

# Ulusal Hepatit B Aşılması

Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, MANİSA

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu, güvenilir aşılmanın 1982 yılından beri kullanımında olmasına rağmen halen tüm dünya için önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Dünya çapında 2 milyar kişinin HBV ile infekte olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin kronik hepatit olduğu tahmin edilmekte ve her yıl 500 bin-1.2 milyon kişi kronik hepatit, siroz ve primer hepatoselüler karsinoma (HSK) gibi HBV'ye bağlı nedenlerden kaybedilmektedir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer alan HBV infeksiyonu, gelişmiş Batı ülkelerinde rölatif olarak erişkin yaş grubunun hastalığı olmakla birlikte Asya ülkeleri, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde öncelikle bebekleri, çocukları ve genç erişkinleri etkilemektedir. Kronikleşen ve tedavi gereken olguların buna bağlı olarak gelişen sosyal ve psikolojik durum bozukluklarının yanı sıra, tedavi gereken olguların maliyeti de oldukça yüksektir ve kalıcı yanıt oranları fazla yüksek değildir (1,2).

HBV seroprevalansı ve taşıyıcıların oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporuna göre Türkiye'deki hepatit B taşıyıcılığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde daha yüksek olmak üzere ortalama %2-7 arasında olup, yapılan sınıflamada Türkiye'nin orta derecede endemik ülkeler arasında yer aldığı bildirilmektedir (3). Bununla birlikte, bu oranın özellikle Doğu ve Güneydoğu Bölgeleri için daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu neden-

le söz konusu bölgelerdeki korunma ve aşılama çalışmalarının bu yüksek oranı azaltmaya yönelik olarak yapılması anlamlı olacaktır.

HBV'nin başlıca bulaşma yolları infekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas, cinsel temas, infekte anneden yenidoğana bulaşma (vertikal yol) ve infekte kişilerle temas yoluyla bulaşma (horizontal yol) şeklindedir. Perinatal bulaşma HBeAg pozitif taşıyıcı anneden genellikle doğum sırasında olmaktadır. Perinatal bulaşma büyük oranda doğum sırasında olduğundan, aşı ve/veya hepatit B hiperimmünglobulin (HBlg) ile önlenbilir olması ve virüsle erken karşılaşmaya bağlı olarak kronikleşme oranının çok yüksek olması nedeniyle son derece önemlidir. HBeAg pozitif bir anneden doğan çocuklarda ilk altı ayda infeksiyon riski %70-90'dır ve bunların %90'ı kronikleşmektedir (4). Bu nedenle DSÖ, tüm gebelerin HBsAg yönünden tetkik edilmesini ve taşıyıcı olduğu saptanan annelerin bebeklerine doğumda aşı ile birlikte hepatit B HBlg uygulanmasını önermektedir (5). HBV ile karşılaşma yaşı ne kadar küçük olursa infeksiyonun kronikleşme olasılığı o kadar yüksek olduğundan, hepatit B taşıyıcı annelerin bebeklerinin en kısa zamanda immünizasyonu ve doğum anında aşı ile birlikte HBlg uygulanması çok önemlidir ve yapılan birçok çalışmada bu uygulamanın oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (4,6-9). Ancak, yüksek maliyet nedeniyle HBlg yapılamayan durumlarda tek başına aşı-

nın da yeterli olabileceği bildirilmekte, özellikle HBeAg negatif annelerin bebeklerine yalnızca aşı yapılması durumunda da yeterli koruyuculuk sağlanabilmektedir (10-12).

Gebelerde rutin HBsAg araştırılması gelişmiş ülkelerde bile yeterince yaygın uygulanmadığı için en pratik yöntem, tüm yenidoğan bebeklerin doğumdan itibaren aşılınması, yani evrensel aşılamadır (13,14). Evrensel HBV aşılması DSÖ tarafından 1991 yılından itibaren genişletilmiş bağışıklama programına her yenidoğan bebeğin aşılınması şeklinde dahil edilmiş ve öncelikle taşıyıcılığın yüksek olduğu ülkelerde bu uygulama başlatılmış; 1997 yılından itibaren de bu uygulamanın taşıyıcılık oranına bakılmaksızın tüm ülkelerde yaygınlaştırılması kararlaştırılmıştır. Günümüzde evrensel HBV aşılması 150'den fazla ülkede uygulanmaktadır (13-18).

