

Çocuklarda Hepatit B Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları ve Aşı Uygulaması

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatit ve sirozun önemli bir nedenidir ve bazı hastalarda hepatosellüler karsinoma gelişiminde önemli bir faktör olarak suçlanmaktadır. Bütün dünyada yaygın olarak bulunmakla beraber hastalığın sıklığı ve en sık görülen bulaşma yolları bölgelere göre değişmektedir. HBV'nin bulaşması genellikle perinatal, parenteral ve seksüel temasla olmaktadır. Buna ek olarak, perinatal, parenteral ve seksüel temas dışındaki bulaşma şekli olarak kabul edilen horizontal bulaşma virüsün endemik olduğu bölgelerde sık görülen bir bulaşma şeklidir ve özellikle adölesan dönemi öncesinde görülen bulaşmadan sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü, özellikle hepatit B enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde hepatit B aşısının rutin çocukluk çağı aşı programına girmesini önermektedir. Bu öneri, hepatit B enfeksiyon oranını azaltmak için yapılacak diğer uygulamalarla daha da etkili hale getirilmiştir. Bu uygulamalar, anneden bebeğe geçişin önlenmesi; yenidoğan bebeklerin rutin olarak aşılınması, daha önce aşılanmamış çocuk, adölesan ve yüksek riskli erişkinlerin aşılanmasıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, bulaşma, aşılama, çocukluk çağı

✓ **The Source of Hepatitis B Virus Transmission and Hepatitis B Immunization in Children**

Hepatitis B virus (HBV), a major cause of chronic hepatitis and cirrhosis and, in many societies, an important factor in the development of hepatocellular carcinoma, is found worldwide, but its prevalence and predominant mode of transmission vary among geographic regions. Transmission of HBV is widely recognised to follow perinatal, parenteral, or sexual exposure. In addition, horizontal transmission of the virus (ie, that occurring without apparent perinatal, parenteral, or sexual exposure) is common in areas endemic for the virus. It occurs especially in pre-adolescent children. The World Health Organization (WHO) has endorsed the inclusion of hepatitis B vaccine in routine childhood immunization programs, especially in areas where hepatitis B is endemic. This suggestion prompted a change to a threefold strategy to reduce rates of HBV infection: prevention of mother-to-infant transmission; routine immunization of infants; and "catch-up" immunization of children, adolescent, and high-risk adults not previously immunized.

Key words: Hepatitis B, transmission, immunization, childhood

Hepatit B (HBV) enfeksiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada yaklaşık olarak iki milyar insanın HBV ile enfekte olduğu ve yılda bir milyondan fazla kişinin bu hastalığın kronik sekellerinden öldüğü tahmin edilmektedir^(1,2). HBV ile karşılaşan erişkinlerin %10'unda ve yenidoğan bebeklerin %90 kadarında HBs antijeni 6 ay içinde serumdan

temizlenememekte ve bu kişiler taşıyıcı olmaktadır. Antijeneminin devam etmesi ile kronik karaciğer hastalığı gelişmektedir. Hastalığın kronikleşmesi yaş ile ters orantılıdır. Yani virus ne kadar küçük yaşta alınırsa hastalığın kronikleşme olasılığı o kadar yüksektir. Yenidoğan döneminde annelerinden HBV alan çocukların %90'ı taşıyıcı olmak-

tadır. İlk beş yaş içinde enfekte olan çocuklarda taşıyıcılık oranı ise %25-50'dir. Halbuki beş yaşından büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerin sadece % 5-10'u taşıyıcı olmaktadır. Taşıyıcı olan infantların % 25'ten daha fazlası erişkin yaşta primer hepatosellüler karsinoma ve sirozdan kaybedilmektedir⁽³⁾. Bu nedenle çocuklarda HBV enfeksiyonunun bulaşma şekli ve uzun süreli doğal seyrinin anlaşılması, hastalıktan korunmaya yönelik çalışmalar için çok önemlidir⁽⁴⁾.

BULAŞMA

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400-500 milyon HBV taşıyıcısı olduğu sanılmaktadır⁽⁵⁾. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerikada taşıyıcı oranı %1'in altında, Akdeniz ülkelerinde %5-7, Afrika ve Uzak Doğuda %15-20 oranındadır⁽⁶⁻⁸⁾. Ülkemizde yapılan taramalarda bölgelere göre farklılık göstermek üzere taşıyıcılık %5-8 oranında saptanmıştır^(9,10). Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyon geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları da bulaşmada önemli rol oynar.

HBV'nin dört esas bulaşma şekli vardır: Enfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal), enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan) ve cinsel temas⁽¹¹⁾.

Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın intakt oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüsün geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar⁽¹²⁾.

