



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİLERİNDE HEPATİT B AŞISI İLE SAĞLANAN
SEROKONVERSİYON DÜZEYLERİ VE İMMÜN
YANITSIZLIKLA İLİŞKİLENDİRİLEN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜL ÜNSAL

KAYSERİ-2006



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİLERİNDE HEPATİT B AŞISI İLE SAĞLANAN
SEROKONVERSİYON DÜZEYLERİ VE İMMÜN
YANITSIZLIKLA İLİŞKİLENDİRİLEN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜL ÜNSAL

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr. Mümtaz Mazıcıoğlu

KAYSERİ-2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
TABLO LİSTESİ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	5
Hepatit B Enfeksiyonunun Tarihçesi	5
Hepatit B Virüsü (HBV)'nün Yapısı.....	6
Viral Genom (Dane Partikülü)	6
Hepatit B Enfeksiyonlarının Patofizyolojisi	8
Hepatit B Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	9
Türkiye'de HBV Enfeksiyonlarının Durumu	15
HBV Serolojisi ve Serolojik Tanı	18
Hepatit B Enfeksiyonunun Klinik Görünümlerinde Seroloji ...	19
HBV Enfeksiyonunda Atipik Serolojik Bulgular.....	20
Hepatit B Enfeksiyonlarının Klinik Seyri	23
DELTA Hepatiti (HDV).....	27
Kronik B Hepatitinde Tedavi	29
Hepatit B İnfeksiyonlarından Korunma	32
Genel Korunma Önlemleri	32
Evrensel Korunma Önlemleri	33
Özgül Korunma.....	34
Pasif Bağışıklama.....	34

Aktif Bağışıklama	36
Hepatit B Aşısı	36
İmmün Yanıtın Değerlendirilmesi ve Serokonversiyon.....	46
MATERYAL-METOD	61
BULGULAR.....	65
TARTIŞMA	78
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	85
KAYNAKLAR	87
EK 1: ANKET FORMU	113
TEZ ONAY SAYFASI.....	116

KISALTMALAR

AAFP:	American Academy of Family Practitioners.
ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CDC:	Centers for Disease of Control.
CFA:	Complete Freund's Adjuvant
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EIA:	EnzymImmunoAssay
FDA:	Food and Drug Administration
GATA:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi.
GAV1:	Global Alliance for Vaccines and Immunisation
GM-CSF:	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GO:	Geometrik Ortalama
HBIG:	Hepatit B İmmünglobulini
HBV:	Hepatit B Virüsü.
HCC:	Hepatoselüler Karsinom.
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDV:	Hepatit Delta Virüsü
Hib:	Haemophilus influenza.
KBH:	Kronik B Hepatiti.
MHC:	Major Histokompatibilite.
MS:	Multiple Skleroz.
ORF:	Open Reading Frame.
PCR:	Polimerize Zincir Reaksiyonu.
RIA:	RadioImmunoAssay.
TACE:	Transarteriyel Kemoembolizasyon.
VHSD:	Viral Hepatitle Savaşım Derneği

TABLO LİSTESİ

Tablo I: HBV'ye ait serolojik parametrelerin yorumu

Tablo II: Plazma kaynaklı ve rekombinant aşının özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo III: Hepatit B açısından seronegatif olan 1071 öğrencinin aşı kampanyasına olan katılımlarının cinsiyete göre dağılımı.

Tablo IV: Üç doz aşı uygulananlardan son dozdan üç ay sonra ölçülen anti-HBs titrelerinin cinsiyete göre dağılımları

Tablo V: Üçüncü dozdan 3 ay sonra anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları.

Tablo-VI: Primer immünizasyonla yeterli serokonversiyon sağlanamayan öğrencilerin cinsiyete göre titrelerinin geometrik ortalamaları.

Tablo VII: Ek dozdan üç ay sonraki antikor titrelerinin geometrik ortalamaları.

Tablo VIII: Tek dozdan 1 yıl sonra ölçülen anti-HBs titrelerinin cinsiyete göre dağılımları

Tablo IX: Sadece iki doz hepatit B aşısı yaptıran son dozu yaptırmayan öğrencilerden ikinci dozlarından 9-15 ay sonraki antikor titrelerinin cinsiyete göre dağılımları.

Tablo X: Aşı şemasına uymayan öğrenciler (Sadece bir ve sadece iki doz yaptıran) ile üç doz tamamlayan öğrencilerin uygulanan son dozdan bir 9-15 ay sonraki anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları.

Tablo XI: Cinsiyete göre anti-HBs düzeylerinin dağılımı.

Tablo XII: Beden kitle indeksine göre titreleerin dağılımı da tabloda görülmektedir.

Tablo XIII: Beden kitle indeksi dağılımlarına göre titrelerin geometrik ortalaması.

Tablo XIV: Sigara kullanımı ve anti-HBs düzeylerinin dağılımı

Tablo XV: Sigara kullananlarla kullanmayanların anti-HBs titrelerinin Geometrik ortalamaları

Tablo XVI: Alkol tüketimi ve anti-HBs düzeylerinin dağılımı

Tablo XVII: HBV ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterliliğinin yaş ile ilişkisi.

Tablo XVIII: HBV açısından risk altında olup olmama düşüncesinin yaş gruplarına göre dağılımı.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; risk altındaki toplumun önemli bir kısmını oluşturan tıp fakültesi öğrencilerinin hepatit B için primer immünizasyonlarının sağlanması temel amaç olarak planlanmıştır. Hepatit B aşısı uygulanmış tıp fakültesi öğrencilerinde primer aşılama sonrası serokonversiyon düzeylerinin belirlenmesi, yeterli serokonversiyon oluşmayanlarda çift doz hepatit B aşısı uygulanarak yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2003-2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1-6 öğrencileri üzerinde yapılmıştır. Hepatit B açısından tarama yapılarak seronegatif olanlara hepatit B aşısı uygulanması planlandı. Enfeksiyona duyarlı olan 1071 öğrenci aşı kapsamına alınarak standart doz ve şemada (0.,1. ve 6. aylarda 20 mcg) rekombinant hepatit B aşısı uygulandı. Devamında da son dozdan üç ay ve 9-15 ay sonra anti-HBs düzeyleri ölçüldü. 447 öğrenciye, öğrencilerin sosyodemografik özelliklerine, medikal özgeçmişlerine ve hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerine ait sorular içeren anket uygulandı.

Veriler SPSS 13.0 analiz programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için X^2 analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Seronegatif 1071 öğrenciye aşı yapılması planlandı ve bunların %7.7 (83/1071) öğrenci aşı olmak için başvurmadı. Bu çalışmada aşı yapılan öğrencilerde aşı sonrası %91.3 oranında yeterli koruyuculuk sağlanırken aşuya yanıtızlık oranı % 8.6 (57/661) olarak bulundu. Aşıya yanıtız öğrencilere 40µg ek doz aşı uygulandı ve bunların %94.7'sinde (54/57) yeterli serokonversiyon sağlandı.

Sonuç: Günümüzde kullanılan rekombinant hepatit B aşıları etkili ve güvenilir olup aşuya yanıtız ya da düşük yanıtız olgularda 40µg ek doz ile büyük oranda koruyuculuk sağlanmaktadır. Ancak bu bulguyu destekleyecek daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ek doz aşı, Hepatit B aşısı, İmmün yanıtızlık.

EVALUATION OF PARAMETERS RELATED WITH IMMUNONONRESPONSIVENESS AND SEROCONVERSION RATES SUPPLIED BY HEPATITIS B VACCINE IN STUDENTS OF ERCIYES UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

ABSTRACT

Aim: Students of medical faculty constitute a significant group who have HBV infection risk. The purpose of this study was to determine on medical students, the seroconversion level of HBV vaccination and factors related with nonresponsiveness.

Material and Methods: This study was performed in Erciyes University Medical Faculty in Kayseri from 2003 to 2005. 1071 medical student whom anti-HBs antibody titers were negative was enrolled the study. With standart dosage and scheme, hepatitis B vaccine was performed and three mounts and one year later Anti-HBs antibody titers were measured. A questionnaire was performed on 447 student to evaluate their sociodemograpfic features, medical histories and knowledge about Hepatitis B virus infection.

The software package used for statistical analysis was SPSS for Windows Release 13.0. For analysis of categoric variables Chi-square test was used, and a level of $p < 0.05$ was accepted significant.

Results: It was planned to vaccinate 1071 students who were seronegative and %7.7 (83/1071) of those did not come to be vaccinated. In students who were vaccinated, immunisation rate was %91.3 and %8.6 (57/661) of those still remain non-immun after full dosage vaccination. Students remaining non –immun after vaccination were performed additionally 40 μ g booster vaccine and %94.7 (54/57) of this group became immun after booster dosage of vaccine.

Conclusion: Consequently current recombinant Hepatitis B vaccines is effective and safe therefore if immun response rate was low or absent after full

dosage vaccination, using additionally 40µg booster vaccine may be effective to develop adequate immun response. However, further studies is necessary to support this findings.

Key Words: *Booster dose, Hepatitis B Vaccine, Nonresponsiveness.*

GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya çapında hepatit B virüsü (HBV), insanlarda karaciğerin kronik enfeksiyonuna neden olan hepatit virüsleri arasında en sık görülenidir. İlk olarak 1965 yılında tanımlanmasından sonra insanlığın en önemli hastalıkları arasında yerini almıştır. Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk 10 hastalıktan biridir. Halen ülkemizin de aralarında bulunduğu birçok ülke için ciddi bir halk sağlığı problemidir. Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte biri HBV'nin serolojik bulgularını taşımaktadır.^[1] Yeryüzünde Hepatit B ile enfekte yaklaşık 2 milyar kişi vardır ve bunların 350 milyonu kronik olarak enfektedir ve her yıl 50 milyondan fazla yeni olgu ortaya çıkmaktadır.^[2] Hepatit B, siroz ve hepatoselüler karsinomun primer nedenidir. Kronik olarak enfekte kişilerde karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi bu komplikasyonlar sonucu yaşamını yitirmektedir.^[3]

HBV ile oluşan kronik hepatit dünya çapında hepatoselüler karsinomun (HCC) ana nedenidir.^[4] HBV, insan için tütünden sonra gelen bilinen ikinci en önemli karsinojenik ajan olarak kabul edilmektedir.^[5, 6]

Hepatit B tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarındandır.^[7, 8] Her yıl 200 bin kişi bu virüsle enfekte olmaktadır ve her üç kişiden birisi bu enfeksiyonu geçirmiştir. Türkiye nüfusunun genel olarak %5-10'unun HBV enfeksiyonu taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Kaba bir hesaba bunun yaklaşık 3-3.5 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir.^[9, 10]

Sık yeni enfeksiyonların ortaya çıkışı ve kronik enfekte hastaların rezervuar oluşları, HBV'nin ülkelerin ana sağlık problemi olmasının temel nedenidir. Mevcut tedaviler tatmin edici olmadığından bu hastalığın önüne geçmek adına en anlamlı yaklaşım aşı ile korunmanın sağlanmasıdır.^[11]

HBV ile savaşmada en kolay, en ekonomik, en yaygın uygulanabilen yöntem olan HBV aşuları 20 yıldan beri piyasada bulunmaktadır. Yeni hepatit B taşıyıcısı olguların oluşmasında önemli bir kaynak taşıyıcı gebeler olduğundan hepatit B aşısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerisiyle 1991 yılından itibaren birçok ülkede her yenidoğan bebeğin aşılması şeklinde genişletilmiş bağışıklama kapsamına alınmıştır. Türkiye'de genişletilmiş bağışıklama kapsamı içerisinde 1998 yılından

beri yenidoğanların rutin aşılama programında hepatit B aşısı da uygulanmaktadır. Aynı şekilde risk altında bulunan sağlık çalışanlarının da rutin aşılama önerilmektedir.^[12]

HBV aşılması ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0-1-6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde; 0-1-2-12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir.^[13]

Hepatit B ve Hepatit D virüs (HDV) enfeksiyonları ve komplikasyonları global olarak hepatit B aşılarıyla önlenir. HBV enfeksiyonları güvenli ve etkili aşılar sayesinde 1982'den beri önlenir bir hastalık olma niteliği taşımaktadır. Aşı, kronik enfeksiyon gelişimini %95 önlemektedir.^[14, 15]

Gerçekten hem plazma kaynaklı hepatit B aşısı hem de rekombinant aşı mükemmel bir etkinlik ve güvenlik kaydına sahiptir. Yirmi yılı aşkın bir zamandır yaygın olarak kullanılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan geniş araştırmaların sonuçları göstermektedir ki primer aşı uygulanıp yeterli antikor (anti-HBs) yanıtı oluşturanlarda aşının koruyuculuğu ilave doz gerektirmeksizin en az 15 yıl sürmektedir. Aşı uygulanan sağlıklı kişilerin yaklaşık %85-90'ında yeterli antikor yanıtı oluşmaktadır.^[16-18]

Hepatit B aşısının sağladığı bağışıklığın şu an için en az 15 yıl sürdüğüne dair bilginiz mevcut olmasına rağmen daha fazlasına ait bilginiz yoktur ve koruyuculuğun ne kadar süreceği de net değildir.^[19-20] Bunu değerlendirmek de güçtür. Aşı ile sağlanan antikor titreleri zamanla azalmaktadır ve bu azalma, koruyuculuğun bittiği anlamına gelmemektedir, immün bellek korunmayı sürdürmektedir.^[21,22] Hepatit B'ye karşı oluşan hücresel immün yanıtı değerlendirmede kullanılacak bir laboratuvar testi henüz mevcut değildir. Aşı yapılan kişilerde HBV enfeksiyonu gelişip gelişmediğini takip etmek de güvenli ve sürekli kayıt tutulamaması nedeniyle oldukça güçtür. Çünkü bağışık kişiler enfeksiyonu geçirseler dahi klinik hafif seyretmekte olup, taşıyıcılık çok nadirdir, aşının yetersiz kaldığı bu olgularda sadece anti-HBc antikor pozitifliği bildirilmektedir.^[23-25] Bu hastalar çoğu zaman tıbbi yardım için bile başvuramazlar. Dolayısıyla da bunları belirlemek ve prevalans değerlendirmek olanaksızlaşmaktadır. Bunların yanında bir de primer aşı serisi uygulandıktan sonra yeterli antikor yanıtı

(anti-HBs titresi >9m IU/mL) oluşturamayan yaklaşık %2-15 arasında bir azınlık vardır.^[18, 26-28] Aşıya yanıtız bu olgular HBV enfeksiyonlarına karşı duyarlı kalırlar ve HBV enfeksiyonu sonrası taşıyıcı olarak kalmaya yatkındırlar.^[29-31]

Günümüzde aşının immünojenitesini arttırmaya yönelik çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir ve mevcut aşıllara yanıt oluşturamayanlarla ilgili olarak yeni çalışmaların sonuçları açıklanmaktadır.^[32]

Bu denli önemli bir hastalık olan hepatit B, önlenebilir olmasına rağmen toplumsal bir sorun olarak sürmektedir. Bulaşma yolları dikkate alındığında bazı risk grupları tanımlanmıştır ve öncelikli olarak aşılınmaları DSÖ ve Center for Disease Control (CDC) tarafından önerilmektedir. Buna göre;

- Sağlık çalışanları
- Acil hizmeti verenler (polisler, askeri personel, itfaiye çalışanları)
- Tıbbi atıklarla uğraşanlar, temizlik işçileri, cenaze ve morg görevlileri
- Hepatit B taşıyıcıları ile aynı evi paylaşanlar
- Diyaliz hastaları
- Çok eşli yaşam sürenler, homoseksüeller, seks işçileri
- Damar içi ilaç kullanıcıları
- Kan ve kan ürünleri kullanan hastalar
- İmmün yetmezliği olan kişiler
- Bakımevinde yaşayanlar
- Yaşamları hapisane gibi kapalı hacimlerde kısıtlı olanlar risk

altındadırlar ve aşılınmaları önerilmektedir.

Risk altındaki toplumun aşılınması gerekliliği ortadadır. Sağlık çalışanları, medikolegal yönleri de düşünöldüğünde bu risk altındaki toplum listesinin başında yer almaktadır, çünkü kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların kan ve vücut sıvılarıyla temas etme olasılıkları fazladır.^[33, 34] Bu nedenle CDC, 1981'de ilk HBV aşısının lisans almasından hemen 1 yıl sonra tüm sağlık çalışanlarına HBV aşısını yaptırmalarını önermiştir.^[35] Bu önerinin ardından HBV aşısı olan sağlık çalışanlarının sayısı hızla artmıştır.^[36]

Bu çalışmada;

1. Risk altındaki toplumun önemli bir kısmını oluşturan tıp fakültesi öğrencilerinin hepatit B için primer immünizasyonlarının sağlanması
2. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde hepatit B seroprevalansının belirlenerek sosyodemografik özelliklerin bununla ilişkisinin araştırılması,
3. Hepatit B aşısı uygulanmış tıp fakültesi öğrencilerinde primer aşılama sonrası serokonversiyon düzeylerinin belirlenmesi,
4. Yeterli serokonversiyon oluşmayanlarda buna etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN TARİHÇESİ

Sarılık, halk arasında hepatit ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. En eski kayıtlarda Hipokrat tarafından “epidemik sarılık” adıyla anılmıştır. Lurman ve arkadaşları ilk kez 1885 yılında insan lenf sıvısından hazırlanan çiçek aşısı uygulamasından 2-8 ay sonra hastalarda sarılık gelişmesini gözleyerek parenteral yolla bulaşan bir hepatit etkeni rapor etmişlerdir.^[37,38]

Parenteral yolla bulaşan hepatit varlığı 1930'lu yıllardaki üst üste gözlemlerle kesin olarak kanıtlanmıştır. İkinci Dünya Savaşı yıllarında askerlerin kitlesel aşılama programları ile muhtemelen B hepatiti epidemileri yaşanmıştır. Nihayet 1947'de MacCallum daha sonra DSÖ tarafından da kabul edilecek olan hepatit A ve hepatit B terimlerini tıp literatürüne getirmiştir.

1965'te Blumberg ve arkadaşlarının insan serum proteinlerinin polimorfizmi üzerinde çalışırken, "Australia" antijenini keşfetmeleri HBV ile tanışmada ilk adım olmuş ve Blumberg'e 1976 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır. Araştırmacılar Avustralya kökenli bir Amerikalı'nın kanında, pek çok kan transfüzyonu yapılmış hemofiliyak bir hastadan elde edilen serum ile agar jel diffüzyonda prespitin bandı oluşturan bir antijen saptamışlardır. Bu saptanan antijen Avustralya (Au) antijeni olarak isimlendirilmiş ve konağa ait antijen olarak düşünülmüştür. Bu buluştan yıllar sonra Avustralya antijeninin akut hepatitle ilişkisi saptanmış ve "Hepatitis associated antijen – HAA" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar B hepatiti ile ilişkiyi ortaya koymuş ve hepatitis B surface antigen - hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak bugünkü ismini almıştır. HBsAg'inin keşfi ile büyük bir patlama görülen B hepatiti araştırmaları serolojik tetkiklerin ve de moleküler biyolojik metotların gelişmesiyle bugünkü seviyelerine ulaşmıştır. Bu antijenik yapının bulunmasından sonra yapılan araştırmalar HBV'nun tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu ortaya koymuştur.^[39,40]

HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAPISI

Karaciğere özgü hayvan DNA viruslarını içeren Hepadnaviridae ailesinde yer alan hepatotropik zarflı bir DNA virüsüdür. Bu virüs ailesi woodchuck hepatit virüsü, duck hepatit B virüsü ve diğer birtakım avian ve memeli virüslerini içermektedir. Hepsisi de benzer şekilde hepatotropizm gösterirler ve konaklarındaki yaşam döngüleri de benzerdir. HBV'nin bilinen tek konağı insandır, ancak laboratuvar ortamında primatlarda da hepatit B enfeksiyonu oluşturulmuştur. Bilinen hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip olanıdır, sirküler yapıda bir genetik elemana sahiptir. Bu sirküler DNA olgun virus içinde tam olarak tamamlanmamış çift sarmal yapıdadır. DNA'nın negatif zinciri tam olarak kapalı sirküler yapıda olmakla birlikte pozitif zincir negatif zinciri tam olarak karşılamamaktadır. Genetik eleman ve DNA polimeraz enzimi core antijeninin polimerleşmesi ile oluşan nükleokapsid tarafından çevrelenmiştir. Kapsidin etrafını da çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelen zarf çevreler. Virus muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Bu reseptör veya benzeri moleküllerin yapısı da bilinmemektedir. Asialoglikoprotein reseptörleri, IgA reseptörleri, prealbumin reseptörleri ve diğer birçok molekülün HBV için reseptör olabileceği belirtilmiştir. Son yıllarda annexin V dikkat çeken bir moleküldür.^[41]

Viral Genom (Dane Partikülü):

HBV, bilinen hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip olan virüstür. Viral genom çift iplikçikli ve çember şeklinde olmakla birlikte, çemberin bir kısmı tek iplikçiklidir. Uzun zincir, yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşmaktadır. Viral replikasyon tamamlanmadan DNA molekülleri virion içinde paketlenmektedir. HBV genomunun bu uzun zincirinde (L veya (-) zincir) virus proteinlerini kodlayan 4 adet uzun açık okuma alanı [open reading frame (ORF)] vardır. Bunlar S, C, X ve P bölgeleridir. Bu dört gen bölgesi arka arkaya ve birbirinden ayrı bölgelerde bulunmazlar. Bunlardan nükleokapsid proteinini kodlayan genetik bölgeye "core" zarf (yüzey (surface)) proteinlerini kodlayan bölgeye "S" ORF, reverse transcriptase'i kodlayan bölgeye "P" ORF denir. Virusun diğer bir ORF'i "X" bölgesidir. Bu bölgeden kodlanan X proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte virusa ve konakçıya ait bazı genler için düzenleyici ve aktive edici özelliklere sahip olduğuna dair deliller vardır. HBV genomik yapısı çok özel olup bahsedilen bu

genetik elemanlar arasında büyük oranda çakışma vardır. Ancak okuma alanları birbirinden farklı olduğu için farklı amino asit dizilerinin sentezini sağlarlar. “Core” geni dolaşımda da bulunan ve “e” antijeni olarak adlandırılan peptidi kodlar. Bu “e” antijeninin kandaki varlığı yüksek düzeyde viral replikasyona işaret eder. Bu viral antijenik yapılara karşı insanın immün sistemi çeşitli antikorlar oluşturarak yanıt verir. Laboratuvar teknikleri ile bunların saptanması yoluyla enfeksiyonun hangi aşamada (geçirilmiş, akut ya da kronik) olduğuna dair bilgi edinilebilir.^[40,42]

Pre S1, S2 ve S bölgelerini içeren S geni HBV ile enfekte bireylerin serum ve karaciğer hücrelerinde bulunan, virion zarfı ve inkomplet HBsAg'leri şifreler. Bunlar sırası ile yalnızca S dizisi, preS2+S dizisi, ve preS1+ preS2+S dizisi tarafından kodlanan 24.000 (S küçük), 33.000 (M- orta) ve 39.000 (L- büyük) daltonluk proteinler diye tanımlanan glikolize ve glikolizlenmemiş proteinlerdir. Tüm HBsAg preparatları ortak bir antijenik yapıyı (a determinantı) içerir. Ayrıca iki set (d/y ve w/r) allel determinantları vardır. Böylece ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq⁺, adrq⁻ olmak üzere dokuz subtipi bulunur. Bunlardan w determinantı antijenik olarak heterojen olduğu için HBV'nin 10 serotipi bulunmaktadır.^[43]

HBV subtipleri enfeksiyondan sonra değişmezler ve böylece enfeksiyonun izini sürmede yardımcı olabilirler. 20 nm'lik küçük partiküller salt S geninin kodladığı polipeptidleri içerir. Bu yanıt dansitesinin küçüklüğü hücre membranından köken alan lipid içerdiğini düşündürür. Tubüler partiküller küçük ve orta proteinleri içerir. P (pol veya polimeraz geni) geni, viral genomun 3/4'ünü oluşturur, C geninin karboksi uç kısmını, tüm S genini ve X geninin aminoterminal bölümünü kapsar. DNA polimeraz (revers transkriptaz) ile ribonükleaz aktivitesine sahip 90.000 daltonluk temel polipeptidi kodlar. Ayrıca DNA (-) zincir sentezi için bir protein başlatıcı gibi davranmaktadır. Küçük X geni, 154.000 aminoasidlik X proteinini kodlar. X proteini yapısal olmayan, karaciğerde bulunan, replikasyonda görevi olan bir antijendir.^[44, 45]

Nukleotid sekansının %8'inden fazlasında farklılık olan 8 farklı genotip tanımlanmıştır.(A-H olarak adlandırılmış).^[46]

HBV genotipleri coğrafi açıdan farklı dağılım göstermektedir. Genotip A pandemiktir. Genotip B ve C daha çok Asya'da, D Avrupa'da, E Afrika'da ve Madagaskar'da, F Güney Amerika'da, G ise Amerika ve Fransa'da daha sık

izlenmektedir. HBV'nin farklı genotiplerinin klinik önemi tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önem arz eder.^[47-50]

Hepatosit içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder, genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyon başlar. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal olan yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur. Reverse transkriptaz olmazsa virüs çoğalamaz, replikasyonu durur.^[51]

HBV ENFEKSİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Virüsün replikasyonu predominant olarak karaciğerde olmakla beraber lenfositlerde, dalakta ve pankreasta da olabilir. B tipi kronik viral hepatitlerde bağışıklık sistemi hücrelerinin virüsle enfekte karaciğer hücrelerini ortadan kaldırmaları temel mekanizmadır. HBV sitopatik olmadığı için kronik zedelenmenin konağa ait faktörlerle ilişkisi olması gerekir. Ancak, T ve B lenfositleri ile konağa ait diğer etkenlerin önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hepatit B, diğer hepatit virüslerinin aksine nonsitopatojenik bir virüstür ve immün mekanizmalarla hasar yaptığı düşünülmektedir. Akut enfeksiyon sürecindeki ilk adım, hepatositlerin HBV ile enfeksiyonudur ve bu enfeksiyon sonucu hücre yüzeylerinde viral antijenler belirir. Bu viral antijenlerin en önemlileri viral nukleokapsid antijenleri; HBcAg ve HBeAg'dir. Bu antijenlerin class I major histokompatibilite (MHC) proteinleri ile kombinasyonu hücreyi sitotoksik T-hücrelerinin lizisi için hedef haline getirir. Konağın HBV'ye karşı gösterdiği hücrel immün yanıt karaciğer hasarına neden olmaktadır. CD8+ sitotoksik T lenfositleri aracılığı ile direk hücre ölümü meydana gelir. Kişilerin immün yanıtları farklı olduğundan kimileri virüsten başarıyla temizlenirken diğerleri bunu başaramaz.^[52]

HBV direk sitopatik bir virüs değildir, hepatositleri öldürmez. Hem hücre hasarını önlemek hem de virüsün yok edilmesini sağlamak için işlevsel bir immün sistem gereklidir. Karaciğer hasarının şiddeti ve ağırlığı immün yanıtın şiddeti ile

doğru orantılıdır. Enfekte yenidoğanların immün sistemleri olgunlaşmamış olduğundan %95’inde enfeksiyon asemptomatik taşıyıcılık şeklinde gelişirken daha büyük çocuklarda bu oran %30’lara gerilemektedir. Enfeksiyonun seyrini vücudun virüse karşı immün yanıtı belirlemektedir. İmmün sistem aracılığı ile akut ve kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığına neden olur.^[53]

HBV enfeksiyonunda bazı ekstrahepatik organlarda immün mekanizmalar gelişebilir. Bazı hastalarda HBsAg ihtiva eden dolaşan immünkompleksler olabilir; HBV enfeksiyonları sırasındaki poliartrit, glomerülo nefrit, miks tip kriyoglobülinemi ve Guillian-Barre sendromu ile immünkompleksler arasında bir ilişki bulunmuştur.^[54]

HEPATİT B ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik hepatit B hastalarının dörtte birinden fazlası karaciğer ile ilgili hastalıklardan ölmektedirler. 1980’lerin sonlarında her yıl 1 milyondan fazla kişi hepatit B nedeniyle kaybedilmektedirken günümüzde bu sayı 250 bine kadar düşmüştür.^[3,55] Bunda başarılı şekilde uygulanan aşı kampanyalarının rolü yadsınamaz ve bu aşı kampanyalarıyla eradikasyonu hedeflenen HBV, günün birinde, tıp tarihi açısından önemli bir sayfa olarak kalacaktır.

Hepatit B’nin epidemiyolojisini iyi bilmek, hastalığın önüne geçebilmek adına çok önemlidir. Bu nedenle bulaşma yolları öncelikle değerlendirilmelidir.

Bulaşma Yolları:

HBV’nin rezervuarı insandır. Kronik hepatit B hastaları yeni enfeksiyonların bulaşı için ana rezervuarı oluşturmaktadır. Enfekte kişinin kanı veya diğer vücut sıvılarına perkütan veya mukozal maruziyet sonucu HBV bulaşabilir. Deri hasarlanmadığı sürece risk teşkil etmez, mukozalar ise iyi giriş yerleridir.^[55]

Enkübasyon süresi 45-160 gün arasında olmak üzere ortalama 100 gündür. HBV nin neden olduğu hepatit tablosu oldukça sinsidir. HBV ile enfekte kişilerin sadece % 35’inde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan HBV nin yüksek oranda bulaştırıcılık özelliği bulunmaktadır. HBV enfeksiyonunun yayılmasında ve bulaşmasında en önemli etken taşıyıcılarıdır.^[3,56,57]

Tüm HbsAg pozitif kişiler bulaştırıcıdır. HbeAg pozitifliği durumunda ise bulaştırıcılık çok daha yüksektir; çünkü HbeAg yüksek titrede HBV varlığının göstergesidir(10^7 -- 10^9 virion/mL).^[58]

Vücutta HBV'nin en yüksek titrede bulunduğu sıvı kandır. HBV'nin protein yapısında olan yüzey antijeni, HBsAg; süt, safra, beyin omurilik sıvısı (BOS), dışkı, nazofarengeal sıvılar, tükürük, semen, ter ve sinoviyal sıvılarda bulunmaktadır. Ancak vücut sıvılarındaki HBsAg konsantrasyonu enfeksiyöz HBV partiküllerinden 100- 1000 kat daha fazladır. Bu nedenle vücut sıvılarının çoğu HBsAg varlığına rağmen düşük miktarlarda enfeksiyöz HBV içermesinden dolayı bulaştırıcılıkları düşüktür.^[59]

Birçok vücut sıvısında HBsAg bulunmakla beraber enfeksiyöz olduğu gösterilen sadece serum, semen ve tükürüktür.^[60,62]

Yapılan bir çalışmada hepatit B enfeksiyonu olan hastaların tükürüklerinde de, serumlarındaki ile doğru orantılı olarak HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA bulunduğu dolayısıyla da bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir.^[63]

HBV'nin, HIV'e göre 100 kat, HCV'ye göre de 10 kat daha enfeksiyöz olduğu bilinmektedir.^[64]

Bulaş eşiği çok düşük olup enfekte materyalin 0.0001 ml'si bile duyarlı kişide enfeksiyonu başlatmaya yetmektedir. Görünürde kan olmasa dahi objeler üzerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir, Görünmeyecek kadar az bir miktarda kan içerisinde 10^{2-3} virion/mL konsantrasyonunda bulunabilir. Çevre koşullarına karşı nisbeten stabildir, oda ısısında yüzeyde 7 günden fazla canlı kalabilir, bulaştırıcılığı da devam eder.^[65,66]

Kan kesin, diğer vücut sıvıları ise, potansiyel infektif olarak kabul edilmektedir.^[67]

HBV'nun stabilitesi her zaman enfeksiyöz ajanla aynı değildir. Virüs -20°C 'ta 20 yıldan fazla bir süre ve birçok kez dondurup çözme ile, 37°C 'ta 1 saat ve kurutulduktan sonra 25°C 'ta en az bir hafta bekletmekle enfeksiyözitesini kaybetmez. Eter , asid (pH 2.4)'de en az 6 saat ve ısı (98°C 'de 1 dakika, 60°C 'de 10 saat) ile immünojenite ve antijenik özellik kaybolmadığı halde infektivite kaybolmaktadır. Eğer virus yoğunluğu çok fazla ise bu işlemler sonucu inaktivasyon tam olmamaktadır. HBsAg, %2.5 Sodyum hipoklorit varlığında 3 dakikada antijenik özelliğini ve infektivitesini yitirir. İnfektivite 2 dakika doğrudan kaynatmakla,

121°C'lik kuru sıcak havada 1 saatte kaybolur. Son zamanlardaki çalışmalar HBV'nun sodyum hipoklorit (500mg serbest Cl/ml) ile 10 dakikada, %0.1-2 aköz glutaraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkol, pozisidin (pH7.9)'de, 110°C'de 2 dakikada inaktive olduğunu göstermiştir. HBV, 30-32°C'de saklandığında en az 6 ay,-20°C'de 15 yıl infektivitesini yitirmemektedir.^[68,69]

HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarına tutulması hem antijenlere ve hem de bunların infektivitelerine etkili olmamaktadır. Bu yüzden bu tip preparatların bu virüsten temizlenmeleri bir problemdir.^[70,71]

HBV'nin Bulaşma Yolları:

1.Perkütan (Parenteral) Bulaş: Düşük endemisite bölgelerinde, İV uyuşturucu bağımlıları, sağlık personeli, polis, çamaşırhane personeli ve enfekte kan ile sık temas eden diğer meslek gruplarında görülür.

