

Hepatit B Enfeksiyonları: Epidemiyoloji ve Aşısı

Dr. Selim Badur

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı

Özet

Tüm dünyada 350 milyondan fazla bireyin kronik hepatit B sorunu ile yaşadığını; her yıl yaklaşık bir milyon kişinin siroz ve hepatoselüler karsinoma olguları da dahil olmak üzere, hepatit B virusuna (HBV) bağlı çeşitli karaciğer hastalıkları nedeniyle kaybedildiklerini; dünya nüfusunun üçte birinin bu virus ile enfekte olduğunu biliyoruz. Ancak bu denli yaygın olarak bulunan HBV enfeksiyonlarının yerküredeki coğrafi dağılımları ve bulaş özellikleri bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Önemli bir sağlık sorunu olan HBV'den korunmak için 1980'li yıllardan başlayarak kullanıma giren oldukça etkili bir aşısı sahibiz. Bu yazıda, hepatit B aşısının önemi, etkinliği, aşısı bağlı yan etki sorunları, uygulamada zaman içinde değişen kavramlar ve nihayet aşının ülkemizdeki kullanımını ayrıntıları ile tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: HBV, epidemiyoloji, hepatit B aşısı

Abstract

Hepatitis B Infections: Epidemiology and Vaccine

More than 350 million people live with chronic hepatitis B around the world. Each year, about one million people die of various liver diseases related to hepatitis B virus (HBV), including cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and about 1/3 of the world's population is infected with HBV currently. Nevertheless, the geographical distribution and transmission characteristics of this widespread infection may vary from one region to another. Quite effective vaccines have been available since 1980s to prevent serious infections caused by HBV. In this article, the importance of HBV vaccination, its effects and side effects, and the concepts that have changed over time, and finally its use in Turkey have been discussed in detail.

Keywords: HBV, epidemiology, hepatitis B vaccine

Tüm bulaşıcı hastalıklar arasında, hepatit B enfeksiyonlarının ayrı bir öneme sahip olduğunu söylemek yanlış olmaz. Dünya nüfusunun üçte birinin hepatit B virusu (HBV) ile enfekte olmasının yanı sıra, yeryüzünde 350 milyondan fazla bireyin kronik hepatit B sorunu ile yaşadığını; her yıl yaklaşık bir milyon kişinin, siroz ve hepatoselüler karsinoma

(HSK) olguları da dahil olmak üzere, HBV'ye bağlı çeşitli karaciğer hastalıkları nedeniyle kaybedildiğini biliyoruz (1). Bu ürkütücü tabloya karşın, yirmi yılı aşkın bir süredir yaygın biçimde kullanılan etkili bir aşının varlığı iyimser bir görüntü yaratmaktadır; ancak kronik olguların sayısı göz önüne alındığında, hepatit B enfeksiyonlarının eradikasyonunun kısa bir sürede mümkün olamayacağı da yadsınmaz bir gerçektir. Bu yazıda, söz konusu önemli enfeksiyonun epidemiyolojik özellikleri ve hepatit B aşısı konusunda gelinen nokta özetlenecektir.

Yazışma adresi: Dr. Selim Badur

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji

BD, Çapa-İstanbul

E-posta: selimbador@hotmail.com

Hepatit B enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonlarının prevalansı açısından dünyada üç farklı coğrafi bölge bulunmaktadır: Düşük endemite özelliği gösteren bölgelerde (Kuzey Amerika, Batı Avrupa ülkeleri gibi), toplum genelinde HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %2'nin altındadır; ülkemizin de içinde bulunduğu ve orta endemik özelliğe sahip yörelerde (Ortadoğu, Kuzey Afrika ülkeleri gibi) bu oran %2-7 arasında değişmektedir; yüksek endemik ülkelerde (Orta ve Güney Afrika, Uzakdoğu Asya ülkeleri) ise HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Bu sayısal farklılığın yanı sıra, söz konusu üç bölgede başlıca bulaş yollarının ve enfeksiyonun toplumda yayılmasının farklı olduğu bilinmektedir. Örneğin, geçirilmiş enfeksiyonların toplumun %4-15 kadarında görüldüğü düşük endemik özelliğe sahip ülkelerde perinatal bulaş ender olarak görülür; bu bölgelerde enfeksiyona daha çok erişkin yaşlarda ve belirli risk gruplarında (sağlık çalışanları, seks işçileri vs.) rastlanılmaktadır. Buna karşın orta ve yüksek prevalans özelliğine sahip ülkelerde, seropozitiflik oranları sırasıyla %16-55 ve %40-90 düzeyindedir; bu bölgelerde enfeksiyon daha çok çocukluk çağlarında görülmektedir ve ana bulaş yolu enfekte anneden bebeğe geçiş şeklindedir (2).

