

HEPATİT B AŞILAMASI VE ÜLKEMİZDE HEPATİT AŞILAMA SONUÇLARI*

Doç. Dr Selma Tosun

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Eğitim Sorumlusu

selma.tosun@yahoo.com

* Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından hazırlanan "VİRAL HEPATİT 2013" kitabında yayınlanmıştır.

Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. Tabak F, Balık İ editörler.Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.413-39.

GİRİŞ

Aşıyla korunulabilen viral hepatit etkenleri hepatit A ve hepatit B olup 2012 yılı içinde hepatit E aşısı da lisans almıştır.

Annesi hepatit B taşıyıcı olan ve doğumda yeterli/uygun immünizasyon yapılmayan bebeklerde kronikleşme oranı oldukça yüksek olduğundan yenidoğan bebeklerin ve küçük çocukların HBV bulaşından korunması tüm dünyada öncelik verilen korunma yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle 1984 yılından beri Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Center for Disease Control (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan çok sayıda aktivite ve çalışma sonucunda HBV aşısı EPI (Expanded Programme on Immunization) içine entegre edilmiş, bunu takiben WHO/EPI/Global Advisory Group 1991 yılında HBsAg pozitifliğinin %8'den fazla olduğu ülkelerde, 1997 yılından itibaren ise tüm ülkelerde doğumdan itibaren HBV aşısı uygulanmasını önermiştir (1-3).

EPI kapsamında universal HBV aşılması 1990 yılında sadece 20 ülkeyi kapsamakta iken 1996 yılına kadar katılan ülke sayısı 80, 2000'de 116, 2001'de 126, 2005'de 155,2008'de 177'ye,2011 sonu itibarı ile ise 180 ülkeye ulaşmıştır (4-7). Aslında HBV aşılmasının başlangıcı oldukça uzun süre öncedir ancak aşının kabulü yavaş olmuştur ve daha hala beklenen düzeye ulaşamamıştır. Her ne kadar HBV aşısı, ilk üretildiği dönemlerdeki kadar pahalı olmasa da çoğu düşük gelirli ülke, aşığı almak için gerekli kaynağı bulamamaktadır. GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunization) ortaya çıkmadan önce (yani 2000' de) dünyadaki fakir ülkelerin %10'dan azı HBV aşısını universal aşılama kullanabilmekteydi. GAVI'nin desteği ile Aralık 2003'e kadar düşük gelirli ülkelerdeki 42 milyondan fazla çocuk HBV için aşılanmış ve bunun sonucu olarak 2001-2003 doğumlu çocuklar arasındaki yaklaşık 500 binden HBV ile ilişkili ölüm engellenmiştir (4).

DSÖ tarafından doğumda tüm bebeklere aşı yapılması önerilmektedir ama 2006 yılı itibarı ile bu oran %3 ile %71 arasında olarak gerçekleşmiştir. Doğumda HBV aşısı yapma oranları HBsAg pozitifliğinin >%8 olduğu ülkelerde %36 (bölgelere göre değişmek üzere %1-92 arası), <%8 olan

ülkelerde ise %20 olarak belirlenmiştir. HBV aşı kapsayıcılığı 2009 yılı itibarı ile %69, Afrika Bölgesinde %67, Avrupa Bölgesinde %81, Doğu Akdeniz Bölgesinde %81, Amerika bölgesinde %88, Batı Pasifik bölgesinde ise %89 oranlarındadır. Güneydoğu Asya bölgesinde aşı kapsayıcılığı 2007 de %29 iken 2008 de %41'e yükselmiştir. Üçüncü doz HBV aşısı yapılma durumu açısından 2009 itibarıyla değerlendirildiğinde aşı kapsayıcılığı %90'dan fazla olan 108 ülke:%56 (çoğunluğu düşük endemik ülkeler); %80-89 arası 31 ülke (%16); %50-79 arası 31 ülke (%16); <%50 yedi ülke (%4) olup 16 ülke (%8) HBV aşısını universal aşılama eklememiştir.

Üç doz HBV aşısı uygulanmış olan bebek oranı 1990 yılında %1 iken 2011 yılı itibarı ile %75'e ulaşmıştır. Bununla birlikte en yüksek aşılama oranları yaklaşık %90 ile Kuzey Amerika'da, en düşük aşılama oranları ise %30 ile Güneydoğu Asya'dadır ve bu bölge prevalansın yüksek olduğu bir bölgedir. Sonuç olarak 2011 yılı sonu itibarı ile toplam 180 ülke HBV aşısını ulusal programına almıştır ve global HBV aşılama kapsamı %75; bölgelere göre ise Batı Pasifikde %91, Amerika bölgesinde %90, Güneydoğu Asya bölgesinde ise %30-%56 olarak tahmin edilmektedir (4-7).

Universal HBV aşılmasının çok önemli ve fiyat etkin olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir ve günümüzde HBV aşı önerileri kapsamı oldukça genişletilmiş olup özellikle yüksek riskli erişkinler başta olmak üzere HBV'den korunmak isteyen herkesin aşılama gerektirdiği görüşü benimsenmiştir (1,8,9).

Önceleri HBV aşılama yapılması önerilen ve belli riskleri taşıyan kişiler ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından tanımlanmış olmakla birlikte giderek bu kapsam oldukça genişletilmiştir Günümüzde ACIP aşı önerileri içine "HBV enfeksiyonu açısından korunmak isteyen herkesin aşılama gerektirdiği" önerisi eklenmiştir (4,9-12).

Bu önerilerin en önemli nedeni ABD'de son yıllarda saptanan akut HBV vakalarının büyük çoğunluğunun 25-45 yaş arası erişkin kişiler olmasıdır. ABD'de erişkinlerdeki HBV enfeksiyonunun en önemli kaynağı cinsel yolla bulaşma olup IV ilaç kullanımı ikinci sırada yer almaktadır. Aile içi bulaşmada oranlar değişken olup %14-60 arasında değişmektedir. Bu konuda en yüksek risk cinsel partnerler için söz konusudur, ikinci sırada da bu ailelerin çocukları yer almaktadır. Mesleki olarak HBV ile temas eden personelin riski özellikle laboratuvar çalışanlarında daha fazladır. Bu grubun aşılama başlamasıyla 1990 yılının ortalarından itibaren bu kesimde HBV enfeksiyonu belirgin olarak azalmıştır. Kan ve vücut sıvılarıyla daha seyrek karşılaşan diyetisyen, büro çalışanları, temizlik çalışanları, öğretmenler, günlük bakım evlerinde çalışan personel için mesleki olarak artmış bir risk bulunmadığı bildirilmektedir. Bu kriterler göz önüne alınarak ACIP aşı önerileri geliştirilmektedir. Ayrıca Avrupa Birliği Talimatları altında, HBV virüsü zararlı bir biyolojik ajan olarak sınıflanmakta ve işverenlerin HBV'ye maruz kalma riski olan çalışanlarına ücretsiz olarak Hepatit B aşılama yapması önerilmektedir. Sağlık çalışanlarının mesleki risk kapsamında HBV için aşılama uzun yıllardır önerilmektedir. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) sağlık çalışanlarının HBV ve benzeri etkenlerle ilgili risklerini ve yapılması gereken uygulamaları 1991 yılında ayrıntılı olarak tanımlamıştır (10-12).

HEPATİT B AŞILARI

İlk üretilen HBV aşısı plazma kökenli aşılardan olup 1981 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak bu aşının elde edilmesinin pahalı oluşu, üretim işleminin güç oluşu, özellikle daha sonraki yıllarda

gündeme gelen HIV/AIDS olguları nedeniyle oluşan güvensizlik, kısa süre geliştirilen rekombinan aşıların aktif olarak kullanılmasına yol açmıştır (8,9,13-16).

Günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Rekombinasyon teknolojisi ile elde edilen aşılar iki grup olup maya kökenli aşılar maya hücrelerinden, memeli hücresinden yararlanılarak üretilen aşılar ise fare over hücresinden (chinese hamster ovarian cell: fare over hücresi) yararlanmak suretiyle elde edilmektedir. Bu yüzey antijeni (S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, genel olarak HBV majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (genellikle *Saccharomyces cerevisia* denen ekmek mayalamada kullanılan bir çeşit maya mantarı veya *Hansenula polymorpha*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Maya hücrelerindeki bu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) çeşitli fiziko-kimyasal işlemlerle saflaştırılır. Kimyasal bir işlem olmaksızın HBsAg ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüştürülür. Bu parçacıklar glikozilleşmemiş HBsAg polipeptidlerini ve başlıca fosfolipidlerden oluşan bir lipid matriksi taşırlar. Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşıları hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre çok daha avantajlı ve güvenilirlerdir (1,8,9,17).

Farklı teknolojilerle geliştirilen yeni aşı çalışmaları da yapılmaktadır. Bir HBV aşı adayı, nasal sprej şeklinde her iki burun deliğine 125 mikrolitre olarak 0, 7, 15, 30 ve 60. günlerde uygulanan bir aşıdır ve Faz 1 çalışmada anti HBs gelişme oranı %75 olarak bildirilmiştir (18). Bir diğer aşı adayı da nanoteknoloji esasına göre geliştirilen mukozal yolla uygulanan bir aşıdır (19). Ancak bu aşıların etkinliği ve güvenilirlikleri için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Tek doz aşılama yönelik bir başka aşı polylactide-co-glycolide ve polylactide polymerlerden oluşan mikropartiküllerden oluşan, küçük (<10 mikron) ve büyük (10-100 mikron) partiküller içeren bir aşıdır. Bu aşının uygulanmasıyla küçük, büyük, kapsüllü ve kapsüle olmayan HBsAg partikülleri farklı zamanlarda salınmakta ve böylece çok sayıda aşı uygulaması yapılmış gibi bir etki oluşmaktadır. Fare çalışmalarında bu aşının tek dozu ile klasik aşıyla üç doz aşılanmış bir farede birinci yıl sonunda oluşan antikor seviyesine benzer yanıt elde edilmiştir. Bu aşının insana uygulanma aşamasına gelinmiştir (20). Rekombinasyon teknolojisi ile *Salmonella* bakterisinin kullanıldığı ve oral yolla mukozal etki için kullanılması düşünülen ve fare çalışmalarında başarılı olan canlı aşı çalışmalarının yanısıra genetik mühendislik yoluyla muz veya patates gibi meyve-sebzelerden yararlanma yöntemiyle de aşı geliştirme çalışmaları sürmektedir (21-26).

HBV aşısının inhalasyonla veya intratrakeal uygulandığı tetradecyl-beta-maltoside içeren bir aşı adayı farelerde kuvvetli immün yanıt oluşturmuştur (27). Oral ve nasal HBV aşı uygulamalarının daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir ve bu aşılar özellikle parenteral aşı uygulamasının sınırlı yapılabildiği yerlerde aşı oranlarını arttırabilmek amacıyla düşünülmektedir.

Intradermal aşılamanın bazı çalışmalarda daha iyi immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir ancak teknik olarak uygulanması zordur. Özellikle aşı yanıtı düşük olan diyaliz hastalarında uygulanıp başarılı olduğunu bildiren bazı çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarla ilgili bir metaanalizde intradermal aşı uygulaması ile başlangıçta aşı yanıtı iyi iken uzun süreli takipte (6-60 ay) anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (28-30).

Bazı çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında interferon alfa, interferon gama, veya interleukin-2'nin aşıyla aynı zamanda uygulanması ile aşı yanıtının arttığı bildirilmekte iken bunun tam aksinin gösterildiği ve hiç yararının olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (31,32).

HBV aşısının içeriğindeki adjuvanların alüminyum içermeyen yeni adjuvanlarla (monophosphoryl lipid A ve MF-59) değiştirilmesiyle daha yüksek antiHBs yanıtları elde edildiğini bildiren çalışmalar vardır ancak bu sonuçların doğrulanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (33,34).

Yeni bir adjuvan olarak 3'-deacylated monophosphoryl lipid A ve alüminyum içeren bir aşının hemodiyaliz hastalarına üç doz uygulanması sonrası elde edilen antikor yanıtı %98 gibi oldukça yüksek olup karşılaştırılan grupta klasik aşıyla %68 yanıt elde edilmiştir (35-37). Bu aşı Avrupa'da 15 yaş üzerindeki böbrek yetmezliği, prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında lisanslıdır.

Şempanzelerde HBV S gen içeren canlı rekombinan aşı çalışmaları etkin bulunmuş olup insan çalışmaları gerekmektedir (38). DNA aşıları (HBV S geni içeren plazmidler) intramuscular uygulanır ve HBsAg kas hücrelerinden eksprese edilir. Hücre içi HBsAg yapımı anti-HBs yapımını stimüle eder. Buna ek olarak HLA class I molekül ekspresyonu sitotoksik T hücre yapımını uyarır. Bu aşılar şempanzelerde denenmiştir, oluşan antiHBs yanıtı geçici olmakla beraber rapel aşıya iyi yanıt vermiştir; insan çalışmaları henüz yoktur (39).

