



## **Viral Hepatitlerden Korunma**

*Doç. Dr. Fehmi Tabak*

C ve E tipi viral hepatitten korunma için aşı çalışmaları devam etmektedir. Bu bölümde A ve B tipi hepatit profilaksisi anlatılacaktır.

### **A TİPİ HEPATİT PROFİLAKSİSİ**

HAV enfeksiyonunu azaltmak için en etkili yol 1995 yılında kullanıma giren hepatit A aşısı ile aşılaktır. Hastalar ikter başlamadan iki hafta önce, başladıktan 1 hafta sonra dışkı ile virüs çıkartıldığından bu dönemler arasında hasta bulaştırıcıdır. Çocuklar ve bebeklerde bulaştırıcılık birkaç aya kadar devam edebilir. Bulaşma sıklıkla dışkı-ağız yoluyla (kişiden kişiye temas veya bulaşık su veya gıdaların alınması) olmaktadır. HAV aylarca çevre koşullarında stabil kalabilir. Gıdaların 85 °C'dan daha fazla bir ısıda 1 dk süre ile ısıtılması veya bulaşık alanların 1:1000 dilüsyonda sodyum hipoklorit ile dezenfeksiyon sonucu virüs inaktive edilebilir.

HAV enfeksiyonu aşı ile önlenilebilir bir hastalıktır. Hepatit A immünizasyonunun amaçları: a) Enfeksiyondan kişileri korumak, b) Bulaşma sonrası enfeksiyonu önleyerek hastalığın insidensini azaltmaktır, c) Komplikasyon olarak gelişen FH'e bağlı mortaliteyi ortadan kaldırmaktır.

Korunma için immünglobulin ve aşı uygulaması vardır.

### **İmmün Globulin (IG)**

IG preparatları havuzlanmış insan plazmasından elde edilen konsantre antikorlar (immünoglobulinler) içerirler. Bu preparatlar HBV, HIV ve HCV açısından taranmaktadır. Bugüne kadar IM IG uygulamasından sonra bu virüslerin geçişi bildirilmemiştir. IG uygulaması ile hepatit A'ya karşı pasif immünizasyon sağlanır. Temas öncesi profilaksi için 0.02 mL/kg dozunda IG IM olarak uygulanmalıdır. Bu uygulama ile 3 aydan daha kısa süreli bir korunma sağlanır. 0.06 mL/kg dozunda bir uygulama yaklaşık 5 aylık bir koru-

ma sağlar. HAV ile karşılaştıktan sonraki 2 hafta içinde uygulama yapılırsa (0.02 mL/kg; IM) koruyuculuk %85'lerin üzerindedir. Uygulama karşılaşmadan sonra ne kadar erken yapılırsa koruyuculuk o kadar fazla olur. Büyük bir volüm injekte edileceği için uygulama deltoid veya gluteal kas içine yapılır.

Ciddi yan etkiler nadiren görülür. IgA eksikliği bulunan kişilerde anafilaksi bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyon IG uygulaması için kontrendikasyon teşkil etmez. İnaktive ve oral polio aşısının yanıtını bozmaz iken, canlı, attenuue aşıların (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, su çiçeği) yanıtını bozabilir. IG uygulaması yapıldıktan sonra MMR aşısının verilmesi en az 3 ay geciktirilmelidir.

### **Hepatit A Aşıları**

#### **A. Aşı Tipleri**

Bugün için kullanımda olan iki adet inaktive aşı (HAVRİX® ve VAQTA®) mevcuttur. Hücre kültürü uyumlu virüsler insan fibroblastlarında çoğaltıldıktan sonra ultrafiltrasyon veya jel kromatografi yöntemleri ile hücre lizatlarından saflaştırılır. Formalin ile inaktive edilir ve aliminyum hidroksit adjuvanına adsorbe ettirilir. Koruyucu olarak da 2-fenoksietanol kullanılır. HAVRİX'teki antijen içeriği ELISA nite olarak (EL. U.), VAQTA'da ise nite (U) olarak bildirilir.

Hepatit A aşıları 2-8 °C arasında saklanmalıdır. 37 °C'da tutulduklarında HAVRİX'in etkinliği en az 1 hafta, VAQTA'nın etkinliği en az 12 ay stabil kalabilmektedir.

#### **B. Aşıların Etkinliği**

Her iki aşı da ileri derecede immünojenik olup, önerilen dozlar uygulandığında, ilk dozdan yaklaşık 1 ay sonra yetişkinlerin %94-100'nde koruyucu antikor seviyeleri elde edilebilmektedir. İkinci dozdan sonra ise tüm olgular da koruyucu düzeylerde antikor seviyeleri elde edilmiştir. Çocuklar ve adolesanlarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2 yaşın altında ve maternal antikor bulunmayan bebeklerde aşı immünojen olarak bulunmuş ve tümünde koruyucu seviyelerde antikor gelişmiştir. Anneye ait antikorları bulunan bebeklerde ise antikor seviyelerinde azalma ortaya çıkmıştır.

