmadan bilirubin idrara geçmeye başlar. Daha sonra serum seviyeleri yükselmesine karşın idrarda kaybolur. Ürobilinojenüri ise geç prodromal evrede saptanmaya başlar. Kolestaz ilerledikçe bilirubin barsağa ulaşamayacağından ürobilinojen idrara geçmez. İyileşmenin başlaması ile tekrar idrarda görülür. Kolestazın derecesi ile ilişkili olarak dışkının rengi açılmaya başlar **(13-15, 20)**.

Biyokimyasal değişiklikler

Sarılıkla seyreden olgularda bilirubin seviyeleri değişik derecelerde yükselir. Direkt bilirubin artışı ön plandadır. Total bilirubin seviyeleri genellikle 30 mg/dL'yi aşmaz. Sarılıklı bir hastada alkalen fosfataz (ALP) değerleri normal değerinin 3 katından daha fazla artış gösteriyorsa sarılık öncelikle

karaciğer dışı nedenlere bağlıdır. Akut viral hepatitli olgularda ALP normal veya hafif artmıştır **(13-15, 20)**.

Serum transaminazları (AST, ALT), akut viral hepatit tanısında en değerli biyokimyasal testlerdir. Erken tanıda ve sarılığı olmayan olguların saptanmasında yararlıdır. Zirve değerler sarılık başlangıcından 1-2 gün önce veya sonra bulunur. Normal değerlerin 8-10 kat fazlası akut hepatit tanısında değerlidir. Transaminazlardaki artış 10-50 kat arasında olabilir. ALT genellikle AST'den yüksektir. Yükseklik seviyesi ile prognoz arasında bir ilişki yoktur. C tipi akut viral hepatit olgularında transaminaz seviyelerindeki artışlar genellikle 20 katın altındadır. Transaminazların hızlı düşüşü fulminan hepatit yönünden uyarıcıdır. Delta ko-enfeksiyon olgularında bifazik transaminaz yüksekliği dikkat çekicidir. Zirve ALT değerleri arasında birkaç haftalık interval bulunur. İkinci yükseliş akut delta enfeksiyonuna bağlıdır **(13-15, 20)**.

Alkalin fosfataz ve GGT genellikle hafif derecelerde yükselebilmektedir. Akut viral hepatit seyrinde protrombin zamanı genellikle normaldir. Uzaması fulminant hepatit yönünden yakın takibi gerektirir. Albumin ve globulin değerleri genellikle normal olup, albumin/globulin oranının tersine dönmesi ile karşılaşılmaz **(13-15, 20)**.

Kan tablosundaki değişiklikler

Sarılık gelişmeden lökopeni, lenfopeni ve nötropeni saptanabilir. Olguların az bir bölümünde atipik lenfositler görülebilir. Hemoliz özellikle G6PD eksikliği olanlarda gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle normaldir **(13-15)**.

2.8. TANI

Etkenlerin tümü klinik ve biyokimyasal olarak benzer tablolara yol açtığından özgül tanı serolojik olarak konulmaktadır **(Tablo 2.2.)**. Akut viral hepatit tablosundaki bir hastada tüm serolojik testlerin istenmesi uygun

değildir. Başlangıç testi olarak anti-HAV IgM, HBs Ag ve Anti-HBc IgM istenmelidir. Bu testlerin negatif olarak bulunması durumunda HCV ve HEV için özgül testler istenmelidir **(13-15, 20)**.

Hepatit A virüsü

Virüs değişik yöntemler ile dışkıda gösterilmekle birlikte, sarılık geliştikten sonra en fazla 7 gün içinde dışkıda virüs bulunabileceğinden bu yöntem kullanılmamaktadır. Anti-HAV IgM antikorları 4. haftada zirve yapar ve 4-5 ay içinde serumdan kaybolur. Anti-HAV IgM antikorlarının varlığı A tipi akut viral hepatit tanısı için yeterlidir. Semptomlar başlamadan 5-10 gün önce saptanabilir ve 6 aya kadar pozitif bulunabilir. Akut evrede IgG antikorları da serumda ortaya çıkmaya başlar ve ömür boyu serumda kalır ve IgG antikorlarının varlığı geçirilmiş A tipi hepatiti gösterir **(1, 13-15, 20)**.

Hepatit B virüsü

Hepatit B virüsünün üç ana antijeni vardır **(6)**:

1. HBsAg - Hepatit B yüzey antijeni
2. HBeAg - Hepatit B e antijeni
3. HBcAg - Hepatit B c (çekirdek) antijeni. Kanda bulunmaz, karaciğer hücrelerinde bulunur.

Bu antijenlere karşı üç ana antikor vardır:

1. Anti-HBs - Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
2. Anti-HBe - Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor
3. Anti-HBc - Hepatit B c antijenine karşı oluşmuş antikor. Akut dönemde anti-HBc IgM , akut dönem geçtikten sonra ise Anti-HBc IgG gözlenir.

HBsAg: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren göstergedir. Virüse maruz kaldıktan sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilir ve 4-14 hafta kanda bulunabilir. Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir:

1. Hastalığın akut dönemidir.
2. Hastalığı geçirdikten sonra bağışıklık oluşmamıştır (sağlıklı taşıyıcılar, kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri) (2, 13-15, 20).

Anti-HBs: İyileşme döneminde ortaya çıkar. Akut hepatit geçirildikten sonra %10-15 olguda pozitifleşmeyebilir. Bağışıklığı yansıtır ve ömür boyu pozitif olarak kalır. Akut enfeksiyon geçirildikten sonra 6 ay içinde HBsAg kandan kaybolmaz ve anti-HBs oluşmaz ise kronikleşmeden şüphelenmek gerekir. Anti-HBs pozitifliği doğal yoldan virüsü almakla veya aşılama sonucunda elde edilir (2, 13-15, 20).

Tablo 2.2. Hepatit B ve A olgularında serolojik tanı

	HBs Ag	HBe Ag	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV-DNA	Anti-HAV IgM	Anti-HAV IgG
Akut B tipi	+	+	+	-	-	-	+/+	-	-
Akut B tipi pencere dönemi	-	+	+	-	-	-	+/+	-	-
Geçirilmiş ve bağışık B tipi	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Sağlıklı taşıyıcı	+	-	-	+	+	-	+/+	-	-
Kronik B tipi	+	+	-	+	-	-	+	-	-
Kronik Mutant B tipi	+	-	-	+	+/+	-	+	-	-
İzole anti-HBc pozitifliği	-	-	-	+	-	-	-	-	-
HBV aşısı ile aşılanmış	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Akut A tipi	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Geçirilmiş A tipi	-	-	-	-	-	-	-	-	+
HAV aşısı ile aşılanmış	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Anti-HBc: Hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir göstergesidir. Bazı olgularda HBs Ag hızla kaybolurken, anti-HBs oluşmaya başlamıştır. Akut dönemde iki test de negatif sonuç verebilir. Bu döneme pencere dönemi denir ki bu dönemde de anti-HBc IgM testi pozitiftir. Anti-HBc IgG testinin pozitif bulunmasının tek anlamı kişinin HBV ile temas ettiğini göstermesidir. Anti-HBc IgG enfeksiyonun en güvenilir göstergesi olduğundan HBV'ne teması ortaya çıkartmak için mükemmel bir tarama testidir. Virüs kanda temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu titresini azalmakla birlikte pozitif olarak kalır. Eğer testler sonucunda anti-HBc IgG negatif olarak bulunursa kişinin virüsle hiç karşılaşmadığını ve HBs Ag negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığını düşündürmelidir **(2, 13-15, 20)**.

HBeAg: Akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenir. Kanda bulunması virüsün aktif olarak çoğaldığını ve yüksek derecede enfektiviteyi yansıtır. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürmelidir **(2, 13-15, 20)**.

Anti-HBe'nin belirmesi ise enfektivitenin gerilediğini ve virüsün çoğalmasının durduğunu düşündürmelidir **(2, 13-15, 20)**.

HBV DNA: Viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. PCR yöntemi ile kalitatif (+/-), hibridizasyon yöntemi ile kantitatif (pg/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut evrede semptomlar başladığında genellikle kaybolur **(2, 13-15, 20)**.

2.9. AYIRICI TANI

Akut hepatite yol açan ve akut viral hepatitten ayrılması gereken klinik tablolar arasında en sık karşılaşılan tablo alkolik veya ilaçlara bağlı toksik hepatittir. ALT, AST, total bilirubin veya ALP değerlerinde normalin iki katından daha fazla artışlar “karaciğer zedelenmesi” olarak adlandırılmıştır. Tüm ilaçların potansiyel olarak hepatit yapıcı etkisi vardır. Bu tablolarda çok iyi bir anamnez tanıya katkı sağlar. Klinik tablo karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik anormalliklerden fulminan hepatite kadar değişebilir. İlaçlara bağlı karaciğer zedelenmesi hepatosellüler, kolestatik veya mikst şekildedir. Transaminaz ve ALP değerleri ile zedelenmenin tipi belirlenebilir. Ayrıca “aktivite oranı” da yaralanma şekillerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Aktivite oranı, ALT değerinin normalin üst sınırına göre artış oranının ALP değerinin normalin üst sınırına göre artış oranına bölünmesi ile bulunur. Hepatosellüler zedelenmelerde ALT değeri normalin en az iki katı kadar artmış, aktivite oranı da ≥ 5 'dir. Kolestatik yaralanmalarda ALP değeri normalin en az iki katı kadar artmış, aktivite oranı da ≤ 2 olarak bulunmaktadır. Mikst tip zedelenmelerde ise ALT ve ALP değerleri normalin en az iki katı kadar artmış, aktivite oranı da 2-5 arasında bulunmaktadır. Tanıda iki faktör önemlidir: 1-Uygun klinik tablo, 2-Karaciğer hastalığına yol açacak diğer nedenlerin olmadığına gösterilmesi. Ayrıca sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ile klinik tablonun düzelmesi, ilacın tekrar başlanması ile kliniğin tekrar bozulması tanıyı destekler. Akut hepatosellüler yaralanmaya sıklıkla yol açan ilaçlar parasetamol, halotan, izoniazid, fenitoin, ve propiltiyoürasildir **(13, 14)**.

İskemik hepatit ise kan basıncının düşüklüğü ile seyreden hemodinaminin bozulduğu durumlarda (cerrahi sonrası dönemde, akut miyokard infarktüsünün seyrinde, ciddi kalp yetersizliği sırasında) karşılaşılan bir tablodur. Transaminazların hızlı yükselişi ve 7-10 günde normale dönmesi, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrogenazın, transaminaz yüksekliğine eşlik etmesi ve serolojinin negatif bulunması ile tanı koyulur **(13-15)**.

Otoimmün hepatitte ise karaciğer fonksiyon testleri akut viral hepatitte görülene benzerdir. Hastalar genellikle kadındır. Dikkati çeken noktalar albumin/globulin oranının tersine dönmesi, yüksek sedimantasyon hızı ve tüm viral serolojinin negatif olmasıdır. Tanı otoantikörlerin varlığı (anti nükleer antikor, düz kas antikorları, anti-LKM) ve otoimmün hepatit için 1998 yılında tanımlanmış skorlama sistemine başvurularak konulmaktadır **(13, 14)**.

Sarılıkla başvuran hastada akut viral hepatit sarılığa yol açan tüm klinik tabloların ayırıcı tanısında düşünölmelidir. Leptospiroz; ateş, döküntü, konjuktivit ve başağrısı olan olgularda, belirgin AST, ALT yüksekliğı olmadan, bilirubin yüksekliğine eşlik eden kreatinin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz yüksekliğı olan ve değışik derecelerde böbrek yetmezliğinin bulunduğı durumlarda atlanmaması gereken bir hastalıktır **(13, 14)**.

2.10. TEDAVİ

Özgöl tedavi bulunmamaktadır. Yakınmaları hafifletmek için semptomlara yönelik tedaviler uygulanabilir. Fulminan hepatit gelişen olgularda transplantasyon düşünölebilir ve bu hastalar mutlaka yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidirler. Bulantı-kusma nedeniyle oral alımı bozulanlar ve protrombin zamanı uzun bulunanların hastaneye yatırılmaları ve yatak istirahati gereklidir. İyileşme üzerine diyetin bir etkisi olmadığından hastalar istedikleri her şeyi yiyip içebilirler. Alkol ve hepatotoksik ilaçların alımı durdurulmalıdır. Kortikosteroidlerin kullanımı, hastalığın seyrini kısaltmadığı ve fulminant hepatit riskini azaltmadığı için önerilmemektedir. Ayrıca HBV enfeksiyonlarında hastalık süresini uzatmakta, relapsları ve kronik taşıyıcılık insidansını da arttırmaktadır. Kortikosteroidler sadece uzamış kolestazla giden A tipi akut viral hepatit olgularında stazı önlemek amacıyla kullanılabilir **(13-15)**.

2.11. KORUNMA

Hepatit A enfeksiyonuna karşı korunma

Hepatit A enfeksiyonuna karşı korunma yolları genel önlemler, pasif immünizasyon ve aktif immünizasyondur **(1, 13-15)**.

Genel önlemler

Hepatit A enfeksiyonuna karşı spesifik bir tedavi yönteminin olmamasından dolayı bu hastalıkta korunma önemlidir. Ana bulaşma yolu fekal-oral yol olduğu için su ve besinlerin dışkı ile kirlenmesinin önlenmesi ve kişisel temizlik kurallarına uyulması ana prensiptir **(1, 21)**. Hastaların izolasyonu gerekmez ancak sarılık geliştikten sonraki ilk 8 günde yakın temastan kaçınılmalıdır. Hastaya ait eşyaların sadece su ve sabunla yıkanması yeterlidir. Kan ya da dışkı ile bulaşmış eşyaların kaynatılması veya çamaşır suyunda bekletilmesi önerilmektedir **(21)**. Hastaneye yatan hastalara sağlık bakımı veren kişilerin rutin el yıkama prensipleri yanında önlük ve eldiven kullanması da önerilir **(1)**.

Pasif immünizasyon

Hepatit A virüsüne maruz kalındığında iki hafta içinde kas içine standart insan immunglobulin uygulaması ile semptomatik enfeksiyon % 85'in üzerinde önlenir. Önerilen immunglobulin dozu **Tablo 2.3.**'de verilmiştir. İmmunglobulin endemik bölgelere seyahat edenlere, epidemilerin sık görüldüğü gruplara yeni giren duyarlı kişilere (bu kişilere aşı önerilir, aşı ile korunma sağlanana kadar korunma immunglobulin ile yapılır) ve hepatit A görülen ailelerin diğer bireylerine de önerilmektedir. Ancak immunglobulinin bu kadar geniş çapta rutin uygulanması mümkün değildir **(1, 12, 21)**.

Tablo 2.3. Hepatit A virüsüne maruz kaldıktan sonra hepatit A enfeksiyonu için immunoproflaksi

Etkene Maruz Kaldıktan sonra geçen süre (hafta)	Gelecekte de maruz kalma olası mı? Bağışıklama önerilmeli mi?	Hastanın yaşı (yıl)	Proflaksi önerisi
≤ 2	Hayır Evet	Her yaş ≥ 2	IG (0.02 ml/kg) IG (0.02 ml/kg) + hepatit A aşısı
> 2	Hayır Evet	Her yaş ≥ 2	Proflaksi önerilmez Hepatit A aşısı

(IG: İmmunglobulin)

Aktif immünizasyon

Günümüzde kullanılan hepatit A aşıları, inaktive HAV aşılarıdır. Hepatit A virüsü ile enfekte edilmiş insan diploid fibroblast hücre kültürlerinden viral antijenlerin saflaştırılması ile elde edilir (1, 21, 22).

Ülkemizde HAV'a karşı üç farklı aşı kullanılmaktadır. Bunlar, Havrix® (GlaxoSmithKline), Avaxim® (Aventis Pasteur) ve Vaqta® (MSD) dir.

Hepatit A aşısının önerildiği risk grupları

Hepatit A virüsüne karşı aktif immünizasyon yapılması önerilen risk grupları (1, 21-23) şunlardır:

1. Gelişmiş ülkelerde askeri birlikler
2. Gelişmiş bir ülkeden, gelişmekte olan bir ülkeye seyahat edenler
3. Çocuk bakımevlerinde kalanlar ve çalışanlar
4. Mental retarde hastaların bakıldığı merkezlerde kalanlar ve çalışanlar
5. Gelişmiş bir ülkede hepatit A insidansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlar

6. Akut hepatit A'lı hastalarla aynı evde yaşayanlar ve yakın teması olanlar
7. Kronik karaciğer hastalığı olanlar ve sık kan transfüzyonu yapılanlar
8. Temizlik işçileri
9. Parenteral ilaç alışkanlığı olanlar
10. Gıda işlerinde çalışanlar
11. Sağlık personeli
12. Mahkumlar

Hepatit A aşılarının uygulama dozları ve aralığı

Hepatit A aşısının uygulama dozları **Tablo 2.4.**'de verilmiştir. Aşının deltoid kas içine uygulanması önerilmektedir. İlk doz aşılamaya uygulamasından 6-12 ay sonra ikinci doz önerilmektedir **(10, 22)**.