Perinatal Bulaşma

Vertikal bulaşma in utero transplasental, perinatal veya postnatal olabilir. Anneden

çocuğa bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kaniyle temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma diğer perinatal bulaşma yollarına göre daha nadirdir (%5-10). Anneden bebeğe bulaşma sıklıkla doğum sırasında enfekte kan ve amnion sıvısının yutulmasına, maternal fetal mikrotransfüzyonlara bağlıdır⁽¹³⁾. Anne, hamileliğinin birinci trimestrinde hepatit B enfeksiyonunu geçirirse ve antikor oluşturursa HBV'nin vertikal bulaşma riski yoktur. Üçüncü trimesterde ve erken postpartum devrede akut hepatit geçiren annelerle, aktif viral replikasyonu olan (HBeAg pozitif) annelerin bulaştırma riskleri yüksektir. HBeAg pozitif olan annelerin bulaştırma riski %70-90'dır^(14,15). Yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif anne bebeklerinde bulaşma riski %88 iken HBeAg negatif anne bebeklerinde %13 oranında saptanmıştır⁽¹⁶⁾. HBV'nin perinatal bulaşıcılığında annenin viremi durumu önemlidir. HBV DNA titrasyonu çok yüksek olan annelerin transplasental bulaştırma riski yüksektir⁽¹⁷⁾. Doğumdan sonra yapılan pasif ve aktif immünizasyon, viremi yüksek olan annelerden doğan yenidoğanların transplasental HBV bulaşıcılığını engelleyemez. Sezeryanla doğum veya anne sütünün verilmemesi enfeksiyon riskini azaltmaz. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz⁽¹⁸⁾. Taşıyıcı annelerden alınan süt örneklerinde %71 oranında HBsAg pozitifliği saptanmasına rağmen anne sütü alan ve almayan çocuklarda antijenemi yönünden hiçbir farklılık bulunmamıştır⁽¹⁹⁾. Bu nedenle

HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler doğar doğmaz aşılanmalı ve bebeğin anne sütü ile beslenebileceği aileye anlatılmalıdır.

Enfekte annelerden doğan çocuğa perinatal HBV geçişi, hastalığın transmisyonunun en önemli şeklini oluşturmaktadır. Endemisitesi yüksek bölgelerde perinatal bulaşıcılık ön plandadır. Ancak yapılan çalışmalar bu bölgelerde horizontal bulaşmanın da önemli olduğunu göstermektedir⁽²⁰⁾. Çocukların aile içi HBV bulaşıcılığında horizontal bulaş yolunun giderek önem kazandığı görülmektedir. HBV ile enfekte olan annelerin çocukları, perinatal dönemde enfekte olmasalar da yaşamlarının ilk 5 yılı içerisinde HBV enfeksiyonuna yakalanma açısından yüksek risk taşırlar (horizontal geçiş). Pediatrik yaş grubunda aile içi bulaşıcılık giderek önem kazanmıştır. Her yıl dünyada meydana gelen HBV enfeksiyonlarının %35-40'ını horizontal bulaş oluşturmaktadır⁽²⁰⁾. Hem HBsAg, hem de HBeAg pozitif olan kadınlarda HBV DNA titresi yüksektir ve çocuklarına hastalığı bulaştırma riskleri daha fazladır. Böyle annelerin bebekleri hayatın ilk 12 ayı içinde %65-93 oranında kronik HBV taşıyıcısı olurlar⁽²¹⁻²³⁾.

Horizontal Bulaşma

Parenteral, cinsel ya da perinatal temasta bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma şekli olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamıştır. Ancak, HBV'nin hepatositler yanısıra periferik kandaki mononükleer hücreler içinde replike olabilmeye yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki kanın enfekte olmayan bir bireyin hasarlı derisiyle teması sonucu horizontal bulaşma gerçekleştiği düşünülmektedir⁽²⁴⁾. Tükrük gibi vücut sıvılarının defektli deriyle teması da bulaşmaya neden olabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir.

HBsAg pozitif bireylerin seronegatif diğer aile fertleri ve akrabalarına HBV bulaştırdığı gösterilmiştir. HBV enfeksiyonunun zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt ve hapishane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını artırmaktadır⁽¹²⁾.

Perkütan Bulaşma

HBV enfeksiyonunun en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu; kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanılması, akupunktur tedavisi, aynı enjektörün birden fazla bireyde kullanılması ve dövme (tatuaj) yaptırılması ile olmaktadır. Ayrıca havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanılması ile de kan yoluyla perkütan bulaşma gerçekleşebilir. 0.0001 ml plazma ile bulaşma olabilmektedir⁽⁹⁾.