Tam doz aşılama sonrası 20 yıl veya daha uzun süreli koruyuculuk sağlandığı düşünülmektedir. İki aşı arasında serokonversiyon ve oluşan antikor titreri bakımından bir fark bulunmamaktadır. IG uygulaması veya aşılama ile elde edilen antikor konsantrasyonları doğal infeksiyon sonrası gelişen antikor konsantrasyonundan 10-100 kat daha azdır. HAV infeksiyonunu önlemek için gerekli en düşük antikor seviyesinin ne olduğu tam olarak tanımlanamamıştır. Bu sınırın en az 20 mIU/ml olması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır.

*Yanıtı azaltan faktörler:* Aşılama sırasında anti-HAV mevcudiyeti immün yanıtı engellemektedir. Bununla birlikte IG uygulaması ile birlikte başlanan aşılama ile immünojenite azalmaz. Azalmış immünojenite anneye ait antikorları bulunan aşılanmış bebeklerde gösterilmiştir. Bu bebeklerdeki antikorların düzeyi anneye ait antikorları bulunmayan aşılanmış bebeklerin antikor düzeylerinin yaklaşık 1/3-1/10'u olarak bulunmuştur.

HIV infekte kişilerde de aşılama sonrası daha düşük titrelerde antikor düzeyleri elde edilmiştir. Kronik karaciğer hastalarının aşılamalarında elde edilen sonuçlar ise sağlıklı kişilere benzerdir. Yaş arttıkça oluşan antikor seviyelerinde hafif azalmalar olmaktadır. Sigara içimi ve obesitenin etkinliği değerlendirilmemiştir.

Diğer aşilar ile aynı anda verilmesi diğer aşiların etkinliğini azaltmaz.

### C. Doz ve Uygulama

Aşı IM olarak deltoid kasından uygulanmalıdır. HAVRİX'in 2-18 yaşındakiler için 720 EL. U. antijen içeren, 18 yaş ve üzerindeki için 1440 EL. U. antijen içeren iki farklı preparatı vardır. VAQTA'nın ise 2-17 yaşındakiler için 25 U antijen içeren, 17 yaş ve üzerindeki için 50 U. antijen içeren iki farklı preparatı vardır. Aşilar 0 ve 6-12.aylar arasında bir tane olmak üzere iki doz olarak yapılmalıdır. 2 yaş altındakiler için lisans almış herhangi bir aşı bulunmamaktadır.

### D. Güvenlik ve Yan Etkiler

Yapılan çalışmalarda ciddi bir yan etki görülmemiştir. En sık karşılaşılan yan etkiler injeksiyon yerinde ağrı-kızarıklık, baş ağrısı ve halsizliktir. Avrupa ve Asya'da aşılanan yaklaşık 1.3 milyon kişide çok nadiren anafilaksi, Guillain-Barre sendromu, brakial pleksus nöropatisi, transvers myelit, multipl skleroz, ensefalopati ve eritema multiforme gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Fakat bu birlikteliklerin aşı ile ilişkisi tam olarak doğrulanamamıştır.

*Kontrendikasyonlar:* Hepatit A aşısı hepatit A aşısına veya aşı içeriklerine önceden bilinen ciddi reaksiyon anamnezi bulunan kişilere uygulanmamalıdır. Gebelikte kullanımı hakkında kesin bir öneri bulunmamaktadır. İnaktive aşı olduğundan fetüse riski teorik olarak çok düşüktür. İmmun yetersizlikli kişiler için bir sakınca bulunmamaktadır.

### E. Aşı Öncesi ve Sonrası Serolojik Testlerin Kullanımı

İnfeksiyon sırasında oluşan koruyucu antikorlar yaşam boyu koruyuculuk sağlar. Ülkemizde yetişkinlerin önemli bir bölümü infeksiyonu geçirdiğinden aşılama öncesi serolojik kontrol yapılmalıdır. Kontrol yapılmaksızın aşılamının antikorunu bulunan kişilerde bir yan etkiye yol açmaz. Aşı sonrası antikor kontrolü gereksizdir.

### Hepatit A Aşısının Kullanımı için Öneriler

Aşılama önerilen kişiler:

1. **Çocuklar:** Rutin aşılama aşısı ile koruyuculuk uzun yıllar sağlanabildiği için önerilmektedir. Ayrıca aşılama ile FH'e bağlı ölümlerin de önüne geçilebilecektir.