Tablo 2.4. Ülkemizde ticari olarak lisans almış hepatit A aşıları dozları ve uygulama aralıkları

Yaş (yıl)	Aşının adı	Doz	Volüm (mL)	Doz sayısı	Uygulama aralığı
2-18	Havrix	720 EI ünite	0.5	2	0 ve 6-12. ay
	Vaқта	25 U	0.5	2	0 ve 6-12. ay
>15	Avaxim	160 antijen U	0.5	2	0 ve 6-12. ay
>18	Havrix	1440 EI	1	2	0 ve 6-12. ay
	Vaқта	50 U	1	2	0 ve 6-12. ay

Hepatit A aşısının yan etkileri

Hepatit A aşısı genellikle iyi tolere edilen bir aşıdır. En sık gözlenen yan etki aşının uygulandığı yerde ağrıdır. Bunun dışında aşı yerinde hafif sertlik, halsizlik, baş ağrısı, kırıklık ve çok nadir olarak da trombositopeni ile AST ve ALT'de geçici yükselmeler görülebilir **(24)**.

Hepatit B enfeksiyonuna karşı korunma

Genel önlemler

Hepatit B virüs bulaşmasının engellenmesinin en etkin yolu hastalığa duyarlı durumdaki kişilerin aşılmasıdır. Bunun dışında virüsün bulaşma yolu parenteral yolla olduğu için bu açıdan da dikkatli olunmalıdır **(6, 13-15)**.

Pasif immünizasyon

Hepatit B immünglobulini, plazmasında yüksek titrelerde anti-HBs olduğu ve HIV ve HCV negatif olduğu bilinen hiperimmün vericilerden elde edilen spesifik immünglobulindir. Hastalık bulaşmasına yatkınlığı bulunan bireylerde uygulanması gereken doz 0.06 mL/kg'dır **(13-15)**.

Aktif immünizasyon

Hepatit B virüs enfeksiyonunda korunmada sadece risk altında olanların aşılması yetersiz kaldığından bugün Türkiyede dahil olmak üzere bir çok ülke Hepatit B aşısını rutin aşı şemasına dahil etmiştir. Yenidoğan döneminde kazanılan HBV enfeksiyonunda kronikleşme riski %90 olduğundan Hepatit B aşılama hedef kitle seçilmişlerdir. Kronik hastalık gelişme riski yaş arttıkça azalır, hastalığı geçirenlerde kronikleşme riski daha büyük çocuklarda %50, erişkinlerde ise %10'dur. Bugün aşılama rekombinan DNA tekniği ile hazırlanmış aşılar kullanılmaktadır. Plazmadan hazırlanmış aşılar da aynı oranda etkilidirler ancak bugün Türkiye dahil bir çok ülkede bu aşılar artık kullanılmamaktadır **(6)**.

HBs Ag-pozitif annelerden doğan bebekler doğumdan hemen sonra, 1. ayda ve 6. ayda olmak üzere üç kez aşılanmalıdırlar. Bu bebeklere aşı ile birlikte bir doz 0.5 ml hepatit B immünglobülin doğumdan hemen sonra yapılmalıdır. Geç yapıldığında aradan geçen zamanla orantılı olarak koruyuculuk azalır. HBsAg negatif annelerden doğan bebeklerin ise birincisi doğumda, ikincisi 1-2. ayda ve üçüncüsü 6-18. ayda olmak üzere üç kez

aşılmalrı önerilir. Hassas olan erişkinlere ve 11 yaşından büyük çocuklara kaza ile olan bulaşmalardan hemen sonra 0.06 mL/kg spesifik hepatit B immunglobülin verilmesi ve aşılama programına alınması önerilir **(6)**.

Aşılama şemaları şu şekildedir **(11)**:

1. Klasik aşılama şeması: Bu aşılama şeması genellikle sağlıklı insanların aşılmasında kullanılan bir şemadır. Aşılar 0., 1. ve 6. aylarda uygulanır.
2. Hızlandırılmış aşılama şeması: Hızlı antikor yanıtın oluşması istenen HBsAg pozitif olan annelerin bebeklerine, endemik bölgelere gitmesi planlanan kişilere ve hızlı antikor oluşmasına ihtiyaç duyulması gibi durumlarda kullanılan bir aşılama şemasıdır. Bu aşılamada aşılar 0., 1., 2., ve 12. aylarda uygulanır.
3. Akselere aşılama şeması: Bu aşılama şeması özellikle endemik bölgelere çok kısa süre içerisinde seyahati planlanan yetişkinlerde kullanılmaya başlanmış ve birinci ayın sonunda istenilen antikor düzeylerine hızlı ulaşıldığı gözlenmiştir. Bu aşılama şemasında aşılar 0., 7., 21. ve 365. günlerde uygulanmaktadır.

2.12. KANSERLİ ÇOCUKLARDA HEPATİT ENFEKSİYONUNA KARŞI AŞI İLE KORUNMA

Kanserli çocuklarda hem primer hastalığa hem de aldıkları tedaviye

bağlı olarak immün sistem baskılanmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda aşılama ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Ancak kazanılmış immün yetmezlik sendromuna neden olan HIV ile enfekte kişilerden elde edilen bilgilerle aşılamadan sonra yan etkilerin sıklığının düşük olduğunun gözlenmesi ile kanserli çocuklarda da inaktif aşıların güvenle kullanılabileceği saptanmıştır **(25)**.

İmmün sistemi baskılanmış kanserli çocuklarda immünizasyon oldukça önemlidir. Hangi aşının hangi hastada yapılacağı ve yapılması karar verilen aşının hastalığın ya da tedavinin hangi evresinde yapılacağı gibi önemli noktaların göz önünde bulundurulması gereklidir. Ancak bu şekilde aşıdan yarar sağlanabilir **(25, 26)**. Kanserli çocuklarda, canlı aşılar belli durumlarda dikkatle uygulanabilir. İnaktive aşuların uygulanmasında herhangi bir sakınca yoktur, ancak beklenen cevap düşük olabilir. Bu hastalarda normal immün yanıtın elde edilmesi için geçen süre kemoterapi bitiminden itibaren 3-12 ay arasında değişmektedir **(26)**.

Kanserli çocuklarda aşı uygulamaları ile ilgili en önemli tecrübe hepatit B aşısı ile ilgilidir. Tedavileri sırasında çeşitli girişimlerin yapılması ve sık kan ve kan ürünleri transfüzyonlarından dolayı kanserli çocuklar hepatit B enfeksiyonu açısından önemli risk altındadırlar. Lösemili ve solid tümörlü çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda tedavi süresince ve tedavi bitiminde hepatit B ile karşılaşma oranının yükseldiği gözlenmiştir **(27-29)**.

Rekombinan DNA teknolojisi ile hazırlanan hepatit B aşularını etkin ve güvenilir aşılardır **(30, 31)**. Bu aşular kanserli çocuklarda da etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Koruyuculuk oranı ve antikor titreleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen bu çocuklar daha önce aşılanmadılar ise hemen aşılanmaya başlanmalıdır **(25)**. Onkolojik hastalarda yapılan bir çok çalışmada koruyuculuk oranları oldukça değişkendir. Hepatit B aşısı uygulaması ile hastaların %10-88'inde koruyuculuk sağlanabilir. Bu değişkenlikte hastaların aldıkları tedavilerin yoğunluğu ve primer hastalıkları önemli rol almaktadır **(32-43)**.

Arnold ve Baumann **(32)** tarafından lösemi ve solid tümörlü çocuklarda hepatit B aşısının etkinliği ile ilgili yapılan bir çalışmada birinci doz aşıdan sonra koruyuculuk oranı %12.5 iken, bu oran ikinci dozdan sonra lösemili hastalarda %100, solid tümörlü çocuklarda %31.3 bulunmuştur. Hastaların antikor titrelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada bir başka bulgu ise solid tümörlü hastalarda

antikor titrelerinin ve koruyuculuk oranlarının lösemilere göre daha düşük olduğudur. Bir başka çalışmada ise hepatit B aşısının kemoterapisi tamamlanan hastalarda etkinliği gösterilmiş ancak idame tedavisi sırasında aşılama çocuklarda antikor titrelerinin yeterli düzeylerde olmadığı saptanmıştır **(34)**.

Ülkemizde yapılan Berberoğlu ve arkadaşlarının **(35)** çalışmasında birinci yılda koruyuculuk oranlarının %70.5'lere kadar çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmada üç doz aşı sonrası (0., 1., ve 2. aylarda) cevap alınamayan hastalara 4. ve 12. aylarda ek doz aşı uygulanmıştır.

Lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada ise hepatit B aşısı ile hastaların sadece 1/3'ünde koruyuculuk sağlanmış ve bu çalışmada 6. ve 12. aylarda ek doz aşı uygulamanın başarılı olduğu vurgulanmıştır **(41)**.

Tedavi alan kanserli çocuklarda yapılan bir başka çalışmada hastalara hepatit B aşısı ile beraber hepatit B spesifik immunglobulin uygulanmış ve bu hastalarda koruyuculuk oranlarının %65'lerde olduğu gözlenmiştir **(42)**.

Kanserli çocuklarda değişik aşılama şemaları kullanılmıştır. Ancak sıklıkla kullanılan aşılama şeması 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan hızlandırılmış aşılama şemasıdır **(10, 33-35, 38, 39, 41-43)**. Her ne kadar istenilen düzeyde koruyuculuk oranı ve antikor düzeyi elde edilemese de bu hastaların mutlaka hepatit B aşısı ile aşılama önerilmektedir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda pnömokok enfeksiyonları mortaliteye neden olabilmektedirler. Özellikle antibiyotik direnç gelişiminin de mortaliteye olumsuz yönde katkısı vardır. Pnömomokok aşısı ile ilgili çalışmalar yeterli olmasa da aşı kemoterapi ve radyoterapiden önce uygulanacak ise en az iki hafta önce yapılmalıdır. Kemoterapi sırasında da aşı uygulanabilir ancak etkinliği oldukça düşüktür. Mümkünse kemoterapiden üç ay sonra uygulanması önerilir. On yaşından küçük olanlara risk fazla ise 3-5 yıl sonra rapel yapılmalıdır **(25, 26)**.

Haemophilus influenzae Tip b (Hib)'in, özellikle lösemisi olan çocuklarda daha fazla hastalık yaptığı bilinmektedir. Ancak Hib aşısına yanıt sağlıklı çocuklara göre daha düşüktür. Kanserli çocuklarda Hib aşısı yapılacak ise kemoterapiden önce yapılmalıdır. Gerekli durumlarda kemoterapi sırasında da uygulanabilir. Tedavinin bitiminden sonra en erken iki ay sonra uygulanmalıdır **(26)**.

Meningokok aşısı, iki yaşından büyük çocuklarda kullanılmaktadır. Aşıya bağlı lokal eritem gibi hafif yan etkiler gözlenmektedir **(25)**.

BCG aşısı, *Mycobacterium bovis*'in zayıflatılmış suşlarından elde edilen bir aşıdır. Ağır immün yetmezliği olan, yüksek doz steroid ve kemoterapi alan çocuklarda aşı uygulanmalıdır **(25)**.

İnfluenza aşısı immün sistemi baskılanmış kanser hastalarında da önerilir. Kemoterapi sırasında aşıya yanıt iyi değildir. Kemoterapi sonrası en iyi yanıt tedavi sonlanmasından sonra ve nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığında elde edilir. Attenüe influenza aşısı immün sistemin ağır baskılandığı durumlarda uygulanmamalıdır **(25, 26)**.

Tetanoz, difteri toksoid aşı ve asellüler boğmaca aşısına kemoterapi sırasında yanıt düşüktür. Bu nedenle aşı kemoterapi sonrasına bırakılmalıdır. Ancak aşılama devam ederek az da olsa korunma şansının bu çocuklara verilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır **(26)**.

Kanserli çocukların ve onlarla aynı evde yaşayan diğer bireylerin oral polio aşısı ile aşılınmaları kontrendikedir. Kanserli çocukların immün sistemi baskılanmış olduğundan polio virüsünün replikasyonunu durduramazlar ve ilerleyici nörolojik semptomlar gelişebilir. Polio aşısı yapılacak ise inaktive polio aşısı yapılmalıdır **(25, 26)**.

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı, kemoterapi alan kanserli çocuklarda ciddi yan etkilerinden dolayı uygulanmamalıdır. Bu aşı tedavi kesiminden en az üç ay sonra yapılmalıdır **(25)**.

Su çiçeği aşıısı; lösemi, lenfoma, kemik iliği nakli yapılan ve doğumsal T lenfosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rutin şekilde uygulanmamalıdır. Ancak son zamanlarda akut lenfoblastik lösemili ve solid tümörlü çocuklarda uygulanabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu hastalara aşı, hasta remisyonda iken ve lenfosit sayısı 700/mm³'ün üzerinde olduğuunda uygulanmalıdır **(25)**.

Hepatit A aşıısı, kanserli çocuklarda rutinde uygulanan bir aşı değildir. Ancak hepatit B, C veya kronik karaciğer hastalığı olan kanserli çocuklarda hemen hepatit A aşıısı yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda hepatit ko-enfeksiyonu ağır bir klinik tabloya neden olabilir. Özellikle endemik bölgelerde, hastaların tedavileri sırasında ortaya çıkabilecek ve primer tedaviyi aksatabilecek hepatit A enfeksiyonun önlenmesi açısından bu hastalar hepatit A aşıısı ile aşılanabilir **(25)**.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında tanı alan ve izlenen lenfoma ve solid tümörlü hastalarda Mart 2004 ile Ekim 2005 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Lenfoma veya solid tümör tanısı alan hastalarda tanı anında hepatit A ve B'ye yönelik serolojik testlere bakıldı. Hepatit A için anti-HAV IgM ve IgG; hepatit B için ise HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM tetkikleri yapıldı. Seroloji sonucuna göre hastalar gruplara ayrıldı (**Şekil 3.1**). Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra ailelere bilgi verilip, ailelerden aydınlatılmış onam formu alındı.

HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM testleri negatif olan ancak hepatit A enfeksiyonu geçirdiğine dair anti-HAV IgG pozitifliği saptanan hastalara hepatit B aşısının yapılması planlandı. Hastalar aşılama şemalarına göre "hızlandırılmış aşılama şeması" (GRUP I) ya da "akselere aşılama şeması" (GRUP II) grupları olarak ikiye ayrıldı.

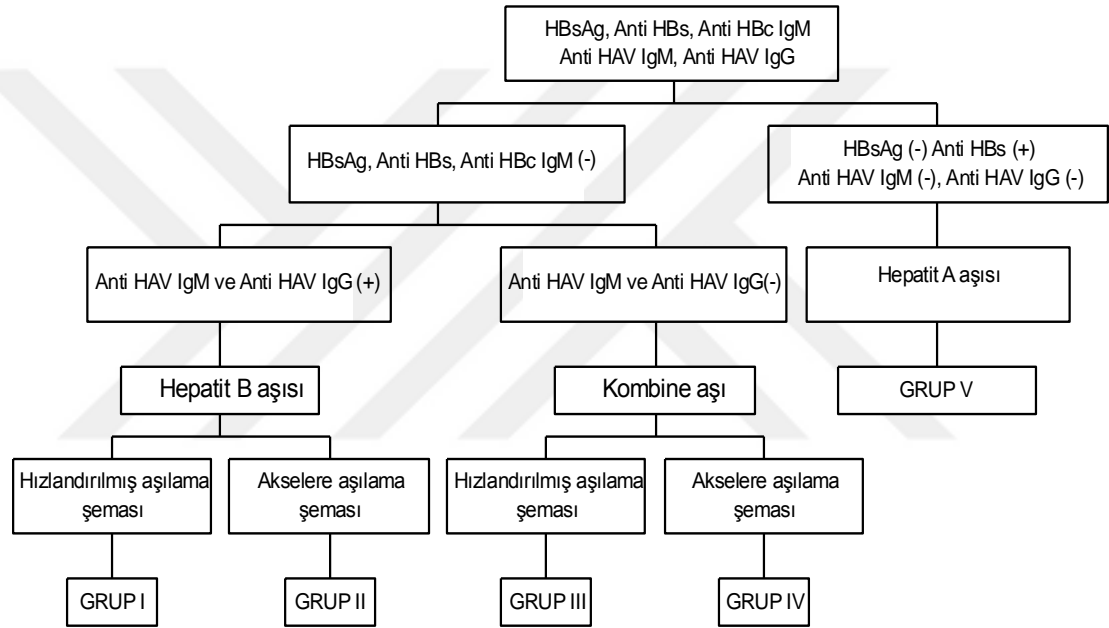
Hepatit A ve B serolojisi negatif olan hastalara hepatit A/B kombine aşısı uygulandı. Hastalar aşılama şemalarına göre "hızlandırılmış aşılama şeması" (GRUP III) ya da "akselere aşılama şeması" (GRUP IV) grupları olarak ikiye ayrıldı.

Anti-HBs pozitif olan hastalara ise hepatit A aşısı uygulandı (GRUP V).

3.2. Aşı uygulaması

Seçim kriterlerini sağlayan hastalara gruplandırma sonrası aşıları yapıldı.

Grup I'de yer alan hastalara 0., 1., 2., ve 12., aylarda hepatit B aşısı uygulandı. Aşı, 10 yaşın altındaki hastalara 20 µg dozunda, 10 yaşın üzerindeki çocuklara ise 40 µg dozunda sağ ya da sol deltoid bölgeden kas içine uygulandı. (Normale göre artırılmış doz)



Şekil 3.1. Hastaların hepatit belirteçlerine göre gruplandırılması

Grup II'de yer alan hastalara 0., 7., 21., ve 365. günlerde hepatit B aşısı uygulandı. Bu grupta da aşılar 10 yaş altındaki hastalara 20 µg dozunda, 10 yaşın üzerindeki çocuklara ise 40 µg dozunda sağ ya da sol deltoid bölgeden kas içine uygulandı.