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranmaya başlamasından sonra transfüzyon aracılığı ile HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif kanlar aracılığı ile de transfüzyon sonrası hepatit B oluşabilmektedir. Bunun nedeni, taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılıklarındaki farklılıklar ve HBsAg negatif olan enfeksiyöz HBV taşıyıcılarının varlığıdır⁽¹²⁾. Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanından oluşan plazma havuzlarından elde edildiğinden bu tip preparatlardaki gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg bulaşma kaynağı olabilmektedirler.

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükrük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinovial sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir. Doğrudan

kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 103 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar⁽²⁵⁾. Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracı olmaları söz konusudur⁽¹²⁾.

Cinsel Temasla Bulaşma

Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski artırmaktadır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada en çok tehlike altında olanlar HBV taşıyıcılarının eşleridir⁽²⁶⁾. Çocuklarda ise cinsel temasla bulaşma çok nadirdir.

Ülkemizde HBV'nin temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin olarak söylemek zordur. Ancak ülkemizin pekçok yerinde hijyene yeterince

önem verilmediği için horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir⁽²⁶⁾.

HBsAg pozitiflik oranı %0.2-1 arasında olan bölgeler düşük endemisite, %2-7 arasında olanlar orta endemisite ve %8-20 arasında olan bölgeler ise yüksek endemisite gösteren bölgeler olarak kabul edilmektedir (Tablo I). Dünya Sağlık Örgütü, 1989 yılından beri hepatit B enfeksiyonunun orta veya yüksek endemisite gösterdiği ülkelerde (HBsAg pozitiflik prevalansı >%2), hepatit B aşısının rutin uygulanmasını önermektedir⁽²⁷⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranının %5-8 arasında olduğu gösterilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi, HBV yönünden yüksek risk taşıyan gruplarda hastalığa karşı uygulanan selektif bağışıklamanın hastalığın yayılımını önlemediği görüşündedir. On yıldan daha uzun bir süredir aşı uygulanmasına rağmen Amerika'da her yıl yaklaşık olarak 200.000-300.000 yeni vaka görülmektedir. Bu yüzden Amerikan Pediatri Akademisi, hastalığın kontrolü için "Evrensel hepatit B aşılama" programının gerekli olduğunu bildirmiştir^(3,28). Aşının maliyeti ile ilgili olarak yapılan ölçümler sonunda, aşı maliyetinin o hastalığa sahip hastaların tedavi maliyetinden daha az olduğunu göstermiştir.

Tablo I. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Endemisitesinin Coğrafik Dağılımı.

	Düşük	Orta	Yüksek
HBsAg pozitifliği	%0.2-1.0	%2-7	%8-20
Anti HBs pozitifliği	%4-6	%20-55	%70-90
Çocukluk çağı enfeksiyon	seyrek	sık	çok sık
Perinatal enfeksiyon	seyrek	seyrek	sık
Bulunduğu yerler	Avustralya, Batı Avrupa, Kuzey Amerika	Doğu Avrupa, Japonya, Ortadoğu, Rusya, Güney Amerika	Çin, Güneydoğu Asya, Sahara'nın güneyinde kalan Afrika, Amazon Havzası, Pasifik Adaları

Ülkemizde yapılan ekonomik analiz çalışmasında da rutin aşılama programı oluşturulmasının sadece tıbbi yönden değil, ekonomik olarak da doğru bir karar olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

HBV'yi eradike etmek mümkün gözükmesine de evrensel aşılama programları ile teknik olarak hastalığın eliminasyonu kolaylaşacaktır⁽²¹⁾. Hepatit B aşılmasının, HBV'nin hem vertikal hem de horizontal geçişini önlediği birçok çalışmada gösterilmiştir⁽³⁰⁻³³⁾. Buna göre, HBV aşısı normal rutin aşılama programı içinde önerilmektedir. Oniki yaşına kadar, daha önce aşılanmamış çocuklar aşılanmalıdır. Hepatit B aşısı yapılması gereken diğer gruplar Tablo II'de gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Bugün için birçok ülkede HBV aşısı aşılama takvimine girmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada yenidoğan, adolesan ve risk gruplarının aşılanması, hamilelerin taranması ile ancak 2015 yılında HBV'nin eradike edilebileceği tahmin edilmektedir⁽³⁵⁾.

Tablo II. Hepatit B Aşısının Yapılması Önerilen Gruplar.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Rutin aşılama <ul style="list-style-type: none"> - Bütün yenidoğanlar - Daha önce aşılanmamış 11-12 yaş grubu çocuklar 2. Hepatit B için yüksek risk taşıyanlar <ul style="list-style-type: none"> - HBsAg taşıyıcısı bulunan ailenin diğer bireyleri - Hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat (> 6 ay) - Kan ve diğer vücut sıvıları ile karşılaşan laboratuvar çalışanları - Kronik böbrek hastaları - Koagülasyon faktör konsantreleri alan hastalar - Gelişim özürülerin bakım ünitelerinde çalışanlar |
|--|

HEPATİT B İMMUNPROFİLAKSİ UYGULAMASI

HBV ile temas sonrası immun profilaksi, HBV aşısı ve Hepatit B immunglobulini

(HBIG) ile etkin bir biçimde sağlanmaktadır. HBIG geçici olarak koruma sağlamakta ve sadece spesifik durumlarda önerilmektedir. HBV aşısı ise hem temas öncesi hemde temas sonrası için kullanılır ve uzun süreli koruma sağlar.