2. **Gelişmemiş ülkelere veya ülke içinde gelişmemiş bölgelere seyahat edecekler:** Bu amaçla IG veya aşısı uygulaması yapılabilir. Seyahatten en az 4 hafta önce aşılama başlanmalıdır. Antikor oluşumu en erken 2 hafta içinde başlamaktadır. Kısa süre içinde seyahate başlayacaklara ise farklı bölgelerden aşısı ve IG eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Aşıya karşı allerjik olanlarda sadece IG uygulanır. Eğer seyahat edilecek bölgede 2 aydan daha fazla kalınacak ise IG dozu 0.06 mL/kg olarak uygulanır.

3. Homoseksüel erkekler
4. Uyuşturucu bağımlıları
5. Mesleki risk taşıyanlar
6. Pıhtılaşma faktör hastalığı olanlar
7. Kronik karaciğer hastalığı bulunanlar

### Immünglobulin (IG) Kullanımı için Öneriler

Temas sonrası en az 1 ay önceden hepatit A aşısı uygulananlara IG önerilmez.

IG serolojik olarak doğrulanmış hastaların aşılanmamış ve hastalığı geçirmemiş eşlerine ve tüm ev halkına önerilir. Günlük bakım merkezlerinde 1 veya daha fazla sayıda hepatit A olgusu saptandığında tüm kişilere IG uygulanmalıdır.

### B TİPİ HEPATİT PROFİLAKSİSİ

İnfeksiyonu sonucunda kısa ve uzun vadeli arzu edilmeyen komplikasyonlar gelişebilen HBV'nü kontrol altında tutabilmek için aşağıdaki önlem stratejileri geliştirilmiştir:

1. Gebelerin doğum öncesi HBsAg yönünden taranarak doğacak çocuğun ve diğer ev halkının aşılanmasını sağlamak,
2. Hepatit B aşısının rutin aşısı programına alınarak her yeni doğana uygulanması,
3. Risk altındaki yetişkinlerin aşılanması,

Hepatit B aşısı HBV enfeksiyonunu ve takiben gelişebilecek kronik hepatit, siroz ve HSK gibi komplikasyonlarını önleyebilmektedir. HSK'yi önleyebildiği için kansere karşı ilk aşısı olma özelliği de bulunmaktadır.

HBV'ne karşı korunma hepatit B aşıları ile aktif olarak sağlanır. Konuyla ilgili olduğu için pasif ve aktif immünizasyon hakkında da kısaca durmakta yarar vardır:

### **Pasif İmmünizasyon**

Bu amaçla hepatit B immüno globulin (HBIG) kullanılır. HBIG yüksek titrede HBV yüzey antijenine karşı antikor içeren plazma havuzundan elde edilir. İnsan plazması kullanıldığından HIV varsa ortadan kaldıracak veya etkisiz hale getirecek bir seri işlemden sonra kullanıma sunulur. Bu güne kadar HBIG kullanımına bağlı HIV bulaşı bildirilmemiştir. Kullanımı ile geçici (3-6 ay) bir koruyuculuk sağlanır. HBV ile bulaşık kan ve diğer vücut sıvıları ile temas (deriye iğne batması veya mukoza teması) eden kişilere, taşıyıcı olduğunu bildiğimiz anneden yeni doğan bebeğe ve B tipi akut viral hepatit tanısı alan hastanın cinsel olarak birlikte olduğu kişilere uygulanır. Uygulama dozu 0.06 ml/kg olup maksimal doz 5 ml'dir. Uygulama intramüsküler olarak yapılır. Temasının ilk 48 saati içinde uygulanması önerilir. Eş zamanlı olarak aktif immünizasyona da başlanmalıdır. Önemli yan etkisi olmamakla birlikte uygulamayı takiben 1-2 gün içinde nadir olarak ateş veya allerjik döküntüler görülebilir.

### **Aktif İmmünizasyon**

Hepatit B aşıları ile aşılınmak HBV enfeksiyonunu ve takiben gelişebilecek sonuçlarını önlemek açısından bugün için kullanılabilir en etkili yöntemdir. Ayrıca hepatit aşıları uygulandığında sık rastlanan bir kanser türü olan HSK'yı da engelleyeceğinden kanseri önleyen bir aşı olma özelliği de bulunmaktadır. HBV 1963 yılında bulunup, tanısal testler 1970 yılında kullanıma girmiştir. 1970'lerin ortalarında ilk aşı geliştirilip, klinik çalışmalarla etkinliğinin %90 olduğu 1970'lerin sonunda gösterilebilmiştir. Plazma kaynaklı ilk hepatit B aşısı ancak 1981 yılında lisans alarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk aşı-larda kronik olarak infekte hastaların plazmasından elde edilen HBV'ne ait yüzey antijeni (HBsAg) saflaştırılarak kullanılmıştır. Bugün artık plazma kökenli aşılar Çin dışında kullanılmamaktadır. Takiben 1980'lerde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak bir maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* genine HBsAg geni içeren bir plazmid yerleştirilerek ilk rekombinant aşı elde edilmiş ve 1986 yılında lisans almıştır. Kısa süre sonrada yine aynı yöntemle memeli hücreleri kullanılarak yeni bir rekombinant DNA aşısı elde edilmiştir. 1989 yılından itibaren rekombinant HBV aşıları kullanılmaya başlanmıştır.