Grup III'de yer alan hastalara kombine hepatit A/B aşısı 0., 1., 2., ve 12. aylarda uygulandı. On yaşın altındaki hastalara tek erişkin dozunda, 10 yaşın üzerindeki çocuklara ise çift erişkin dozunda sağ ya da sol deltoid bölgeden kas içine uygulandı.

Grup IV'de yer alan hastalara ise 0., 7., 21., ve 365. günlerde kombine hepatit A/B aşısı uygulandı. Bu grupta da aşılar 10 yaş altındaki hastalara tek erişkin dozunda, 10 yaşın üzerindeki çocuklara ise çift erişkin dozunda sağ ya da sol deltoid bölgeden kas içine uygulandı.

Grup V'de yer alan hastalara 0. ve 6. ayda 1440 IU hepatit A aşısı sağ ya da sol deltoid bölgeden kas içine uygulandı.

3.3. Yan etkilerin değerlendirilmesi

Aşının yan etkilerinin izleminde tüm ailelerden aşı sonrasında dört hafta içerisinde oluşabilecek sistemik veya lokal tüm bulguları takip etmeleri, herhangi bir yakınma varlığında başvurmaları istendi.

3.4. Aşı cevabının değerlendirilmesi

Aşı programına alınan Grup I ve II'de yer alan hastalarda 1., 3., 6. ve 13. aylarda anti-HBs titreleri ölçüldü. Hastaların üçüncü aydaki kontrolünde antikor oluşmadı ise bir kez daha aşılandı ve başarısızlık olarak kabul edildi.

Grup III ve IV'de ise 1., 3., 6. ve 13. aylarda anti-HBs ve anti-HAV titreleri ölçüldü. Hastaların üçüncü aydaki kontrolünde hem anti-HBs hem de anti-HAV IgG negatif ise kombine aşı ile bir kez daha aşılandı ve başarısızlık olarak kabul edildi. Anti-HBs pozitif ise hepatit A aşısı ile, anti-HAV IgG pozitif ise hepatit B aşısı ile aşılandı.

Grup V'de 1., 3., 6., ve 7. aylarda anti-HAV IgG titrelerine bakıldı. Yedinci ayda anti-HAV IgG titresi negatif olan hastalar bir kez daha aşılandı.

Koruyuculuk oranı ve antikor düzeyleri üzerine hastalığın tipi ve yaşın etkisi araştırıldı. Hastalıklar lenfoma ya da solid tümör olmasına göre, yaşın etkisi ise ≤ 5 ya da > 5 yaş olmasına göre değerlendirildi.

HBs Ag, mikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile Abbott AXSYM® SYSTEM'de HBsAg (V2) kiti (Wiesbaden, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Sistem tarafından önce "cut-off" (CO) değeri hesaplandı, sonrasında "hasta değeri/CO değeri" oranına göre sonuçlar elde edildi. Oran >1 ise pozitif, <1 ise negatif olarak kabul edildi.

Anti-HBs, mikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile Abbott AXSYM® SYSTEM'de AUSAB® kiti (Wiesbaden, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Anti-HBs titresi sistem tarafından hesaplandı. Titre ≥ 10.0 mIU/mL ise serokonversiyon olarak kabul edildi.

Anti-HBc IgM, mikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile Abbott AXSYM® SYSTEM'de HAVAB-M™ 2.0 kiti (Wiesbaden, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Sistem tarafından önce CO değeri hesaplandı sonrasında "hasta değeri/CO değeri" hesaplandı. Oran 1.001-3.000 arasında ise negatif, 0.000-1.000 arasında ise pozitif olarak kabul edildi.

Anti-HAV IgG, mikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile Abbott AXSYM® SYSTEM'de HAVAB® 2.0 kiti (Wiesbaden, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Sistem tarafından önce CO değeri hesaplandı sonrasında "hasta değeri/CO değeri" oranına göre sonuçlar elde edildi. Oran < 0.9 ise pozitif, 0.9-1 ise şüpheli, >1 ise negatif olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Hastaların antikor titre ortalamaları t-testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların serokonversiyon oranları ki-kare (chi-square) ya da Fisher kesin testi kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

Mart 2004 ile Ekim 2005 tarihleri arasında lenfoma ya da solid tümör tanısı alan 300 hasta hepatit A ve B virusları için serolojik incelenmeye alındı. Hastaların 216'sı (%72) hem hepatit A hem de hepatit B için koruyucu antikorlara sahipti. Çalışmaya 84 hasta dahil edildi. Hastaların 30'u (%35.7) hepatit A enfeksiyonu geçirmiş ancak hepatit B'ye karşı serolojik tetkikleri negatifti. Yirmi iki hastanın (%26.2) hem hepatit A hem de hepatit B serolojik tetkikleri negatifken, 32 hastada (%39.1) ise sadece hepatit A'ya karşı seroloji tetkikleri negatifti.

4.1. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Çalışma grubundaki 84 hastanın klinik özellikleri **Tablo 4.1.**'de verilmektedir. Bu hastaların 53'ü (%63.1) erkek, 31'i (%36.9) kız olup yaşları 2 ile 16 yıl arasında değişiyordu (ortanca yaş: 7.25 yıl).

Gruplara göre hastalar değerlendirildiğinde:

- **Grup I**'de 14 hasta yer almaktaydı. Hastaların yaşları 2-16 yıl arasında olup (ortanca yaş: 10 yıl), 5 hasta 5 yaşından küçüktü. Erkek/kız oranı 8/6 idi. Altı hasta lenfoma, 8 hasta solid tümör tanısı ile takip edilmekteydi (**Tablo 4.2**). Bu grupta retinoblastom, kolon kanseri ve santral sinir sistemi tümörü tanıları ile izlenen 3 hasta primer hastalıklarının progresyonu nedeni ile kaybedildi.
- **Grup II**'de 16 hasta mevcuttu. Hastaların yaşları 3-16 yıl arasında değişiyordu (ortanca yaş: 14 yıl). Hastalardan sadece biri 5 yaşından küçüktü. Erkek/kız oranı 9/7 idi. Dört hasta lenfoma tanısı ile 12 hasta ise değişik solid tümör tanıları ile izlenmekteydi (**Tablo**

4.2). Germ hücreli tümör, nazofarenks kanseri, kolon kanseri, osteosarkom, rabdomiyosarkom ve non-Hodgkin lenfoma tanıları ile izlenen 6 hasta primer hastalıkları nedeni ile kaybedildi.

Tablo 4.1. Tüm hastaların genel özellikleri (n:84)

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	53 (%63.1)
Kız	31 (%36.9)
Yaş (ortanca)	2-16 yıl (7.25)
Tümör tipi	
Lenfoma	27 (%32)
Hodgkin hastalığı	15 (%18)
Hodgkin dışı lenfoma	12 (%14)
Solid tümörler	57 (%68)
Santral sinir sistem tümörleri	13 (%15.4)
PNET/Ewing sarkomu	11 (%13)
Retinoblastom	7 (%8.4)
Wilms tümörü	5 (%6)
Rabdomiyosarkom	5 (%6)
Osteosarkom	5 (%6)
Nöroblastom	2 (%2.4)
Germ hücreli tümör	2 (%2.4)
Kolon kanseri	2 (%2.4)
Nazofarenks kanseri	2 (%2.4)
Histiyositoz	1 (%1.2)
Hepatosellüler karsinom	1 (%1.2)
Yumuşak dokunun clear cell sarkomu	1 (%1.2)

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının genel özellikleri

	GRUP I (n:14)	GRUP II (n:16)	GRUP III (n:11)	GRUP IV (n:11)	GRUP V (n:32)
Yaş (ortanca yaş)	2-16 yıl (10)	3-16 yıl (14)	3-16 (12)	3-10 (8)	2-16 (4.75)
≤ 5 yaş	5	1	2	3	20
>5 yaş	9	15	9	8	12
Cinsiyet					
Erkek	8	9	8	8	20
Kız	6	7	3	3	12
Tümör tipi					
Lenfoma	6	4	5	4	8
Hodgkin hastalığı	1	1	3	3	4
Hodgkin dışı lenfoma	5	3	2	1	4
Solid tümör	8	12	6	7	24
Retinoblastom	2	0	1	0	4
SSS tümörü	2	2	1	1	7
Rabdomiyosarkom	1	1	0	1	2
Nöroblastom	1	0	0	0	1
PNET/Ewing sarkom	1	3	1	2	4
Kolon kanseri	1	1	0	0	0
Nazofarenks kanseri	0	2	0	0	0
Osteosarkom	0	2	1	1	1
Germ hücreli tümör	0	1	0	1	0
Hepatosellüler karsinom	0	0	1	0	0
Clear cell sarkom	0	0	1	0	0
Wilms tümörü	0	0	0	1	4
Histiyositoz	0	0	0	0	1

- **Grup III**'de yer alan 11 hastanın yaşları 3-16 yıl arasında değişiyordu (ortanca yaş: 12 yıl). İki hasta 5 yaşından küçüktü ve erkek/kız oranı 8/3 idi. Beş hasta lenfoma tanısı ile izlenirken, 6 hasta değişik solid tümörler nedeni ile takip edilmekteydi (**Tablo 4.2**). Non-Hodgkin lenfoma tanısı ile izlenen bir hasta primer hastalığa bağlı olarak kaybedildi.

- **Grup IV**'de 11 hasta yer almaktaydı ve hastaların yaşları 3-10 yıl arasında değişiyordu (ortanca yaş: 8 yıl). Üç hasta 5 yaşından küçüktü. Erkek/kız oranı 8/3 idi. Dört hasta lenfoma tanısı ile 7 hasta ise değişik solid tümör tanıları ile izlenmekteydi (**Tablo 4.2**). Primitif nöroektodermal tümör ve santral sinir sistem tümörü tanıları ile izlenen 2 hasta altta yatan primer hastalıkları nedeni ile kaybedildi.
- **Grup V**'de 32 hasta yer almaktaydı. Hastaların yaşları 2-16 yıl arasında değişiyordu (ortanca yaş: 4.75 yıl) ve 20 hasta 5 yaşından küçüktü. Erkek/kız oranı 20/12 idi. Sekiz hasta lenfoma tanısı ile izlenirken, 24 hasta değişik solid tümörler nedeni ile takip edilmekteydi (Tablo 4.1.2). Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile izlenen 3 hasta ve non-Hodgkin lenfomalı 2 hasta altta yatan primer hastalıkları nedeni ile kaybedildi.

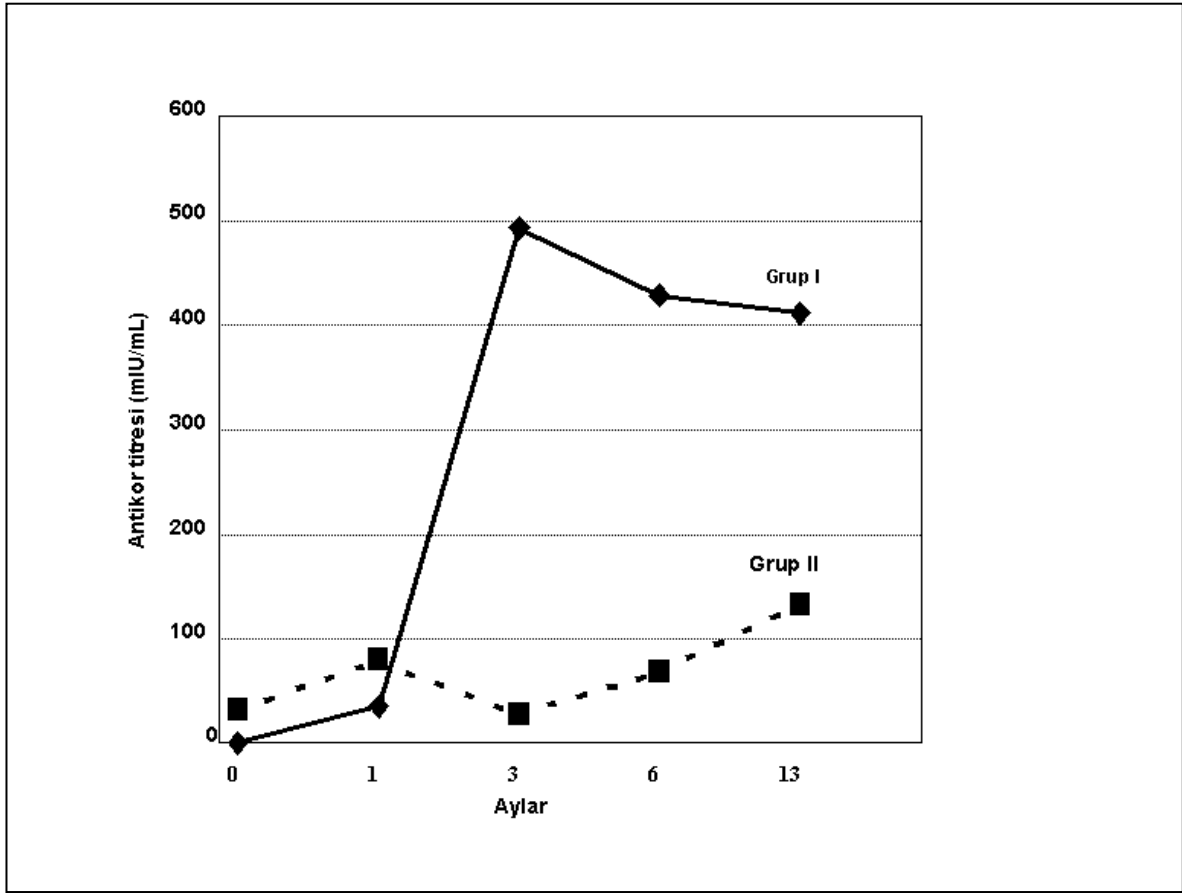
4.2. Aşılar ile sağlanan bağışıklığın değerlendirilmesi

Hepatit B aşısına karşı sağlanan bağışıklığın değerlendirilmesi

“Hızlandırılmış aşı şeması”nın uygulandığı Grup I ile “akselere aşı şeması”nın uygulandığı Grup II'nin antikor düzeyleri ve seropozitiflik oranları **Şekil 4.1.**'de verilmektedir.

Grup I

Grup I'de yer alan hastaların antikor titreleri 1. ayda (n: 14) 35.08 ± 91.94 mIU/mL, 3. ayda (n: 12) 492.44 ± 448.12 mIU/mL, 6. ayda (n:8) 427.56 ± 415.03 mIU/mL ve 13. ayda (n:5)



Aylar	1	3	6	13
Serokonversiyon Oranı (%)				
Grup I	35.7	57.1	70	
Grup II	25	18.8	50	
P	>0.05	0.01	>0.05	
Antikör titresi (mIU/mL)				
Grup I	35.08±91.94	492.44±448.12	427.56±415.03	411.8±537.28
Grup II	78.97±220.7	27.96±81.24	68.87±122	133.3±186.95
P	>0.05	0.001	0.006	

Şekil 4.1. Hepatit B aşı uygulanan grupların antikör titreleri ve serokonversiyon oranları

411.86±537.28 mIU/mL olarak bulundu. Birinci ayda 14 hastanın 5'inde (%35.7), 3. ayda 13 hastanın 8'inde (%57.1), 6. ayda 10 hastanın 7'sinde (%70) ve 13. ayda 5 hastanın 3'ünde serokonversiyon sağlandı. Bu grupta yer alan hastalardan sadece birisinde aşının uygulandığı bölgede hiperemi ve şişlik oluştu.

Grup II

Grup II'de yer alan hastaların antikor titreleri 1. ayda 78.97 ± 220.7 mIU/mL, 3. ayda 27.96 ± 81.24 mIU/mL, 6. ayda 68.87 ± 122 mIU/mL ve 13. ayda 133.3 ± 186.95 mIU/mL olarak bulundu. Birinci ayda 16 hastanın 4'ünde (%25), 3. ayda 15 hastanın 3'ünde (%18.8), 6. ayda 14 hastanın 7'sinde (%50) ve 13. ayında 2 hastanın 1'inde serokonversiyon elde edildi. Hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılması: Grup I ve II'nin serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında 1., 6. ve 13. aylarda her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p > 0.05$). Üçüncü ayda ise Grup I'de daha yüksek bulundu ($p = 0.01$). Antikor titrelerinin ortalaması karşılaştırıldığında ise 1. ayda Grup II'de daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ancak 3 ve 6. aylarda antikor titrelerinin ortalamaları Grup I'de daha yüksek bulundu ($p = 0.001$, $p = 0.006$). On üçüncü ayda ise her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Kombine hepatit A ve B aşısına karşı sağlanan bağışıklığın değerlendirilmesi

"Hızlandırılmış aşı şeması"nın uygulandığı Grup III ile "akselere aşı şeması"nın uygulandığı Grup IV'ün antikor düzeyleri ve serokonversiyon oranları **Şekil 4.2.**'de verilmektedir.

Grup III

Grup III'de yer alan hastaların kombine hepatit A/B aşısına antikor cevapları şu şekildeydi:

- Hepatit A'ya karşı serokonversiyon incelendiğinde, 1. ayda 11 hastanın 9'unda (%81.8), 3. ayda 10 hastanın 9'unda (%90), 6.

ayda 10 hastanın 8'inde (%80) ve 13. ayda ise 6 hastanın 4'ünde pozitif olarak bulundu.

- Hepatit B'ye karşı olan antikor titreleri 1. ayda 142.43 ± 302.43 mIU/mL, 3. ayda 219.29 ± 309.85 mIU/mL, 6. ayda 450.97 ± 461.38 mIU/mL ve 13. ayda 427.4 ± 473.89 mIU/mL olarak bulundu. Birinci ayda 11 hastanın 6'sında (%54.5), 3. ayda 10 hastanın 6'sında (%60), 6. ayda 10 hastanın 6'sında (%60) ve 13. ayda 6 hastanın 4'ünde serokonversiyon sağlandı.

