

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RİSK ALTINDAKİ SAĞLIK PERSONELİNİN HEPATİT B  
VİRUS İNFEKSİYONUNA KARŞI BAĞIŞIKLANMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Gülay BÖREKÇİ**

**Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf ÖZBAL**

**KAYSERİ — 1990**

## ŞEKİL VE TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Hepatit B Virusu Antijenlerinin Yapısı .....	5
Şekil 2a : Akut B Tipi Hepatitde Serolojik Göstergeler .....	9
Şekil 2b : Kronik B Tipi Hepatitde Serolojik Göstergeler .....	11
Tablo I : Aşılması Düşünülen Kişinin Seçimi .....	23
Tablo II : HBV'na Ait Pozitif Serolojik Göstergelerin Mesleklere Göre Dağılımı .....	25
Tablo III : Pozitif HBV Serolojik Göstergelerin Riskli Ünitelere Göre Dağılımı .....	26
Tablo IV : Risk Altındaki Personelde Saptanan Pozitif Serolojik Göstergelerin Birbirleriyle İlişkileri .....	26
Tablo V : 170 Sağlık Personelinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Birlikte Pozitif Olan Serolojik Göstergelerin Dağılımları .....	27
Tablo VI : Plasma Kökenli Hevac-B ve Maya Kökenli Engerix-B Aşıları İle Aşıl原因an Kişilerde Serokonversiyon ve Ulaşılan Anti-HBs Titreleleri .....	29
Tablo VII : Toplam 44 Kişide Uygulanan Hevac-B İle Engerix-B Aşılarının İmmunizasyon Sağlaması Yönünden Karşılaştırılması .....	30
Tablo VIII : Dünyanın Değişik Coğrafi Bölgelerinde HBsAg Prevelansı ve Taşıyanlık Oranları .....	33
Tablo IX : Kan Donörleri, Hastane Personeli ve Normal Gruplarda Yapılan Bazı Araştırmalar ve Saptanan(HBsAg) Pozitifliği .....	34

## GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV), hepatotrop bir DNA virusu olup, akut ve kronik karaciğer hastalığının yanında karaciğer sirozu, fulminant hepatit ve primer hepatoselüler karsinomaya neden olmaktadır(24,72,76).

Virus, insandan insana başta kan ve kan ürünleri olmak üzere bütün vücut sıvılarıyla horizontal olarak bulaşmakta, hastalık ve taşıyıcılık insidensi oldukça yüksek bulunmaktadır(19,24,51,86,93). Bu nedenle, HBV enfeksiyonu ile karşı karşıya olan risk altındaki grupların korunması ve enfeksiyona duyarlı olanların aşılınması gerektiği bildirilmektedir (23,56,93,94).

Bu amaçla Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde görevli risk altındaki sağlık personelinde aşı uygulama endikasyonu olanlarda immunizasyon ve immunizasyon sonucu araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

### VİRAL HEPATİT'İN TARİHÇESİ

Viral hepatit, hepatotrop virusların karaciğere yerleşerek hepatositlerde oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan ve hepatoselüler yetmezlik belirtileriyle karakterize olan bir hastalıktır. Bu hastalık tarihin her döneminde önemini koruyan hastalıklardan biri olup, etkenlerinin akut/kronik ve fulminant hepatitlerden başka siroz ve karaciğer kanserine neden oluşlarının anlaşılmasıyla da son yılların en çok araştırma konularının başında yer almaktadır. Hipokrat zamanından beri bilinmekte olan bulaşıcı sarılığa, değişik zamanlarda kataral sarılık, epidemik sarılık, postvaksinal sarılık, transfüzyon sarılığı, infeksiyöz ve serum hepatiti gibi adlar verilmiştir(34,44,89). Ancak,eti-yolojisi ve epidemiyolojik karakteri viroloji ve elektron mikroskopisindeki gelişmeler sonucunda son 20-25 yıldan beri öğrenilmiştir.

Önceleri hepatitli hastaların koledokunda mukuslu yapıların görülmesiyle hastalığa kataral sarılık denilerek etiolojide yanlış bir anlama yaratılmışsa da, 1940'lı yıllarda aspirasyon biopsilerin yapılmaya başlamasından sonra hastalığın obstrüktif bir olay olmadığı, hakiki bir enflamatuvar hastalık olduğu anlaşılmıştır. Harplerde ve kalabalık insan toplumu içinde hızla yayıldığı bildirilen epidemik sarılık, özellikle 1939-1945 yılları arasında diabet, venerial hastalık ve romatoloji kliniklerinde sıklıkla rastlanmış, şiringaların iyi sterilize edilmemesiyle bu epidemilerin görülmesi arasında ilişki olduğu iddia edilmiştir(44). ABD'de II.Dünya Harbi'nde aşılama ve kan nakillerinden sonra görülen sarılık olguları "serum hepatit" üzerinde ilk çalışmaları oluşturmuş, daha sonraki yıllarda fekal-oral yolla bulaşabilen infeksiyöz hepatit ve kan serumlarıyla bulaşabilen serum hepatiti olmak üzere iki tip viral sarılık belirlenmiştir(89). Krugman ve ark.tarafından da 1967 yılında kesin ayırımı yapılmıştır(34).

Viral hepatit hakkında en büyük gelişme 1965 yılında Blumberg ve ark.'nın(8) bir Avustralya'lı kanından tesadüfen buldukları Avustralya antijenini (Au) tanımlamasıyla olmuştur. Dane ve ark(17) tarafından ise Au pozitif olan serumlarda elektron mikroskobu ile virus partikülleri görülmüş ve bu partiküllere "Dane partikülü" adı verilmiştir. Almedia ve ark.(2) 1971'de, Dane cisimciklerine deterjan ilave ederek immun elektron mikroskobunda, yüzeyde bir madde ve merkezde yuvarlak bir kısım (kor) ayırmasıyla, yüzey partiküllerinin Avustralya antijenin kendisi olduğu anlaşılmıştır.

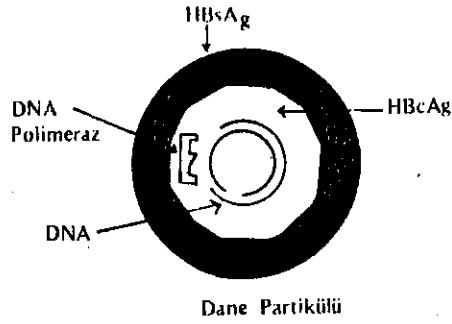
Akut viral hepatit (AVH) etiyolojisinde çoğu kez viruslar, daha az oranda ise diğer mikroorganizmalar, bakteriler ve parazitler rol alırlar (3,13,53). Çocuk ve erişkinlerde viral hepatitlerin en sık rastlanan şekilleri hepatit A, hepatit B ve hepatit B'nin stallit virusu olan Delta virus hepatitidir(24,49). Bunların dışında kalanlar Non A-Non B (NANB) hepatiti olarak bilinmektedir(20,28). Herpes simpleks, varicella-zoster, sitomegalovirus, Epstein-Barr virusu, koksaki virusları, sarı humna ve kızamıkçık viruslarıyla oluşan infeksiyonların bir komplikasyonu olarak da hepatit görülebilmektedir(9).

### HEPATİT B VİRUSUNUN VİROLOJİSİ

Hepatit B virusu, hepadnaviridae ailesinde yer almaktadır(72). Bu ailede insan HBV'dan başka Kuzey Amerika dağ sıçanı, yer sincabı ve Pekin ördeği hepatit virusları bulunmaktadır(38,40,45). Bu ailedeki virusların genomlarında DNA bulunması ve replikasyonun hepatositler içinde olması nedeniyle bu gruba "hepadnaviridae" adı verilmiştir. Hepadnavirusların morfolojileri, viral antijenlerinin çoğalması, DNA polimeraz aktivitesi, farklı DNA yapısı ve replikasyon dönemleri birbirlerine benzer(33,72). İnsanda infeksiyona yol açan tek hepadnavirus HBV'dir ve Hepadnavirus I olarak adlandırılmıştır(32,42).

Dane partikülleri (virion), elektron mikroskobu ile kan serumunda 42 nm çapında yuvarlak yapılar şeklinde görülürler. Hastalığın aktif bulaşı bu virionla olmaktadır. Partikülün 27 nm çapında nükleokapsidini oluşturan kor antijeni (HBcAg), bunun içinde yer alan HBV e antijeni (HBeAg) ve kor'u çevreleyen 7 nm çapında bir dış kılıf antijeni olan HBsAg bulunur. Dane partikülün genomunu bir molekül çember şeklinde

3200 nükleotid tabandan yapılmış DNA oluşturmaktadır. Bu DNA zincirinden uzun olanı kesikli, kısa zincirinde tamamlanmamış bir bölgesi vardır(30, 62,72,74,83) (Şekil 1).



Şekil 1. Hepatit B virusu ve Antijenlerinin Yapısı(30)

Bir kişide HBV ile oluşmuş infeksiyonun varlığı; infeksiyöz virus partiküllerinin gösterilmesi ile belirlendiği gibi, tamamlanmamış virus partikülleri diyebileceğimiz HBsAg, DNA polimeraz veya HBV-DNA varlığı ile de belirlenmektedir. Ayrıca insan serumunda immunojen olan 20 nm çapında yuvarlak ve tübüler partiküller de bulunmaktadır. İnfeksiyöz olmayan bu tamamlanmamış partiküller, serumda yapısı tam olan HBV partiküllerinden  $10^6$  kat daha fazla bulunurlar. Serumda gösterilebilen HBsAg'nin büyük kısmı bu tamamlanmamış partiküllerdir. HBsAg pozitif serumların  $10^{-7}$ - $10^{-8}$  sulandırılmaları insan ve şempanzeleri infekte edebildiği halde, bazı portörler tamamlanmamış HBsAg taşıdıkları için sulandırmadan bile serumları infekte edememektedir(30). Dane partikülü yüzeyinde, filamentöz ve tübüler partiküllerde yer alan HBsAg, biyokimyasal olarak aynı olup protein, karbonhidrat ve lipitden oluşmaktadır. İmmün diffüzyon ve immün elektroforez yöntemleriyle antijenin homojen bir yapıda olmadığı ve alt

tik bölge bulunmaktadır(46,82,83). S geni 226 amino asitten oluşan hem glikosilasyona uğramış 27.000 dalton MA'da, hem de glikosilasyona uğramamış 24.000 dalton MA'da bir protein olan HBsAg'yi kodlamaktadır. S geninin önünde Pre S1, Pre S2 ve tüm olarak Pre S adı verilen 2 başlangıç kodonu vardır. Eğer HBsAg Pre S1, Pre S2'yi içeren ilk başlangıç kodonundan itibaren kodlanacak olursa, 400 amino asitten oluşan 39.000 dalton MA'da HBsAg sentezlenir. Glikosilasyona uğramış şekil 42.000 dalton MA'dadır. Eğer HBsAg'nin sentezi Pre S2 ve S içeren ikinci başlangıç kodonundan itibaren kodlanacak olursa 281 amino asitten oluşan, 33.000 dalton MA'da HBsAg sentezlenmektedir(27,47). Pre S2 kümelenmiş insan proteinlerine, özellikle insan serum albümine bağlanır. Pre S2 tarafından kodlanan HBsAg'nin bu bölgesine polimerize human serum albümin (pHSA) reseptörü denilmekte ve HBsAg üzerinde yer alan bu reseptör aracılığı ile hepatositlere girdiği hipotezi ileri sürülmektedir. Dane partikülleri üzerinde Pre S2 pHSA'in bağlanma aktivitesinin insan ve maymunlar için spesifik oluşu bu hipotezi destekleyen verilerdir(30). Böylece, HBV partiküllerinde yer alan bu pHSA reseptör aktivitesi, HBV enfeksiyonun türe ve organa özgü oluşumu açıklamaktadır. Pre S bölgesinin bir diğer özelliği, proteolitik ve kimyasal inaktivasyona çok duyarlı olması nedeniyle aşı hazırlanmasında yararlanılmaktadır(30,47,57). Bu inaktivasyon işlemi, Pre S proteinini harap ettiğinden HBsAg preparatlarının immünojeniteleri de bozulabilir. Aşılarda bu Pre S bölgesinin olup olmamasının immünojeniteyi ve etkinliğini azaltıp azaltmadığı araştırma safhasındadır. Bu nedenle aşı üretimi sırasında rekombinant HBsAg oluşturmak için klonlanan HBV DNA molekülüne Pre S bölgesini dahil etmek önemlidir(48,83). İkinci gen 183-214 amino asit içeren bir proteini,



HBcAg'yi kodlayan C genidir. Bu C geni HBeAg'yi kodlayan bölgeyi de içerir(55,83). Üçüncü gen bölgesi olan P geni diğer üç genin üzerini kaplayan uzun bir dizidir. Ancak kodladığı protein bilinmemektedir. Son gen olan X geni ise kısadır. Kodladığı protein ve fonksiyonu henüz tanımlanamamıştır(30,46).