Ekonomik olarak da en uygun HBV savaşım yöntemi olarak gösterilen evrensel HBV aşılmasına 1998 yılında başlanan Bulgaristan'da aşı şeması 0-1-6 ay şeklinde uygulanmakta olup, ilk doz doğumdan itibaren 24 saat içinde yapılmaktadır (19). Bu ülkede 1998-1999 yılları arasında aşılanmış olan 40 binden fazla bebek değerlendirildiğinde, hiçbirinde ciddi bir yan etki görülmediği ve aşıya bağlı koruyuculuk oranının %98.6 olduğu belirlenmiştir (20). İtalya'da yapılan bir çalışmada, kitlesel aşılanmanın başlatıldığı 1991 yılından beş yıl sonra çocuklardaki anti-HBs düzeyleri araştırılmış ve 533 çocuğun %92.9'unda anti-HBs düzeylerinin koruyucu düzeyde devam ettiği gösterilmiştir (21). Suudi Arabistan'da 1989 yılında başlanan kitlesel HBV aşılmasından sekiz yıl sonra, çocuklarda %6.7 oranındaki HBsAg pozitifliği %0.3'e düşmüştür (22).

#### HBV AŞISINA YANIT

HBV enfeksiyonuyla ilgili hayvan modelleri olmayışı, HBV enfeksiyonunun önlenmesi için gerekli antikor konsantrasyonunun kesin olarak belirlenmesini olanaksızlaştırmaktadır. Bununla birlikte, aşı sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 mIU/mL'nin üzerinde olması gerektiği kabul edilmektedir. Yüksek risk altındaki erişkinlerle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, immün sisteminde sorun olmayan kişilerde aşıdan yıllar sonra anti-HBs yanıtı çok düşük veya saptanamaz düzeyde olsa bile uzun süreli koruyuculuk sağla-

dığı; virüsle karşılaşma durumunda klinik hastalık veya taşıyıcılık durumunun gelişmediği gözlenmiş, bu kişilerin rapel aşı dozuna oldukça iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (23,24). Avrupa Hepatit B Uzlaşma Grubu (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity)'nin önerileri de aşıları tam olan ve immün sistemde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek olmadığı yönündedir (25).

Yenidoğan döneminde aşılanan bebeklerin izlenleri yapıp daha büyük yaşlarda anti-HBs yanıtları kontrol edildiğinde ilk beş yılda koruyuculuğun yüksek oranda devam ettiği, bu nedenle yaşamın beş-yedi yılında rapel doza gerek olmadığı, ancak daha sonraki tarihlerde bazı olgularda antikor titrlerinin azaldığı ya da saptanamayacak düzeye inebildiği ve bu nedenle izlenmelerinin uygun olduğu, fakat bu olguların da büyük çoğunluğunun rapel doza yanıt verdikleri bildirilmektedir (26-31).

#### ÜLKEMİZDE ULUSAL HBV AŞILAMASI

DSÖ'nün HBV aşı programı önerileri 0, 1, 6. ay; 0, 1, 12. ay; ya da 0, 1, 2, 12. ay şeklindedir ve universal aşılamada yaygın olarak kullanılan şema 0, 1, 6. ay şemasıdır. Ülkemizde ulusal hepatit B aşılması ilk kez 1998 yılının Ağustos ayından itibaren sıfır yaş grubunda rutin aşı programına alınmış ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ithal edilen maya türevi bir aşı olan, Güney Kore'de üretilen aşı (Euvax-B- LG Chemical Ltd.) 0-1-6. ay şemasıyla 10 mcg dozda kullanılmaya başlanmıştır (32). Uygulama ile ilgili olarak 1998 yılında yayımlanan ilk genelgede aşının uygulanması için üç farklı seçenek sunulmuş ve birinci seçeneğe göre ilk dozun doğumda, ikinci dozun üçüncü ayda, son dozun da dokuzuncu ayda yapılacağı belirtilirken, ikinci seçenekte ilk dozun üçüncü ayda, ikinci dozun dördüncü ayda, son dozun da dokuzuncu ayda yapılması önerilmiştir. Üçüncü seçenek ise aşıya getirilen üç aydan büyük bebekler için önerilmiş olup ilk dozun çocuk ilk görüldüğünde, ikinci dozun ilk dozdan bir ay sonra, son dozun ise ikinci dozdan beş ay sonra yapılması gerektiği şeklindedir. Bu genelgede ayrıca, ülkemizde gebelerde HBsAg taraması yapılmadığından, bebeklere ne kadar erken ulaşırsa o kadar iyi olacağı da vurgulanmıştır. Yine bu genelgede risk grupları da maddeler halinde belirtilmiş (sağlık çalışanları, damar yoluyla uyuşturucu kullananlar, çok sayıda cinsel eşi olanlar ve para karşılığı cinsel ilişki-



de bulunanlar, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda olanlar, diyaliz hastaları, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler, hepatit B taşıyıcıları ile yakın teması olan kişiler, hepatit B taşıyıcısı annelerin bebekleri ve yetiştirme yurtları, ıslah evi ve ceza evinde yaşayanlar) ve bu kişilerin Bütçe Uygulama Talimatı gereğince reçete yazılarak aşılanacağı, aşı bedellerinin kurumlarca karşılanacağı belirtilmiştir.