HBIG: Hepatit B immünglobülin, HIV ve HCV negatif olduğu tesbit edilen, plazmasında yüksek oranda anti-HBs içeren hiperimmünize olmuş vericilerden elde edilmektedir. HBIG hazırlanırken kullanılan teknikte son ürün oluşurken HIV ve HCV inaktive olmakta ve ortadan kalkmaktadır. HBIG preparatlarında anti-HBs titrasyonu 100.000 ünitenin üzerinde olması gerekirken son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde hazırlanan immünglobülin preparatlarındaki anti-HBs konsantrasyonlarında azalma olduğu dikkati çekmiştir.

HBV aşısı: Plazmadan elde edilen hepatit B aşısı bazı ülkelerde halen sık olarak kullanılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri ve diğer pek çok Avrupa ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de yerini rekombinant aşılarla bırakmıştır. Rekombinant aşılar maya hücrelerinde (*Saccharomyces cerevisiae*) HBsAg partiküllerinin çoğaltılması esasına dayanan gen mühendisliği teknolojisi ile üretilmektedir. Ülkemizde kullanılan aşıların hepsi immunojendir ve piyasada bulunan farklı ticari marka aşılar arasında, oluşturdukları Anti-HBs serokonversiyonu yönünden önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾.

Uygulanan 3 doz hepatit B aşısı %90'ın üzerinde koruyucu antikor cevabı (10mIU/ml) sağlamaktadır. Hepatit B aşısı, DBT, MMR, Act-Hib, BCG gibi diğer aşılarla birlikte yapılabilir ve herhangi bir interferans göstermez⁽³⁷⁾. Aşılama sırasında uygulanan dozlarda farklı ürünlerin kullanılması serokonversiyonu etkilememektedir.

Aşının uygulanması: Hepatit B aşısı ye-

nidoğan ve sütçocuklarında anterolateral uyluk kası içine, çocuklarda ve erişkinlerde deltoid kası içine uygulanır. Erişkinde hepatit B aşısı gluteal bölgeye yapıldığında immünojenitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Bebeklere diğer aşılarla birlikte hepatit B aşısının uygulanması gerektiğinde, uyluğun anterolateralinde ayrı bir noktaya uygulanması tercih edilmelidir.

Kanama diatezi olanlarda eksik olan faktörün verilmesinden hemen sonra aşının yapılması kanama riskini azaltmaktadır. Ayrıca ince bir iğne ile yapılması ve uygulamadan sonra en az iki dakika süreyle direkt bası uygulanması da önemlidir. İntradermal uygulama serokonversiyon oranını azalttığından önerilmemektedir⁽³⁹⁾.

Tüm bebeklere doğumda ya da doğumdan hemen sonra başlamak üzere (0-2 ay) ve 12 yaşına kadar tüm çocuklara HBV aşısının yapılması önerilmektedir. Aşı her yaş grubuna 3 doz (0, 1, 6. aylar) veya alternatif bir şema olarak 4 doz (0, 1, 2, 12. aylar) uygulanabilmektedir. Aşı takvimleri karşılaştırıldığı zaman 0, 1, 2 ve 12. aylarda yapıldığında antikör titrasyonunun daha erken dönemde başladığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Daha büyük çocuklar için "0, 1, 6" ya da "2, 4, 6" veya "2, 4, 12. aylarda" aşı uygulanmış ve antikör titrasyonunda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak vertikal bulaşmanın önemli olduğu ülkelerde aşı mutlaka yenidoğan döneminde başlatılmalıdır. Tablo III'de ülkemizde kullanılan aşılar ve aşı şeması görülmektedir.

Aşı uygulanması sırasında dozlar arasında önerilenden daha uzun bir süre geçse bile 3 dozluk şema tamamlanabilir. İkinci doz aşının 3-4 aya kadar gecikmesi şemayı tamamlamak için engel değildir. İkinci ve üçüncü doz arasında bir yıl gibi uzun bir süre geçmiş olsa bile serokonversiyonun yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde 1998 yılından beri hepatit B aşısı rutin olarak uygulanmaktadır. Sağlık Bakanlığımız tarafından önerilen en uygun aşı takvimi 0, 1, 6. ay uygulamasıdır. Fakat rutin aşılama programı doğrultusunda en yüksek aşılama oranına ulaşmak amacıyla bebeklerin sağlık kuruluşlarına en sık başvuru zamanları dikkate alınarak hepatit B aşısı uygulaması konusunda farklı seçenekler getirilmiştir. Buna göre Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık kuruluşlarında hepatit B

Tablo III. Hepatit B Aşıları ve Uygulama Şeması.