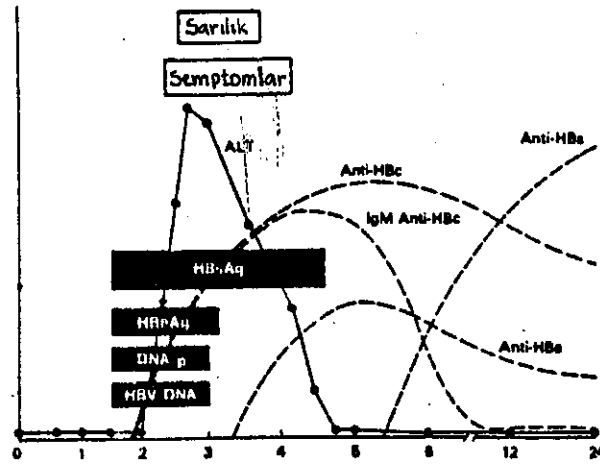
HBV doku kültürü sistemlerinde üretilememiştir. Hepatositlerde çoğalabilen hepadnavirusların DNA'sı RNA yolundan replike olmaktadır. Viriionun DNA'sı hücreye girince serbest kalmakta ve kısa zincirdeki tamamlanmamış ara bölge ve uzun zincirdeki kesik kısım DNA polimeraz reaksiyonu ile onarılmaktadır. Meydana gelen çift zincirli, kovalan kapalı sirküler DNA'nın transkripsiyonuyla artı zincir RNA oluşur. HBV RNA molekülleri viral proteinlerin (HBsAg, HBcAg ve DNA polimeraz) sentezi için yönlendirilir. Ayrıca HBcAg partiküllerine girerek HBV'nun DNA replikasyonunu başlatır. HBV DNA replikasyonu revers transkriptaz aktivitesi sayesinde gerçekleşir. Bu enzim kor içindeki artı RNA zincirinden eksi DNA molekülünü sentezler. Bu ters transkripsiyon, RNA (+) : DNA (-) hibrid moleküllü oluşumuna neden olur. Bundan sonra negatif DNA zincirinden pozitif DNA zinciri oluşur ve kalan RNA ise yok olur. Olgunlaşmış kısmen çift zincirli DNA moleküllü bulunan HBcAg partikülü HBsAg ile kaplanır ve hepatositten atılırlar(73,83). HBV direkt olarak sitopatik etkili değildir. İnfekte hepatositlerde lizis, virusa karşı gelişen konağın immün yanıtı ile oluşmaktadır.

HBV; etere, aside (pH:2.4' 6 saat), ısıya (98 °C'ye 1 dakika, 60 °C'ye 10 saat) ve çok kez dondurulup çözülmeye dayanıklıdır. Bu virus hipokloridde 10 dakikada, % 0.1-2.0 gluteraldehidin sudaki % 0.1-2.0 çözeltisi

ve sporisidin (pH:7.9) ile % 70 isopropil ve % 80 etil alkol ile 2 dakika inaktive olmaktadır. HBsAg, plasmanın ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole (UV) ile ışınlanmasıyla harap olmaz ve viral infeksiyözite kaybolmaz. HBV infektivitesini 30-32 °C'de 6 ay, -20 °C'de 15 yıl, kurutulmuşsa 25 °C'de 1 hafta korumaktadır. HBV ile kirlenmiş cisimlere; 10 dakika kaynatma veya otoklav (121 °C'de 15 dakika) veya kuru ısıda (170 °C'de 30 dakika) sterilizasyon veya etilen oksit, % 2 gluteraldehid, Sodyum hipoklorid gibi kimyasal maddeler uygulanmaktadır(43).

### HEPATİT B'NİN SEROLOJİSİ

HBV ile oluşan hepatit infeksiyonun serolojik göstergeleri genelde; akut/kronik hepatit tanımı ve hepatit bağışıklığını araştırmak amacıyla kan serumlarında ELISA yöntemiyle çalışılmaktadır. HBsAg, HBeAg, HBV-DNA (hibridizasyon yöntemiyle gösterilebilen) DNA polimeraz, Pre S antijenleriyle Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc antikoru gibi değişik serum göstergeleri vardır (Şekil 2a).



Şekil 2a. Akut B Tipi Hepatitde Serolojik Göstergeler(30)

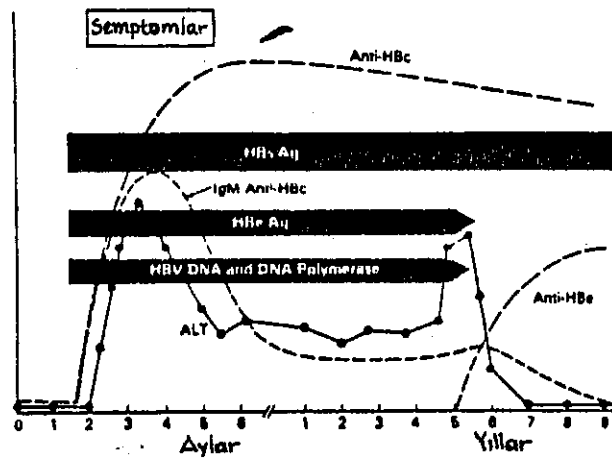
HBV inkübasyon dönemi 1-6 ay arasında değişmekte ve bu erken viral replikasyon döneminde HBsAg, HBeAg, HBV-DNA ve DNA polimeraz belirlemektedir(30,64). HBV-DNA, DNA polimeraz ve HBeAg virus replikasyonunun en iyi göstergeleridir. HBV ile temastan 1-2 hafta en geç 11-12 hafta sonra HBsAg tayin edilebilir. Genelde parenteral temastan 6-30 gün, oral alımdan 36-60 gün sonra HBsAg görülmekte ve HBsAg pozitifleştikten ortalama 4 hafta sonra da klinik hepatit tablosu ortaya çıkmaktadır. Klinik başlamasıyla HBeAg, DNA polimeraz ve virus DNA'sı klinik geliştiğinde ise HBsAg negatifleşmektedir(1,84). Akut veya kronik hepatit de HBsAg düzeyi serumda 200-500 µg/ml'ye çıkabilir, bu değerler  $10^{13}$ - $10^{14}$  HBsAg partikülü/ml bulunduğunu gösterir. Buna karşılık infeksiyöz HBV partiküllerinin sayısı nadiren  $10^8$  partikül/ml'den fazladır. HBeAg'nin 10 haftadan uzun kalması persistan infeksiyonu gösterir ve HBV'nin çoğalmasını, infeksiyonun bulaşıcı olduğunu gösterme açısından önemlidir. HBeAg serumda bulunmaz ancak karaciğer dokusu biopsilerinde immün flöresan yöntemiyle gösterilebilir(29,30).

Hastalığın başlangıcında oluşmaya başlayan ilk antikor Anti-HBc, sarılık döneminde daima vardır ve iki sınıftan antikor cevabı içerir(41). Bunlardan ömür boyu kalıcı olan Anti-HBc IgG, geçirilmiş B tipi AVH'in en iyi göstergesidir, diğeri Anti-HBc IgM ise 3-12 ay kadar devam eder, sonra kaybolur. B tipi AVH'de tanı koydurucu olan bu antikorlar son derece önemlidir. HBeAg'nin serumda kaybolmasından sonra ortaya çıkan Anti-HBe ise ikinci oluşan antikordur ve bir kaç ay veya yılda kaybolur(84). Anti-HBs; HBsAg kaybolduktan sonra iyileşme döneminde görülmektedir. Hastalığı geçirenlerin % 5-15'inde Anti-HBs oluşmayabilmektedir(30). HBsAg'nin kayboluşu ve Anti-HBs'nin çıkışı arasında bir "pencere" peri-

yodu söz konusudur. Sadece HBsAg tayiniyle bu fazın gözden kaçabileceği nedeniyle Anti-HBc IgM'in bakılması oldukça önemlidir(6,37,50,67).

HBsAg pozitif, transaminazları yüksek olan B tipi hepatitli hastaların erken iyileşme dönemlerinde HBV DNA'sında Pre S bölgesi tarafından kodlanan pHSA'a karşı antikolar bulunmuştur(48). Ayrıca, HBV infeksiyonunu perinatal olarak bebeğe bulaştıran HBeAg'si negatif olan annelerde pHSA reseptör aktivitesi, HBeAg'si negatif olup bebeğine HBV infeksiyonunu bulaştırmayan annelerden yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak, pHSA reseptör aktivitesinin infektiviteyi, HBeAg'den daha duyarlı bir şekilde gösterdiği ileri sürülmüştür(66).

Akut B tipi hepatit geçiren kişide, HBsAg 6 ay içinde kaybolmaz ise kronikleşmeden bahsedilir (Şekil 2b). Kronik hepatit B infeksiyonunda; replikatif fazda HBeAg pozitif, non-replikatif fazda ise HBeAg negatif olmak üzere iki dönem vardır. Genelde replikatif faz kronik hepatitte, non-replikatif faz da asemptomatik taşıyıcılarda görülmektedir. Fakat bu kesin bir ayırım değildir(12,30,51,64,84).



Şekil 2b. Kronik B Tipi Hepatitde Serolojik Göstergeler(30)

## HEPATİT B VİRUSUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ, KORUNMA VE İMMÜNİZASYONU

Yaş, mevsim ve coğrafi bölge ayırımı olmadan infeksiyonlarına sıklıkla rastlanılan HBV'nun asıl rezervuarı hepatitli hastalarla kronik taşıyıcı insanlardır. İnfekte insanlar çoğu kez asemptomatik olarak virusu uzun yıllar kanlarında taşırlar(76,84). Kan ve kan ürünleri başlıca HBV'nun bulaşma kaynağıdır ve insandan insana en sık parenteral, cinsel temas ve perinatal olarak geçiş olmaktadır. Virus ve bazı antijenleri semen, tükürük, vaginal salgı, ter, idrar, dışkı, beyin omurilik sıvısı ve göz yaşı gibi bütün vücut sıvılarında bulunmaktadır. Annelerden bebeğe geçiş plasenta yoluyla, anne kanının yutulmasıyla veya anne sütüyle olmaktadır. Doktorlar, hemşireler, hemodiyaliz, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde çalışanlar, hastalarla yakın temasta bulunanlar ile kan ve diğer vücut salgı örnekleriyle uğraşan laboratuvar personeli;hemodiyaliz hastaları ve hemofili gibi sık kan transfüzyonu yapılan hastalar; homoseksüeller; hayat kadınları; zorunlu olarak kontrol altında tutulanlar (tutuklular, askerler); taşıyıcı annelerin bebekleri ve ilaç bağımlıları hastalığa yakalanma ve bulaştırmada risk gruplarını oluşturmaktadırlar (53,56,77).