Rekombinant yöntemle elde edilen aşılar ml'de 5-40 mg HBsAg'in 22nm'lik sferik partikülleri, adjuvant olarak alüminyum hidroksit (0.5 mg/ml) ve koruyucu olarak thiomerosal (1:20.000 konsantrasyonda) içerecek şekilde paketlenir.

## Aşı Tipleri

### a. Plazma Kaynaklı Aşılar

Plazma kaynaklı ilk aşı 1970 yılına bulunup, 1981 yılında kullanıma girmiştir. Oldukça ucuza maledilebildiğinden bugün sadece gelişmekte olan ülkelerde kullanılmaktadır. Ülkemizde bugün artık kullanılmamaktadır.

### b. Rekombinant DNA Aşıları

Bulunuşları 1980'li yıllarda, kullanıma girişleri ise 1989 yılındadır. HBsAg içeren plazmidler maya veya memeli hücrelerine yerleştirilerek elde edilirler. Bu hücreler daha sonra HBV taşıyıcılarının plazmalarında bulunana benzer, immünojenik HBsAg partikülleri üretmeye başlarlar. Ülkemizde maya kökenli beş (H-B Vax II®, Engerix-B®, Hepavax-Gene®, Euvax-B®, Heberbiovax®), memeli hücresi kökenli bir (Gen Hevac B®) aşı bulunmaktadır. Sadece biri (Gen Hevac B®) pre-S ve S antijenlerini içermekte olup, diğerleri sadece S antijenlerini içermektedir.

### c. Deneysel Aşılar

Bunlar bazı virüs ve bakterilerin salgıladığı HBsAg içeren aşılar, HBV kor partikülleri, peptid aşılar, idiotip/anti-idiotip aşılar ve DNA aşılarıdır.

## Aşıların Etkinliği

Koruyucu antikor yanıtı ml'de 10 mIU(mili-International-Unit)'den fazla anti-HBs düzeyi olarak tanımlanabilir. Önerilen uygulama ile sağlıklı yetişkinlerin en az %90'ında, bebek ve çocukların en az %95'inde koruyucu antikor yanıtı elde edilebilmektedir. Yaptığımız çalışmalarda ise rekombinant aşılar ile sağlıklı yetişkinlerin %85.7'sinde koruyucu antikor yanıtı elde edilmiştir. Düşük aşı maliyeti sağlamak amacıyla yine 3 doz yapılan intradermal uygulamalar ile daha düşük serokonversiyon oranları (%55-81) elde edilmektedir.

Aşı uygulaması sonrası yapılan 10-15 yıl gibi uzun süreli izlemlerde klinik olarak akut hepatit ile karşılaşılmasına karşın, çok az sayıda olguda kronik taşıyıcılık saptanmıştır. Aşı ile yeterli immün yanıt oluştuktan sonra virüs ile karşılaşma veya aşının booster dozları ile kişiyi hastalıktan koruyan hızlı bir anamnestik yanıt ortaya çıkmaktadır. Bazı kişilerde de klinik yakınmalar ve taşıyıcılık gelişmeden anti-HBc oluşabilmektedir. Çoğu araştırmacılar da çok uzun süreli, belki de yaşam boyu devam edebilen koruyuculuk oluştuğunu ileri sürmektedirler. Doğal infeksiyon sonucu oluşan anti-HBs ve anti-HBc antikorlarının genellikle yaşam boyu devam etmesine karşılık aşı ile oluşmuş anti-HBs 5-20 yıl içerisinde kaybolabilmektedir. Aşı sonrası elde edilen antikor titresi ne kadar fazla ise antikorun kaybolması da o kadar uzun sürede gerçekleşir. Toplum aşılamalarının uzun vadeli sonuçlarının incelendiği ve İtalya'nın hiperendemik bölgelerinden Afragola'da yapılan çalışmalarda aşılamadan yaklaşık 15 yıl sonra akut viral hepatit insidensi 63/100.000'den

3/100.000'e, HBsAg taşıyıcılığı %13.4'den %3.7'ye, anti-HBc pozitifliği %66.9'dan %34.2'ye düştüğü görülmüştür. Serokonversiyon 40 yaşından önce %90-100 arasında değişmektedir. Kırk yaşından sonra bu oran azalmasına karşın yine de %80'lerin üzerindedir. Aşıya yanıtızsızlık ileri yaş, şişmanlık, sigara içimi, erkek cinsiyet ve immün yetersizlik gibi (HIV enfeksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği gibi) durumlarla ilişkilidir. Yanıtızsızlar doğal HBV enfeksiyonuna duyarlıdır. Yanıtızsız olgulara uygulanan yüksek dozlar ve ilave dozlar sonucunda düşük düzeyli ve genellikle geçici antikor yanıtları elde edilebilir.