HBV üç zarf proteinini kodlamaktadır ve büyük S proteini pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerini içerir. Orta S proteini pre-S2 ve S bölgelerini; küçük S proteini ise sadece S bölgesini kodlamaktadır. Her üç bölge de immünojenik T ve B hücre epitoplarını içerir. Bazı fare çalışmalarında yanıtızlarda pre-S1 veya pre-S2 bölgelerinin eklenmesi durumunda sonucun değişip değişmeyeceği araştırılmış ve insanlarda pre-S2 bölgesinin klasik aşıya eklenmesiyle yanıtta değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Bir çalışmada da 100 yanıtız kişiye pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerini içeren aşı uygulandığında daha yüksek yanıt olduğu bildirilmiştir, ancak daha ileri çalışmalar gerek olduğu vurgulanmaktadır. Halen bu aşılar İsrail, Batı Avrupa ve bazı Asya ülkelerinde lisanslıdır (40-43).

Dünya genelinde çok sayıda rekombinan aşı bulunmakta olup bu aşılarla ilgili olarak yapılmış sayısız çalışmada hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça etkin ve güvenilir oldukları gösterilmiştir (44-52).

Hepatit A ve B aşılarını birlikte içeren kombine aşılar da bulunmaktadır (Twinrix-GlaxoSmithKline, HEP-A+B-in-VAC). Twinrix ile ilgili olarak FDA 2007 yılında alternatif bir uygulama şemasını daha onaylamıştır. Bu uygulamada 0,7 ve 21-31 günlerde üç aşı yapılıp 12. ayda da bir doz rapel yapılmaktadır. Aşılar arasındaki süre uzamışsa kalındığı yerden devam edilmekte, tekrar başlanması gerekmemektedir. Bu hızlı aşılama şeması özellikle endemik bölgelere seyahate çıkmak üzere olan seronegatif bireyler için önerilmektedir. DTaP+hepatit B + inaktive polio aşılarını içeren beşli kombine aşının yanısıra (Pediarix) HBV ile başka aşılardan kombine formları da (Comvax:Hib+HBV kombine aşısı) mevcuttur (53-55).

Hepatit B aşısı ile ilgili olarak yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0,1,6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde şema 0,1,2,12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Dünya Sağlık

Örgütü'nün HBV aşı programı önerileri 0,1,6'ncı ay, 0,1,12'inci ay; ya da 0,1,2,12'inci ay şeklindedir ve universal aşılama yaygın olarak kullanılan şema 0,1,6 ay şemasıdır. Ayrıca 0,10,21. günde ve 0,7,28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da özellikle bazı özel gruplarda kullanılabilir (52).

Aşı dozu çocuklarda 10 mcg, erişkinlerde ise 20 mcg'dır. Bununla birlikte bazı aşılarda yapılan çalışmalara dayalı olarak farklı doz önerileri olabilmektedir. Örneğin Recombivax isimli aşının (ülkemizde HB vax pro-Merck Sharp&Dohme) çocuk dozu 5 mcg, erişkin dozu ise 10 mcg olarak onay almıştır. Yine GenHevac B isimli aşının sadece 20 mcg'lık dozu bulunmaktadır ve üretici firma çocuk ve erişkinlere aynı dozu önermektedir. Bu nedenle aşı uygulanırken bu özelliklere dikkat edilmeli ve üreticilerinin ruhsat aldıkları forma göre yaptıkları önerilere uyulmalıdır.

Yenidoğan bebeklerle ilgili olarak doğum ağırlığı 2000 gm'dan düşük olanlarda HBV yanıtı düşük olduğundan eğer anne HBsAg negatifse aşının bebek miyad oluncaya kadar (1. ay sonuna) ertelenmesi ya da bu bebeklere yapılan ilk dozun sayılmayıp toplam dört doz aşı yapılması önerilmektedir (8,9,47,48,52).

HBV aşısına yanıtın değerlendirilmesi

HBV aşılması sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olması gerektiği, antikor titresi bir kez 10 mIU/ml'nin üzerine çıktıktan sonra bu değer altına düşerse ve saptanamayacak duruma gelse bile, hepatit B enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun devam ettiği bildirilmektedir. Virüsle daha sonra tekrar karşılaşıldığında immün sisteme ait bellek hücreleri tarafından antijenik yapı tanınmakta ve kişi aktif şekilde hasta olmamakta; vücuda giren virüs, antikor yapımını uyarmaktadır. Bu anlamda, daha önceleri her 5-10 yılda bir rapel doz yapılması öngörülmekteyse de primer aşılama on yıl sonra bile çok düşük titrede antikor yanıtı olan kişilerin virüsle karşılaşıldığında yeterli antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (56,57).

Yüksek risk altındaki erişkinlerle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda immün sisteminde sorun olmayan kişilerde aşıdan yıllar sonra antiHBs yanıtı çok düşük veya saptanamaz düzeyde olsa bile uzun süreli koruyuculuk sağladığı; virüsle karşılaşma durumunda klinik hastalık veya taşıyıcılık durumunun gelişmediği gözlenmiş, ayrıca bu kişilerin rapel aşı dozuna oldukça iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü uygun şekilde yapılmış hepatit B aşılama sonrasında rapel doza gerek olmadığını bildirmektedir (58). Avrupa Hepatit B Uzlaşma Grubu'nun (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity) önerileri de aşıları tam alan ve immün sistemde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek olmadığını yönündedir (59).

Sonuç olarak immün sisteminde sorun olmayan kişilere rapel doz gerekmemekte, zamanla antiHBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inerse bile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır (8,9,16,47,48,52).

Doğumda aşılınmış bebeklerin uzun süreli takibi ile ilgili yayın sayısı azdır. Yenidoğan döneminde aşılanan bebeklerin izlemleri yapıp daha büyük yaşlarda antiHBs yanıtları kontrol edildiğinde ilk beş yılda koruyuculuğun yüksek oranda devam ettiği, bu nedenle yaşamın ilk 5-7 yılında rapel doza gerek olmadığı ancak daha sonraki tarihlerde bazı olgularda antikor titrelerinin azaldığı ya da saptanamayacak düzeye inebildiği ve bu nedenle izlenmelerinin uygun olduğu, fakat bu olguların da büyük çoğunluğunun rapel doza yanıt verdikleri ve bazı durumlarda rapel doz gerekebileceği bildirilmektedir (52,60-65). Bir çalışmada HBV aşılması sonrası T hücre hafıza hücrelerinin en az 10 yıl kaldığı belirlenmiştir (66). Bazı çalışmalarda doğumda aşılanan çocuklarda adolesan dönemde aşıya bağlı immünitinin kaybolduğu bildirilmekte ve bu nedenle rapel aşı önerilmektedir. Farklı bir çalışmada çocuklar iki gruba ayrılmış ve rapel aşı bir gruba pediatrik dozda, diğer gruba erişkin dozunda yapılmıştır. Çalışma sonucunda erişkin HBV aşısıyla rapel yapılmış olan çocuklarda daha yüksek antikor yanıtı (%60 & %43.8) saptanmıştır (67). Yenidoğan döneminde aşılınmış bebeklerle ilgili uzun süreli izlem çalışmalarında genellikle rapel yapılmış olan bebeklerde uzun dönemde anti HBs yanıtının daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (52,68,69).

Tekrar aşılama yanıt

Rutin aşılamadan sonra antikor araştırılması önerilmemekle birlikte immün durumunun bilinmesi istenen sağlık çalışanı veya güvenlik çalışanlarında; hemodiyaliz hastalarında; HIV pozitif kişilerde, diğer immün süpresif kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri ile enjektörlerini paylaşan kişilerde ve HBsAg pozitif kişilerin yakın aile bireylerinde aşı sonrası antikor yönünden tetkik edilmesi önerilmektedir. Toplam üç doz primer aşılama yanıt vermeyen kişilere ek bir doz uygulandığında %25-50 oranında yanıt gelişirken üç doz daha aşı yapıldığında %44-100 oranında yanıt gelişmektedir (8,9,16,47,48,52,70-72).

Aşıya bağlı korunmanın devam etme mekanizmasının immün hafızanın korunması ve antijen spesifik B ve T lenfositlerin klonlarının farklılaşması olduğu düşünülmektedir. Aşılanelarda immün hafızanın doğrudan ölçülmesi henüz mümkün olmamakla beraber saptanan bu veriler HBV ile temas olduğunda immün hafızanın yanıt oluşturduğunu göstermektedir (7,9,16,52,73).

Aşılı kişilerde antiHBc veya HBV DNA varlığı ile belirlenen dökümanente edilmiş breakthrough (sağlanan korunmanın kırılması) enfeksiyonlar az sayıda kişide gözlenmiş olup bu enfeksiyonlar ılımlı ve asemptomatik seyretmiş, kronik HBV enfeksiyonu gelişimi ise sadece sınırlı sayıda taşıyıcı anne bebeğinde gözlenmiş, immün sistemi sağlam olan erişkinlerde bu durum görülmemiştir (74).

İmmün baskılı kişilerin HBV aşılamasından sonraki immün hafızanın süresine ilişkin sınırlı sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte koruyucu antiHBs düzeyleri devam eden immün süprese kişiler arasında klinik olarak belirgin HBV enfeksiyonu saptanmamıştır. Uzun süreli çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde antiHBs titresinin <10 mIU/mL'nin altına düşmesini takiben ılımlı ve asemptomatik seyreden breakthrough enfeksiyonlar bildirilmiştir (9,52).

Aşı yanıtızsızlığı

Primer HBV aşılamasından sonra oluşan antikor düzeyi ilk yıl içinde hızla, daha sonra daha yavaş şekilde azalır. Primer aşılama sonrası antikor yanıtı >10 mIU/mL olan genç erişkinlerin %17-50'sinde aşılama 10-15 yıl sonra antiHBs kaybına bağlı olarak düşük veya saptanamayacak düzeyde antikor yanıtı kalır. Çocuklarda hepatit B aşılara anti HBs yanıtı oldukça iyi olup bu oran %95-99 'a ulaşmaktadır; bununla birlikte zaman zaman erişkinler arasında anti HBs yanıtızsızlığı görülebilmektedir. Kullanımdaki aşılarla yapılan değişik çalışmalarda HBV aşısı uygulanan kişilerde %15 oranında immün yanıt oluşmayabildiği bildirilmiştir. Bu kişilerde sigara içme, obesite, cinsiyet (erkek olma), 40 yaşın üzerinde olma gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca aşının soğuk zincir kurallarına uymadan saklanmış olması, uygun teknikte yapılmamış olması, aşı şemasına uyulmaması gibi faktörler de aşı yanıtızsızlığında önemli rol oynamaktadır. Genetik olarak aşı yanıtızsızlığı olabileceği de bildirilmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada yaş ortalamaları 9.2+1.6 yıl olan HBV aşısına yanıtı 100 ve aşıya yanıtızsız 100 çocuk olmak üzere toplam 200 çocukta yapılan genetik analizde IL-1RN VNTR geninde allel 2 sıklığı aşıya yanıtızsız grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre IL-1RN genindeki allel 2 taşıyıcılığı ile hepatit B aşı yanıtızsızlığı arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür (75).

Aşıya yanıtızsız olduğu saptanan kişilerde öncelikle aşı öncesi HBV göstergelerinin bakılıp bakılmadığı kontrol edilmeli (eğer kişi taşıyıcı ise ve bu durumunu bilmeden aşılanmışsa antiHBs oluşmayacaktır); eğer önceki tetkiklerinde HBV göstergeleri negatif ise bir doz aşı yapıp bir ay sonra tekrar anti HBs yanıtı bakılmalıdır (1,8,9,16,52).

Aşıya yanıt vermeyenlere bir doz aşı yapıldığında %15-25, üç doz aşı yapıldığında ise %30-50 oranında yanıt alınmaktadır. İlk seri aşılama yanıt vermeyenlere 0,1,6 ay veya 0, 1, 4 ay şemasıyla ikinci seri aşılama yapılır. Uygun yere uygun şemayla yapılan iki seri aşılama (toplam altı doz aşı) rağmen %5 oranında saptanabilir antiHBs yanıtı oluşmayan kişiler bulunmaktadır. Bazı kişilerde antiHBs yanıtı başlangıçta oluşmakta ama düşük düzeyde olup rutin serolojik tetkiklerle saptanamamaktadır; yine bazı kişilerde oluşan antiHBs çabuk yıkılmakta ve serumdan erken kaybolmaktadır. Bu kişiler düşük yanıtı kabul edilmektedir. Bazen de kişi hepatit B taşıyıcısı olmakta (occult HBV enfeksiyonu) ama HBsAg düzeyi rutin tetkiklerde saptanamayacak kadar düşük olmaktadır. Bu nedenle aşıya yanıt vermeyen bu kişilere HBsAg, ayrıca gerekirse ALT ve HBV DNA bakılması önerilmektedir. Sonuç olarak; yapılan iki seri aşıya rağmen koruyucu (saptanabilir) antiHBs oluşmayan, ancak HBsAg negatif olan kişiler HBV enfeksiyonuna duyarlı olarak kabul edilir ve herhangi bir şekilde HBV şüpheli kanla temas veya yaralanma olduğunda aşı ile birlikte HBIG uygulanması gerekir (1,8,9,52).