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 2000 yılında Bütçe Uygulama Talimatı'ndaki değişiklik nedeniyle hepatit B aşılarının reçete ile alınması artık mümkün olmadığından, bundan böyle risk grubundaki kişilerin Bakanlığın aşıları ile ücretsiz olarak aşılanacağı vurgulanmıştır (33). Bu genelgede çoklu doz içeren aşı flakonlarının kullanımı ile ilgili olarak da bir bilgilendirme yapılmış ve açılan flakonların soğuk zincir koşullarına uymak koşuluyla birbirini izleyen üç aşı günü kullanılabilceği, ancak bu sürenin bir ayı aşmaması gerektiği belirtilmiştir.

“Aşı Takvimi Değişikliği” ile ilgili genelge 2003 yılından itibaren yürürlüğe girmiş olup, halen uygulanmaktadır. Bu genelgede 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 tekrarlanmıştır. Yine bu genelgede daha önce yayımlanan genelgelerde erken dönemde/doğumda aşıya başlanmasının gerektiği vurgulanmış olmasına rağmen, genel olarak hepatit B aşı takviminin 3, 4 ve 9. aylar olarak uygulandığı konusu vurgulanmıştır. Bu nedenle konunun “Bağışıklama Danışma Kurulu” gündemine getirildiği ve hepatit B kontrol programının amacına ulaşabilmesi ve yeni taşıyıcıların eklenmesini önlemede hepatit B'ye karşı rutin aşılamanın doğumda başlatılmasının önemli olacağı vurgulanarak bundan böyle aşının 0, 2 ve 9. aylarda uygulanacağı; doğumda tespit edilemeyen bebeklere ilk karşılaşmada birinci doz, en az bir ay sonra ikinci doz ve ikinci dozdan beş ay sonra üçüncü doz hepatit B aşısı uygulanacağı bildirilmiştir (34).

## HEPATİT B AŞILARI

Kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni (S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen genel olarak HBV'nin majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) 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 taşır. Ülkemizde piyasada bulunan ruhsatlı hepatit B aşıları ve dozları alfabetik sırayla Engerix-B (GlaxoSmithKline) 10 ve 20 mcg, Euvax-B (LG Chemical Ltd.-Berk ilaç) 10 ve 20 mcg, HB-vax pro (Merck Sharp&Dohme) 5-10 ve 40 mcg, Hepavax-Gene (Greencross Vaccine Corp-Onko-Koçsel) 10 ve 20 mcg; GenHevac-B (Aventis Pasteur) 20 mcg şeklindedir. Hepavax-Gene ve Euvax B'nin ayrıca çoklu doz içeren flakon formları da bulunmaktadır, fakat bu formlar yalnızca ihaleler sırasında Sağlık Bakanlığına verilmektedir. Bu aşıardan GenHevac B aşısı da rekombinasyon teknolojisi ile üretilen bir aşıdır, ancak maya kökenli aşıardan farklı olarak dişi hamster over hücresinden yararlanılarak üretilmektedir. Ülkemizde ulusal hepatit B aşılmasının ilk başladığı tarih olan 1998 yılında yapılan ihale sonucu Euvax B kullanılmaya başlanmış, daha sonraki ihalede ise Hepavax Gene kullanılmıştır. Halen her iki aşı da sağlık ocaklarında kullanılmaktadır.

Çocuk ve erişkinleri kapsayan değişik çalışmalarda gerek Euvax-B gerekse Hepavax-Gene aşılarının güvenli, klinik olarak iyi tolere edilebilen ve diğer hepatit B aşıları ile saptanan düzeye benzer anti-HBs yanıtı oluşturan aşılar oldukları gösterilmiştir (35-38).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, sağlık ocaklarında uygulanan Euvax B aşısı ile 10 mcg dozda 0-1-6 ay şeması ile 3., 4. ve 9. aylarda aşılanan bir yaş altı 270 bebekteki anti-HBs yanıtı değerlendirildiğinde 3 (%1.1) bebekte 10 mIU/mL'nin altın-

da; 11 (%4)'inde 10-100 mIU/mL; 256 (%94.8)'sında ise 100 mIU/mL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (39). Manisa'da yapılan bir çalışmada, 1998 yılında sağlık ocaklarında 3., 4. ve 9. aylarda Evax B aşısı ile 10 mcg dozda aşılınmış olan toplam 100 bebekten üçüncü aşı dozu yapıldıktan bir ay sonra olmak koşuluyla bebekler bir yaşına geldiğinde kan alınarak anti-HBs titreleri araştırılmış ve tüm bebeklerde anti-HBs titrelerinin koruyucu düzeyin çok üzerinde olduğu saptanmıştır (40). Manisa'da yapılan bir diğer çalışmada, 1998 yılında yine ulusal hepatit B aşılması kapsamında sağlık ocağında aşılınmış bir grup çocukta primer aşılama dört yıl sonra kan alınarak anti-HBs titreleri araştırılmış ve toplam 76 çocukta 65 (%85.5)'inde seroprotektif düzeyin oldukça üzerinde anti-HBs yanıtının devam ettiği saptanmıştır. Anti-HBs titreleri 10 mIU/mL'nin altında saptanan çocuklara birer doz aşı yapıp bir ay sonra kontrol edildiğinde, tümünde yüksek titrelerde anti-HBs yanıtları saptanmıştır (41).