Aşı adı	Uygulama yaşı	Doz (µg/ml)	Uygulama şekli (ay)
Engerix B	YD ve <15 yaş	10 (0.5)	0,1,6 veya 0,1,2,12
	>15 yaş	20 (1.0)	0,1,6 veya 0,1,2,12
GenHevac B	Tüm yaşlar	20 (0.5)	0,1,6 veya 0,1,2,12
Hepavax	YD ve <10 yaş	10 (0.5)	0,1,6
	> 10 yaş	20 (1.0)	0,1,6
Euvax B	YD ve <10 yaş	10 (0.5)	0,3,9
	>10 yaş	20 (1.0)	0,1,6
H-B Vaxll	YD ve <15 yaş	5 (0.5)	0,1,6
	>15 yaş	10 (1.0)	0,1,6

aşı uygulaması konusunda önerilen seçenekler şunlardır.

Birinci seçenek:

1. doz doğumda
2. doz 3. ayda
3. doz 9. ayda

İkinci seçenek:

1. doz 3. ayda
2. doz 4. ayda
3. doz 9. ayda

Üçüncü seçenek (Bebek üç aylıktan büyük ise)

1. doz Çocuk sağlık kuruluşuna ilk geldiği zaman
2. doz Birinci dozdan 1 ay sonra
3. doz İkinci dozdan 5 ay sonra

Hepatit B aşısının etkinliği ve koruma süresi:

Kullanılan aşılarla 3 veya 4 doz uygulanan aktif immünizasyon ile annesi taşıyıcı olmayan ya da HBeAg negatif olan anne bebeklerinde %90'ın üstünde koruyuculuk sağlanır. Yüksek riskli anne bebeklerinde ise koruma oranı %75 civarındadır. Pasif ve aktif immünizasyon birlikte yapılırsa (doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde bir doz HBIG ve 3-4 dozluk hepatit B aşısı şeması) yüksek riskli infantlardaki bu koruma oranı %85-95'e çıkar⁽⁴¹⁾. Perinatal HBV enfeksiyonunun önlemek için doğumda aşılanan çocuklarda aşının en az 8 yıl süreyle etkili olduğu gösterilmiştir.

İmmün sistemi normal olan çocuk ve erişkinlerde rutin olarak rapel uygulamasına gerek yoktur. Birçok ülkede yapılan çalışmalar birinci aşı takviminden yıllar sonra Anti-HBs düzeyi düştüğü zaman yapılan rapelin anemnestik reaksiyon verdiğini göstermiştir⁽⁴²⁾. Bu bulgu, kişi aşılandıktan sonra Anti-HBs düzeyi azalsa dahi araya giren enfeksiyonun anemnestik cevabı uyandırarak koruyuculuk yaratacağını düşündürmek-

tedir. Hemodiyaliz hastalarında, yılda bir antikor düzeyi bakılarak, anti-HBs antikor düzeyleri 10 mIU/ml altında olanlara rapel doz uygulaması önerilmektedir.

Aşının yan etkileri:

Ciddi yan etkileri olmayan güvenilir bir aşıdır⁽⁴³⁾. En sık görülen yan etkileri arasında aşı yapılan bölgede ağrı ve ateş (%1-6) sayılabilir. Allerjik reaksiyonlar nadirdir. Plazma orijinli aşılar ile yapılan çalışmalarda erişkinlerde Guillain-Barre sendromu ile aşı arasında ilişkili olduğu görülmüş, pediatrik yaş grubunda ise böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır. Rekombinan aşılarla bu hastalık arasında ise ilişki yoktur. Son yıllarda aşılı çocuklarda, aşılama sonucu oluşan antikorların nötralize edemediği "escape mutant gen" nedeni ile HBV enfeksiyonu görülebildiği bildirilmektedir⁽⁴⁴⁾.

Aşı öncesi ve sonrası serolojik testler:

Çocuk ve adolesanlarda aşı öncesi serolojik incelemeye gerek olmadığı üzerinde duruluyorsa da bu konuda kesin bir yaş sınırı gösterilememektedir. Ailesinde taşıyıcı bulunan aile bireylerine ev içi bulaşma olasılığına karşı aşı öncesi serolojik inceleme yapılmalıdır. Aşı öncesi yapılacak serolojik incelemede anti-HBc ve anti-HBs bakılması yeterlidir. Anti-HBc daha önce enfeksiyonu geçirmiş olan kişileri ve HBV taşıyıcılarını, anti-HBs ise önceden enfekte olmuş ve bağışıklık kazanmış olanları gösterecektir.