Gerçek aşı yanıtızsızlığını saptayabilmek için altıncı doz aşı yapıldıktan sonra antiHBs tetkikinin 1-2 ay arayla tekrarlanması önerilmektedir. Bu konudaki daha az maliyetli bir başka öneri ise başlangıçta yapılan ilk aşı serisi tamamlandıktan sonra yapılan tetkikte antiHBs oluşmamışsa tek doz aşı yapıp dört hafta sonra antiHBs bakılması ve pozitif çıkarsa kişinin önceki aşılmasının yeterli olduğu gözlenerek diğer aşıların ve ileri tetkiklerin yapılması şeklindedir. Eğer bu tetkikte kişide antiHBs yine negatif çıkarsa o zaman diğer iki aşının da yapılarak şemanın tamamlanması uygun olacaktır (8,9,52).

Universal aşının etkinliği

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği universal HBV aşılması halen 200'e yakın ülkede uygulanmakta olup yenidoğan ve bebek HBV aşılama programları global HBV insidansını azaltmada oldukça önemli ve etkili bir stratejidir. Toplum bazlı çalışmalarda HBV aşı programının yoğun bir şekilde uygulandığı toplumlarda iki dekat sonra yeni HBV enfeksiyonunun elimine olduğu gösterilmiştir (1,2,7,52,76).

Universal HBV aşılmasının esas amacı, annelerin HBsAg durumlarının bilinmediği koşullarda bebeklerin erken dönemde aşılması ve virüsle temasın önlenmesidir. Yapılan değişik çalışmalarda universal hepatit B aşılmasıyla ilgili oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir (52,77-80).

Aşının saklanması

HBV aşısının özellikle donmaya karşı çok hassas olduğu ve etkinliğini yitirdiği bilinmektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan yakın tarihli bir çalışmada HBV aşısı değişik ısı derecelerinde farklı sürelerde tutarak aşı içeriğindeki değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmada HBV aşısı 0 °C ile -20°C arasında olmak üzere 1 saatten 1 haftaya kadar kalan sürelerde tutulmuştur. Bir kez veya tekrarlayan şekilde aşının -10°C ve daha düşük ısıda tutulmasıyla adjuvan-antijen partikül agregatları oluştuğu, antijende yapısal hasar meydana geldiği ve fare deneylerinde aşının immünojenitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Aşıdaki hasar, donma süresinin uzunluğu, düşük ısı ve donma periyodlarının sıklığı ile yakın ilişkili bulunmuştur. Adjuvan olarak alüminyum tuzu içeren aşılarda saklanma ısısı 2-8 derece arasındadır, bu da soğuk zincir kullanımını gerektirir. Ancak HBV aşısının dondurulması da etkinliğini ortadan kaldırır ve aşının imha edilmesini gerektirir. Bu nedenle donmaya dayanıklı aşı geliştirme çalışmaları sürmektedir (81,82).

HBV aşısının saklanması ve nakli ile ilgili olarak soğuk zincir kurallarına kesinlikle uyulmalıdır. Aşılarda genel prensiplere uygun olarak buzdolabının orta rafında saklanmalı, kesinlikle buzlukta dondurulmamalı ayrıca buzdolabı kapağına aşı konulmamalıdır. Bir yerden bir yere aşı nakledileceği zaman da mesafe ne kadar kısa olursa olsun mutlaka buz aküsü üzerinde nakledilmelidir. Ancak bu nakil sırasında da aşı kesinlikle buz aküsü ile doğrudan temas ettirilmemelidir, aksi takdirde aşı donabilir ve etkinliğini kaybedebilir. Bu nedenle aşının direkt olarak buzla veya buz aküsüyle temas etmemesi için aşı mutlaka kutusunda bulundurulmalı veya kalın bir kağıda/kartona sarılmalıdır (8,9,16,52).

HBV aşılmasında mevcut durum

Hepatit B aşılı tüm dünyada 30 yıldan beri kullanılmakta olup şimdiye dek belirgin bir yan etkileri ya da ciddi komplikasyonları gösterilmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelerde her yenidoğan bebeğin aşılmasını önermektedir ve birçok ülkede bu uygulama yapılmaktadır. Aşıların yapılmaması durumunda gelişebilecek aktif enfeksiyonu takiben kronik aktif hepatit, siroz, karaciğer karsinomu gibi komplikasyonlar ve bunların tetkik ve sağaltım maliyetleri göz önüne alındığında hepatit B aşılmasının önemi tartışılmazdır (83).

HBV aşısının ilk lisans aldığı 1982 yılından beri yenidoğan bebeklerin yanısıra HBV için risk altında olan erişkinlere de ACIP tarafından aşı önerilmektedir. Ancak, bu öneri ABD gibi gelişmiş ülkelerde bile tam olarak yaygınlaşmamıştır ve risk altındaki erişkinlerin aşılama oranları düşük kalmıştır. 1990'lı yılların başlarında bu nedenle ek aşılama stratejileri önerilmesi ihtiyacı oluşmuştur ve ulusal strateji olarak erişkin aşılmasına ağırlık verilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte ABD de hala erişkin HBV aşılması sağlık kuruluşlarında rutin olarak uygulanmamakta ve

erişkinler HBV için aşılanmamış olarak kalmaktadır. Rutin universal HBV aşılması yapılmasına ve risk altındaki erişkinlerin aşılanmasına rağmen halen ABD de 1.25 milyon kişi kronik HBV hastasıdır ve bakım- izlem merkezlerine ihtiyaçları vardır. Yapılan bir değerlendirmeye göre ABD’de 1983-2000 yılları arasında yaklaşık 3 milyon erişkin HBV ile enfekte olmuştur ve bunların 1.6 milyonu önlenemez vakalardır. Yüksek riskli kişiler tüm yeni HBV enfeksiyonu olgularının %75’ini oluşturmaktadır ve bu kişilerin aşılanmamış olmasının maliyeti oldukça yüksektir.

Global olarak hepatit B hastalığının yükünü ve aşılanmanın önemini tahmin etmeye yönelik bir matematik model 2000 yılında Goldstein ST ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş ve hesaplamalar yapılmıştır. Bu hesaplama göre 2000 yılında dünya genelinde 40 000’i (%6) akut HBV, 580 000’i (%94) HBV’ye bağlı komplikasyonlar olmak üzere 620 000 kişi yaşamını kaybetmiştir. Yapılan matematik modellemeye göre eğer 2000 yılındaki doğum kohortu izlenmiş olsaydı ve bu kişiler hiç aşılanmamış olsaydı dünya genelinde bu kişilerin 64. 8 milyon’u HBV ile enfekte olacaktı ve bu kişilerin de 1.4 milyonu HBV nedeniyle yaşamını kaybedecekti. Eğer enfeksiyon etkeni ile karşılaşma perinatal dönemde olsaydı ölüm %21, <5 yaş olsaydı %48, >5 yaş olsaydı %31 olacaktı. Bu hesaplama HBV aşısının etkinliğini gösterme açısından oldukça anlamlıdır. Yine yapılan hesaplamalara göre rutin yenidoğan aşılanmasında %90’a ulaşılması sonucunda dünya genelinde HBV’ye bağlı ölümler %84 oranında önlenebilecektir (7).

Avrupa’daki ülkelerin HBV aşılanma politikaları, bildirim sistemlerini, aşı oranlarını içeren ve hepatit A ve B enfeksiyonlarından korunmayı hedefleyen ve ülkemizin de yer aldığı çalışma grubu Eurohep.net tarafından son zamanlarda özellikle göçlere bağlı olarak Avrupa ülkelerinde HBV enfeksiyonunun sorun oluşturduğu bildirilmekte ve henüz HBV aşılanmasını rutine koymamış olan ülkelerin bu uygulamaya en kısa zamanda geçmesi gerektiği konusunda uyarıda bulunmaktadır (84,85).

Avrupa’da her yıl HBV enfeksiyonuna bağlı 22.000 ölüm olmaktadır. DSÖ’nün universal aşı uygulaması önerisine rağmen Danimarka, Finlandiya, Hollanda, İzlanda, İsveç, Norveç ve İngiltere sadece risk grubu aşılanmasını uygulamaktadır. Buna gerekçe olarak da HBV enfeksiyonunun kendi ülkelerinde sınırlı bir halk sağlığı problemi olduğunu ve bu nedenle yaygın aşılanmaya gerek duymadıklarını belirtmektedirler. Ancak bu ülkelere endemik bölgelerden göçlerin olması, IV ilaç kullanımı, dövme-piercing uygulamaları gibi nedenlerle artık bu ülkelerde de universal aşılanmaya geçilmesi gerektiği bildirilmektedir (86-88).

HBV enfeksiyonunun bulaşması için gerekli koşullar; konağın bağışık-immün olmaması, enfeksiyöz bir kaynak varlığı ve deri ya da mukoz membran yaralanmasıdır. Bu nedenle HBV enfeksiyonu özellikle aşısız-korunmasız sağlık çalışanları için her zaman risk oluşturmaya devam etmektedir. Ayrıca sağlık çalışanlarının da bakım verdikleri hastalara virüsü bulaştırmamaları için uymaları gereken kuralları vardır.

CDC 1991’de sağlık çalışanlarını kan ve benzeri vücut sıvılarıyla bulaşan virüslerden korunmak için önerilerini yayınlamıştır (89). Daha sonra CDC bunu güncellemiştir ve bu güncellemede bazı kriterler dikkate alınmıştır. Bu kriterler şu şekildedir: 1) çok sayıda klinik uygulama sırasında sağlık çalışanından hastalara geçiş çok nadirdir veya hiç saptanmamıştır 2) ulusal anlamda hem sağlık çalışanlarında hem de toplumda akut HBV enfeksiyonları azalmaktadır 3) başarılı bir şekilde yürüyen bir HBV aşılanma programı vardır 4)HBV enfeksiyonunun uygun bir şekilde tedavisi artık

mümkündür 5) ABD başta olmak üzere bazı ülkelerde bu konuda rehberler bulunmaktadır 6) önceden universal önlemler diye adlandırılan Standard Precautions (Standart Önlemler)'e ilişkin kurallar vardır ve bunlara uyularak korunma sağlanmaktadır 7) çalışma güvenliği ve cihazların kontrolü artık daha kolaydır ve önceki yıllara göre daha güvenli araçlar-cihazlar kullanılmaktadır 8) çalışanlar test edilmekte ve aşılanmaktadır 9) HBV viral yük testleri daha kaliteli ve duyarlı şekilde yapılabilmektedir.

Standard Precautions: Standart Önlemler: Duyarlı personelin aşılması, primer korunma önlemlerinin uygulanması, standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, güvenli araç ve ekipmanın kullanılması, çalışma sırasında uyulacak kurallara uyulması (iğne kapağı kapatmama gibi), yaralanmaların önlenmesi gibi önlemleri içermektedir.

CDC tüm sağlık hizmeti veren kişilerin test edilmesini ve duyarlı iseler aşılmasını önermektedir (90-92). OSHA (Occupational Safety and Health Administration) sağlık çalışanlarının HBV ve benzeri etkenlerle ilgili risklerini ve yapılması gereken uygulamaları 1991 yılında ayrıntılı olarak tanımlamıştır (93-96). CDC üç doz aşıya yanıt vermeyen personele HBsAg ve antiHBcIgG bakılmasını önermektedir. CDC önerileri içinde aşı öncesi test önerilmemekte olup çoğu personelin zaten önceden aşı olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte HBV enfeksiyonu açısından riskli olanlara, annesi taşıyıcı olanlara, ailesinde HBV enfeksiyonu olanlara, endemik bölgeden gelenlere ve erkeklerle ilişkide olan erkek sağlık personeline aşı öncesi test önerilmektedir (90,91,97). CDC'nin hepatit B enfeksiyonu olan sağlık çalışanları ve öğrencilerden bakım verdikleri hastalara geçişi önlemek için de önerileri vardır (89,97,99).

Sağlık çalışanlarından hastalara HBV geçişi nadirdir ve literatürde sadece birkaç olgu bildirilmiştir (99). Hastane çalışanlarının %14.4'nün HBV, %1.4'ünün de HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (100). Bir çalışmada en yüksek HBV pozitifliğinin diş hekimlerinde görüldüğü bildirilmiştir (101). Bir başka çalışmada da en sık bulaşmaya maruz kalan kesimin hemşireler olduğu (%41), bunu doktorların izlediği (%31) bildirilmiştir (102).