Sağlık Bakanlığı tarafından yürürlüğe konulan hepatit B aşılması ile ilgili genelgelerde birkaç değişik aşı şeması önerildiğinden, uygulamada farklı tarihlerde aşı uygulaması söz konusu olabilmektedir. Manisa ilinde yapılan ve sağlık ocaklarında uygulanan farklı aşı şemalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, farklı aşı şemaları uygulanarak üç doz aşısı tamamlanmış olan bebeklerden 12. ayda kan alınarak anti-HBs düzeyleri mikro EIA yöntemiyle araştırılmış, çalışma grupları oluşturulurken birinci gruptaki bebekler, 3., 4. ve 9. aylarda; ikinci gruptaki bebekler 0., 1. ve 9. aylarda; üçüncü gruptaki bebekler doğumda, 2. ayın sonunda, 9. ayda; dördüncü gruptaki bebekler ise doğumda, 3. ayın sonunda ve 9. ayda aşı yapılmış olan bebeklerden oluşturulmuştur. Sonuçta farklı aşı şemalarıyla elde edilen anti-HBs yanıtları birbirine benzer olmakla ve istatistiksel olarak farklılık bulunmamakla birlikte 0, 1, 6 ay ve 0, 2, 9 ay şemaları ile oluşan anti-HBs yanıtının diğer şemalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (42). Aynı çalışmada, doğumda ilk aşısı yapılmış olan ve ikinci aşısı 2. ayın sonunda veya 3. ayın içinde/sonunda yapılmış olan ve henüz üçüncü aşı dozları uygulanmamış toplam 69 bebekten de bebekler altı aylık olduklarında kan alınarak anti-HBs düzeyleri araştırılmış olup, bebeklerin 14

(%20.2)'ünde anti-HBs yanıtı 10 mIU/mL'den düşük; 9 (%13)'ünde 10-30 mIU/mL arası; 13 (%18.8)'ünde 31-50 mIU/mL arası; 5 (%7.2)'inde 51-100 mIU/mL arası, 28 (%40.5)'inde ise 100 mIU/mL ve daha üzerinde saptanmıştır. Bu sonuç, altıncı ayına ulaşmış bebeklerin %20'sinin HBV infeksiyonundan henüz korunmadığını göstermesi bakımından anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizdeki ulusal hepatit B aşılması ile ilgili uygulamanın nasıl yapıldığını ve aşıya başlama zamanını belirlemeye yönelik olarak 2000 yılında yapılan bir çalışmada, 1999 yılında sağlık ocağında aşılınmış rastgele seçilen toplam 255 bebeğin doğum tarihleri ve aşıya başlama tarihleri değerlendirilmiş ve bebeklerden yalnızca 2 (%0.78)'sinin doğduğu gün aşılınmış olduğu, ilk bir haftada aşılınmış bebek sayısının 31 (%12.2); ilk 15 günde 47 (%18.5); birinci ayda 32 (%12.5) olduğu, kalan 143 (%56) bebeğin ise ikinci ay ve sonrasında aşılınmaya başlanmış olduğu belirlenmiş ve aşılamanın yapıldığı dönemde yürürlükte olan genelgeye göre doğumda aşıya başlanması önerildiği halde pratikte bunun yeterince uygulanmadığı vurgulanmıştır (43).

Yine bu konuya ilişkin uygulamada yaşanan aksaklıkları belirlemeye yönelik olarak 2000 yılında Manisa ilinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, toplam 147 sağlık ocağı ve sağlık evinde 1998, 1999 ve 2000 yıllarında HBV aşısı uygulanmış olan ve 12 aydan küçük toplam 30.766 bebeğin doğum tarihleri ve aşı başlangıç tarihleri ile aşılama arası intervalleri içeren veriler değerlendirmeye alınmış, buna göre aşılama başlangıç tarihinin en yüksek oranda 9123 bebekle üçüncü ayda olduğu (%29.7); bunu 5483 bebekle (%17.8) dördüncü ay ve 4575 bebekle (%14.9) ikinci ayın izlediği saptanmıştır. Doğumda aşılama bebek sayısı ise yalnızca 1069 (%3.5) olup, bu sayının birinci hafta için 647 (%2), ilk 15 gün için 813 (%2.6), birinci ay için ise 2718 (%8.8) olduğu belirlenmiştir (44).