Sağlık çalışanları özellikle de cerrahlar, patoloğlar, diş hekimleri ile hemodiyaliz üniteleri ve onkoloji üniteleri çalışanları bu yolla HBV ile enfekte olma açısından yüksek riske sahiptirler. Sağlık çalışanlarında kanla temasın arttığı ölçüde risk de artmaktadır.

Donörlerin taranması ve kanın viral inaktivasyon prosedürünce işlenmesi neticesinde HBV'nin kan ve kan ürünleri ile geçişi azaltılmıştır.^[72]

2.Perinatal Bulaş: Perinatal bulaşma, yüksek oranda HBV taşıyıcılığının bulunduğu bölgelerde en önemli bulaş yoludur. Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş; genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile enfekte maternal sıvılarla bebeğin teması sonucu olur. Doğum sırasında bulaş, cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas ile plasenta hasarı sonucu fetal, maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle ortaya çıkar. İntrauterin bulaşma nadirdir (%5-10). Yenidoğan döneminde virusun alınması, immün sistemin henüz gelişmemiş olması nedeni ile sıklıkla kronikleşme ile sonuçlanmaktadır.^[55]

Yenidoğan bir bebeğin annesinde hem HBsAg hem de HBeAg pozitifliği varsa ve immünprofilaksi uygulanmazsa bebekte kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski %70-90'dır.^[73-75] Annede sadece HBsAg pozitifliği olup HBeAg negatif ise immüpoprofilaksi uygulanmazsa kronik enfeksiyon gelişme riski %10'un altındadır.^[76,77]

Perinatal dönemde HBV enfeksiyonu bulaşan bebeklerde nadiren de olsa fulminant hepatit tablosu geliştiği bildirilmektedir.^[78]

HBsAg pozitif annelerin bebeklerini anne sütü ile beslemelerinin bebekte enfeksiyon gelişimine neden olmadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Anne sütünde HBsAg varlığı gösterilmekle beraber bulaştırıcılık açısından risk taşımadığı belirlenmiştir.^[79] HBsAg pozitif anneden perinatal olarak enfekte olmayan çocuklar uzun dönemde anneleriyle yakın temas sonucu enfekte olabilirler. Yapılan bir çalışmada doğum sürecinde enfekte olmayıp takiplerinin 4. yılında enfekte oldukları gösterilmiştir. Vakaların çoğunda antijenemi daha sonra belirir ki, bu da transmisyonun doğum esnasında olduğunu destekler. Doğum esnasında bulaşma kaynağı amnion sıvısı, maternal feçes veya kan olabilir. İnfekte annelerden doğan bebeklerin bir çoğunda 2-5 yaşlarında antijenemi meydana gelmesine rağmen, taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin bazıları aradan yıllar geçse de etkilenmezler.^[80]

3. Horizontal Bulaş: Orta yüksek endemite gösteren bölgelerde çocuklar ve genç yetişkinler arasında en önemli yayılma şeklidir. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar arasında ve özellikle de aynı evde yaşayanlar arasında geçiş söz konusudur: Bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber, yakın temas, ortak bazı malzemelerin kullanılması, (tırnaş makinesi, jilet, havlu, diş fırçası, banyo malzemeleri vs) ile kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt veya mukozaya teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapisane, yurt), kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durum HBV bulaşma oranını arttırmaktadır.^[82]

Kronik olarak enfekte bireyle aynı evde yaşayan çocuklar enfeksiyon açısından risk altındadırlar, potansiyel enfeksiyöz vücut sıvıları ile mukozal veya perkutan temas (diş fırçası, cilt lezyonu varlığında yüzey veya mukoza teması) her zaman olabilir. Böyle durumlarda bulaştırıcılık için bir oran vermek zor olmakla beraber %14-60 arasında değiştiği söylenebilir.^[82]

Çocuklar için diğer önemli risk faktörleri kan ve kan ürünlerinin veya ilaçların intravenöz verilmesi, seksüel temas, enstitülerde bakım ve taşıyıcılarla temastır.^[83]

Hepatit B aşısı olmamış mental retarde hastalar arasında hepatit B enfeksiyonu oranları yüksektir.^[84]

4. Cinsel Bulaş: Tüm endemisite bölgeleri için geçerli olmakla beraber düşük endemisite bölgeleri için daha önemli bir bulaş yoludur. Homoseksüeller arası cinsel temas HBV için en riskli cinsel bulaş şeklidir. Çok sayıda heteroseksüel eşleri ve başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyon riski partner sayısının artmasına paralel olarak 1 ila 11 kat artar.^[85]

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi hepatit B enfeksiyonunu da kontrol altına almanın en etkin ve ekonomik yolu aşılama değildir. 1982 yılından beri dünyada etkin hepatit B aşısı kullanılmaya başlanmıştır. 1991 yılında DSÖ tüm ülkelere hepatit B aşısını ulusal aşı programlarına dahil ederek bebeklerin aşılmasını önermiştir. Böylelikle hem enfeksiyonla karşılaşma hem de kronik enfeksiyon ve dolayısıyla kronik karaciğer hastalıklarının kontrol altına alınması mümkün olacaktır.

Hepatit B aşısının kanser gelişimini önleyen ilk aşı olduğu kabul edilmektedir.^[86]

Günümüzde 150'den fazla ülkede hepatit B aşısı, ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Önümüzdeki 10-15 yıl içinde, hepatit B virüsü ile kronik enfeksiyonun pratik olarak tümüyle ortadan kaldırılacağı ve 30-40 yıl içinde de hepatit B virüsüne bağlı siroz ve karaciğer kanseri vakalarının hemen hemen tümüyle ortadan kalkacağı ümit edilmektedir.^[87]

Hepatit B Enfeksiyonunun Prevalansı

HBV enfeksiyonuna dünyanın her yerinde rastlanılmaktadır. DSÖ'nün verilerine göre dünya nüfusunun üçte birinin (2 milyar insan) hepatit B virüsü ile enfekte olduğu ve yaklaşık 350 milyon insanın da hepatit B' nin siroz ve hepatosellüler kanser gibi ciddi komplikasyonlarından muzdarip oldukları bildirilmektedir. Dünyada her yıl kronik HBV enfeksiyonu olan 500-700 bin insan hepatosellüler kanser veya siroz nedeniyle ölmektedir.

HBV enfeksiyonu prevalansı coğrafi bölgeye ve popülasyonların alt gruplarına göre büyük ölçüde değişim göstermektedir.

DSÖ'ne göre dünya popülasyonunun yaklaşık %'45'i HBV prevalansının yüksek (HBsAg pozitif olan olguların popülasyonun % 8'i ve üzerinde) olduğu bölgelerde, % 43'ü orta endemisitenin (HBsAg pozitifliği %2-7) olduğu bölgelerde, ve sadece % 12'sinin düşük endemisiteye (HBsAg pozitifliği %2'nin altında) sahip bölgelerde yaşadığı belirtilmektedir.^[88]

Asya ülkelerinin çoğu hepatit B açısından endemik bölgelerdir ve taşıyıcıların % 75'i Asya kıtasındadır. Çin, Hindistan, Pakistan, Bangladeş, Vietnam, Tayland dünyada hepatit B nüfusunun çoğunluğunu barındırmaktadır. Özellikle yüksek endemisite bölgelerinde 19 yaş üzeri erkekler ile 40 yaş üzeri kadınlarda HBV enfeksiyonlarının insidansı artmıştır.^[89]

HBV enfeksiyonlarının önlenmesi ve virüsün eradikasyonu için çok önemli olan aşılama programlarının anlamlı düzeyde yürütülebilmesi için hepatit B'nin epidemiyolojisinin iyi anlaşılması önemlidir.^[90]

Her yıl dünyada 50 milyon yeni hepatit B enfeksiyonu ve HBV'ye bağlı 1-2 milyon ölüm bildirilmektedir. 1991'den bu yana DSÖ tarafından birçok ülkede Hepatit B'ye karşı aşı uygulanmasını önerisine istinaden uygulanan HBV aşılması bebeklerde, çocuklarda ve adölesanlarda hepatit B insidansında belirgin derecede azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte tüm ülkeler bu önerilere uymadıklarından, hastalık halen global bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir.

HBsAg taşıyıcılığı açısından Dünya üç endemik bölgeye ayrılmaktadır:

1. Düşük endemisite bölgeleri: Taşıyıcılık oranının %2'nin altında olduğu bölgelerdir. A.B.D., Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı %0.25-%2 arasında değişmektedir. Sıklıkla cinsel temas daha az oranda da parenteral temasla bulaş olmaktadır. Düşük derecede endemik bölgelerde, bu yaşamın herhangi bir döneminde HBV ile karşılaşma riski % 20'den azdır. Enfeksiyonların çoğu iyi belirlenmiş yüksek riskli gruptaki erişkinleri etkiler; ancak perinatal geçiş veya bir çocuktan diğerine geçiş yoluyla kronik enfeksiyonu olan insan oranı da yüksek olabilmektedir.^[91]

Batı Avrupa ülkelerinde HBsAg taşıyıcılığı % 0.5- 1 arasında değişmekte ve hastalığı taşıyanların çoğunluğunu göçmenler oluşturmaktadır. Avustralya yerlilerinde ise bu oran %85 olarak bildirilmektedir. Taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerde enfeksiyonun daha çok anneden çocuğa bulaştığı bilinmektedir.^[92]

2. Orta endemisite bölgeleri: Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında olan yerlerdir. Perkütan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

Orta derecede endemik bölgelerde bir kişinin yaşam boyu HBV enfeksiyonu riski %20-60'dır, ve her yaşta olabilir.

3. Yüksek endemisite bölgeleri: Taşıyıcılığın %8 ve üzerinde olduğu bölgelerdir. Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu Asya'da diğer bazı ülkeler yüksek endemisiteye sahiptirler. HBsAg taşıyıcılık oranı %7'nin üzerinde olan ülkelerdir. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli yeri tutarken taşıyıcılığın en önemli sebebinin HBeAg (+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaş olduğu kabul edilmektedir. Afrika, Güneydoğu ve Uzakdoğu Asya ile Pasifik adalarında ise %10'dan fazla HBsAg sıklığı görülür.

Yüksek endemisite bölgelerinde bir kişinin hayatı boyunca HBV enfeksiyonu riski % 60'ın üzerindedir ve bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu doğum sırasında anneden bebeğine veya bir bebekten diğerine geçiş şeklindedir. Sonuçta enfeksiyonun bulaşma yaşı, hastalığın kronikleşme riskinin en yüksek olduğu yaştır.

DSÖ tüm ülkelerde, hepatit B aşısının çocukların sistemik aşılama programlarına dahil edilmesini önermektedir. Birçok ülkede uygulanan hepatit B aşısı programlarının olumlu sonuçları açıklanmaktadır.^[93,94]

TÜRKİYE'DE HBV ENFEKSİYONLARININ DURUMU

Türkiye'de bölgeden bölgeye değişiklik gösteren HbsAg prevalansı % 4-10, anti-HBs prevalansı % 20.6-52.3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup ELISA yönteminin kullanıldığı çeşitli araştırmalar sonucu Türkiye'deki seroprevalans %3.9-12.5 olarak bulunmuştur; bu oranlara göre Türkiye orta endemik bölge olarak değerlendirilmiştir.^[95]

Nüfusun % 3-8 'i HbsAg (+) durumdadır, yine nüfusun 1/3'ünde anti-HBs (+) durumdadır.^[96,97]

Orta-Doğu ve Akdeniz ülkelerinde genel olarak viral hepatitlerin prevalansı yüksektir ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye bu iki bölge arasında köprü konumunda olup kendine özgü demografik ve sosyoekonomik faktörlere sahiptir. Sadece coğrafi açıdan değil aynı zamanda epidemiyolojik ve etnik farklılıklarıyla da önem arz eder.

Türkiye genel olarak orta ve batı kesimleri orta endemisite bölgesinde olup (seroprevalans % 50'nin altında, taşıyıcılık % 5), Doğu ve Güneydoğu Anadolu

bölgeleri yüksek endemisite (seroprevalans %50'nin üstünde, taşıyıcılık %7'nin üzerinde) gösteren yerlerdir.^[7]

Ülkemizde genel oranlara bakıldığında HBsAg pozitifliği 5 milyonun üzerindeki kan donöründe % 5.1, normal popülasyonda % 6.1 olup sağlık personeline %4.8, hemodiyaliz olgularında %10.1, genelev çalışanlarında % 9.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde bölgeler arasında HBV taşıyıcılığı açısından anlamlı fark izlenmektedir. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da HBV enfeksiyonu sıklığı daha yüksektir. Batı bölgelerinde % 4.4 iken aynı oran doğu bölgelerinde % 8 oranındadır. Bölgesel farklılığın başlıca nedenleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz eğitim, kalabalık ve kötü yaşam ve hijyen koşulları, sağlık hizmetlerinin yeterli olmaması ve tarihten gelen özellikler de sayılabilir. Aslında istatistiksel çalışmaların yetersiz olduğu göz önüne alındığında bu oranın daha da artacağı düşünülebilir. Hepatit B oranı bölgelere göre değişmekle beraber % 10 civarında olduğu düşünülmektedir. Örneğin Aydın ilinde yapılan bir çalışmada donörlerde HbsAg pozitifliği % 1.9 olarak belirlenirken Adana'dan bir çalışmada Kızılay Kan Merkezi'ne kan vermek için başvuran gönüllü donörlerde % 1.5, askerlerde ise % 4.3 oranında pozitif olarak bulunmuştur.^[98,99]

Türkiye'de Avrupa ülkelerine oranla B tipi hepatit fazla bulunuyor. Türkiye'de nüfusun yaklaşık yüzde 4'ü Hepatit B taşıyıcısı ve bunların arasında ileride karaciğer kanseri ve siroz gibi hastalıklara yakalanma riski olan 300-400 bin kişi bulunuyor. Amerika-Avrupa gibi düşük riskli ülkelerde tüm HCC vakalarının %15'inden azında etiyojide HBV vardır. Bu oran Afrika, Asya gibi yüksek riskli bölgelerde %60'ın üzerindedir. Ülkemizde ise tüm HCC vakalarının %56'sında HBV vardır.^[96, 97]

Hepatit B enfeksiyonunun Türkiye'deki başlıca bulaşma yolları:

Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından organize edilen ve on ilde uygulanan bir anket çalışmasında akut viral hepatit B tanısı almış toplam 468 erişkin olguda bulaşma yolları araştırılmıştır.^[98]

Olguların %55.6'sında bulaş yolu veya risk faktörleri saptanırken, %44.4'ünde bulaş yoluna ilişkin veri elde edilememiştir. Orta derecede endemik bölge özelliği gösteren ülkemizde de vertikal ve horizontal geçiş önde gelen bulaşma yollarıdır. Türkiye'de Hepatit B enfeksiyonunun yaygınlığını belirlemede, bildirilen olgu sayısından yararlanmak bildirimlerin eksikliğinden dolayı sağlıklı sonuç

vermeyecektir. Ülkemizde yapılan Hepatit B virus enfeksiyonuna ilişkin serolojik çalışmalar bu yönde değerlendirildiğinde, HBsAg taşıyıcılığı %5-8, anti-HBs pozitifliği %20.6-49'dur. Bu verilere göre nüfusun yaklaşık yarısının HBV ile karşılaşmış olduğu ve de en az üç milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir.^[98,99]

Ülkemizde Hepatit B'nin temel bulaş şeklini ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır, muhtemelen enfeksiyon, tüm bulaş yolları ile çoğunlukla da çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde alınmaktadır.^[100] Ülkemizde akut HBV vakalarında bulaşma oranlarına ilişkin olarak bir çalışmada % 44.4'ünde geçiş yolu bilinmiyor, %22.1'inde cerrahi girişimler, %9.2 seksüel yolla, %7.5 yakın temas ile, % 0.2 damar içi ilaç kullanımı ve % 15.2 diğer bulaş şekillerine ilişkin bulaşa ait veriler mevcuttur.^[101]

Ülkemizin hijyene önem verilmeyen pek çok bölgesinde, aile içinde, berberde, kuaförde, hamamlarda, havlu, diş fırçası, jilet, enjektör, makas, manikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden ortak kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı, çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar dikkat çekmeyen ama HBV için önemli bulaş nedenleri olabilir. Bunlardan başka HBsAg araştırılmamış veya hassasiyeti düşük teknikler ile araştırılmış kanların transfüzyonu ile de bulaşma da söz konusudur.^[101]

Ülkemizde HBsAg (+)'liğinin yaş gruplarına göre dağılımına bakılacak olursa 51-56 yaş grubunda anti-HBs (+)'liği yaklaşık % 50 civarındadır.6-10 yaş grubunda ise % 2 civarındadır.Anti-HBc (+)'liği yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır, bu oran (neye göre oran belirtilmeli)0-1 yaş grubunda 1.8; 2-5 yaş grubunda 0.8; 6-10 yaş grubunda 1.7; 11-14 yaş grubunda 6.8 olup 15-19 yaş grubunda 11.8 olup genel ortalama 5.4 tür.^[102]

Ülkemizde genotip D yaygındır ve hepatit B hastalarının %99'unda genotip D izole edilmiştir, bu genotipte tedavi ile kalıcı yanıt oranı % 20-30 civarındadır.^[103]

Ancak kalıcı yanıt alınamayanlarda sürekli tedavi ile hastalığın baskılanması söz konusudur. İlerleyici fibrozis, ancak erken tanı ve tedavi ile kontrol altına alınabilir. Anti-HBe pozitif kronik hepatit B'lerin önemli bir kısmına yanlı olarak

inaktif taşıyıcı teşhisi konulabilmektedir. Halen hangi hastaya hangi tedavinin uygun olduğu, tedavi esnasında hangi parametrelerin pozitif veya negatif öngörü kriterleri olabileceği, tedavinin ne kadar süreceği, bir tedaviye yanıt alınamayanda hangi diğer tedavinin uygulanacağı konuları halen netliğe kavuşmamıştır.

Ülkemizde HBV enfeksiyonları çoğunlukla delta hepatiti ile birlikte seyretmektedir (Ko-enfeksiyon/süperenfeksiyon). Prekor mutant söz konusudur.^[104]

Ülkemiz nüfusunun yaklaşık % 5'inin (yaklaşık 3 milyon kişi) HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmekte olup, en az 3 kişiden biri de enfeksiyon ile karşılaşmıştır.^[7]

HBV SEROLOJİSİ ve SEROLOJİK TANI

Bu hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır.^[53]

Son yıllarda HBV DNA'nın moleküler yöntemlerle saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir.^[105]

B hepatitinde viral serolojik göstergelerin yorumu, konuyla doğrudan ilgili olmayan hekimler için çoğu zaman büyük bir güçlük oluşturmakta ve yeterli bilgiye dayanmayan tetkik istemleri ile gereksiz harcamalara neden olmaktadır. Bu serolojik göstergelerin anlamını kavrayabilmek için en kolay yöntem akut viral hepatit tablosundan başlayarak serolojik göstergelerin ne şekilde değiştiğini izlemektir.

HBV antijen ve antikorlarını saptamak üzere farklı duyarlılık ve özgüllükte serolojik testler geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ve duyarlılık / özgüllüğü en yüksek olanlar RIA ve EIA'dır. Bu yöntemlerle kanda 0.25-0.5 ng/mL HBsAg ve 1

mIU/mL anti-HBs saptanabilir. Bu deneylerin çalışma prensibi sandviç veya kompetitif bağlanma temeline dayalıdır. Ayrıca gelişmiş laboratuarlarda çoğu kez araştırma ve/veya sağaltımın izlenmesi amacıyla yönelik olarak insan serum ve

dokularında HBV-DNA dot blot hibridizasyon, insan serumunda kantitatif HBV-DNA sıvı faz hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilmektedir. Yine insan serumunda HBV-DNA dallanmış-branched-DNA sinyal amplifikasyon yöntemi ile kantitatif olarak saptanabilmektedir. Son zamanlarda serumda HBV-DNA'yı kalitatif ve kantitatif olarak saptamaya yönelik çok duyarlı Polimerase Chain Reaction=polimerize zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler sayesinde serumda 10 kopya HBV-DNA/ ml saptanabilmekte ve de duyarlılık dot blot hibridizasyondan 100-1000 kez fazla olmaktadır.^[106-108]

Hepatit B Enfeksiyonunun Klinik Görünümlerinde Seroloji:

1. Akut hepatit B: iyileşme sürecine girmiş bir akut B hepatitinde bunun ilk göstergesi HBeAg' nin negatifleşmesidir. Bu serokonversiyonun erkenden oluşması hastalığın kronikleşmeyeceğini gösteren önemli bir işarettir.

2. Pencere dönemi: Akut hepatitin iyileşme sürecinde HBeAg negatifleşmesini, bir süre sonra HBsAg nin negatifleşmesi izler. Bazı olgularda bu antijenlerin kaybolduğu dönemde Anti-HBe ve Anti-HBs henüz oluşmamıştır. Bu döneme “pencere dönemi” adı verilmektedir.

3. Bağışıklık Evresi: Hepatit B enfeksiyonu sonlanmış ve bağışıklık kazanılmıştır. Bu dönemde Anti-HBe (-), Anti-HBc (hepatit B virus kor antijenine karşı oluşan antikor) (-), Anti-HBs (-) bulunacaktır.

4. Kronik Hepatit B: HBsAg pozitifliği 6 aydan daha uzun süre devam etmiştir. Kronik hepatitin başlangıcında aktif viral replikasyonu yansıtan HBe-Ag ve HBV DNA pozitifliği saptanır.

5. Kronik Hepatit B'nin Nonreplikatif fazı: Viral genom hepatosit DNA'sına integre olmuştur. Viral proteinlerin sentezi bu şekilde gerçekleşir, ancak serbest viral DNA bulunmaz .

5. Pre-core mutant HBV ile enfekte kronik hepatit

Hastada ilk olarak bakılması gereken Anti-HBc'dir, bunu sıralı olarak diğer serolojik göstergeler izler ve 3. aşama sonunda serolojik tanıya ulaşılmış olur.

1. Durum: Anti-HBc (+)

Hepatit B virüsü ile karşılaşmıştır

- i. Enfeksiyon geçirilip iyileşmiş olunabilir, bu durumda Anti HBs (+) bulunur
- ii. Enfeksiyon halen devam ediyordur, bu durumda HBsAg (+) olacaktır.
- iii. Anti-HBc IgM ileri tetkiki istenir. HBV aşısına ikincil yanıt aranır. Anti-HBe(+)liği ile birlikte olması yol göstericidir.

2. Durum: Anti-HBc (+), HBsAg (+)

Enfeksiyon halen devam ediyordur. Bu durumda da 2 olasılık söz konusudur:

- i. Akut Hepatit B → Anti-HBc IgM (+)
- ii. Kronik Hepatit B → Anti-HBc IgM (-)

3. Durum: HbsAg (+), Anti-HBc IgM (-)

Kronik HBV enfeksiyonu anlamına gelir, bu durumda 3 olasılık bulunabilir:

- i. Replikatif dönem: HBeAg (+), HBV DNA (+)
- ii. İntegre dönem: HBeAg (-), HBV DNA (-)
- iii. Mutant tip HBV enfeksiyonu: HBeAg (-), HBV DNA (+)

HBV Enfeksiyonunda Atipik Serolojik Bulgular

1. İzole Anti-HBc pozitifliği: Anti-HBc (+)'liği dışında tüm HBV serolojik göstergeleri negatiftir.
2. Anti-HBc IgM (+) kronik hepatitler
3. HBsAg (+), Anti HBs (+) olgular

Serumda HBsAg'nin varlığı akut veya kronik enfeksiyon olsun, aktif enfeksiyonu gösterir. Tipik HBV enfeksiyonunda ALT düzeyi yükselmeden 2-4 hafta ve klinik belirtilerin veya sarılığın ortaya çıkmasından 3-5 hafta önce HBsAg kanda saptanabilir. Akut HBV enfeksiyonunun seyrinde HBsAg pozitifliğinin süresi değişkendir, 6 aydan fazla devam etmesi kronikleşmeyi gösterir. HBV-DNA pozitifliği HBsAg pozitifliğinden öncedir. Anti-HBc IgM sıklıkla ALT düzeyinin yükselmeye başlaması ile birlikte oluşur. Anti-HBc IgM'nin yüksek titreleri (>1/1000) akut enfeksiyonu belirtir. Bu yüksek titre, akut enfeksiyonun iyileşmesi veya kronikleşmesi ile düşer. Kronik B Hepatitli olguların yaklaşık %5-15'inin serumlarında, özellikle reaktivasyon döneminde anti-HBc IgM'nin pozitifleşebileceği unutulmamalıdır. Tamamen iyileşmiş kişilerde veya kronik HBV enfeksiyonlu birçok hastada anti-HBc IgM düşük titrede 2 yıl kanda pozitif olarak saptanabilmektedir.^[43,109]

Tablo I. HBV'ye ait serolojik parametrelerin yorumu

Serolojik Parametreler			
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Açıklamalar
+	-	-	Akut HBV enfeksiyonunun erken dönemi. Nonspesifik reaksiyon ekarte edilmeli.
+	+ / -	-	Akut veya kronik HBV enfeksiyonu.
-	+	+	Geçirilmiş enfeksiyon.
-	-	+	Çok önce geçirilmiş enfeksiyon Düşük düzeyde HBV taşıyıcılığı Pencere dönemi Yalancı pozitiflik Nonspesifik reaksiyon
-	-	-	Başka etiyoloji aranır.
-	+	-	Aşı ile kazanılmış immünite.

Klinik olarak hasta kişilerde HBsAg pozitifliğinden hemen sonra, kural olarak total anti-HBc de pozitifleşir .Bu yönü ile anti-HBc pozitifliği HBsAg pozitifliğini de yansıtmaktadır, uyumsuz durumlarda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Akut B Hepatitli (özellikle fulminan hepatitli) olguların % 5-10'unda ve daha sık olarak erken konvelasan evrede serum da HBsAg saptanmayabilir. Bu dönemde total anti-HBc veya HBcIgM araştırması pencere dönemi açısından önemlidir.^[110]

Kronik B hepatitli bir kişide HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA düzeyleri, HBV replikasyonunu ve hastanın bulaştırıcılık düzeyini saptamak amacı ile araştırılabilir. HBeAg pozitif bir serum anti-HBe pozitif seruma göre belirgin olarak daha yüksek miktarda HBV içerir. Dolayısı ile HBeAg pozitif kişiler enfeksiyonu daha kolay bulaştırırlar. İnterferon sağaltımı gibi antiviral sağaltımın etkinliğinin saptanmasında HBeAg / anti-Hbe serokonversiyonu, olması istenen serolojik değişimdir. Ancak salt anti-HBc pozitifliği özellikle Hepatit C virus (HCV) ile

enfekte kişilerde daha sık görülmektedir. Tek bir antijen veya bir antikor varlığı aynı örnek veya tercihen yeni bir örnek test edilip aynı sonuç elde edilene dek kuşku ile karşılanmalıdır.^[111]

Yukarıda anlatılan klasik virolojik ve serolojik profiller yanında değişik nedenlerden kaynaklanan (mutasyon veya test ile ilişkili) anormal profillerin görülme olasılığını göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca, HBsAg taşıyıcılarının % 10-40'ında da düşük titrede anti-HBs saptanabilmektedir. Bu durumun, açıkça bilinmemekle birlikte farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, immunkompleks gelişimi, artrit ve döküntü tablosu görülen hastalarda, HBsAg pozitifliği ile birlikte % 10-20 kadar olguda farklı düzeylerde anti-HBs oluşumu gözlenmiştir.^[43,112]

HBV -DNA

Hepatit B'nin kronikleşme süreci hakkında daha açık bir fikre sahip olmak ve hepatit B tanısı ile ilgili çeşitli durumlarda HBV-DNA araştırılmaktadır.

Bulguların ısrarlı olarak hepatit B'yi düşündürdüğü, ancak HBsAg negatif bulunan örneklerde HBV-DNA bakılabilir.

HBsAg negatif, anti-HBe pozitif olan, ancak ALT düzeyi yüksek seyreden olgularda HBV-DNA bakılabilir.

İnterferon uygulanan hastalarda, tedaviye yanıtın izlenmesi ve doz ayarlaması amacıyla, HBV-DNA düzeyi bakılması gerekebilir.

HBV-DNA tayini hibridizasyon ya da PCR yöntemleri ile yapılmaktadır. PCR yöntemi daha duyarlı olup, teorik olarak ortamdaki tek bir genomun bile ölçümünü sağlama yeteneğindedir. PCR yöntemi ile, HBV-DNA miktarı defalarca çoğaltılarak, ölçülebilir düzeylere ulaştırılmaktadır. Son aşamada hibridizasyon kullanılır ise, PCR'ın duyarlılık düzeyi çok daha yükselmektedir. HBV-DNA'nın pozitif bulunması, esas olarak aktif virüs ve replikasyon varlığı anlamına gelmektedir. Son dönemde, PCR gibi teknikler ile, replikatif fazdaki aktif ve kompleks DNA yerine yer yer çeşitli inaktif DNA parçacıklarının da ölçüme tabi tutulduğu ve bu nedenle, her HBV-DNA pozitifliğinin replikasyon anlamına gelmediği görüşü ileri sürülmektedir.^[112]

Son yıllarda HBV ile karşılaşan bazı hastalarda HBsAg' nin negatifleşmesine ve hatta anti-HBs ve anti-HBc oluşumuna rağmen hassas PCR teknikleri kullanılarak

serum ve/veya karaciğerde HBV-DNA pozitifliğinin bulunduğu gösterilmiş ve bu durum gizli HBV enfeksiyonu olarak isimlendirilmiştir.^[113]

Gizli HBV enfeksiyonunun en sık beraber bulunduğu serolojik göstergenin tek başına anti-HBc pozitifliği olduğu bildirilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu tanısında PCR tekniğinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle bazı çalışmalar gizli HBV enfeksiyonunun göstergesi olarak HBsAg negatifliği ile birlikte olan anti-HBc-pozitifliğini almışlardır.^[114]

Türkiye’de HBV Seroprevalansı

Ülkemizde HBV enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. HBsAg (hepatit B virus yüzey antijeni) pozitifliği bölgeden bölgeye değişmek üzere % 3,9-12,5 oranlarında görülürken olgunun HBV enfeksiyonuyla karşılaştığını gösteren anti-HBc pozitifliği % 20,6-52,3 arasında değişmektedir.^[115]

HEPATİT B ENFEKSİYONLARININ KLİNİK SEYRİ

HBV ile karşılaşan kişide ya enfeksiyon tamamen iyileşir ya da kronikleşir. Virüsün alınmasından sonra 1 ila 4 ay süren inkubasyon periyodunu takiben enfeksiyon tablosu ortaya çıkar. Yetişkinlerin %70’inde ve 5 yaş altı çocukların %90’ında subklinik bir tablo söz konusudur. Bulantı, iştahsızlık, yorgunluk, hafif ateş ve sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Karaciğer dışı organlara ait yakınmalar nadir değildir ve sıklıkla kas eklem ağrıları ve ürtiker olmaktadır. Akut enfeksiyon semptomları 1-3 ayda geriler sadece yorgunluk hali uzayabilir. Bu akut dönemin tedavisi daha çok destek tedavisinden oluşur ve hospitalizasyon nadiren gerekir. Hepatik transaminaz düzeylerinin [Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST)] artışı, hepatoselüler hasarı yansıtır ve akut evrede birkaç yüz ile 20000 IU/L arasında değişir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle 20 mg/dl’(342 µmol/l)’nin altındadır. Hafif düzeyde anemi ve lenfositoz sıktır. Daha ağır hastalık durumunda protrombin zamanında uzama ve serum albumin düzeyinde azalma olabilir.^[51]

Akut viral hepatitin klinik seyri basitçe ikterli hepatit ve anikterik hepatit olarak ikiye ayrılabilir. Hepatitin seyrinde bu basit ayrımın dışında kolestatik hepatit, fulminant hepatit, subfulminant hepatit gibi değişik klinik tablolara da rastlanılabilir. Akut hepatit yüksek mortalite oranı taşıyan fulminant hepatit formu dışında, iyileşme veya kronikleşme ile sonlanır. Hastalığın tanısı HBsAg varlığı ile konulur.