Sağlık çalışanlarının HBV için aşılması pek çok rehber tarafından önerildiği halde HBV aşı oranları fazla yüksek değildir. Bir çalışmada dünya genelinde sağlık çalışanlarının %24'ünün aşılanmamış durumda olduğu bildirilmiştir (103). Hollanda'da yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %35'inin, hemşirelik öğrencilerinin ise %47'sinin HBV için aşılanmadığı belirlenmiştir (104). Uganda'da yapılan bir çalışmada da sağlık çalışanlarında HBV enfeksiyonu %8 olarak saptanmıştır (105).

Sağlık çalışanlarının kesici delici alet yaralanmaları da bu tür virüslerin bulaşması açısından risk oluşturmaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada her yıl yaklaşık 3 milyon sağlık çalışanında kesici-delici alet yaralanması bildirilmiş (106). İran'da yapılan bir çalışmada da diş, hemşirelik ve ebek öğrencilerinin %82'sinde (401 of 489) iğne batması yaralanması bildirilmiştir (107).

Ülkemizde universal (ulusal) HBV aşılmasının tarihçesi, HBV aşılması uygulamaları

Ülkemizde aşı çalışmaları uzun yıllardır titizlikle sürdürülmektedir. İlk aşı üretimi 1930 yılında başlamış ve ülkemiz dışında zaman zaman yabancı ülkelere de aşı ithalatı yapılmıştır. Ancak eski yıllarda çok sayıda aşının üretimi yapılmakta iken sonraki yıllarda aşı üretimi oldukça azalmıştır ve 1998 yılından beri ülkemizde aşı üretilmemektedir. Bir süredir bu konuda tekrar girişimlere başlanmıştır.

Ülkemizde HBV aşısı yapılması gereken kişilere ilişkin TC Sağlık Bakanlığı'nın ilgili genelgeleri bulunmaktadır (108). Halan aşılama uygulamaları Genişletilmiş Bağışıklama programı (GBP) kapsamında yürütülmektedir. GBP kapsamında yürütülen aşı programlarından hepatit B aşılması ile ilgili olan program Hepatit B Kontrol Programı'dır (109).

Ulusal HBV aşılması programına ülkemizde ilk kez 1998 yılında 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge ile bebeklere ve risk grubundaki kişilere uygulanmaya başlamıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ithal edilen maya türevi bir aşı olan ve Güney Kore'de üretilen aşı (Euvax-B-LG Chemical Ltd.) 0,1,6 ay şemasıyla 10 mcg ve 20 mcg dozda kullanılmaya başlanmıştır. İlgili genelgede hepatit B aşısının tüm dünyada önerilen uygulamalar doğrultusunda öncelikle sıfır yaş grubuna uygulanacağı belirtilmiştir. Ancak gebe kadınlara gebelikleri döneminde HBsAg yönünden yaygın olarak taramanın yapılamadığı ülkemizde, bebeğe erken dönemde ulaşılmasının taşıyıcılar arasına yeni bireylerin katılmasını önleme açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Daha sonra 2000 yılında konuyla ilgili olarak yayımlanan bir diğer genelgede 1998 yılındaki genelgeye ilgi tutulmuş ve ulusal hepatit aşılmasında öncelikle 0-11 aylık bebeklerin aşılanacağı, aşı şemasının 3,4,9. ay şeklinde uygulanacağı belirtilmiş; ayrıca hepatit B aşılarının reçete ile alınması artık mümkün olmadığından bundan böyle risk grubundaki kişilerin Bakanlığın aşuları ile ücretsiz olarak aşılanacağı vurgulanmıştır.

Bunu takiben 2003 yılından itibaren yürürlüğe giren "Aşı Takvimi Değişikliği" ile ilgili genelgede ise ülkemizde gebelere rutin izlemleri sırasında Hepatit B taşıyıcılığı yönünden taramanın yeterince yapılamadığı, bu nedenle aşılama bebeğe ne kadar erken dönemde ulaşırsa hastalıktan korunma şansının o kadar yüksek olacağı bilgisi tekrarlanmış; bunun yanı sıra daha önce yayınlanan genelgelerde erken dönemde/doğumda aşıya başlanmasının gerektiği vurgulanmış olmasına rağmen, genel olarak Hepatit B aşı takviminin 3,4,9. aylar olarak uygulandığı belirtilmiştir. Bu nedenle Hepatit B'ye karşı rutin aşılamanın doğumda başlatılmasının önemli olacağı vurgulanarak bundan böyle aşının 0,2,9. aylarda uygulanacağı; doğumda tespit edilemeyen bebeklere ilk karşılaşmada 1. doz, en az bir ay sonra 2. doz ve ikinci dozdan 5 ay sonra üçüncü doz hepatit B aşısı uygulanacağı bildirilmiştir. Ancak buna rağmen birinci basamak sağlık kuruluşlarımızda hepatit B aşısının çoğunlukla 3, 4, 9. aylarda uygulandığı tespit edilmiştir. Bunun üzerine 13 Ocak 2003 tarihinde Hepatit B Çalışma Grubu toplantısı yapılmıştır. Gebelerin hepatit B taşıyıcılığı taramasının yaygın olarak yapılamadığı ülkemizde, taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin kronik hepatit B enfeksiyonu olma olasılıklarının yüksekliği ve mevcut aşı takvimindeki ziyaretler de dikkate alınarak hepatit B aşısının 0,2,9. aylarda uygulanmasının daha etkili olacağı benimsenmiştir. Bunu takiben 15 Nisan 2003 tarihinde toplanan Bağışıklama Danışma Kurulu Teknik Komitesi'nde; hepatit B kontrol programının amacına ulaşabilmesi ve ülkemizde %6 dolayında olduğu tahmin edilen hepatit B taşıyıcılığına yeni taşıyıcıların eklenmesini önlemede hepatit B'ye karşı rutin aşılamanın doğumda başlatılmasının önemini vurgulanmış ve bu doğrultuda rutin aşı takviminde değişiklik yapılarak, doğumda saptanamayan bebeklere ilk karşılaşmada birinci doz, en az bir ay sonra ikinci doz, ikinci dozdan beş ay sonra üçüncü doz hepatit B aşısı uygulanmasına karar verilmiştir. Bu karar 29 Eylül 2003 tarih ve 14508 sayılı genelge ile yürürlüğe girmiştir sağlık kurumlarına duyurulmuştur. Ayrıca doğumda hepatit B aşısı uygulamasının yaygınlaştırılabilmesi amacıyla öncelikle doğumların yoğun olarak meydana geldiği hastanelerde aşı istasyonlarının oluşturulması uygulaması başlatılmıştır. 04.06.1998 tarih ve 6856

sayılı genelgeye göre; riskli gruplarda aşılama, hastalık kontrolü açısından önem arz ettiğinden 1993 yılından itibaren Maliye Bakanlığı tarafından her yıl çıkarılan Bütçe Uygulama Talimatları'nda ilaç bedellerinin ödenmesini düzenleyen kısımda "hayati öneme haiz kuduz, hepatit B ve tetanoz aşılarının sağlık kurulu raporu aranmaksızın hekim tarafından hastanın reçetesine yazıldığına hasta katılım payı alınmadan aşı ücretinin tamamı, hastanın kurumunca ödenecektir" talimatı yer almaktaydı. Bu doğrultuda 2000 yılına kadar risk grubundakilerden sosyal güvencesi olanlara ithal izni verilmiş ürünler reçete edilerek uygulama yapılmakta ve aşının maliyeti bütçe uygulama talimatında yer aldığı şekliyle kişilerin kurumlarınca ödenmekteydi. Risk grubunda olup, sosyal güvencesiz olanlara ise sağlık müdürlüklerimize dağıtılmakta olan aşılardan uygulama yapılmaktaydı. Hepatit B aşısı 2000 yılından itibaren Bütçe uygulama talimatından çıkarılmıştır. Üç aylık gönderimlerle illere yollanan aşıların öncelikle tüm 0-11 aylık çocuklara ve genelgede yüksek risk altında olduğu belirtilen şahıslara uygulanacağı 21.06.2000 tarih ve 8942 sayılı genelge ile tüm sağlık kurumlarımıza duyurulmuştur (52,109,110).

Yenidoğan bebeklerin rutin HBV aşılmasını takiben 2005 yılından itibaren adolesan aşılmasına geçiş niteliğinde ilköğretim okullarına HBV aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Son olarak 2006 yılında yürürlüğe giren ve 2008, 2009 yıllarında güncellenen Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) genelgesinde bebeklere HBV aşılmasının doğumda ilk doz, bebek bir aylık olduğunda ikinci doz, ikinci dozdan dört ay sonra da son doz şeklinde yapılması gerektiği bildirilmektedir. Bu genelgede aynı zamanda ilköğretim okullarındaki tüm öğrencilerin eksik aşıları tamamlanması ve aşısız çocuk kalmaması hedeflenmektedir.

GBP genelgesinde ilk kez 2006 yılında "Hepatit Kontrol Programı" kavramından söz edilmiştir ve bu programın temel amacı kronik HBV enfeksiyonunun önlenerek, Hepatit B virüs enfeksiyonu ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanser insidansını azaltmak olarak belirtilmiştir. Programın esas hedefi 2010 yılına kadar beş yaş altı çocuklarda Hepatit B hastalığı insidansını en az yüz binde 1'in altına düşürmek olarak belirlenmiştir. Bu amaçla uygulanacak stratejiler arasında rutin bebek aşılama kapsamında (0) yaş grubu Hepatit B aşısı 3. dozda %95 aşılama oranına ulaşmak; perinatal Hepatit B virus bulaşının engellenmesi (bunun için doğumda uygulanan Hepatit B aşısı 1. dozunu takip etmek, doğumdan sonra ilk 72 saatte, tercihen ilk 24 saatte uygulanan Hepatit B aşısı 1. dozda %90 aşılama oranına ulaşmak); ilköğretime devam eden adolesan yaş grubu aşılama oranlarında Hepatit B aşısı 3. dozda %95 oranına ulaşmak gibi hedefler yer almaktadır.

GBP genelgelerinin tümünde risk grubu aşılama oranları üzerinde önemle durulmuş ve ilk kez 1998 yılında tanımlanmış olan risk grupları oldukça genişletilmiş bir şekilde listelenmiş; bu kişilere sağlık kuruluşlarında ücretsiz aşı uygulaması yapılacağı açıkça belirtilmiştir (108-110).

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün bundan sonraki hedefi rutin yenidoğan aşılama oranlarının yanı sıra öncelikle risk grubunda yer alan kişiler olmak üzere adolesan ve erişkin HBV aşılama oranlarının artırılmasıdır. Bu amaçla 2007 yılından beri her yıl Nisan ayında bir hafta süreyle erişkin bağışıklama haftası etkinlikleri yapılmakta ve çeşitli toplantılar, broşürler ve eğitimlerle toplumun erişkin aşılama oranlarında bilinç düzeyi artırılmasına çalışılmaktadır.

Aşılama oranları zaman zaman güncellenmiş olup sağlık çalışanlarının aşılama oranlarına Sağlık Bakanlığı tarafından her zaman özen gösterilmiştir. Ülkemizdeki aşı çalışmalarına

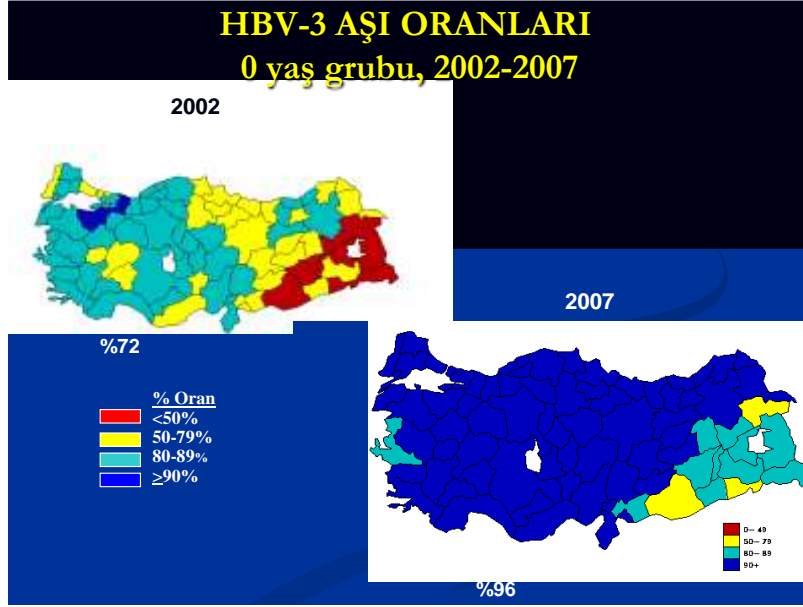
ilgili veriler de ağırlıklı olarak çocukluk döneminde yapılan HBV aşılımaları ve sağlık çalışanlarına uygulanan aşı sonuçları ile ilişkilidir.