HBV'nin klasik olarak üç yoldan bulaştığı kabul edilir: kontamine kan ve kan ürünleri (perkütan bulaş), cinsel ilişki (seksüel bulaş) ve enfekte anneden yenidoğan bebeğine bulaş (perinatal bulaş). Ancak etkenin kan, semen, vaginal sekresyonlar dışındaki birçok başka biyolojik sıvıda da gösterilmiş olması (tükrük, ter, gözyaşı vs.) kısaca horizontal bulaş olarak adlandırılan ve henüz tam olarak kanıtlanmamış bulaş yollarının da varlığına işaret etmektedir. Nitekim akut B tipi viral hepatit olgularının bulaş yollarını saptamaya yönelik anket çalışmalarında, klasik bulaş yollarını tanımlayan çok sayıda olgunun varlığı kanıtlanmıştır. Bu konuda ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut olguların %44.4'ünde klasik bulaş yollarının söz

konusu olmadığı ve yakın temas sonucu diye adlandırılan, ancak nasıl olduğu da tam olarak saptanmamış olan bulaşın önem kazandığı ortaya çıkmaktadır (3). ABD'de ise bu oran %31 olarak bildirilmektedir (4).

Ülkemizde hepatit B enfeksiyonları orta endemik bölgelerin genel özelliklerini göstermektedir. Çeşitli toplum kesimlerinde, farklı yaş ve meslek gruplarında HBsAg pozitifliğine ait bir envanter çalışması Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu rapor 1994 yılından itibaren iki yılda bir yenilenerek yayımlanmaktadır (5,6).

Genel bir değerlendirme yapıldığında ülkemizin batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %3-4 arasında değişirken, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde pozitiflik oranı %8'ler civarındadır (7). Farklı patolojilerde etkenin rastlanma sıklığına bakıldığında ise, kronik hepatitlerin %56.4'ünde, virusların neden olduğu karaciğer sirozlarının %45.9'unda, HSK olgularının ise %42.4'ünde HBV'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (8). Tüm bu bulgular, HBV enfeksiyonlarının ülkemizde ciddiyetini koruduğunu ve hepatit B enfeksiyonlarının toplum için önemli ve önde gelen bir sağlık sorunu olduğunu kanıtlamaktadır. Dünyada ve ülkemizde yadsınmaz bir öneme sahip olan HBV enfeksiyonlarına karşı 20 yılı aşkın süredir etkili bir aşı kullanılmaktadır.

Hepatit B aşısının önemi

Hepatit B aşısı konusundaki ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman ve ark. (9) tarafından gerçekleştirilmiştir; bu yıllarda HBsAg içeren enfektif serum örneklerinin bir dakika kadar kaynatılması ile hazırlanan inokulumun kısmen de olsa koruyucu olduğunun gösterilmesi, daha sonra geliştirilecek plazma aşılarının temelini oluşturmuştur. 1982 yılında ABD ve Fransa'da ticari olarak üretilmeye başlayan bu tür aşılar tüm dünyada milyonlarca insana uygulanmış olup, birinci jenerasyon aşılar olarak tanımlanan plazma aşılarının güvenilir ve

etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak 1980'li yıllar, AIDS'in gündeme geldiği ve bu nedenle kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının plazmalarından elde edilen bir havuzdan hazırlanan bu aşının güvenilirliğinin tartışılmaya başlandığı dönemdir; sonuçta toplanan plazmaların herhangi bir enfeksiyon hastalığının kaynağı olma olasılığı bulunabileceği öne sürüldüğünden ve üretici firmaların gerekli plazmaları bulma sorunu yaşamaları nedeniyle, 1980'li yılların ortalarında rekombinan DNA teknolojisinin aşı hazırlanışında gündeme geldiğini görüyoruz. Bu yeni dönemde mayada (*Saccharomyces cerevisiae*) ya da memeli hücrelerinde (Chinese Hamster Ovary cells) HBsAg ekspresyonu gerçekleştirilerek canlı virus partikülü içermeyen ikinci jenerasyon aşılardan hazırlanmış; bu yoldan elde edilen antijenin, adjuvan olarak kullanılan alüminyum hidroksite adsorbe edildiği ve karışıma koruyucu olarak timorosal eklendiğini görüyoruz (10). Hepatit B aşısının bu yeni şeklinin güvenilir, immünojen ve koruyucu olduğunun gösterilmesinden sonra, özellikle yenidoğanlarda üniversal aşılama programlarına geçilmesi gündeme gelmiş ve ilk kez 1991 yılında İtalya'da uygulama başlamıştır (11). Bugün, İtalya'daki yenidoğan ve adolesanların rutin aşılama kararının üzerinden 14 yıl geçmiş olup, hepatit B bağışıklamasının bu ülkedeki sonuçları belirlenmiştir; buna göre aşılama oranının %94'lere eriştiği İtalya'da 1990'lı yıllarda 5.4/105 olan akut B tipi viral hepatit insidansı, 2000 yılında 2/105'e inmiş; aynı dönemde delta hepatiti görülme sıklığında da azalma olduğu saptanmıştır (12); ayrıca İtalya'nın hiperendemik güney bölgelerinde, aşılamaya bağlı olarak kronik karaciğer patolojilerinde HBV'nin görülme sıklığının %48'lerden, %18'lere düştüğü belirlenmiştir (13).