Erişkinlerde HBV enfeksiyonlu hastaların % 90'ında iyi bir seyir mevcuttur ve tam iyileşme olur. İleri yaş ve eşlik eden hastalık varlığında hızlı seyir ve ölüm görülebilir. % 10 vakada ise HBV enfeksiyonu kronikleşir ve bunların yaklaşık yarısı asemptomatik taşıyıcı olur, diğer yarısında ise kronik karaciğer hastalığı gelişir. Hangi klinik tablo içerisinde gelişirse gelişsin, hastada HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre devam etmesi “kronik HBV enfeksiyonu” olarak adlandırılır. Kronik HBV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan ağır bir kronik hepatite, karaciğer sirozuna, hatta hepatoselüler karsinomaya kadar değişen bir klinik spektrum içerisinde karşımıza gelebilir.^[116]

HBV enfeksiyonunun doğal seyrini ve karaciğer hastalığının bundan sonraki gelişimini belirleyen iki önemli aşama bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hastalıkla karşılaşıldığında bağışıklık oluşturarak enfeksiyonu sonlandırabilme şansı, diğeri ise enfeksiyonun kronikleşmesi durumunda bunun asemptomatik taşıyıcılık veya kronik hepatit şeklinde seyretmesidir. Akut hepatit evresinin iyileşme veya kronikleşme şeklindeki yönelişinde enfeksiyonun başladığı yaş (bir anlamda da enfeksiyonun alınış biçimi) önem taşımaktadır, enfeksiyonun vertikal yolla alındığı neonatal dönemde çoğunlukla asemptomatik hepatit gelişip, % 90'a varan bir oranda kronikleşme söz konusu iken, erişkin yaşta ikterli seyir daha fazla, kronikleşme oranı ise çok daha düşüktür (< %10). Hastalık sürecinin bundan sonraki seyri, bireyin immün yanıtı ile virüs arasındaki denge tarafından belirlenir.^[117]

Diğer yandan cinsiyet (erkeklerde kadınlara göre 6 kat daha fazla kronik enfeksiyon gelişmektedir), etnik köken, AIDS, böbrek yetersizliği ya da kanser gibi hastalıkların varlığı, immün süpresif ilaç alımı ve uyuşturucu madde bağımlılığı gibi durumlar kronik enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır.^[118]

Akut HBV enfeksiyonu değişik klinik gidişler gösterebilir:

1. Tamamen İyileşme: Hastaların çoğunluğunu (%90) bu hastalar oluşturur. İyileşen hastaların serumlarında HBV proteinleri ve HBV-DNA tespit edilemez. Bu hastaların hastalığı bulaştırmaları ve komplikasyon geliştirmeleri söz konusu değildir.^[119,120]

2. Hastalığın Hızlı Seyretmesi (Fulminant Hepatit = Total Akut Karaciğer Nekrozu): Akut hepatit B'li erişkinlerin % 1-2'sinde fulminan hepatit gelişir. Bu vakalarda karaciğer nakli yapılmadığı takdirde mortalite %60-90'dır.^[121]

3. Hastalığın Devam Ettiği Bireyler: Kronik taşıyıcılık, özellikle bağışıklığı zayıflamış kişilerde (vakaların%50'si) ve yeni doğan bebeklerde (vakaların % 90'ı) sıktır.^[55]

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer yetmezliği olma riskleri artmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu bulunan 22 000 erkek hastayı kapsayan büyük prospektif bir çalışmada enfekte hastalarda primer karaciğer kanseri gelişme riski normal kontrollere kıyasla 223 kat daha fazla bulunmuştur.^[122]

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri birbirini izleyen üç farklı döneme ayrılabilir:

1. immün tolerans dönemi
2. immün yanıt dönemi
3. Latent dönem
4. Bağışıklık Evresi (Bazı araştırmacılar dördüncü bir evre olarak bağışıklık döneminden söz etmektedirler).

1. İmmün tolerans dönemi: Hastalar genellikle semptomsuzdur. Bu dönemde HBeAg, HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde (> 105 kopya/mL) pozitif bulunur, buna karşılık serum transaminaz düzeyleri normal veya hafif yüksektir. İnkübasyon dönemi ile virüse immün yanıtın oluşturulduğu immün yanıt evrelerinin arasındaki zaman dilimini kapsar. Yenidoğanlarda immün yanıtın zayıflığı nedeniyle bu süreç on yılları kapsayabilir. Anti-HBe pozitif annenin gebeliği sırasında plasenta yoluyla bu anti-HBe antikorlarının fetüse geçişi nedeniyle HBV'ye karşı immün tolerans geliştiği ve doğumdan sonra da fetüste bu immüntolerans devam ettiği için kronik taşıyıcı oldukları desteklenmektedir. Bu dönemin özelliği, virüse karşı gösterilen tolerans nedeniyle hepatosellüler hasar olmaksızın gerçekleşen yüksek bir viral replikasyon hızının varlığıdır. Hastalarda HBeAg de pozitifdir. Karaciğer biyopsisi normal veya minimal enflamatuvar aktivite gösterir. İmmünohistokimyasal incelemede hepatositlerde nukleus içinde HBcAg bulunur. Bu evre birkaç hafta gibi kısa bir süre olabileceği gibi uzun yıllar boyunca da devam edebilir. Bu durum enfeksiyonun alınma yaşına bağlıdır. Yetişkinlerde bu evre olmayabilir ve doğrudan immün yanıt dönemine girebilir. Yenidoğan ve erken çocukluk çağında alındığında ise immün tolerans uzun sürer.^[123]

2. İmmün yanıt dönemi: Bu dönem; aktif faz, kronik hepatit B, serokonversiyon fazı gibi isimlerle de tanımlanır. HBV ile enfekte hücrelerin yıkımı sonucu inflamatuvar süreç başlar, transaminaz düzeyleri yükselir. Bu durum enfekte hepatositlerin hasarını yansıtır. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlemlenebilir. HBV DNA ve HBsAg titresi bir önceki döneme göre daha düşüktür. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir, ancak yılda % 3-25 oranında spontan HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu gözlenir.^[124,125]

HBcAg hepatosit nükleuslarının yanı sıra sitoplazmada da bulunur. Bu dönem uzun yıllar devam edebilir. Bazı hastalar latent döneme geçmeden bu evre içerisinde kaybedilirler. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir çünkü karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma ilerleme riski bu evrede yüksektir. Bu süre içerisinde viral mutasyonlar gerçekleşebilir ve replikasyon hızla sürer, enfeksiyonun daha ağır seyredeceği öngörülebilir. İmmün yanıt fazının sonlanması ile enfeksiyon nonreplikatif dönem de denilen latent faza girer. HBsAg pozitifliği devam etmektedir, ancak aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA negatif (-) veya çok düşük (< 104 kopya/mL) bulunur. Akut HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerin büyük bölümü hızla bu evreye girer. Kronik enfeksiyonu olan yenidoğanlar ile çocuk ve yetişkinlerin bazılarında HBeAg/Anti HBe serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HBeAg (-), Anti-HBe (+) bulunur.^[126]

3. Latent dönem: (İnaktif HbsAg taşıyıcılığı dönemi):

İmmünohistokimyasal yöntemlerle hepatosit sitoplazmasında HBsAg bulunmasına karşın HBcAg bulunmaz. Transaminazlar önceki dönemden daha düşük hatta normal sınırlarda olabilir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür, ancak önceki dönemin uzunluğu ve şiddeti ile orantılı olarak belirgin fibrozis ile karşılaşılabilmektedir.^[119,126]

Alevlenme Dönemleri:

Taşıyıcıların % 10-30'unda akut alevlenmeler olabilir, diğer viral enfeksiyonların üzerine binmesi veya immün yanıtın dengesinin değişmesi sonucu olabilir. HBV enfeksiyonu için uygulanan interferon tedavisinin veya diğer

hastalıklar için kullanılan kortikosteroid veya kemoterapinin kesilmesi neticesinde alevlenmeler olabilir.^[119]

4. Bağışıklık Evresi:

Bu evrede HbsAg tesbit edilemez. HBV-DNA genellikle belirlenemez ve reaktivasyon beklenmez. HBV ile enfekte kronik hastaların yaklaşık %1'i her yıl bu evreye geçer.^[121,127]

HDV (Delta) Hepatiti

Dünyada HBsAg (+) olguların %5 kadarı (yaklaşık 15 milyon kişi) HDV ile enfektedir.

Hepatit Delta Virüsü defektif bir RNA virüsüdür. Viral taksonomide satellit virüsler içerisinde kabul edilmektedir. Bu gruptaki virüslerin özelliği, ancak “helper virüs” olarak adlandırılan bir diğer virüsle enfekte olan konaklarda hastalık oluşturmalarıdır. HDV için helper virüs Hepatit B Virüsüdür. HDV enfeksiyonu akut ko-enfeksiyon (hepatit B ve Deltanın birlikte alınması) veya devam eden kronik hepatit B üzerine eklenen bir süperenfeksiyon tarzında gelişebilir. HDV ko-enfeksiyonu, fulminan hepatit riski dışında genellikle iyileşme ile sonlanır. HDV süperenfeksiyonu ise kronik hastalık üzerinde bir akut alevlenme ve bunu izleyen daha ağır bir kronik hepatitle sonlanır. Gerçekte karaciğer transplantasyonlarından sonra görülen üçüncü bir enfeksiyon şekli daha vardır. Bu hastalarda postransplant HBV reenfeksiyonu olmadan da HDV enfeksiyonunun devam edebildiği bilinmektedir. Genelde kısa süreli ve asemptomatik olan bu enfeksiyon, HDV replikasyonunun HBV den bağımsız olarak da sürebileceğini göstermektedir. HDV enfeksiyonu HBV enfeksiyonunun tüm klinik formları ile birlikte görülebilirse de sıklığı hastalığın ağırlığına göre değişmektedir.^[40]

Asemptomatik taşıyıcılarda % 4 civarında olan anti Delta pozitifliği, kronik persistan hepatit olgularında %10'a, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda ise % 40'a kadar yükselmektedir. Son yıllarda HDV insidansının azalmakta olduğuna dair yayınlar mevcuttur ve ülkemizdeki gözlemler de bu doğrultudadır. HBV aşılmasının yaygınlaşması, sosyoekonomik koşulların iyileşmesi bunda etkili olmuş olabilir. Çünkü bu koşulların sağlanmadığı bölgelerde HDV enfeksiyonu halen önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir.^[128] Anti delta IgM daha erken ortaya çıkan bir serolojik göstergedir ve enfeksiyon devam ettiği sürece varlığını korur. Bu nedenle

akut delta hepatitinde olduğu gibi kronik delta hepatitinde de anti delta IgM (+) bulunur. Gerçekte akut ve kronik fazda oluşan anti delta IgM antikorları arasında bazı yapısal farklılıklar bulunmakta ve antikorun varlığı HDV RNA varlığı ile eş anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir.^[129]

HDV süperenfeksiyonunun doğal seyrinde üç evre tanımlanabilir. Akut faz olarak adlandırılan birinci evrede yüksek HDV replikasyon hızı ve HBV replikasyonunun supresyonu ile birlikte yüksek ALT düzeyleri dikkati çeker. İkinci evre kronik dönem olarak adlandırmakta olup, HDV replikasyonunda azalma ile HBV replikasyonunda reaktivasyon ve orta derecede yükseklik gösteren ALT düzeyleri ile karakterizedir. Üçüncü evrede çoğu zaman HBV replikasyonu sonlanmış veya ileri derecede azalmış olup HDV replikasyon hızı da önceki dönemlere göre düşüktür. Bu evrede hastaların bir çoğunda karaciğer sirozu gelişmiştir.^[40]

Kronik HDV enfeksiyonunda Tedavi

HDV enfeksiyonu genelde daha ağır karaciğer hastalığı tabloları ile karşımıza çıkmasına rağmen tedavi olanaklarının son derece sınırlı olduğu bir hastalıktır. Önceki dönemlerde denenmiş olan steroid + azathiopirine kombinasyonu ve Ribavirin etkili bulunmamıştır. Acyclovir'in etkili olmadığı gösterilmiş, bunun da ötesinde hepatositlerde HDV replikasyonunu artırdığı şeklinde paradoksal bulgular tartışılmıştır. Kronik Delta Hepatiti tedavisindeki ümit verici ilk sonuçlar, interferon-alfa kullanımına ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir ve bu gün için geçerli olan tek tedavi alternatifi olma özelliğini korumaktadır. İnterferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi bakımından kronik HDV enfeksiyonunun bazı özellikleri dikkate alınmalıdır. Burada biyokimyasal ve histopatolojik yanıtın değerlendirilmesi büyük ölçüde diğer kronik viral hepatitlerde olduğu gibidir. Virolojik yanıtın değerlendirilmesi ise serum veya doku düzeyinde araştırılan viral göstergelere dayanmaktadır. Delta virüs enfeksiyonunda viral replikasyon düzeyini gösteren temel göstergeler, serumda HDV RNA'nın, hepatositlerde ise HDAg'nin varlığıdır. Günlük klinik pratikte HDV enfeksiyonu ile ilgili olarak yapılan incelemeler çoğu zaman anti-delta IgG ve anti delta IgM tayini ile sınırlı olup, gerçekte anti-delta pozitifliği HDV ile karşılaşıldığını, anti-delta IgM pozitifliği ise hastalığın varlığını gösterir.^[130,131]

KRONİK B HEPATİTİNDE TEDAVİ

Her ne kadar etkin aşılamaıyla önümüzdeki on yıllarda hastalığın tehlikesi azalacaksa da mevcut milyonlarca enfekte kişinin etkin bir tedavisinin yapılması gerekmektedir.

HBV' ye bağlı kronik hepatitin tedavisi için önemli moleküller geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Oldukça yakın zamanda HBV enfeksiyonları sadece önlenemez değil aynı zamanda tedavi de edilebilir hastalıklar arasında yerini alacaktır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrinin bireysel farklılık göstermesi bu hastalar için standardizasyonu engellemektedir. Siroz ve HCC gibi ciddi komplikasyonlarının erken tanındırılıp tedavi edilmesinin sağlanması için ömür boyu takip edilmeleri önerilir.

Kronik hepatit B tedavisinde antiviral ajanların kullanım amacı, HBV-DNA düzeyini düşürmek, siroz , karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gelişimini önlemektir. ALT düzeyleri normal olan immün tolerans fazındaki veya inaktif taşıyıcı durumundaki hastaların tedavi almaları gereksizdir.^[57]

Hangi Hastalar Tedavi Edilmelidir?

Pratikte karşılaşılan önemli bir sorun antiviral tedavi için gerekli koşulları taşımayan kronik B hepatitli hastaların yanlış bilgilendirmeler neticesinde çeşitli tedavi arayışlarına yöneltilmeleridir. Gerek interferon tedavisi gerekse antiviral ajanlarla tedavi için hastanın taşınması gereken belli koşullar vardır:

1. HBsAg (+) olmalıdır,
2. ALT düzeyi normalin üst sınırını en az 1,5 kat aşmalıdır,
3. HBV DNA (+) olmalıdır,
4. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları mevcut olmalıdır.

Kronik B hepatiti tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan ajanlar;

1. Interferon-alfa

2. Nükleozid analogları:

Lamivudin, famciclovir, adenin arabinosid, ganciclovir, penciclovir, adefovir dipivoxil, lobucavir vs.

3. İmmünomodulator ilaçlar

Kortikosteroidler (prednizon, prednizolon)

Diğer interferonlar

Thymosin

Levamisole

Koloni stimüle edici faktörler

İnterlökinler

HBV aşıları

Regüler aşılar

Moleküler olarak modifiye edilmiş CTL uyarıcı aşılar

4. Moleküler biyolojik yöntemler:

DNA aşıları, Antisens oligonükleotidler, Ribozimler, Dominant negatif mutantlar

Bu tedavi seçeneklerinin bir kısmının sadece tarihi değeri kalmıştır. İFN dışı tedavilerden bugün için en fazla ümit verenleri ve uygulama alanı bulanları nükleozid analoglarıdır.

Uzun süreden beri kullanılmakta olan bu ilaçlara ek olarak araştırma safhasındaki bazı yeni nükleozid analoglarının yakın bir gelecekte günlük tedavi uygulamalarına katılması beklenmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) onaylı 5 ilaç bulunmaktadır ^[132,133]:

1. Standard interferon (alfa-2b); (1992)
2. Lamivudine; (1998)
3. Adefovir dipivoxil; (2002)
4. Pegylated interferon alfa-2a; (Mayıs,2005)
5. Entecavir; (Mart,2005)

Yeni ve Araştırılmakta olan ilaçlar:

Hepatit B tedavisi hızla gelişmekte olan bir alandır ve her geçen gün yeni bir tedavi, yeni bir ilaç eskilerine eklenmektedir. Mevcut tedaviler virüsü baskılamakta ve serokonversiyonu sürdürmekte başarılı görünseler de viral direnç oluşumu uzun süreli tedavi planlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Şu an için ümit verici bazı

moleküller üzerinde çalışmalar sürmekte olup bir kısmı FDA onayı almak üzere olan ilaçlar arasında Telbivudine, Tenofovir, Emtricitabine, Pradefovir, Valtorcitabine, Clevudine sayılabilir.

Bugün için 2006 yılının en iyi tedavi seçenekleri olarak; adefovir, entecavir ve peginterferon alfa-2a karşımıza çıkmaktadır.^[133,134]

HCC TEDAVİSİ:

1. Potansiyel Küratif Tedavi Seçenekleri:

- Rezeksyon
- Transplantasyon
- Lokal Ablasyon

2. Palyatif Tedavi Seçenekleri

- TACE (Transarteriyel kemoembolizasyon)
- Kemoterapi

3. Tedavisiz Takip:

Hangi hastaya hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için belirleyici olarak değerlendirilen faktörler:

-Demografik özellikleri: Yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge

-Klinik özellikler: Eşlik eden hastalık varlığı, risk faktörleri ve karaciğer hastalığının ciddiyeti

-Tümöre ait özellikler: Ebatları.

Bugün için kronik hepatit B'nin ideal bir tedavisinin bulunmadığı açıktır. İFN'un konumu ise kötülerin iyisi olarak düşünülebilir. Yapılan pek çok çalışma ile ALT düzeyi yüksek, HBV-DNA düzeyi düşük, HBeAg pozitif, başka hastalığı olmayan erişkin hastalar için İFN-a tedavisi hemen hemen standartlaşmış olmasına rağmen bu özellikler dışındaki vakalar, cevap vermeyen hastalar ve nüks gelişen hastaların İFN ile nasıl tedavi edileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bugün için her hastanın kendi özelliğine göre tasarlanmış tek veya kombine tedaviler bu gibi durumlarda kullanılmaktadır. Hastalığın pek çok farklı cephesinin oluşu, tedavinin yan etki ve maliyeti göz önüne alındığında kronik hepatit B tedavisinin mutlaka konu üzerinde uzmanlaşmış merkezler tarafından yürütülmesi gerektiği açıktır.^[135]

HEPATİT B ENFEKSİYONLARINDAN KORUNMA

Günümüzde hem yüksek ve hem de düşük endemik bölgelerde Hepatit B virus (HBV) insidansında azalmaya rağmen Hepatit B virus enfeksiyonu halen ciddi

ve global bir sağlık sorunudur. Kronik B hepatitinin tedavisinin oldukça güç ve komplikasyonlarının hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi olması nedeniyle HBV'ye karşı korunma oldukça önemlidir. Bu yüzden virüs ile karşılaşmamış herkesin aşılanması önerilmektedir. ^[136]

Sağlık alışanları perkütan ve permukozal yolla kan ve diğer vct sıvılarına sıkça maruz kalırlar, bu anlamda sağlık çalışanları risk altında olup, mesleki bulaş sıklıdır. Medikolegal gerekçeler de göz önüne alındığında korunmaları zorunluluk haline gelmiştir. ^[137]

Toplumda Hepatit B ve dolayısı ile D virus enfeksiyonlarını kontrol etmek ve onlara karşı korunma:

- Genel Korunma nlemleri
- Evrensel nlemler
- Hepatit B için zgl Korunma (Aktif/Pasif)

Genel korunma nlemleri:

Bulaş yolları iyi bilinmeli, önlemler buna yönelik alınmalıdır. Parenteral yol ile bulaşan etken yoğun olarak kanda ancak daha az yoğunlukta diğer bütün vct sıvılarında bulunmaktadır. (idrar, ter, gözyaşı, meni, vajen salgısı, tükürük, idrar, plevral sıvı, periton sıvısı, vb.). HBV başlıca parenteral olmak üzere, cinsel temasla, perinatal ve horizontal yolla bulaşabilen bir patojen olup intravenöz ilaç kullanımıyla, akupunkturda da bulaşabilmektedir. Virüsün parenteral yolla bulaş riski, özellikle kan ve kan ürünlerinin kullanıldığı klinik tablolarda ve invazif tıbbi girişimlerde artmaktadır. ^[138]

Toplum Hepatit B ve diğer kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlar ve prognozları açısından bilgilendirilmelidir. Kimi kişilerin davranış biçimleri HIV, HBV ve diğer cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkların yüksek oranda görülmesi ile ilişkilidir. Örneğin, damar içi ilaç kullananlar, çok sayıda cinsel eşi olanlar, eşiinseller, steril olmayan iğnelerle tatuaj yaptıran, kulak deldiren ve akupunktur yaptıranlar adı geçen virus

enfeksiyonları için risk altındadırlar. Etkin korunma, bulaşma yollarını bilmek ve bulaşma zincirini kırmakla mümkündür. HIV enfeksiyonuna yönelik savaşım kampanyaları sayesinde HBV enfeksiyonu da olumlu yönde etkilenmiştir. ^[90]

Bulaşma yolları iyi bilinirse, korunmak da daha kolay olacaktır. Yüksek endemisite bölgelerinde önde gelen bulaşma yolları sırasıyla, taşıyıcı anneden bebeğine vertikal, infantlar ve çocuklar arasında horizontal, adolesan ve erişkinlerde cinsel ilişkidir. Düşük endemisiteli bölgelerde ise bulaşma sırasıyla cinsel ilişki, damar içi uyuşturucu kullanma, HBV ile kontamine delici kesici aletlerle perkütan yaralanma, vertikal ve horizontal yol iledir.^[138]

Evrensel Önlemler:

Tüm hastalar potansiyel HBV enfeksiyonlu kabul edilip önlemler alınmalıdır. Eğer evrensel önlemler uygulanırsa özel korunmaya gereksinim yoktur. Risk altında olan kişiler kendi emniyetleri için aşılmalı ve koruyucu giysiler giymelidirler (lastik eldiven, göz koruyucu vb.). Tıbbi atıklar güvenli olarak yok edilmelidir. Tıpta ve diş Hekimliğinde kullanılan araç ve gereç usulüne uygun dezenfekte ve sterilize edilmelidir. Özellikle bir kez kullanımlık gereçler tercih edilmeli, yatak çarşafı ve yastık kılıfı gibi çamaşırlar, çamaşır makinalarında sıcak programda yıkanmalıdır. Tüm kan, organ ve sperm vericiler HBsAg yönünden taranmalıdır.

Cinsel temas önemli bir diğer bulaş yolu olup sanayileşmiş toplumlarda önde gelen bulaş yoludur. Çok eşlilikte mutlaka kondom kullanılmalıdır.

Ev içi bulaş nadir değildir. Genel önlemlere daha katı kurallar çerçevesinde uyulmalıdır. Kronikleşme açısından perinatal bulaş çok önemlidir ve anneler taranmalıdır, postnatal bağışıklama sağlanana kadar anne sütü verilmesi engellenmelidir.^[69]

Kan aktarımının güvenli bir biçimde yapılabilmesi için, test sonuçlarının negatif olduğu belirlenmeden alınan kanlar kullanılmamalıdır. Bizim ülkemizde en önemli bulaş kaynaklarından birisi de diş tedavisi klinikleridir, buralara başvuran hastalar HBV açısından taranarak tedavilerinin sağlanması ve yakınlarının korunması açısından ilgili birime yönlendirilmelidir. Klinisyenler de bu konuda daha dikkatli olmaya yönlendirilmeli ve diş hekimleri de dahil edilerek gereken eğitimle beraber

tedbir almaları sağlanmalıdır. Ayrıca enjektör, jilet, akupunktur iğneleri gibi kanla temas edebilen gereçlerin kullanıldıktan sonra atılması, şüpheli cinsel ilişkilerde kondom kullanılması konusunda halkımız bilgilendirilmeli, sosyoekonomik,

sosyokültürel yapısı iyileştirilmelidir. Bu etkenlerin oluşturduğu hastalıkların izlenim ve sağaltım maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle, onları denetim altına almada ve onlara karşı korunmada alınan tedbirlerin yeterli olup olmadığını anlamak için geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZGÜL KORUNMA

Hepatit B virus enfeksiyonuna karşı özgül korunma immünizasyonla sağlanmaktadır; aktif, pasif, aktif+pasif şekillerde korunmak mümkündür.

- **Pasif İmmünizasyon:** Hepatit B immun globulin (HBIG)
- **Aktif İmmünizasyon:** Hepatit B aşısı

PASİF BAĞIŞIKLAMA:

HBIG (Hepatit B İmmünglobulini):

Pasif olarak anti-HBs'nin uygulanmaya hazır preparatlarıdır, standart dozda uygulanması halinde koruyuculuğu 3-6 aydır. Hepatit B ile şüpheli temas sonrasında hepatit B aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanır.

Bu ürün hepatit B aşısı ile aşılanmış veya HBV enfeksiyonunun konvalesans döneminde olan ve bu nedenle kanında yüksek titrede anti-HBs bulunan, ancak HbsAg taşımayan bireylere ait plazmaların göllendirilmesiyle hazırlanır. Bu amaçla kullanılacak olan plazmalar HBsAg, HIV, HCV açısından taranarak seçilir, son olarak olası viral ajanları inaktive eden işlemlerden geçirilerek kullanılır. HBIG ile herhangi bir ajanın bulaştığına dair kanıt yoktur.^[139,140]

HBIG uygulaması için en önemli endikasyon, HBV ile akut temas sonrasıdır. HBIG injeksiyonu yoluyla pasif immünoprofilaksi kişiyi 2-6 ay süreyle HBV enfeksiyonuna karşı korur ve oldukça pahalıdır. Bağışık olmayan sağlık personeli HBV enfeksiyonuna maruz kalmadıkça daha uzun süreli kullanılmaz. Böyle vakalarda da hemen HBV aşısına başlanmalıdır.

1982 yılına kadar standart immünglobulinler de bu amaçla kullanılmıştır ancak standart Ig'nin etkinliği tam olarak gösterilemediğinden soru işareti olarak kalmıştır. HBIG ise birçok klinik çalışmayla etkinliği kanıtlanmış olup klinik hastalığın sıklığını azaltmıştır ancak enfeksiyonu tam olarak önleyememiştir.^[69]

Kuşkulu bir viral hepatit kaynağı ile temas sonrasında korunma: farklı yerlere yapılan 0.06 mL/kg dozunda (ortalama erişkinlerde 5 mL) HBIG ve deltoid

kasa 0, 1 ve 6. aylarda yapılan hepatit B aşısı (5, 10 veya 20 µg) ile birlikte sağlanmaktadır. HBsAg(+) olduğu bilinen bir kişiyle her türlü temas, yine HBsAg(+) bir kişiye kullanılan iğnenin batması durumunda aşı ile beraber HBIG profilaksisi uygulanmalıdır.

HBIG Dünya Sağlık Örgütüne göre en az 180 IU/m L anti-HBs içermelidir. 12 yaşa kadar çocuklara erişkin dozunun yarısı miktarında aşı uygulanır. Hemodiyaliz uygulanan, immün sistemi baskılanmış olan ve serokonversiyon oluşturamayanlarda erişkin dozunun iki katı miktarda aynı aralıklarla uygulanmalıdır.^[69,141]

(HBIG) ile profilaksiyi gerektiren durumlar şunlardır:

1. HBV ile enfekte materyalle bulaş riski taşıyan direk temas sonrasında
2. HBsAg(+) anneden doğan bebeklerde
3. HBsAg(+) kişiyle cinsel temasta bulunulması halinde

Eğer HBIG temastan sonra 3 günü aşan bir sürede kullanılırsa etkinliği belirgin olarak azalır ve bu korunmayı etkileyen en önemli faktördür. Enfekte anneden doğan bebekler immünize olduktan sonra anneden izole edilmesine gerek yoktur.

VHPB'un perinatal HBV bulaşını engellemeye yönelik önerileri:

Perinetal bulaşma yeni doğanlarda % 60-90 oranında kronik taşıyıcılığa neden olduğu için çok önemlidir, HBV taşıyıcısı olan anneyi saptayıp yeni doğanı korumak; tüm gebelerin taranıp (+) olanların çocuklarına profilaksi (aktif ve pasif) uygulanması, doğumda evrensel yenidoğan aşılması, gebelerin HBsAg yönünden doğuma yakın dönemde taranması antenel bakımın bir parçası olmalıdır, HBsAg(+) Anneden doğan bebeğe 12 saat içinde anti-HBIG ve 0-1-6 veya 0-1-2 12 şeması ile aşı uygulanmalıdır, HBsAg (+) annenin çocuğunu emzirmesinde sakınca yoktur.

Annelerin gebelik döneminde taranması ile taşıyıcı anneler ve risk altındaki bebekler belirlenmelidir. Bir diğer strateji yenidoğanların aşılmasıdır. Başlangıçta düşük endemisiteli ülkelerde selektif tarama stratejisi uygulanmış, yaşam biçimleri ve etnik kökenlerine göre risk altında olan gebe kadınlar taranmıştır.^[142]

Bu gruplarda risk faktörleri; damar içi uyuşturucu kullanımı, kan transfüzyonu öyküsü, kan donörü olunması?, cinsel ilişki ile bulaşan hastalık öyküsünün varlığı, etnik köken, taşıyıcı ile temas ve hemodiyaliz hastası olmalarıdır.

Ancak sonuç olarak öykü almak zaman alıcıdır ve taşıyıcı anneleri saptamada da duyarlı bir yöntem değildir.^[143-145]

Günümüzde Avrupa'da pek çok ülkede, tarama sonuçlarına göre, Hepatit B aşısı HBIG ile birlikte veya tek başına uygulanmaktadır.

Diğer bir strateji evrensel neonatal aşılama uygulamasıdır. Bunun da bazı eksiklikleri var. Örneğin; söz konusu taşıyıcı anneler belirlenmediği için korunmada hizmet eksikliği olabilir. Avrupa'da pek çok ülkede kabul gören evrensel taramada başarılı olabilmek için;

- 1) Duyarlı, basit ve güvenilir laboratuvarlarda yapılan testler kullanılmalı,
- 2) Deneyimli kişilerle iyi bir organizasyon oluşturmalı,
- 3) Test öncesi danışmanlık hizmeti verilmeli,
- 4) Test sonucu (+) annelere ne yapılabileceği konusunda bilgi verilmelidir.^[146]

AKTİF BAĞIŞIKLAMA

Aktif immünizasyon bugün için aşılarda sağlanmaktadır.