Ülkemizde 1998 yılından itibaren uygulanmaya başlanan universal HBV aşılımasında başlangıçta çoklu doz içeren flakon tarzında aşılar kullanılmıştır. Bu amaçla ilk olarak Euvax B, daha sonra Hepavax Gene isimli aşılar kullanılmış, kısa bir süre için Heberbiovac isimli aşı kullanıldıktan sonra tekrar Euvax B ve Hepavax Gene aşıları kullanılmaya devam etmiştir. Aşılımada Hepavax-Gene ve Euvax B 'nin çoklu doz içeren flakon formları kullanılmış olup bu formlar yalnızca ihaleler sırasında Sağlık Bakanlığı'na verilmiştir, piyasada bulunmamaktadır. Benzer şekilde Heberbiovac isimli aşı da çoklu doz içeren flakon şeklinde sadece Sağlık Bakanlığı ihalesinde alınmış ve bir süre için kullanılmıştır; bu aşı piyasada bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından daha sonraki ihalede alınan bir diğer aşı ise yine rekombinan bir aşı olan Hepatitis - B Vaccine (rDNA) Sii isimli, Küba'da üretilen Hansenula polymorpha (maya) kaynaklı aşıdır (52). Bu aşının 10 mcg lık pediatrik ve 20 mcg lık erişkin formları vardır, aluminyuma adsorbe edilmiştir ve koruyucu olarak Thiomersal içerir. Çocuklara 0.5 ml, erişkinlere 1 ml uygulanır. Bu aşı üretildiği ülkede ve başka ülkelerde GeneVac-B adıyla piyasada bulunmektedir. Bu aşı da Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık kurumlarında bir dönem kullanılmıştır. Daha sonra 2009 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından aşı uygulanan kurumlarda bu aşının gerek erişkin gerekse çocuklar için üretilmiş olan tek dozluk ambalajlı formları kullanılmaya başlanmıştır. Bunu takiben Shanvac-B isimli ve 1997 yılından beri Hindistan'da üretilmekte olan bir başka hepatit B aşısı ithal edilmiş olup halen Sağlık Bakanlığına bağlı kurumlarda bu aşının 0.5 ml lik tek dozluk pediatrik formu kullanılmakta, erişkinlere iki flakon şeklinde uygulanmaktadır. Bu aşıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda da aşı etkinliğinin yeterli düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yapılan ihalelere göre farklı firmaların aşıları kullanılabilir. Aşılımaya farklı bir aşı ile devam etmenin antikor yanıtında herhangi bir etkisi olmadığı bilinmektedir (8,9,52).

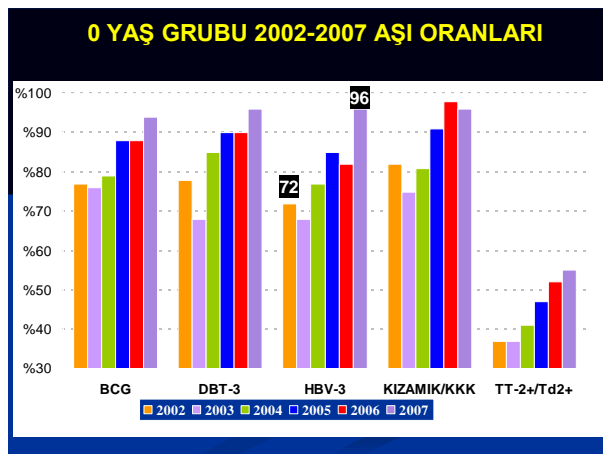
Ülkemizde Ulusal HBV Aşılıması Uygulaması ile İlgili Olarak Gözlenen/Yaşanan Sorunlar

Ülkemizde kitlesel HBV aşılımasının başladığı ilk yıllarda özellikle ülkemizin doğu bölgelerinde aşı oranları daha düşük olup giderek artış göstermiştir. Örneğin 2002 yılında ülke genelinde üçüncü doz HBV aşı oranları %72 iken bu oran ülkemizin batı bölgelerinde %80'in üzerine çıkmakta olduğu, ama Doğu bölgesine gidildikçe oranın düştüğu (%50-79 arası), Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise %50'nin altında olduğu gözlenmektedir (Grafik 1,2).(109-112).

Grafik 1. Ülkemizdeki (0) yaş grubu HBV 3 aşı oranları (2002-2007)



Grafik 2. Ülkemizde 2002-2007 0 yaş HBV aşı oranları



Oysa 2007 yılında ülke genelinde üçüncü doz HBV aşı oranları %96'ya çıkmış ve ülkemizin büyük bir kısmında %90'ın üzerine çıkmış olup Güneydoğu Anadolu bölgesinde bile %50'nin altında il kalmamıştır. Bu durum uzun vadede tüm ülke genelinde HBV eliminasyonu sağlanabilecek olması açısından oldukça önemlidir.

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri 2011 yılına da HBV aşımalarının yıllara göre dağılımı ve artışı görülmektedir. Bu yıllık hazırlanırken klasik coğrafi bölgelerden farklı olarak istatistiksel değerlendirmelere uygun şekilde bölgeler belirlenmiş ve buna göre değerlendirmeler yapılmıştır (Tablo 1).

Bu değerlendirmeye göre de HBV üçüncü doz aşı oranı 2002 yılında %72 iken 2011 yılında %96'ya çıkmıştır(113, Tablo 2). Bölgelere göre HBV 3. doz aşı oranlarının yıllara göre değişimi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aşı sonuçlarının değerlendirmesinin yapıldığı bölgeler ve bu bölgelere dahil olan iller

Akdeniz	Ege	Batı Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Doğu Karadeniz	Batı Karadeniz
Antalya	İzmir	Ankara	Adıyaman	Artvin	Bartın
Burdur	Aydın	Karaman	Gaziantep	Giresun	Karabük
Isparta	Denizli	Konya	Kilis	Gümüşhane	Zonguldak
Adana	Muğla		Diyarbakır	Ordu	Çankırı
İçel	Afyonkarahisar	Batı Marmara	Şanlıurfa	Rize	Kastamonu
Hatay	Kütahya	Edirne	Batman	Trabzon	Sinop
Kahramanmaraş	Manisa	Kırklareli	Mardin		Amasya
Osmaniye	Uşak	Tekirdağ	Siirt	İstanbul	Çorum
		Balıkesir	Şırnak	İstanbul	Samsun
		Çanakkale			Tokat
Ortadoğu Anadolu	Kuzeydoğu Anadolu	Doğu Marmara	Orta Anadolu		
Bingöl	Bayburt	Bilecik	Aksaray		
Elazığ	Erzincan	Bursa	Kırıkkale		
Malatya	Erzurum	Eskişehir	Kırşehir		
Tunceli	Ağrı	Bolu	Nevşehir		
Bitlis	Ardahan	Düzce	Niğde		
Hakkâri	İğdir	Kocaeli	Kayseri		
Muş	Kars	Sakarya	Sivas		
Van		Yalova	Yozgat		

Tablo 2. Türkiye'de HBV 3. doz aşı oranları (Kaynak: 112-Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı 2011)

Aşı adı	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
HBV 3	72%	68%	77%	80%	82%	96%	92%	94%	96%	96%

Tablo 3. Bölgelere göre HBV 3. doz aşı oranlarının yıllara göre değişimi

Bölge	2002 yılı	2011 yılı
-------	-----------	-----------

Doğu Karadeniz	76%	98%
Akdeniz	83%	97%
Batı Marmara	82%	97%
Ege	82%	97%
Batı Anadolu	85%	96%
Batı Karadeniz	77%	96%
Orta Anadolu	82%	96%
Türkiye geneli	72%	96%
Doğu Marmara	88%	95%
İstanbul	65%	95%
Kuzeydoğu Anadolu	61%	94%
Güneydoğu Anadolu	50%	93%
Ortadoğu Anadolu	52%	93%

Veriler daha yakından değerlendirildiğinde 2002 yılında Güneydoğu Anadolu'da %50, Ortadoğu Anadolu'da %52 gibi oldukça düşük oranlar olduğu ancak 2011 yılında bu bölgelerde de aşı oranının %93'e çıkmış olduğu görülmektedir (113, Tablo).

Universal HBV aşılmasının uygulandığı ilk yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından yürürlüğe konulan genelgede aşıya başlama zamanı ve aşı şeması ile ilgili olarak farklı öneriler yer aldığından uygulamada da farklı tarihlerde aşı uygulaması söz konusu olabilmektedir.

Manisa'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada sağlık ocağında aşılanmış toplam 255 bebeğin HBV aşısına başlanma tarihleri incelendiğinde doğduğu gün aşılanan bebek oranının sadece %0.78 olduğu, bebeklerin %56'sının ikinci ay ve sonrasında aşılanmaya başlandığı belirlenmiştir (114). Yine Manisa'da yapılan daha geniş kapsamlı bir başka çalışmada da Manisa il merkezi ve ilçelerindeki toplam 147 sağlık ocağı ve sağlık evinden , HBV aşısı uygulanmış olan toplam 30.776 bebeğin aşı kayıtları incelenmiştir. Değerlendirme sonucunda HBV aşısının birinci dozunun en fazla yapılma döneminin %29.7 oranıyla üçüncü ay olduğu, bunu %17.9 oranıyla dördüncü ayın, %14.9 oranıyla ikinci ayın izlediği belirlenmiştir. Doğumda aşılanan bebek oranı sadece %3.5 olarak saptanmıştır. Birinci haftada aşılanan bebek oranı %2, ilk 15 gün içinde aşılanan bebek oranı %2.6, birinci ayın sonunda aşılanan bebek oranı ise %8.8 olarak saptanmıştır (115).

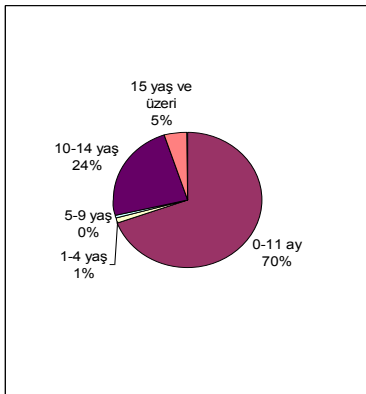
Ülke genelinde de özellikle aşılanmanın ilk yıllarında bu şekilde farklı uygulamaların yapıldığı ve doğumda aşılanmanın çok düşük olduğu bilinmektedir. Bu farklı aşı şemaları ve ulusal HBV aşılmasına başlanan ilk yıllarda Doğu ve Güneydoğu illerinde yaygın uygulanmaması gibi sorunların yanı sıra taşıyıcı gebelerin gebelikte çoğunlukla saptanmamış olması gibi nedenlerle halen küçük yaş grubundaki çocuklarda az sayıda da olsa akut yada kronik HBV enfeksiyonu saptanabilmektedir. Yine uygulamanın başladığı ilk yıllardaki aşı oranlarının özellikle bazı bölgelerde düşük olması ülkemizde yapılan yeni tarihli çalışmalarda saptanan aşılı çocuklardaki düşük veya yetersiz antiHBs yanıtını açıklayabilir. Bunların yanı sıra HBV aşısının donmaya karşı çok hassas olduğu ve (0) derecede çok kısa bir süre kalmakla bile etkinliğini yitirdiği bilinmektedir. Soğuk zincir kurallarına uyumun giderek tüm ülke çapında çok daha iyi ve yaygın bir hale getirilmesi bundan sonraki aşı başarılarının artışı olumlu yönde etkileyecektir. Aşılanmanın başlangıç yıllarında doğmuş olan çocukların aşılanmalarında aksaklıklar ve eksik aşılananlar olabileceği düşüncesiyle Sağlık Bakanlığı tarafından ilköğretim ve lise öğrencilerine yönelik olarak

hepatit B yakalama (catch-up) aşı uygulamaları yapılmıştır. Bu kapsamda 2005-2006 öğretim yılında ilköğretim 8. sınıflara; 2006-2007 yılları arasında 6. 7. ve 8. sınıflara; 2007-2008 öğretim yılında 3, 4, 5, ve 6. sınıflara; 2008-2009 öğretim yılında ise lise 4. sınıf öğrencilerine destek (catch up) aşılama yapılmıştır (Kaynak: Sağlık Bakanlığı verisi, Nisan 2012). Halen Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi kapsamında eksik aşıları çocukların aşılamalarına devam edilmektedir. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından aşılama hizmetlerine bütçeden ayrılan pay da belirgin olarak artmıştır. Aşı bütçesi 2002 yılında 12 milyon TL iken bu miktar 2010 yılında 30 katlık bir artışla 360 milyon TL'ye çıkartılmıştır (109). Ayrıca aşıların soğuk zincir kurallarına uygun şekilde saklanması açısından da şu anda tüm aşı uygulanan kurumlarda oldukça ciddi uygulamalar yapılmakta olup uzaktan ısı izlem cihazları sayesinde HBV aşılarının saklanma ve nakil koşulları en uygun şekilde sağlanmaktadır.