Hastalarda sistemik ya da lokal herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Grup IV

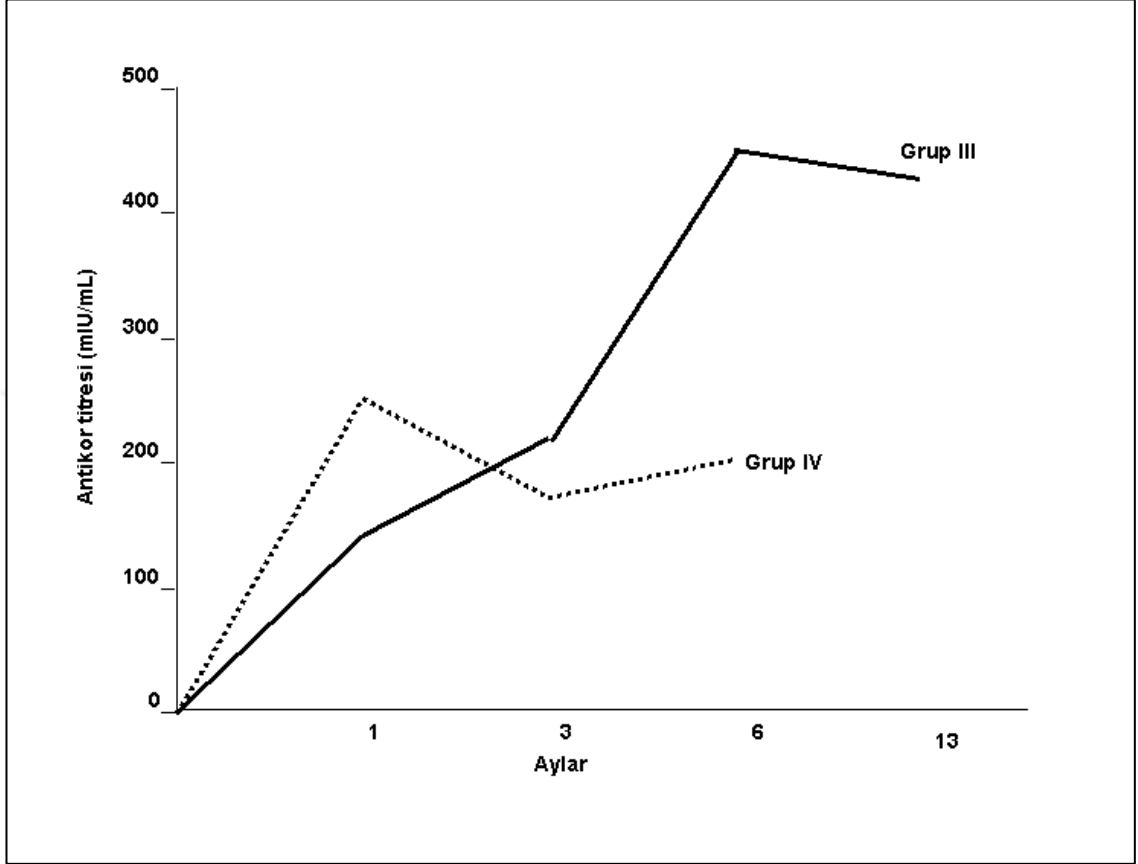
Grup IV'de yer alan hastaların kombine hepatit A/B aşısına antikor cevapları şu şekildeydi:

- Hepatit A'ya karşı 1. ayda 10 hastanın 8'inde (%80), 3. ayda 9 hastanın 8'inde (%88.9), 6. ayda 9 hastanın 8'inde (%88.9) ve 13. ayda 1 hastanın 1'inde serokonversiyon sağlandı.
- Hepatit B'ye karşı olan antikor titreleri 1. ayda 252.55 ± 413 mIU/mL, 3. ayda 172.99 ± 311.71 mIU/mL, 6. ayda 203.21 ± 319.25 mIU/mL ve 13. ayda 172 mIU/mL olarak bulundu. Birinci ayda 10 hastanın 5'inde (%50), 3. ayda 10 hastanın 7'sinde (%70), 6. ayda 9 hastanın 7'sinde (%77.8) ve 13. ayda 1 hastanın 1'inde serokonversiyon sağlandı.

Hastalarda sistemik ya da lokal herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Grup III ve Grup IV'ün karşılaştırılması: Grup III ve IV'ün anti-HBs antikor titrelerinin ortalamaları karşılaştırıldığında 1., 3., 6. ve 13. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hepatit B için serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hepatit A için

de her iki grup arasında 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Aylar

1

3

6

13

HEPATİT B İÇİN

Serokonversiyon

Oranları (%)

GRUP III	54.5	60	60
GRUP IV	50	70	77.8
P	>0.05	>0.05	>0.05

Antikör titresi

GRUP III	142.43±302.43	219.29±309.85	450.97±461.38	427.4±473.89
GRUP IV	252.55±413	172.99±311.71	203.21±319.25	
P	>0.05	>0.05	>0.05	

HEPATİT A İÇİN

Serokonversiyon

Oranları (%)

GRUP III	81.8	90	80
GRUP IV	80	88.9	88.9
P	>0.05	>0.05	>0.05

Şekil 4.2. Kombine aşı uygulanan grupların antikör titreleri ve serokonversiyon oranları

Hepatit A aşısına karşı sağlanan bağışıklığın değerlendirilmesi

Sadece anti-HAV IgG ve IgM'i negatif olan ancak anti-HBs pozitif hastaların yer aldığı Grup V'in serokonversiyon oranları ve S/CO oranları **Şekil 4.3.**'de verilmektedir.

Grup V

Grup V'de yer alan hastaların hepatit A'ya karşı oluşturdukları serokonversiyon oranları değerlendirildiğinde 1. ayda 32 hastanın 20'sinde (%62.5), 3. ayda 31 hastanın 22'sinde (%71) ve 6. ayda ise 31 hastanın 24'ünde (%77.4) saptandı. Hastalarda aşıya bağlı herhangi bir sistemik ya da lokal yan etki gözlenmedi.

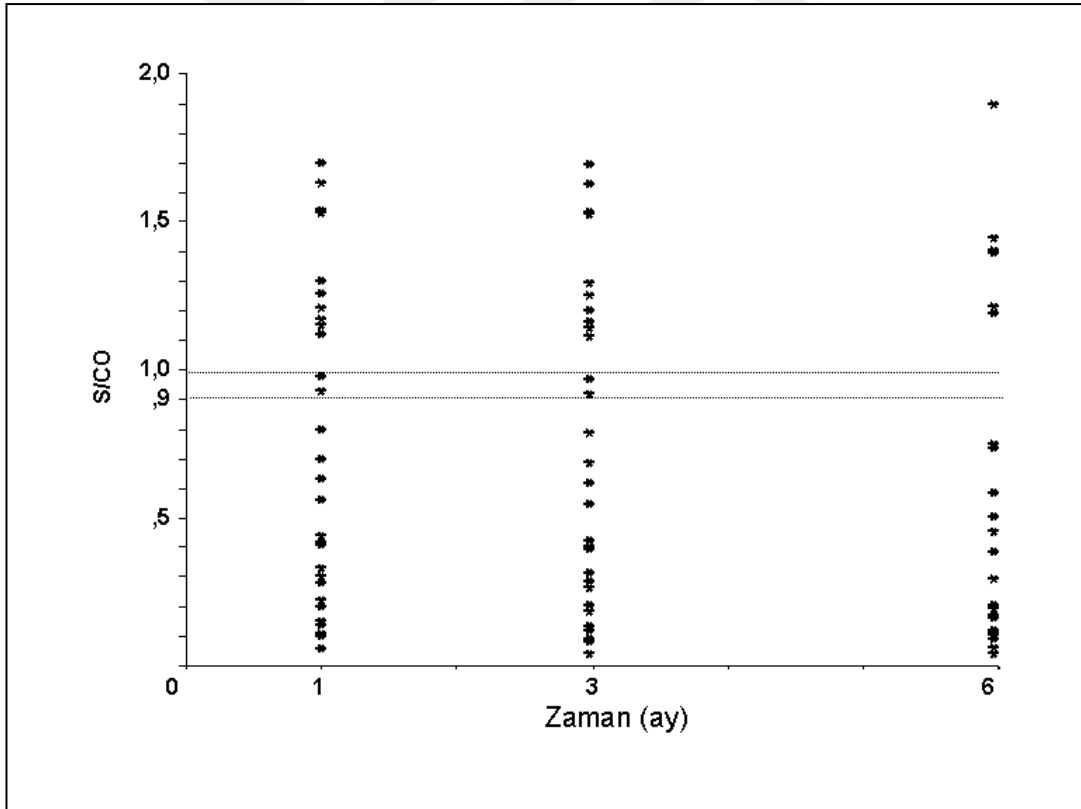
4.3. Aşılar karşı antikor cevabı üzerine etkili faktörler

Antikor düzeyleri üzerine etkili faktörlerin araştırılması 1 ve 3. aylardaki değerler göz önüne alınarak yapıldı.

Hepatit B aşısına etki eden faktörler

Hepatit B ye karşı antikor cevabını etkileyen faktörler **Tablo 4.3.** ve **Tablo 4.4.**'de gösterilmiştir. Hızlandırılmış aşılama şeması ile akselere hepatit B aşısının uygulandığı grupların serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında birinci ayda fark saptanmazken ($p>0.05$), 3. ayda bu oran hızlandırılmış aşılamanın uygulandığı grupta daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Antikor titrelerinin ortalaması karşılaştırıldığında ise 1. ayda akselere aşılamanın uygulandığı Grup II'de daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak 3. ayda antikor titrelerinin ortalamaları hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grup I'de daha yüksek bulundu ($p=0.001$).

Aşılama şeması dikkate alınmadığında sadece hepatit B aşısı uygulanan hastaların lenfoma ya da solid tümörlü olmalarına göre karşılaştırıldığında 1. ayda 10 lenfomalı hastanın 3'ünde (%30), 20 solid tümörlü hastanın 6'sında serokonversiyon (%30) sağlandı. Üçüncü ayda, 9 lenfomalı hastanın 3'ünde (%33.3), solid tümörlü 19 hastanın 8'inde (%42.1) serokonversiyon sağlandı. Birinci ve üçüncü aylarda lenfoma ya da solid tümörlü hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Antikor titreleri karşılaştırıldığında 1. ayda lenfomalı hastaların ortalama antikor titresi 69.84 ± 144.27 mIU/mL iken, solid tümörlü hastalarinki 52.8 ± 187.17 mIU/mL idi. Üçüncü ayda ise lenfomalı hastalarda 223.98 ± 439.98 mIU/mL, solid tümörlü hastalarda ise 252.91 ± 369 mIU/mL saptandı. Solid tümörlü hastalar ile lenfomalı hastaların ortalama antikor titreleri 1 ve 3. ayda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Aylar	1	3	6
Serokonversiyon oranları (%)	62.5	71	77.4

Şekil 4.3. Grup V'in serokonversiyon oranları

Tablo 4.3. Birinci ayda hepatit B aşısına karşı antikor gelişimine etki eden faktörler

	%	p
Serokonversiyon oranı		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	35.7	
Akselere	25	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	30	
Solid tümör	30	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	67	
>5 yaş	21	p=0.04
Antikor titresi (mIU/mL)		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	35.08±91.94	
Akselere	78.97±220.7	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	69.84±144.27	
Solid tümör	52.8±187.17	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	216.01±333.27	
>5 yaş	19.11±70.24	p=0.009

Tablo 4.4. Üçüncü ayda hepatit B aşısına karşı antikor gelişimine etki eden faktörler

	%	p
Serokonversiyon oranı		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	57.1	
Akselere	18.8	p=0.01
Tanı		
Lenfoma	33.3	
Solid tümör	42.1	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	75	
>5 yaş	30.4	p>0.05
Antikor titresi		
mlU/mL		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	492.44±448.12	
Akselere	27.96±81.24	p=0.001
Tanı		
Lenfoma	223.98±439.98	
Solid tümör	252.91±369	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	695.4±412.36	
>5 yaş	145.4±307.64	p=0.02

Sadece hepatit B aşısı uygulanan hastaların yaşlarına göre değerlendirildiğinde, 1. ayda yaşı >5 yaş olan 24 hastadan 5'inde (%21), ≤5 yaş olan 6 hastanın 4'ünde serokonversiyon sağlandı. Her iki grup karşılaştırıldığında ≤5 yaş istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu

($p=0.04$). Üçüncü ayda ise 5 yaşından büyük 23 hastanın 7'sinde (%30.4), ≤ 5 yaş 4 hastanın 3'ünde serokonversiyon saptandı. Ancak hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Antikor titreleri değerlendirildiğinde 1. ayda yaşı >5 olan hastaların antikor titresi 19.11 ± 70.24 mIU/mL iken, ≤ 5 yaş olan hastaların 216.01 ± 333.27 mIU/mL'deydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$). Üçüncü ayda ise antikor titreleri 5 yaştan büyük çocuklarda 145.4 ± 307.64 mIU/mL iken, ≤ 5 yaş olan hastaların 695.5 ± 412.36 mIU/mL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.02$).

Kombine hepatit A/B aşısına etki eden faktörler

Kombine hepatit A/B aşısının uygulandığı grupların hepatit B ve hepatit A'ya karşı antikor yanıtlarını etkileyen faktörler **Tablo 4.5.** ve **Tablo 4.6.**'de verildi. Grup III ve IV'ün anti-HBs antikor titrelerinin ortalamaları ve serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında 1. ve 3. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hepatit A için de her iki

grup arasında serokonversiyon oranları açısından 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Aşılama şeması dikkate alınmaksızın sadece kombine hepatit A/B aşısı uygulanan hastalar lenfoma ya da solid tümörlü olmalarına göre karşılaştırıldığında 1. ayda 8 lenfomalı hastanın 4'ünde (%50), 13 solid tümörlü hastanın 7'sinde (%53.8) hepatit B'ye karşı serokonversiyon sağlandı. Üçüncü ayda ise 7 lenfomalı hastanın 4'ünde, 13 solid tümörlü hastanın 9'unda (%69.2) serokonversiyon sağlandı. Birinci ve üçüncü aylarda lenfoma ya da solid tümörlü hastalar arasında serokonversiyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBs titreleri karşılaştırıldığında 1. ayda lenfomalı hastaların ortalama antikor titresi 182.91 ± 351.52 mIU/mL iken solid tümörlü hastaların 202.23 ± 370.44 mIU/mL idi. Üçüncü ayda ise lenfomalı hastalarda 182.27 ± 282.86 mIU/mL, solid tümörlü hastaların 203.6 ± 324.96 mIU/mL saptandı. Solid tümörlü hastalar ile

lenfomalı hastaların ortalama antikor titreleri 1 ve 3. ayda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hepatit A'ya karşı serokonversiyon değerlendirildiğinde 1. ayda 8 lenfomalı hastanın 7'sinde (%87.5), 13 solid tümörlü hastanın 10'unda (%76.9), 3. ayda ise 7 lenfomalı hastanın 7'sinde (%100), 12 solid tümörlü hastanın 11'inde (%91.6) serokonversiyon elde edildi. Birinci ve üçüncü ayda serokonversiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sadece kombine hepatit A/B aşısı uygulanan hastalar yaşlarına göre değerlendirildiğinde, 1. ayda yaşı >5 yaş olan 17 hastadan 7'sinde (%41), ≤ 5 yaş olan 4 hastanın 4'ünde hepatit B'ye karşı serokonversiyon sağlandı. Üçüncü ayda ise 5 yaşından büyük 16 hastanın 9'unda (%56.2), ≤ 5 yaş 4 hastanın 4'ünde serokonversiyon saptandı. Birinci ve üçüncü ayda yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). AntiHBs titreleri değerlendirildiğinde 1. ayda ≤ 5 yaş olan hastalarda 541 ± 530 mIU/mL iken, 5 yaşından büyük hastalarda 113.42 ± 259.67 mIU/mL olarak saptandı. Beş yaşından küçük çocuklarda antikor titresi ortalaması daha yüksek bulundu ($p=0.02$). Üçüncü ayda ise ≤ 5 yaş olan hastalarda 409.67 ± 300.78 mIU/mL iken, 5 yaşından büyük hastalarda 142.75 ± 288.66 mIU/mL bulundu.