Rutin aşılama sonrası Anti-HBs titrasyonuna bakılması gereksizdir. Ancak daha sonra Anti-HBs düzeyine göre yaklaşım gerektiren kişilerde üçüncü doz aşından 3-9 ay sonra Anti-HBs bakılmalıdır. Aşı programının tamamlanmasından sonra serolojik değerlendirme yapılması gereken vakalar şunlardır: Hemodiyaliz hastaları, HIV ile enfekte vakalar, sağlık çalışanları, kurtarma personeli,

HBV ile temas riski olan immünokompromize hastalar, HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler. Üç dozluk hepatit B aşı serisi tamamlandıktan sonra anti-HBs cevabı (10 mIU/ml) oluşmamışsa bu vakalar tekrar aşılanmalıdır. Tekrar aşılama yapılanlarda anti-HBs pozitif saptanırsa aşılamaya son verilir. Tekrar aşılama 1-3 doz aşından oluşur. Üç dozluk tekrar aşılama serisinden sonra yine antikör yanıt elde edilemezse ek aşı dozlarından yanıt alınamayacağı olasıdır⁽⁴⁵⁾.

Preterm Yenidoğanlarda Hepatit B Aşılaması

Preterm infantlar için optimal aşılama şeması mevcut değildir. Bazı çalışmalar doğumda aşılanan pretermlerdeki antikör yanıtının, daha geç aşılanan prematürelere ve 2000 gr üstündeki pretermilere göre daha düşük olduğunu göstermiştir^(46,47). Başka bir çalışmada ise doğumda başlanan aşılamaya verilen yanıtın term ve preterm infantlarda benzer olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından da önerildiği gibi doğum ağırlığı 2000 gr'ın altında olan bebeklerde; anne HBsAg negatif ise, aşılama için bebeğin 2000 gr'ın üzerine çıkana kadar beklenmesi uygun olur. Bu bebekler için bir diğer öneri de rutin aşılamının

başlandığı 2. aya kadar beklemek ve bebek iki aylık olunca hepatit B aşısına başlamaktır. Bu şekilde aşılama yapılırsa anti-HBs denetlenmesi gereksizdir.

HBsAg pozitif anneden doğan pretermelerde ise HBIG + Aşı uygulamasına doğumdan hemen sonra başlanmalı ve aşı sonrasında serokonversiyon denetlenmelidir.

Annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa preterm bebeklere doğumdan hemen sonra aşı yapılmalı ve doğumdan sonraki 12. saat içinde annenin HBsAg durumu öğrenilemiyorsa HBIG'de yapılmalıdır. Annenin HBsAg pozitif olduğu öğrenilirse ilk yapılan doz, şemanın birinci dozu olarak sayılmamalı, daha sonra 3 doz aşı (böylece total 4 doz) uygulanmalıdır⁽⁴⁹⁾.

HBsAg Pozitif Anne Bebeklerinde Aşılama (Tablo IV):

Pretermelerde dahil olmak üzere doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde ilk aşı dozu yapılmalı ve beraberinde HBIG 0.5 ml olarak farklı yerden uygulanmalıdır. HBsAg pozitif anne bebeklerinde aşılama doğumda başlanırsa anneden bebeğe HBV geçişi önemli ölçüde önenebilir^(50,51). İlk dozu doğumdan sonraki yedi gün içinde olmak üzere üç doz hepatit B aşısı yapılan çocuklarda kronik

Tablo IV. Rutin Hepatit B Aşı Uygulaması.

Anne HBsAg (+)	1. aşı HBIG	Doğumda (ilk 12 saat içinde)
	2. aşı	Doğumda (ilk 12 saat içinde)
	3. aşı	1-2 ay sonra
		6. ayda
Anne HBsAg (-)	1. aşı HBIG	Doğumda (ilk 12 saat içinde)
	2. aşı	Anne HBsAg (+) ise hemen (ilk bir hafta içinde)
	3. aşı*	1-2. ay sonra
		6-18. ayda

HBIG; 0.5 ml aşından farklı bir yere intramüsküler.

* Anne HBsAg (+) ise 6. ayda.

HBsAg taşıyıcılık riski % 65-90 oranında azalmaktadır. Doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra aşı ile birlikte HBIG yapılanlarda ise bu risk daha da azalmaktadır^(17,51).

HBsAg pozitif anne bebeklerinde 9 aylık iken veya üçüncü aşı dozundan 3 ay sonra HBsAg ve anti-HBs tayini yapılmalıdır. HBsAg negatif ve Anti-HBs <10 mIU/ml ise dördüncü aşı yapılmalıdır. Bu dozdan bir ay sonra tekrar anti-HBs bakılmalıdır⁽⁵²⁾. Yine yanıt yeterli değilse iki kez daha ek doz düşünülebilir⁽³⁾.