Ülkemizdeki Risk Grubu HBV aşılama Yeterlimi ?

Ülkemizde erişkin aşılama uygulamaları dünyadaki bir çok ülkeye benzer şekilde oldukça düşüktür. HBV aşılama ile ilgili genelelerde HBV açısından risk grubu olarak kabul edilen ve aşılama önerilen gruplar açıkça belirtilmiştir. Bununla birlikte uygulamanın yaygınlaştırılabildiği söylenemez. Bu durumu belirlemek amacıyla Manisa'da 2000 yılında gerçekleştirilen ve toplam 147 sağlık ocağı ile sağlık evini kapsayan bir anket çalışması sonucunda risk gruplarına sağlık ocağında aşı uygulanmasının yaygın olmadığı ve risk grubundaki kişileri aşılayan sağlık ocağı oranının %59 olduğu saptanmıştır (115). Bunun nedeni araştırıldığında risk grubu tanımlarının tam olarak bilinemediği, risk gruplarına aşı yapılabileceği konusunun tam olarak bilinmediği ve bu grup için aşı isteğinin nasıl yapılacağı veya yapılan aşıların ne şekilde gösterileceğine ilişkin tereddütlerin olduğu belirlenmiştir. Ülke genelinde risk grubu aşılama oranının nasıl yapıldığı konusunda 2005 yılında yapılan bir başka çalışmada ise toplam 81 ile anket formları gönderilmiş, 22 il anket formlarını doldurarak geri göndermiştir. Bu iller ülkenin tüm coğrafi bölgelerini kapsadığından ülke genelini yansıması açısından önemlidir. Anketlerin sonuçları değerlendirildiğinde 2005 yılı içinde risk grubu kapsamı içinde 15 yaş ve üzeri kişilere HBV aşısı yapılma oranının %1.5 ile %13 arasında (ort. %5) değiştiği belirlenmiştir (Grafik 3) (116).

Grafik 3. 2005 yılında ülke genelinde yaş gruplarına göre HBV aşılama oranları



Ülkemizde 2007 yılı itibarı ile catch up (yakalama aşılama) kapsamında yaygın okul aşılama yapılmış olup okul aşılama için harcanan toplam üç doz HBV aşısı miktarı yaklaşık

olarak 18 milyon dozdur (Tablo 4). Oysa aynı yıl içinde tüm ülke çapında 15 yaş üstü erişkinlere uygulanan toplam üç doz HBV aşısı miktarı ise sadece 631.298 dozdur (110, Tablo 5). Buna göre 2007 yılında tüm ülke genelinde risk grubu kapsamında aşılanmış kişi sayısı yaklaşık 210 bin civarındadır. Bu sayının içinde sağlık çalışanları ağırlıklı olup esas olarak bulaşmanın kaynağı olan HBsAg pozitif kişilerin yakın aile bireylerinin aşılanmasının son derece düşük olduğu görülmektedir. Ülkemizdeki HBsAg pozitif olgu sayısı düşünüldüğünde risk grubu aşılmasının oldukça yetersiz olduğu açıkça görülmektedir.

Tablo 4. 2007 yılında okul aşılalarında uygulanan HBV aşısı sayıları

Okul Aşılama (10-14 yaş grubu)

YAPILAN DOZ

		2005-2006	2006-2007
TURKIYE	HBV-1	802.103	2.910.401
	HBV-2	836.298	2.707.993
	HBV-3	680.299	848.236
Toplam	Doz sayısı	2.318.700	6.466.630

2007-2008 eğitim-öğretim döneminde 1998 ve öncesi doğan ve halen ilköğretime devam eden (3-8.sınıflar) yaklaşık 7.5 Milyon öğrencimizin 3 doz Hep B aşısı almaları sağlanacaktır (yaklaşık 18 Milyon doz).

Tablo 5. 2007 yılında 15 yaş üstüne uygulanan HBV aşısı sayıları

2007 yılı 15 yaş üstü aşı dozları

Aşılar	Aşı dozları
Hepatit B (1,2,3) toplam doz	631.298
Td diğer	1.289.569
Gebe Td	1.258.563
15-49 yaş kadın gebe değil Td	2.124.120
Toplam Td	4.672.252

Viral Hepatitle Savaşım Derneği ile Sağlık Bakanlığının ortaklaşa yürüttüğü bir çalışma kapsamında pilot il olarak seçilen Manisa'da 2011 yılında yapılan hastanelerdeki HBV aşılama çalışmalarına yönelik anket çalışmasında özellikle erişkin HBV aşılama oranının oldukça yetersiz olduğu belirlenmiştir (117).

Yine aynı çalışma kapsamında pilot il olarak seçilen Manisa'da yapılan Aile hekimlerine yönelik anket çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde de erişkinlere HBV aşılması konusunun henüz yaygın kabul görmediği ve rutine girmediği gözlenmiştir (118).

HBsAg pozitif gebelerden bebeğe geçiş, oldukça önemli bir bulaşma yolu olduğu ve gerek dünyada gerekse ülkemizde hala ciddi bir sorun olmaya devam ettiği için gebelerin HBsAg açısından tetkiki son derece önemlidir. Ülkemizde 1987-2004 yılları arasında gebelerde HBsAg pozitifliği %3.5 ile %9.3 arasında bildirilmiştir (119,120). Gebeleri içeren yakın tarihli çalışmalarda ise %1.2 ile %12.3 arasında (ortalama %4) HBsAg pozitifliği saptanmıştır (121). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde doğurganlık çağındaki genç kadınlarda HBsAg pozitifliğinin hala yüksek olduğu görülmektedir. Bu gebelerin taşıyıcı oldukları gebelik sırasında saptanmazsa ve bebeklerine doğumda aşı ile birlikte HBIG yapılması ihmal edilirse HBsAg pozitif yeni olguların devam etmesi kaçınılmazdır. Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de gebelere HBsAg bakılma uygulaması çok yaygın değildir ve yaygınlaşmasının sağlanması gereklidir. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından ülke çapında ortaklaşa bir çalışma başlatılmış ve bu kapsamda Manisa ili pilot bölge olarak belirlenerek 2011 yılı sonunda pilot çalışma tamamlanmıştır. Önümüzdeki günlerde bu çalışmanın verileri ışığında gebelerde HBsAg bakılması, bebek ve çocukların yaygın aşılması ve erişkin aşılması konularında ülke genelinde bazı çalışmalar yapılması planlanmaktadır.

Ülkemizde çocuklarla ilgili olarak yapılmış çalışmalarda Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizde özellikle kitlesel HBV aşılması öncesi dönemde HBsAg pozitifliğinin yüksek olduğu, ancak yaygın aşılama programının başlamasıyla birlikte bu oranların belirgin şekilde azaldığı; bununla birlikte seropozitifliğin yüksek olduğu ve aşılama oranlarının nisbeten daha düşük olduğu bölgelerde sorunun halen devam etmekte olduğu gözlenmektedir (119-121).

Sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği toplumdan çok farklı olmayıp aşılama oranları yıllar içinde giderek artış göstermiştir, 2000-2005 yılları arasında sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %1.4 ile %5.9 arasında; antiHBs pozitifliği ise %11.8-%69.9 arasında saptanmıştır (118,119). Son on yıl içinde yapılan çalışmalarda da sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %0.7-4.4 arasında bildirilmiştir (121).

Toplumun değişik kesimlerinde HBV göstergelerini araştıran çalışmalarda ise 2000-2005 yılları arasını kapsayan dönemde HBsAg pozitifliği %1.3 ile %13.6 arasında; antiHBs pozitifliği de %10.1 ile %46.1 arasında bildirilmiştir. Toplum genelini içeren çalışmalarda kitlesel aşılama öncesi ve sonrası dönemde HBV prevalansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamaktadır (119,120). Ülkemizde son on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda da HBsAg pozitifliği %0.7 ile %12.9 arasında değişen oranlarda (ort %5.01), antiHBs pozitifliği de %6.3-%48 arasında (ort %23.2) bildirilmiştir (121). Bu çalışmalara dahil edilen popülasyonlar, hemen her çalışmada farklı olduğu ve çalışmalara dahil etme kriterleri birbirinden çok farklı olduğu için bu

çalışmaların birebir karşılaştırılmaları oldukça güçtür ancak yine de HBsAg pozitifliğinin toplum genelinde de Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaşayan kişilerde ve yine Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden göç alan batı bölgesinde yer alan illerde daha yüksek olduğu gözlenmektedir (122).

Sonuçlar ve HBV enfeksiyonunu azaltmak için bundan sonra yapılması gerekenler;

Ülkemizde universal HBV aşılmasına geçilmesinin 14. yılında çocuklarda hala HBsAg pozitifliğine rastlanmasının en önemli nedeni HBsAg ve muhtemelen HBeAg pozitif annelerin bebeklerinin durumlarının gebelik sırasında bilinmeyişi ve bebeklerine doğumda aşı+HBIG yapılamayıdır. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kadınlar başta olmak üzere doğurganlık çağındaki genç kadınlarda HBeAg pozitifliği söz konusu olduğunda tek başına aşı yeterli olmamakta, mutlaka HBIG de yapılması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ülkemizde çocuklarda HBsAg pozitifliğinde oldukça önemli bir düşme olduğu, ancak endemik bölgelerde hala sorunun devam etmekte olduğu, bu nedenle gebelerde HBsAg bakılması ve taşıyıcıların bebeklerinin uygun şekilde immünizasyonu için ülke genelinde ciddi çalışmalar yapılması gerektiği anlaşılmaktadır. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı ve Viral Hepatit Savaşım Derneği tarafından ülke çapında ortaklaşa bir çalışma başlatılmış ve bu kapsamda Manisa ili pilot bölge olarak belirlenerek 2011 yılı sonunda pilot çalışma tamamlanmıştır. Önümüzdeki günlerde bu çalışmanın verileri ışığında gebelerde HBsAg bakılması, bebek ve çocukların yaygın aşılması ve erişkin aşılması konularında ülke genelinde bazı çalışmalar yapılması planlanmaktadır.

Ülkemizde adolesan ve genç erişkin yaş grubunda akut HBV enfeksiyonu riski halen yüksek oranda devam etmektedir. Bu durumun önlenmesi için en kısa zamanda yaygın adolesan ve genç erişkin-erişkin aşılmasına geçilmesi uygun olacaktır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan HBV aşılama programları sayesinde (universal aşılama veya catch-up programlar) lise üçüncü sınıfa kadarki tüm öğrencilere en az üç doz HBV aşılması yapılmıştır. Ancak şu anda üniversite çağındaki öğrencilerin büyük çoğunluğuna kitlesel HBV aşısı uygulanamamıştır. Bu açıdan bakıldığında topluca ulaşılabilecek kesimler olmaları açısından üniversitelerde okuyan, yurtlarda kalan gençlerin toplu olarak HBV için aşılması planlanarak uygulanmalıdır.

Hemen başlanabilecek bir başka uygulama ise evlilik öncesi başvuran gençlere hızlı test olarak adlandırılan ve sağlık ocağı/toplum sağlığı merkezleri ya da Aile hekimi tarafından kolaylıkla yapılabilecek basit tarama testleri ile HBsAg (eğer mümkün olursa antiHBs) bakılması ve her iki

göstergenin negatif olduğu kişilerin hemen aşı programına alınmasıdır. Şu andaki mevcut uygulamada evlilik öncesi HBsAg bakılması yaygın olarak yapılmamakta, yapılan yerlerde de sadece HBsAg bakılıp pozitiflik saptanan kişinin eş adayına HBV aşısı uygulanmakta, test sonucu negatif çıkanlara herhangi bir aşı uygulaması yapılmamaktadır. Oysa ülke verileri değerlendirildiğinde akut HBV olgularının en yüksek oranda 25-44 yaş grubunda (yani cinsel yaşamın aktif olduğu dönemde) görüldüğü dikkat çekmektedir. Bu yaş grubuna universal olarak ulaşmanın en kolay yolu evlilik öncesi bu genç erişkin kesime ulaşma şeklinde olabilir. Benzer bir uygulama askerlik görevini yapan erlerin üç doz aşılama şeklinde de yapılabilir. Bu kesimlerdeki kişilere HBV aşılması yapılırken daha sonra kişilere ulaşma ve aşı şemasını tamamlama sorunu olmaması için 0,7,21. gün şemasıyla hızlı aşı uygulaması yapılması düşünülebilir ve konu Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulunda tartışılıp bu amaçla bir planlama yapılabilir.