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerin % 2-20'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur(24,53,76,93). Dünyada 200 milyondan fazla insanın bu virusla ilgili olduğu ve toplum sağlığında önemli bir yeri bulunduğu bilinmektedir. Virus yılda yaklaşık 2 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Sosyo-ekonomik yönden yetersiz koşullarda yaşayanlarda bulaşın yüksek olması, konuyu toplumsal açıdan önemli kılmaktadır.

Hastalığın spesifik ve etkili bir tedavisi olmadığından koruyucu önlemler ve aşı uygulamaları hastalıkla mücadelenin esasını teşkil etmektedir. Aşılanacak kişilerin serumunda önce Anti-HBc aranmalıdır. Eğer negatifse, serumda HBsAg ile Anti-HBs bakılmalı ve hepsi negatif olan duyarlı kişiler aşılanmalıdır(36,56,58,78). Hepatit B aşısının hazırlanmasında Krugman öncülük ederek, HBsAg antijenin HBV'na karşı aşı materyali olabileceğini bildirmiştir(35). ABD'de 1968 yılında aşı çalışmalarına başlanmışsa da aşının çok daha mükemmel ve emin şekli pastör ve Merck laboratuvarlarında hazırlanmış ve bir çok ülkede geniş kullanma alanı bulmuştur. HBsAg dışındaki maddeler tamamen uzaklaştırılarak elde edilen insan plasma kökenli aşılar, birinci jenerasyonu oluşturmaktadır (69). Bu aşılar da bulunan saflaştırılmış HBsAg ile "a" determinantlarına karşı antikor oluşurken, HBcAg ile HBeAg antijenlerine karşı antikor oluşmamaktadır(77). Pastör enstitüsü tarafından semptom vermeyen ve HBeAg taşımayan HBsAg portörlerinden hazırlanan birinci jenerasyon Hevac-B aşısı 1979 yılından beri kullanılmaktadır. Aşılama işleminde her doz 5 mcg olmak üzere birer ay ara ile 3 doz verilir ve rapel doz, son şırıngadan bir yıl sonra ve her 5 yılda bir yapılır. Bu aşı deri altına şırınga edilmektedir (14). Merck laboratuvarı tarafından HBeAg negatif ve pozitif plasmadan yararlanarak imal edilen ve 1980'den bu yana uygulanmakta olan plasma kökenli ikinci aşı preparatı Heptavax-B'dir. Aşılama işleminde 0, 1 ve 6 aylarda üç doz halinde 20 mcg HBsAg proteini kullanılır. Aşı yenidoğanlara, çocuklara ve yetişkinlere emniyetle verilebilir ve yüksek derecede antijeniktir. Aşının HBV'na karşı yüksek derecede koruyucu olduğu gözlenmiştir. Deri altına giden aşı iyi sonuç vermediği halde, kas içi dozunun 1/10'u deri içine verilmesi halinde olumlu

sonuç alındığı bildirilmiştir(58,77,78,87).

Son zamanlarda, Pre S proteinine karşı oluşan antikorların HBV enfeksiyonundan koruduğu bildirilmektedir. Heptavax gibi pre-Sproteini içermeyen, sadece Anti-HBs oluşturan aşılar da belirli düzeyde koruyucudur. Pre S proteinine karşı oluşan antikorlar korunma için gerekli değilse bile, bu proteinle bağışıklama antikor cevabı hızını veya erişilen antikor düzeyini artırmaktadır. Hevac-B pastör aşısı Pre S proteinlerini de içermektedir(47,93).

Uygun HBsAg pozitif plazma kaynaklarının sınırlı olması, insan plasmasından güvenli aşı yapımı için fazla dikkat gösterme gerekliliği çok pahalıya mal olması HBV aşı yapımında yeni yöntemlerin araştırılmasına ve ikinci jenerasyon aşıların bulunmasına yol açmıştır(57). HBsAg oluşturan hepatoma hücre dizileri, rekombiant DNA teknolojisi yoluyla HBsAg sentezleyen çiçek aşısı virusu veya maya hücre dizileri kullanmak ve HBsAg'nin antijenik bölgelerini taklit eden peptidler sentetize şeklinde üç türlü çalışma düşünülmüştür(57,68,69,71,93). Hepatoma hücre dizilerinden hazırlanan aşının güvenilirliği üzerindeki şüpheli düşüncelerin bulunmasıyla insanda fazla denenmemiştir. Sentetik peptid aşıları da düşük immünojenite göstermeleri nedeniyle başarıya ulaşamamıştır. HBsAg'nin geni çiçek aşısı virusu DNA'sına eklenerek hazırlanan aşı, eldesinin kolaylığa ve çok ucuza mal olması gibi avantajları vardır. Ancak, önceden çiçek aşısı yapılan insanlardaki immün yanıtı ve etkinliği henüz çözümlenmemiştir(68).

Moleküler genetik çalışmalarıyla, adw alt tip HBsAg'i kodlayan gen elde edilerek *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerine kodlanmıştır. Bol

miktarda kültürlerde üretilen maya hücrelerin parçalanmasıyla serbest kalan HBsAg proteinleri bir seri fiziksel, kimyasal işlemlerle saflaştırılarak elde edilmiştir(21,92,93). Bu şekilde hazırlanan aşının, insan kanı ve kan ürünleriyle bulaşabilen hastalıkları taşıma tehlikesi yoktur ve diğer alt HBsAg tiplerine de aynı şekilde bağışıklık sağlamaktadır. Aşı deltoid kas içine uygulanır, damar içi ve deri içine uygulanmaz. Kanama eğilimi olan kişilere deri altına verilebilir. Aşı üç doz halinde 0, 1 ve 6.aylarda 10 yaşına kadar çocuklara 0.5 ml, erişkinlere 1 ml şırınga edilir(31).

Aşıların hazırlanması, antikor cevabı ve güvenilirlik açısından birbirlerinden üstünlükleri yoktur. Ancak aşının tatbik edildiği vücut bölgesi açısından ayrıcalık göstermektedir. Aşılama sonunda Anti-HBs görülmesi aşılama olmanın bir göstergesidir(18,21,31,90).

Aşıların emniyetli ve HBV'na karşı yüksek derecede koruyucu etkisi, geniş araştırmaların olumlu sonuçlarıyla anlaşılmıştır. Aşılama sonrası hemen sonra veya erken dönemlerde görülen yan etkiler genellikle aşı ile ilişkili bulunmamış, 9 yıldan beri dünyada üç milyondan fazla aşılama olmuş kişilerde istenmeyen bir reaksiyonla karşılaşılmaştır. HBsAg ile dolaşımında bulunan Anti-HBs karşılaştırıldıklarında arthus reaksiyonu ve aşının saflaştırılması sırasında kalabilen serum proteinleri antijenik determinantlarına bağlı immünolojik tehlike gösterilememiştir(90). HBV aşılarında DNA bulunması tehlikeli olabileceğinden, DNA'nın uzaklaştırılması düşünülmüşse de hazırlanan aşılarında DNA polimeraz gösterilememiş ve serbest viral DNA varlığına bağlı onkojen tehlike bulunmamıştır. Plasmadan elde edilen aşıların imalatı sırasında uygulanan işlemlerin Human



Immuno Deficiency Virus (HIV)'nu inaktive ettiği ve aşıda bu virusa ait nükleik asitin bulunmadığı gösterilmiştir. Aşılamaların 5 yıla yakın izleme sonucunda HIV antikorları bulunmadığından AIDS tehlikesinin olmadığı belirlenmiştir(54,70).

## DİĞER VİRAL HEPATİT ETKENLERİ

### HEPATİT A VİRUSU

HBV'nun 1970'li yıllarda gösterilmesinden 3 yıl sonra da Finstone tarafından Hepatit A virusu (HAV) bulunmuştur. HBV ile aralarında çapraz reaksiyon vermeyen HAV, RNA içeren Picornaviridae ailesi enterovirus cinsi içinde, enterovirus serotip 72 adı ile yer almaktadır(42). HAV, HBV'na göre daha basit yapıda, 27 nm çapında kılıfsız, ikosahedral simetrik bir virustur. HAV ısıya dirençli oluşuyla diğer picornaviruslardan ayrılmaktadır. Etere, ısıya (60 'de 1 saat), asitlere (pH:2.4) dirençli olan bu virus; otoklavda, kuru ısıda, kaynayan suda, UV ile ışınlamada, formaldehid, klor ve sodyum hipoklorid gibi kimyasal dezenfektanlarla inaktive olurlar. Doku kültürlerinde üretilebilen bu virus sitopatik etki yapmaz ve hücrenin sitoplazmasında çoğalır. Genomları poliyomiyelit virusuna benzer yapıdadır ve kendisi mRNA görevi yaparak proteinlerini sentezler(81). Fekal-oral yolla bulaşan virus, infekte kişilerin dışkılarıyla belirli bir dönemde atılır. HAV ile viremi geçici ve kısa sürelidir. Persistan olma eğilimi göstermez. Taşıyıcılık, perinatal ve transplasental geçiş söz konusu değildir. Bu antijenin dışkıda saptandığı dönem fekal-oral bulaşmanın olduğu dönemdir. HAV geç inkübasyon döneminde, hastalığın klinik tablosu başlamadan önceki 2-3 haftada dışkıda bulunur. Klinik tablo ortaya çıktığında hızla azalır. Virus,has-

talığın preikterik döneminde çevreye yayılır, sarılık görüldükten bir hafta sonra genelde bulaşıcı değildir. Bu nedenle de HAV'nun dışkıda saptanmasının tanıda değeri yoktur. Virusu taşıyan dışkı ile kirlenen su, süt, gıda epidemilere yol açabilir(43).

A tipi hepatit, HAV'na karşı gelişen Anti-HAV IgM ile tanımlanır. Anti-HAV IgM klinik bulgular başladığı andan itibaren kanda saptanır, 3-6 ay kalır. Bir hafta sonra ortaya çıkan Anti-HAV IgG ise ömür boyu kanda bulunur ve geçirilmiş infeksiyonu göstermektedir(81).

#### DELTA VİRUSU

Delta virusu veya hepatit D virusu (HDV) olarak isimlendirilen hepatit etkenine ait ilk bulgular 1977 yılında İtalya'da Rizzetto ve ark. tarafından bildirilmiştir(61). HDV, HBsAg taşıyıcılarında ağır klinik tabloya yol açan akut veya kronik hepatitden sorumlu, mutlak patojen özelliğe sahip bir RNA virusudur. Küçük RNA viruslarının nükleik asidinin 1/4'ü kadar büyüklükte, tek zincirli bitki viruslarında rastlanılan özellikte RNA içermektedir. HBV DNA'sı ile bu virus homoloji göstermektedir. Virus partiküllerinin iç kısmında delta antijeni ve genomu, dışında ise HBsAg kılıfından ibaret hibrid partikülleri vardır(60). İnsanlarda görülen delta infeksiyonları, aslında HBV ile HDV'nun birlikte rol oynadıkları ko-infeksiyonlardır. Kronik HBV taşıyıcılarda varolan HBV viremi nedeniyle, fazla miktarda HDV replike olarak önce karaciğerde sonra serumda antijenemi meydana gelmektedir.