Primer aşılama sonrası koruyucu dozda antikor yanıtı gelişmeyenler yeniden aşılanmalıdır. Bu kişilerde ilave uygulanan bir doz ile olguların %15-25'inde, yeniden tam aşılama ile %30-50'sinde koruyucu antikor yanıtı oluşabilmektedir.

### Doz ve Uygulama

Uygulama dozu yetişkinler için 10-20 mg olup, bebek ve çocuklarda bu dozun %50-75'i kullanılabilir. İmmun sistemi baskılanmış ve diyaliz hastalarına fazla sayıda ve yüksek dozlarda aşı uygulanmalıdır. Bunun için 40 mg antijen içeren özel formülasyonlar bulunmaktadır.

Uygulama yeri yetişkinlerde deltoid kas, bebeklerde ise uyluğun anterolateral kaslarıdır. Gluteal kas içi uygulama ile aşının etkinliği azalmaktadır.

Hepatit B aşıları gebelik ve laktasyon döneminde rahatlıkla uygulanabilir. Diğer aşılar ile farklı yerlerden eş zamanlı yapılabilir. Kombine aşı değilse diğer aşılar ile karıştırılarak yapılmamalıdır.

Aşılar dondurulmadan 4-8 °C'ta saklanmalıdır.

Aşılar iki şekilde uygulanabilir. Birinci şekilde birer aylık aralarla ve 6.ayda birer doz olmak üzere 3 kez; ikinci şekilde ise birer aylık aralarla 3 kez ve 12. ayda bir kez olmak üzere toplam 4 kez uygulanır. İki uygulama şekli arasında koruyucu dozda antikor oluşturma açısından bir fark bulunmamaktadır. Son doz booster doz olarak etki etmektedir ve son antikor titresinin oluşması açısından çok önemlidir. Son iki doz arasındaki süre 4-12 ay olabilir. Yeni doğanlarda hepatit aşısı rutin aşı programına alınmış olup, iki uygulama şeklinin yanısıra doğumda, 2. ayda ve 6. ayda veya doğumdan sonraki 2.-4. ve 6. aylarda uygulanabilir. Biz kliniğimizde aşı uygulanan kişinin izlemi ve daha düşük maliyetli olduğundan yetişkin yaş grubunda birinci şekil uygulamayı tercih etmekteyiz.

### Güvenlik ve Yan Etkiler

Hepatit B aşıları 1982 yılından beri güvenle uygulanan aşılardır. Bugüne kadar hepatit B aşısı uygulanan 500 milyonun üzerindeki kişide ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Uygulama yerinde aliminyuma bağlı olarak ortaya çıka-

bilen kızarıklık ve şişlik %3-29 olguda görülebilir. Bir günden daha az sürebilen ateş (%1-6) ve halsizlik olguların çok azında rastlanmaktadır. Ciddi yan etkiler ileri derecede nadirdir ve aşı ile ilişkileri de kuşkuludur. Ciddi yan etkiler arasında multipl skleroz, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit veya otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklar bulunmaktadır. Taiwan, Alaska, Yeni Zelanda ve A.B.D'de yapılan büyük çaplı çalışmalarda aşı ile Guillain-Barre sendromu (GBS), transvers myelit, optik nörit ve nöbetler başta olmak üzere ciddi yan etkiler arasında herhangi bir birliktelik gösterilememiştir. Plazma kökenli aşular uygulamasını izleyen 3 yıl içinde GBS gelişimi 0.5/100.000 olarak bildirilmektedir. Fakat aşı ile ilişkisi oldukça kuşkuludur. Bununla birlikte rekombinant aşular ile GBS arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Aşı sonrası romatoid artrit gelişen olgularda yapılan çalışmalarda bu kişilerin genetik olarak romatoid artrit için riskli kişiler olduğu gösterilmiştir. Hepatit B aşısı uygulandıktan sonra gelişen nadir komplikasyonlar arasında vaskülitler, liken planus, yaygın granüloma annülare ve immün trombositopenik purpura gibi tablolar sayılabilir.