Tablo 4.5. Birinci ayda kombine hepatit A/B aşısına karşı oluşan yanıtı etkileyen faktörler

	%	p
Serokonversiyon oranı		
HEPATİT B		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	54.5	
Akselere	50	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	50	
Solid tümör	53.8	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	100	
>5 yaş	41	p>0.05
HEPATİT A		
Aşılama şeması		
Akselere	80	
Hızlandırılmış	81.8	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	87.5	
Solid tümör	76.9	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	50	
>5 yaş	88.2	p=0.07
Antikor titresi		
	mIU/mL	
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	142.43±302.43	
Akselere	252.55±413	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	182.91±351.52	
Solid tümör	202.23±370.44	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	541±530	
>5 yaş	113.42±259.67	p=0.02

Tablo 4.6. Üçüncü ayda kombine hepatit A/B aşısına karşı oluşan yanıtta etki eden faktörler

	%	p
Serokonversiyon oranı		
HEPATİT B		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	60	
Akselere	70	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	57	
Solid tümör	69.2	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	100	
>5 yaş	54.2	p>0.05
HEPATİT A		
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	81.8	
Akselere	80	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	100	
Solid tümör	91.6	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	100	
>5 yaş	93.3	p>0.05
Antikor titresi		
	mIU/mL	
Aşılama şeması		
Hızlandırılmış	219.29±309.85	
Akselere	172.99±311.71	p>0.05
Tanı		
Lenfoma	182.27±282.86	
Solid tümör	203.6±324.96	p>0.05
Yaş		
≤5 yaş	409.67±300.78	
>5 yaş	142.75±288.66	p>0.05

Üçüncü ayda antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hepatit A'ya karşı serokonversiyon değerlendirildiğinde 1. ayda ≤5 yaş olan 4 hastadan 2'sinde, 5 yaşından büyük hastalarda ise 17 hastanın

15'inde (%88.2) serokonversiyon sağlandı. Beş yaşından büyük çocuklarda serokonversiyon oranı daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Üçüncü ayda ise ≤ 5 yaş olan 4 hastanın 4'ünde, 5 yaşından büyük 15 hastanın 14'ünde (%93.3) serokonversiyon sağlandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sadece hepatit A aşısı uygulanan grupta hepatit A aşısına etki eden faktörler

Hepatit A aşısına yaş ve tanı gruplarının etkisi değerlendirildiğinde ise: Birinci ayda lenfoma tanısı ile izlenen 8 hastanın 5'inde (%62.5), solid tümörlü 24 hastanın 15'inde (%62.5), üçüncü ayda ise 8 lenfomalı hastanın 5'inde (%62.5), solid tümörlü 23 hastanın 17'sinde (%73.9) serokonversiyon sağlandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yaşa göre değerlendirildiğinde: 1. ayda ≤ 5 yaş olan 20 hastanın 14'ünde (%70), 5 yaşından büyük 12 hastanın 6'sında (%50), 3. ayda ise ≤ 5 yaş olan 20 hastanın 16'sında (%80), 5 yaşından büyük 11 hastanın 6'sında (%54.5) serokonversiyon sağlandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Monovalan ve kombine aşının etkinliğinin değerlendirilmesi

Sadece hepatit B aşısı uygulanan tüm hastalar ile kombine hepatit A/B aşısı uygulanan tüm hastaların hepatit B'ye yönelik serokonversiyonları değerlendirildiğinde 1. ayda sadece hepatit B aşısı uygulanan 30 hastanın 9'unda (%30), kombine hepatit A/B aşısı uygulanan 21 hastanın 11'inde (%52.3) serokonversiyon sağlandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Üçüncü ayda ise hepatit B aşısı uygulanan 28 hastanın 11'inde (%39.2), kombine aşı uygulanan 20 hastanın 13'ünde (%65) serokonversiyon sağlandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

($p=0.07$). Antikor titrelerinin ortalamaları karşılaştırıldığında 1. ayda hepatit B aşısı uygulanan hastalarda 58.49 ± 171.69 mIU/ml, kombine hepatit A/B aşısı uygulanan hastalarda 194.87 ± 354.51 mIU/ml idi. Kombine aşı uygulanan hastalarda antikor titresi daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Üçüncü ayda hepatit B aşısı uygulanan hastaların antikor titreleri 243.61 ± 385.12 mIU/mL iken, kombine aşı uygulanan hastalarda 196.14 ± 303.42 mIU/mL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Hepatit A'ya karşı antikor cevabı değerlendirildiğinde ise 1. ayda sadece hepatit A aşısı uygulanan 32 hastanın 20'sinde (%62.5), kombine hepatit A/B aşısı yapılan 21 hastanın 17'sinde (%80.9) serokonversiyon sağlandı, arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Üçüncü ayda ise sadece hepatit A aşısı uygulanan 31 hastanın 22'sinde (%70.9), kombine hepatit A/B aşısı uygulanan 19 hastanın 18'inde (%94.7) serokonversiyon sağlandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan yoğun tedavi yaklaşımları ile genel yaşam hızları %80'lere ulaşmıştır. Ancak bu yoğun tedavi yaklaşımları sırasında gelişen immünsupresyon, beslenme bozukluğu ve primer hastalığa bağlı olarak bu hastalarda özellikle enfeksiyon hastalıkları açısından risk oluşmaktadır. Bazı enfeksiyon hastalıklarının aşılama ile önlenmesi mümkündür. Hastalarda kemoterapi ya da radyoterapi sırasında canlı aşilar, aşı suşları ile hastalanma riskinden dolayı uygulanmamalıdır. Ancak inaktif aşilar, herhangi bir komplikasyon gelişme riski sağlıklı bir çocuktan farklı olmadığı için uygulanabilmekle birlikte her zaman sağlıklı bir çocuktaki gibi antikor yanıtının gözlenemeyeceği akılda tutulmalıdır **(2, 24)**.

Kanserli çocuklarda özellikle hücum tedavisi sırasında kan ve kan ürünleri ihtiyacı artmakta ve bu dönemde girişimler daha fazla olmaktadır. Bu dönemde kanserli çocuklarda özellikle hepatit B'ye karşı hızlı antikor cevabına ihtiyaç vardır. Bu nedenle endemik bölgelere yolculuk yapan ve aşılama şemasının tamamlanması için yeterli zamanı olmayan kişilerin aşılmasında kullanılan akselere aşılama şemasının kanserli çocuklarda kullanılmasının faydalı olabileceği düşünüldü.

İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda inaktif bakteri aşiları ile canlı viral aşilar dışındaki viral aşilar uygulanabilir. Bu hastalarda en çok deneyim hepatit B aşısı ile ilgilidir **(10, 24-31)**.

Hepatit B enfeksiyonu, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada yaklaşık 300-350 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1-2 milyon kişi doğrudan HBV ya da komplikasyonlarına bağlı nedenlerden dolayı ölmektedir. Primer hepatosellüler kanserlerin %80'inden HBV sorumlu tutulmaktadır **(2)**.

Ülkemizde HBsAg seroprevalansı %4-12.5 arasındadır. Anti-HBs pozitifliği ise değişik çalışmalara göre %20-56 arasında bildirilmektedir **(7, 17)**.

Hepatit B virüsü, HBsAg pozitif olan kişilerin kan ya da vücut sıvılarıyla, örneğin yara eksudaları, semen, serviks salgıları ve tükürkleriyle bulaşmaktadır. Kan ve serumda virüs konsantrasyonu en yüksektir; tükürükte ise en düşük konsantrasyondadır. Bulaşma yolları arasında, kan vericileri rutin şekilde incelendiği ve belli kan ürünlerinde virüs inaktive edildiği için az görülen bir bulaşma şekli olan kan ve kan ürünü transfüzyonları, steril olmayan iğne ya da enjektörlerin ortak kullanımı, kan veya vücut sıvılarına perkutan yolla ya da mukoza yoluyla maruz kalınması, homoseksüel ve heteroseksüel etkinlikler sayılabilir **(1, 2, 6, 13-15, 17-19)**.

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan yoğun tedaviler sayesinde genel yaşam hızları yükselmiştir. Ancak tedavilere bağlı gelişen derin miyelosupresyon nedeni ile kan ve kan ürünlerinin daha sık kullanılması, daha çok girişim yapılması ve primer hastalığa ya da tedaviye bağlı gelişen immünsupresyondan dolayı HBV enfeksiyonları önemli bir problemdir. Bölümümüzde 1993 yılında yeni tanı konan kanserli çocuklarda yapılan çalışmada HBV seropozitivitesi %13.8 olarak bulunmuştur **(8)**. Yine bölümümüzde yapılan bir başka çalışmada ise en az 5 yıl takip edilen hastalarda seropozitivite oranının %87'ye çıktığı ve bu hastaların %37.7'sinde ise HBsAg pozitifliği geliştiği saptanmıştır **(9)**.

Bölümümüzde 20 aylık dönemde 300 hasta lenfoma ya da solid tümör tanısı aldı. Hastalardan 84'ü hepatit A'ya ya da hepatit B'ye karşı veya her ikisine karşı serolojik olarak negatifti ve aşılama programına alındı. Tüm hastalar göz önüne alındığında hastaların yaklaşık %10'unun hepatit A virüs serolojisinin, %10'unun hepatit B virüs serolojisinin ve %26.2 hastanın ise hem hepatit A hem de hepatit B virüs serolojilerinin negatif olduğu görüldü. Özellikle 1997 yılından itibaren hepatit B aşısının yeni doğan döneminden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından rutin aşılama programına alınması ile

hepatit B serolojisi negatif hasta sayısı azaldı. Bizim çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığı da buna bağlanabilir.

İtalya'da Locasciulli ve arkadaşlarının **(27)** 48 akut lösemili çocukta yaptıkları çalışmada, çalışma süresince 6 hastada (%12) geçici HBsAg pozitifliği saptamışlardır. Bu hastalardan ikisinde tanı anında, dördünde ise izlem sırasında pozitiflik saptanmış ve hastaların hiç birinde kronik enfeksiyon gelişmediği gözlenmiştir.

Polonya'da Januszkiewicz ve arkadaşlarının **(28)** yaptıkları çalışmada 285 kanserli çocuk çalışmaya dahil edilmiş, 2 hasta tedavi öncesinde HBV ya da HCV saptandığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar spesifik hepatit B IgG alıp almamalarına göre iki gruba ayrılmış ve spesifik hepatit B IgG uygulanan hastalarda %10.2, uygulanmayan hastalarda ise %36.8 oranında HBV enfeksiyonu gözlenmiştir.

Kebudi ve arkadaşları **(29)** tarafından 50 kanserli çocuklarda yapılan bir çalışmada tanı anında 2 hastada (%4) HBV seropozitifliği saptanmıştır. Tanıda hiçbir hastada HBsAg pozitifliği gözlenmemiştir. Tedavi sonunda ise 10 hastada (%20) HBV seropozitifliği ve 4 hastada (%8) HBsAg pozitifliği saptanmıştır.

Hepatit B virüsünün keşfinden sonra bu virüse karşı etkili ve güvenilir aşı çalışmalarına başlanmıştır. İlk geliştirilen aşı, kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaların serumlarındaki HBsAg'nin izolasyonu ve ileri derecede saflaştırılması ile elde edilen plazma kökenli aşı idi. Bu aşı 1982 yılında lisans alarak kullanıma girmiştir. Daha sonra rekombinan aşular geliştirilmeye başlanmıştır ve bu teknikle HBV DNA'sında yer alan ve HBsAg genini kodlayan S geni izole edilerek bir plasmid içerisine yerleştirildikten sonra maya hücrelerine veya memeli hücrelerine inoküle edilmiştir. Klonlanan genetik yapıya uygun olarak hücre replikasyonu ile üretilen HBsAg bir dizi inaktivasyon basamaklarından geçirildikten ve saflaştırıldıktan sonra alüminyum hidroksit ve koruyucu olarak da tiyomersal ilavesi ile aşı haline getirilmiştir **(29, 30)**.

Kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gereksinim gösteren kişilerde hepatit B riskini azaltmak amacı ile verici kanlarında HBV serolojik belirleyicileri duyarlı testler ile araştırılmaktadır. Ancak bu önlem her zaman yeterli olmamaktadır. İmmün direncin primer hastalığa ve tedaviye bağlı olarak baskılanmasının yanı sıra, kan ürünleri verilen, sık aralıklarla kan ve kemik iliği ile ilgili girişim yapılan hastalar HBV enfeksiyonu yönünden yüksek risk taşımaktadır. Bu hastalarda çözüm yollarından birisi bu hastaların aktif immunizasyonudur **(3, 25)**.

Arnold ve Baumann **(32)** çalışmasında lösemili ve solid tümörlü 26 hastaya 40 µg, kontrol grubuna ise 0, 1 ve 6. aylarda 10 µg hepatit B aşısı, lösemili hastalara ayrıca tanı anında 3 mL spesifik hepatit B IgG uygulanmıştır. Aşıdan bir ay sonra serokonversiyon oranları lösemi ve solid tümörlü gruplarda %12.5 iken, ikinci dozdan sonra bu oran lösemilerde %100, solid tümörlü çocuklarda %31.3 olarak bulunmuştur. Altıncı ayda ise lösemili hastalarda %66.6, solid tümörlü çocuklarda %25 serokonversiyon saptanmış, hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında antikor titrelerinin daha düşük olduğu, solid tümörlü hastalarda lösemili gruba göre daha az cevap oluştuğu gözlenmiştir.

Entacher ve arkadaşlarının **(33)** malign hastalıklı 50 çocukta yaptıkları çalışmada, hastalara 0., 1. ve 2. aylarda (10 yaşın altındaki çocuklara 20 µg dozunda, 10 yaşından büyük çocuklarda ise 40 µg dozunda) hepatit B aşısı uygulanmış ve 22 hastaya ek olarak spesifik hepatit B IgG (0.2 mL/kg) verilmiştir. Lösemi ya da Hodgkin dışı lenfoma tanılı 29 hastanın 14'üne, solid tümörlü 21 hastanın 14'üne yoğun kemoterapi uygulanmıştır. Yoğun kemoterapi uygulanmayan 7 solid tümörlü hastanın hepsinde, yoğun kemoterapi uygulanan 14 solid tümörlü hastanın 4'ünde ve yoğun kemoterapi uygulanmayan lösemi ya da Hodgkin dışı lenfomalı 15 çocuğun 4'ünde antikor düzeyi 50 mIU/mL üzerinde bulunmuştur. Ancak yoğun kemoterapi uygulanan lösemi ya da Hodgkin dışı lenfomalı hastaların hiçbirinde serokonversiyon elde edilememiş ve bu durumu yoğun kemoterapiye bağlı immünsupresyon ile açıklamışlardır.

Lösemi ve lenfomalı 54 çocukta yapılan bir çalışmada, hastalardan 36 tanesine kemoterapi tamamlandıktan sonra, 18 tanesine de idame tedavisi sırasında hepatit B aşısı 0., 1., 2. ve 6. aylarda uygulanmış olup olguların %88'inde aşılamanın etkinliği gösterilmiş, ancak idame tedavi sırasında aşılanan çocuklarda antikor seviyelerinin yeterli koruma sağlayacak düzeyde olmadığı saptanmıştır **(34)**.

Bölümümüzde, Berberoğlu ve arkadaşlarının **(35)** yaptıkları çalışmada, 41 kanserli çocuğa tanı anından itibaren hepatit B aşısı uygulanmıştır. Hastalar 0., 1., ve 2. aylarda 40 µg dozunda rekombinan hepatit B aşısı ile aşılanmış; üç doz aşı sonrasında cevap alınamayan hastalara 4. ayda ve birinci yılda ek doz uygulanmıştır. Bu çalışmada serokonversiyon oranları 1. ayda %12.4, 2. ayda %21.9, 3. ayda %41 ve 4. ayda ise %48.7 olarak saptanmıştır. Altıncı ayda bu oran %56 iken, dokuzuncu ve on ikinci aylarda %67.5 ve %70.5 olarak bulunmuştur. Yazarlar aşının oldukça iyi tolere edildiğini ve hastaların hiçbirinde ciddi yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Kemoterapi alan 66 solid tümör, 101 hematolojik malignite hasta ile 30 benign hastalıklı hastalara 0., 1., ve 6. aylarda aşı uygulanmış ve 3., 6., ve 8. aylarda antikor titrelerine bakılmıştır. Hastalardan 51'i kemoterapi alırken diğerleri hiç kemoterapi almayan ya da tedavisi tamamlanmış hastalardı. Koruyucu antikor titresine 3 doz aşından sonra, kemoterapi alan hastaların %67'sinde, kemoterapi almayan hastaların ise %97'sinde ulaşıldığı görülmüştür. Solid tümör nedeniyle tedavi alan hastalar, hematolojik malignite nedeniyle tedavi alan hastalara göre daha zayıf cevap oluşturmuştur. Üç doz aşından sonra solid tümörlü 11 hastanın 3'ünde ise hiç cevap oluşmadığı görülmüştür. Kemoterapi alan çocuklarda, benign hastalığı olan ve kemoterapi almayan hastalara göre hepatit B aşısına belirgin olarak daha az cevap oluştuğu bulunmuştur. Bu da kemoterapinin immunsupresyon yapmasının yansıması olarak değerlendirilmiştir **(36)**.

Lösemi, lenfoma ve solid tümörlü 140 çocukta yapılan bir çalışmada hastalar kemoterapi alan ve tedavisi sonlanmış ya da en az 3 ay tam

remisyonda olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların 80'inde (%57) aşılama tamamlanmıştır. Tedavi alan akut lösemili 17/64, lenfomalı 4/5 ve solid tümörlü 3/7 hastada serokonversiyon sağlanmıştır. Tedavisi bitmiş ya da tam remisyonda olan akut lösemili 51/58 ve lenfomalı 5/6 hastada serokonversiyon gözlenmiştir **(37)**.

Akut lenfoblastik lösemili 162 hastada yapılan çalışmada hastalar 0., 1., 2. ve 12. aylarda aşılanmıştır. Aşılama sonrasında 30 hastada (%19.7) antikor saptanmış ve bu hastalarında sadece 16'sında (%10.5) koruyucu düzeyde antikor titresi elde edilmiştir. Düşük antikor cevabını primer hastalığa ve kemoterapi nedeni ile gelişen immünsupresyona bağlamışlardır **(38)**. Aynı grubun bir başka çalışmasında akut lenfoblastik lösemili 162 çocuğa hepatit B aşısı çift doz olarak 0., 1., 2., 3., ve 4. aylarda ve bir yıl sonra ek doz olarak uygulanmıştır. Hastaların 111'nin aşılama programını tamamladığı ve sadece 33'ünde (%29.8) antikor oluştuğu gözlenmiş, ancak aşılanması tamamlanan hastaların ise sadece %18.8'inde koruyucu düzeyde antikor elde edilebilmiş ve fazladan aşı dozu uygulamasının bir yararının olmadığını belirtmiştir **(39)**.