Akut HBV enfeksiyonu, geçirilirken nadir de olsa fulminan hepatit sonucu ölüme bile yol açabilmekte, çeşitli ve ciddi sağlık problemlerine neden olabilmekte; yol açabildiği iş gücü kaybı-uzun süreli istirahat alma gibi nedenlerle maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Bunların yanısıra bu dönemde geçirilen akut HBV sonrası %5-10 oranında kronikleşme olabildiği ve bu kişilerin uzun dönemde tedavi maliyetlerinin ne kadar yüksek olduğu göz önüne alındığında böyle bir uygulamanın hem sağlık açısından çok anlamlı ve önemli hem de ekonomik açıdan ülke yararına olacağı açıktır.

Ülkemizde uygulanmakta olan universal HBV aşılama kimlere aşı uygulanacağı GBP genelgesinde ilk yayınlandığı tarihten itibaren açıkça ve maddeler halinde belirtilmiş, yenidoğan bebeklerin yanı sıra risk grubu kapsamındaki erişkinlerin aşılmasının ihmal edilmemesi gerektiği her genelgede ayrıntılı olarak vurgulanmıştır. Bununla birlikte uygulamada universal HBV aşılama esas olarak 0-11 aylık bebeklere ve kısmen de okul aşılama kapsamında ilköğretim öğrencilerine uygulandığı; erişkin olup risk grubunda yer alan kişilerin aşılama oranlarının çok düşük (tüm ülke genelinde %5) olduğu gözlenmektedir. Bu sonuç, risk grubundaki erişkinlerin aşılması konusunda en kısa zamanda bazı düzenlemeler yapılması ve bu uygulamanın teşvik edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

HBV aşılama yaygınlaştırılmasının uzun vadede oldukça önemli ekonomik kazançları olacağı da açıktır. Şu anda piyasada mevcut ilaçlarla bir yıllık kronik HBV tedavisi için yapılan harcama oldukça yüksektir ve oral antivirallerle tedavide de tedavi süresi genellikle bir yıldan çok daha fazla (muhtemelen ömür boyu) sürebileceği için bu maliyet daha da artmaktadır. Bir çalışmada yapılan bir hesaplama göre bir kronik hepatit B hastasının bir yıllık tedavi masrafı ile

13 400 çocuk veya 6700 erişkine toplam üç doz aşı yapmanın mümkün olacağı hesaplanmıştır (123,124). Şu anda mevcut olan kronik hepatit B olgularının tetkiklerle saptanması ve gerekli olan kişilere uygun tedaviler yapılması elbetteki doğru olan uygulamadır. Bununla birlikte kaynakları kısıtlı ve ilaçlar açısından yurt dışına bağımlı bir ülke olarak en azından bundan sonraki dönemde yeni HBV olgularının oluşmasının engellenmesi/azaltılması gereklidir.

Yenidoğan ve adolesan aşılamaı oldukça başarılı bir şekilde yürütölmekte olduğundan ve bu nedenle olgular daha çok genç erişkin ve erişkin dönemde göröldüğü, bulaş kaynağıda çoğunlukla HBsAg pozitif kişiler olduğundan bundan böyle genç erişkin ve erişkin aşılmasına önem verilmesi, taşıyıcıların tüm aile bireylerinin tetkik edilerek seronegatif kişilerin hemen aşı programına alınması uygun olacaktır.

Günümüzde universal HBV aşılması dünyada oldukça yaygın şekilde uygulanmakla beraber henüz tüm ölkelerde uygulamaya geçilmemiştir; uygulamaya geçmiş olan ölkelerde de aşı uygulama oranlarının %90'ın üzerine çıkarılması gerekmektedir. Çocukluk dönemi aşılama yüksek oranda aşılama hedefine ulaşmış olanların da catch-up uygulamalarıyla daha büyük çocukları, adolesanları ve HBV için riskli erişkinleri aşılması önerilmektedir. Hepatit B ile savaşımında başarıya ulaşmak için uzun yıllar süren çabalar gerekmektedir ve bugün yapılacak uygun girişimlerin sonuçları ancak bir veya iki kuşak sonra olumlu sonuçlarını verecektir, bu nedenle çok vakit kaybetmeden herkesin üzerine düşeni yapması gerekmektedir. Bu anlamda ölkemizdeki yenidoğan HBV aşılamaı özellikle son yıllarda oldukça başarılı olup dünya hedefinin üzerindedir ve bu şekilde de devam etmesi son derece yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, ölkemizde 14 yıldan beri uygulanmakta olan universal HBV aşılması özellikle çocukluk döneminde HBsAg pozitifliğini anlamlı şekilde azaltmıştır ve bu nedenle yenidoğan aşılamaı yüksek aşılama oranlarıyla sürdürölmelidir. Bununla birlikte daha önceden enfekte olup taşıyıcı kalmış olan veya kronik HBV hastası olan anne adaylarını saptayıp bebeklerini uygun immünizasyonla koruyabilmek için gebelere HBsAg bakılması zorunlu hale getirilip yaygınlaştırılmalı taşıyıcı gebelerin bebeklerinin de doğumda uygun şekilde immünizasyonu sağlanmalıdır. Risk grubu kapsamındaki kişilerin aşılması mutlaka yaygınlaştırılmalıdır. Bunlara ek olarak en kısa zamanda adolesan, genç erişkin ve erişkinlerin aşılamaı da yaygın şekilde yapılmalıdır.

ÖLKEMİZDE HEPATİT A AŞILAMA SONUÇLARI

Ölkemizde hepatit A aşılması 2012 yılında bebeklerin rutin aşı takvimine eklenmiştir. Ayrıca son bir yıldır bazı riskli birimlerde çalışan sağlık çalışanlarının belirlenmesi, serolojik tetkiklerinin yapılması ve seronegatif olan sağlık çalışanlarının Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanan aşılarla ücretsiz olarak aşılması uygulamasına geçilmiştir. Bu aşılamaı henüz yeni olduğu için değerlendirme yapılacak veya önceki yıllarla karşılaştırma yapılabilecek duruma gelinmemiştir.

Ancak Sağlık Bakanlığına yapılan ihbarlardaki akut HAV olgularının yaş grupları değerlendirildiğinde adolesan ve genç erişkin yaş grubunda da olguların görüldüğü gözlenmektedir (Tablo 6, Grafik 4). Bu nedenle özellikle genç yaşta olup işe yeni başlayan sağlık çalışanlarının seronegatif olma olasılıkları yüksektir ve sadece riskli birimlere çalışanların değil her türlü sağlık kurumunda çalışan özellikle genç yaşta seronegatif sağlık çalışanlarının hepatit A yönünden tetkik edilmesi ve aşılması yararlı olacaktır.

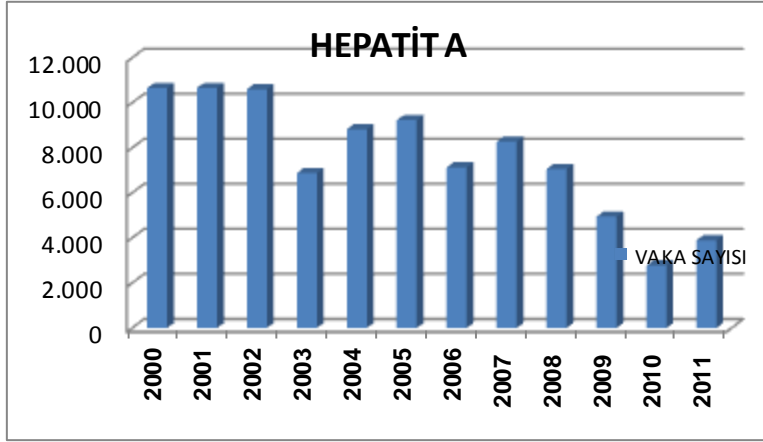
Ülkemizdeki HBV ve HAV prevalansı ile ilgili çalışmalar hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmek için kitabın “Hepatit B Epidemiyolojisi” ve “HAV Enfeksiyonu” ile ilgili bölümlerinden yararlanabilirsiniz.

Tablo 6. Sağlık Bakanlığı 2000-2011 yılları hepatit A morbidite ve mortalite hızları

HEPATİT A					
Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2000 - 2011					
Yıllar	Yıl Ortası Nufusu	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2000	67.844.903	10.654	15,70	4	0,06
2001	69.081.716	10.661	15,43	3	0,04
2002	70.415.064	10.600	15,05	5	0,07
2003	71.772.711	6.882	9,59	10	0,14
2004	71.152.000	8.822	12,40	4	0,06
2005	72.065.000	9.229	12,81	2	0,03
2006	72.974.000	7.137	9,78	5	0,07
2007	70.586.256	8.277	11,73	3	0,04
2008	71.517.100	7.063	9,88	3	0,04
2009	72.561.312	4.943	6,81	0	0,00
2010	73.722.988	2.787	3,78	2	0,03

2011	74.724.269	3.894	5,21	0	0,00
------	------------	-------	------	---	------

Grafik 4. Sağlık Bakanlığı 2000-2011 yılları hepatit A vaka sayıları



KAYNAKLAR

1)WHO Executive Board (2009) Viral hepatitis. Report by the Secretariat. EB126/15, 12November 2009:http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB/126/B126_15.en.pdf. Last accessed 25 April 2012.

2)CDC."Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination" Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR, Morbid Mortal Wkly Rep. 1991;40 (RR-13):1-25

3)Prevention&Control of viral hepatitis infection: Framework for Global Action. World Health Organization 2012.

http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf

Framework for Global Action World Health Organization 2012.

WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1 Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection

4)GAVI hepatitis B fact sheet 2005.

Available from: URL: http://www.who.int/immunization_delivery/adc/gavi_hepb_factsheet.pdf

5) Global Immunization Data, October 2009.

Available from: URL:

http://www.who.int/immunization_monitoring/data/data_regions/en/index.html

2011 yılı coverage: October 2012

6)http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf

- 7) Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):74-80
<http://www.wjgnet.com/1948-5182/ejournals/WJHv4i3.pdf> (son erişim 8 Aralık 2012)
- 8) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ; 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.
- 9) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33.
- 10- Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, Crumpacker CS, Ouellet-Hellstrom R, Grady GF. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med.* 1984 Jul;101(1):34-40.
- 11- Cainelli F. Liver diseases in developing countries. *World J Hepatol* 2012 March 27; 4(3): 66-67
12-<http://www.immunize.org/catg.d/p2017.pdf>
- 13- Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl):129-33.
- 14- Centers for Disease Control (CDC). Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Inactivated Hepatitis B Virus Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982 Jun 25;31(24):317-322,327-328.
- 15) Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Orlando, FL: WB Saunders Co.; 2003:299-337.
- 16) Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol.* 2011 Jun;17(2):87-95. doi: 10.3350/kjhep.2011.17.2.87.
- 17- Brocke P, et al. Recombinant hepatitis B vaccines: disease characterization and vaccine production. Gellissen G, editors. In: *Production of recombinant proteins*. Weinheim, Germany: Wiley VCH;2000, pp. 319–359.
- 18) Betancourt AA, Delgado CA, Estévez ZC, et al. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis* 2007; 11:394.
- 19) Makidon PE, Bielinska AU, Nigavekar SS, et al. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS One* 2008; 3:e2954.

- 20)Singh M, Li XM, McGee JP, et al. Controlled release microparticles as a single dose hepatitis B vaccine: evaluation of immunogenicity in mice. *Vaccine* 1997; 15:475.
- 21)Schödel F, Milich DR, Will H. Hepatitis B virus nucleocapsid/pre-S2 fusion proteins expressed in attenuated *Salmonella* for oral vaccination. *J Immunol* 1990; 145:4317.
- 22)Mason HS, Lam DM, Arntzen CJ. Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:11745.
- 23)Borges O, Tavares J, de Sousa A, et al. Evaluation of the immune response following a short oral vaccination schedule with hepatitis B antigen encapsulated into alginate-coated chitosan nanoparticles. *Eur J Pharm Sci* 2007; 32:278.
- 24)Kumar GB, Ganapathi TR, Bapat VA. Production of hepatitis B surface antigen in recombinant plant systems: an update. *Biotechnol Prog.* 2007 May-Jun;23(3):532-539.
- 25)Makidon PE, Bielinska AU, Nigavekar SS. et al. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS ONE.* 2008 Aug 13;3(8):e2954.
- 26) <http://www.NanoBio.com>
- 27)Thomas C, Rawat A, Bai S, Ahsan F. Feasibility study of inhaled hepatitis B vaccine formulated with tetradecylmaltoside. *J Pharm Sci* 2008; 97:1213.
- 28)Rault R, Freed B, Nespor S, Bender F. Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41:M717.
- 29)Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, et al. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:497.
- 30)Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, et al. 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; 12:1204.
- 31)Quiroga JA, Carreño V. Interferon and hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Lancet* 1989; 1:1264.
- 32)Jungers P, Devillier P, Salomon H, et al. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994; 344:856.
- 33)Thoelen S, Van Damme P, Mathei C, et al. Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine* 1998; 16:708.
- 34)Traquina P, Morandi M, Contorni M, Van Nest G. MF59 adjuvant enhances the antibody response to recombinant hepatitis B surface antigen vaccine in primates. *J Infect Dis* 1996; 174:1168.