Aşı ile multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizan hastalıklar arasındaki ilişki olduğu ileri sürülmesine karşın bugüne kadar aşı uygulanan 500 milyonu aşkın kişide bu birlikteliği destekleyici bir çalışma yayınlanmamıştır. Aşı uygulandıktan sonra ortaya çıkan demiyelizan bir hastalık rastlantısal olarak, MS veya demiyelinizan bir hastalığa yatkın kişilerde aşının tetikleyici rolüne bağlı olarak veya aşının gerçekten bu tür hastalıklara yol açması ile oluşabilir. Aşı sonrası MS gelişimi bildirilen olgular sadece rastlantısal birliktelik olduğu kabul edilmektedir. İlave olarak viral infeksiyonlar sonucunda MS'da ortaya çıkan alevlenmeler aşı uygulanan kişilerden daha fazladır. Aşıların uygulanmaya başladığından bu güne kadar yeni MS olgularında artış olup olmadığı da bilinmemektedir. Ayrıca HBV aşuları ile "myelin basic protein" arasında bir benzerlik bulunmadığından hepatit aşuları anti-myelin antikorlarının oluşumunu provoke etmemektedir. Bu bilgilere karşın aşı ile MS arasındaki birliktelik olup olmadığını belirlemek için çalışmalar sürmektedir.

Anafilaksi ileri derecede nadirdir ve sıklığı 1/600.000 olarak bildirilmektedir. Bugüne kadar aşı sonrası anafilaksiye bağlı ölüm bildirilmemiştir. Eğer aşının ilk dozu uygulanırken anafilaksi veya ciddi allerjik reaksiyon ortaya çıkarsa takibeden dozlar uygulanmamalıdır.

Aşının bebek ölümlerinde artışa yol açmadığı da gösterilmiştir.

#### **Aşı Öncesi ve Sonrası Serolojik Testlerin Kullanımı**

Aşı öncesi kişinin HBV'ne bağışık veya duyarlı olduğunu ortaya çıkartmak için HBsAg ve Anti-HBc(IgG) veya HBsAg ve Anti-HBs testlerine bakılmalıdır. Anti-HBc(IgG) pozitifliği kişinin daha önceden HBV ile karşılaştığını gösterdiğinden sadece Anti-HBc (IgG) bakılarak da negatif ise aşı uygulamasına geçilebilir. Bu testlerin yorumu Tablo 1'de görülmektedir. Aşı serileri ta-



**Tablo 1.** Aşı öncesi serolojik testlerin sonuçları ve yorumları

Test ve Sonuç	Yorum	Aşırı Gerekisim
HBsAg (+) Anti-HBc (+)	Taşıyıcı	Aşı uygulanmaz.
HBsAg (-) Anti-HBc (+)	Kişi HBV ile temas etmiştir ve büyük bir olasılıkla doğal bağışıklık gelişmiştir veya az bir olasılıkla izole anti-HBc pozitifliği mevcuttur.	Aşı uygulanmaz.
HBsAg (-) Anti-HBc (-)	Kişi HBV'ne duyarlıdır.	Aşı uygulanmalıdır.
HBsAg (+) Anti-HBs (-)	Kişi HBV ile infektidir ve büyük bir olasılıkla sağlıklı taşıyıcıdır.	Aşı uygulanmaz.
HBsAg (-) Anti-HBs (+)	Kişide HBV'ne karşı doğal bağışıklık gelişmiştir veya aşı uygulanmıştır.	Aşı uygulanmaz.
HBsAg (-) Anti-HBs (-)	Kişi duyarlıdır.	Aşı uygulanmalıdır.
Anti-HBc (-)	Kişi duyarlıdır.	Aşı uygulanmalıdır.
Anti-HBc (+)	Kişi HBV ile temas etmiştir. Duyarlı veya bağışıklıdır.	Aşı uygulanmaz.

mamlandıktan 1-6 ay sonra sadece anti-HBs testine bakılır. Kişi riskli grupta ise bu test titrasyonlu olarak istenir. Özellikle aile bireylerinde taşıyıcı olanlarda ve sağlık personelinde bu çok önemlidir. Risk taşımayanlarda ise aşı %90'ların üzerinde serokonversiyon oluşturduğundan anti-HBs sonucuna bakılmayabilir.