Hindistan'da Ramesh ve arkadaşlarının **(40)** kemoterapi alan çocuklarda yaptıkları çalışmada hastaların 37/49'una ilk doz aşı uygulanmış ve 26 hastada aşılama programı tamamlanabilmiş. Birinci ve ikinci ayda hiçbir hastada koruyucu düzeyde antikor cevabı elde edilememiştir. Yirmi bir hastada 7. ayda antikor düzeyi saptanabilmiş ve hastaların sadece 6'sında (%28.6) koruyucu düzeyde antikor cevabı elde edilebilmiştir.

Ülkemizde Meral ve arkadaşlarının **(10)** kanserli çocuklarda yaptıkları çalışmada, tanı anında seronegatif olan 118 hastaya 0., 1., 2. ve 12. aylarda 40 µg dozunda hepatit B aşısı, ayrıca yoğun kemoterapi alan lösemili çocuklara spesifik hepatit B IgG uygulanmıştır. Üç doz aşı sonrasında lösemili hastaların %88'inde, lenfomalı hastaların %48'inde ve solid tümörlü hastaların ise %77'sinde seropozitiflik saptanmıştır. Aşılama şeması bittikten sonra ise lösemili hastalarda %90, lenfomalı hastalarda %74 ve solid tümörlü

hastalarda da %74 oranında seropozitivite bulunmuştur. Koruyucu antikor titresini oluşturan hastaların hiçbirinde 3 yıllık takipte HBV'ye bağı enfeksiyon gözlenmemiş, ancak antikor oluşmayan 26 hastanın 10'unda (%39) HBV'ye bağı enfeksiyon saptanmıştır.

Yetgin ve arkadaşlarının (41) yaptıkları çalışmada 94 lösemili çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 0., 1., 6. 12., ve 15. aylarda ya da 0., 1., 2., 6., ve 12. aylarda 20 µg dozunda hepatit B aşısı uygulanmıştır. Hepatit B aşılamaından sonra, koruyucu antikor düzeyine hastaların sadece 1/3'ünde ulaşılmıştır. 0, 1 ve 2. aylarda uygulanan şemaya 6 ve 12. aylarda rapel eklenmesinin başarılı olduğunu ve aşılama ile tatminkar antikor cevabı oluşmasa da, aşının koruma sağladığını vurgulamışlardır.

Styczynski ve arkadaşlarının (42) kanserli çocuklarda yaptıkları çalışmaya 353 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, yoğun kemoterapi/radyoterapi sırasında immunglobulin verilmiş ve idame tedavi sırasında aşılama grup (grup A), tedavinin başlaması ile beraber spesifik immunglobulin ile beraber aşılama grup (grup B) ve tedavi bitiminden itibaren 0, 1, 2 ve 8. aylarda aşılama grup (grup C) olarak incelenmiştir. Grup A'da %60, grup B'de %65 ve grup C'de %100 koruyucu düzeyde antikor elde edilmiştir. Ancak grup A ve B'de profilaksi sırasında 4 hastada enfeksiyon gözlenmiştir.

Kanserli çocuklarda pre-S2 antijen içeren aşı ile pre-S2 içermeyen hepatit B aşısının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmaya 100 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada pre-S2 içeren hepatit B aşısının etkinliği istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen daha yüksek bulunmuştur (43).

Koltan ve arkadaşları (44) postnatal ya da süt çocukluğu döneminde aşılama kanserli çocukları incelemişlerdir. Hastalar üç gruba ayrılmış: grup A'da tanı anında anti-HBs titresini >100 IU/L, grup B'de <100 IU/L ve grup C'de ise aşılama şemasını tamamlamamış hastalar incelenmiştir. Aktif HBV enfeksiyonu grup A'dan 1, grup B'den 4 olmak üzere 96 hastanın 5'inde

(%5.2) saptanmıştır. İmmüsupresyona rağmen, daha önce aşıl原因 hastaların %60'ından fazlasında koruyucu antikor seviyesinin devam etmekte olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda 20 aylık zaman diliminde hastaların yaklaşık %10'unda sadece hepatit B'ye karşı serolojik tetkikleri negatifti. Bu oranın düşüklüğü daha önce de belirtildiği gibi Sağlık Bakanlığının 1997 yılından itibaren hepatit B aşısını aşı takvimi içerisinde almasına bağlanabilir. Üç doz aşı sonrasında hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı hastaların %58.3'ünde, akselere aşılama şeması uygulanan hastaların sadece %8.3'ünde serokonversiyon sağlandı. Daha önceki çalışmalardan lenfoma ve solid tümörlü hastalarda serokonversiyon oranlarının oldukça değişken olduğu bilinmektedir. Bu durum hastaların kemoterapi protokollerinin yoğunluğuna bağlı gelişen immüsupresyona bağlıdır. Daha yoğun kemoterapi alan hastalarda serokonversiyon oranları ve antikor titreleri daha düşüktür. Bir başka nokta ise idame tedavisi ile daha yoğun olan hücum tedavisi arasındaki immüsupresyon derecesinin farklı olmasından dolayı aşıya karşı cevabın aşılama şemasına da bağlı olarak değişmesidir. Bizim çalışmamızda sadece hepatit B aşısı ile aşıl原因 hastalarda 1. ve 3. aylarda serokonversiyon oranları %30 olarak bulundu. Antikor titreleri ise sadece hepatit B aşısı uygulanan hastalarda 1. ayda 58.4 mIU/mL iken, 3. ayda yaklaşık 3 katına çıktı. Çalışmamızdaki serokonversiyon oranlarının düşüklüğü merkezimizde uygulanan yoğun kemoterapi protokollerine ve hastaların hepsinin hücum tedavisi sırasında aşıl原因 olmasına bağlanabilir.

Hepatit B aşısına karşı antikor cevabına yaş ve tanının rolü araştırıldığında: solid tümör nedeniyle tedavi alan hastaların, hematolojik malignite nedeniyle tedavi alan hastalara göre daha zayıf cevap oluşturduğu gözlenmiştir **(10, 36)**. Ancak bizim çalışmamızda hastaların lenfoma ya da solid tümörlü olmasının antikor cevabı üzerine etkisi gözlenmedi. Bu durum, hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaşın rolü

değerlendirildiğinde ise 1. ayda 5 yaşından küçüklerde serokonversiyon oranları daha yüksek bulundu.

Hepatit B aşılamaında farklı şemalar uygulanmaktadır. Bunlar arasında “klasik aşılama şeması” (0., 1. ve 6. aylarda), “hızlandırılmış aşılama şeması” (0., 1., 2., ve 12. aylarda) ve “akselere aşılama şemaları” (0., 7., 21. ve 365. günlerde) kullanılmıştır **(11)**.

“Akselere aşılama şeması” ilk kez endemik olmayan bölgelerden endemik olan bölgelere giden yolcularda ve herhangi bir sebepten dolayı hızlı antikor oluşması istenen kişilerde uygulanmış olup bu şemada aşılama 0., 7., 21. günlerde ve 12. ayda ya da 0., 10., 21. günlerde ve 12. ayda uygulama şeklindedir. Bu aşılama şemalarındaki asıl amaç koruyucu antikor titrelerinin daha erken dönemde ortaya çıkmasıdır **(11)**.

Akselere hepatit B aşısı uygulamasında ilk çalışmalardan birisi Santagostino ve arkadaşlarının **(45)** yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada hemofilili hastalara akselere aşılama şeması modifiye edilerek uygulanmıştır. Hastalara 0., 2., ve 6. haftalarda aşı uygulanmış ve ilk doz aşından iki hafta sonra hastaların %20'sinde, 6. haftada %53'ünde, 8. haftada %80'inde, 10. haftada %87'sinde, 24. haftada %93'ünde koruyucu düzeyde antikor cevabı elde edilmiştir. Akselere aşılama şemasının kan ve kan ürünleri alan HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalarda hızlı antikor cevabı oluşturulması bakımından kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Sağlıklı kişilerde yapılan bir başka çalışmada akselere ve klasik aşılama şeması karşılaştırılmıştır. Akselere aşılama şeması 0., 10., 20. ve 365. günlerde, klasik aşılama şeması ise 0, 28, 56 ve 365. günlerde uygulanmıştır. Yirmi sekizinci günde akselere grupta %60.6, klasik aşılamanın uygulandığı grupta ise %18 koruyucu düzeyde antikor elde edilmiştir. Birinci yılda bu oran akselere grupta %92.9 iken klasik aşılamanın uygulandığı grupta %94.8 olarak bulunmuştur. Bu nedenle sık seyahat edenlere, askerlere, sağlık personeline ve endemik alanlara gitmek için 1 aydan kısa süresi olanlara akselere aşılama şeması önerilmiştir **(46)**.

Ülkemizde Kaya ve arkadaşlarının (47) hepatit B aşısı ile yaptıkları çalışmada, akselere (0., 10., 20. günlerde uygulanan) aşı şeması ile 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan hızlandırılmış aşı şeması karşılaştırılmıştır. İlk aşından bir ay sonra akselere aşılama şemasında kontrol grubuna oranla daha yüksek koruyuculuk oranı ve yüksek antikor düzeyi elde edilmiştir. İkinci ayda koruyuculuk oranı akselere grupta %76.2 ile diğer gruptan (%65) az oranda yüksek olarak saptanmıştır. Ancak 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan aşı şemasında elde edilen antikor titreleri akselere gruptan daha yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise sağlıklı çocuklar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba klasik aşılama şeması (0., 1. ve 6. aylarda), diğer gruba ise akselere aşılama şeması (0., 10. ve 21. günlerde) uygulanmıştır. Yirmi sekizinci günde klasik aşılama şemasının uygulandığı grupta %35, akselere aşılamanın uygulandığı grupta %80 oranında serokonversiyon elde edilmiştir. Altıncı ayda bu oranlar sırasıyla %93 ile %80; 12 ayda ise %95 ile %100 bulunmuştur. Akselere aşılama şeması çok seyahat eden çocuklara, kan ve kan ürünleri transfüzyonuna ihtiyaçları olan çocuklara endemik alanlara gidecek olan ve 1 aydan kısa sürede seyahate çıkacak olanlara önerilmiştir (48).

Saltoğlu ve arkadaşlarının (49) sağlık personeli ve ailesinde hepatit B taşıyıcısı olanlarda yaptıkları çalışmada, akselere aşılama şeması (0., 10., 21. günlerde) ile hızlandırılmış şemanın (0., 1., 2., aylarda) uygulandığı gruplar karşılaştırılmıştır. Akselere grupta kısa zamanda koruyucu antikor titrelerine ulaşılmıştır. Takiplerde her iki grupta da antikor titreleri benzer düzeylerde bulunmuştur.

Bu çalışmanın ana amaçlarından birisi kemoterapi alan lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda akselere aşılama şeması ile hızlı antikor cevabı oluşturmaktır. Çalışma grubundaki hasta sayısının az olmasına rağmen hızlandırılmış aşılama şeması ile akselere hepatit B aşılama şemasının uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında 1. ayda akselere aşılamanın

uygulandığı grupta antikor titreleri hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serokonversiyon oranları ise hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grupta daha yüksek olmakla beraber aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak 3. ve 6. aylardaki antikor titreleri hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grupta daha yüksek bulundu. Serokonversiyon oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grupta daha yüksekti. Akselere aşılama şemasın kemoterapi alan lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda, istatistiksel olarak arada fark olmamasına rağmen 1. ayda antikor titresinde yükseklik dışında bir avantaj sağlamadığı görüldü. Bu sonuç 1. ay sonuçları ile akselere aşılama şeması ile istenilen hızlı antikor titrelerine ulaşılabilceğini düşündürmektedir. Üçüncü ve 6. aydaki gerek serokonversiyon oranlarında gerekse antikor titrelerindeki düşüklükten dolayı hastalara 2. veya 3. aylarda ek doz aşı gerekebilir.

Kombinasyon aşıları fiziksel olarak tek bir preparatta kombine edilmiş iki veya daha fazla sayıda immunojenden ibarettir. Hepatit B ve A kombine aşısı 1996'dan bu yana kullanılmaktadır. Bu aşının etkinliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir **(50-52)**. Kombine hepatit A/B aşısının tartışılan bir yönü ekonomik olarak maliyetidir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, ergenlik öncesi çocukları hepatit A'ya karşı korumak için hepatit A aşılama şeması ya da kombine hepatit A/B aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Yıllık hepatit A insidansı 100000'de 15 olarak tahmin edilmiştir. Ekonomik analizler yapıldığında kombine hepatit A/B aşısının fiyatı hepatit A aşısının fiyatından 1.98 kat daha fazla saptanmıştır. Fayda/fiyat oranı 2.58 bulunmuştur. Beklenen hepatit A insidansını yarı yarıya azaltsa dahi kombine aşı uygulamasının daha kazançlı olduğu belirtilmektedir **(53)**.

Sağlıklı 100 çocukta yapılan randomize bir çalışmada bir grup çocuğa yetişkin dozunda (0. ve 6. aylarda) bir gruba da çocuk dozunda (0.,1. ve 6. aylarda) kombine hepatit A ve B aşısı uygulanmıştır. Tüm çocuklarda hepatit

A'ya karşı serokonversiyon sağlanmıştır. Yetişkin dozu uygulanan grupta hepatit A'ya karşı antikor titresi 8.1 mIU/ml iken, çocuk dozu uygulanan grupta 6.3 mIU/mL olarak bulunmuştur. Hepatit B'ye karşı ise, 2. ve 6. aydaki antikor titresi çocuk dozu uygulanan grupta daha yüksek iken 7. ayda arada fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da serokonversiyon oranı %100 olarak bulunmuş ve iki doz aşı uygulamanın da etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır **(54)**.

Adölesan ve çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise, kombine hepatit A/B aşısı 0., 1. ve 6. aylarda uygulanmış olup ikinci dozdan bir ay sonraki kontrolde hepatit A'ya karşı serokonversiyon oranı %100, hepatit B'ye karşı %98.8 olarak bulunmuştur. Hepatit A/B kombine aşısının etkin ve iyi tolere edildiği gözlenmiştir **(55)**.

Sağlıklı adölesanlar, 0. ve 6., ya da 0. ve 12. aylarda yetişkin dozu ile aşılanmalarına göre randomize edilmiştir. Tüm bireylerde aşı oldukça iyi tolere edilmiştir. Yedinci ayda antikor titrelerine bakıldığında 0 ve 6. aylarda aşılanan bireylerin, hepatit B'ye karşı %98.1'inde, hepatit A'ya karşı ise %100'ünde koruyucu düzeyde antikor cevabı sağlanmıştır. On üçüncü ayda ise 0. ve 12. aylarda aşılanan bireylerin %97'sinde hepatit B'ye karşı, %99'unda hepatit A'ya karşı koruyucu düzeyde antikor cevabı elde edilmiştir **(56)**.

Sağlıklı 248 çocukta yapılan bir başka çalışmada, bir gruba 0. ve 6. aylarda kombine hepatit A/B aşısı, diğer gruba da farklı kollardan eş zamanlı monovalan hepatit A ve hepatit B aşısı uygulanmıştır. Serokonversiyon oranları hepatit A için kombine aşı uygulanan çocuklarda %98.6 iken diğer grupta %100, hepatit B için ise kombine aşı grubunda %98.7, diğer grupta %95.7 bulunmuştur. Her iki grubun serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark olmadığı gözlenmiştir. Titrelerin geometrik ortalamaları karşılaştırıldığında anti-HAV düzeyleri kombine aşı uygulanan grupta 6,635 mIU/mL, diğer grupta 2,728 mIU/mL olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Anti-HBs

düzeylei ise kombine aşı uygulanan grupta 3,362 mIU/mL, diğler grupta 1,724 mIU/mL saptanmış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar kombine aşıının daha immunojenik olduğunu belirtirken, bunu antijenlerin adjuvan etkilerine bağlamışlardır **(57)**.

Hindistan'dan Guptan ve arkadaşlarının **(58)** yaptıkları çalışmada 100 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve birinci gruba yüksek doz kombine hepatit A/B aşısı 0. ve 6. aylarda, diğler gruba da 0., 1. ve 6. aylarda normal doz aşı uygulanmıştır. Yedinci ayda her iki grupta da hepatit A için seropozitiflik oranı %100 bulunmuştur. Kombine hepatit A/B aşısının uygulandığı grupta antikor titresinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Meksika'da 73 sağlıklı çocuk ve ergenlerde yapılan prospektif, açık ve randomize bir çalışmada, kombine aşılarla klasik tekli aşıların uygulanmasının etkinliği karşılaştırılmıştır. 0. ve 6. aylarda, 49 bireye kombine aşı, 24 bireye de eş zamanlı hepatit B ve hepatit A tekli aşıları uygulanmıştır. Her iki grupta hepatit A'ya karşı %100 koruyuculuk elde edilirken, kombine aşıının uygulandığı grupta antikor titresi diğler gruba göre 3 kat daha fazla bulunmuştur. Hepatit B açısından ise her iki grupta da yeterli koruyuculuk sağlanmış, antikor titreleri kombine aşı uygulanan grupta 5,603 mIU/mL iken diğler grupta bu değer 5,201 mIU/mL bulunmuş ve arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Sonuç olarak kombine aşıların seroprotektif değerleri ve etkinliğinin, aynı anda tekli uygulanan aşılar ile benzer özellikler taşıdığı vurgulanmıştır **(59)**.