Delta infeksiyonlarının akut veya kronik seyretmesine bağlı olarak farklı serolojik göstergelerden yararlanılır. Akut delta antijeni beli-

rir, hemen sonra kısıtlı bir süre içinde kanda antijen bulunur. Ancak antijeneminin klinik belirtilerden hemen önce meydana gelmesi ve süratle kaybolması antijen aramanın tanıdaki değerini azaltmaktadır. Eğer antijenemi bir çok akut delta infeksiyonunda görüldüğü şekliyle kısa süreli olursa, sadece IgM'lerden oluşan zayıf bir antikor yanıtı ortaya çıkmaktadır. Eğer antijenemi uzun sürer ise önce IgM, sonra IgG antikor yanıtı gözlenir. Kronik delta infeksiyonlarında ise antijen karaciğerde uzun süre vardır. Serumdaki antijen düzeyi başlangıçta çok yüksektir; serokonversiyonu takiben düşük oranda antijenemi devam eder. Akut infeksiyonda Anti-HD IgM, kroniklerde Anti-HD IgG antikorları yüksek titrelerde infeksiyon süresince vardır. HDV, HBV'na benzer biçimde kan, kan ürünleri ve cinsel ilişkiyle bulaşmaktadır. Anneden bebeğe vertikal geçiş olasılığı fazladır(4).

### NON A, NON B HEPATİT VİRUSU

Hepatit A ve Hepatit B virusları ile ortak antijenik özellik göstermeyen en az iki virus mevcudiyeti kabul edilmektedir(20). Bunlardan birincisi, daha çok parenteral bulaşmanın rol oynadığı ve epidemiyolojik özellikleri B tipi hepatiti andıran şekildedir. Hastalığın epidemik tipi ise ortak kullanılan kontamine su ile bulaşan ve bu açıdan A tipi viral hepatiti anımsatan şekildedir(11). Kan transfüzyonunu takiben gelişen hepatitlerin % 5-10'undan HBV az oranda diğer hepatit virusları, % 90'ından ise Non A, Non B (NANB) hepatit etkenlerinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir(5,20,63). Kan ürünlerinin tedavi maksadıyla kullanıldığı kişilerde de sık rastlanılan NANB hepatit virus infeksiyonunun kuluçka dönemi 7-8 haftadır. Etkenleri henüz tanımlanamadığından NANB tipi AVH

tanısında serolojik göstergelerden yararlanılamamaktadır. Bu nedenle sık rastlanılan A, B, Delta tipi ve diğer AVH tanıları serolojik olarak elimine edildikten sonra NANB hepatiti düşünülmektedir(10,11,20,59). İktirik olguların daha az, bilirubin ve transaminazların artışı daha hafif oluşu ayırıcı kriterdir.

Bunlardan başka; diğer viral hepatit etkenlerinden sitomegalovirus, Herpes simpleks, Varisella-zoster ve Epstein-Barr virusları herpesviridae; Koksaki virusu pikornaviridae ve sarı humma ile kızamıkçık virusları togaviridae ailesi içinde yer almaktadır. Bu viruslarla oluşan infeksiyonların bir komplikasyonu olarak hepatit görülebilmektedir(90).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 1. ELİSA Yöntemi

HBV'un sero-markerları Enzim Linked İmmuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı(51). Bu yöntemde kullanılan HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc kitleri (Behring lab.) hazır olarak temin edildi.

#### a. Serumlar

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi klinik, poliklinik ve laboratuvarlarda çalışan risk altındaki 170 kişi aşı uygulama grubunu oluşturmaktadır. Bu grubu oluşturan kişilerden bir kez kullanılıp atılan 5 ml'lik enjektörle aseptik ortamda 4 ml kan alındı. Aşı öncesi ve sonrası alınan kan bir saat sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar çalışıncaya kadar -20 °C'de preservativesiz olarak derin dondurucuda saklandı.

### b. Testin Uygulanması

Antikor veya antijenle kaplanmış olan test plaklarındaki çukurlara serum ilave edildiğinde serumdaki antijen veya antikor kaplanmış olan determinantlara uygun değilse birinci enkübasyon sonucunda yıkama ile atılır. Antijen-antikor kompleksi oluşmuş ise uygun determinantlı ve peroksidaz/alkalen fosfataz enzimi ile işaretli proteinle enkübe edildiğinde antijen-antikor-enzim kompleksi oluşur. Aksi takdirde ikinci kez yıkamada enzim atılır. Kullanılan enzime uygun substrat ilave edildiğinde enzim mevcut ise substrata etki ederek renk oluşur. Eğer ikinci yıkamada enzim atılmış ise substrata etki eden enzim bulunmayacağından renk husule gelmeyecektir. Enzim-substrat reaksiyonunu aynı anda durdurmak için asit veya alkali ilave edilir. Oluşan renk indeksi fotometrik olarak ölçülerek değerlendirilir.

Çalışılmadan önce test kitleri oda ısısına getirildi. Anti-HBc plaklarına 50 µl tampon solüsyon tüm çukurlara konuldu. Negatif, pozitif kontroller ve denek serumları otomatik pipetle ayrı ayrı uç kullanılarak Anti-HBc ve HBsAg plaklarına 100'er µl; Anti-HBs plaklarındaki çukurlara 200'er µl ilave edildi. HBsAg ve Anti-HBc plakları 37 °C'de iki saat Anti-HBs plakları oda ısısında 16-24 saat enkübe edildikten sonra otomatik yıkayıcıda tarif üzere hazırlanan tamponlu su ile 4 kez yıkandı. Peroksidaz enzimi ile plasma veya serumdan hazırlanmış Anti-HBs, Anti-HBc ve HBsAg proteinleri tarif üzere dilüe edildi ve 100'er µl bütün çukurlara konuldu. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 1.5 saat enkübe edildi. Bu arada enzime uygun hazırlanmış olan substratdan yeterli miktarda dilüe edildi. Enkübasyondan sonra tekrar 4 kez yıkanan çukurlara 100 µl substrat ko-

muldu. Oda derecesinde, karanlıkta, 30 dakika enkübasyonu takiben plaklardaki enzim-substrat reaksiyonunu durdurmak için aynı anda bütün çukurlara 100'er  $\mu$ l 2M  $H_2SO_4$  ilave edildi. Bir saat içinde 492-495 nm filtre bulunan enzim fotometresinde optik dansiteleri okunarak değerlendirildi. Aşağıdaki kriterlere göre (Kit prospektuslarına uygun olarak) cut-off değerleri hesaplanarak pozitif ve negatif sonuçlar belirlendi.

HBsAg için cut-off :  $\hat{A}$  neg + 0.050

Anti-HBc için cut-off :  $\hat{A}$  neg x 0.5

Anti-HBs için cut-off :  $\hat{A}$  neg + 0.05

Anti-HBs ve HBsAg için cut-off  $\geq$  pozitif

Anti-HBc için cut-off  $\leq$  pozitif

## 2. Aşı Uygulanması

### a. Aşılama

Serolojik göstergeleri negatif olan duyarlı kişiler aşılama kapsamına alınacak grubu oluşturdu. HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc pozitif olanlar aşı programına alınmadı. Aşılama düşünülen kişilerin seçimi Tablo I'e göre yapıldı. Aşılama 5 mcg protein içeren plasma kökenli (Hevac-B, Pasteur vaccins) 0,1,2 ve 12. aylarda 4 doz; 20 mcg antijen proteini içeren maya kökenli (Engerix-B, smithkline biologicals) 0,1 ve 6. aylarda 3 doz olarak deltoid kasa tatbik edildi.

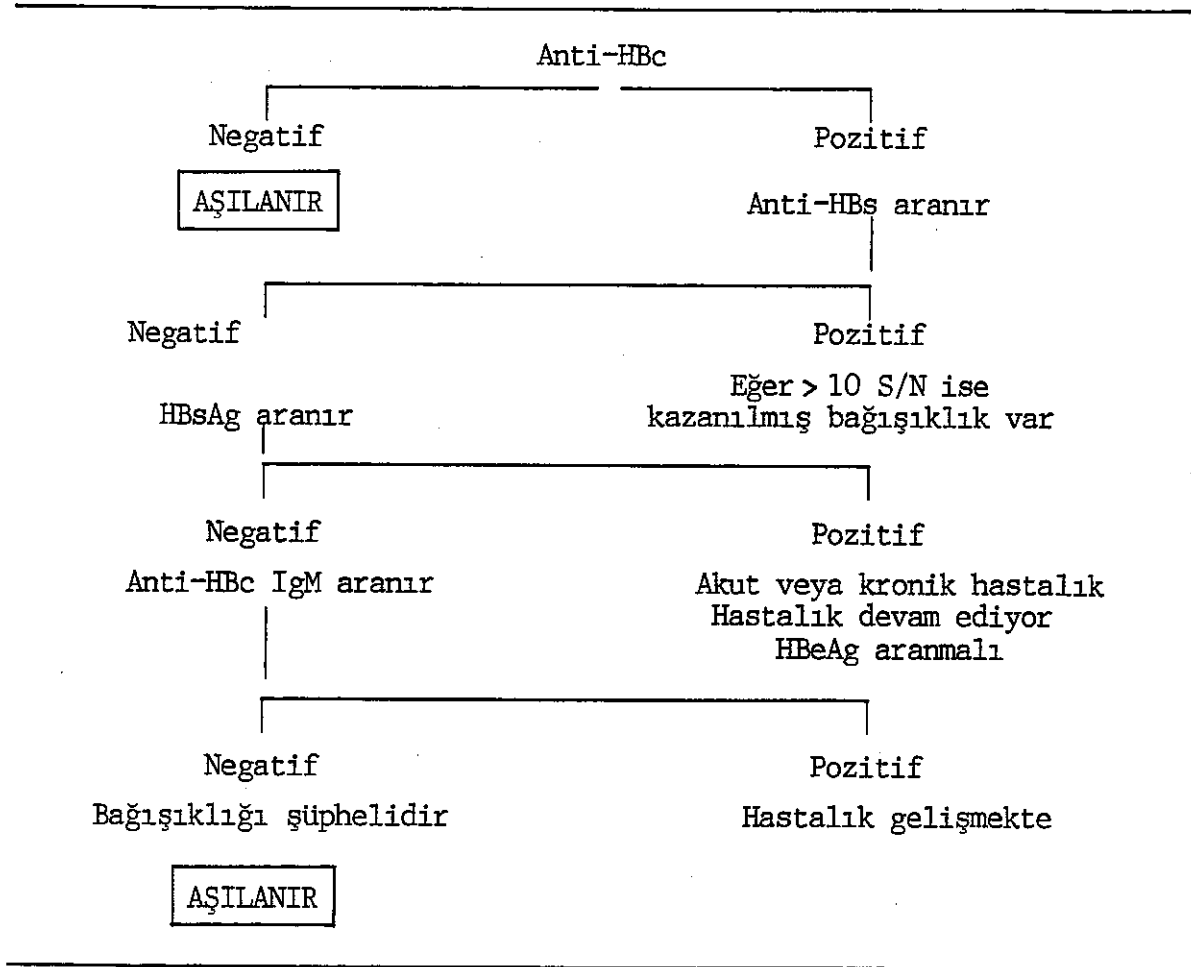
### b. İmmünizasyonun Belirlenmesi

İmmünizasyonun sağlanıp sağlanmadığı, aşılama tamamlandıktan bir ay sonra alınan kan serumlarında Anti-HBs ELİSA yöntemiyle araştırılarak

belirlendi. Anti-HBs düzeyleri litrede/international unit (IU/L) olarak değerlendirildi. Cut-off değeri 10 IU/L'dir.

Plasma kökenli ve maya kökenli aşular ile aşılanan personelde ulaşılan Anti-HBs serokonversiyon oran farkları FISHER'in kesin Kİ-KARE testiyle analiz edildi(75).