Temas öncesi aşılama yapılacak kişilerde HBV açısından serolojik kontrol tartışmalıdır. Toplum aşılama çalışmalarında aşı öncesi serolojik inceleme HBV'nün prevalansının düşük olduğu toplumlarda yapılmayabilir. Fakat ülkemizde seropozitiflik yüksek düzeylerde olduğundan mutlaka serolojik kontrol yapılmalıdır. Serolojik kontrol ile bu kişilerin seropozitif en az 1/3'ü yüksek maliyetli ve gereksiz aşılamadan kurtulacakları gibi, taşıyıcı olduğu saptanan kişilerdeki kronik hepatitin hangi düzeylerde olduğu ileri araştırmalarla ortaya çıkartılabilecektir. Ayrıca taşıyıcıların aile bireyleri taranarak seronegatif eş ve çocuklar daha dikkatli bir şekilde aşılanarak, özellikle çocukların HBV'nü küçük yaşta edinilmeleri engellenebilecektir. Taşıyıcıların aile bireylerinde aşı öncesi mutlaka tarama yapılmalıdır. Yaptığımız çalışmalarda taşıyıcıların eşlerinde HBsAg pozitifliğini %10.4, HBV seropozitifliğini %56.2, kronik hepa-

titli veya sağlıklı taşıyıcıların eş dışı ev halkında HBsAg pozitifliğini %14 ve kronik hepatitli olguların çocuklarında seropozitiflik oranını %43.8 olarak bulduk. Ülkemizde HBV'nün bulaşmasında önemli yollardan ikisi cinsel yol ve horizontal yol olduğu için aşı öncesi aile bireylerini taramakla kronik hepatiti olan bireyleri erkenden saptayabildiğimiz gibi yüksek oranda seropozitiflik nedeni ile yüksek maliyetli olan, gereksiz aşı uygulamasından da seropozitif bireyleri kurtarabiliriz. Hatırlatılması gereken bir nokta da sağlıklı taşıyıcı veya kronik hepatitli kişilerde aşının olumsuz herhangi bir etki yaratmadığıdır.

### **Korunma**

#### **a. Temas Öncesi Korunma**

Başta risk altındaki bireyler olmak üzere HBV için orta veya yüksek endemik bir bölgede yaşayan herkese hepatit B aşuları önerildiği şekilde uygulanmalıdır. Ülkemiz için horizontal bulaşma çok önemlidir. Bu yolla bulaşma sıklıkla yaşamın ilk 5 yılında olmaktadır. 1-5 yaş grubunda kronikleşme de yaşa bağlı olarak %30-60 arasında değişmektedir. Temas öncesi korunmada öncelikli hedef grup ülkemiz için taşıyıcı bireyin bulunduğu ev halkının diğer duyarlı bireyleri olmalıdır. Öncelikle aşılması gereken riskli gruplar şunlardır:

- Aile bireyleri arasında taşıyıcı bulunanlar
- Sağlık çalışanları (doktor, hemşire, diş hekimleri, laborantlar, morg çalışanları ve hasta ile doğrudan temasta olan personeller)
- Taşıyıcı bir anneden doğan çocuklar
- Hemodiyaliz hastaları
- Değişik hematolojik hastalıkları nedeni ile kan ve kan ürünlerini almak zorunda olan hastalar
- Damar yoluyla ilaç bağımlısı olanlar
- Çoğul cinsel partnerleri olanlar
- İtfaiyeciler ve polisler
- Zihinsel geriliği olanların bulunduğu bakımevlerindeki hasta ve çalışanlar

#### **b. Temas Sonrası Korunma**

##### **1. Perinatal geçiş**

Taşıyıcı annelerden doğan bebeklerde anne HBeAg pozitif ise infekte olma sıklığı %70-90, kronikleşme sıklığı %90 ve anne HBeAg negatif ise infekte olma sıklığı %10-40, kronikleşme sıklığı %40-70'dir. Uterus içi bulaşma olgularının %5-8'inde görülürken, bulaşma sıklıkla doğum sırasında vajinal salgılar, kan ve amniotik sıvıların bebeğin konjunktivası, mukozaları ve deri lezyonlarına bulaşması veya bu salgıları yutulması ile olmaktadır. Ülkemizde yüksek taşıyıcılık oranı ve HBV perinatal bulaşığında olguların tümüne yakınında kro-

nik hepatite yol açtığından gebelerin tümü HBV yönünden mutlaka taranmalıdır. Taşıyıcı annelerin yenidoğan bebekleri mutlaka korunma programlarına alınmalıdır. Taşıyıcı annelerden doğan çocuklara virüs geçişi sonucu infeksiyon HBIG, hepatit B aşıları veya her ikisinin eş zamanlı olarak uygulaması ile önlenir. Sadece HBIG veya hepatit aşısı uygulamasının etkinliği %75 olarak bildirilmektedir. Aşı ve HBIG'in birlikte uygulaması ile etkinlik %95'lere kadar çıkmaktadır.

Taşıyıcı anneden doğan bebeğe doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde aşının ilk dozu ve farklı bir yerden 0.5 ml HBIG uygulanır. Takiben 1. ay ve 6. ayda ilave iki doz aşı daha uygulanır. Eğer 4 doz yapılması planlanmış ise 1.-2. ay ve 12. ayda ilave üç doz aşı daha uygulanır.