HEPATİT B AŞISI

Hepatit B Aşısının Tarihçesi

İlk plazma kaynaklı orijinal hepatit B aşısı olan Heptavax insan plazmasından elde edilmiştir, 1981 yılında lisans almıştır (Heptavax B® ,Merck Sharp and Dohme, USA). 1982 yılında ABD ve Fransa'da ticari olarak üretilmeye başlayan bu tür aşılarda tüm dünyada milyonlarca insana uygulanmış olup birinci jenerasyon aşılarda olarak anılırlar.^[6]

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların plazmalarından elde edilmiş olup HBV ve diğer kanla bulaşan patojenlerin yayılımına neden olacağı kaygısı kullanımını kısıtlamıştır, 1980'li yıllarda AIDS'in gündeme geldiği ve bu nedenle kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının plazmalarından elde edilen bir havuzdan hazırlanan bu aşının güvenilirliğinin tartışılmaya başlandığı dönemdir; ; bir dizi fizikokimyasal işlemle geçerek hazırlandığı için herhangi bir virüsü bulaştırma riski yoktur, güvenilir ve etkili oldukları çeşitli çalışmalarda da gösterilmesine rağmen^[147] bu birinci jenerasyon aşılarda her hangi bir enfeksiyon hastalığının kaynağı olma olasılığı öne sürüldüğünden ve üretici firmaların gerekli plazmaları

bulma sorunu yaşamalarından ötürü 1980'li yılların ortalarında rekombinan DNA teknolojisinin aşu hazırlanışında gündeme geldiğini görüyoruz.^[148]

İkinci Jenerasyon Aşılar:

1986 yılında rekombinant DNA teknolojisi bu sorunu çözmek üzere ilk maya kaynaklı hepatit B aşısının üretime geçmesini sağlamıştır. Genetik mühendisliğinin ürünü olan bu ikinci jenerasyon aşular *Saccharomyces cerevisiae* türü maya mantarlarının genlerine HBsAg geninin rekombine edilmesiyle elde edilmektedir, orijinali Engerix™- B (SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium) 1986 yılında lisans almıştır. Buna benzer ikinci aşu 1989 yılında, Recombivax HB (Merck Sharp Dohme, USA) Engerix-B (Smith-Kline Beechan, Philadelphia, PA) Belçika'da üretilmiş ve 1989'da FDA onayı almıştır, iki rekombinan aşının üretim işlemleri farklıdır. . Uygulanan aşu 10 µg Hbs Ag proteini içerecek şekilde hazırlanmıştır. Bu teknolojiler sayesinde büyük miktarlarda aşu üretmek mümkün olmaktadır. Bu da maliyetin düşmesini ve dolayısıyla daha fazla sayıda kişinin korunmasını sağlamaktadır. Recombivax HB (Merck, Sharp ve Dohme) 1987 Yılı Ocak ayında ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. Plazma kökenli birinci jenerasyon aşular 1981-86 yılları arasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmışlar, daha sonra başta ABD olmak üzere birçok ülkede yerlerini rekombinan aşılarla bırakmışlardır.^[6] Birinci ve ikinci jenerasyon aşuların özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Ülkemizde ticari olarak;

- Engerix B (SmithKlineBeecham)
- Genhevac B (AventisPasteur): diğerlerinden farklı olarak PreS proteinlerini de içerir.
- Hepavax-Gene (Koçşel)
- Euvax B (Berk)
- Heberbiovac (Poyraz)
- H-B-Vax II (Merk&Sharp&Dohme): Çocuk ve erişkinler için olanların yanı sıra diyaliz hastaları için de arttırılmış dozda olan formülasyonları bulunmaktadır.
- H-B-Vax Pro formları ise thimerosal içermeyecek şekilde hazırlanmışlardır.

Rekombinant Hepatit B Aşısının Üretimi ve Özellikleri

Engerix™ B, hepatit B aşısı virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, hepatit B virüsünün (HBV) majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilmiştir. Maya hücrelerindeki bu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) çeşitli fiziko-kimyasal işlemlerle saflaştırılmıştır. Kimyasal bir işlem olmaksızın HBsAg ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüşmektedir. Bu parçacıklar glikozilleşmemiş HBsAg polipeptidlerini ve başlıca fosfolipidlerden oluşan bir lipid matriksi taşırlar.^[149]

Günümüzde yaygın olarak kullanılan Hepatit B aşısı virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. İlk olarak Antijen, hepatit B virüsünün majör yüzey antijenini kodlayan S geninin plazmid aracılığı ile maya hücresine entegre edilerek bu geni taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilmiştir.^[207] Daha sonra aynı teknoloji kullanılarak farklı ülkelerde de üretilmeye başlanmıştır. 1998 yılında Hindistan'da metiltropik bir maya olan *Pichia pastoris*'in genetik materyaline entegre edilerek ürettirilen HbsAg de aşı içeriği olarak kullanılmaktadır. Etkinlik ve güvenilirlik açısından mevcut aşılardan farksız olduğuna dair yayınlar mevcuttur.^[150,151] Rekombinan maya hücresinin fermentasyonu neticesinde elde edilen proteinin maya hücresine ait diğer proteinlerden arındırmak için filtrasyon, ultrasantrifüjasyon ve yıkama işlemlerinden sonra saflaştırılmış olarak elde olunur, adjuvan bir moleküle birleştirilir, genellikle adjuvan olarak alüminyum hidroksit kullanılmaktadır. Maya hücrelerindeki bu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) çeşitli fiziko-kimyasal işlemlerle saflaştırılmıştır. Kimyasal bir işlem olmaksızın HBsAg ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüşmektedir. Geniş çapta yapılan testler bu parçacıkların doğal HBsAg özelliklerini taşıdığını göstermektedir.^[152,153] Üretilen bu aşılardan etkinlikleri hayvanlar üzerinde doğrulanmaktadır^[154] ve sonuçları da EIA (EnzymeImmunoAssay) ve RIA (RadioImmunoAssay) yöntemleri ile değerlendirilmektedir.^[152,155]

TabloII. Plazma kaynaklı ve rekombinan aşının özelliklerinin karşılaştırılması.

	PLAZMA KAYNAKLI AŞI	REKOMBİNANT AŞI
SUBÜNİT AŞI	+	+
ANTİJEN KAYNAĞI	Kronik HbsAg taşıyıcıları	Plazmid aracılı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen HBsAg
SAFLAŞTIRMA	Presipitasyon Ultrasantirfüjasyon	Hücre yıkımı Kromotografi
MUAMELE / İŞLEM	Pepsin, Üre, Formalin, Isı	Formalin(Merck-Sharp Dohme) (Smith-Kline –Beckam’da yok)
HbsAg	22 nm partiküller Polipeptid plazma lipidleri Glikozile	20-22 nm partiküller Polipeptid lipid içermez Glikozile değildir
ADJUVAN	Al(OH)3	Al(OH)3

Hepatit B Aşısının Yan etkileri

Aşının en sık görülen yan etkisi uygulama bölgesinde ağrı kızarıklık gibi lokal hassasiyet şeklinde hafif yakınmalardır. Sistemik olarak da baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik olabilir. Bu yan etkiler 24-48 saatte gerilemektedir ve bunlar ilk dozda daha sık görülürken sonraki dozlarda azalmaktadır. Anafilaksi gibi yan etkiler çok nadirdir ve böyle ciddi yan etkiler yetişkinlerde daha fazla bildirilmiştir. Yine plazma kaynaklı aşı ile ilişkili olarak Guillian Barre Sendromu arasında bağlantı bildirilirken rekombinan aşı ile böyle bir yan etki bildirilmemiştir.^[156] Çocuklarda merkezi sinir sistemine ait yan etki bildirilmemiştir.^[157]

Hepatit B virüsünün yüzey proteini olan HBsAg içeren aşılar günümüzde kullanılmaktadır. Birinci kuşak hepatit B aşıları HBsAg taşıyıcısı kişilerden oluşturulan plazma havuzundan elde edilen inaktif aşılardır.^[194] Ancak 1980’li yılların sonlarında üretici firmaların hem yeterli kaynak bulamayışlarından ve hem de moleküler biyolojik yöntemlerin devreye girmesiyle plazma aşıları yerine 2. (maya hücrelerinden genetik mühendisliği teknikleri ile HBsAg elde edilir.) ve 3. kuşak (memeli hücre kültüründen elde edilen ve HBsAg ile beraber S+preS2 antijenlerini içeren) rekombinan aşılar kullanıma sunulmuştur.^[158]

Günümüzde rekombinan DNA tekniği ile hazırlanmış aşılar kullanılmaktadır. Plazmadan hazırlanmış aşılar da aynı oranda etkilidirler ancak bugün Türkiye dahil bir çok ülkede bu aşuların yerini artık rekombinan aşular almıştır.

Yirmi yılı aşkın bir zamandır hepatit B aşularını milyonlarca doz kullanılmıştır. CDC bu konuda önemli ilerleme kaydedildiğini belirtiyor. 1982 yılından önce ABD’de yıllık 200-300 bin yeni HBV enfeksiyonu gelişirken 2001 yılında bu sayı 79 bin’e gerilemiştir ve HBV ile mücadelede önemli bir ilerlemedir.^[196] Aşı yapılan kişiler aktif hepatit B, asemptomatik HBV enfeksiyonu ve taşıyıcı durumu gelişmesine karşı korunmaktadırlar.^[6]

Hepatit B aşısının tek başına olduğu veya diğer rutin çocukluk aşularıyla kombine preparatları mevcuttur.

Tekli formları;

-Recombivax HB®

-Engerix B.

Kombine formları ise;

-Twinrix: Hepatit B aşısı ile beraber inaktif hepatit A virüsü içerir.

-Comvax: Hepatit B’nin yanısıra Haemophilus tip b ve N. meningitidis membran proteini içerir.

-Pediarix: Rekombinant HbsAg, Difteri, Tetanoz toksoidleri, Asellüler boğmaca ve inaktive polio aşısını da içerir.

Prevalansın yaygın olduğu ülkelerde HBV enfeksiyonundan korunmada izlenen politikada, aşılanmada hedef gruplar; yeni doğanlar, ulaşılabilen çocuklar, adölesan ve risk grubundaki erişkinlerdir. Düşük prevalanslı ülkelerde ise hedef; yüksek risk grupları ile evrensel aşılama programı çerçevesinde yenidoğan ve adölesanların aşılanmasıdır.^[159]

Türkiye’de Hepatit B aşısı uygulaması:

Prevalans ne olursa olsun bir toplumda hepatit B eradikasyonu amaçlandığında, evrensel yenidoğan aşılama programının gerekli olduğu kabul edilerek ilk kez 1991 yılında İtalya’da rutin uygulamaya geçilmiş ve bunu diğer gelişmiş ülkeler izlemiştir. Türkiye’de hepatit B aşısı uygulaması da uzun yıllardır sürmektedir. Plazma kökenli aşuların gündemde olduğu 1980’li yılların sonlarında, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) başta olmak üzere birçok sağlık kurumunda hastane çalışanlarının aşılanması konusunda çok sayıda sporadik çalışma yapılmıştır. Aynı

dönemde, özel hastane, doğumevi, poliklinik ve muayenehanelerde de, hepatit B aşısının yenidoğanlara uygulandığı bilinmektedir. Ancak 1996-1998 yılında DSÖ'nün önerileri ve VHSD' nin raporları doğrultusunda, Haziran 1998'de T.C. Sağlık Bakanlığı bir genelge yayınlayarak aşının rutin kullanımını gündeme getirmiştir. Yenidoğanlara ve tüm risk gruplarına ücretsiz aşı uygulamasına geçmiştir. 0.,1.,6. aylarda olacak şekilde aşı şeması önerilmiştir.^[160]

Ülkemizdeki doğumların sadece %65-70'inin bir sağlık kuruluşunda ya da sağlık personeli yardımı ile yapılmakta olduğu gerçeğinden hareketle, genelgede aşı takvimine entegrasyonda farklılıkların olabileceği vurgulanmış ve üç seçenek önerilmiştir. Buna göre üçlü şemada bebeğe doğumda ulaşılabilen yerlerde 0.,1. ve 6. aylarda ;bebeğe doğumda ulaşmanın güç olduğu bölgelerde ise 3.,4.,ve 9. aylarda aşılama önerilmekte; bebek 3 aylıktan büyük ise herhangi bir sağlık kurumuna ilk başvurusunda birinci aşı verilerek takvime devam edilmesi belirtilmektedir. Bu genelgede riskli kişilerin aşılınması ise birincil ve ikincil öncelikler olarak iki grupta toplanan bireyler için önerilmektedir. Sağlık personelinin yanı sıra risk grubu olarak hepatit B hastalarının yakın çevresindekilere (aile bireyleri, işyeri çalışanları, okul arkadaşları gibi) reçete yazdırarak hepatit B aşısı yaptırmaları sağlanmıştır.^[160]

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında ülkemizde rutin hepatit B aşılama oranı %77 olarak tespit edilmiştir.^[161]

Ülkemizde Hepatit B aşısı uygulamasında HBV'ye duyarlı kişilerin belirlenmesi için serolojik test yapılmalı mı sorusuna gelince; bu sorunun yanıtı test yaptırmaya olanağı var ise evet olmalıdır. Çünkü orta derecede endemik olan ülkemizde toplumun yarıya yakını HBV ile karşılaşmış olduğundan taramanın aşı maliyetini düşürücü etkisi olacaktır. Tarama için sadece anti-HBc düzeyi bakmak yeterlidir. Negatif ise aşı yapılması önerilir, pozitif ise ayrıntılı araştırılarak kronik HBV enfeksiyonunun durumu değerlendirilerek hastanın takibe alınması, temasta olduğu yakınlarının da değerlendirilmesi önemlidir. Bu aslında daha geniş çaplı bir tarama olup kaynak vakanın tespit edilerek bulaştırmacılığını önleyebilmek, riskli olan yakınlarını aşılama imkanı sağlamaktadır.

Hepatit B Aşısının Kullanımına İlişkin Öneriler

Uygulama Bölgesi:

Hepatit B aşısı intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Uygulama bölgesi yetişkinler için deltoid kas, yenidoğandan itibaren 2 yaşa kadar uyluk anterolateral

bölgesindeki kaslar ve 2 yaştan adölesan döneme kadar uyluk anterolaterali olabileceği gibi deltoid kas da olabilir, adölesanlar için önerilen uygulama alanı da yetişkinlerde olduğu gibi deltoid kasıdır.^[162]

Kalçadan uygulama düşük antikor yanıtına neden olur.^[163]

İntramüsküler uygulama için iğne ucu yeterli uzunlukta olmalı ve subkutan dokuya uygulamalardan kaçınılmalı fazla derindeki sinir ve diğer dokulara da zarar vermekten kaçınılmalıdır. Bunun için 22-25 gauge iğne kullanımı uygundur.

Kanama riski olanlarda 25 gauge veya daha ince iğne ile uygulanmalı ve sonrasında en az 2 dakika bası uygulanmalıdır. Hemofili hastalarında mümkünse koagulasyon faktörü uygulamasından sonra aşı yapılmalıdır. Bu hastalara subkutan injeksiyon önerilebilir ancak lokal yan etkileri daha fazla ve immün yanıtın da düşük olacağı bilinmektedir.

Intradermal uygulamanın intramüsküler uygulamaya göre daha düşük serokonversiyon oranlarına ve daha düşük antikor konsantrasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir, ancak intradermal uygulamanın uzun dönem koruyuculuk üzerine nasıl bir etkisi olduğuna dair yeterli çalışma yoktur.^[164]

Kullanım Dozu ve Uygulama Şeması:

Aşının dozajı, uygulanacak aşuya ve kişinin yaşına göre değişebilir. Aşının standart dozu 20µg olup piyasada pediatrik doz olarak 5-10 µg'lık dozları da vardır. Farklı üreticilerin aşı içerikleri ve üretim şekilleri kısmen farklı olsa da birbirlerinin yerine kullanılabilirler, sadece Recombivax HB 11-15 yaş grubu için ve 2 doz olarak önerildiğinden bu preparat sözü edilen genellemenin dışında tutulmalıdır.

Ayrıca hemodiyaliz ve transplantasyon hastaları gibi immün yetersizliği olan olgular için 40 µg'lık preparatlarda bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli firmaların ürettikleri kombine hepatit B aşıları da kullanıma girmiştir. Sıklıkla kabul gören uygulama şeması 0-1-6 ve 0-1-2-12'dir. Hepatit B açısından riskli hasta grubunda ve sağlık çalışanlarında serokonversiyon gelişmediği takdirde çift doz ve tekrarlanan rapel doz aşı uygulanmalıdır. Aşı serisi herhangi bir nedenle kesintiye uğrayanlarda tekrar baştan aşuya başlanmamalı, kalınan yerden devam edilmelidir. İlk dozdan sonra kesintiye uğramışsa ikinci doz mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve üçüncü doz ise en az 8 hafta sonra yapılmalıdır. Üçüncü doz gecikmişse mümkün

olan en kısa zamanda yapılmalıdır. İlk iki doz arasında en az 4 hafta , ilk ve son doz arasında da en az 24 hafta olmalıdır.^[165]

Aşının şeması ve enjeksiyonların sayısı, HBsAg'ne karşı oluşan immün yanıtın regülasyonunda önemli faktörlerdir. Aşının genel olarak her yaş grubuna 3 doz olarak 0, 1, 6. veya 4 doz olarak 0, 1, 2, 12. aylarda deltoid kas içine yapılması tavsiye edilmektedir.

Intradermal uygulamada lokal yan etkiler daha sık olurken, intramusküler uygulamalarda sistemik yan etkiler daha sık bulunmuştur.

3.-4. aya kadar gecikmiş 2.doz aşı şemayı tamamlamak için engel değildir. Genel olarak üçlü 0, 1, 6'lı şema temas öncesi profilakside 0, 1, 2, 12'li şema çabuk antikor yanıtının oluşması için temas sonrası profilakside tercih edilmektedir.

Hepatit B bulaşma riski olan bir temas sonrasında düzenli kaydı olmayan veya aşı serisinin tamamlandığı şüpheli olan vakalarda aşı olmadığı varsayılarak normal protokol uygulanmalıdır.^[166]

Farklı aşılarla örneğin rutin çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı uygulamada etkileşimlerine dair klinik kanıt yoktur.^[167-170]

Sadece yenidoğan dönemi için kombine aşı preparatlarından Haemophilus influenzae tip b (Hib) ve difteri aşısını da içeren kombine preparatlarla kullanılması önerilmiyor.^[171]

Gebelik ve Hepatit B Aşısı:

Gebelik süresince aşılama önerilmemekle beraber bilinen risk faktörü yoktur. Eğer gebe kadının akut HBV enfeksiyonuna yakalanma riski söz konusu ise aşılabilir. Sütle bebeğini besleyen anneler aşılama sürecinde sütlerine anti-HBs salgırlar, bu yenidoğan için zararlı değildir.

Hepatit B Aşısına Karşı Yeterli Antikor Yanıtı Oluşmaması ve Bununla İlişkili Faktörler:

Rekombinant hepatit B aşılarının yüksek düzeyde immunojen özellik taşıdığını biliyoruz. İmmün sistemi sağlıklı çalışan bireylere doğru ve yeterli biçimde uygulanan üç doz HB aşısı sonrası aşılananların %92-95'inde yeterli serokonversiyon oluşmaktadır, HBV'ye karşı aşı uygulanması yüksek başarı oranına sahip olmakla beraber % 5-10 oranında yeterli koruyuculuğu sağlayacak anti-HBs düzeyleri sağlanamaz. (<10 IU/L)

Aşıya yönelik olarak serokonversiyon düzeyini, aşının veriliş yolu ve immunizasyon şeması etkileyebilir.^[172]

Yeterli dozda ve önerilen şemada uygulanan aşıya rağmen antikor yanıtı oluşmayan bireyler ile yeterli antikor oluştuktan sonra antikor düzeyi azalan olgular ayırt edilmelidir. Ayrıca anti-HBs düzeylerinin zamanla düşmesi özellikle HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde daha yaygındır. Anti-HBs düzeyi zamanla azalanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu vakalar en az on yıl boyunca HBV ile karşılaştıklarında immün bellek devreye giriyor; akut ve kronik HBV enfeksiyonundan korunuyorlar.^[173-174]

Hepatit B aşısının uygulanışında, deri içi ya da deri altı yollardan bağışıklamanın uygunluğu konusunda farklı görüşler ileri sürülmekte olup yurtiçi ve yurt dışı yayınlarda bu belirtilen yollardan yapılacak uygulamaların kas içine uygulamadan daha ekonomik oldukları ve yeterli düzeyde antikor yanıtının sağlandığı belirtilmektedir.^[175,176]

Düşük dozda (1-2 microgram) intradermal uygulama ile standart doz intramusküler uygulama karşılaştırılmış ve intradermal düşük doz uygulananlarda yeterli antikor seviyesi daha az oranda sağlanmıştır.^[177,178]

HBV aşısı uygulanan sağlıklı yetişkinlerde % 5-10 arasında aşıya yanıtızsızlık bildirilmektedir ve bu bireyler HBV enfeksiyonuna duyarlıdırlar. Bu aşıya antikor yanıtızsızlığına (anti-HBs <10 mUI/ml) veya düşük yanıt (anti-HBs <100 mUI/ml) oluşumuna etkili olabilecek birçok konak faktörü vardır;

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut kitle indeksi
- Sigara içimi
- Alkol tüketimi
- İlaç kullanımı
- Kolesterol düzeyleri
- Kronik hastalık varlığı
- Hepatit C enfeksiyonu varlığı
- Bilinmeyen HBsAg pozitifliği
- Anti-HBc pozitifliği

Kırk yaş üzerinde serokonversiyon oranları daha genç yaş gruplarına oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada aşuya karşı yanıt 30 yaş altında %100 ; 30 yaş üzerinde %95 olarak bulunmuştur.^[179]

Aşıya yeterli yanıt oluşmayan durumlarda kişiye ait faktörler çalışılırken aşının nakil ve saklama koşullarının uygunluğunun da göz önünde tutulması gerekir. Üreticiler aşının soğuk zincir (2-8°C) kurallarına uygun olarak saklanması ve nakli halinde etkin olduğunu vurgulamaktadırlar. Değişik ülkelerden bu konuyu destekleyen çalışmalar bildirilmiştir.

Kronik hepatit C hastalarında da rekombinan hepatit B aşısına anti-HBs yanıtı düşük olduğunu destekleyen çalışmalar yapılmıştır.^[180]

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların da aşuya karşı verdikleri immün yanıtın zayıf olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada primer aşılama yanıt oluşmayan kronik karaciğer hastası olan bir grup hastaya yüksek doz (80 µg) hepatit B aşısı uygulanmış ve sonuçta yeterli serokonversiyon sağlanmış. Yüksek dozda aşı uygulanması yan etki ve tolerabilite açısından standart dozdan farklı bulunmamıştır.^[181]

Özellikle immün yetmezlikli hastalarda yüksek doz antijen içeren aşılar ve tekrarlayan aşı enjeksiyonları önerilmektedir.^[165]

AIDS hastalarında immün yanıt bozuk olduğundan hepatit B aşısına yeterli antikor yanıtını oluşturamamaktadırlar ve bu hastalarda HBV enfeksiyonu hemen her zaman kronikleşmektedir. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda doz sayısı artırıldığında antikor yanıtının da arttığı görülmüştür. Çalışmada standart dozda ve 0.,1.,ve 6. aylarda üç doz aşı ile yapılan primer aşılama sonrasında yanıtız olgulara ikinci kez aynı şekilde üç doz uyguladıktan sonra yeterli yanıtın alındığını göstermişlerdir.^[182]

Standart doz ve şemada primer aşılama yapıldıktan sonra antikor titresi 10mIU/ml'nin altında olan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada içeriğine preS1 ve preS2 fragmanları eklenen aşının tek doz uygulanmasının ardından değerlendirilen antikor titrelerinin standart aşı uygulananlarla kıyaslandığında anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir.^[183]

Kimi HBV aşısına yanıtız olguların kanlarında çok düşük düzeyde HBV-DNA saptanmakta ve aşuya yanıtızlığın nedeni olabilir diye düşünülmektedir. IgG

anti-HBc pozitifliğinin hepatit B aşısına immün yanıtın düşük olmasına neden olduğuna dair yayınlar mevcuttur.^[184]

Hepatit B Aşısının Etkinliğinin Artırılmasına yönelik Yeni Çalışmalar:

Son yıllarda standart aşının içeriğine yeni ve güçlü adjuvant moleküller ilave edilerek öncelikle aşıya yeterli antikor cevabı oluşturamayanlarda faz II deneyleri süren birçok araştırma yapılmaktadır. İleri yaşlarda immün cevabın azaldığını biliyoruz, yaşları 40-70 arasında değişen 95 kişiye içeriğine “phosphorothiolate oligonucleotide”(=1018 ISS) adlı TLR-9 reseptör antagonisti olan molekül eklenerek elde edilen aşı (Hepsilav)[®] uygulanmış olup standart aşından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Hepsilav ile ilgili faz 2/3 çalışmaları 2005 Aralık ayında tamamlandı. Standart aşıyla kıyaslanan çalışmada son dozdan 4 hafta sonraki anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları kıyaslandığında Hepsilav grubunda 1698 m IU/ml iken kontrol grubunda 596 m IU/ml olarak ölçülmüş yine 50 hafta sonra seroproteksiyon oranı % 100 olarak bulunmuştur, bu oran kontrol grubunda % 86 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yan etki ve tolerabilite açısından gruplar arasında fark bildirilmemiştir.^[185]

Deneysel hepatit B aşıları immün yanıt oluşmayan vakalarda ümit verici olsa da bunların ticari olarak temin edilmesi henüz mümkün değildir.

Aşı Sonrası Oluşan İmmün Yanıtın Değerlendirilmesi ve Serokonversiyon

Aşıya İmmün Yanıt (Serokonversiyon):

Sağlıklı erişkinlerde aşıya yanıt genelde % 95-100'dür. Aşı sonrası serokonversiyon kontrolü rutin yeni doğan ve adolesan immunizasyonunda gereksizdir. Ancak sağlık personelinin immunizasyonunda, aşıya yanıtızların izleminde, temas sonrası profilakside serokonversiyonun gelişip gelişmediğini araştırmak önemlidir. Çünkü aşıya yanıtız olgular hepatit B enfeksiyonuna duyarlı kalırlar ve şüpheli temas sonrasında HBIG uygulamak gerekmektedir.

Rutin hepatit B aşısı yapılan yenidoğanlar, çocuklar ve adölesanlara aşı sonrasında serolojik test yapılması gereksizdir.

Sağlık çalışanları, hepatit B enfeksiyonu bulunan hastanın cinsel partneri, hemodiyaliz hastaları, HIV enfeksiyonu bulunan hastalar, kemoterapi alan veya

transplantasyon uygulananlarda aşı sonrası yeterli yanıtın oluşup oluşmadığını değerlendirmek için serolojik testler önerilmektedir.

Koruyucu anti-HBs (≥ 10 mIU/mL) düzeyinin sağlanamaması durumunda tekrar aşı uygulamak gerekir.

Primer aşı serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra bakılan anti-HBs ≥ 10 mIU/mL olarak belirlendikten sonra kişinin immün sistemi normale bir daha takip edilmesi gerekmez. İmmün sistemin baskılandığı bir durum varsa yıllık düzenli anti-HBs takibi yapılmalı ve gerektiğinde ek doz aşı uygulanmalıdır.

Hiç antikor oluşturmayan bireyler HbsAg varlığı açısından araştırılmalıdırlar. HbsAg pozitif ise takip/televi için yönlendirilmelidirler, yakınları aşılanmalıdırlar. HbsAg negatif ise bu kişinin HBIG almış olabileceği veya herhangi bir nedenle anti-HBs içeren kan transfüzyonu yapılmış olabileceği düşünülerek bu yönde sorgulanmalıdır, nötralizan antikorlar varlığında immün yanıt oluşturulamamıştır.

Hepatit B Aşısının Etkinlik ve Güvenilirliği

Hepatit B aşısının etkinliği, eşinsel erkekleri, sağlık çalışanlarını ve hemodiyaliz hastalarını içeren yüksek riskli gruplar üzerindeki kontrollü, randomize, çift-kör çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar, etkinliğin % 80-100 olduğunu ve aşının anti-HBs antikor titreleri 10 mIU/ml olan eşik değere eşit veya daha yüksek olan kişilerde koruma sağladığını göstermiştir. HbsAg pozitif anneden doğan bebeklere yapılan aşılar sonrasında, hastalıkla temas sonrası aşılanmanın etkinliği % 80-100 olarak belirlenmiştir.^[6]

Primer karaciğer kanserinin önlenmesinde hepatit B aşısının etkinliği, Tayvan'da yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur. Rutin aşılanmanın başlatıldığı 1980'lerin ortasından sonra doğan Tayvan'lı bebek kohortlarında primer karaciğer kanseri düzeyinin yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir. Buna karşılık daha yaşlı kohortlarda bu düzey aynı kalmıştır.^[6]

HBV aşısının immünojenitesinin değerlendirilmesinde üç parametre göz önünde tutulur:

1. **Serokonversiyon oranları:** Anti-HBs düzeyinin ölçülemeyen düzeyden (< 1 IU/ L) ölçülebilir hale gelmesidir.
2. **Seroproteksiyon oranları:** Anti-HBs düzeyinin > 10 m IU/ m L olan koruyucu alt sınırın ne kadar üzerinde olduğudur.

3. **Anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları (GMO):** 1 mIU/mL nin üzerindeki anti-HBs titrelerinin logaritmik transformasyonlarının ortalamalarının anti logaritması alınarak hesaplanır.

Hepatit B aşısı ile sağlanacak bağışıklığın değerlendirilmesinde sadece anti-HBs titresini dikkate almanın ne oranda doğru bir yaklaşım olduğu tartışılmaktadır; bugün birçok tıp kitabında, 10 IU/l'lik anti-HBs titresinin koruyucu olduğu belirtilirken İngiltere'de halen 100 IU/l ve üzeri titrenin koruyucu olduğu kabul edilmektedir.^[186]

Hepatit B aşısı çok iyi bir güvenlik ve etkinlik kaydına sahiptir. 1982'den beri tüm dünyada 1 milyar dozun üzerinde Hepatit B aşısı uygulanmıştır. Aşı, 3 doz kas içine uygulama ile yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda aşının, enfekte olmayan çocuk ve yetişkinlerde kronik enfeksiyonu % 95 etkinlik ile önlediği gösterilmiştir. Kronik enfekte çocuk oranı %8-15 arasında olan birçok ülkede bu oran aşılanmış çocuk gruplarında % 1'in altına kadar gerilemiştir.

İlk aşı serilerinin tamamlanması için geçen 6 ay içinde yapılan serolojik testler aşıya karşı cevap oluşan kişileri cevap oluşmayanlardan ayırır. Altı aydan sonra ve özellikle testler tamamlandıktan yıllar sonra yapılan testlerin yorumlanması çok zordur. Aşılanmadan sonraki 1 ile 5 yıl arasında anti-HBs'si negatif olan bir kişi ya primer cevap vermeyen bir kişi olup hepatit B'ye karşı hassas kalır veya antikor seviyesi tespit edilebilen seviyenin altındadır ki bu kişiler klinik olarak hastalığa karşı korunmaktadırlar. Aşıya cevap vermeyen kişiler üç ek doz aşı ile yeniden aşılanmalıdır. Ek dozlara cevap vermeyen kişilerin yaklaşık % 50'sinde serolojik değişime neden olmaktadır.