Hepatit B aşısının etkinliğini gösteren bir diğer önemli bulgu, farklı bir coğrafyadan, enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü Tayvan'dan bildirilmiştir. 1984 yılında rutin aşılama programlarının uygulanmaya başlandığı bu ülkede, 6-14 yaş grubunda, 1980'li yıllarda 0.7/10⁵ olan HSK

insidansı, 1986-1990 döneminde 0.57'ye, 1990-1994 döneminde ise 0.36'ya düşmüştür (14). Aynı ülkede, çocuklar arasında görülen HBsAg taşıyıcılığı, erkeklerde %20.3'ten %4.4'e, kızlarda %14.3'ten %2.4'e inmiş ve yenidoğan aşılamasının, sadece perinatal bulaşı değil, horizontal bulaşı da etkili biçimde azalttığı gösterilmiştir (15). Benzer biçimde Afrika'da yapılan bir çalışmada da hepatit B aşısının HSK nedeniyle gerçekleşen ölüm oranlarını belirgin biçimde azalttığı kanıtlanmıştır (16). Sistemik izlem programlarının uygulandığı farklı ülkelerde, hepatit B aşısının rutin kullanımı sonucunda, akut B tipi viral hepatit olgularının yanı sıra, taşıyıcılık oranlarının, kronik hepatitlerin ve nihayet HSK insidansının belirgin biçimde azalması ve aşının halk sağlığı açısından ne denli önemli olduğunun gösterilmesi üzerine, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1995 yılına dek taşıyıcılık oranının %8'den fazla olduğu ülkelere; 1997 yılından sonra ise tüm ülkelere, rutin yenidoğan ve çocukluk çağı aşılamasını önermiştir (17). Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde, sadece 130 ülkede bağışıklama programının başladığı; beklenenin gerçekleştirilememesindeki en önemli etkenin, enfeksiyonun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık hizmetlerine yeterli paranın ayrılamamasından kaynaklanan alım gücündeki yetersizlik olduğu görülmektedir (18). 2000'li yıllarda, her ne kadar hepatit B aşısının bir dozunun fiyatı 3 \$'dan 0.3 \$'a inmiş olsa da, bu miktarın kızamık, polio, DBT gibi diğer çocukluk çağı rutin aşı fiyatlarından (0.08-0.1 \$) fazla olduğu bir gerçektir. Yapılan bir hesaplama göre, 1991 yılında doğan 145 milyon çocuğun hepatit B aşısından yararlanması sağlansaydı, bugün görülen kronik taşıyıcıların sayısında 7.5 milyon, hepatit B enfeksiyonuna bağlı ölümlerin sayısında ise 1.8 milyon azalmanın söz konusu olacağı ileri sürülmüştür (19). 2003 yılı sonundaki DSÖ raporlarında üniversal hepatit B aşısı uygulamasına geçecek olan ülke sayısı 168 olarak açıklanmıştır. Söz konusu parasal engelin önlenebilmesi amacıyla, DSÖ'nün başkanlığında, Global Alliance for

Vaccine and Immunisation (GAVI), UNICEF, Dünya Bankası, Bill ve Melinda Gates Vakfı, Rockefeller Vakfı gibi bir dizi uluslararası kuruluş bir araya gelerek, özellikle dünyadaki doğumların %75'inin gerçekleştiği ve yıllık kişi başına gayrisafi milli gelirin 1000 \$'ın altında olduğu ülkeler için bir program başlatmıştır. Bu program uyarınca, hepatit B aşısını satın alma gücü olmayan ülkelere, 2001-2003 yıllarında 1.5 milyon çocuğun bu aşıdan yararlanabilmesi öngörülmüş olup; Avrupa bölgesinde yer alan Arnavutluk, Ermenistan, Azerbaycan, Kırgızistan, Moldavya, Tacikistan, Türkmenistan, Ukrayna, Özbekistan, Bosna-Hersek, Gürcistan gibi ülkelerde programın başlatıldığı bildirilmiştir (19). Bu projenin gerçekleştirilmesi sürecinde, her yıl yenidoğan kohortundaki taşıyıcılık oranının %2 oranında azaltılması ve siroz/HSK'ye bağlı ölü sayısının yine her yıl önemli oranda azaltılması söz konusu olacaktır (20).

Hepatit B aşılamaında mutant sorunu uygulama için engel mi ?