Aynı çalışmada çoklu doz aşı flakonuyla ilgili bir anket formunu dolduran toplam 112 sağlık ocağının verileri değerlendirildiğinde ise yeni aşı flakonu açma aralığının 81 (%72.3) sağlık ocağında ayda bir olduğu, 16 (%14.3)'sında her hafta, 10 (%8.9)'unda 15 günde bir, 5 (%4.5)'inde ise haftada iki kez yeni aşı flakonu açıldığı belirlenmiştir. Açılan aşı flakonunun kalanının imha zamanları aşağı-

da gösterilmiş olup, flakonun kalanının imhasının da sıklıkla birinci ay sonunda (%34.8) ve üçüncü günün sonunda (%33) olduğu gözlenmiştir.

### **Sağlık Ocaklarında Açılan Çoklu Doz Aşı Flakonlarının Kalan Kısmının İmha Süreleri**

- Aynı günün akşamı flakonun imha eden ocak sayısı 10 (%9),
- İkinci gün flakonun imha eden ocak sayısı 4 (%3.7),
- Üçüncü gün flakonun imha eden ocak sayısı 37 (%33),
- Bir hafta sonunda flakonun imha eden ocak sayısı 5 (%4.5),
- İki hafta sonunda flakonun imha eden ocak sayısı 8 (%7),
- Üç hafta sonunda flakonun imha eden ocak sayısı 8 (%7),
- Bir ay sonunda flakonun imha eden ocak sayısı 39 (%34.8),
- Hiç aşı atmayan ocak sayısı 1 (%0.9).

Aynı çalışmada risk grubunu aşılamanın ocak sayısı 66 (%59) iken diğer 46 (%41) ocağın risk grubu kavramını net olarak bilmediği ve bu kişilere aşı uygulamadığı saptanmıştır.

### **SONUÇ**

Evrensel HBV aşılmasının esas amacı, annelerin HBsAg durumlarının bilinmediği koşullarda bebeklerin erken dönemde aşılınması ve virüsle temasın önlenmesidir. Bunun yanı sıra, ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu illerinde yaşayan veya buralardan Batı illerine göç etmiş kişilerle sosyo-ekonomik düzeyi düşük kişiler arasında HBV taşıyıcılığı oranı daha yüksek olup, bu ailelerde hamile anne adayları dışında aynı ev içinde başka taşıyıcıların da bulunma olasılığı yüksektir. Bu durumda, bebeklerin aşılama zamanının üçüncü ayın sonuna kadar geciktirilmesi bu bebeklerin erken dönemde virüsle temas etme olasılıklarını arttırmaktadır. Gebelik sırasında HBsAg yönünden tetkik edilmiş olan annelerin bebeklerinin hemen aşılınması zorunlu olmayıp, bu bebeklerde üçüncü aydan sonra aşılama başlanabilir. Ancak, ülkemizde gebelikte HBsAg bakılmasıyla ilgili yasal bir zorunluluk olmayışı nedeniyle her gebenin HBV ile karşılaşma durumu önceden

bilinememekte, ayrıca evdeki diğer olası taşıyıcı olguların var olabileceği de gözönüne alındığında, bebeklerin doğumdan itibaren aşılınmasının önemi belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Günümüzde HBsAg taşıyıcılık oranı çok düşük olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bile her yenidoğan bebek doğar doğmaz aşılınırken, ülkemiz gibi henüz orta derecede endemik taşıyıcılığın söz konusu olduğu bir ülkede aşıya üçüncü ayın sonuna kadar başlanmaması ülke gerçekleriyle örtüşmeyen bir durumdur (13).

Halen yürürlükte olan genelgeye göre bebeklerin aşılamalarına büyük oranda doğumda başlanmakta, ancak ikinci doz bebek iki ayını bitirdikten sonra ve diğer rutin aşılar için sağlık ocağına getirildiğinde uygulanmaktadır. Aşı uygulamaları ile ilgili genelgeler çıkarılırken bunun tüm ülke genelinde uygulanabilirliği ön planda olduğu için, bebeğin birinci ay sonunda sağlık ocağına getirilmesinin güç olduğu durumlarda (iklim ve ulaşım sorunu, ekonomik nedenlerle ocağa sık gelememe vb.) ikinci doz diğer rutin aşılarla birlikte de yapılabilir. Ancak koşullar uygun ise ve bebek sağlık ocağına kolaylıkla getirilebiliyorsa hepatit B aşısının ikinci dozu için bebeğin ikinci ayını bitirmesi beklenmemeli ve bebek bir aylık olduğunda yapılmalı, üçüncü doz da dokuzuncu ayda kızamık aşısı ile birlikte uygulanmalıdır. Bebeğin ikinci hepatit B aşısının birinci ay sonunda yapılması hem ilk iki aşı arasında olması gereken en uygun süre olan 28-30 günlük süreyi kapsaması açısından uygundur, hem de bu sırada bebeğe sadece tek bir aşı uygulanacağı için ailelerin uyumu da daha kolay olacaktır. Bebek ikinci ayına geldiğinde yapılması gereken DBT, polio ve BCG gibi diğer rutin aşılar nedeniyle aileler genellikle tepki göstermekte olduğundan, ikinci hepatit B aşısının birinci ay sonunda yapılması bu açıdan da daha uygun gibi görünmektedir.