Çin'de yapılan bir çalışmada, çocuklara 0., 1. ve 6. aylarda bir gruba hepatit A, bir gruba hepatit B ve bir gruba da kombine hepatit A/B aşısı uygulanmıştır. Kombine aşıının uygulandığı grupta anti-HAV için serokonversiyon oranı 7. ayda %100 ve anti-HAV için titrenin geometrik ortalaması 33910 mIU/mL bulunmuştur. Sadece hepatit A aşısının uygulandığı grupta karşılaştırıldığında, antikor titresinin kombine aşıının uygulandığı gruptan belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Anti-HBs

değerlendirildiğinde ise kombine aşı uygulanan çocuklarda serokonversiyon oranı %97.3, titrelerin geometrik ortalamaları 103 mIU/mL bulunmuştur. Sadece hepatit B aşısının uygulandığı grup ile karşılaştırıldığında serokonversiyon ve titrelerin geometrik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir **(60)**.

Sekiz ile 10 yaş arası sağlıklı çocuklarda monovalan hepatit B aşısı ile kombine hepatit A/B aşısının etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada 704 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiş. Serokonversiyon oranları, sadece hepatit B aşısı uygulanan grupta %97.2 iken, kombine hepatit A/B aşısı uygulanan grupta %97.1 bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Antikor titreleri karşılaştırıldığında ise kombine aşı uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Kombine aşı ile aşılanan tüm çocuklarda HAV'a karşı serokonversiyon elde edilmiştir **(61)**.

Roberton ve arkadaşlarının **(62)** yaptıkları çalışmada kombine hepatit A/B aşısının iki doz (0. ve 6. aylarda) uygulaması ile üç doz (0., 1. ve 6. aylarda) uygulaması karşılaştırılmıştır. İki doz uygulanan gruba yetişkin dozu uygulanırken, üç doz uygulanan gruba çocuk dozu uygulanmış. Yaşları 1-11 yıl arasında değişen 511 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiş olup 7. aydaki değerlendirmede her iki grupta hepatit B'ye karşı koruyucu antikor düzeyi, çocukların %98'inde, hepatit A'ya karşı ise %100'ünde sağlanmıştır.

Otoimmün hepatitli hastalarda yapılan bir çalışmada ise kombine hepatit A/B aşısının etkinliği araştırılmış. Bu hastalarda hepatit A ya da B enfeksiyonunun hastalığın alevlenmesine veya tekrarlanmasına yol açabileceği ve bu nedenle de bu hastaların bu virüslere karşı korunması gerektiğini belirtilmiştir. On otoimmün hepatitli hastada bu çalışma yapılmış olup aşılar 0., 1. ve 6. aylarda uygulanmış. Aşılar iyi tolere edilmiş ve herhangi bir hastalık tekrarı ya da alevlenmeye yol açmamıştır. Hastaların hepsi hepatit A'ya karşı serokonversiyon oluşturmuştur. Hepatit B'ye karşı ise oluşan cevaplar sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuş ancak immün sistemi

baskılanan çocuklarla karşılaştırıldığında ise benzer sonuçlar bulunduğu görülmüştür **(63)**.

Kombine hepatit A/B aşısının kanserli hastalarda kullanımı ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Literatürde sağlıklı çocuklarda hepatit A'ya karşı serokonversiyon oranları %100 olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların kemoterapi almalarına rağmen hepatit A'ya karşı serokonversiyon oranları 1., 3. ve 6. aylarda %80 ile 90 arasındaydı. Bu oran gerek kemoterapi gerekse primer hastalığa bağlı immüsupresyona rağmen oldukça iyi bir sonuçtur. Hepatit B'ye karşı yanıt incelendiğinde serokonversiyon oranları %50 ile 77 arasında olduğu gözlemlendi. Bu oran sağlıklı bireylere göre daha düşük olmasına rağmen sadece hepatit B aşısı uygulananlara göre daha yüksekti. Anti-HBs titreleri kombine aşı uygulanan hastalarda daha yüksek bulundu. Serokonversiyon oranlarının ve antikor titresinin kombine hepatit A/B aşısının uygulandığı grupta daha yüksek bulunması, kombine aşının daha immunojenik olduğunu, bunun da antijenlerin adjuvan etkilerine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Kombine hepatit A/B aşısına karşı antikor yanıtlarında aşılama şeması dikkate alınmadığında hem hepatit A'ya karşı hem de hepatit B'ye karşı antikor yanıtlarına yaşın ve tanının bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Kombine hepatit A/B aşısı için de akselere immunizasyon geliştirilmiş ve lisans almıştır. Önerilen akselere aşılama şeması 0., 7., 21. günler ve 12 ay'dadır. Bu aşılama şeması yetişkinlerde, Kuzey Avrupa, Avustralya ve Yeni Zellanda'da uygulanmaktadır **(11)**. Özellikle endemik alanlara seyahat edenlerde hem hepatit A hem de hepatit B için monovalan ya da kombine aşılarla akselere aşılama şeması kullanılabileceği belirtilmiştir **(64)**.

Akselere aşılama şeması ile hepatit A için birinci ayda koruyuculuk oranı %99, 12. ayda %96 ve 13. ayda %100 bulunmuş ve hepatit B'ye karşı serokonversiyon oranının birinci ayda %82, 12. ayda %94 ve 13. ayda %100 olduğu saptanmıştır **(65)**.

Nothdurft ve arkadaşlarının (66) yaptıkları randomize ve çok merkezli çalışmada, hepatit A/B'ye karşı hızlı korunmak için akselere aşılama şemasının etkinliği araştırılmıştır. Birinci gruba kombine hepatit A/B aşısı 0., 7., 21. ve 365. günlerde, ikinci gruba ise monovalan hepatit A ve B aşıları uygulanmıştır. Hepatit A aşısı 0. ve 365. günlerde, hepatit B aşısı ise 0., 7., 21. ve 365. günlerde uygulanmıştır. Çalışmaya yaşları 18-45 yıl arasında değişen 479 birey dahil edilmiştir. Birinci ayda kombine aşının uygulandığı grupta anti-HAV antikoru bireylerin %100'ünde, diğer grupta ise %99'unda saptanmıştır. Hepatit B'ye karşı ise kombine aşının uygulandığı grupta %82, diğer grupta %83.9 oranında seropozitiflik bulunmuştur. Birinci yıldaki ek doz sonrasında koruyuculuk oranları her iki grupta da %100 olarak saptanmıştır. Antikorların geometrik ortalaması hepatit A için kombine hepatit A/B uygulanan grupta 9571 mIU/mL iken diğer grupta 5206 mIU/mL, hepatit B için ise kombine aşının uygulandığı grupta 26002 mIU/mL iken diğer grupta ise 29196 mIU/mL saptanmış ve her iki grubun sonuçlarının benzer olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda hızlandırılmış aşılama şeması ile akselere aşılama şemasının etkinliği karşılaştırıldı. Hepatit A ve B'ye karşı serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Anti-HBs titresi değerlendirildiğinde, 1. ayda anti-HBs titresi akselere aşılama şemasının uygulandığı grupta daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlarda hasta sayısının az olmasının veya kemoterapiye sekonder gelişen immunsupresyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Üçüncü, 6. ve 13. ayda ise gruplar arasında fark gözlenmedi.

Hepatit A, Hipokrat zamanından beri bilinen, HAV virüsünün yol açtığı karaciğerin primer inflamatuvar hastalığıdır. Pasif proflakside standart immünglobulin kullanılırken, aktif korunmada inaktif hepatit A aşısı kullanılmaktadır. Günümüzde farklı hepatit A aşıları vardır. Bu aşılardan hepsi in vitro ortamlarda çoklu pasajlarla üretilen virüslerden farklı yöntemlerle inaktive edilerek elde edilir (67-69).

Hepatit A aşıları, 2 yaşından başlayarak yapılmaktadır. Çocuklarda ve erişkinlerde iki doz halinde kullanılmaktadır. Hepatit A aşısı, hepatit A enfeksiyonunun sık görüldüğü yerlerde yaşayan çocuklar, uluslararası yolculuk yapanlar, erkek eşcinseller, yasadışı ilaç kullananlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, pıhtılaşma faktör konsantreleri kullananlar ve HAV araştırma laboratuvarlarında çalışanlara önerilmektedir. Aşılamadan sonra oluşan antikor düzeyi doza ve aşı takvimine bağlı olarak değişmekle birlikte aşılar oldukça yüksek bir immunojeniteye sahiptir ve hastalığın klinik olarak ortaya çıkışını engellemektedir. Hepatit A aşısının immünojenitesi yaşlılarda, HIV enfeksiyonu ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere göre daha düşüktür **(1, 21-23, 67-69)**.

Hornick ve arkadaşları **(70)**, sağlıklı ergenlere 0. ve 6, 12 ya da 18. aylarda inaktive hepatit A aşısı uygulamış ve 2. dozdan bir ay sonra cevaplar değerlendirildiğinde antikor yanıtlarının %98-100 olduğunu saptamışlardır.

Arjantinli sağlıklı çocuklarda hepatit A aşısının güvenilirliği ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, çocuklara yetişkin dozunun yarısı uygulanmıştır. Yaşları 1-15 yıl arasında değişen 537 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve birinci doz aşından 2 hafta sonrasında çocukların >%99'unda serokonversiyon sağlanmıştır. Antikorların geometrik ortalaması ise 98.5 mIU/mL bulunmuştur. İkinci dozdan hemen önce ise tüm çocuklarda serokonversiyon sağlanmış olup antikorların geometrik ortalamasının birinci doz sonrasına göre 35 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir **(71)**.

Süt çocukluğu döneminde yapılan bir çalışmada doğumda anti-HAV negatif olan anne bebekleri ile pozitif anne bebekleri randomize edilmiş ve çocuklara 2., 4. ve 6. aylıkken olmak üzere üç doz aşı uygulanmıştır. Anneden geçen antikoru olan çocuklarda hepatit A aşısına karşı oluşan antikor titreleri anneden geçen antikoru olmayan çocuklara göre daha düşük saptanmıştır **(72)**.

Küçük çocuklarda yapılan çift kör, randomize bir çalışmada yaşları 1.5 ile 6 arasında değişen seronegatif 274 çocuğa inaktive hepatit A aşısı, 239

çocuğa plasebo enjeksiyonu uygulanmıştır. Aşı uygulanan grupta 4, plasebo uygulanan grupta ise 22 akut enfeksiyon saptanmıştır. Aşı uygulanan grupta enfeksiyonlar aşının ilk 6 haftasında gözlenmiş olup 6. haftadan sonra aşı uygulanan grubun hepsinde koruyucu antikor düzeyi elde edilmiştir **(73)**.

Sağlıklı çocuklarda inaktive hepatit A aşısı 0. ve 12. aylarda uygulanmış ve antikor düzeyleri 0., 1., 12. aylarda ve ikinci dozdan bir ay sonra değerlendirilmiştir. Tüm çocuklarda 1. ve 12. aylarda koruyucu düzeyde antikor cevabı elde edilmiştir. On altı çocukta aşı öncesi anneden geçen anti-HAV antikorları saptanmış ve bu çocuklarda antikor yanıtları daha düşük bulunmuştur **(74)**. Sağlıklı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise 2. doz aşı 6., 12. veya 18. ayda uygulanmış ve tüm gruplarda ikinci dozdan sonra serokonversiyon oranları %98'in üzerinde bulunmuştur **(75)**.

Süt çocuklarında ve okul çağı çocuklarında yapılan çalışmada hepatit A aşısının etkinliği araştırılmıştır. Birinci ayda süt çocuklarının %94'ünde, okul çağı çocuklarının da ise %99'unda, 2. dozdan sonra ise her iki grupta da %100 oranında koruyucu antikor cevabı sağlanmıştır **(76)**.

Dagan ve arkadaşlarının **(77)** yaptıkları çalışmada 177 sağlıklı çocuğun hepsinde koruyucu antikor düzeyleri elde edilmiş ve üç yıllık izlemde de koruyucu antikor düzeylerinin devam ettiği gözlenmiştir.

Hepatit A aşının etkinliği, sağlıklı bireyler dışında kronik karaciğer hastalığı olanlarda, hemofili hastalarında, Down sendromulularda, diyaliz hastalarında, metabolik karaciğer hastalığı olan çocuklar ile karaciğer ve böbrek transplant hastalarında da araştırılmıştır **(78-82)**.

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda hepatit A aşısının etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan 22 çocuk, ikinci grupta kronik hepatit B'si olan 25 hasta ve üçüncü grupta ise kronik hepatit C'si olan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 0. ve 6. aylarda hepatit A aşısı uygulanmıştır. Tüm hastalarda anti-HAV antikorları gözlenmiştir. Birinci ve

altıncı ayda kronik B hepatiti olan hastalar ile kronik C hepatiti olan hastalarda seroprotektif oran sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. İkinci doz aşından sonra tüm gruplarda antikor titrelerinin >20 mIU/mL'nin üzerinde olduğu ve tüm zamanlarda antikor titrelerinin kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür **(78)**. Hepatit B virüs taşıyıcısı olan 33 çocukta hepatit A aşısı 0., 1. ve 6. aylarda uygulanmış ve serokonvesiyon oranları birinci dozdan sonra %90.9 iken ikinci dozdan sonra %96.9 ve üçüncü dozdan sonra ise %100 saptanmıştır **(79)**. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise birinci doz aşından bir ay sonra serokonversiyon oranları %76 iken, sağlıklı çocuklarda %94; antikor titreleri 107.7 mIU/mL iken, kontrol grubunda 160.7 mIU/mL bulunmuştur. İkinci dozdan bir ay sonra serokonversiyon oranı hasta grubunda %97, sağlıklı grupta ise %100, antikor titre geometrik ortalaması ise hastalarda 812.4 mIU/mL iken sağlıklı çocuklarda 2344.9 mIU/mL saptanmıştır. Antikor titreleri sağlıklı gruba göre düşük olmasına rağmen serokonversiyon oranları arasında fark bulunmamıştır **(80)**.

Metabolik karaciğer hastalığı olan 20 çocukta birinci doz aşından bir ay sonraki değerlendirmede tüm hastalarda serokonversiyon elde edilmiştir. Bu dönemde antikor titresini geometrik ortalaması 101 mIU/mL iken, ikinci doz aşından bir ay sonra ise 3150 mIU/mL bulunmuştur **(81)**.

Diyaliz hastalarında hepatit A aşısının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 43 hasta 0., 1. ve 6. aylarda hepatit A aşısı ile aşılanmış ve hastalar aşının kas içine ve cilt altına uygulanmasına göre iki gruba ayrılmıştır. Kas içine uygulanan tüm hastalarda, cilt altına uygulanan 13 hastanın 12'sinde serokonversiyon sağlanmıştır. Antikor titresini geometrik ortalama değerleri ve serokonversiyon oranlarının sağlıklı çocuklarla benzer değerlerde olduğu gözlenmiştir **(82)**.

Down sendromlu çocuklarda, özellikle yaşamlarının ilk 5 yılında bakteriyel ve viral enfeksiyon riski yüksektir. Ferreira ve arkadaşlarının

çalışmasında **(83)**, yaşları 1 ile 12 arasında değişen 63 Down sendromlu çocuğa 0. ve 6. aylarda hepatit A aşısı uygulanmıştır. Birinci ayda serokonversiyon oranı Down sendromlu çocuklarda %92 iken, sağlıklı çocuklarda %94 bulunmuştur. Antikor titreleri karşılaştırıldığında ise Down sendromlu çocuklarda 164 mIU/mL iken, sağlıklı çocuklarda 160.7 mIU/mL saptanmıştır. Yedinci ayda ise her iki grupta serokonversiyon oranları %100 iken, antikor titreleri sırasıyla 1719.8 ile 2344 mIU/mL bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Karaciğer ve böbrek nakli yapılan hastalarda hepatit A aşısı etkinliği araştırılan bir çalışmada 39 karaciğer nakli, 39 böbrek nakli yapılan hasta ile 29 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci doz aşından 4 hafta sonra karaciğer nakli yapılan hastaların %41'inde, böbrek nakli yapılan hastaların %23.7'sinde, kontrol grubunun ise %89.7'sinde serokonversiyon sağlanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Antikor titrelerinin ortalaması karaciğer nakli yapılan hastalarda böbrek nakli yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. İkinci doz aşından dört hafta sonra karaciğer nakli yapılan hastaların %97.4'ünde, böbrek nakli yapılanlarda ise %71.8'inde, sağlıklı kontrollerin %100'ünde serokonversiyon sağlanmış. Antikor titrelerinin ortalaması karşılaştırıldığında karaciğer nakli yapılan hastalar ile sağlıklı grubun antikor titreleri böbrek nakli yapılan hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve karaciğer nakli ile böbrek nakli arasındaki farkın aldıkları immünsupresif tedavilerden kaynaklandığı düşünülmüştür **(84)**.