Hamilelikte HBsAg Bilinmeyen Anne Bebeklerinde Aşılama:

Doğumda annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa en kısa sürede annenin serolojisi denetlenmelidir. Sonuçlar beklenirken doğumdan itibaren 12 saat içinde bebek aşılanmalıdır. Annenin durumu bilinmiyorsa HBIG yapmaya gerek yoktur, çünkü tek başına HBV aşısının bile etkin koruma sağladığı gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Annede HBsAg pozitif saptanırsa en kısa zamanda (doğumdan sonraki 7 gün içinde) 0.5 ml HBIG yapılmalı ve aşı şeması tamamlanmalıdır. Hepatit B immunglobulin bulunamıyorsa veya HBsAg negatif ise sadece HBV aşı şeması tamamlanmalıdır.

Temas Sonrası Hepatit B Profilaksisi:

HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere, HBsAg pozitif kanla teması olan bireylere (perkütan veya mukozal yol) ve HBsAg pozitif kişiyle cinsel teması olanlara hepatit B profilaksisi verilmelidir. Daha önce hiç aşı yaptırmamış bir kişiye perkütan temas sonrasında (kan çıkaracak kadar şiddetli ısırma, göze veya ağıza kan sıçraması, kontamine iğne batması gibi) 24 saat içinde HBIG yapılmalıdır. Hepatit B aşısı ise temastan sonraki ilk 7 gün içinde başlanmalı ve birinci ve altıncı ayda diğer dozları uygulanmalıdır.

Perkütan teması olan birey aşı yaptırmayı reddederse bir ay sonra HBIG tekrarlanmalıdır. İlk doz temastan hemen sonra, ikinci doz bir ay sonra HBIG uygulamasıyla hepatit B enfeksiyonu %75 oranında önlenmektedir. Daha önce aşı yapılmış fakat üç doz tamamlanmamış olan bir çocuk hepatit B ile temas ettiğinde anti-HBs titrasyonuna bakılır. Anti-HBs pozitif ise sadece aşılama şeması tamamlanır. Anti-HBs negatif ise tek doz HBIG yapılır ve aşı şeması tamamlanır⁽⁵⁴⁾.

Son yıllarda içinde hepatit B aşısının bulunduğu kombine aşılarla ilgili çalışmalar artmıştır. Hepatit B aşısı ile konjuge hemofilus influenza tip b aşısı (Hib-HB), difteri-boğmaca-tetanoz aşısı (DBT-HB; DaBT-HB) ve hepatit A (HA-HB) aşı kombinasyonları lisans almış ve kullanılmaya başlamıştır. Hepatit B aşısı içeren üçlü-beşli kombine aşılarla ilgili ise (DBT-Hib-HB; DaBT-HB-IPV; DaBT-HB-IPV-Hib; DaBT-HB-IPV-HA-Hib) çalışmalar devam etmektedir^(55,56).

Geliş tarihi : 29.02.2000

Yayına kabul tarihi : 23.05.2000

Yazışma adresi:

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. Vaccine 1990; 8 (Suppl.): S129-133.
2. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. Arch Dis Child 1997; 77: 47-51.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Universal Hepatitis B Immunization. Pediatrics 1992; 89: 795-800.