Tablo I. Aşılanması Düşünülen Kişinin Seçimi(14)





## BULGULAR

### 1. Serolojik Gösterge Bulguları

Risk altında görev yapan 170 sağlık personelin kan serumlarında HBV'na ait HBsAg, Anti-HBc ve Anti-HBs serolojik göstergeleri çalışıldı ve Tablo II'de özetlendi. Bunlardan 19'unda (% 11.1) HBsAg, 17'sinde (% 10.0) Anti-HBc ve 17'sinde (% 10.0) Anti-HBs pozitif bulundu. HBV'na ait saptanan pozitif göstergelerin mesleklere göre dağılımlında, 82 doktordan 12'sinde (% 14.6) HBsAg, 8'inde (% 9.75) Anti-HBc, 9'unda (% 10.9) Anti-HBs pozitif; 44 hemşirenin 4'ünde (% 9.09) HBsAg, 7'sinde (% 15.9) Anti-HBc, 4'ünde (% 9.09) Anti-HBs pozitif; 32 teknisyenin 2'sinde (% 6.25) HBsAg, 2'sinde (% 6.25) Anti-HBc ve 3'ünde (% 9.37) Anti-HBs pozitif ve 2 diş hekiminden 1'inde HBsAg ve Anti-HBs pozitif bulundu. Riskli bölümlerde görevli olan hizmetli, sekreter ve biyologlarda çalışılan bu serolojik göstergeler negatif idi.

Tablo II. HBV'na Ait Pozitif Serolojik Göstergelerin Mesleklere Göre Dağılımı

Sağlık Personeli	HBsAg		Anti-HBc		Anti-HBs	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Doktor(n=82)	12	14.6	8	9.75	9	10.9
Hemşire(n=44)	4	9.09	7	15.9	4	9.09
Teknisyen(n=32)	2	6.25	2	6.25	3	9.37
Hizmetli(n=7)	-	-	-	-	-	-
Dişhekimi(n=2)	1	-	-	-	1	-
Sekreter(n=2)	-	-	-	-	-	-
Biyolog(n=1)	-	-	-	-	-	-
Toplam(n=170)	19	11.1	17	10.0	17	10.0

Pozitif HBV serolojik göstergelerin riskli ünitelere göre dağılımı Tablo III'de özetlendi. Toplam 87 cerrahi personelinden 12'sinde (% 13.7) HBsAg, 11'inde (% 12.6) Anti-HBc ve 14'ünde (% 16.0) Anti-HBs pozitif ve 50 personelde bu göstergeler negatif idi. 54 dahiliye personelinden 4'ünde (% 7.40) HBsAg, 4'ünde (% 7.40) Anti-HBc ve 2'sinde (% 3.70) Anti-HBs pozitif ve 44'ünde bu göstergeler negatif bulundu. Riskli gruplardan laboratuvar personelini oluşturan 29 kişinin 3'ünde (% 10.3) HBsAg, 2'sinde (% 6.89) Anti-HBc ve 1'inde (% 3.44) Anti-HBs pozitif diğerlerinde ise negatif idi.

Risk altındaki personelde saptanan pozitif serolojik göstergelerin birbirleriyle ilişkileri Tablo IV'de özetlendi. HBsAg'nin pozitif olduğu 19 serumun 10'unda Anti-HBc, 14'ünde Anti-HBs pozitif bulundu. HBsAg'nin negatif olduğu 151 serumun 7'sinde Anti-HBc ve 3'ünde Anti-HBs pozitif idi. Anti-HBc'nin pozitif olduğu 17 serumun 11'inde Anti-HBs pozitif; Anti-HBc'nin negatif olduğu 153 serumun 6'sında Anti HBs pozitif bulundu.

Tablo III. Pozitif HBV Serolojik Göstergelerin Riskli Ünitelere Göre Dağılımı

Üniteler	HBsAg		Anti-HBc		Anti-HBs		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cerrahi personeli(n=87)	12	13.7	11	12.6	14	16.0	37	42.5
Dahiliye personeli(n=54)	4	7.40	4	7.40	2	3.70	10	18.5
Laboratuvar personeli(n=29)	3	10.3	2	6.89	1	3.44	6	20.6
Toplam (n=170)	19	11.1	17	10.0	17	10.0	53	31.1

Tablo IV. Risk Altındaki Personelde Saptanan Pozitif Serolojik Göstergelerin Birbirleriyle İlişkileri

	Anti-HBc		Anti-HBs		Anti-HBc		
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
HBsAg pozitif (n=19)	10	9	14	5	Anti-HBs pozitif (n=17)	11	6
HBsAg negatif (n=151)	7	144	3	148	Anti-HBs negatif (n=153)	6	147
Toplam (n=170)	17	153	17	153	Toplam (n=170)	17	153

HBsAg'nin pozitif olduğu 19 serumun 9'unda (% 5.29) yalnız HBsAg, 6'sında (% 3.52) HBsAg ile Anti-HBc ve 4'ünde (% 2.35) HBsAg ve Anti-HBs pozitif bulundu. Anti-HBs'nin pozitif olduğu 17 serumun 8'inde (% 4.70) yalnız Anti-HBs, 5'inde (% 2.94) Anti-HBs ile Anti-HBc ve 4'ünde (% 2.35) HBsAg ve Anti-HBs pozitif idi. Anti-HBc'nin pozitif olduğu 17 serumun 6'sında (% 3.52) yalnız Anti-HBc, 6'sında (% 3.52) HBsAg ile Anti-

HBc ve 5'inde (% 2.94) Anti-HBs ile Anti-HBc pozitif bulundu (Tablo V) . Toplam 170 sağlık personelinde saptanan ve Tablo V'de özetlenen bu pozitif serolojik gösterge bulgularına göre; 82 doktordan 7'si taşıyıcı veya enfeksiyonun başlangıcında 4'ü geçirilmiş enfeksiyon safhasında, 2'si pencere periyodunda, 3'ü akut devrede, 3'ü geç nekahat döneminde ve 2'si atipik serolojik profilde; 44 hemşirenin 2'si taşıyıcı veya enfeksiyonun başlangıcında, 2'si geçirilmiş enfeksiyon safhasında, 3'ü pencere periyodunda, 2'si akut devrede, 2'si geç nekahat döneminde; 32 teknisyenin 2'si geçirilmiş enfeksiyon, 1'i pencere periyodunda, 1'i akut dönemde, 1'i atipik serolojik profilde; 2 dış hekiminden 1'inin yine atipik serolojik profilde olduğu belirlendi.

Tablo V. 170 Sağlık Personelinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Birlikte Pozitif Olan Serolojik Göstergelerin Dağılımları

	HBsAg		Anti-HBs		Anti-HBc		HBsAg + Anti-HBc		Anti-HBs+ Anti-HBc		HBsAg Anti-HBs	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Doktor (n=82)	7	8.53	4	4.87	2	2.43	3	3.65	3	3.65	2	2.43
Hemşire (n=44)	2	4.54	2	4.54	3	6.81	2	4.54	2	4.54	-	-
Teknisyen (n=32)	-	-	2	6.25	1	3.12	1	3.12	-	-	1	3.12
Hizmetli (n=7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dışhekim (n=2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Sekreter (n=2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Biyolog (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Toplam (n=170)</b>	<b>9</b>	<b>5.29</b>	<b>8</b>	<b>4.70</b>	<b>6</b>	<b>3.52</b>	<b>6</b>	<b>3.52</b>	<b>5</b>	<b>2.94</b>	<b>4</b>	<b>2.35</b>

## 2. İmmünizasyon Bulguları

HBsAg, Anti-HBs ve Anti HBe negatif olan toplam 117 kişiden 44'ü aşı programına alındı. Aşılanmaya tam olarak katılan 44 hastane personelinin 25'ine plasma kökenli (Hevac-B); 19'una maya kökenli (Engerix-B) aşılı yapıldı.

Aşılanan kişilerin hiçbirinde aşya bağlı reaksiyon görülmedi. Del-toid kasa 5 mcg olarak tatbik edilen Hevac-B aşısı 4 doz, 20 mcg olarak tatbik edilen Engerix-B aşısı 3 doz uygulandı ve her dozun uygulanımından bir ay sonra alınan kan serumlarında Anti-HBs araştırıldı.

Her iki tip aşı uygulamasından sonra kişilerde kazanılan serokonversiyon durumları ve ulaşılan antikör düzeyleri Tablo VI'da özetlendi. Plasma kökenli Hevac-B uygulanan 25 kişinin 17'sinde (% 68) 1.dozdan, 20'sinde (% 80) 2.dozdan, 21'inde (% 84) 3.dozdan, 24'ünde (% 96) son dozdan sonra; maya kökenli Engerix-B uygulanan 19 kişinin 7'sinde (% 36.8) 1.dozdan, 15'inde (% 78.9) 2.dozdan, 18'inde (% 94.7) 3.dozdan sonra koruyucu düzeyde ( $\geq 10$  IU/lt) Anti-HBs bulundu. Plasma kökenli Hevac-B'nin 1.dozundan sonra 8 (% 32) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 6 (% 24) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 11 (% 44) kişide  $\geq 100$  IU/lt, 2.dozundan sonra 5 (% 20) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 7 (% 28) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 13 (% 52) kişide  $\geq 100$  IU/lt, 3.dozdan sonra 4 (% 16) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 6 (% 24) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 15 (% 60) kişide  $\geq 100$  IU/lt, 4.dozdan sonra 1 (% 4) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 3 (% 12) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 21 (% 84) kişide  $\geq 100$  IU/lt; maya kökenli Engerix-B'nin 1.dozundan sonra 12 (% 63.1) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 5 (% 26.3) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 2 (% 10.5) kişide  $\geq 100$  IU/lt, 2.dozundan sonra 4 (% 21) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 5 (% 26.3) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt,

10 (% 52.6) kişide  $\geq 100$  IU/lt, 3.dozundan sonra 1 (% 5.26) kişide  $\leq 9$  IU/lt, 6 (% 31.5) kişide  $\geq 10-99$  IU/lt, 12 (% 63.1) kişide  $\geq 100$  IU/lt Anti HBs titrelerine ulaştığı görüldü. Bu antikörlerin geometrik ortalama titreleri (GOT) ise plasma kökenli aşı ile 1.dozdan sonra 45.4, 2. dozdan sonra 70.9, 3.dozdan sonra 133.4 ve 4.dozdan sonra 185.0; maya kökenli aşı ile 1.dozdan sonra 13.9, 2.dozdan sonra 67.7 ve 3.dozdan sonra 118.2 düzeylerinde bulundu.

Tablo VI. Plasma Kökenli Hevac-B ve Maya Kökenli Engerix-B Aşıları İle Aşılanan Kişilerde Serokonversiyon ve Ulaşılan Anti-HBs Titreleleri

Anti-HBs	PLASMA KÖKENLİ HEVAC-B				MAYA KÖKENLİ ENGERIX-B									
	1.Doiz		2.Doiz		3.Doiz		4.Doiz		1.Doiz		2.Doiz		3.Doiz	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
$\leq 9$	8	32	5	20	4	16	1	4	12	63.1	4	21.0	1	5.26
10-99	6	24	7	28	6	24	3	12	5	26.3	5	26.3	6	31.5
$\geq 100$	11	44	13	52	15	60	21	84	2	10.5	10	52.6	12	63.1
GOT*	45.4		70.9		133.4		185.0		13.9		67.7		118.2	
Toplam	25	68	25	80	25	84	25	96	19	36.8	19	78.9	19	94.7

\*GOT: Geometrik ortalama titreleleri

Uygulanılan her iki tip aşının immünizasyon sağlaması yönünden istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo VII).