Bununla birlikte, Sağlık Bakanlığı tarafından konuyla ilgili yapılan bu saha çalışmalarının değerlendirilmiş olması ve Bağışıklama Danışma Kurulu'nun toplanarak aşının doğumda uygulanmasına ilişkin karar almış olması son derece olumlu bir gelişmedir ve yukarıda söz edilen önerilerin de genelgeye eklenmesi hem daha iyi aşı yanıtının sağlanması, hem de ailelerin aşıya uyumu açısından çok anlamlı olacaktır.

Sağlık ocaklarında uygulanan hepatit B aşısı flakon tarzında çoklu doz içeren formda olup, flakonun açılma zamanı ve açık flakonun ne kadar süreyle kullanılabilmesine ilişkin standart bir uygulama bulunmamakta, Bakanlığın genelgesindeki yeterince net olmayan ifade nedeniyle de bu konuda farklı uygulamalar yapılmaktadır. Konuyla ilgili genelgede açılan flakonun soğuk zincir koşullarında saklanması koşuluyla birbirini takip eden üç aşı günü uygulanabileceğine ilişkin ifade her sağlık ocağının aşı açma günü farklı olabileğinden henüz bir netlik kazanamamıştır ve her sağlık ocağında farklı yorumlanarak değişik şekillerde uygulanmaktadır (24). Yukarıda söz edilen aşı flakonlarının imhası ile ilgili çalışmada bu durum net bir şekilde görülmektedir ve en kısa zamanda daha kesin ve yoruma açık olmayan bir ifade ile uygulamanın tüm sağlık ocaklarında standart hale getirilmesi gerekmektedir (44). İthal bir ürün olan hepatit B aşısının ülkemizin ekonomik durumu da göz önünde bulundurularak son derece dikkatli kullanılması ve ziyan edilmemesi gereklidir. Konuyla ilgili olarak ABD'deki "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" ve "American Academy of Family Physicians (AAFP)"ın aşı önerileri arasında çoklu doz içeren flakon şeklindeki aşılardan soğuk zincir ve koruma kurallarına uyma koşuluyla flakonun üzerinde yazan son kullanma tarihine kadar kullanılabilmesi ve gözle görülür bir kontaminasyon olduğu takdirde de flakonun kalanının atılması gerektiği açıkça ifade edilmektedir (4).

Çoklu doz aşı içeren flakonlarda yer alan tiomersol benzeri koruyucu maddeler kontaminasyonu önlemekte, ayrıca flakonun ağzındaki lastik tıpa da mekanik bariyer görevi görmektedir. Her uygulama sırasında yeni ve steril bir enjektör kullanılmakta olduğundan, çekilen aşının fazla bekletilmeden ve iğnenin ucu herhangi bir yere değdirilmeden uygulanması, flakonun üzerinde iğne ucunun saplı halde bırakılmaması, buzdolabı ısısının yakından ve düzenli olarak izlenmesi ve aşı dolaşımının temiz olması gibi kurallara özen gösterilmesi halinde çoklu doz hepatit B aşısına bağlı olarak ek bir risk ya da komplikasyon gelişmemektedir. Çoklu doz flakonların açıldıktan sonra kontamine olma durumlarını araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, sağlık ocaklarında üç aşı günü uygulanarak kullanım süresi bitmiş olan aşı flakonları

soğuk zincir kurallarına uygun olarak mikrobiyoloji laboratuvarına iletilmiş ve toplam 122 flakonda kalan aşı süspansiyonunun makroskobik bakışının yanı sıra bakteriyolojik kültürleri ve mikroskobik olarak Gram boyama ile incelemesi yapılmış ve hiçbirinde bakteri morfolojisine rastlanmamış, yapılan kültürlerde üreme saptanmamıştır (45). Bu nedenle, açılan aşı flakonunun soğuk zincir kurallarına uygun şekilde saklanması ve flakonda kalan aşının hemen aynı gün atılmaması, ekonomik kaybı en aza indirmek için de hepatit B aşısı için aşı günü kavramını kaldırarak açılan flakonun yukarıda vurgulanan noktalara özen göstermek koşuluyla birkaç gün üstüste uygulanması akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Bunların yanı sıra anket sonuçlarında da görüldüğü gibi risk gruplarına sağlık ocağında aşı uygulanması yaygın olmayıp, bu grupların aşılama oranı %59 olarak saptanmış ve 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 aşılardan ne şekilde gösterileceğine ilişkin tereddütlerin olduğu belirlenmiştir.