4. Chang MH. Hepatitis B: Long term outcome and benefits from mass vaccination in children. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 210-213.
5. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1995;332:1092-1093.
6. Hollinger FB. Comprehensive control of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1996; 338: S24-30.
7. Lansang MAD. Epidemiology and control of hepatitis B infection: a perspective from Philippines, Asia. *Gut* 1996; 38: S43-47.
8. Kew MC. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B in Africa: a view from South Africa. *Gut* 1996; 38: S31-36.
9. Cullu F. Çocukluk çağında viral hepatitler. (Ed) Kılıçturgay K'dan. *Viral Hepatit 98*. İstanbul, 1998; 213-230.
10. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. (Ed) Kılıçturgay K'dan. *Viral Hepatit 94*. İstanbul, 1994;15-37.
11. Taşyaran M. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi. (Ed) Kılıçturgay K'dan. *Viral Hepatit 98*. İstanbul, 1998; 94-100.
12. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1406-1439.
13. Messer J. Hepatite B et grossesse. *Nouv Dermatol* 1990; 9: 500-501.
14. Wong VCW, Ip HMM, Reesink HW, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984; 1: 921-926.
15. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: Prevention by passive-active immunisation. *J Am Med Assoc* 1985; 253: 1740-1745.
16. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti HBe detection by radioimmunoassay correction with vertical transmission of hepatitis B in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-241.
17. Ip HMM, Lelie PN, Wong VCW, et al. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet* 1989; 1: 406-409.
18. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM (eds). *Virology*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1990; 2171-2283.
19. Freij JB, Sever JL. Chronic Infections. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn* (4th ed). Philadelphia: J B Lippincott Co, 1994; 1029-1081.
20. Hsu SC, Chang MH, Ni YS, et al. Horizontal transmission of hepatitis B in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 66-69.
21. Diseases of which some aspect could be eliminated. Hepatitis B. *MMWR* 1993; 31: 12-13.
22. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Comparison of a recombinant DNA hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal acquisition of hepatitis B carriage. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl.): S56-S59.
23. Smego R, Halsey N. The case for routine hepatitis B immunization in infancy for populations at increased risk. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 11-19.
24. Lameli JP, Zaulin F, Tropo C. Lymphotropism of hepatitis B and C viruses: A update and a newcomer. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25: 1-4.
25. Yenen OŞ. Hepatit B. (Eds) Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M'den. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1. baskı, 1996; 664-691.
26. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. (Ed) Kılıçturgay K'dan. *Viral Hepatit 94*. İstanbul, 1994; 91-101.
27. World Health Organization. Progress in the control of viral hepatitis: memorandum from a WHO meeting. *Bull. WHO* 1988; 66: 443-455.
28. Hall CB, Halsey NA. Control of hepatitis B: to be or not to be? *Pediatrics* 1992; 90: 274-277.
29. Akgün A, Öncel S, Badur S, et al. Hepatit B aşılama programının kıyaslanması: Maliyet-etkinlik ve fayda maliyet analizi. *Viral Hepatit Derg* 1997; 1: 19-30.
30. Cheu HL, Chang MH, Ni YH, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in childhood - Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996; 276: 906-908.
31. Lee CY, Huang LM, Chang MH, et al. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers.

- Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 299-303.
32. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infant born to mothers with hepatitis B e antigen. J Pediatr 1995; 126: 716-721.
 33. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, et al. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. Pediatrics 1992; 90: 170-173.
 34. Wood AJJ. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336: 196-204.
 35. Hallauer J. VHPB: Summary of strategies and recommendations. Vaccine 1995; 13: 61-63.
 36. Gürbüz Y, Türkyılmaz FR, Tütüncü E, Çelebi G. Farklı hepatit B aşılı ile serokonversiyon oranlarının kıyaslanması. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi, 5-7 Haziran 1997; İstanbul.
 37. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. Vaccine 1991; 9: 747-750.
 38. Nye FN, Kennedy N. Update on vaccination guidelines. Br J Hosp Med 1997; 57: 313-318.
 39. Coberly JS, Townsend T, Repke J, et al. Suboptimal response following intradermal hepatitis B vaccine in infants. Vaccine 1994; 12: 984-987.
 40. Goldfarb J, Baley J, Medendorp SV, et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. Pediatr Infect Dis 1994; 13: 18-22.
 41. Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2: 1099-1102.
 42. West DJ, Watson B, Lichtman J, et al. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccines in infancy. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 745-747.
 43. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 438-445.
 44. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. Lancet 1990; 336: 325-329.
 45. Kanra G, Kara A. Hepatit B aşılı. Aşılı. Katkı Pediatri Dergisi. 1998; 19: 205-218.
 46. Chirico G, Belloni C, Gasparoni A, et al. Hepatitis B immunization in infants of hepatitis B surface antigen-negative mothers. Pediatrics 1993; 92: 717-719.
 47. Lau YI, Tam AYC, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. J Pediatr 1992; 121: 962-965.
 48. Huang FY, Lee PI, Lee CY, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Arch Dis Child 1997; 77: 135-138.
 49. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. The Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics 1997; 250-258.
 50. Terazawa S, Kondo N, Orii T. Significance of measurement of pre-S2 antigen for the prevention of vertical transmission of hepatitis B virus in infants born to HBsAg carrier mothers. Acta Paediatr 1994; 83: 30-34.
 51. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics 1985; 76: 713-718.
 52. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. The Report of the Committee on Infectious Diseases. 22nd ed. Elk Grove Village, II: American Academy of Pediatrics. 1991; 238-255.
 53. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen positive mothers. JAMA 1989; 261: 3278-3281.
 54. American Academy of Pediatrics, Committee on School Health. Prevention of hepatitis B virus infection in school settings. Pediatrics 1993; 91: 848-849.
 55. West DJ, Hesley TM, Conas LC, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent Haemophilus influenzae type b/Hepatitis B vaccine in healthy infants. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 593-599.
 56. Kanra G, Cengiz B. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Hepatitler. Katkı Pediatri Dergisi. 1998; 19: 594-609.