Tablo VII. Toplam 44 Kişide Uygulanan Hevac-B İle Engerix-B Aşılarının İmmünizasyonu Yönünden Karşılaştırılması

Uygulanılan Aşı Tipi	≥10 IU/lt Anti-HBs			
	Pozitif		Negatif	
	Sayı	%	Sayı	%
Plasma Kökenli Hevac-B (n=25)	24	96	1	4
Maya Kökenli Engerix-B (n=19)	18	94.7	1	5.26
Toplam(n=44)	42	95.4	2	4.54

(p > 0.05)

## TARTIŞMA

Hepatitlerin etiyolojisinden sorumlu çoğu virus olmak üzere değişik mikroorganizmalar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi Hepatit B virusu olup, dünyanın her tarafında insan sağlığını tehdit eden etkenlerin başında gelmektedir. HBV akut ve kronik karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu, fulminant hepatit ve primer hepatoselüler karsinomun etiyopatenezinden sorumlu olan hepatotrop bir DNA virusudur(24,72,76). Bu virusla ilgili çalışmalar son 20 yılda oldukça yoğunlaşmış ve günümüzde genetik bilgileri ile serolojik göstergeleri belirlenmiştir. Bütün vücut sıvılarıyla horizontal yolla bulaşabilen HBV'nun serolojik göstergeleri infeksiyonun safhalarını kolaylıkla belirleyebilmektedir. HBsAg'nin pozitif olması; semptomlu ve semptomsuz bir infeksiyonun varlığını; negatif olması infeksiyonun olmadığını veya antijenin ölçülemeyecek kadar düşük titrajlarda olduğunu göstermektedir. HBsAg pozitif veya negatif durumlarda infeksiyonun tanımı için Anti-HBc IgM, virusun varlığının belirlenmesi için de HBeAg'nin bakılması gerekmektedir(84). Serumda HBsAg



ve Anti-HBc'nin varlığı akut infeksiyonu; Anti-HBc'nin pozitif olması pencere fazını; Anti-HBc ve Anti-HBs'nin birlikte bulunması geç nekahat dönemini; sadece Anti-HBs'nin varolması geçirilmiş bir infeksiyonu belirlemektedir(30). Transmisyonu kolay ve insidensi yüksek olan bu infeksiyondan korunmak için duyarlı kişilerin aşılınması gerektiği ve değişik ülkelerde uygulamaların yapıldığı rapor edilmiştir(31,76,78,90). Değişik coğrafik bölgelerde sağlıklı insanlar ve kan donörleri arasında HBsAg'nin görülme sıklığı çok kez araştırılmıştır(24). Kan bankası ve laboratuvar teknisyenleri, intravenöz perfüzyon yapan cerrahlar, acil servis, yoğun bakım ve hemodiyaliz personeli ile dış hekimleri gibi sağlık personeli; renal transplantasyon ve hemodiyaliz hastaları, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılması gereken hastalar, ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ve homo-heteroseksüeller ile genel kadınlar risk altında bulunmaktadır ve bunlarda HBV infeksiyonuna yakalanma oranları yüksektir(22, 52,53). HBsAg pozitifliği yönünden sağlık personeli ile normal popülasyon arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmiştir(51,52).

Dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde HBsAg prevelansı ve taşıyanlık oranları Tablo VIII'de özetlenmiştir(76). Dünyada 216 milyon B virusu taşıyıcısının 170 milyonu, gelişmemiş, alt yapısı tamamlanmamış şahsi hijyen ve sanitasyon hizmetlerinin yetersiz olduğu Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika'da yaşamaktadır. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Büyük Britanya ve Avustralya'da (Hipoendemik bölgeler) B virus taşıyıcıları oranı gayet düşüktür (% 0.5-2). Doğu Avrupa ve ülkemizin de yer aldığı Akdeniz ülkelerinde oran biraz daha yüksektir. Çin, Taiwan, Tayland, Singapur, Kore, Pasifik adalarında (Hiperendemik) B virusu taşıyıcı oranı oldukça yüksektir (% 15-20)(53).

Tablo VIII. Dünyanın Değişik Coğrafi Bölgelerinde HBsAg Prevelansı ve Taşıyanlık Oranları(76)

Coğrafi Bölge	Populasyon milyon	Ortalama Prevelans(%)	Taşıyanlık bin
Avrupa	498.3	-	3.973.2
Kuzey Avrupa	21.7	0.11	23.9
Batı Avrupa	210.6	0.45	315.9
Güney Avrupa	172.3	2.00	3.446.0
Doğu Avrupa	93.7	0.20	187.4
Sovyetler Birliği	243.0	3.00	7.290.0
Afrika	326.9	-	21.632.0
Kuzey Afrika	70.1	5.00	3.505.0
Batı Afrika	101.0	8.00	8.080.0
Orta Afrika	15.0	5.00	750.0
Doğu Afrika	84.9	7.00	5.943.0
Güney Afrika	55.9	6.00	3.354.0
Asya	1.965.4	-	82.078.0
Orta Asya	70.2	5.00	3.510.0
Güney Asya	691.6	2.00	13.832.0
Güney-Doğu Asya	282.7	5.00	14.135.0
Uzak Doğu	817.5	6.00	49.050.0
Japonya	103.4	1.50	1.551.0
Amerika	507.4	-	5.054.9
Kuzey Amerika	275.3	0.20	550.6
Orta ve Güney Amerika	232.1	2.00	4.642.0
Avustralya	12.5	0.10	12.5
Güney Pasifik	6.5	7.00	455.0
Bütün Dünya	3.560.0	-	120.495.6

Ülkemizde de çeşitli araştırmacılar B virus taşıyıcılığını saptamak üzere pek çok çalışmalar yapmışlardır. Bu araştırma bulguları Tablo IX'-da özetlenmiştir(53). Özbal'ın(51,52) Kayseri'de 1985-1988 yılları ara-

Tablo IX. Kan Donörleri,Hastane Personeli ve Normal Gruplarda Yapılan Bazı Araştırmalar ve Saptanan (HBsAg/ Pozitifliği)(53)

Araştırmacılar ve Yıl	Olgu Sayısı	Grup	Kullanılan Yöntem	Sonuçlar (%)
1. Ertuğrul Say ve ark. (1974)	1594	Kan donörü	İmmüno-Diffüzyon	3
2. Tuna ve ark.(1973)	1779	Kan donörü	İmmüno-Diffüzyon	3.6
3. Mizan,N.(1974)	35370	Kan donörü	Counter-İmmüno Elektroforezis(CIE)	5.3
4. Paykoç ve ark.	1200	Kan donörü	Counter-İmmüno Elektroforezis(CIE)	3.1
5. Kılıçturgay ve ark. (1976)	1710	Kan donörü	Counter-İmmüno Elektroforezis(CIE)	3.1
6. Özgüven ve ark. (1978)	1000	Kan donörü	Counter-İmmüno Elektroforezis(CIE)	3.1
7. Gözdaşoğlu ve ark. (1983)	530	Hastane pers. ve normal	Radio-Immunoassay (RIA)	11
8. Palabıyıkoglu ve ark. (1984)	400	Komando erle- ri	ELISA	14.7

sında kan donörlerinde yaptığı çalışmalarda ise HBsAg pozitifliği % 5.1-5.3 oranlarında olduğu gösterilmiştir ve kan donörlerinde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik bulunmuştur(79). Üniversitemizde riskli gruplar arasında yapılan çalışmalarda sağlık personelin % 16.2'sinde ve hemodiyaliz hastaların % 28.5'inde HBsAg pozitif bulunmuş; HBsAg pozitifliği yönünden sağlık personeli ile normal populasyon arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmiştir(51). Bu çalışmada ise sağlık personelin

% 11.1'inde HBsAg pozitif bulunarak, riskli personelin normal populas-yona kıyasla HBV infeksiyonuna yakalanma oranının daha yüksek olduğu gös-terilmiş ve cerrahi ünitelerinde çalışanların diğer ünite personeline kıyasla infeksiyona daha çok maruz kaldığı saptanmıştır (Tablo III). Ay-nı bölgede önceki yıllarda yapılan çalışmalar arasında farkın bulunmama-sı, infeksiyon oranında azalmanın görülmemesi aşılamanın gerekliliğini göstermektedir. Gözdaşoğlu ve ark.(26)'nın 530 hastane personeline yap-tıkları çalışmalar bulgularımızı destekler nitelikte olup, HBV insidensi yönünden yüksek bulunmuştur.

Hastalığın özgül tedavisi olmaması nedeniyle hastalıkla mücadelenin esasını koruyucu önlemler oluşturmaktadır. Bu nedenle aşı uygulanması zorunlu hale gelmiştir. Amerika'da Szmness ve ark.(78) tarafından risk grubunu oluşturan 1083 homoseksüele Heptavax uygulanmış, aşı yan etkisi az ve güvenilir bulunmuştur. Aşılanan kişilerin 2 ay içinde % 77'sinde HBsAg'ye karşı antikor oluşmuştur. Üçüncü doz aşının uygulanmasından sonra bu oran % 96'ya yükselmiştir. Francis ve ark.(23) tarafından Ame-rika'nın 5 değişik şehrindeki venerial kliniklerinde 1402 homoseksüele Heptavax aşısı uygulanmış, aşıyı takiben minimal yan etkiler görülmüş, 2.doz aşıdan sonra antikor cevabı % 80 bulunmuş ve 3.doz sonrası bu oran % 85'e yükselmiş; aşı immünojenik ve güvenilir bulunmuştur. Jilg ve Deinhardt(31) tarafından sağlıklı kişiler, hemodiyaliz hastaları ve per-soneli, HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere rekombinant HBV aşısı uygulanmış; sağlıklı kişilerin % 97'sinde, dializ hastaların % 99'unda, dializ ünitesinde çalışanların ve yenidoğan bebeklerin % 100'ünde Anti-HBs bulunmuş ve rekombinant HBV aşısının en az plasma aşısı kadar koru-yucu olduğu gösterilmiştir. Szmness ve ark.(77) tarafından ABD'deki 43

hemodiyaliz ünitesinde çalışan 865 hastane personeline (Heptavax-B) HBV aşısı yapılmış, iki aşı dozundan sonra Anti-HBs oranı % 92.6, altıncı aydan sonra % 96 olarak bulunmuştur. HBsAg pozitif annelerden doğan, 222 yenidoğana uygulanan plasma kökenli ve maya kökenli aşılarından sonra Anti-HBs oluşumunda her iki aşı arasında fark bulunmamıştır(91).Alter ve ark.(3) tarafından 1983 yılında 1255 kronik hemodiyaliz ünitesindeki hasta ve personele HBV aşısı uygulanmış, Anti-HBs serokonversiyonu % 90 olarak rapor edilmiştir. Bugün dünyada 3 milyon kişi herhangi bir yan etki görülmezsizin aşılanmış ve bunlarda Anti-HBs varlığı gösterilmiştir.

Ülkemizde de HBV aşısı çalışmaları vardır. Bilgiç ve ark.(7) tarafından yapılan çalışmada Engerix-B ile aşılamadan sonra % 93.3 oranında serokonversiyon ve yüksek düzeyde Anti-HBs titresini elde edilmiştir. Yalnız risk altındaki hastane personeline plasma kökenli Hevac-B ile maya kökenli Engerix-B aşılarını uyguladığımız bu aşılama programı sonucunda koruyucu düzeyde ( $\geq 10$  IU/lt) Anti-HBs pozitifliği; Hevac-B'de % 96 oranında 185, Engerix-B'de % 94.7 oranında 118.2 geometrik ortalama titrelerde antikor bulundu. Plasma kökenli aşının 3.dozundan sonra serokonversiyon gelişmeyen veya düşük titrede serokonversiyon oluşan olgularda 4.doz aşının Anti-HBs yanıtını güçlendirdiği saptandı ve böyle durumlarda 4.doz aşının uygulanması gerektiği kanısına varıldı. Maya kökenli aşıda 4.doz uygulansa idi immünizasyon daha yüksek oranda bulunabilirdi. Azda olsa immünite sağlanmayan kişilerde son doz aşidan bir kaç ay sonra Anti-HBs tekrar çalışılması yine olumsuz görülürse immün sistemi baskılayan etkenlerin araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada aşı uygulamasına başlamadan önce veya başladıktan sonra kişilerde immün sistemi baskılayan herhangi bir faktörün bulunup bulunmadığı araştırılmadı.