Aşılanan yenidoğanların %95-100'ünde uzun süre korunma sağlayacak olan antikor yanıtı oluşur, bu oran sağlıklı genç erişkinlerde %85-95 olarak belirlenmiştir. Rutin infant ve adölesan aşısını takiben test yapmanın gereksiz olduğuna dair pek çok yayın vardır. Aşıya karşı oluşan anti-HBs düzeyinin zamanla düşmesi beklenir. Bununla beraber immün bellekte saklandığı düşünülür ve normal bir immün sisteme sahip ve aşıya karşı yeterli antikor düzeyi sağlanan sağlık çalışanlarında periyodik anti-HBs testleri ile ek dozlara gerek olmadığı mediko-legal nedenlerle ve yanıt oluşmayanlarda ilave aşı uygulamak üzere bakılması genellikle öneriliyor.^[55]

Anti-HBs serokonversiyonu sıklıkla HBsAg'nin oluşmasından hemen sonra veya haftalar sonra gelişir. Aslında anti-HBs serokonversiyonu daha erken

gelişmektedir. Ancak HBsAg fazlalığında oluşan immün komplekslerin bunu maskeleydiği kabul gören bir görüştür. Anti-HBs ile birlikte ya da salt anti-HBs pozitifliği immünitenin göstergesidir. Salt anti-HBs pozitifliği HBV aşısı ile aşılananlarda görülmektedir. Anti-HBs, anti-HBc kişilere pasif olarak da aktarılabilir. Örneğin;

1. İmmünglobulinlerin ve antikoagülanların tedavi amaçlı uygulandığı kişilerde,

2. Anneden yenidoğana geçişte

3. Kan transfüzyonu yapılmış kişilerde

Bu olasılıkların bilinmesi, hatalı HBV enfeksiyonu ya da HBV'na maruz kalma yorumunu yapmamızı engeller. Pasif geçen antikorlar 3-6 ayda kaybolurken, aktif olarak kazanılmış antikorlar uzun ömürlüdür. Subtip tayini veya HBV genomunun nükleik asid analizi epidemiyolojik araştırmalarda enfeksiyon kaynağının saptanmasında yararlı olabilir.

HBsAg pozitif hastada anti-HBs pozitifliği ender görülmektedir;

1. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşme döneminde

2. Ciddi karaciğer hastalığı olan kronik HBV taşıyıcılarında

3. Farklı HBsAg subtipleri karşılaşmış taşıyıcılarda.

Bu tip yanıt damar içi uyuşturucu bağımlıları ve çok sayıda transfüzyon uygulananlarda görülebilir. Aynı şekilde HBeAg ve Anti-Hbe'nin birlikte pozitifliği ender rastlanan serolojik bir profildir.^[40]

Hepatit B aşısı uygulamasını takip eden ilk iki haftada serum incelemesinde aşı içeriğine bağlı HbsAg pozitifliği saptanabilir, bu şekilde HbsAg taşıyıcısı şeklinde tanı alan vaka bildirileri mevcuttur. Serolojik değerlendirme yapılırken, mutlaka aşı hikayesi göz önünde tutulmalıdır.

HBV aşısı öncelikle riskli gruplara, sağlık personeli, sık kan ürünleri nakli yapılanlara, hemodiyaliz hastalarına, damardan uyuşturucu bağımlılarına, HBV pozitif hasta eşi ve çocuklarına yapılmalıdır.^[187]

Hepatit B Aşısı ile Uzun Dönem Korunma

Hepatit B aşısını Universal aşılama programı içerisinde ilk kullanmaya başlayan ülke olan İtalya hepatit B aşısı ile ilgili en uzun süreli çalışmalarını yayınlamaya devam etmektedir. Rutin yenidoğan aşılması sonrasında 200 çocukta yapılan bir çalışmada 5. yılda serokonversiyon düzeyinin düşerek 10 mIU/ml' nin

altına indiği ancak ek doz uygulamasını takiben çok yüksek antikor titrelerinin sağlandığı, 100 mIU/ml' nin üzerinde olduğu saptanmış ve hepatit B aşısının erken yaşlarda uygulandığında uzun dönemde immün hafıza aracılığı ile korunmayı sürdürdüğu gösterilmiştir.^[188]

Asya ve Alaska'daki çalışmaların verileri de kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda immünizasyondan 15 yıl sonra ölçülen antikor düzeylerinin çok düşük olduğunu göstermiştir. Sonuçta hem antikor yanıtı oluşturmamış olanlarda hem de antikor düzeyi zamanla azalanlarda eğer HBV enfeksiyonu açısından risk grubunda yer alıyorsa ilerleyen yıllarda ilave doz uygulanması önerilmektedir.^[189]

Sağlıklı kişilerin aşılmasından sonra oluşan immunolojik bellek, koruyucu antikor düzeyi olan 10mIU/mL'nin altına düşse bile, en az 5-12 yıl devam etmektedir. Uzun süre takip edilen aşılınmış olgularda antikor miktarı koruyucu düzeyin altına inmesine rağmen immunolojik bellek devam ettiği için, rapel aşı ile derhal yüksek düzeyde ikincil antikor yanıtı oluşmaktadır.^[190]

Şu an için en az 15 yıl koruyuculuğun sürdürdüğu kabul edilmektedir. ancak bu konuda daha fazla sayıda ve daha uzun süre takip edilen olguları içeren çalışmalara gereksinim vardır.

AŞININ KORUYUCULUK SÜRESİ VE EK DOZ

Sıkça sorulan ve tartışılan bir konu da hepatit B enfeksiyonuna karşı aşı ile sağlanan koruyuculuğun ne kadar süreceğidir. Bu noktada aşı kayıtlarının özellikle de risk gruplarında güvenilir biçimde tutularak gerektiğinde retrospektif çalışmalarda ulaşma kolaylığı ile gerekli sonuçlar sağlanacaktır.

Koruyucu titre sınırı konusu rapel doz kavramını da tartışmaya açmıştır. Hepatit B aşılama sürecinde rapel doz uygulaması, belirli koşullar dışında gereksiz olduğu kabul edilen bir olgudur; üç doz halinde rutin bağışıklama şeması uygulanan, immün sistemi normal kişilerde yeterli antikor yanıtının oluştuğunun gösterilmesinin ardından yıllar sonra anti-HBs düzeyi tamamen yok olmuş bile olsa rapel doz uygulaması gerekmez.^[191]

Primer hepatit B aşı serisinin tamamlanmasının ardından periyodik anti-HBs düzeyi bakılmasına ve EK doz uygulanmasına gerek olmadığı CDC tarafından da açıklanmıştır. Sadece aşıya yanıtının yetersiz olacağı öngörülen hastalarla medikolegal gerekçelerin söz konusu olduğu hasta ve çalışanlar ile kanla teması olan

sağlık çalışanları için primer aşı serisinin son dozundan sonraki bir iki ay içerisinde koruyucu düzeyin üzerinde antikor yanıtının oluştuğunun gösterilmesi önerilmektedir.

CDC tarafından aşı serisinin son dozundan sonraki ilk iki ay içerisinde antikor düzeyinin yeterli olduğunun gösterilmesi önerilen hasta grupları:^[55]

- Kan teması olan sağlık çalışanları
- İmmün yetmezliği olanlar
- Diyaliz hastaları
- Aşı deltoid bölge dışına uygulananlar
- HbsAg pozitif anneden doğan bebekler
- Kronik hepatit B hastalarının cinsel partnerleri

Böyle bir yaklaşımın gerekçesini rutin şema ile bağışıklanmış sağlıklı bireylerde, yıllar sonra gerçekleşecek HBV temasının, anamnestic reaksiyon uyarınca bellekli B lenfositlerini harekete geçireceğinin; ayrıca humoral yanıt oluşumu için gerekli T lenfosit katkısının da bu temas ile gerçekleşeceğinin gösterilmesi oluşturmaktadır;

i. Üç doz aşının doğru koşullarda uygulanması söz konusu olduğunda, evrensel program uyarınca aşılanan çocuklar ve gençler için rapel doza gerek olmadığı; benzer şekilde, sağlık personeli,yoğun cinsel aktivite içerisindekiler ya da damar içi madde kullananlar gibi batı ülkelerinde risk grupları olarak tanımlanan kesimlere rapel dozun kullanımının gerekli olmadığı;

ii. Hemodiyaliz hastaları gibi immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış özel gruplarda antikorlar kaybolduğundan, rapel doz kullanımına başvurulması önerilmektedir.^[191]

Aşılanan yenidoğanların % 95-100'ünde uzun süre korunma sağlayacak olan antikor yanıtı oluşur, bu oran sağlıklı genç erişkinlerde %85-95 olarak belirlenmiştir. Rutin infant ve adölesan aşısını takiben test yapmanın gereksiz olduğuna dair pek çok yayın vardır. Aşıya karşı oluşan anti-HBs düzeyinin zamanla düşmesi bekleniyor bununla beraber immün bellekte saklandığı düşünülüyor, normal bir immün sisteme sahip ve aşıya karşı yeterli antikor düzeyi sağlanan sağlık çalışanlarında periodik anti-HBs testlerine ve ilave dozlara gerek olmadığı sadece medikolegal nedenlerle ve

aşıya yanıt oluşmayanlarda ilave aşı uygulamak üzere bakılması genellikle önerilmektedir.

Risk grubunda olmadıkça rapel doza gerek yoktur. Ancak sağlık personelinde HBsAg (+) bir hastayla parenteral temas söz konusu olduğunda daha önce aşılanmış bile olsa anti-HBs bakılmalı ve koruyucu düzeyin altında ise bir doz aşı ve HBIG yapılmalıdır.^[17]

Hepatit B için aşı uygulamasıyla sağlanan bağışık yanıtın aslında antikor titresinin düzeyi ile değil de daha çok immün hafıza aracılığı ile sağlandığını destekleyen yayınlar vardır. Daha önce aşı yapılmış olan ancak anti-HBs düzeyi düşük olup hatta ölçülemeyen bireylerin kanlarında anti-HBs üreten B hücrelerinin varlığının gösterilmesi üzerine korunmanın oluşan antikor düzeyinden çok immün bellek ile sağlandığı gerçeği gündeme gelmiştir.^[17]

Yeterli dozda ve önerilen şemada uygulanan aşıya rağmen antikor yanıtı oluşmayan bireylerle, yeterli antikor oluştuktan sonra antikor düzeyi azalan olgular ayırt edilmelidir. Ayrıca anti-HBs düzeylerinin zamanla düşmesi özellikle HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde daha yaygındır. Anti-HBs düzeyi zamanla azalanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu vakalar en az on yıl boyunca HBV ile karşılaştıklarında immün bellek devreye girerek akut ve kronik HBV enfeksiyonundan korunuyorlar.^[192]

HEPATİT B AŞISI KORUYUCULUK SÜRESİ

Aşıya Karşı Yanıtsızlık

HBV'ye karşı aşı uygulanması yüksek başarı oranına sahip olmakla beraber % 5-10 oranında yeterli koruyuculuğu sağlayacak anti-HBs düzeyleri sağlanamaz. Bu yanıtsızlık için öne sürülen nedenler arasında konağa ait faktörler, genetik eğilim, immunsupresyon ve altta yatan kronik hastalık varlığıdır. Bazı yayınlarda konvansiyonel uygulamaya yanıtsız bireylerde düşük doz intradermal ek doz uygulamasının yüksek serokonversiyon oranlarını sağladığı bildirilmektedir.^[193,194]

HBV aşısına yanıt oluşmayan sağlıklı bireylerde yüksek doz HBV aşısı kullanılan, diğer bir gruba ise 0-2 aylarda standart doz HBV aşısı ile beraber granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) verilen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor

yanıtları her dozdan bir ay sonra ve son dozdan üç ay sonra ölçülmüş iki grup arasında antikor yanıtı açısından fark bulunmadığı gösterilmiştir.^[195]

HBV aşısı uygulamasında artan yaşın serokonversiyon oranını azalttığı bilinmektedir.^[165,196]

Erkek cinsiyetin de serokonversiyon oranlarını azalttığına dair yayınlar vardır.^[197]

Obezite serokonversiyonu olumsuz yönde etkilemektedir.^[196] Beden kitle indeksinin yüksek olması serokonversiyon oranını olumsuz yönde etkilemektedir.^[197,198]

Sigara içilmesi serokonversiyon oranını azaltmaktadır.^[165,196]

Aşı dozlarının uygulanma aralıklarının uzaması serokonversiyon oranını azaltmaktadır.^[197,199]

Genetik yapı da serokonversiyon üzerine etkili faktörlerdendir.^[200,201]

Aşının uygulandığı bölge serokonversiyon oranını etkilemektedir.^[202]

İmmün sistemin baskılandığı hastalıklarda (böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu varlığı) ve kronik hastalıklarda (diyabet, kronik karaciğer hastalığı) serokonversiyon oranları düşük bulunmaktadır.^[203]

Aşıya karşı antikor yanıtını yükseltmeye yönelik çeşitli yaklaşımlar ileri sürülmüştür. Bunlar arasında daha yüksek dozda aşı uygulanması, aşının intradermal uygulanması ki daha fazla lokal reaksiyona neden olurken antikor yanıtı da artar ,tetanoz aşısı ile eş zamanlı uygulanması sayılabilir.^[204, 205]

HEPATİT B AŞILAMASINDA MUTANT SORUNU

HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) kodlayan S geninde oluşacak bazı mutasyonların antijenin yapısında farklılıklara yol açarak hem tanıda hem de aşı ile korunmada sorunlara neden olabilecekleri kanıtlanmıştır. Aşılanan kişilerde görülen ve Anti-HBs varlığına rağmen nötralize olmayan mutant HBsAg'li HBV enfeksiyonları ilk kez İtalya'da gösterilmiş ve bu durumdan sorumlu olan değişimin 145. aminoasitte gerçekleşen glisin arjinin farklılaşması olduğu (G145R) belirlenmiştir.^[206]

Benzer mutasyon dünyanın farklı ülkelerinde gösterilmiş olup sonraki yıllarda HBsAg'nin major hidrofilik bölgesindeki başka mutasyonların da aşığı etkisiz kılacak değişimlere neden olabilecekleri saptanmıştır. Hangi kodonda olursa

olsun önemli olan bu tip aşığı etkisiz kılabilcek mutant suşların yaratacağı sorunun boyutudur. Özellikle yaygın aşılama yapılan toplumlarda %2-3 oranında aşığı ile oluşturulan nötralizan antikorların etkisiz kaldığı mutant suşlar ile enfeksiyonlara rastlanıldığı kabul edilmektedir. Örneğin Tayvan'da sistematik aşının uygulandığı 1984 yılında, HBV-DNA pozitif olguların 57-82'inde mutant suşlara rastlanırken bu oran beş yıl sonra %19.6'ya , on yıl sonra ise %28.1'e yükselmiştir.^[207]

Sonuçta evrensel aşılama uygulamalarının nötralizan antikorlardan etkilenmeyen HBsAg mutant suşları ile enfekte grupların ortaya çıkmasına neden olduğu ve bunun önlenmesi için aşılarda wild-tip suşların yanı sıra mutant S proteinlerini içermesinin iyi olacağı önerilmiştir.^[56]

Ancak şempanzelerde yapılan çalışmalar, bu tip bir uygulamaya gerek olmadığını ve klasik aşının mutant suşlara karşı da koruyucu etki göstereceğini kanıtlamıştır.^[208]

Tüm bu bulgular ışığında, ileriye dönük planlarda hepatit B aşısına mutant S proteinleri eklemek yerine daha güçlü immünojen, daha uygun adjuvanlar, ya da DNA aşılı kullanarak S geni mutantları sorununa çözüm getirilebileceği kabul edilmektedir. Bugün için global hepatit B aşılması programları için mutasyon konusu önemli bir sorun olarak kabul edilmemektedir; ancak bu tip mutant suşların görülme sıklığının yakından izlenmesi, olası olumsuzlukları önceden belirlemek için uygun bir yoldur.^[209]

AŞI İLE İLGİLİ SORUNLAR

1982 yılında plazma kaynaklı aşığı ilk gündeme geldiğinde, kronik HBV hastalarının serumlarından elde edildiği ve bu nedenle de kanla bulaşan diğer hastalıklar açısından riskli olduğu kaygılarıyla kullanımına şüphe ile yaklaşılmıştır. Ancak yaygın kullanımda olduğu 1982-1986 yılları arasında bu aşının uygulandığı ve devamında HIV bulaşan vaka bildirilmemiştir, ancak bu kaygılardan dolayı ikinci jenerasyon aşılarda kısa sürede plazma kaynaklı aşılarda yerini almıştır, ancak sorunlar devam etti ve 1999 yılında FDA civa bazlı bir koruyucu olan thiomerosal üzerine dikkatleri çekti ve 1930 yılından beri bakteriyel ve fungal kontaminasyonu önlemek için kullanılagelen ve hemen hemen tüm aşılarda kullanılan bu molekülün çoklu aşığı uygulamaları neticesinde çocuklar için fazla miktarda civa alınmasına neden olacağı kaygısıyla aşığı uygulamasının kısıtlanmasını önerdi. American Academy of Family

Practitioners (AAFP) ve halk sağlığı servisleri bu sorun karşısında HbsAg negatif olan annelerden doğan bebeklerde doğumda olan dozu 2. aya kaydırma kararı almışlardır, üreticileri de farklı koruyucular kullanılan aşıları üretmeye çağırılmışlardır. Uzun dönemde çocukluk çağı aşlarıyla ilişkili olarak thiomerosalin olumsuzluğuna dair kanıt elde edilememiş olmasına rağmen gündemde bir süre kaldığı için kuşku ile karşılanmaya devam edilmiştir. Bu tartışmalar sürerken önemli aşı üreticileri de thiomerosal içermeyen yeni hepatiti B aşısını 1999 yılında üretim lisans almışlardır, bu aşılar “pediatrik” ibaresi ile sunulmuşlardır. “Recombivax HB®, Pediatric” (Merck & Co., Inc., West Point, Pennsylvania), Engerix-B®, Pediatric (SmithKline Beecham, Philadelphia). Bu koruyucu içermeyen aşılar sadece 6 aydan küçükler için uygulanmıştır. Ancak aşı temin edilemezse standart thiomerosal içeren aşı yapılabilmesi onaylanmıştır.^[209-211]

Aşının Kullanımına ve Yan Etkilerine İlişkin Sorunlar

Aşının demyelinizan nörolojik hastalıklara özellikle de multiple skleroz (MS)’a neden olduğuna dair tartışmalar da 90’ların sonlarında gündemde kalmıştır. Özellikle Fransa ve Amerika’da medya yoğun olarak bu konuyu gündemde tutmuştur, hepatit B aşısının MS’a neden olduğu veya atakları tetiklediğine dair tek tek vaka bildirimleri sürekli tartışılmıştır ve bunu söyleyebilmek için aynı bölgede aynı etnik kökene sahip yaşları eşit olan gruplar üzerinde gösteren epidemiyolojik kanıtlar yoktur ancak bu konudaki bilimsel yayınlardan elde edilen derleme [çalışmalarında MS ile hepatit B aşısı arasında bir ilişki kurulamamıştır.^[212,213]

Ancak birtakım biyolojik mekanizmalarla bunu açıklamaya çalışan web siteleri halen aşuya karşı olumsuz yönde provakasyonlarını sürdürmektedirler.^[214]

Ancak bunu destekleyen bir veri yoktur. ACIP, AAP, AAFP ve ACOG gibi birçok medikal kuruluş aşının bildik şekilde kullanımının devamını önermektedirler.

Hem akut hem de kronik hepatit B enfeksiyonları aşılama öncesi döneme göre dramatik olarak azalmıştır. Bugün CDC çalışmalarını aşının güvenilirliği üzerine yoğunlaştırmış durumdadır çünkü aşının ekonomik nedenlerle elde olunamaması sorunu azalmış olup aşı uygulamasına direnç gösteren bir kesim ortaya çıkmıştır ve bir şekilde bu insanların hepatit B aşlarına güvenmeleri sağlanmalıdır, global olarak eradikasyon planlandığı için. Bugün 19 yaş altı herkes ve riskli yetişkinler aşılanmalıdır. HBV aşısının bu yeni şeklinin güvenilir, immünojen ve koruyucu olduğunun gösterilmesinden sonra özellikle yeni doğanlarda universal

aşılama programlarına geçilmesi gündeme gelmiş ve ilk kez 1991 yılında İtalya’da uygulama başlamıştır. Hepatit B aşısına ilişkin bu sorunların yanısıra HBV açısından yüksek endemisine bölgelerinde yer alan ve gelir düzeyi düşük olan Afrika ülkeleri, Hindistan ve Yeni Bağımsız Devletler Topluluğu aşırı fiyatı nedeniyle, maddi yetersizlikler nedeniyle kullanamamaktadır.

FDA onaylı hepatit B aşuları 10-40µg HbsAg protein/ml içermektedir. 2000 Mart ayından beri thiomerosal içermeyen aşular üretilmektedir.^[215]

Thiomerosal içerenlerde de bu maddenin dozu olabildiğince azaltılmıştır.($<1.0\text{mcg mercury/ml}$)^[154,216,217]

Sistemik izlem programlarının uygulandığı farklı ülkelerde, hepatit B aşısının rutin kullanımı sonucunda akut B tipi viral hepatit olgularının yanı sıra taşıyıcılık oranlarının, kronik hepatitlerin ve nihayet HSK insidansının belirgin biçimde azalması ve aşının halk sağlığı açısından ne kadar önemli olduğunun gösterilmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü, 1995 yılına dek taşıyıcılık oranının % 8’den fazla olduğu ülkelere; 1997 yılından sonra ise tüm ülkelere ,rutin yenidoğan ve çocukluk çağı aşılamasını önermiştir.^[218]

Ancak 2001 yılına gelindiğinde sadece 130 ülkede bağışıklama programının başladığı; beklenenin gerçekleştirilememesindeki en önemli etkenin enfeksiyonun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık hizmetlerine yeterli paranın ayrılamamasından kaynaklanan alım gücündeki yetersizlik olduğu görülmektedir.^[56]

2000’li yıllarda, her ne kadar hepatit B aşısının bir dozunun fiyatı 3 \$’dan 0.3 \$’a inmiş olsa da bu miktarın kızamık, polio, DBT gibi diğer çocukluk çağı rutin aşı fiyatlarından (0.08-0.1\$) fazla olduğu bir gerçektir. Yapılan bir hesaplama göre 1991 yılında doğan 145 milyon çocuğun hepatit B aşısından yararlanması sağlansaydı bugün görülen kronik taşıyıcıların sayısında 7.5 milyon, hepatit B enfeksiyonuna bağlı ölümlerin sayısında ise 1.8 milyon azalmanın söz konusu olacağı ileri sürülmüştür.^[219]

DSÖ raporları 2003 yılı sonunda universal hepatit B aşısı uygulamasına geçecek olan ülke sayısını 168 olarak açıklamaktadır. Söz konusu parasal engelin aşılması amacıyla DSÖ’ nün başkanlığında, Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI), UNICEF, Dünya Bankası, Bill ve Melinda Gates Vakfı, Rockefeller Vakfı gibi bir dizi uluslararası kuruluş bir araya gelerek özellikle dünyadaki doğumların %75’inin gerçekleştiği ve yıllık kişi başına gayrisafi milli

gelirin 1000\$'ın altında olduğu ülkeler için bir program başlatmışlardır. Bu program uyarınca, hepatit B aşısını satın alma gücü olmayan ülkelere 2001-2003 yıllarında 1,5 milyon çocuğun bu aşidan yararlanabilmeleri öngörülmüş olup; Avrupa bölgesinde yer alan Arnavutluk, Ermenistan, Azerbaycan, Kırgızistan, Moldavya, Tacikistan, Türkmenistan, Ukrayna, Özbekistan, Bosna-Hersek, Gürcistan gibi ülkelerde programın başlatıldığı bildirilmiştir.^[219]

Bu projenin gerçekleştirilmesi sürecinde her yıl yenidoğan kohortundaki taşıyıcılık oranının %2 azaltılması ve siroz ve HCC'ya bağlı ölüm sayısının her yıl azaltılması söz konusu olacaktır.^[220]

Diğer bir yenilik de cilde uygulanan yeni bir hepatit B aşısı ile ilgili olup bu çalışmada HbsAg, elastik lipozomlara entegre edilmiş ve cilde uygulanarak standart intramusküler aşı ile karşılaştırılmış, sonuçta in vivo olarak uygulansa da cilt yüzeyindeki hücreler tarafından içeri alındığı Langerhans hücreleri ve lenfatik dokuya geçtiği immünfloresan mikroskopisi ile gösterilmiştir. Güçlü bir sistemik yanıt oluşturduğu, mukozal anti-HBs antikoru üretimine neden olduğu gösterilmiştir.^[221]

Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisinde HBV aşılarının Kullanımı

İmmun etki ile kronik B hepatiti (KBH) tedavisinde denenilen modalitelerden birisi de HBV aşılarıdır. Bu konuda yayınlanmış az sayıdaki çalışma yanında, tüm dünyada yayınlanmamış birçok deneme de vardır. Fransadan yapılan ilk yayında 32 hastada ayda bir kez 3 defa GenHevac-B uygulanmıştır.^[222]

Tedavi başından itibaren 6ncı ayda 12 hastada (%37) HBV-DNA'nın kaybolduğu gözlenmiştir. Üç hastada da HBV-DNA anlamlı ölçüde düşmüştür. Bu hastalara daha sonra İFN-a tedavisi vermeye devam edilmiş ve aşıya tam cevap veren hastalarda kalıcı yanıt durumu devam etmiştir. Aşıya cevap vermeyen hastalarda İFN yanıtı da az olmuştur

Akbar ve arkadaşlarının transgenik farelerdeki çalışmaları da standart HBV aşılarının HBV enfeksiyonunda kullanımları konusunda çarpıcı veriler vermektedir.^[223]

Bu çalışmada HBV-DNA, HBsAg ve HBeAg yönünden pozitif olan transgenik farelere 12 ay boyunca her ay Complete Freund's Adjuvant (CFA) ile birlikte intraperitoneal olarak HBsAg aşısı verilmiştir. Onaltı fareye yalnızca CFA

uygulanmıştır. Bir yılın sonunda aşı uygulanan farelerden 25'i HBsAg, 30'u HBeAg negatif hale gelmişlerdir. HBV-DNA düzeyleri de anlamlı bir şekilde düşmüştür. Beş farede anti-HBs antikoruna gelişmiştir. Aşı verilen farelerin serumlarında IL-2 düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir.

Aşı ile ilgili diğer çalışmalar da tek başına veya IFN ile beraber aşı uygulamasının olumlu sonuçlarından bahsetmektedir.^[224,225]

KBH'li hastaların serumlarında ve salgılarında bol miktarda HBsAg dolaşırken dışarıdan az miktarda HBsAg vermenin hastaya ne gibi olumlu bir etkisi olacağı birçok yazar tarafından sorulmaktadır. Buna tatmin edici bir cevap verilmesi zordur, ancak aşı taraftarları farklı bir yolla verilen antijenin, farklı yolla immün hücrelere sunulacağı ve sitotoksik T hücrelerinin uyarılabileceğini belirtmektedirler. Aşı uygulamasına olumlu yanıt veren transgenik farelerin peritoneal dentritik hücrelerinin antijen presentasyonu kabiliyetinin daha iyi olduğu anlaşılmıştır.^[226]

KBH'nde aşı ile ilgili diğer bir uygulama şekli ise attenué non-patojenik viruslarla yapılan aşılamalardır. Bursal Disease Virus ile yapılan aşılama klasik tedaviye nazaran belirgin ölçüde daha fazla remisyon ve daha az relaps gözlenmiştir.^[227]

KBH'nde hepatosit hasarından esas sorumlu hücrelerin sitotoksik T hücreleri olduğu kabul edilmektedir. Bu hücreler hepatositlerin yüzeyinde MHC Class I antijenleri ile birlikte sunulan viral antijenlerle aktive olup hepatositleri tahrip edici veya intrasellüler antiviral mekanizmaları harekete geçirici değişime uğrarlar. Sitotoksik T hücreleri için en önemli hedef antijenlerin core ve HBeAg proteinlerine ait antijenler olduğu iddia edilmektedir. Bazı yayınlarda, doğrudan doğruya sitotoksik T hücrelerini aktive etmek üzere, toplumda en sık bulunan HLA class I antijenleriyle bağlanma özelliğinde olan core antijeni epitoplarnı universal T helper aktive edici peptidlerle birleştirilerek elde edilen aşılarn (Theradigm-HBV, Cytel Labs., ABD) olumlu etkilerinden bahsedilmektedir.^[228,229]

HBV enfeksiyonu bulunan hasta ile ev içi yakın temasta olan 79 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada bu kişilere standart doz ve şemada aşı uygulanarak oluşturdukları anti-HBs düzeyleri ve HBV-DNA düzeyleri değerlendirilmiş. Çalışmanın başlangıcında bu kişilerin ALT düzeyleri normal, HbsAg değerleri de negatif olarak belirlendikten sonra çalışmaya alınmışlar. Bunlardan 25 tanesi ilk dozdan sonra aşırı bir antikor yanıtı oluşturmuşlar ve kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş bu fark, ve bu 25 kişinin 11 tanesinde HBV-DNA tespit edilerek takibe alınmışlar, son aşı dozundan 12 ay sonra HBV-DNA düzeyleri ölçülemeyecek değerlere gerilemiş ve bu bulgudan yola çıkılarak hepatit B aşısının tedavide kullanılabilmesi düşünülmüş ve bu konudaki çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.^[184]

Dendritik hücrelerin veya T hücrelerinin aktive olmasına dair yayınlar mevcuttur.^[230] DNA aşuları kronik viral enfeksiyonlarda çok etkili olması beklenen tedavi modalitelerindedir. Viral genleri içeren plazmidler, viral promoter'larla birlikte intramuskuler olarak injekte edildiğinde adele hücreleri içerisinde endojen olarak viral antijenlerin sentezini sağlamaktadır. Kronik viral hepatitlerde sitotoksik T hücrelerine yeterli miktarda antijen sunulmadığını gösteren çalışmalar vardır. Böylece etkin bir sitotoksik T hücresi cevabının sağlanamadığı düşünülen KBH'nde aşırı miktarda antijenin endojen olarak sentezlenip CD8 T hücrelerine sunulması bu hücreleri uyarabilmektedir. Bu konuda henüz yayınlanmamış birçok çalışma vardır. Konuyla ilgili genel bilgi veren çeşitli yayınlar preliminer çalışmaların olumlu sonuçlarından bahsetmektedir. Üretilmesi istenen antijenler MHC class I antijenleri ile sunulacağı ve her insanda farklı HLA antijenleri olduğu için toplumda en sık rastlanan HLA antijenlerinin sunabildiği epitoplardan DNA aşuları tarafından üretilmesi planlanmalıdır. DNA aşularının bugün için bilinen başlıca sakıncaları, endojen antijen sentezinin devamlılığının olmaması, sürekli üretilen antijene karşı immün tolerans gelişebileceği ve verilen DNA'nın hücre genomuna integre olması tehlikesidir.^[231]

AŞI ÖNCESİ TARAMA

Hepatit B aşısı uygulanması öncesinde birtakım tarama testlerini yaptırmanın gerekli olup olmadığı tartışmasına da değinmek yerinde olacaktır. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde HBsAg-anti HBs düzeyini araştırmak tamamen ekonomik nedenlerden kaynaklanan bir uygulamadır, bugün için hepatit B enfeksiyonlarının az görüldüğü, insidansın düşük olduğu gelişmiş batı ülkelerinde, aşı olacak bir bireye test uygulanması söz konusu değildir. Ancak insidansın yüksek olduğu ülkelerde aşı öncesi tarama testleri ile çok sayıda antijen-antikor taşıyıcısı belirlenecek ve aşı giderleri yarı yarıya azalacaktır. Sonuçta ,HBsAg/Anti-HBs pozitif bir bireyin aşılmasında herhangi bir engel bulunmadığından aşı öncesi tarama o bölgedeki hepatit B görülme sıklığına bağlı olarak değişebilen bir yaklaşımdır. Orta endemik

bölgelerden olan Türkiye’de ,özellikle çocuklara ve gençlere universal aşılama yapılacağında kitlesel taramalara gerek yoktur, ancak yetişkinlerde gereksiz aşı kullanımını önlemekle beraber olası bir taşıyıcılığı belirlemek amacıyla da tarama yapılabilir. Yine üç doz aşı sonrasında anti-HBs düzeyi sıkça bakılır ancak normal işleyen bir immün sistem varlığında antikörlerin oluşacağı ve bu kontrolün en azından kitlesel uygulamalarda gereksiz olduğu kabul edilmektedir.