### 2. Deri veya mukoza yoluyla bulaşma olanlarda korunma

HBsAg'i pozitif kişilerden perkütan veya transmukozal bulaşma sonrası HBV infeksiyon riski HBeAg pozitif ise %27-43 arasında değişmektedir. Bu şekilde bulaşma sıklıkla HBV ile bulaşık iğne batması ve kesici aletlerin kesisi sonucu olmaktadır. Ayrıca diğer bulaşma şekilleri kan ve salgıların mukozaya veya bütünlüğü bozulmuş deriye sıçramasıdır. Bu şekildeki bulaşmalar ile genellikle sağlık personelleri karşılaşmaktadır. Temas sonrası uygulamalar hakkındaki öneriler:

1. HBV taşıyan bir hastadan anti-HBc veya anti-HBs negatif kişiye bir bulaşma durumunda ilk 48 saat içinde 0.06 ml/kg HBIG IM olarak uygulanır. Eş zamanlı olarak aşı programı (0-1 ve 6. Aylar veya 0-1-2 ve 12. Aylar) başlatılır.

2. Eğer hastanın ve/veya temas eden kişinin HBV serolojisi bilinmiyorsa hemen aşı uygulamasına başlanır ve seroloji belli olana kadar düşük titrede anti-HBs içeren normal immünglobulin (0.06 ml/kg veya 5 ml) uygulanır. Seroloji belli olduğunda 48 saati geçmemiş ise gerekliyse HBIG uygulanır.

3. Bulaşma olan kişinin anti-HBs ve/veya anti-HBc antikoru veya HBsAg'i pozitif ise aşı ya da HBIG uygulamasına gerek yoktur.

### 3. Cinsel temas sonrası korunma

Akut hepatit B'li veya kronik hepatitli bir hasta ile cinsel ilişkiye girme durumunda da 14 gün içinde HBIG uygulanır ve aşı uygulamasına (0, 1 ve 6. Aylarda) geçilir.

### KAYNAKLAR

1. Andree FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989;87 (suppl 3A):14S-20S.
2. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-32.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, Hsieh FJ, Szmuness W. Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) efficacy in the interruption of the perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1981;2:388-93.

4. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted HBV infection with HBIG and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
5. Centers for Disease Control. Hepatitis B Virus. Recommendations of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1991;40(RR-13):6): 1
6. Coleman PJ, Shaw FE, Serovich J, et al. Intradermal hepatitis B vaccination in a large hospital employee population. *Vaccine* 1991;9:723-7.
7. Doebbeling BN, Wenzel RP. Nosocomial viral hepatitis and infections transmitted by blood and blood products. In Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, New York, Churchill Livingstone, 1995, p2618.
8. Favero MS, Bond WW. Disinfection and sterilization. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Viral hepatitis, scientific basis and clinical management. New York, NY: Churchill Livingstone, 1993:565-75.
9. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunization studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:438-45.
10. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *BMJ* 1993;307:276-7.
11. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the US through universal childhood vaccination: Recommendations of the immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMRW* 1991;40(RR-13):1-19.
12. Mert A, Tabak F, Yılmaz E, ve ark. Hepatit B virüsünün aile içi geçişi. III.Ulusal Viral Hepatit simpozyumu. 7-9 Kasım 1996, Ankara, Program ve Kongre Kitabı, P29.
13. Mert A, Tabak F, Tahan V, Yildirim B, Özaras R, Otağ F, Öztürk R, Aktuğlu Y, Şentürk H. Infectivity of chronic asymptomatic HBsAg carriers for their spouses. FEMS Symposium, Istanbul, Program and Abstracts Book, June 10-13, 1998:PP-20.
14. Prevention of Hepatitis A. Through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW* 1999;48(RR12):1-37.
15. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. *Ann Intern Med* 1987;107:353-57.
16. Redfield RR, Innis BI, Scott RM, et al. Clinical evaluation of low dose intradermally administered hepatitis B vaccine, a cost reduction strategy. *JAMA* 1985;254:3203-6.
17. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination:experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988;127:337-52.
18. Shaw FE, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age, and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-30.
19. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis:immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311:496-501.
20. Tabak F. Hepatit B aşılı: Hepatit B virüsüne karşı korunma ve kronik hepatit B tedavisinde yeni ufuklar. *Klinik Gelişim* 1999;12:998-1003.
21. Tabak F, Öztürk R, Mert A, Dumankar A, Ergin S, Aktuğlu Y. B tipi hepatit aşılması ve sonuçlarımız. *Cerrahpaşa Tıp Fak Der* 1994;25:293-7.
22. Tabak F, Öztürk R, Mert A, Dumankar A, Ergin S, Aktuğlu Y. İntradermal düşük doz hepatit B aşısı. *Klinik Derg* 1993;6:29-30.
23. Update:Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (RR-12):1-35.
24. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14(11): 1019-27.