Risk altındaki personele uygulanan her iki tip ayrı kökenli aşının immunizasyonunun yeterli olduğu gösterildi. Bazı araştırmacılar tarafından bildirilen(36) aşılamaya bağlı aşı komplikasyonları bu çalışmada görülmedi. Değişik bölge ve ülkelerde farklı risk gruplarına uygulanmış plasma ve maya kökenli aşılarla elde edilen serokonversiyon oranlarını belirten ve bulgularımıza benzer nitelikte olan raporlar çok sayıda bulunmaktadır(7,31,58,77,78,91). Çalışmamızda HBV infeksiyonlarına karşı aktif immunizasyonla uygulanan plasma kökenli olsun veya maya kökenli rekombinant aşılar olsun, her ikisi de güvenilir bulunmuştur. İnaktivasyon ve birtakım fiziksel, kimyasal işlemlerle viral proteinler elimine edilerek, plasma kökenli aşının başta HIV olmak üzere diğer viruslarla kontaminasyon riski ortadan kaldırılmış ve plasma kökenli aşılarla HIV ile infeksiyon riskinin kesinlikle olmadığı bildirilmiştir(54,70).

Bu çalışmada, aşılama programı cinsler arasında ayırım yapılmadan uygulandı ve serokonversiyon oluşumunun cinslere dağılımı belirlenmedi. Çoğunlukla araştırmacılar, erkek ve kadınlarda aynı oranlarda serokonversiyon elde ederken bazıları erkeklerde bu oranı daha düşük bulmuşlardır (7).

Hepatitden hepatomaya kadar infeksiyon zincirine neden olabilen HBV, çoğunlukla kan ve kan ürünleriyle insanlara bulaşmakta ve sağlık personeli ise en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. İnsandan insana geçişi kolay ve oldukça dayanıklı olan bu virusun infeksiyonlarından korunmak için: sağlık personeline bir kez kullanılıp atılan enjektör ve eldiven kullanması sağlanmalı; HBV ile kirlenmiş cisimler 15-20 dakika kaynatılmalı veya otoklavda/kuru ısıda sterilize edilmeli; kirlenmiş hastane

odalarına, ameliyathanelere, cerrahi ve dişçi malzemelerine gluteraldehit çözeltilisi veya sporicidin sıvı/sprey tatbik edilmeli; hastalara verilecek kan ve kan ürünlerinin serolojik göstergeleri dikkatli araştırılmalı, kan ve kan ürünlerinde HBsAg ile HBeAg negatif olmalı; hasta ile temastan sonra eller mutlaka sabunlu suyla yıkanmalı; HBsAg pozitif kan ile temas veya enfeksiyona maruz kaldığı sabit olan kişilerde HBIS uygulanmalı ve riskli gruplar aşılmalıdır(15,32,65,69,85). Transmisyonun, HBV portörlük ve enfeksiyon insidensinin azalmasında aşılama koruyucu yöntemlerin başlıcasıdır. Risk altındaki sağlık personeli (hekimler, hemşireler, teknisyenler, cerrahlar, hastalarla yakın temasta bulunan diğer personel, hemodiyaliz, hematoloji ve onkoloji ünitelerindeki çalışanlar, kan ve kan örnekleriyle uğraşan laboratuvar personeli, çöp ile teması olan temizlik personeli), yüksek riskli hastalar (dializ hastaları, hemofiliaklar), zorunlu olarak kontrol altında tutulanlar (zeka geriliği olanlar, hapishanedekiler) ve diğer grupların (homoseksüeller, intravenöz ilaç bağımlıları, HBsAg pozitif annelerin bebekleri, heteroseksüeller) aşılması gerekmektedir. Aşılama kısıtlı ekonomimize ağır yük getireceğinden, en riskli gruplara aşı uygulanması başlanmalıdır.

## SONUÇ

1. Toplam 170 hastane personelin serum örneklerinde HBV'nun HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc göstergeleri ELİSA yöntemiyle çalışılarak 117 kişinin HBV enfeksiyonuna duyarlı olduğu belirlendi.

2. HBV'na duyarlı olan 117 personelin 25'ine plasma kökenli (Hevac-B), 19'una maya kökenli (Engerix-B) aşısı uygulandı. Hiçbir personelde aşı reaksiyonuna rastlanmadı.

3. Aşılanan personelde, uygulanan aşının her dozundan bir ay sonra Anti-HBs düzeyleri araştırıldı. Plasma kökenli aşı ile aşılanan 25 kişinin 24'ünde (% 96), maya kökenli aşı ile aşılanan 19 kişinin 18'inde (% 94.7) koruyucu düzeyde ( $\geq 10$  IU/1) Anti-HBs bulundu ve plasma kökenli aşı ile 185.0, maya kökenli aşı ile 118.2 geometrik ortalama antikör titrelerine ulaşıldı.



4. İmmünizasyon sağlanması yönünden Hevac-B ile Engerix-B aşıları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) ve her iki aşının güvenilir olduğu belirlendi.

Bütün toplumlarda özellikle riskli gruplar arasında insidensi yüksek olan HBV infeksiyonundan korunmak ve yayılmasını önlemek için aşı uygulanması ve aşılanmanın yaygınlaştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

## ÖZET

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nin riskli ünitelerinde çalışan 170 hastane personelinin serum örneklerinde HBV'nun serolojik göstergeleri ELİSA yöntemiyle araştırıldı ve HBsAg, Anti-HBc ve Anti-HBs olumluluğu olmayanlar aşı programına alındı.

HBV enfeksiyonuna duyarlı 25 personele plasma kökenli (Hevac-B Pasteur vaccins) ve 19 personele maya kökenli (Engerix-B, Smithkline biologicals) aşı uygulandı. Plasma kökenli herbiri 5 mcg protein içeren aşı 0,1,2 ve 12.aylarda 4 doz; maya kökenli herbiri 20 mcg protein içeren aşı 0,1 ve 6.aylarda 3 doz olarak deltoid bölgeye tatbik edildi. Aşılama sonunda hiçbir personelde aşı reaksiyonu görülmedi. Her doz aşından bir ay sonra alınan kan örneklerinin her birinde Anti-HBs varlığı ve düzeyleri araştırıldı. Aşılananların çoğunda 1.doz uygulamayı takiben Anti-HBs bulundu ve son doz aşından bir ay sonra Anti-HBs düzeylerinde bariz artış görüldü. Plasma kökenli aşı ile aşılanan 25 kişinin 17'sinde(% 68)

ilk dozdan, 20'sinde (% 80) 2.dozdan, 21'inde (% 84) 3.dozdan ve 24'ünde (% 96) 4.dozdan sonra; maya kökenli aşı ile aşılanan 19 personelin 7'sinde (% 36.8) ilk dozdan, 15'inde (% 78.9) 2.dozdan ve 18'inde (% 94.7) 3.dozdan sonra koruyucu düzeyde ( $\geq 10$  IU/l) Anti-HBs varlığı saptandı.

İmmünizasyon sağlanması yönünden plasma kökenli aşı ile maya kökenli aşı arasında önemli bir fark görülmedi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Her iki tip aşı ile oluşan Anti-HBs düzeyleri 3.dozdan sonra aynı idi.

HBV enfeksiyonunun özellikle yüksek risk grubunu oluşturan hastane personeli arasında yayılmasının önlenmesinde HBV aşı uygulanmasının önemi belirlendi.

## SUMMARY

Immunisation against hepatitis B virus infection of high risk hospital employee

Sera of 170 high risk hospital employee of Gevher Nesibe Hospital of Erciyes University were screened by ELISA for serological markers of HBV including HBsAg, Anti-HBc and Anti-HBs, and if neither were present, were offered the HBV vaccine.

Susceptible to HBV 25 personnel were vaccinated with plasma derived (Hevac-B, Pasteur vaccins) and 19 subjects vaccinated with a yeast-derived (Engerix-B, Smithkline biologicals) vaccine. It was not seen any vaccine complication. The vaccination schedule consisted of four times each 5 mcg dose of plasma-derived vaccine and three times each 20 mcg dose of yeast-derived vaccine administered intramuscularly in the deltoid region: at months 0, 1st, 2nd and 12th; 0, 1st and 6th respectively. Blood samples were taken a month after from the each injection for determination of Anti-HBs and antibody levels. Anti-HBs levels were found in most often first injection followed-up. The vaccine was induced Anti-HBs

( $\geq 10$  IU/l) serokonversion in 96 % of the vaccinees with plasma-derived and in 94.7 % of the vaccinees with a yeast-derived vaccine.

No important difference was seen between immune responses to plasma derived and yeast-derived vaccines by statistically ( $p > 0.05$ ), and the rate of decline in Anti-HBs levels after 3th dose immunisation was the same.

Introduction of HBV vaccine appears a more suitable approach to stop the spreading of HBV infection even among medical and health care personnel living in high risk group.

## KAYNAKLAR

1. Alberti A, Diana S, Eddleston ALWF, and Williams R: Changes in hepatitis B virus DNA polymerase in relation to the outcome of acute hepatitis type B, *Gut* 20:190-195,1979.
2. Almedia JD, Rubenstein D, and Statt EJ: New antigen-antibody system in Australia antigen-positive hepatitis. *Lancet* I:2:1225-1226,1971.
3. Alter HJ: Hepatitis viruses revisited: A conceivable conquest. *Semin Liver Dis* 6:1,1986.
4. Badur S: Hepatit D virusu-Delta virusu. *Klinik Dergisi* 1(1):25-28, 1988.
5. Badur S: Non-A, Non-B hepatiti virusları. *Klinik Dergisi* 1(1):20-24, 1988.
6. Bilgiç A, Bilgehan H, Karakartal G, Tümbay E, Tanyalçın O ve Özinel MA: Akut viral hepatitde serolojik göstergeler. *İnfeksiyon Derg* 1: 53,1987.
7. Bilgiç A, Erensoy S, Özacar T, Taneli B, Özinel MA ve Sivrel A: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çalışanlarına Hepatit B aşılama programı. *İnfeksiyon Derg* 4(1):90-103,1990.

8. Blumberg BS, Alter HJ, and Visnish S: A new antijen in Leukemia sera JAMA 191:541-546,1965.
9. Bozkaya E: Diğer hepatotrop viruslar. Klimik Derg 1(1):29-32,1988.
10. Bradley DW: The agents of non-A, non-B viral hepatitis. J Virol Meth 10:307,1985.
11. Bradley DW, Maynard JE: Etiology and natural history of post transfussion and enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Sem Liv Dis 6:56,1986.
12. Brechot C, Degos F, and Lugassy C: Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 312:270-276,1985.
13. Çetin ET: Akut viral hepatitin virolojisi. Klimik Derg 1(1):6-9,1988.
14. Çetin ET: Viral hepatitde aktif bağşıklama. Klimik Derg 1(1):44-51, 1988.
15. Çolak H: Hepatitis B virusu infeksiyonlarında aktif ve passif bağşıklama. Mikrobiyol Bült 16:71-76,1982.
16. Courauce-Pauty A, Plancon A, and Sauljer JP: Distribution of HBsAg subtypes in the world. Vox Sang 44:197,1983.
17. Dane DS, Cameron CH, and Briggs M: Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet I:695-698,1970.
18. Davidson M, and Krugman S: Immunogenecity of recombinant yeast hepatitis B vaccine. Lancet 312:108-109,1985.
19. Dhorje SP, Pavri KM, Prasad SR, Sehgal A, and Phule DM: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection in household contacts. Pune India Med Virol 16:183-189,1985.