HIV enfekte bireylerde de hepatit A aşısının etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur **(85-87)**. Birinci çalışmada 90 HIV enfekte olmayan yetişkin ile 90 HIV enfekte yetişkinde aşı etkinliği karşılaştırılmıştır. HIV enfekte bireylerin 45'inde CD4 pozitif hücreleri $> 300/\text{mm}^3$, 45'inde ise CD4 pozitif hücreleri $\leq 300/\text{mm}^3$ imiş. Aşılar 0 ve 6. aylarda uygulanmış olup 7. ayda HIV enfekte bireylerde serokonversiyon oranı %94 iken, HIV enfekte olmayanlarda %100 bulunmuştur. HIV enfekte bireylerin CD4'ü pozitif hücreleri $300/\text{mm}^3$ den fazla olanlarda bu oran %100 iken, $300/\text{mm}^3$ den az olanlarda %87, CD4'ü $300/\text{mm}^3$ altında olanlarda titre 517 mIU/mL iken,

300/mm³ üzerinde olanlarda 1959 mIU/mL saptanmıştır. Hepatit A aşısı HIV enfekte bireylerde etkin ve güvenilir bulunmuştur **(85)**. HIV enfekte çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise 1. doz aşından sonra 32 çocuğun 27'sinde, 2. doz aşından sonra hastaların hepsinde serokonversiyon sağlanmış ve aşı iyi tolere edilmiştir **(86)**. Santagostino ve arkadaşlarının **(87)** hemofilili hastalarda yaptıkları çalışmada, anti-HIV pozitif olan hemofilili (28'i asemptomatik, 15'i CD4 pozitif hücreleri 200/mm³'ün altında ve 4'ü semptomatik) ve anti-HIV negatif olan hemofilili hastaları hepatit A aşısının etkinliği açısından araştırılmıştır. Birinci doz aşından sonra anti-HIV negatif hastaların %89'unda, 2. doz aşından sonra ise hepsinde serokonversiyon elde edilirken anti-HIV pozitif hemofili hastalarında 1. doz aşı sonrasında %44 oranında, 2. doz aşından sonra ise %85 oranında serokonversiyon sağlanmıştır.

Hepatit A aşısı sağlıklı çocuklarda ve çeşitli hastalık gruplarında oldukça etkin ve güvenilir bir aşıdır. Bizim çalışmamızda sadece hepatit A'ya karşı serokonversiyon oranları değerlendirildiğinde 1. doz aşından bir ay sonra hastaların %62.5'inde, ikinci dozdan sonra ise %77.4'ünde serokonversiyon gözlemlendi. Kanserli çocuklarda hepatit A aşısı ile ilgili çalışma bulunamadı. Ancak transplant hastaları, HIV pozitif hastalar ve Down sendromlu çocuklar ile karşılaştırmak mümkündür. Bizim çalışmamızdaki serokonversiyon oranları CD4 pozitif hücreleri 300/mm³'ün altında olan hastalar ile böbrek nakli yapılan hastalarla benzerdir. Ancak sağlıklı çocuklara ve diğer hasta gruplarına göre daha düşük olması kemoterapiye bağlı immünyüpresyon nedeniyle olduğunu düşündürmektedir. Hepatit A aşısına cevaba yaşın rolü araştırıldığında 5 yaşından büyük çocuklarda serokonversiyon oranları daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Taniya göre değerlendirildiğinde ise 1. ayda lenfoma ya da solid tümörlü hastalar arasında fark bulunmadı. Üçüncü ayda ise serokonversiyon oranı solid tümörlü hastalarda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hepatit A aşısı kanserli çocuklarda etkin ve güvenilir bir aşı olup aşı programına dahil edilebilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Hepatit B için yüksek risk altındaki kanserli çocuklarda aşılama ile tatminkar antikör cevabı oluşmasa da, aşı koruma sağlayıp enfeksiyon önlediği için uygulanmalıdır.
2. Akselere hepatit B aşısı uygulamasının birinci aydaki antikör titresi üzerine olumlu etkisi olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Üçüncü ve 6. ayda antikör titreleri ve serokonversiyon oranları ise hızlandırılmış aşılama şemasının uygulandığı grupta daha yüksek bulundu. Akselere aşılama şeması kemoterapinin özellikle yoğun olduğu hücum tedavisinin ilk aylarında avantaj sağlayabilir, ancak 3. ve 6. aydaki serokonversiyon oranındaki ve antikör titrelerinde düşüklüğü önlemek amacı ile 2. ve 3. ayda ek doz aşı yapılmalıdır.
3. Kombine hepatit A/B aşısının hızlandırılmış ya da akselere uygulanmasının birbirlerine karşı bir üstünlük sağlamadığı gözlemlendi.
4. Kombine hepatit A/B aşısının uygulandığı hastalarda hepatit B'ye karşı serokonversiyon oranlarının ve anti-HBs titrelerinin tek başına hepatit B aşısı uygulanan hastalara göre daha iyi olduğu gözlemlendi.
5. Benzer şekilde hepatit A'ya karşı serokonversiyon oranları kombine hepatit A/B aşısı uygulanan hastalarda daha iyi olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak hepatit için aşılama yapılırken antijenlerin adjuvan etkilerine bağlı olarak kombine aşı daha immunojeniktir ve bu nedenle aşılama şemasına kombine hepatit A/B aşısı ile başlanabilir.

6. Hepatit A aşısı kanserli çocuklarda etkin ve güvenilir bir aşı olarak uygulanabilir. Özellikle hepatit A'nın endemik olduğu bölgelerde kanserli çocukların tedavisi sırasında gelişebilecek ve primer hastalığın tedavisini aksatabilecek hepatit A enfeksiyonunu engellemede yararlı olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kanra G ve Kara A. Hepatit A virusu ve hepatit A. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 577-593.
2. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E and newer hepatitis agents. In: Katz IL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Disease of Children. 10th ed. Mosby, St Louis 1998: 157-188.
3. Hastings C, goes C, Wolff LJ. Immunization of the child with cancer. In: Ablin AR (ed). Supportive Care of Children with Cancer. 2nd ed. The John Hopkins University Press, Baltimore 1997:13-22.
4. Sıdal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C and Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B and E infections among children in Istanbul, Turkey. Eur J Epidemiol 2001; 17: 141-144.
5. Yıldız E. Hematoloji hastalarında hepatit A serolojisi ve aşılması. Uzmanlık tezi, T.C. Çalışma ve Sosyal Bakanlığı, SSK Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, 2002.
6. Kanra G ve Cengiz AB. Hepatit B virusu enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 594-609.
7. Hacımustafaoğlu M, Çelebi S ve arkadaşları. Çocuklarda hepatit B seroprevalansı. Pediatrik Gastroenetroloji ve Beslenme Kongresi Kitapçığı, s: 249, Bursa, 1999.

8. Sarılioğlu F, Akyol H, Büyük pamuku M, et al. A therapeutic problem in pediatric oncology: the risk of HBsAg positivity at the time of diagnosis. Turk J Cancer 1993; 23: 27-33.
9. Akyol H, Sarılioğlu F, Büyük pamuku M, et al. Hepatitis-B virus infections in pediatric patients receiving anti-cancer chemotherapy Turk J Cancer 1990; 20: 104-108.
10. Meral A, Sevinir B, Gnay U. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. Med Pediatr Oncol 2000; 35: 47-51.
11. Zuckerman JN. The place of accelerated schedules for hepatitis A and B vaccinations. Drugs 2003; 63: 1779-1784.
12. Crawford JM. The liver and the biliary tract. In: Kumar v, Cotran RS, Robbins SL (eds). Robbins Basic Pathology. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002: 591-634.
13. Gonzalez-Peralta RP, Jolley C. Infections of the liver. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). Rudolph's Pediatrics. 21st ed. Mc Graw Hill, New York 2002: 1495-1501.
14. Snyder JD, Pickering LK. Viral hepatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2000: 768-775.
15. Yenen OŐ. Viral hepatitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları 1st ed. Nobel tıp Kitabevleri, İstanbul 1996: 641-700.

16. Battal I, Kurt H, Tekeli E. Ankara Bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, Program ve Kongre Kitabı s: 314, 2000.
17. Uzun Ö. Viral hepatitler: epidemiyoloji. Uzun Ö, Ünal S. (eds) İnfeksiyon hastalıkları. Bilimsel Tıp yayınevleri, Ankara, 2002: 561-567.
18. Leblebicioğlu H. A'dan E'ye akut viral hepatitler: klinik. Uzun Ö, Ünal S. (eds) İnfeksiyon hastalıkları. Bilimsel Tıp yayınevleri, Ankara, 2002: 567-573.
19. Schwarz , Balistreri W. Viral hepatit. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35 (suppl 1): S29-S32.
20. Badur S. Hepatitler: tanı ve takibinde kullanılan yöntemler. Uzun Ö, Ünal S. (eds) İnfeksiyon hastalıkları. Bilimsel Tıp Yayınevleri, Ankara 2002: 581-593.
21. Leach CT. Hepatit A in the United States. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 551-552.
22. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatit A with the hepatit A vaccine. N Engl J Med 2004; 350: 476-481.
23. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatit A virus infection. Vaccine 2003; 21: 2224-2233.
24. Malay S, Tizer K, Lutwick LI. Current update of pediatric hepatit vaccine use. Pediatr Clin N Am 2000; 47: 395-406.
25. Köksal Y, Büyükpamukçu M. Kanserli çocuklarda immünizasyon. Katkı Pediatr Dergisi 2005; 27: 108-115.

26. Taşova Y. İmmüdüşkün hastalarda aşılama. Usluer G, Lelebicioğlu H, Ünal S (eds). Aşılama ve profilaksi el kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005: 45-68.
27. Locasciulli A, Santamaria M, Masera G, Schiavon E, Alberti A, Realdi G. Hepatitis B virus markers in children with acute leukemia: the effect of chemotherapy. *J Med Virol* 1985; 15: 29-33.
28. Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Hepatitis B and C virus infection in Polish children with malignancies. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 454-456.
29. Kebudi R, Ayan İ, Yılmaz G, Akıcı F, Görgün Ö, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 102-105.
30. Sıdal M. Hepatit B aşı uygulaması. *Klinik Çocuk Forumu* 2002; 2: 19-23.
31. Evliyaoğlu N. Hepatit B aşısı. *Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss* 2004; 2960-965.
32. Arnold W, Baumann W. Vaccination of children with malignant diseases with alum-absorbed hepatitis B vaccine-immunogenicity studies. *Scand J Infect Dis* 1983; 38: 33-36.
33. Entacher U, Jürgenssen O, Thun-Hohenstein L, et al. Hepatitis B vaccination and immune response in children with malignant diseases. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 160-163.
34. Rokicka-Milewska R, Jackowska T, Sopylo B, Kacperska E, Seyfried H. Active immunization of children with leukemia and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 400-403.

35. Berberoglu S, Büyükpamukçu M, Sarialioğlu F, Akyüz C, İlhan İ. Hepatitis B vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 171-178.
36. Hovi L, Valle M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 931-935.
37. Polychronopoulou-Androulakaki S, Panagiotou JP, Kostaridou S, Kyratzopoulou A, Haidas S. Immune response of immunocompromised children with malignancies to recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 425-431.
38. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk res* 1998; 22: 193-195.
39. Somjee S, Pai S, Kelkar R, Advani S. Hepatitis B vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia: results of an intensified immunization schedule. *Leuk Res* 1999; 23: 365-376.
40. Ramesh M, Marwaha RK, Chawia YK, Trehan A. Seroconversion after hepatitis b vaccination in children with receiving cancer chemotherapy. *Indian Pediatrics* 2000; 37: 882-886.
41. Yetgin S, Tunç B, Koç A, Toksoy HB, Ceyhan M, Kanra G. Two booster dose hepatitis B virus vaccination in patients with leukemia. *Leuk Res* 2001; 25: 647-649.
42. Styczynski J, Wysocki M, Koltan S, Kurylak A. A nine-year experience of immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection in children with cancer: results from a single institution in Poland. *J Hosp Infect* 2001; 48: 298-302.

43. Emir S, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Kutluk T, Güler E, Çağlar K. The comparison of antibody response to different hepatitis B vaccines with and without pre-S2 antigen in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 227-233.
44. Koltan S, Koltan A, Wysocki M, Debski R, Styczynski J. Anti-HBs profiles in children treated for neoplastic disease who had been vaccinated against hepatitis B postnatally or as infants. *J Hosp Infect* 2005; 60: 73-77.
45. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993; 41: 95-98.
46. Marchou B, Excler JL, Bourderious C, 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: 258-260.
47. Kaya A, Erol S, Taşyaran MA, Aktaş O, Yılmaz Ş. Early antibody response of 3-weeks hepatitis B vaccination schedule. *Türkiye Tıp Dergisi* 1997; 4: 98-101.
48. Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Haspolat K. Accelerated hepatitis B vaccination schedule in childhood. *Pediatr Int* 2002; 44: 663-665.
49. Saltoğlu N, Inal AS, Tsaova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against hepatitis B: three-week hepatitis B vaccination schedule provides immediated and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrobiol* 2003; 2: 10

50. Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 1996; 14: 1407-1411.
51. Leroux-Roels G, Moreau E, Desombere I, et al. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young health adults. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1027-1031.
52. Van Damme P, Van der Wielen M. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. *Vaccine* 2001; 19: 2407-2412.
53. Navas E, Salleras L, Gisbert R, et al. Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccine as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools. *Vaccine* 2005; 23: 2185-2189.
54. Van Herck K, Van Damme P, Collarda F, F, Tholen S. Two-dose combined vaccination against hepatitis A and B in health subjects aged 11-18 years. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1236-1240.
55. Diaz-Mitoma F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 109-114.
56. Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collarda F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in health adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001; 19: 4835-4841.
57. Ramonet M, da Silveira TR, Lisker-Melman M, et al. A two-dose combined vaccine against hepatitis A and hepatitis B in healthy children and adolescents compared to the corresponding monovalent vaccines. *Arch Med Res* 2002; 33: 67-73.

58. Guptan RC, Thakur V, Safary A, Sarin SK. Immunogenicity and reactogenicity of a combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccine, compared to that of Twinrix in healthy Indian children. *Vaccine* 2002; 20: 2102-2106.
59. Gonzalez-Huezo MS, Sanchez-Avila F, Garcia Mayol M, et al. Comparison of two different vaccination schemes against hepatitis A and B in Mexican children and adolescents. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 271-276.
60. Zhao YL, Chen YG, Li J, et al. Safety and immunogenicity of Bilive combined hepatitis A and B vaccine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25: 470-473.
61. Duval B, Gilca V, Boulianne N, Deceuninck G, Rochette L, De Serres G. Immunogenicity of two paediatric doses of monovalent hepatitis B or combined hepatitis A and B vaccine in children 8-10-year-old children. *Vaccine* 2005; 23: 4082-4087.
62. Robertson D, Marshall H, Nolan TM, et al. Reactogenicity and immunogenicity profile of a two-dose combined hepatitis A and B vaccine in 1-11-year-old children. *Vaccine* 2005; 23: 5099-5105.
63. Beran J, Dedek P, Stepanova V, Spliio M, Pozler O. Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis. *Cent Eur J Public Health* 2005; 13: 20-23.
64. Nothdurft HD, Zuckerman J, Stoffel M, Dienssaert I, Damme PV. Accelerated vaccination schedules provide protection against hepatitis A and B in last-minute travelers. *J Travel Med* 2004; 11: 260-262.

65. Reutter J, Bart PA, Francioli P, et al. Production of antibody to hepatitis A virus and hepatitis B surface antigen measured after combined hepatitis A/hepatitis B vaccine in 242 adults. *J Viral Hepat* 1998; 5: 205-211.
66. Nothdurft HD, Dietrich M, Zunkerman JN, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002; 20: 1157-1162.
67. Ceyhan M. Hepatit A aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 219-225.
68. Ulukol B. Hepatit A aşıları. *Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss* 2004; 2: 1021-1023.
69. Bell BP. Hepatitis A vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1187-1188.
70. Hornick R, Tucker R, Kaplan KM, et al. A randomized study of a flexible booster dosing regimen of VAQTA in adults: safety, tolerability, and immunogenicity. *Vaccine* 2001; 19: 4727-4731.
71. Lopez EL, Xifro MDC, Torrado LE, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 48-52.
72. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, et al. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 354-359.
73. Mayorga Perez A, Herzog C, Zellmeyer M, Loaisiga A, Frosner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003; 188: 671-677.

74. Usonis V, Bakasenas V, Valentelis R, Katiliene G, Vidzeniene D, Herzog C. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal). *Vaccine* 2003; 21: 4588-4592.
75. Lolekha S, Pratuangtham S, Punpanich W, Bowonkiratikachorn P, Chimabuttra K, Weber F. Immunogenicity and safety of two doses of a paediatric hepatitis A vaccine in Thai children: comparison of three vaccination schedules. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 333-339.
76. Riedemann S, Reinhardt G, Ibara H, Frösner GG. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal®) in healthy toddlers and children in Chile. *Acta Paediatr* 2004; 93: 412-414.
77. Dagan R, Greenberg D, Weber F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A pediatric vaccine: three-year post-booster follow-up. *Vaccine* 2005; 23: 5144-5148.
78. Majda-Stanislawski E, Bednarek M, Kuydowicz J. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 571-574.
79. Nebbia G, Giacchino R, Soncini R, Ramaccioni V, Timitilli A, Zanetti AR. Hepatitis A vaccination in chronic carriers of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1999; 134: 784-785.
80. Ferreira CT, da Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 258-261.
81. Raffaella G, Timitilli A, Emanuela C, Maja DR, Paolo F, Renato S, Luisa R. Hepatitis A vaccine in pediatric patients affected by metabolic liver disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 805-807.

82. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephron Dial Transplant* 2002; 17: 1825-1828.
83. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, Silveira TR. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Children With Down Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 337-340.
84. Gunther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schroder K, Bienzle U. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 477-490.
85. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1207-1213.
86. Gouvea AF, De Moraes-Pinto MI, Ono E, et al. Immunogenicity and tolerability of hepatitis A vaccine in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 544-548.
87. Santagostino E, Gringeri A, Rocino A, Zanetti A, de Biasi R, Mannucci PM. Patterns of immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative hemophilic patients. *Thromb Haemost* 1994; 72: 508-510.