## ÖNERİLER

1. Doğumda hepatit B aşılması çok ciddi bir şekilde ve yaygınlaştırılarak uygulanmaya devam edilmeli, bunun için tüm doğum yapılan hastanelere (devlet, SSK, özel hastane, üniversite vb.) aylık tahmini doğum sayılarına göre hesaplanan dozda aşı verilip her yenidoğan bebeği aşılamaları ve her bebeğe bununla ilgili bir aşı kartı verilip aileye birinci ayın sonunda ilgili sağlık ocağında ikinci dozun yapılması gerektiği anlatılmalıdır. Halen uygulanmakta olan yenidoğan aşılamasında doğumda ilk aşı yapıldıktan sonra koşulların uygun olması durumunda ikinci doz bebek bir aylık olduğunda yapılmalı, üçüncü doz da 9. ayda kızamık aşısı ile birlikte uygulanmalıdır.

2. Ülkemizde hastanede doğum yapmayan kişilerin sayısı az olmayıp, bu kişiler çoğunlukla sosyoekonomik düzeyi düşük olduğu için hastaneye gelemeyen olgulardır ve bu olguların taşıyıcı olma olasılıkları da yüksek olduğundan, özellikle bu kesimdeki annelerin bebeklerinin mutlaka en kısa zamanda saptanarak aşı programına alınmaları şarttır. Bu nedenle tüm sağlık ocaklarına gerekli



bilgilendirme yapılarak her gebenin saptanması, personel eksikliği nedeniyle bu gebelere rutin ziyaret yapılamasa bile, bu gebelerin konu hakkında bilgilendirilip evde doğum yaptıkları zaman bebeklerini hemen sağlık ocağına getirmeleri ve aşılama başlanması kesinlikle gereklidir.

3. Aşı flakonunu açıldıktan sonra soğuk zincir ve sterilizasyon koşullarına dikkat edilerek kullanılmalı ve bundan böyle HBV aşısı için aşı günü kavramı kaldırılıp her gün uygulanabilmelidir. Pratik olarak hafta başında açılan flakon hafta sonuna kadar kullanılabilir. Ayrıca, birbirine yakın sağlık ocakları ve sağlık evleri birbiriyle iletişim içinde olarak açtıkları aşı flakonunu ortaklaşa kullanabilmek gibi planlamalar yapmalıdır. Örneğin; haftanın ilk iki-üç günü bir ocakta uygulama yapılıp, diğer günlerde diğer sağlık ocağı/evine flakonun kalanı gönderilebilir.

4. Sağlık ocaklarına risk grubundaki kişilerin net olarak tanımlanması yapılmalı ve bu kişilerin de Ulusal Hepatit B Aşı Programı çerçevesinde sağlık ocaklarında ücretsiz olarak aşılması gerektiği tekrar hatırlatılmalıdır.

5. Bu uygulamaların hızla yaygınlaştırılmasının yanı sıra, 1998 yılından beri uygulanan aşılanma nedeniyle ilköğretim birinci sınıfa kadar olan çocukların en azından %80'inin aşılanmış olduğu düşünülerek en kısa zamanda kaynak yaratılmalı ve 7-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara bir sefere mahsus olmak üzere önceki aşılanma öykülerine ya da serolojik durumlarına bakmaksızın üç doz aşı uygulanmalı; doğumdan itibaren başlanan ulusal aşılanma programına da aşı oranlarını düşürmeksizin devam edilmelidir.

6. Genç bir nüfusa sahip olan ülkemizde halen genç erişkinler HBV bulaşması açısından yüksek oranda risklidir. Medeni Yasa'da yapılan değişikliklerle 2000 yılından itibaren uygulanmaya başlanan öneriler doğrultusunda evlilik öncesi yapılan muayene ve tetkikler sırasında hepatit B taşıyıcılığı saptanan eş adayının evleneceği kişi risk grubu kapsamında aşılama alınmaktadır. Ancak, bu kişilerin geleceğin anne adayları olduğu göz önüne alınarak evlenmek için başvuran ve HBV ile ilgili göstergeleri negatif bulunan tüm eş adaylarının (hem kadın, hem de erkeğin) aşılanması HBV ile savaşmada oldukça önemlidir ve bu uygulama da en kısa zamanda ulusal aşı politikası kapsamına alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics-Hepatitis B. In: Pickering LK, (ed). 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000: 294.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
3. Mistik R, Balık İ. The epidemiological analysis of viral hepatitis in Turkey. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2001: 10-55.*
4. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E and newer hepatitis agents. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). 10<sup>th</sup> ed. *Krugman's Infectious Diseases of Children Mosby-Year Book. Inc St. Louis, 1998: 157-87.*
5. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: Prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988; 37: 341-6.
6. Marion SA, Tomm PM, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 734-46.
7. Zamir C, Dagan R, Zamir D, et al. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive/hepatitis B e antigen-negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 262-6.
8. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 584-8.
9. Lee P, Lee CY, Huang L, Chang M. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126: 716-21.
10. Tosun S, Aksu S, Doruk AK. Hepatit B taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin erken immünizasyonunun ve uzun süreli izlenmesinin önemi. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 24-28 Kasım 2004, Ankara.
11. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis* 1995; 171: 54-60.
12. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkitratichorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Pediatr Int* 2002; 44: 663-5.

13. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). General Recommendations on Immunization. MMWR 2002; 51(RR02); 1-36.*
14. Edlich RF, Diallo AO, Buchanan L, Martin ML. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States. *J Long Term Eff Med Implants 2003; 13: 117-25.*
15. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine 1990; 8(Suppl): 129-33.*
16. Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *Br Med J 1997; 314: 1033-7.*
17. Kane M. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet 1996; 348: 696.*
18. CDC. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR 1991; 40(No. RR-13).*
19. Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of various hepatitis B vaccination strategies in Switzerland. *Soz Praventivmed 1998; 43: 134-7.*
20. Kojouharova M, Teoharov P, Bahtchevanova T, Maeva I, Eginlian A, Deneva M. Safety and immunogenicity of a yeast-derived recombinant hepatitis B vaccine in Bulgarian newborns. *Infection 2001; 29: 342-4.*
21. Faustini A, Franco E, Sangalli M, et al. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine 2001; 19: 2812-8.*
22. Al Faleh FZ, Jeffri M, Ramia S, Rashed R, et al. Seropidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *J Infect Dis 1999; 38: 167-70.*
23. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine do we need boosters. *J Viral Hepat 2003; 10: 1-6.*
24. Ayerbe MC, Perez-Rivilla A. ICOVAHB Group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol 2001; 17: 150-6.*
25. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet 2000; 355: 561-5.*
26. Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA Jr. Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis 1993; 16: 165-7.*
27. 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; 14: 1503-5.*
28. Tosun S, Aksu S, Doruk AK. Hepatit B taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin erken immünizasyonunun ve uzun süreli izlenmesinin önemi. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 24-28 Kasım 2004, Ankara.
29. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 157-63.*
30. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 650-5.*
31. Gold Y, Somech R, Mandel D, Peled Y, Reif S. Decreased immune response to hepatitis B eight years after routine vaccination in Israel. *Acta Paediatr 2003; 92: 1158-62.*
32. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998/6856.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge. 21-6-2000/8942.
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı takvimi değişikliği hakkında genelge. 29.09.2003/14408.
35. Tele SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos Carneiro MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol 2001; 17: 145-9.*
36. Baldy JL, de Lima GZ, Morimoto HK, et al. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2004; 46: 103-7.*
37. Tregnaghi M, Ussher J, Baudagna AM, Calvari M, Grana G. Comparison of two recombinant hepatitis B vaccines and their interchangeability in Argentine infants. *Rev Panam Salud Publica 2004; 15: 35-40.*
38. Hieu NT, Kim KH, Janowicz Z, Timmermans I. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of Hepavax-Gene and Engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: An assessment at 2 years. *Vaccine 2002; 20: 1803-8.*
39. Erol M, Velipaşaoğlu S, Uğuz A, Artan R, Yeğin O. Türk bebeklerinde hepatit B aşısının etkinliği. *Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 252-5.*
40. Tosun SY, Karaca M, Ertilav M, Akkum K. Sağlık ocaklarında uygulanan hepatit B aşısının etkinliğinin değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatri 2003; 12: 77-80.*





41. *Tosun SY, Eser E, Sır E, Bayındırlı D, İrençin D, Obalı Ç. Manisa ili Muradiye Sağlık Ocağı merkez bölgesinde 1998 yılında hepatit B aşılama programına alınan çocuklarda dört yıl sonraki aşı koruyuculuk düzeyinin araştırılması. MN Klinik Bilimler&Doktor 2003; 9: 459-66.*
42. *Tosun S, Karaca M, Vural PŞ, Yıldırım T, Gönül L. Ülkemiz koşullarında bebeklerde hepatit B aşısı nasıl olmalıdır? VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 24-28 Kasım 2004, Ankara.*
43. *Tosun SY, Karaca M, Kasırga E. Ülkemizde uygulanan universal HBV aşılama şeması HBV eradikasyonunda yeterli mi? V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu. 9-11 Kasım 2000, Ankara, P-B92.*
44. *Tosun SY, Erdurak K, Ertekin E. Ülkemiz koşullarında universal hepatit B aşılması nasıl daha etkin, daha yaygın ve daha ekonomik uygulanabilir? T Klin Pediatrı 2003; 12: 30-5.*
45. *Tosun S, Demirel M, Ertekin E. Sağlık ocaklarında çoklu doz içeren hepatit B aşısı flakonlarının sterilitte kontrolü. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 19-23 Eylül 2004, Kuşadası. P 164.*

## YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

MANİSA

e-mail: selmatosun2000@yahoo.com