- 35) Jacques P, Moens G, Desombere I, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002; 20:3644.
- 36) Levie K, Gjorup I, Skinhøj P, Stoffel M. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:610.
- 37) Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004; 23:316.
- 38) Moss B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature* 1984; 311:67.
- 39) Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993; 259:1745.
- 40) Suzuki H, Iino S, Shiraki K, et al. Safety and efficacy of a recombinant yeast-derived pre-S2 + S-containing hepatitis B vaccine (TGP-943): phase 1, 2 and 3 clinical testing. *Vaccine* 1994; 12:1090.
- 41) Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, et al. Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1996; 45:180.
- 42) Yap I, Guan R, Chan SH. Study on the comparative immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine containing pre-S components of the HBV coat protein with non pre-S containing vaccines. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:51.
- 43) Shapira MY, Zeira E, Adler R, Shouval D. Rapid seroprotection against hepatitis B following the first dose of a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *J Hepatol* 2001; 34:123.
- 44) Faustini A, Franco E, Sangalli M, et al. Persistence of antiHBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine* 2001;6;19(20-22):2812-2818.
- 45) Shivananda , Somani V, Srikanth BS, Mohan M, Kulkarni PS. Comparison of two hepatitis B vaccines (GeneVac-B and Engerix-B) in healthy infants in India. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Jun;13(6):661-664.
- 46) Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S. et al. Comparison of three different recombinant hepatitis B vaccines: GeneVac-B, Engerix B and Shanvac B in high risk infants born to HBsAg positive mothers in India. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 14;13(22):3084-3089.
- 47) Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of adolescents (recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association). *MMWR Recomm Rep.* 1996;45 (RR-13):1-16.
- 48) Hepatitis B. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition Second Printing (May 2012)
- <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
- 49) Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Oct;25(5):578-83.

- 50) Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004; 40:1415.
- 51) Jan CF, Huang KC, Chien YC, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology* 2010; 51:1547.
- 52) Tosun S. Hepatit B aşılması, Dünyadaki ve Ülkemizdeki durum. Tabak F, Balık İ (editörler) *Viral Hepatit* 2009, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, 2009: 307-351. (2009).
- 53) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Sep 21;50(37):806-7.
- 54) MMWR. Notice to Readers: FDA Approval of an Alternate Dosing Schedule for a Combined Hepatitis A and B Vaccine (Twinrix). October 12, 2007 / 56(40);1057.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5640a5.htm>
- 55) Keystone JS. Travel-related hepatitis B: risk factors and prevention using an accelerated vaccination schedule. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:63S-68S.
- 56) Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999;179:489-492.
- 57) Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters. *J Viral Hepat* 2003;10(1):1-6.
- 58) Viral hepatitis: HB vaccine afford long-term protection, even without booster, *Viral Hepatitis Prevention Board: conference news*, 1997;5;6.
- 59) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-565.
- 60) Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine*. 1996 Nov;14(16):1503-1505.
- 61) Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jul;23(7):650-655.
- 62) Hassan S, Ziba F. Antibody titer in Iranian children 6 years after hepatitis B vaccine administration. *Vaccine* 2007 (25):3511-3514.
- 63) Lin DB, Wang HM, Lee YL. et al. Immune status in preschool children born after mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 1998;16(17):1683-1687.
- 64) Tosun S, Deveci S, Kaplan Y, Kasirga E. Should a booster dose be administered in children after mass immunization for hepatitis B? *Hepat Mon.* 2011 Jun;11(6):440-4.

- 65)Tosun S, Kasirga E. Çocuklarda universal hepatit B aşılması öncesi ve sonrası hepatit B virüs prevalansının araştırılması. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 12-15 Nisan 2012, Antalya, s 48, PS01-13.
- 66)Wang RX, Boland GJ, van Hattum J, de Gast GC. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol.* 2004 Jan 15;10(2):260-3.
- 67)Chaves SS, Groeger J, Helgenberger L, Auerbach SB, Bialek SR, Hu DJ, Drobeniuc J. Improved anamnestic response among adolescents boosted with a higher dose of the hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2010 Apr 1;28(16):2860-4. Epub 2010 Feb 12.
- 68)Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, Bell BP. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct;27(10):881-5.
- 69)Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine.* 2010 Jan 8;28(3):730-6. Epub 2009 Nov 3.
- 70)Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule---results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:349--52.
- 71)Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med* 1986;105:356--60.
- 72)Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule---results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:349-352.
- 73)West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control.* 1989 Jun;17(3):172-80. Review.
- 74)Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjørup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis.* 2007 Jun;7(6):410-9. Review.
- 75) Onay H, Çiftdoğan DY , Özdemir TT, Tosun S, Vardar F ,Özkinay F. Hepatit B aşısına yanıtızlıkta IL1 ve IL-1 antagonisti gen polimorfizmleri. 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi ,sözlü bildiri, *J Pediatr Inf* 2011;5(Suppl 1):267-293.
- 76)Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90(1 Pt 2):170-173.

- 77)Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus:The effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005 11(21):7953-7957.
- 78)Viviani S, Carrieri P, Bah E. et al. Gambia Hepatitis Intervention Study. 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study:assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Nov;17(11):3216-23.
- 79)Zali MR, Mohammad K, Noorbala AA, Noorimayer B, Shahraz S. Rate of hepatitis B seropositivity following mass vaccination in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 62-67.
- 80)Alfaleh F, Alshehri S, Alansari S. et al. Long-term protection of hepatitis B vaccine in Saudi Arabia 18 years after vaccination. *J Infect.* 2008 Nov;57(5):404-409.
- 81)Chen D, Tyagi A, Carpenter J, et al. Characterization of the freeze sensitivity of a hepatitis B vaccine . *Hum Vaccin.* 2009 Jan 24;5(1).
- 82)Braun LJ, Tyagi A, Perkins S. et al. Development of a freeze-stable formulation for vaccines containing aluminum salt adjuvants. *Vaccine.* 2009 Jan 1;27(1):72-79. Epub 2008 Oct 28.
- 83) Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of various hepatitis B vaccination strategies in Switzerland *Soz Praventivmed* 1998;43:134-137.
- 84)Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjørup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O.Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis.* 2007 Jun;7(6):410-9. Review.
- 85)Banatvala J, Van Damme P, Emiroglu N. Hepatitis B immunisation in Britain: time to change ? *BMJ.* 2006 Apr 8;332(7545):804-805.
- 86)Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, Gjørup I, Hoel T, Rummukainen ML, Weiland O.Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis.* 2007 Jun;7(6):410-9. Review.
- 87)Banatvala J, Van Damme P, Emiroglu N. Hepatitis B immunisation in Britain: time to change ? *BMJ.* 2006 Apr 8;332(7545):804-805.
- 88)<http://www.eurohep.net/files/surveyresults/BookPreventionprogrammeshepB.pdf>
- 89) CDC. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *MMWR* 1991;40(No. RR-8).
- 90) Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1(No. RR-7).
- 91) Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2012 Jul 6;61(RR-3):1-12.

- 92) CDC. Recommended adult immunization schedule—United States. *MMWR* 2012;61(4):1–4.
- 93) OSHA 1991 (20) US Department of Labor. Occupational health and safety administration. 29 CFR part 1910.1030. Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule. *Federal Register* 1991;56:64004-182.
- 94) <http://www.cdc.gov/HAI/settings/outpatient/outpatient-care-gl-standared-precautions.html>
- 95) http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10051
- 96) OSHA: Occupational Health and Safety Administration Bloodborne Pathogens Standard (29 CFR 1910.1030 and 29 CFR 1910.030f)
- 97) CDC. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR* 2008;57(No. RR-8)
- 98) Askarian M, Yadollahi M, Kouchak F, Danaei M, Vakili V, Momeni M. Precautions for Health Care Workers to avoid hepatitis B and C virüs infection. *Int J Occup Environ Med*. 2011 Oct;2(4):191-8.
- 99) Bosques-Padilla FJ, Vázquez-Elizondo G, Villaseñor- Todd A, et al. Hepatitis C virus infection in health-care settings: medical and ethical implications. *Ann Hepatol* 2010;9:132-40.
- 100) Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993;21:196-200).
- 101) Nagao Y, Matsuoka H. HBV and HCV infections in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008;21:791-9.).
- 102) Bosques-Padilla FJ, Vázquez-Elizondo G, Villaseñor- Todd A, et al. Hepatitis C virus infection in health-care settings: medical and ethical implications. *Ann Hepatol* 2010;9:132-40.).
- 103) Pruss-ustun A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharp injuries among health care workers. *Am J Ind Med* 2005;48:482-90.
- 104) Vos D, Götz HM, Richardus JH. Needlestick injury and accidental exposure to blood: the need for improving the hepatitis B vaccination grade among health care workers outside the hospital. *Am J Infect Control* 2006;34:610-2.
- 105) Ziraba AK, Bwogi J, Namale A, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Uganda. *BMC Infect Dis* 2010;10:191-202.
- 106) Resende VL, Abreu MH, Paiva SM, et al. Factors associated with seroprevalence of hepatitis C among dentists at a large Brazilian city. *Virol J* 2009;23:228.).
- 107) Askarian M, Malekmakan L. The prevalence of needle sticks injuries in medical, dental, nursing and midwifery students at the university teaching hospitals of Shiraz, Iran. *Indian J Med Sci* 2006;60:227-32.).

- 108) T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998 / 6856.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge. 21-6-2000 / 8942.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı takvimi değişikliği hakkında genelge. 29.09.2003 / 14408.
- TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 30.10.2006/16664.
- TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 25.02.2008 2008/14
- <http://saglik.gov.tr/TR/belge/1-8187/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html>(son girilme zamanı 1.12.2012)
- T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi Sayı: B100TSH0110005 13.03.2009/7941
- 109)Buzgan T. Türkiye’de dünden bugüne aşılama politikaları. J Pediatr Inf 2011;5(Suppl 1):235-238.
- 110)Soydal T, Uğurlu M, Usta E. Hepatit B Hastalığının Türkiye’deki Durumu. Viral Hepatit Dergisi 2004;9(3):170-176.
- 111)Torunoğlu MA. Türkiye’de Hepatit B Hastalığının Kontrolü. Hepatit Aşılarında Son Durum. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 2008.
- 112) Recep Akdağ. Aşılamada bulunduğumuz nokta ve son yıllarda gerçekleştirilen gelişmeler 3. Ulusal Aşı Sempozyumu 29 Eylül-3 Ekim 2009, Ankara.
- 113)Başara BB, Güler C, Eryılmaz Z, Yentür GK, Pulgat E. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Yayın No:8852011, Ankara, 2012
- http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/siy_2011.pdf
- 114)Tosun SY, Karaca M, Ertılav M. ve Akkum K. Sağlık ocaklarında uygulanan hepatit B aşısının etkinliğinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 2003;12:77-80.
- 115) Tosun SY, Erdurak K. ve Ertekin E, "Ülkemiz koşullarında üniversal hepatit B aşılması nasıl daha etkin, daha yaygın ve daha ekonomik uygulanabilir?," Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 12, 30-35 (2003).
- 116)Tosun S, Ayhan MS, İsbir B. Risk grubundaki kişilere yapılan HBV aşılmasının ülke çapında değerlendirilmesi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2007), Antalya, sözel sunum s.285, SS 31(14-18 Mart 2007).

- 117)Tosun S, Kuşcu ANT, Yaren Ü, Öztürk O, Özden TN, Köroğlu G. Hastanelerde Hepatit B İmmünizasyonuna Yaklaşımın Değerlendirilmesi. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012, Antalya,P01-34,s. 76.
- 118)Tosun S, Kuşcu ANT, Yaren Ü, Öztürk O, Alpgiray A, Köroğlu G. Aile Hekimlerinin Viral Hepatitler Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012, Antalya,P01-36, s.77.
- 119)Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi: Bir Meta Analiz. (Kılıçturgay K. ed.) Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını Birinci baskı, Bursa, Deniz Ofset, 1998;9-40.
- 120)Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler). Viral Hepatit 2007:9-50.
- 121) Tosun S. Ülkemizde Hepatit B Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2013 kitabı
- 122) Özdemir S. Viral Hepatitler Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2010;17(2):85-93.
- 123)Tosun S, Ayhan MS, İsbir B. Hepatit B Virus İnfeksiyonu İle Savaşımında Ülke Kaynaklarının Ekonomik Kullanımı.Viral Hepatit Dergisi 2007;12(3):137-141.
- 124)Tosun S. Ülkemizde Kitlemel HBV Aşılmasının 10. Yıl Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Hepatit Aşılarda Son Durum (Panel). IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, kongre kitabı. Antalya, 3-6 Nisan 2008.