Gelişmiş batı ülkelerinde yapılan yayınlara göre hepatit B için tarama testi yaptırmadan aşı yaptırmak daha ucuz ve sakıncasız bir yöntem olarak belirtilmektedir..Geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olan bir kişi “tarama testi yaptırmadan aşı yaptırırsa bir zararı olur mu ?”sorusuna bilim adamlarının cevabı bir zararın olmadığıdır. Kişi farkında olmadan hepatit B ile karşılaşmış olabilir. Tarama yapılması var olan bir hepatit B hastalığının durumu hakkında bilgi verir. Bu da kişinin ileri tedavisi ve hepatit B ile beraber ortaya çıkabilecek kronik sorunların izlenmesi bakımından önem taşır. HBV enfeksiyonu dünyada 350 milyonu bulan taşıyıcı rezervi ile büyük bir sorundur. Taşıyıcılık yönünden coğrafik ve bölgesel farklılıklar gösterir, ülkemiz için bu oran % 5-10 olup bugün bu hastalığın tedavisi için yoğun araştırmalar ve yeni ilaç araştırmaları sürmektedir ve artık sadece önlenemez değil tedavi de edilebilir bir hastalık olma yolundadır.

CDC’ nin aşı uygulamasından önce önerdiği tek tarama testi anti-HBc’dir. Anti-HBc negatifse HBV enfeksiyonuna duyarlıdır ve kişi aşılanmalıdır. Pozitif ise HbsAg değerlendirilmelidir ve bu da pozitif ise takip/tedavi için yönlendirilmelidir.^[88]

MATERYAL-METOD

Çalışma popülasyonu:

Bu çalışma 2003-2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1-6 öğrencileri üzerinde yapıldı. Hepatit B açısından tarama yapılarak seronegatif olanlara hepatit B aşısı uygulanması planlandı. Çalışma ile ilgili bütün dönemlere amfi girişlerinde ve dönem 4,5, ve 6'lara Gevher Nesibe Hastanesinde buldukları stajlarda duyurular yapıldı ve bu uygulama kapsamında aşı olmak isteyen öğrenciler Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na başvurdular. İlk değerlendirmede Erciyes Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi'nin önerileri doğrultusunda hepatit B seromarkerları HBsAg ve anti-HBs düzeyleri değerlendirildi.

Enfeksiyona duyarlı olan 1071 öğrenci aşı kapsamına alınarak standart doz ve şemada rekombinant hepatit B aşısı uygulanması planlandı.

Hepatit B Aşısı:

Aşılar risk altındaki toplumun aşılınması gerekliliği bağlamında Sağlık Bakanlığı onayı ile Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü'nden temin edildi. Hepavax- Gene® inj (DNA Recombinant Hepatit B Aşısı, Green Cross Vaccine Corporation, Korea.) markalı 200µg/10.0 ml multidoz flakon aşı kullanıldı. Aşılar 2-8°C ısı koşullarında saklandı. Açılan flakonlar bir hafta içerisinde tüketildi, bir hafta aşılığında flakon atıldı.

Hepavax-Gene® inj. (DNA Rekombinant Hepatit B Aşısı):

Green Cross Vaccine Corporation tarafından geliştirilmiş, maya hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen HBsAg kaynaklı non-enfeksiyöz ve inaktive bir rekombinant alt ünite viral aşısıdır. HBsAg ile ilgili geni taşıyan ve genetik mühendisliği ile elde edilmiş maya hücreleri kültürlerinden üretilen beyazımsı sıvı bir ürün olup, ultrasantrifüj, kolon kromatografisi ve formaldehid uygulaması yoluyla saflaştırılmış ve inaktive edilmiştir.

Formül: Her 1ml doz yaklaşık 0.5 mg Alüminyum hidroksit tarafından adsorbe olan 20µg HBsAg ; her 0.5 ml doz 0.25 mg Alüminyum hidroksit tarafından adsorbe olan 10µg HBsAg içerir. Formülasyon koruyucu olarak % 0.01 a/h Thimerosal içermektedir.

Uygulama yeri: Aşı için kullanılan enjektör uzunluğu ve çapı DSÖ'nün önerdiği şekildeydi. 25 gauge çaplı enjektör uygulandı. Uygulama alanı ise tüm katılımcılarda aynı şekilde deltoid kas bölgesi olup aynı sağlık görevlisi tarafından intramusküler olarak uygulandı. Hemofili gibi her hangi bir pıhtılaşma bozukluğu ya da kontrendikasyon oluşturacak herhangi bir durumla karşılaşmadı, ciddi alerjik reaksiyon gelişmedi.

Aşı miktarı: 20 µg/1.0 ml olarak uygulandı. Ancak üçüncü dozdan üç ay sonra ölçülen anti-HBs düzeyi 10m IU/ml' nin altında olduğunda çift doz (40µg/2ml) olarak uygulandı.

Anket Formları:

Risk grubu dahilinde olan tıp fakültesi öğrencilerinde hepatit B seroprevalansına ve beklenen serokonversiyon üzerine etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amacıyla üçte bir örneklem yapılması planlanarak 1232 olan çalışma popülasyonundan 447 öğrenciye anket uygulandı., öğrencilerin sosyodemografik özelliklerine, medikal özgeçmişlerine ve hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerine ait sorular içeren anket uygulandı. (Ek 1)

Antikor düzeylerinin takibi:

İlk değerlendirmede HbsAg ve anti-HBs düzeyleri ölçülerek bağışıklık durumları değerlendirilerek seronegatif olan [AntiHBs (-) ve HbsAg (-)] öğrencilere standart doz ve şemada (0.,1. ve 6. aylarda 20 mcg) hepatit B aşısı uygulandı, devamında da son dozdan üç ay ve bir yıl sonra venöz kan örneklerinin alınarak anti-HBs düzeylerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi planlandı. Ancak birkısım öğrenci üç dozu tamamlayamazken bir kısmı da dozlar arası sürelerle uymadı. Bir kısmı da titre baktırmak üzere gelmedi. Bu aksaklıklardan dolayı elde edilen veriler her basamakta farklı öğrencilerden alındı.Bu yüzden bulguların değerlendirilmesi sırasında farklı değerlendirmelerde farklı 'n' değerleri verilmek zorunda kalındı.

Üç dozu tamamlayan öğrencilerin son dozdan 3 ay sonra kan örneklerinde anti-HBs titreleri değerlendirildi. Yeterli serokonversiyon sağlanamayan öğrencilere

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile görüşülerek çift dozdan (40 µg) ek doz aşısı yapıldı.

Çalışmada prospektif olarak antikor düzeyleri takip edilmiş olup, öğrencilerden aşısı şemasının bitiminden 3 ay ve 9-15 ay sonra kan örnekleri alındı. Ek doz uygulanan öğrencilerden de ek dozdan 3 ay sonra Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na çağrılarak kan örnekleri alındı ve anti-HBs düzeyi ölçüldü. Zamanında gelmeyen öğrenciler ayrıca gruplandırılarak değerlendirildi.

Serolojik Testler

İlk başvuruda HbsAg ve anti-HBs düzeyleri microElisa (microparticle enzyme immunoassay) tekniği ile Murex HbsAg (V3) (ABBOTT murex Diagnostics, Murex Biotech Limited, England) kitleri kullanılarak ölçüldü. HbsAg düzeyleri negatif veya pozitif olarak elde edildi. Anti-HBs titreleri kantitatif olarak elde edildi. Anti-HBs konsantrasyonunun 10 IU/L ve üzerinde olması halinde yeterli koruyuculuğun sağlandığı şeklinde genel yorum kabul edildi. Anti-HBs titresi 10 IU/L' nin altında olduğunda yanıtsızlık olarak değerlendirildi. Titre düzeyi 10-99 IU/L arasında olduğunda düşük yanıt, 100 IU/L ve üzeri ise normal yanıt olarak değerlendirilirken. 1000 IU/L ve üzeri değerler yüksek yanıt olarak değerlendirildi, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük serokonversiyon olarak kabul edildi.

Ek Doz Şeması

Standart doz ve şemada uygulanan aşısı yeterli yanıt oluşturmayan 57 öğrenciye 4. doz olarak standardın iki katı miktarda (40µg) ek doz aşısı uygulandı.

Uygulanan Aşının Etkinliğininin Değerlendirilmesi:

Standart doz ve şemada hepatit B aşısı uygulanan öğrencilerden son dozdan 3 ay sonra alınan kan örneklerinde anti-HBs düzeyleri ölçüldü ve bu titrelerin geometrik ortalamaları alındı. Veri dağılımının homojen olmaması ve aşırı uç değerlerin bulunması nedeniyle geometrik ortalama alınarak değerlendirildi. Ek doz yapılan öğrencilerde de bu ek dozdan üç ay sonra anti-HBs titresi değerlendirildi. Aynı şekilde son dozdan 9-15 ay sonra alınan kan örneklerinde antikor düzeyleri çalışıldı.

HBV aşısının immünojenitesinin değerlendirilmesinde üç parametre göz önünde tutulur:

Serokonversiyon Oranları: Anti-HBs düzeyinin ölçülemeyen düzeyden (<1 m IU/m L) ölçülebilir hale gelmesidir.

Seroproteksiyon Oranları: Anti-HBs düzeyinin >10 m IU/ m L olan koruyucu alt sınırın ne kadar üzerinde olduğudur.

Anti-HBs Titrelerinin Geometrik Ortalamaları (GO): 1 m IU/ m L nin üzerindeki anti-HBs titrelerinin logaritmik dönüşümlerinin ortalamalarının anti logaritması alınarak hesaplanmaktadır.

Bu çalışmada aşının etkinliğini değerlendirmek için anti-HBs titrelerinin cinsiyetlere göre geometrik ortalamaları da alındı ve bunlar karşılaştırıldı. Geometrik ortalama alınırken anti-HBs tesbit edilemeyen (0.00 m IU/ml) öğrenciler belirlendi ve sıfır değerinin logaritmik dönüşümü yapılamayacağından 0.00 olan bu değerler 1 olarak alındı .

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 13.0 analiz programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için X^2 analizi yapıldı. Dozlar arasındaki sürenin uzaması ile son dozdan 3 ay ve 9-15 ay sonra ölçülen antikor düzeyinin ilişkisini değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. Erkek ve kadınların aşı şemasına uyumlarını değerlendirmek ve karşılaştırmak için dozlar arasındaki sürelerin ay olarak ortalamaları alındı ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Anti-HBs düzeylerinin bireysel faktörlerle ilişkisini değerlendirmede farklı gruplara ait antikor titrelerinin geometrik ortalamaları (GO) alınarak değerlendirmeler yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

2003-2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1-6 öğrencileri üzerinde yapılmıştır. 2004-2005 eğitim yılında toplam öğrenci sayısı 1249 iken Hepatit B aşısı olmak için Aile Hekimliği AD'na 1232 tıp fakültesi öğrencisi başvurdu. Katılımcıların 706 (%57.3)'sı erkek, 526 (%42.7)'si kadınlardan oluşmaktaydı. Tamamının HBsAg ve anti-hBs düzeyleri ölçüldü. Aşılama kriteri olarak Erciyes Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi'nin önerileri doğrultusunda hepatit B seromarkerları HBsAg ve anti-HBs'nin negatif olması kabul edildi. Hepatit B enfeksiyonuna duyarlı olan 1071 öğrenci aşı uygulaması kapsamına alındı.

HbsAg (+) ve AntiHBs (+) olanlar:

HbsAg (+) olan 8 öğrenci, Anti-HBs (+) olan 150 öğrenci ile hem HBsAg hem de anti-HBs (+) olan 3 öğrenci belirlendi. HbsAg(+) olanlar enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilerek çalışma dışında tutuldular.

Anti-HBs düzeyi seroprotektif düzeyin (10m IU/ ml) üzerinde olan 153 (%12.4) öğrenciden 63 (%4.8) (32 kadın ve 31 erkek) öğrenci Aile Hekimliği Anabilim Dalı dışında daha önceden kendi imkanlarıyla aşı olduklarını belirttiler. Bu öğrenciler sorgulandıklarında tamamının ebeveynlerinden en az bir tanesinin sağlık çalışanı (doktor, hemşire, sağlık memuru) olduğu öğrenildi. Aşı olmaksızın anti-HBs pozitifliği olan toplam 90 öğrenciden 6'sı HBV enfeksiyonunu geçirmiş olduklarını ifade ettiler geri kalan 84 öğrenci ise daha önce HBV enfeksiyonu geçirip geçirmediğini bilmiyordu. Bu 84 öğrenciden 32'sine ulaşılarak hepatit B ile karşılaşma zamanı ve şekline dair anket uygulandı. Yirmiyedi öğrencinin tıbbi hikayesinde farklı zamanlarda diş tedavisi aldıkları öğrenildi. On öğrenci en az on yıl önce ameliyat geçirmişlerdi. İki öğrenciye ise daha önce kan transfüzyonu yapılmış olduğu öğrenildi. Üç öğrencide ise yukarıda sözü geçen risk faktörlerinden hiçbirisi yoktu sadece enjeksiyon uygulanmıştı.

Anti-HBs pozitifliği olan 153 öğrenciden üç tanesinde nadir bir durum olarak aynı zamanda HBsAg pozitifliği de vardı. Sadece HbsAg değeri pozitif olan 8 öğrenci ile beraber seroprotektif düzeyde anti-HBs düzeyi olan bu 153 öğrenci de aşılama programının dışında tutuldu.

Geriye kalan seronegatif 1071 öğrenci HBV enfeksiyonuna duyarlı olduklarından hepatit B aşısı uygulama kapsamına alındılar ve aşı uygulanmak üzere çağrıldılar.

HbsAg (-) ve AntiHBs (-) olanlar:

HbsAg (-) ve anti-HBs (-) olan öğrenciler seronegatif olarak değerlendirildiler. Bu şekilde hepatit B enfeksiyonuna duyarlı olan 1071 öğrenci aşı programına dahil edildi. Üç doz aşı uygulanmak üzere öğrenciler Aile Hekimliği AD'ya çağrıldılar. Bu 1071 öğrenciye aşı olmaları gerektiği anlatılmasına karşın 83 (%7.7) öğrenci aşı olmak için başvurmadı. Aşı olmak için gelmeyen öğrencilerin 20 (%24.1)'si kadın ve 63 (%75.9)'ü erkekti. Sonuç olarak 988 öğrenci aşı olmak için geldi ve 0. 1. 6. aylarda aşı uygulaması için randevu kartları verildi. Ancak aşı serisini tamamlayamayan öğrenciler de vardı. (Tablo III.).

Sonuç olarak 1071 seronegatif öğrenciden 707'sine en az üç doz hepatit B aşısı uygulanarak primer immünizasyonları sağlandı.

Üç Doz Aşı Yapılan Öğrencilerin Son Dozdan 3 Ay sonra Ölçülen Anti-HBs Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi:

Üçüncü dozdan üç ay sonra öğrencilerden kan örnekleri alınarak anti-HBs titreleri çalışıldı. Üç doz aşı yapılan 707 öğrenciden 46'sı titre baktırmak üzere kan vermeye gelmedi.

Üçüncü dozdan üç ay sonra ölçüm yapılan öğrencilerin %91.3'ünde (604/661) yeterli serokonversiyon sağlanmıştı. % 8.6 (57/661) oranında aşıya yanıtızsızlık vardı.

Tablo III. Hepatit B açısından seronegatif olan 1071 öğrencinin aşı kampanyasına olan katılımlarının cinsiyete göre dağılımı.

YAPILAN DOZ SAYISI												
	0		1		2		3		4		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kadın	20	24.1	31	32.6	77	41.4	304	46.8	29	50.9	461	43.0
Erkek	63	75.9	64	67.4	109	58.6	346	53.2	28	49.1	610	57.0
Toplam	83	100	95	100	186	100	650	100	57	100	1071	100

Ölçüm yapılan 661 öğrenciden 6 tanesinde ölçülebilir düzeyde antikor oluşmamıştı

Ellibir öğrencide seroprotektif düzeyin (< 10 mIU/ml) altındaydı. Yeterli koruyuculuğun sağlanamadığı bu 57 öğrenciye ek doz aşı uygulandı. Primer aşı serisini tamamlayıp son dozdan üç ay sonra antikor titresi ölçülen 661 öğrencinin anti-HBs düzeylerine göre dağılımları Tablo-IV'te görülmektedir.

Tablo IV. Üç doz aşı uygulananlardan son dozdan üç ay sonra ölçülen anti-HBs titrelerinin cinsiyete göre dağılımları

3.DOZDAN 3 AY SONRA ÖLÇÜLEN ANTI-HBs TİTRELERİNİN DAĞILIMI (m IU/ml)										
	0.00		0-10		10-100		100'ün üzeri		TOPLAM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KADIN	2	33.3	27	52.9	28	46.7	256	47.1	313	47.4
ERKEK	4	66.7	24	47.1	32	53.3	288	52.9	348	52.6
TOPLAM	6	100	51	100	60	100	544	100	661	100

Aşı sonrası oluşan anti-HBs düzeyini belirlemek için bu 661 öğrencinin üçüncü doz aşından üç ay sonraki antikor titrelerinin geometrik ortalamaları alındı.

Geometrik ortalama alınırken 0.00 m IU/ml olan değerlerin logaritmalarının alınabilmesi için 1 m IU/ ml olarak değerlendirildiler. Cinsiyete göre Geometrik ortalamalar Tablo V’te verilmiştir.

Tablo V: Üçüncü dozdan 3 ay sonra anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları (GO).

	KADIN	ERKEK	TOPLAM
n (%)	313 (47.4)	348 (52.6)	661 (100)
GO	411.06	434.50	423.24

Altıyüzaltmışbir olguda (% 91.3) yeterli serokonversiyon sağlanmış olup bunların da %90.0’ında anti-HBs düzeyi 100m IU/ml nin çok üzerinde bulunmuştur. Aşıya yanıtız veya düşük yanıtız olgu sayısı 57 (% 8.64) olup yapılan ek doza çok iyi yanıt vermişlerdir. 54 tanesinde tek dozdan sonra yeterli serokonversiyon sağlanırken 3 (%5.2) öğrencide yine seroprotektif düzeyin altında kaldığı görüldü.

Aşıya Yanıtız Olgular:

Son dozdan üç ay sonraki anti-HBs düzeyleri ölçülüp yeterli serokonversiyon sağlanamayan (anti-HBs<10m IU/ml) toplam 57 (% 8.64) öğrenci (28 kadın ve 29 erkek) vardı, bunların titrelerinin geometrik ortalaması tablo 6’da görülmektedir.

Tablo-VI. Primer immünizasyonla yeterli serokonversiyon sağlanamayan öğrencilerin cinsiyete göre titrelerinin geometrik ortalamaları.

Cinsiyet	Geometrik Ortalama
Bayan (28)	4.25
Erkek (29)	4.47
Total (57)	4.35

Yeterli serokonversiyon sağlanamayan bu 57 öğrenciye çift doz olarak ilave birer dördüncü doz uygulandı. Bu dördüncü dozdan 3 ay sonra anti-HBs ölçümü yapıldı ve üç öğrencide hala koruyucu düzeyin altında ölçüldü, tekrar EK doz yapıldı ancak bu üç öğrenci bir daha ölçüm için bize başvurmadılar. Geri kalan 54 öğrencinin tamamında ilk ek doz sonrasında yeterli antikor düzeyi sağlandı. Ek

dozdan üç ay sonraki anti-HBs düzeylerinin geometrik ortalaması tablo 7' de görülmektedir.

Tablo VII: Ek dozdan üç ay sonraki antikor titrelerinin geometrik ortalamaları.

Cinsiyet	Geometrik Ortalama
Bayan (28)	77,90
Erkek (29)	131.30
Total (57)	100.65

Seronegatif olan 1071 öğrenci aşı kapsamına alınmıştı ancak bunlardan 83'ü hiç aşı yaptırmadı. Doksanbeşi sadece 1 doz, 186'sı sadece 2 doz aşı yaptıktan sonra diğer dozlarını yaptırmadılar. Aşı şemasını tamamlayamayan öğrenciler cinsiyetlerine göre gruplandırılarak analiz yapıldığında hiç aşı yaptırmayan 83 (%7.7) öğrencinin 63 (%75.9)'ü erkek ve 20 (%24.1)'si kadındı. Tek doz yaptıran 95 (%8.9) öğrencinin 64 (%67.4)'ü erkek ve 31(%32.6)'sı kadındı. Sadece iki doz yaptıran 186 (%17.4) öğrencinin 109 (%58.6)'sı erkek ve 77 (%41.4)'ü kadındı. Aşı serisini tamamlayamayan her üç grupta da erkeklerin sayısı daha fazla bulundu, aşı şemasını tamamlamak anlamında cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Seronegatif olan 1071 öğrencinin hepatit B aşısı doz şemasına uyum profilleri, cinsiyet ve yüzdeleri Tablo III'te verilmiştir.

Aşı serisini tamamlamayan öğrencilerin bir kısmı 9-15 ay sonra yeniden çağrılarak anti-HBs ölçümü yaptırıldı. Buna göre tek doz aşından sonra devam etmeyen 95 kişiden 93 tanesinin bu ilk ve tek dozdan 9-15 ay sonraki anti-HBs titreleri ölçüldü. Bunların 59'unda ölçülebilir anti-HBs saptanmadı, 20'sinde seroprotektif düzey olan 10m IU/ml'nin altındaydı. Onbirinde 10-100m IU/ml arasındaydı ve üç öğrencide ise 100m IU/ml'nin üzerindedi, cinsiyete göre dağılımları ve yüzdeleri tablo VIII'de görülmektedir.

Sadece iki doz yaptıran devam etmeyen 186 öğrenciden 167'si 9-15 ay sonra anti-HBs titresi ölçümü yaptırdı. Bunların da cinsiyete göre anti-HBs titrelerinin dağılımları tablo IX'da verilmiştir. Sadece iki doz aşı yaptıran öğrencilerin son dozdan 9-15 ay sonraki antikor titrelerinin düzeyi açısından cinsiyete göre anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo VIII: Tek dozdan 1 yıl sonra ölçülen anti-HBs titrelerinin cinsiyete göre dağılımları

Tek dozdan 1 yıl sonra ölçülen anti-HBs Titrelemi (m IU /ml)										
	0.00		0-10		10-100		100 üzeri		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KADIN	21	35.6	3	15	4	36.4	2	66.7	30	32.3
ERKEK	38	64.4	17	85	7	63.6	1	33.3	63	67.7
TOPLAM	59	100	20	100	11	100	3	100	93	100

Tablo IX: Sadece iki doz hepatit B aşısı yaptıırıp son dozu yaptıırmayan öğrencilerden ikinci dozlarından 9-15 ay sonraki antikor titrelerinin cinsiyete göre dağılımları.

İki dozdan 1 yıl sonra ölçülen anti-HBs Titrelemi (m IU /ml)										
	0.00		0-10		10-100		100 üzeri		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KADIN	1	20.0	7	41.2	41	38.3	19	50	68	40.7
ERKEK	4	80.0	10	58.8	66	61.7	19	50	99	59.3
TOPLAM	5	100	17	100	107	100	38	100	167	100

Üç Dozu Tamamlayamayan Öğrencilerin Anti-HBs Titrelelerinin Değerlendirilmesi:

Tek doz hepatit B aşısı yaptııran 95 öğrenciden 93'ü ve iki doz yaptııran 186 öğrenciden 167'si son dozlarından yaklaşık 9-15 ay sonra anti-HBs düzeyinin ölçümü için bize başvurduklar. Yapılan doz sayısına ve cinsiyetlerine göre son dozlarından 9-15 ay sonraki anti-HBs titrelerinin geometrik ortalaması alındı. Veriler Tablo X' da görölmektedir.

Tablo X: Aşı şemasına uymayan öğrenciler (Sadece bir ve sadece iki doz yaptıran) ile üç dozu tamamlayan öğrencilerin uygulanan son dozdan bir 9-15 ay sonraki anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları (GO).

	TEK DOZ		İKİ DOZ		ÜÇ DOZ	
	n	GO*	n	GO*	n	GO*
KADIN	30	2.35	68	58.69	186	441.85
ERKEK	63	2.38	99	43.62	221	414.73
TOPLAM	93	2.37	167	49.22	407	426.91

* Antikor titresi 0.00 olanlar 1.0 alınarak GO hesaplanmıştır.

Dozlar Arası Sürenin Anti-HBs Düzeyine Etkisi:

Aşı dozları arasındaki aralıklara (0,1,6 ay) öğrenciler tarafından tam uyulmamıştır. İlk iki doz arası süre 45 güne kadar olanlar bir ay, 45-75 gün arası iki ay, 75-105 gün arası üç ay kabul edildi. Beklenen ilk iki doz arası sürenin bir ay olmasıydı ancak buna öğrencilerin sadece %66.1'i (433/655) uyum sağladı. İkinci dozu olmak için iki ay sonra gelen öğrencilerin oranı %25.3 (166/655) idi. Üç ay sonra gelenlerin oranı %8.5 (56/655) idi. Yirmibir (%3.2) öğrenci ise dört ay ve daha uzun aralıkta ikinci doz için başvurmuştu. İkinci dozu olmak için en uzun sürede başvuran bir öğrenciye tam oniki ay sonra ikinci doz yapılabilirdi. Dozlar arası süreler kayıt altına alındı ve bunun oluşacak olan antikor düzeyi ile ilişkisini belirlemek için korelasyon analizi yapıldı.

Son dozdan 9-15 ay sonra ölçülen anti-HBs titreleri ile ilk iki doz arasındaki sürenin ilişkisini değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldığında ilk iki doz arasındaki süre ile antikor titresi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlendi. ($r = 0.085$, $p = 0.033$, $n=626$).

Son iki doz arası sürenin de anti-HBs titresi ile ilişkisi değerlendirildi. Öğrencilere ikinci dozdan 5 ay sonra gelmeleri gerektiği belirtildi ancak öğrencilerin % 46.6'sı (216/463) buna uyum gösterdi. Son doz için ikinci dozdan altı ay sonra başvuranların oranı %41.6 (193/463) idi. Üçüncü doz için yedi aydan fazla bir sürede başvuranların oranı %11.6 (54/463) idi. Son iki doz arası süre ile son dozdan 9-15 ay sonra ölçülen anti-HBs titre düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır. ($r = 0.118$, $p=0.011$, $n=463$)

Son dozdan üç ay sonra ölçülen anti-HBs titreleri ile son dozdan 1 yıl sonra ölçülen anti-HBs titreleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.387$, $p < 0.001$, $n=409$).

Burada 'n' değerlerinin farklı olmasının nedeni üç doz aşı yapılan öğrencilerden son dozdan 3 ay sonra ve 9-15 ay sonra antikor düzeyi ölçümü için tamamının gelmemiş olmasıdır. Bu nedenle sadece kan örneği alınarak antikor düzeyi belirlenen öğrenciler değerlendirmeye alındılar, korelasyon hesapları bu değerlere göre yapıldı.

Öğrencilerin Aşı Şemasına Uyum Konusundaki Duyarlılıkları

Öğrencilere ilk dozdan tam 1 ay sonra ikinci doz için ve ikinci dozdan da 5 ay sonra üçüncü doz aşılarını yaptırmak üzere gelmeleri gerektiği belirtildi ancak öğrenciler bu sürelere uymadılar. Aşı şemasına uyum açısından cinsiyete göre fark olup olmadığı araştırılırken üç dozu tamamlayan 706 öğrenci üzerinden değerlendirme yapıldı.

Kadınlara erkeklerin aşı şemasına uyumlarının karşılaştırılması için dozlar arası sürelerin cinsiyete göre ortalamaları alınarak Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. İlk iki doz arası sürelerin ay olarak ortalaması kadınlarda: 1.45 ± 0.88 ; erkeklerde: 1.65 ± 3.39 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.474$).

Son iki doz arası sürelerin ay olarak ortalaması alındığında kadınlarda: 5.77 ± 1.04 erkeklerde: 5.93 ± 1.93 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.541$).

Bu sonuçlara göre aşı şemasında dozlar arası sürelere uyum açısından her iki cinsin eşit derecede duyarlılık gösterdikleri söylenebilir.

Anket Formundaki Sorulara Verilen Cevaplar Üzerinden Yapılan Değerlendirme

Anti-HBs pozitifliği olan öğrencilerde HBV ile karşılaşma açısından risk faktörlerini belirlemek ve aşıya yanıtız olgularda buna neden olabilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla üçte bir örneklem yapılarak 447 öğrenciye anket uygulandı. Bunlardan da hem üç doz aşısını tamamlamış olup hem de son dozdan üç ay sonra antikor titresi baktırmış olan öğrenci sayısı sadece 216 idi. Yeterli serokonversiyon oluşmaması ile ilişkili bulunan faktörler bu öğrencilerin üzerinden değerlendirilmiştir. Aşıya yanıtızlık üzerine etkili olabilecek faktörlerden yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içimi ve alkol tüketimi araştırıldı. Üç doz aşı

uygulanan ve anti-HBs titre düzeyi bilinen 661 öğrenciden 57(%8.6) tanesinde yeterli serokonversiyon oluşmadı (<10 m IU/ml). Bu 57 öğrencinin 24'üne ait anket verileri vardı. Serokonversiyon üzerine etkili olduğu bilinen; yaş, beden kitle indeksi, sigara kullanımı ve alkol tüketimi ile ilişkisi bu 216 öğrenci üzerinden değerlendirildi. Cinsiyetin serokonversiyon üzerine etkisi ise 661 öğrenci üzerinden değerlendirildi.

Yaş:

İleri yaşın da immünite üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Çalışma dahilindeki öğrencilerin yaşları 19-33 arasında değişmektedir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 23 ± 2.3 ve ortancası 23 (19-33) olarak hesaplandı. Standart doz ve şemada yapılan aşıya yanıt oluşmayan öğrencilerin yaş ortalaması 24 ± 2.2 olarak hesaplandı.

Yaş dağılımı çok farklı olmadığı için ve literatürde de genel olarak 40 yaş üzerinde immün yanıtın azaldığına dair veriler mevcut olduğundan yaş faktörünün yanıtızsızlık üzerine etkisi olabileceği öngörülmediğinden analiz yapılmadı.

Cinsiyet:

Bu çalışmada üç doz aşı uygulanıp devamında anti-HBs düzeyi ölçülen 661 öğrenci vardı 661 öğrencinin cinsiyete göre antikor yanıtlarının dağılımı Tablo XI'de görülmektedir. Buna göre aşıya yanıtızsızlık açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo XI: Cinsiyete göre anti-HBs düzeylerinin dağılımı.

Anti-HBsTitrelerinin Dağılımı (IU/ml)								
	<10		10-100		>100		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kadın	29	50.9	28	46.7	256	47.1	313	47.4
Erkek	28	49.1	32	53.3	288	52.9	348	52.6
TOPLAM	57	100	60	100	544	100	661	100

Beden Kitle İndeksi (BKİ):

Obezitenin hepatit B aşısına karşı yetersiz immün yanıt için bir risk faktörü oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada katılımcılar arasında beden kitle indeksi 30' un üzerinde olan sadece 6 kişi vardı. Tüm katılımcıların beden kitle

indeksleri alınarak dört gruba ayrıldılar ve son doz aşından 3 ay sonraki antikor titrelerinin geometrik ortalamaları alınarak birbirleriyle karşılaştırıldılar. (Tablo XII.)

Tablo XII. Beden kitle indeksine göre titreleerin dağılımı da tabloda görülmektedir.

Beden Kitle İndeksi	Anti-HBs Düzeyleri (m IU/ml)							
	<10		10-100		>100		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<18	1	4.2	0	0.0	3	1.7	4	1.9
18-25	20	83.3	17	89.5	144	83.2	181	83.8
25-30	2	8.3	2	10.5	21	12.1	25	11.6
>30	1	4.2	0	0.0	5	2.9	6	2.8
Toplam	24	100	19	100	173	100	216	100

Tablo XIII. Beden kitle indeksi dağılımlarına göre titrelerin geometrik ortalaması (GO).