20. Dienstag JL: Non-A, Non-B hepatitis. I. Recognition, Epidemiology and Clinical features. *Gastroenterology* 85:439-462, 1983.
21. Emini EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, and Gerety RJ: Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infection* 13:3-9, 1986.
22. Focaccia R, Veronesi R, Takeda AK, Kimuka RT, Conceicao OCG, Novaes MY, Focaccia MTC, and Okumura Y: Prevalence of markers of hepatitis B virus infection among risk groups. *Int Cong Inf Dis Abs*, p 127, Rio De Janeiro.
23. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JG, Ostrow DG, Altman N, Braff EH, O'Malley P, Hawkins D, Judson FN, Penley K, Myland T, Christie G, Meyers F, Moore JN, Gardner A, Poto IA, Miller JH, Reynolds GH, Murphy BL, Schable CA, Clark BT, Curran JW, and Redeker AG: The prevantation of hepatitis B with vaccine. *Ann Intern Med* 97: 362-366, 1982.
24. Gaeta GB, and Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean Area: Present Status and Trends. *Infection* 18(1): 21-25, 1990.
25. Gerety RJ: Hepatitis B core antigen and antibody (HBcAg/Anti-HBc) In: *Hepatitis B*, pp 27-45, Academic Press, USA, 1985.
26. Gözdaşoğlu R, Doğalp M, Kutlu A ve Palabıyıköğlü E: Hastane personeline Hepatit B yüzey antijeni ve antikor oranı. *T Kl Tıp Bil Araşt Derg* 1:71, 1983.
27. Hansson BG, Purcell RH: Sites that bind polymerized albumin on hepatitis B surface antigen particles: Detection by radioimmunoassay. *Infect Immun* 26:125-130, 1979.
28. Hellings JA: Non-A, Non-B Hepatitis: An update. *Vox Sang* 51:suppl 1, pp 63-66, 1986.



29. Hoofnagle JH: Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course. *Sem Liv Dis* 1:7,1981.
30. Hoofnagle JH, and Schafer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Sem Liv Dis* 6:1-10,1986.
31. Jilg W, and Deinhardt F: Results of immunisation with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *J Infection* 13:47-51,1986.
32. Joseph ML: Taxonomy of viruses, "EH Lenette (eds): Manual of clinical microbiology, 4 Ed, pp 694,1985.
33. Korba BE, Wells F, Tennant BC, Cote PJ, and Gerin JL: Lymphoid cells in the Spleens of Woodchuck hepatitis virus-infected Woodchuck Are a site of Active Viral Replication. *J Virol* 61:1318-1324,1987.
34. Krugman S, Giles JP, and Hammond J: Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 200:365-373,1967.
35. Krugman S, Giles JP, and Hammond J: Viral hepatitis type B (MS-2, strain): Studies on active immunization. *JAMA* 217:41-45,1971.
36. Lai CL, Yeoh EK, Chang WK, Lo VWL, and Ng LNK: Use of the hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine (H-B-VAX II) in children: two doses vs. three doses of 5 mcg regime; an interim report. *J Infect* 13:19-25, 1986.
37. Lemon SM, Gates NL, Simms TE, and Bancroft WH: IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J Infect Dis* 143:803-809,1981.
38. Marion PL, Knight SS, Salazar FH, Popper H, and Robinson WS: Ground squirrel hepatitis virus infection. *Hepatology* 3:519,1983.
39. Marx JL: Is hepatitis virus a retrovirus in disguise? *Science* 217: 1021,1982.

40. Mason WS, Seal G, and Summers J: Virus of Pekin Ducks with Structural and Biological Relatedness to Human Hepatitis B virus. *J Virol* 36:829-836,1980.
41. Matthyssen L, Arndt-Hansen A, Lange W, Mass G, Schutt K, Van Lo on A, and Wolters G: An enzyme-immunoassay for antibodies against hepatitis B core antigen: Characteristics and clinical validation. *J Virological Methods* 17:95-103,1987.
42. Melnick JL: Classification of hepatitis B virus as enterovirus type 72 and of as hepadnavirus type 1. *Intervirology* 18:105-106,1982.
43. Melnick JL, Adelberg EA, Jawetz E: Review of medical microbiology Appleton-Lange, Los Altos-California, pp 443-456,1987.
44. Memik F: Viral hepatitis. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi, s 7-20, 1985, İzmir.
45. Millman I, Southam L, Halbherr T, Simmons H, and Kang CM: Woodchuck hepatitis virus: Experimental infection and Natural occurrence. *Hepatology* 4:817-823,1984.
46. Moriarty AM, Alexander H, Lerner RA, Thornton GB: Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen: Serological correlation with hepatocellular carcinoma. *Science* 227:429-432,1985.
47. Neurath AR, Ken SBH, Strich N: Location and chemical synthesis of a Pre S gene immunodominant Epitope of hepatitis B virus. *Science* 224: 392-394,1984.
48. Okamoto H, Usuda S, Imal M, Tachibano K, Tanaka E, Kumakura T, Itabashi M, Takai E, Tsuda F, Nakamura T, Miyakawa Y, and Mayumi M: Antibody to the receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 6: 354-359,1986.

49. Osterholm MT, and Garayelde SM: Clinical viral hepatitis B among Minnesota hospital personnel. Results of a ten-year statewide survey *JAMA* 254:3207-3212,1985.
50. Ökten A: Akut viral hepatitin serolojik tanısı. *Klimik Derg* 1(1):33-35,1988.
51. Özbal Y: The incidence of HBV and HIV infections in the blood transfusion center of Erciyes University. *Molecular probes: Technology and medical application, Abs, p 113 Florence (Italy),1988.*
52. Özbal Y: The incidence of hepatitis B virus (HBV) infection in central part of Anatolia. *Int Cong Inf Dis Abs, p 27, Cairo,1985.*
53. Palabıyıkoglu E: Toplum sağlığında akut viral hepatitislerin (AVH) önemi. *Klimik Derg* 1(1):38-43,1988.
54. Papaevangelou G, Kallinikos G, Roumeliotou A, and Politou K: Risk of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine. *Lancet* 312:376-377,1985.
55. Pasek M, Goto T, and Gilbert W: Hepatitis B virus genes and their expression in *E.coli*. *Nature* 282:575-579,1979.
56. Pilot J: Endemicity of the hepatitis B virus in hospital staff: its prevention. *Klimik Derg* 1(1):58-60,1988.
57. Purcell RH, Gerin JL: Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. *Hepatology* 5:159-163,1985.
58. Redfield R, Innis BL, Schott-McNair R, Cannon HG, and Bancroft WH: Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine; A cost reduction strategy, *JAMA* 254:3203-3205,1985.
59. Richard D: The usefulness of surrogate markers anti-HBc and for post-transfusion non-A, non-B hepatitis prevention. *J Virological Meth* 17:105-117,1987.

60. Rizzetto M: *The Delta agent*. *Hepatology* 3:729,1983.
61. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli D, Bonino F, Trepo CG, and Verme G: *Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers*. *Gut* 18:997,1977.
62. Robinson WS, Clayton DA, Greenman NL: *DNA of a human hepatitis B condidate*. *J Virol* 14:384-391,1974.
63. Rosenbaum J, Carneiro B, Dhameaux D, Trepo C: *Hepatitis virales non-A, non-B*. *Gastroenterol Clin Biol* 8:273,1984.
64. Rovinetti C, Prete L, Barboni P, and Biagi R: *Serum hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B molecular probes: Technology and medical Application, Abs, pp 147, Florence (Italy), 1988*.
65. Seef LB, and Sharff RS: *Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B*. *Gastroenterology* 86:958,1984.
66. Sherlock S, and Thomas HC: *Hepatitis B virus infection: The impact of molecular biology*. *Hepatology* 3(3):455,1983.
67. Sjogren M, and Hoofnagle JH: *Immunglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis*. *Gastroenterology* 89:252-258,1985.
68. Smith GL, Mackett M, and Moss B: *Infectious vaccinia virus recombinants that express hepatitis B virus surface antigen*. *Nature* 302:490-495,1983.
69. Stevens CE, and Taylor PE: *Hepatitis B vaccine: Issues, Recommendations, and new developments*. *Sem Liv Dis* 6:1,1986.
70. Stevens CE, Taylor PE, Rubinstein P, Ting RCY, Bodner AJ, Sarngadharan MG, and Gailo RG: *Safety of the hepatitis B vaccine*. *Lancet* 312:375-376,1985.

71. Stevens CE, Taylor PE, Tang MJ, Toy PT, and Vyas GN: Yeast recombinant hepatitis B vaccine in perinatal hepatitis B virus transmission: A preliminary report. *J Infection* 13:13-14, 1986.
72. Summers J: The recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology* 1:179-183, 1981.
73. Summers J, and Mason WS: Replication of the genome of a hepatitis B like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 29: 403-415, 1982.
74. Summers J, O'Connell A, Millman I: Genome of hepatitis B virus: Restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad USA* 72:4597-4601, 1975.
75. Sümbüloğlu K: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. *Matiş Yayınları, Çağ Matbaası, Ankara* 1978.
76. Szmuness W: Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Path* 81:629-649, 1975.
77. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, Devera A, Chen GTS, and Kellner A: Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: Efficacy and subtype Cross-Protection. *N Engl J Med* 307:1481-1486, 1982.
78. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Sadovsky R, Morrison JM, and Kellner A: Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in controlled clinical trial in high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 303:833-841, 1980.
79. Şeber E: Kan donörlerinde HBsAg taraması. *İnfeksiyon Derg* 1:185, 1987.
80. Takahashi K, Machida A, Funatsu G, Nomura M, Usuda S, Aoyagi S, Tachibana K, Mimamoto H, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y, and Mayumi M: Immunochemical structure of Hepatitis B a antigen in the serum. *J Immunology* 130:2903-2907, 1983.

81. Ticehurst JR: Hepatitis A virus: Clones, Cultures and vaccines. *Sem Liv Dis* 6:1, 1986.
82. Tiollais P, Charnay P, Vyas GN: Biology of hepatitis B virus. *Science* 213:406-411, 1981.
83. Tiollais P, Pourcel C, DeJean A: The hepatitis B virus. *Nature* 317: 489-495, 1985.
84. Tswana SA: Hepatitis B e Ag in chronic asymptomatic Hepatitis B surface antigen carriers and in primary hepatocellular carcinoma patients. *Cent Afr J Med* 32:113-115, 1986.
85. Uzunalimoğlu Ö: Akut viral hepatit kliniği, tedavisi ve korunma. *Klinik Derg* 1(1):61-63, 1988.
86. Vahrman J: Transmission of hepatitis. *Lancet* II:774, 1970.
87. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, and Lemon SM: Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 254:3187-3189, 1985.
88. Werner BG, and Grady GF: Accidental Hepatitis B surface antigen positive inoculations: Use of e antigen to Estimate infectivity. *Ann Intern Med* 97:367-369, 1982.
89. Yalçın S: Akut viral hepatitin tarihçesi. *Klinik Derg* 1(1):4-5, 1988.
90. Yamamoto S, Kuroki K, Kurai K, and Lino S: Comparison of results for phase I studies with recombinant and plasma-derived hepatitis B vaccines and controlled study comparing intramuscular and subcutaneous injections of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 13:53-60, 1986.
91. Yeoh EK, Chang WK, Chan KH, Chan E, and Fung C: Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg positive mothers. *J Infect* 13:15-18, 1986.

92. Zajac BA, West DJ, McAller WJ, and Scolnick EM: Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 13:39-45, 1986.
93. Zucherman AJ: Novel hepatitis B vaccines. *J Infect* 13:61-71, 1986.
94. Zucherman AJ: Who should be immunised against hepatitis B. *Br Med J* 289:1243-1244, 1984.