		Beden Kitle İndeksi									
		<18		18-24.9		25-30		>30		Toplam	
n	%										
		4	1.9	181	3.8	25	11.6	6	2.8	216	100
GO		211.47		400.33		419.33		398.42		397.71	

Beden kitle indeksi açısından aşuya yanıtız öğrencilerle normal yanıt oluşturanlar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Sigara Kullanımı:

Sigara kullanımının immünite üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Bununla ilgili olarak sigara kullanımına göre üç doz hepatit B aşısı uygulanmasından üç ay sonra ölçülen anti-HBs titrelerinin dağılımları tablo 14'te verilmiştir. Yeterli yanıt oluşturanlarla yanıtızların sigara kullanımına göre dağılımları da Tablo 15'te verilmiştir. Tablo 16'da ise sigara kullanan ve kullanmayanların anti-HBs titrelerinin geometrik ortalamaları görülmektedir.

Tablo XIV. Sigara kullanımı ve anti-HBs düzeylerinin dağılımı

Sigara Kullanımı	Anti-HBs Düzeyleri						TOPLAM	
	<10		10-100		>100		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kullanan	3	12.5	3	15,8	26	15.0	32	14.8
Kullanmayan	21	87.5	16	84.2	147	85.0	184	85.2
Toplam	24	100	19	100	173	100	216	100

Tablo XV. Sigara kullananlarla kullanmayanların anti-HBs titrelerinin Geometrik ortalamaları

Sigara Kullanımı	n	GO
Kullanan	32	450.24
Kullanmayan	184	389.22
TOPLAM	216	397.71

Alkol Tüketimi:

Alkol tüketiminin hepatit B aşısına karşı yanıtızlılıkla ilişkili olduğunun gösterildiği çalışmalar literatürde mevcut olup alkol tüketen 14 (%6.4) öğrenci vardı. Bunların hepatit B aşısına yanıtları değerlendirildi. Oluşan antikor düzeylerinin alkol tüketimine göre dağılımları Tablo XVI'da görülmektedir. Alkol alanlarla almayanlar arasında yanıtızlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Burada öğrencilerin aldıkları alkol miktarları standardize edilmemiştir.

Tablo XVI: Alkol tüketimi ve anti-HBs düzeylerinin dağılımı

ALKOL TÜKETİMİ	Anti-HBs Düzeyleri (m IU/ml)						TOPLAM	
	<10		10-100		>100		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tüketen	1	7.1	0	0.0	13	92.9	14	100
Tüketmeyen	23	11.4	19	9.4	16	79.2	202	100
Toplam	24	11.1	19	8.7	173	80.0	216	100

Öğrencilerin Hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerinin Değerlendirilmesi:

Anket uygulanan 447 tıp fakültesi öğrencisine hepatit B enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olup olmadığı soruldu. Öğrencilerden 231 (%51.7)'i [87 (%19.5) kadın ve 144 (%32.2)'ü erkek] hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olduğunu söyledi. Yeterli bilgiye sahip olmadığını düşünenler 183 (% 40.9) [89 (%19.9) kadın, 94 (% 21.0) kişiydi. Bu soruya bilmiyorum şeklinde cevap veren 33 (% 7.4) [16(% 3.6) kadın, 17 (%3.8) erkek] kişiydi. Bilgi düzeyleri açısından her iki cins açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.065).

Yaş dağılımlarına göre bu cevaplar incelendiğinde yaşı 22 ve altında olanların %8.9'u (40/447) yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünürken 23 yaş ve üzerindekiilerin %42.7'si (191/447)yeterli bilgiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p<0.001). 22 yaş ve altındakilerin bilgi düzeylerini yetersiz bulmaları prelinik dönemde olmalarından kaynaklanabilir.(Tablo XVII.)

Tablo XVII: HBV ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterliliğinin yaş ile ilişkisi

Öğrencilerin Yaşı	Yeterli bilgiye sahibim		Yeterli bilgiye sahip değilim		Bilmiyorum		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 22	40	21.8	128	69.9	15	8.1	183	40.9
≥ 23	191	42.7	55	12.3	18	4.0	264	59.1
Toplam	231	51.7	183	59.1	33	7.4	447	100

Hepatit B Enfeksiyonu Açısından Risk Altında Olup Olmama:

Öğrencilere hepatit B enfeksiyonu açısından risk altında olup olmadıkları hakkında ne düşündükleri soruldu. 447 öğrenciden 284 (%63.5) tanesi (125 (%28) kadın ve 159 (%35.6) erkek] risk altında olduğunu düşünürken 75(%16.8) [30(%6.7) kadın ve 45(%10.1) erkek] öğrenci risk altında olmadığını düşünüyor. 88 (%19.7) [37(%8.3) kadın ve 51 (%11.4) erkek] öğrenci ise bilmediğini söyledi. Risk altında olduğunu düşünen öğrenciler de yine ağırlıklı olarak yaşı 23 ve üzerinde olan grupta yer alıyordu. Yaşa göre dağılım Tablo XIX'da görülmektedir. 23 yaş ve üzerindekiilerin %42.5'i HBV açısından risk altında olduğunu düşünürken 22 yaş ve altındakilerin %21'i risk altında olduğunu düşünüyor ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Tablo XVIII: HBV açısından risk altında olup olmama düşüncesinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Öğrencilerin Yaşı	Risk altında olduğunu düşünen		Risk altında olmadığını düşünen		Bilmiyorum		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 22	94	51.4	27	14.7	62	33.8	183	100
≥ 23	190	71.9	48	18.1	26	9.8	264	100
Toplam	284	63.5	75	16.8	88	19.6	447	100

TARTIŞMA

Sağlık çalışanlarının hepatit B enfeksiyonlarından etkili bir şekilde korunmaları gerekliliği açıktır. Bunun için de günümüzde en anlamlı yaklaşım hepatit B aşısı uygulanmasıdır. Risk altındaki toplumun başında gelen sağlık çalışanları arasında da kan ve diğer enfekte materyaller ile karşılaşma olasılığı fazla olanlar daha yüksek risk taşırlar. Bu nedenle henüz klinikte çalışmaya başlamamış olan doktor adaylarının eğitimleri sırasında hepatit B'ye karşı aşılınmaları ve bu işlemin kolaylaştırılması önemlidir. Biz bu çalışmada Erciyes Üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerine standart doz ve şemada aşı uygulandı. İlerleyen dönemlerde aşının koruyuculuğuna dair çalışmalarda da kullanılabilir şekilde veriler kayıt altına alındı.

Çalışma başlangıcında %12.4 (153/1232) olan serokonversiyon oranı 2 yılın sonunda %91.3 (661/604) oranına yükseldi. Biz bu oranın daha da yüksek olduğunu düşünüyoruz çünkü aşı uygulanıp antikor düzeyi ölçtürmeyen öğrenciler vardı.

Bu çalışmada HBV seroepidemiolojisi açısından anti-HBs ve HBsAg değerleri ölçüldü. Sonuçta 11 öğrencide HbsAg pozitifliğine ve 153 öğrenci de anti-HBs pozitif idi. Anti HBs seropozitivitesi %12.4 (153/1232); HBsAg seropozitivitesi de % 0.8 (11/1232) oranında olduğu saptandı. Üç öğrencide ise nadir serolojik bir durum olarak HBsAg pozitifliği ile beraber anti-HBs pozitifliği de vardı. HBsAg (+) olan öğrenciler ayrıntılı serolojik değerlendirme için enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirildiler. Anti-HBs(+) ve HBsAg(+) birlikteliği nadirdir ve :

- Akut HBV enfeksiyonunun iyileşme döneminde
- Ciddi karaciğer hastalığı olan kronik HBV taşıyıcılarında
- Farklı HbsAg subtipleri ile karşılaşmış taşıyıcılarda görülebilmektedir.

Anti-HBs pozitifliği olan öğrencilerin değerlendirilmesi sonucunda 6 öğrenci daha önce den hepatit B enfeksiyonu geçirdiklerini, 63 öğrenci ise daha önce kendi

imkanlarıyla aşı yaptırdıklarını belirttiler. Geriye kalan 84 öğrenci ise muhtemelen daha önce HBV enfeksiyonunu geçirerek bağışıklık kazandıklarını düşünüyoruz.

Anabilim Dalı'mız dışında aşı yaptıran öğrenciler sorgulandıklarında tamamının ebeveynlerinden en az birisinin sağlık çalışanı olduğunu ve aşılmasının da onlar tarafından uygulandığı öğrenildi. Hepatit B ile ilgili olarak toplumun her kesimi aynı bilince sahip olduğunda ülkemizin orta endemisite bölgesinden çıkıp düşük endemisite bölgeleri arasında yer alabileceğini düşünüyoruz.

Aşı şemasını uygulamaya başlayıp sadece tek doz ve sadece iki doz yaptırıp diğer dozlarını yaptırmayan öğrenciler vardı. Bunlarda da erkekler fazlaydı ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı. Bu sonuçlara göre genel itibariyle erkek öğrencilerin hem aşıya karşı ilgilerinin daha düşük olduğu hem de aşı şemasını tamamlamakta başarısız oldukları söylenebilir.

Hepatit B aşısının standart doz ve şemada uygulanması ile sağlıklı yetişkinlerin %90'ında yeterli koruyuculuğu sağladığı bildirilmektedir. Uygun şekilde ve yeterli dozda aşının uygulanmasını takiben sağlıklı erişkinlerin %90-96'sında ölçülebilir anti-HBs yanıtı meydana gelir. Aşı uygulanmasını takiben aşıya karşı oluşan anti-HBs'nin koruyucu düzeyi en az 10m IU/m L olmalıdır, sağlanan bu antikor düzeyi zamanla azalır, ancak immün bellek uzun süreli korunmanın sağlanmasında etkisini sürdürür.^[172]

HBV'ye karşı aşı uygulaması yüksek başarı oranına sahip olmakla beraber %5-10 oranında yeterli koruyuculuğu sağlayacak anti-HBs düzeyleri sağlanamaz. Kabul edilen koruyucu antikor titre düzeyi 10mIU/mL ve üzeri değerlerdir. Sağlıklı bireylerde 10 IU/L' nin üzerindeki anti-HBs titresinin koruyuculuğu %100'dür.^[232]

Aşıya karşı yanıtızsızlıkla ilişkili göz önünde bulundurulması gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Bu noktada anti-HBs değerinin zamanla azalması ve ölçülemeyecek düzeye gerilemesi olağandır 10 mIU/ml değerinin altına gerilediğinde yanıtızsızlık olarak değerlendirilmemelidir. Aşıya yanıtızsızlık son dozdan sonraki üç ay içerisinde ölçülen anti-HBs düzeyinin 10 mIU/ ml'nin altında bulunmasıdır. Aşı sonrası oluşan anti-HBs titresi ilk yıl içinde hızla düşer sonra bu düşüş azalır, yıllar sonra da ölçülebilir düzeyin altına iner. Bu azalma özellikle düşük endemisite bölgelerinde daha belirgindir.

Serokonversiyon (anti-HBs \geq 10 IU/ml) oluşmamasının klinik önemi, bu bireylerin HBV enfeksiyonuna duyarlı kalmalarından kaynaklanır ve enfeksiyona

karşı korunmaları en gerekli gruplardan olan sağlık çalışanları açısından bu durum daha da önemlidir. Aşıya yanıt oluşmayanlar enfeksiyonla karşılaştıklarında kronikleşme potansiyeli daha fazla olmaktadır.^[233]

Bu çalışmada aşı sonrası %91.3 oranında yeterli koruyuculuk sağlanmıştır. Literatürde yetişkinlerin primer aşılınmaları sonrası yanıtızlık oranı %5-10 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada üç doz aşı uygulanıp üçüncü dozdan 3 ay sonra anti-HBs ölçümü yapıldı ve aşıya yanıtızlık % 8.6 (57/661) olarak bulundu. Aşıya yanıtız olanların saptanması için aşı sonrası anti-HBs titresi değerlendirilmesi sadece yüksek risk grubuna son dozdan 1-2 ay sonra bakılması şeklinde öneriliyor.

Hepatit B aşısına yanıtızlık ile ilgili olarak konağa ait birçok faktör üzerinde durulmuştur, bunlar arasında; yaş^[233,234], erkek cinsiyet, sigara kullanımı, aşının uygulama yeri, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar sayılabilir.^[235,236]

Bizim çalışmamızda bu parametrelerden cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı ve alkol tüketimi değerlendirildi.

Yanıtız olgularda izlenecek net bir yol henüz mevcut değil. Ancak çalışmalarda ilave olarak yapılan 4. ve 5. ek dozları takiben yeterli serokonversiyon düzeyine ulaşıldığı bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda aşıya yanıtız 57 kişinin tamamına 40µg EK doz aşı uygulandı ve bunların %94.7'sinde (54/57) yeterli serokonversiyon sağlandı. Literatürde yanıtız olgulara yapılan ek doz sonrası yeterli yanıt gelişme oranları %40-60 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda 4. ek doz uygulamasının ardından yanıt yüzdesi %94.7 olup literatürdekilerden daha yüksektir. Bunun nedeni ek doz olarak standart dozun iki katı miktarda antijen içerecek şekilde yüksek doz uygulanması olabilir. Yine uygulananların yaşlarının genç olması, aralarında obezlerin düşük bir oranda bulunması, sigara içme oranlarının düşük olması daha iyi bir immün yanıt oluşumuna katkıda bulunmuş olabilir. Daha önceleri aşıya yanıtızlık halinde aşı serisi tekrarlanırdı, günümüzde sadece ilave dozların etkili oldukları belirtilmektedir.^[6]

Buradan yola çıkarak yanıtız olgulara ek doz yapılması planlandığında dozun yüksek tutulmasının daha iyi bir immün yanıt oluşturacağını düşünüyoruz ancak bu konuda daha kapsamlı ve de kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki yayınlarda genel olarak serokonversiyon oranları kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Erkeklerin daha zayıf immün yanıt oluşturdıkları da öngörülmektedir.^[237]

Bu çalışmada yeterli serokonversiyon oluşturmama açısından her iki cins arasında bir fark saptanmadı.

Serokonversiyon oranları ve maksimum antikor titresi sağlanması yaşa bağlıdır. Çocuk ve genç erişkinlerin orta yaş ve üzerindekiilerden daha fazla antikor yanıt oluşturdıkları gözlenmiştir. Çocukların %95-100'ünde aşuya yanıt oluşur. HBIG ile birlikte uygulamanın aşuya yanıtı olumsuz etkilemediğine dair çalışmalar vardır.^[75, 238]

Bizim çalışma grubumuzun yaş dağılımı dar olduğundan anlamlı bir fark olması beklenmedi ve yaş faktörünün antikor yanıtı ile ilişkisi değerlendirilmedi.

Chiaramonte M ve ark. sağlık çalışanlarına üç veya dört doz aşı uygulamışlar ve aşuya yanıt vermeyenlere birer doz ilave aşı daha uygulamışlar, sonuç olarak ilave doz uygulananların % 25'inde antiHBs yanıtı geliştiğini ve bu kişilerin daha çok genç yaş grubundakiler olduğunu gözlemişlerdir.^[239]

Bu çalışmada öğrencilerin yaş ortalaması 23 ± 2.3 olup en küçük yaş 19 ve en büyük yaş 33'tü(median=23; min=19; max=33) . Geniş bir dağılım olmadığından yaşla ilgili olarak yanıtızsızlık üzerine bir analiz yapılmadı.

Bu çalışmada sigara ve alkol tüketiminin antikor yanıtı üzerinde etkisine bakıldı ve her iki parametre açısından da istatistikel bir fark yoktu. Bunun nedeni sigara ve alkol tüketimi genel grupta %10'un altında ve alkol tüketiminin miktarını bilmiyoruz ve muhtemelen alkol tükettiğini belirtenlerin bir kısmı sosyal tüketicidir ve doğru bir analiz yapılmamış olacaktır.

Aşıya karşı immün yanıt oluşturmayanların bazılarında herhangi bir risk faktörü bulunamadığından genetik bir eğilimin söz konusu olabileceği öngörüsüyle çeşitli HLA alt tipleri ve aşı sonrası serokonversiyon ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.^[240]

Bu çalışmada aşuya yanıtızsız olgularda HLA konusu ele alınmadığı için bu konuda yorum yapamıyoruz.

EK dozlara rağmen yeterli anti-HBs titresi sağlanamazsa kronik HBV enfeksiyonu varlığının dışlanması önerilmektedir. Bu çalışmada üç doza yanıtızsız olanlar 4. ek doza yeterli yanıt oluşturdıklarından ötürü bu şekilde ileri araştırmalar

yapılmadı. Ancak literatürde yanıtız olgularda yapılan çalıřmalarda kanda çok dūřuk dūzeylerde HBV-DNA tesbit edildiđine dair yayımlar mevcuttur. Yine bazı yayınlarda dūřuk titrede anti-HBc varlıđının da yanıtızlıkla iliřkili olduđu ileri sūrūlmūřtur. Bu çalıřmada ařı öncesi tarama için HbsAg ve anti-HBs dūzeyleri çalıřıldı, anti-HBc deđerlendirmesi yapılmamıř olması bu konuda daha fazla bilgi sađlamamıza engel oldu.

HBV enfeksiyonuyla ilgili hayvan modelleri olmayışı, HBV enfeksiyonunun önlenmesi için gerekli antikor konsantrasyonunun kesin olarak belirlenmesini olanaksızlaştırmaktadır. Bugūn için sağlık çalışanlarından primer aşı serisi uygulandıktan 20 yıl sonraki serokonversiyon çalışmaları mevcuttur. Uzun dönem antikor kalıcılığının araştırıldığı çalışmaların sonucunda 10 yılın sonunda anti-HBs dūzeyinin ölçülebilir sınırın altına dūřtūđu gösterilmiştir.^[24]

Bununla beraber i doz standart hepatit B ařısı sonrası anti-HBs dūzeyi çok dūřse bile en az 15 yıl koruyuculuđunun sūrdūđu bildirilmektedir.^[241]

Daha uzun sūre koruduğunu söyleyebilmek için aşının kullanılmaya başlandığı dönemden itibaren takip edilen kişilere ait uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

En az 10 yıl önce ařı olmuř olan sađlık alıřanlarında dūřuk doz ařı yapıldıktan 14 gūn sonra anti-HBs titrelerinin katlanarak arttıđı gösterilmiř ve anamnestik yanıt olarak deđerlendirilmiřtir ve koruyuculuđun devam ettiđi dūřūnūlmūřtur. ūnkū HBV ile karřılařıldıđında da aynı řekilde antikor yanıtı olacaktır ve HBV'nin inkūbasyon sūresinin en az 40 gūn olduđu gznūne alınırsa antikor üretimi için gerekli zaman sađlanmış olacaktır.^[242]

Bizim bu çalıřmamızda 95 đrenci tek doz ařı olduktan sonra ařı serisini tamamlamamıřtı ancak tek dozdan yaklařık 1 yıl sonra anti-HBs titreleri lūldūđūnde bunların bazılarında beklenmedik řekilde yūkses anti-HBs dūzeyleri saptandı. Tek doz ařı olarak anti-HBs dūzeyi deđerlendirilen 93 öđrencinin %63.4'ūnde (59/93) lülebilir anti-HBs saptanmazken 20 öđrencide seroprotektif dūzeyin (<10 IU/ml) altında saptandı. Ondört öđrencide (%15) seroprotektif dūzeyin üzerinde olduđu grūldū. Bu đrencilerin daha önceden hepatit B enfeksiyonu geçirdiklerini ve zamanla da anti-HBs dūzeylerinin lūlemeyecek seviyelere gerilemiř olabileceđini ve tek doz ařı ile bellek hūcrelerinden hızla antikor oluřtuđunu dūřūnūyoruz.

Bu çalışmada HBV'ye duyarlı öğrencileri aşılama için HBsAg ve anti-HBs negatif olan öğrenciler seçilmiş ve aşılanmışlardı. Anti-HBc değerlendirmesi yapılmadığı için daha önce HBV geçirmiş olup zamanla anti-HBs düzeyi azalarak tesbit edilemeyen seviyelere gerileyen öğrenciler seronegatif olarak değerlendirilip aşılanmış olabilirler, bu tek doz aşıya beklenmedik biçimde yüksek immün yanıt oluşturan öğrenciler muhtemelen daha önce HBV enfeksiyonu geçirmişlerdir. Bu konuyla ilgili olarak literatürde fazlaca yayın olmamakla beraber HBV enfeksiyonunu geçirmiş olup anti-HBs titresi de zamanla azalanlara aşı yapmanın bildirilen bir zararı olmadığı sadece ekstra bir aşı maliyeti getirdiği konusunda fikir birliği oluşmuştur.

Rekombinant HBV aşısı ile uygun şekilde aşılanan çocuk ve yetişkinlerin %95'i koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluşturmaktadır.^[243]

Ancak erişkinler üzerinde yapılan kontrollü çalışmalar, HBsAg pozitif enfeksiyonların, aşı yanıtı zayıf olan kişilerde (yani 10 mIU/mL den düşük olanlarda) görülebileceğini ortaya koymuştur. Asya ve Alaska'dan yapılan son yayınlarda antikor yanıtı düşük olanlarla zamanla antikor düzeyi düşenlerde aşılardan 15 yıl sonra kronik HBV enfeksiyonu geliştiği belirlenmiştir. Bununla birlikte yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda üçüncü aşıdan sonra 10mIU/mL veya daha üzerinde antiHBs yanıtı elde edilmesi durumunda antikorların gösterilebilir düzeylerin altına düşmesine karşın kişilerde uzun süreli koruyuculuk sağladığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir.^[244-245]

Bu çalışmamızda yanıtı olmayan olgulara standardın iki katı miktarda antijen ile aşı yapıldı ve sonuçta %94.7 oranında serokonversiyon sağlandı. Risk grubunda olup aşıya yanıtı olmayanlarda ek dozun standart dozdan en az iki kat daha fazla miktarda antijen içermesi serokonversiyonun daha hızlı ve yüksek olmasını sağlamış olabilir ancak bu konuda daha net cevap verebilmek için iyi tasarlanmış kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Perera J. ve ark. 258 gönüllü tıp öğrencisine 0-1-6 aylarda üç aşı uygulamış ve aşılardan 1-4 yıl sonra yapılan tetkiklerde antiHBs yanıtı olmadığını % 9.5 olarak saptamışlardır. Bu öğrencilere bir doz aşı uygulandıktan bir ay sonra antiHBs bakıldığında % 86.3'ünde koruyucu antiHBs yanıtı olduğu saptanmış ve buna göre aşılardan sonra antiHBs bakılmasının ve yanıtı olmayı saptanırsa bir doz ilave aşı uygulanmasının uygun olacağı bildirilmiştir.^[246]

Aşıya yanıtızsızlık veya düşük yanıtla ilgili olarak kişinin yaşı, cinsiyeti, kilosu gibi değiştirilemeyen özelliklerin yanı sıra aşının yapılma yeri, soğuk zincir kurallarına uyulması ve aşı şemasının düzenli izlenmesi gibi faktörler de rol oynamaktadır. Halen eczanelerde satılan iaç ve aşılarıdaki soğuk zincir uygulamasının bir standardı bulunmamaktadır. Bu zincirden alınan aşıların uygulanması da serokonversiyonun düşük olmasına neden olabilir.

Bu çalışma popülasyonunu oluşturan öğrenciler arasında aşı serisini tamamlayamayanların yanı sıra dozlar arasındaki süreleri aksatanlar oldu. Aşı serisini tamamlayamayan öğrencilerin çoğunluğu erkeklerden oluşuyordu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aşı şemasına uyum ve düzenli ölçümlere gelme açısından her iki cinsin duyarlılıkları arasında ise bir fark yoktu.

Dozlar arasındaki sürelerin uzamasının daha sonra oluşacak anti-HBs titreleri üzerine nasıl bir etkisi olduğu araştırıldı ve ilk iki doz arasındaki süre ile antikor titresini arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.085$, $p=0.033$, $n=626$).

Son iki doz arası sürenin uzamasının ise bir yıl sonraki antikor düzeyini ile arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.387$, $p=0.00$, $n=409$).

Gösterilebilir kalıcı antikor düzeyini, ilk oluşan yüksek antikor yanıtı ile doğrudan ilişkili olduğu için başlangıçtan itibaren yüksek titrede antikor yanıtı olanlarda antiHBs yanıtının daha uzun süreli yüksek düzeyde kalacağı da beklenen bir sonuçtur. ^[247]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda hepatit B aşısı uygulanan tıp fakültesi öğrencilerinde primer immünizasyonun oldukça iyi olduğu saptanmıştır. Ülkemiz koşullarında bir değerlendirme yapılacak olursa aşının uygun yere yapılmaması, soğuk zincir kurallarına uyulmaması gibi faktörlerin çok da nadir olmadığı göz önüne alınarak aşı şemasının bitişinden sonraki ilk üç ay veya bu mümkün değilse aşı sonrası 5. yılda bir kez antiHBs bakılmasının uygun olacağını ve antiHBs titresi koruyucu düzeyin altında ise bir doz daha aşı yapılmasının uygun olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle yüksek risk grubundaki kişilerde antiHBs titresinin başlangıçtan itibaren yüksek olması için primer immünizasyonu takiben anti-HBs düzeyi ölçülerek yanıtı olmayan olgularda çift doz hepatit B aşısı yapılmasının uygun olduğu görüşüdeyiz.

Düşük yanıt veya yanıtı olmama ihtimali olan sağlık çalışanlarına dört doz uygulama veya doz miktarlarının artırılması ya da daha yeni aşı içeriği olan preS1 ve preS2 subunitlerini içeren aşılar önerilebilir.^[158] Yüksek doz aşı uygulanmasına rağmen yeterli antikor düzeyi oluşturamayan olgularda aşının intradermal olarak uygulanması, immüno stimulan ajanlarla birlikte uygulama önerilebilir. Bu yeni yaklaşımlar hepatit B aşısına immün yanıtı artırarak HBV enfeksiyonu, HDV enfeksiyonu ve bunların komplikasyonlarına karşı daha fazla insanın korunmasını sağlayacağından önemlidir. Şu an için primer aşı serisinin uygulanmasının ardından yapılan en uzun vadeli çalışmaların sonuçlarına göre koruyuculuk en az 17 yıl sürmektedir. Bundan daha ötesi için aşı ile yeterli serokonversiyon sağlanan olguların da uzun dönem seromarker kontrolleri yapılarak aşının koruyuculuğunun süresine dair yeni veriler elde edilebilecektir.

Sağlık çalışanları hem risk altındaki populasyonun önemli bir bölümünü oluşturmaları nedeniyle hem de medikolegal gerekçelerle immünizasyonu sağlanması gereken öncelikli kesimi oluşturmaktadırlar. Ayrıca HBV ve benzeri hastalıklar açısından toplumun diğer kesimlerine göre daha duyarlı ve ilgili oldukları da düşünülürse uzun dönemli veri elde edebilmek açısından çalışmalara yüksek katılım oranı ve güvenilir bilgi sağlayacakları beklenir. Sıkça sorulan ve tartışılan bir

konu da hepatit B enfeksiyonuna karşı aşı ile sağlanan koruyuculuğun ne kadar süreceği ve mutant HBV' lere karşı aşının yeterince etkili olup olmadığıdır. Bu noktada aşı kayıtlarının özellikle de risk gruplarında güvenilir biçimde tutularak gerektiğinde retrospektif çalışmalarda ulaşma kolaylığının sağlanmasıyla gerekli sonuçlar elde edilebilecektir.

Aşının yararını ve gerekliliğini günümüzde hala tartışmayı sürdürenlerin yanı sıra ,hepatit B aşısına karşı çıkanlar; rapel doz ya da aşı öncesi/sonrası taramaları gündeme getirenler bulunmaktadır. Bu konuda, DSÖ'nün sık sık güncellenen uyarıları izlenerek en yeni yaklaşımları yakından takip etmek olasıdır.

Sağlıklı bireylere standart doz ve şema ile uygulanan hepatit B aşısı sonrası yeterli serokonversiyon düzeyleri %90' ın üzerinde sağlanmaktadır. Daha önce aşı yapıp anti-HBs düzeyi ölçülemeyecek düzeylere gerileyen kişilerin kanlarında anti-HBs üreten B lenfositlerinin varlığının gösterilmesi üzerine korunmanın oluşan antikor düzeyinden çok immün bellek ile sağlandığı gerçeği gündeme gelmiştir ve bu nedenle kişiler risk grubunda değilse, primer immünizasyondan sonraki üç ay içerisinde yeterli immün yanıt oluşmuşsa daha sonra rutin anti-HBs titresi baktırmak önerilmemektedir. Yine aynı şekilde düzenli olarak rapel doz yapılması da gerekmemektedir. Çünkü immün bellek en az 17 yıl gibi uzun dönem korunmada yeterli görünüyor. Alaska' dan yapılan yayınlar 15 yıl önce aşılardan kişilerde anti-HBc pozitifliği saptamışlardır. Benzer şekilde İtalya'dan da 15 yıl önce aşılardan yenidoğanlarda da anti-HBc pozitifliği göstermişlerdir. Ancak geçirilen enfeksiyon muhtemelen silik bir klinikle seyrediyor. Bu konuda kesin bilgiler için daha uzun süreli ve geniş katımlı çalışmaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Sonuç olarak günümüzde kullanılan rekombinant hepatit B aşıları etkili ve güvenilir olup aşuya yanıtız ya da düşük yanıtı olgularda yapılacak çift doz (40µg) ek dozlarla büyük oranda koruyuculuk sağlanmaktadır. Ancak bu bulguyu destekleyecek daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. David Zakim, Thomas D. Boyer. Hepatology A Textbook of Liver Disease. In: Nair S, Perillo RP. Hepatitis B and D. Hepatitis b and D. 4th edn. Vol2 Saunders Company, Philadelphia. 2003;2: 959–1016.
2. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus. Lancet Infect Dis. 2002; 2: 395–397
3. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 158–168.
4. Wands J. R. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. NEJM, 2001(351): 1567–1570.
5. Goedert J. J. Preventing Infection-Associated Cancer: From Bench to Hillside. J Natl Cancer Inst 2005: 97; 245–246.
6. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. In VACCINES 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 299–337.
7. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, Eds(kaçıncı baskı). Viral Hepatit 2001. İstanbul:Deniz Ofset, 2001: 121-128.
8. Selimoğlu MA. Kronik hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarında antiviral tedavi. Çocukluk Çağı Karaciğer Hastalıkları. Erzurum:2000: 89-108.
9. Güraksın A, Ayyıldız A, Paç A, Babacan M. Erzurum bölgesi İlkokul öğrencilerinde hepatit B prevalansı. İnfeksiyon Dergisi 1992; 6: 19–22.

10. Ertekin V, Selimoğlu MA. Hepatit B virüs enfeksiyonu epidemiyolojisi. Sendrom Dergisi 2001; 13: 105–110.
11. Zimmerman RK, Middleton DB, Burns IT, Clover RD, Kimmel SR. Routine vaccines across the life span, 2005. The Journal of Family Practice. January 2005; 54: 9–26.
12. Hepatit B ile ilgili genelge. Temel sağlık Hizmetleri Genelge: http://www.saglik.gov.tr/modules.php?name=Content&pa=show_page&pid=67. G.M. Tarih.04.06.1998. Sayı:6856.
13. [Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F](#). Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. J Infect Dis. 1989 Nov; 160(5): 766–9.
14. Ganem, D. & Schneider, R. J. in Fields Virology Vol. 2 (Eds Knipe, D. et al.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 2923–2969.
15. Milich DR. Immune response to the hepatitis B virus: infection, animal models, vaccination. Viral Hepat Rev 1997; 3: 63–103.
16. European Consensus Group on Hepatitis B virus Immunity. Are EK immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355(9203): 561–5.
17. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need EKs? J Viral Hepat 2003; 10(1): 1–6.
18. Koff RS. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications of immune memory. Vaccine 2002; 20(31-32): 3695-701.
19. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine(Engerix -B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. Drugs. 2003; 63: 1021–1051.
20. Berlioz-Arthaud A, Perolat P, Bussion Y. Ten years assessment of infant hepatitis B vaccination program, in to Loyalty Islands, New Caledonia. Vaccine. 2003; 21: 2737–2742.
21. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth

- and to subsequent EK vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 157–163.
22. Al Faleh FZ, Al Jeffri M, Ramia S, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *J Infect Dis.* 1999; 38: 167–170.
 23. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis.* 2003; 187: 134–138.
 24. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Upiik Eskimo population: results of a 10-year study. *J Infect. Dis.* 1997; 175: 674–677.
 25. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine.* 1995; 13: 1685—1689
 26. Armani A, Shokri F. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in Iranian neonates: high frequency of unresponsiveness independent of the carrier state of mothers. *Iran J Med Sci* 1995; 20(1-2): 87-92.
 27. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001; 19(15-16): 2055-60.
 28. Coates T, Wilson R, Patrick G, André F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; 23(3): 392–403.
 29. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999; 179(2): 489-92.
 30. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315(4): 209–14.

31. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325(7364): 569–73.
32. Milich DR, McLachlan A, Chisari FV, Kent SB, Thorton GB. Immune response to the pre-S(1) region of the hepatitis B surface antigen (HbsAg): a pre-S(1) specific T cell response can bypass nonresponsiveness to the pre-S(2) and S regions of the HbsAg. *J Immunol* 1986; 137(1): 315–22.
33. West DJ. The risk of hepatitis B infection among health professionals in the United States: a review. *Am J Med Sci* 1984; 287(2): 26–33.
34. Hibberd PL. Patients, needles, and healthcare workers: understanding the epidemiology, pathophysiology, and transmission of the human immunodeficiency virus, hepatitis B and C, and cytomegalovirus. *J Intravenous Nursing* 1995; 18: 22–31.
35. CDC. Recommendation of the immunization practices advisory committee inactivated hepatitis B virus vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1982; 31(24).
36. Mahoney FJ, Stewart K, Hanxian H, Coleman P, Alter MJ. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Int Med* 1997; 157: 2601–5.
37. Robinson WS, Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. (Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) de New York, Churchill Livingstone 1995: 1406-1421.
38. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 73–138.
39. Esteban J, Martell M, Carman WF, Gomez J, Estaban J, Martell M, et al. The impact of rapid evolution of the hepatitis viruses. In: Domingo E,

- Webster RG, Holland JI, editors. Origin and evolution of viruses. London: Academic Press; 1999: 345–65.
40. Hollinger FB and Dienstag JL: Hepatitis B and D virusus, Manuel of Clinical Microbiology, 6th ed. (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH)da, Washington DC, ASM Press, 1999: 1035–1044.
41. Esteban J, Martell M, Carman WF, Gomez J, Estaban J, Martell M, et al. The impact of rapid evolution of the hepatitis viruses. In: Domingo E, Webster RG, Holland JI, editors. Origin and evolution of viruses. London: Academic Press; 1999: 345–65.
42. Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westedt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S; Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, J Med Virol, 1995; 47: 336–41.
43. Hollinger FB: Hepatitis B Virus, Fields Virology 3rd ed. (Ed: Fields BW, Kripe DM, Howley PM) , 1995; 2: 2738–2761.
44. Koike K, Takade S: Biochemistr and functions of hepatitis B virus X protein, Intervirology, 1995; 38: 89–99.
45. Magnius Lo, Norder H, Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of hepatitis B virus as reflected by sequeunce variability of the S-gene. Intervirology 1995; 38: 25-34.
46. Norder H, Couroucé A, Coursaget P, Echevarria J, Lee S, Mushahwar I, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HbsAg subtypes. Intervirology. 2004; 47: 289–309.
47. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol 2000; 33: 1998–1002.
48. Norder H, Couroucé A, Coursaget P, Echevarria J, Lee S, Mushahwar I, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide:

- genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004; 47: 289-309.
- 49.** Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 2002; 76: 5985–92.
- 50.** Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes M. Influence of hepatitis B virus genotype on the longterm outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848–56.
- 51.** Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45
- 52.** Wu J-C, Chen T-Z, Huang Y-S, et al: Natural history of Hepatitis D Viral Superinfection: Significance of Viremia Detected by Polymerase Chain Reaction. *Gastroenterology* 1995; 108: 796-802.
- 53.** Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed, Vol, Macgraw Hill, Newyork; 2001: 1721-1737.
- 54.** Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Edt: Kılıçturgay K, Badur S. *Viral hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını*; 2001: 298-302.
- 55.** Hepatitis B. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book* 8th ed. 8th ed. CDC; 2004: 191-212.
- 56.** Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 395–403.
- 57.** Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JE (eds). *Principles and practice of Clinical Virology*, Fourth ed, John Wiley and Sons Ltd., west Sussex, England, 2000: 187-233.
- 58.** Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295: 909-13.

59. Shikata T, Karasawa T, Abe K, et al. Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1977; 136: 571-6.
60. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50 (RR-11): 1-52.
61. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun* 1977;16:928—33
62. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1977;135:79—85.
63. Zhevachevsky NG, Nomokonova NY, Beklemishev AB, Belov GF. Dynamic study of HBsAg and HBeAg in saliva samples from patients with hepatitis B infection: diagnostic and epidemiological significance. *J Med Virol* 2000 Aug;61(4):433-8
64. Weinbaum C, Lyerla R, Margolis HS. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR-1): 1-36.
65. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *J.Am.Med.Assoc.* 1995; 274(15): 1201-8.
66. Sherertz RJ, Marosok RD, Streed SA. Infection control aspects of hospital employee health, In Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, second ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1993: 295-332.
67. Weinbaum C, Lyerla R, Margolis HS. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in

- correctional settings. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003; 52 (RR-1): 1-36.
- 68.** Favero MS, Bond WW, Petersen NJ, Berquist KR, Maynard JE. Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J Infect Dis* 1974;129:210-2.
- 69.** Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In Mandell GL, Bennate JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth Ed, Vol I, Churchill Livingstone, Newyork, 2000: 1279-1297.
- 70.** Brooks GF, Butel JS, Ornstone LN: Hepatitis viruse, Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, 20th ed. Lange Medical Book, 1995, 391-40.
- 71.** Serter, D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1997.
- 72.** Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis. In Goldman L, Benett JC (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*, 21st Ed, 2000:783-790.
- 73.** Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746-9.
- 74.** Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmunness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94-8.
- 75.** Wong VCW, IP HMH, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1(8383): 921-6.
- 76.** Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a

- randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985;76:713-8.
- 77.** Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740-5.
- 78.** Fawaz KA, Grady GF, Kaplan MM, Gellis SS. Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B. *N Engl J Med* 1975;293: 1357—9.
- 79.** Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2(7938): 740—1.
- 80.** Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185--90.
- 81.** Nordenfelt E, Dahlquist E. HBsAg positive adopted children as a cause of intrafamilial spread of hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1978; 10:161—3.
- 82.** Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975; 87: 753—6
- 83.** Perrillo RP, Storch GA, Bodicky CJ, Campbell CR, Sanders GE. Survey of hepatitis B viral markers at a public day school and a residential institution sharing mentally handicapped students. *J Infect Dis* 1984;149:796—800.
- 84.** Perrillo RP, Strang S, Lowry OH. Different operating conditions affect risk of hepatitis B virus infection at two residential institutions for the mentally disabled. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 690-8.
- 85.** Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1672-1685.
- 86.** Chin J. An official report of the American Public Health Association. *Control of Communicable Diseases Manual*. 17th Edition, 2000.

- 87.** Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures J Viral Hepat. 2004 Mar; 11(2): 97-107.
- 88.** Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 23;54(RR-16):1-31. Ulaşım: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf> 13 Temmuz, 2006.
- 89.** Khan M, Dong JJ, Acharya SK, et al. Hepatology issues in Asia: Perspectives from regional leaders. J of Gastroenterology and Hepatology 2004(19): 419-430.
- 90.** Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-2094.
- 91.** Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. J.Am.Med.Assoc. 1995; 274(15): 1201-8.
- 92.** Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. MMWR.2003; 52: 868-870.
- 93.** de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: September 13-14, 2002, Geneva, Switzerland: consensus statement (long version). L Hepatol. 2003; 39(suppl 1): 3-25.
- 94.** Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. MMWR.2003; 52: 868-870.
- 95.** Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Kardeş BA, Kaysı A, Yılmaz G, Badur S, Palanduz Ş. Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV prevalansı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30: 131-134.

96. Balık I. Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit 94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 91–101.
97. Doganci L, Haznedaroglu T. Prevalance of hepatitis A, B and C in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 661-662.
98. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hepatit B Aşısı Uygulanması Hakkında Genelge :<http://www.saglik.gov.tr/modules.php>.
99. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. Viral Hepatit 94, Ed: K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1994: 15.
100. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa G, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg, ve anti-HCV prevalansı ve yaş ve cinsiyetle ilişkisi. Klinik Derg 2001; 14: 22-24.
101. Mıstık R. Yetişkin akut viral hepatit B (AVHB)'de bulaş yolları. Viral Hepatit Derg. 1995; 1: 20-24.
102. Hazar S, Ilkit M, Akan E, Girmen A. Gönüllü ve asker kan vericilerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV 1/2 antikorlarının araştırılması. Enfeksiyon Derg 1998; 12: 19–22.
103. Yalçın K, Değertekin H, Bahçecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistentley elevated or normal ALT levels in Turkey. Infection 2004; 32: 24–9.
104. Bozdayı AM, Boxkaya H, Türkyılmaz A. Polymorphism of precore region of hepatitis B virus DNA among patients with chronic HBV infection in Turkey. Infection 1999; 27: 357–60.
105. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. Viral Hepatit Derg 2001; 1: 279–80.
106. Feistone SM, Unoura M, Kobashi K, Hattor N and Purcell RH. Detection of serum Hepatitis B DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. Proc Natl Acad Sci USA, 1989; 86: 312-316.

107. Tellier R, Buch J, Emerson SU, Miller RH and Purcell RH. Long PCR and its application to Hepatitis viruses: Amplification of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C virus genome, J Clin Microbiol 1996; 34: 3085-3091.
108. Urdea MS, Synthesis and charecterization of branched DNA (b DNA) for the direct and quantativ detection of CMV, HBV, HCV and HIV, Clin Chem 1989; 39: 725-726.
109. Badur S. Hepatit B virusu (HBV) moleküler biyoloji ve serolojik tanı, Viral Hepatit 94 2. Baskı (Ed:Kılıçturgay K)'de, İstanbul, Nobel tıp Kitapevleri; 1994: 65-90.
110. Mıstık R, Yılmaz E, Akalın H, Göral G. Bursa bölgesindeki hepatit B enfeksiyonundaki olağandışı serolojik profillerin prevalansı. Viral Hepatit Derg; 2000(1): 43-44.
111. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Mogavero AR, Filippini P, Piccinino F. HCV genotype and ‘ silent ‘ HBV coinfection : two main risk factors for a more severe liver disease. J Med Virol 2001; 64: 350-55.
112. Heper Y, Mıstık R, Özakın C, Töre O. Hepatit B virus markerleri ile HBV DNA ilişkisi: Bursa bölgesi sonuçları. Viral Hepatit Derg; 1999(2): 137-139.
113. Torberson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2(8): 479-86.
114. Hu K-Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. Journal of Viral Hepatitis 2002; 9: 243-257.
115. Değertekin H. Türkiyede HBV epidemiyoloji ve bulaşım yolları. Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri; 2003: 99-109.
116. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34: 1225–41.
117. Karna G, Cengiz AB. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19: 594-609.

118. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al: Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99(3): 805–10.
119. Dusheiko G: Hepatitis B, *Clinical Hepatology* 2nd ed, Bircher J, Benhamou JP, Mc Intyre N, Rizetto M, Rodes J, Oxford University Pres; 1999: 876–96.
120. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 232–241.
121. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 617–32.
122. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus:a prospective study of 22,070 men in Taiwan. *Lancet*, 1981; 2: 1129–1133.
123. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is the function of the secreted hepatitis Be antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 81: 6563–99.
124. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408–15.
125. Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (suppl): 20-24.
126. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 979–84.
127. Perillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009–22.
128. Lin H.H, et al: Natural course of patientes with chronic type B hepatitis following acute hepatitis delta virus superinfection. *Liver*; 1989 (3): 129-34.

129. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al: the epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992; 15: 211-5.
130. Didier S, Bismuth H, Benhamou J-P: Liver transplantation in cirrhosis due to hepatitis D virus infection. *J Hepatol* 1993; 17(suppl 3): 154-156.
131. Wu J-C, Chen T-Z, Huang Y-S, et al: Natural history of Hepatitis D Viral Superinfection: Significance of Viremia Detected by Polymerase Chain Reaction. *Gastroenterology* 1995; 108: 796-802.
132. Bzowej N, Lai C, Gane E, et al. Phase III comparison of telbivudine vs lamivudine in patients with chronic hepatitis B: efficacy, safety, and predictors of response at 1 year. *Gastroenterology*. 2006; 130: A-765.
133. Chang T, Shiffman ML, Tong M, et al. Durability of HBeAg seroconversion following adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB). *Gastroenterology*. 2006; 130: A-846.
134. Yim H, Hussain S, Wong S, et al. Evolution of multi-drug resistant HBV: implications on rescue therapy. *Gastroenterology*. 2006; 130: A-748. [Abstract #].
135. Hepatitis B. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book* 8th ed. 8th ed. CDC; 2004: 191-212.
136. CDC, Centers for Disease Control (monograph on CD-ROM). Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *MMWR*; 1991(40): 1-19.
137. Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Eng J Med*. 1995; 332: 444-451.
138. Toukan AU. Hepatitis B in the Middle East: aspects of epidemiology and liver disease after infection. *Gut* 1996; 38: 2-4.
139. [CDC. Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1986; 35: 231-3.](#)

140. Wells MA, Wittek AE, Epstein JS, et al. Inactivation and partition of human T-cell lymphotropic virus, type III, during ethanol fractionation of plasma. *Transfusion* 1986; 26: 210--3.
141. Mıstık R. Viral hepatitlerde temas sonrası immunoprolaksi. KLİNİK'99 (IX. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları) Kongresi Program ve Kongre Kitabı, 3-8 Ekim, Antalya; 1999: 105-106.
142. Christie IL, Summer D, Palmer SJ, Kenney A, Banatvala JE. Screening of pregnant women for evidence of current hepatitis B infection: selective or universal. *Health Trends* 1992; 24: 13–15.
143. Cozen W, Mascola L, Enguidanos R, Bauch s, Giles M, Paxton P, Henneman C, Finn M. Screening for HIV and hepatitis B virus in Los Angeles Country Prenatal Clinics a demonstration project. *J Acq Imm Defc Syn.* 1993; 6: 95–98
144. Grosheide PM, Wladimiroff JW, Heijtkink RA, Mazel JA. SW and the Dutch Study Group on prevention of neonatal hepatitis proposal for routine antenatal screening at 14 weeks for hepatitis B surface antigen. *BMJ* 1995; 311: 1197–1199.
145. Okun NB, Larke RP, Waters JR, Joffers MR. Success of a program of routine prenatal screening for hepatitis B surface antigen: the first two years. *Can Med Ass J* 1990; 143: 1318–1321.
146. Sweet LE, Brown MG, Lee SH, Liston RM, MacDonald MA, Forward KR. Hepatitis B prenatal screening survey, Nova Scotia 1990-91. *Can Toukan AU. Hepatitis B in the Middle East: aspects of epidemiology and liver disease after infection. Gut* 1996; 38: 2–4.
147. Francis D, Feeorino P, McDougat S, Warfield D, et al: The safety of the hepatitis B vaccine. Inactivation of the AIDS virüs during routine vaccine manufacture. *JAMA*, 1986; 256(7): 869–87.
148. McAleer WJ, Buynack EB, Naigetter RZ et al: Human hepatitis- B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; 307: 178–180.

149. Abraham P, Mishy FP, Bapat MR, Shaine G, Reddy GR, Prasad KSN, Ramana V. Evaluation of a new recombinant DNA hepatitis B vaccine (Shanvac-B). *Vaccine* 1999; 17: 1125-1129.
150. Lakshmi G, Reddy PS, Kumar KR, Bhavain NV, Dayanand M. Study of safety immunogenicity and seroconversion of a hepatitis B vaccine in malnourished children of India. *Vaccine* 2000; 18: 2009-14.
151. Kaur H, Main A. Seroprotection following Enivac-HB a recombinant hepatitis B vaccine. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 41.
152. Gill HH. Hepatitis B vaccines: current and new. In 'Hepatitis B in India: problems and prevention'. Sarin SK, Singal AK (eds) CBS publishers New Delhi. 1996: 115-122.
153. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990 (suppl): 69.
154. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *Am J Med Sci*: 1975; 270: 395-9
155. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the united states. *N Engl J Med* 1980; 303: 833-41.
156. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA et al. Post marketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination, experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 332-52.
157. McMohan BJ, Helminiak C, Wainwright RB et al. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons, *Am J Med* 1992; 92: 254-56.
158. Bucher B, Francioli P, Geudelin B, Fritzell B, Lavanchy D, Frei PC. Immunogenicity of a recombinant pre-S2-containing hepatitis B vaccine versus plasma-derived vaccine administered as a EK. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 212-217.
159. Zuckerman AJ. Developing new hepatitis B immunisation strategies. *Gut* 1996; 38: 60-62.

160. Temel Sağlık Hizmetleri G.M.Tarih:04.06.1998 Sayı:6856 Hepatit B ile ilgili.Genelge:<http://www.saglik.gov.tr/modules.php?name,Content&pa=sowpage&pid=67>.
161. Buzgan T. Sağlık Bakanlığı aşı uygulamaları. 41. Türk Pediatri Kongresi Kongre Kitabı, Ankara; 2005: 133-145.
162. Ukena T, Esber H, Bessette R, Parks T, Crocker B, Shaw FE, Jr. Site of injection and response to hepatitis B vaccine. N Engl J Med 1985; 313: 579-80.
163. [CDC. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. MMWR 1985; 34: 105-8.](#)
164. CDC, Centers for Disease Control (monograph on CD-ROM). Epidemiologic notes and reports inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B-United States, 1990–1991. MMWR Aug 23, 1991; 40(33): 569-572.
165. Roome AJ, Walsh SJ, Matthew LC, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in connecticut public safety personnel. JAMA; 1994(4): 24-27.
166. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec 2004; 79: 255--63.
167. Diez-Delgado J, Dal Re R, Llorente M, Gonzalez A, Lopez J. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell Bordetella pertussis components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. Vaccine 1997; 15: 1418-22.
168. Mittal SK, Rao S, Kumari S, Aggarwal V, Prakash C, Thirupuram S. Simultaneous administration of hepatitis B vaccine with other E.P.I. vaccines. Indian J Pediatr 1994; 61: 183-8.
169. Aristegui J, Muniz J, Perez LA, et al. Newborn universal immunisation against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous

administration of diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0, 2 and 6 months of age. *Vaccine* 1995; 13: 973-7.

- 170.** Giammanco G, Moiraghi A, Zotti C, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered according to two different primary vaccination schedules. *Vaccine* 1998; 16: 722-6.
- 171.** World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2004; 79: 255-63.
- 172.** Averhoff F, Mahoney F, Coleman P et al: Immunogenicity of hepatitis B vaccines-implications for persons at occupational risk of hepatitis B infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8.
- 173.** Boland GJ, De Gast GC, Italiender E, vander Reijden J, Van Hattum L. Long-term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Hepatology* 1995; 223- 25.
- 174.** Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in Yupik Eskimo population: results of a 10 year study *J Infect Dis* 1997; 175: 676-677.
- 175.** Egemen A, Akşit S, Kurugöl Z, Erensoy S, Bilgiç A, Akıllı M : Low -dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children. *Vaccine* 1998; 16: 1511-1515.
- 176.** Elavia AJ, Marfatia SP, Banker DD. Immunization of hospital personal with low-dose intradermal hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; 12: 87-90.
- 177.** Bryan JP, Sjogren MH, MacArthy P, Cox E, Legters LJ, Perine PL. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen after low-dose, intradermal hepatitis B immunization and response to a EK dose. *Vaccine* 1992; 10: 33-8.

- 178.** Coberly JS, Townsend T, Repke J, Fields H, Margolis H, Halsey NA. Suboptimal response following intradermal hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 1994; 12:984–7.
- 179.** Gürcan Ş, Aydın Ö, Mıstık R. Hepatit B aşılama sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2001(7): 383-384.
- 180.** Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, Halm U, Mossner J, Berr F. Decreased Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*; 2000(1): 230-234.
- 181.** A. Aziz, S. Aziz, D. S. Li, L. Murphy, N. Leone, M. Kennedy, S. Dhillon and D. H. Van Thiel. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 µg) in patients with chronic liver disease *Journal of Viral Hepatitis*; 2005(12): 1365-1393.
- 182.** Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, Wendling MJ, Vetter D, Nicolle M, Kempf-Durepaire G, Lang JM. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; (13): 1161–5.
- 183.** Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, Young MD. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequately responders to current vaccines. *Hepatology* 2001; 34: 798-802.
- 184.** Thakur V, Guptan R.C.; Basir S.F., Parvez M.K.; Sarin S.K.: Enhanced Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine in Exposed Family Contacts of Chronic Liver Disease Patients *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*; 33(8): 618 – 621
- 185.** Dynavax's HEPLISAV(TM) Hepatitis B Vaccine Shows Statistically Significant Efficacy In Phase 2/3 Clinical Trial) *PRNewswire-FirstCall*.
- 186.** Heijntink RA, Schneeberger PM, Postma B, Crombach W: Anti-HBs levels after hepatitis B immunisation depend on test reagents: routinely

determined 10 and 100 IU/l seroprotection levels unreliable. *Vaccine* 2002; 20: 2889-2905.

- 187.** Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *Journal of Clinical Virology* 34 Suppl 2; 2005: 14-19.
- 188.** Belloni C, Pistorio A, Tinelli C, Komakec J, Chirico G, Rovelli D, Gulminetti R, Comolli G, Orsolini P, Rondini G. Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study. *Vaccine* 2000(4); 18(14): 1307-1311.
- 189.** Sjogren M H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *American Journal of Medicine* 118(Suppl 10A); 2005: 34-39.
- 190.** Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS, Zanis CL, Parkinson AJ, Margolis HS. Evaluation of the response to a EK dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001; (28-29): 4081-5.
- 191.** Kane M, Banatvala J, D VILLA g ET AL (European Consensus group on hepatitis B immunity *Lancet* 2000; 355: 561-565.
- 192.** Playford EG, Hogan PG, Bansal AS, Harrison K, Drummond D, Looke DF, et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for health care workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(2): 87-90.
- 193.** Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(6):1204-11.
- 194.** Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Böcher WO, Gale PR, Löhr HF. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000; 31(2): 521-27.

195. Myong-Jin Kim et al. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine* 2003; 21: 1174-1179.
196. Cardell K, Fryden A, Normann B. Intradermal hepatitis B vaccination in health care workers. Response rate and experiences from vaccination in clinical practice. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 197-200.
197. Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993; 270: 2935-9.
198. Horowitz NM, Ershler WB, McKinney WP, et al. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose EK vaccine. *Ann Intern Med* 1988; 108: 185-9.
199. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, EK dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3A): 36-40.
200. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. *Ann Intern Med* 1986; 105: 356-60.
201. McCombs CC, Leggett A, Ramsey KM, et al. The association of HLA class II alleles defined by restriction fragment length polymorphisms with responsiveness to hepatitis B vaccine. *Vaccine Res* 1993; 2: 105-9.
202. McLean AA, Guess HA, Scolnick EM. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. *MMWR* 1985; 34: 105-8.
203. Bock HL, Kruppenbacker J, Sanger R, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2226-31.
204. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 vs. 40 µg Engerix-B vaccine in hepatitis B vaccine nonresponders. *Vaccine* 1997; 15: 353-6.
205. Bertino Jr JS, Tirrell P, Greenberg RN, et al. A comparative trial of Standard or high dose S subunit, pre-S1, and pre-S2 Particles for

- revaccination of healthy adult nonresponders. *J Infect Dis* 1997; 175: 678-81.
- 206.** Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325–329.
- 207.** Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999; 30: 1312-1317.
- 208.** Purcell RH. Hepatitis B virus mutants and efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 356: 769-770.
- 209.** François G, Kew M, Van Damme P, Mphahlele MJ, Meheus A: Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? *Vaccine* 2001; 10: 3789–3815.
- 210.** American Academy of Pediatrics. Thimerosal in vaccines: an interim report to clinicians. *AAP News* 1999; 15: 10-2.
- 211.** CDC. Implementation guidance for immunization grantees during the transition period to vaccines without thimerosal, July 14, 1999. Available at <http://www.cdc.gov/nip/news/thimerosal-guidance.html>. 3.09. 1999.
- 212.** Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A; Multiple Sclerosis and Hepatitis B Vaccine? Meeting report from a WHO / VHPB Meeting, Geneva, September 28-30, 1998. *Vaccine* (1999) 17, 20-21: 2473-2475.
- 213.** Sadovnick A.D., Scheifele D.W.; School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis, *Lancet* (2000), 355: 549-550.
- 214.** Halsey N.A., Duclos P., Van Damme P., Margolis H.; Hepatitis B Vaccine and Central Nervous System Demyelinating Diseases", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 23–24.
- 215.** CDC. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR* 1999; 48: 563-5.

216. Hilleman MR, McAleer WJ, Buynak EB, McLean AA. Quality and safety of human hepatitis B vaccine. *Dev Biol Stand* 1983; 54: 3–12.
217. CDC. Update: expanded availability of thimerosal preservative-free hepatitis B vaccine. *MMWR* 2000; 49: 642–651.
218. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13(suppl 1): 47-49.
219. Van Damme P, Vorsters A: Hepatitis B control in Europe by Universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002; 67: 433-439.
220. Kane MA, Brooks A :New immunization initiatives and progress toward the global control of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 465-469.
221. Mishra D, Dubeya V, Asthana A, Saraf D and Jaina N. Elastic liposomes mediated transcutaneous immunization against Hepatitis B. *Vaccine* Volume 24, Issue 22, 2006(5): 4847-4855.
222. Pol S. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 105-109.
223. Akbar SM, Kajino K, Tanimoto K, Kurose K, Masumoto T, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Placebo-controlled trial of vaccination with hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus transgenic mice. *J Hepatol* 1997; 26: 131-137.
224. Pol S, Couillin I, Michel ML, Driss F, Nalpas B, Carnot F, Berthelot P, Brechot C. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 228–233.
225. Fruttaldo L, Schettino G, Mongio F. Anti-HBV vaccination before therapy with interferon (IFN) in chronic B hepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 1: 197–201.
226. Onji M, Akbar SMF, Yamamoto K, Tada K, Michitaka K, Masumoto T, Horiike N. Vaccine therapy in murine hepatitis B virus carriers; prognostic importance of antigen presenting dendritic cells. *Hepatology*; 26 (Suppl): 223A.

- 227.** Csatory LK, Telegdy L, Gergely P, Bodey B, Bakacs T. . Preliminary report of a controlled trial of MTH-68/B virus vaccine treatment in acute B and C hepatitis: a phase II study. *Anticancer Res* 1998; 18: 1279–1282.
- 228.** Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Bartholomeuz R, et al. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 341-349.
- 229.** Livingstone BD, Crimi C, Grey H, Ishioka G, Chisari FV, Fikes J, Grey H, Chesnut RW, Sette A. The hepatitis B virus-specific CTL responses induced in humans by lipopeptide vaccination are comparable to those elicited by acute viral infection. *J Immunol* 1997; 159: 1383-1392.
- 230.** Akbar SM, Abe M, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Mechanism of action of vaccine therapy in murine hepatitis B virus carriers: vaccine-induced activation of antigen presenting dendritic cells. *J Hepatol* 1999 May; 30(5): 755-64.
- 231.** Bourguinea M.M, Fontaineb H, Bréchota C, Polb S and Michela M.L. .Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV Carriers. *Vaccine* Volume 24, Issue 2006(21–22): 4482–4489.
- 232.** Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N England J Med.* 2004;351:2832–2838.
- 233.** Hepatitis B virus vaccination for older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 699–703.
- 234.** Bennett RG, Powers DC, Remsburg RE, Scheve A, Clements ML. Hepatitis B virus vaccination for older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 699–703.
- 235.** Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7: 425—30.

236. Frcicioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Cam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 687–690.
237. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 623–625.
238. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine* 2002; 20(31-32): 3739-3743.
239. [Chiaromonte M](#), [Ngatchu T](#), [Majori S](#), [Baldo V](#), [Moschen ME](#), [Renzulli G](#), [Trivello R](#). Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in non-responders to primary immunization. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jun;30(6):601-609.
240. Desombere I, Willems A, Zeroux-Roels G. Respaue to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens* 1998;51: 593–604.
241. McMahon BJ, Bruden DB, Peterson KM, et al. Immunogenicity and duration of protection of hepatitis B vaccine: results of a 15 year follow-up. *Hepatology* 2000; 32(4): 379Apt. 2 of 2:379A.
242. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on EK vaccination. *Vaccine* 1996; 14(11): 1019–27.
243. [Mintai Z](#), [Kezhou L](#), [Lieming D](#), [Smego RA Jr](#). Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis*. 1993 Jan; 16(1): 165–7.
244. [Xu ZY](#), [Duan SC](#), [Margolis HS](#), et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis*. 1995 Jan;171(1): 54–60.

245. [Floreani A, Baldo V, Cristofolotti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, Trivello R.](#) Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*. 2004; 22(5–6): 607–10.
246. [Perera J, Perera B, Gamage S.](#) Seroconversion after hepatitis B vaccination in healthy young adults, and the effect of a dose. *Ceylon Med J*. 2002; 47(1): 6-8.
247. [Ayerbe MC, Perez-Rivilla A; ICOVAHB group.](#) Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(2):150–6.

1. Adınız, Soyadınız, Okul numaranız
2. Doğum Tarihiniz:
3. Cinsiyetiniz:
4. Boyunuz: Ağırlığınız: BKİ:
5. Sigara içiyormusunuz?
 - a. Evet b. Hayır
6. Alkol alıyor musunuz?
 - a. Evet b. Hayır
7. Diş tedavisi yaptırdınız mı? Evet ise Ne Zaman ?
 - a. Evet b. Hayır
8. Herhangi bir ameliyat geçirdiniz mi? (Evet ise Türü ve yılı)
 - a. Evet b. Hayır
9. Nerede ikamet ediyorsunuz?
 - a. Ailenizin yanında
 - b. Öğrenci arkadaşlarınızla evde
 - c. Yurtta
 - d. Diğer
10. Hangi sosyal güvenlik sistemine kayıtlısınız?
 - a. Emekli Sandığı
 - b. Bağ-Kur
 - c. SSK
 - d. TSK
 - e. E.Ü. Medikososyal
 - f. Diğer

11. Medeni durumunuz nedir?
- a. Bekar b. Evli c. Diğer
12. Hiç enjeksiyon yaptırdınız mı? (Damar içi veya kas içi)
- a. Evet b. Hayır
13. Size hiç kan verildi mi?
14. Dövmeniz var mı?
- a. Evet b. Hayır
15. Küpe, piercing ya da hızma için kulağınız ya da cildinize delik açıldı mı?
- a. Evet b. Hayır
16. Anne, baba, kardeş ya da ev arkadaşlarınızdan hepatit B enfeksiyonu geçiren var mı?
- a. Evet b. Hayır
17. Anne, baba, kardeş ya da arkadaşlarınızdan siroz olan var mı?
- a. Evet b. Hayır
18. Şimdiye kadar hiçbir sağlık kuruluşunda çalıştınız mı?
- a. Evet b. Hayır
19. Hepatit B aşısı yaptırdınız mı?
- a. Evet b. Hayır
20. Hepatit B enfeksiyonu açısından kendizin risk altında olduğunuzu düşünüyor musunuz?
- a. Evet b. Hayır c. Bilmiyorum
21. Hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?
- a. Evet b. Hayır c. Bilmiyorum

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gül Koç'un "Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Hepatit B Aşısı ile Sağlanan Serokonversiyon Düzeyleri ve İmmün Yanıtsızlıkla İlişkilendirilen Parametrelerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 14.09.2006

İmza :



Başkan : Prof.Dr. Hasan Basri Üstünbaş



Üye : Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroglu



Üye : Doç.Dr. Bülent Özçelik



Üye : Doç.Dr. Tayfun Turan



Üye : Yard.Doç.Dr. M. Mümtaz Maziçioğlu