HBsAg kodlayan S geninde oluşacak bazı mutasyonların antijenin yapısında farklılıklara yol açarak, hem tanıda, hem de aşı ile korunmada sorunlara neden olabileceği kanıtlanmıştır. Aşılanan kişilerde görülen ve Anti-HBs varlığına rağmen nötralize olmayan mutant HBsAg'li HBV enfeksiyonları ilk kez İtalya'da gösterilmiş ve bu durumdan sorumlu olan değişimin 145. aminoasitte gerçekleşen glisin arjinin farklılaşması olduğu (G145R) belirlenmiştir (21). Benzer mutasyon, dünyanın farklı ülkelerinde, hatta aşılanmamış kişilerde bile gösterilmiş; sonraki yıllarda HBsAg'nin majör hidrofilik bölgesindeki başka mutasyonların da, aşiyi etkisiz kılacak değişimlere neden olabileceği saptanmıştır. Hangi kodonda farklılaşma olursa olsun, önemli olan, bu tip aşiyi etkisiz kılacak mutant suşların yaratacağı sorunun boyutudur. Özellikle yaygın aşılama yapılan toplumlarda %2-3 oranında, aşı ile oluşturulan nötralizan antikorların etkisiz kaldığı mutant suşlar ile enfeksiyonlara rastlanıldığı kabul edilmektedir.

Örneğin; Tayvan'da, sistematik aşılamanın uygulandığı 1984 yılında, HBV-DNA pozitif olguların %7.8'inde mutant suşlara rastlanırken; bu oran beş yıl sonra %19.6'ya, on yıl sonra ise %28.1'e yükselmiştir (22). Sonuçta üniversal aşılama uygulamalarının, nötralizan antikorlardan etkilenmeyen HBsAg mutant suşları ile enfekte grupların ortaya çıkmasına neden olduğu, selektif olarak aşı etkisinden kurtulan bu tip suşların çoğalabileceği; ve bu sakıncayı gidermek için aşıların, "wild-tip" suşların yanı sıra mutant S proteinlerini içermesinin uygun olacağı savunulmuştur (18). Ancak şempanzelerde yapılan çalışmalar, bu tip bir uygulamaya en azından bugün için gerek olmadığını ve klasik aşının mutant suşlara karşı da koruyucu etki göstereceğini kanıtlamıştır (23). Tüm bu bulgular ışığında, ileriye dönük planlarda hepatit B aşısına mutant S proteinleri eklemek yerine; daha güçlü immünojen, daha uygun adjuvanlar, ya da DNA aşıları kullanarak, S geni mutantları sorununa çözüm getirilebileceği kabul edilmektedir. Günümüzde global hepatit B aşılama programları için mutasyon konusu önemli bir sorun olarak kabul edilmemektedir (24); ancak bu tip mutant suşların görülme sıklığının yakından izlenmesi, olası olumsuzlukları önceden öngörmek için uygun bir yoldur (25).

Hepatit B aşısı ve yan etki sorunu

Günümüzde, halk sağlığı açısından ne denli önemli oldukları gittikçe daha iyi anlaşılan aşılar, etkinliklerinin yanı sıra güvenilir olma özellikleri açısından da değerlendirilmektedir. Klinik araştırmalar ve sürveyans çalışmaları ile aşıların koruyuculuk özellikleri belirlenirken, neden olabilecekleri yan/istenmeyen etkilerinin varlığı araştırılarak, güvenilirlikleri de saptanmaktadır (26). Bu arada, özellikle sanayileşmiş ülkelerdeki aşı karşıtı gruplar, rutin kullanıma girmiş aşıları bazı hastalıklara yol açtıkları gerekçesiyle şiddetle eleştirmekte ve yürüttükleri kampanyalar dönem dönem etkili de olabilmektedir; yıllar önce kızamık, kabakulak,

kızamıkçık (MMR) aşısından sonra otizm ve Crohn hastalığının geliştiğini ya da Hib gibi bazı çocukluk çağı aşılarının diyabete zemin hazırladığını öne süren bu gruplar, son olarak hepatit B aşısını hedef alarak, aşının multipl skleroza (MS) yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Bu görüş özellikle Fransa'da hepatit B aşılama sürecinin uygulanışını olumsuz yönde etkilemiş ve bu ülkeyi örnek gösteren bir dizi komşu ülkede de hepatit B aşısının güvenilirliği yoğun biçimde tartışılmıştır. Fransa, 1982 yılında sağlık çalışanları ve risk gruplarının aşılama oranını önererek hepatit B aşısını ilk uygulayan ülkelerden biridir; daha sonra 1991 yılında sağlık sektörü çalışanları için aşı zorunlu kılınmış; 1994 yılında ise çocukların ve adolesanların universal bağışıklamasına geçilmiştir. 1998 yılına gelindiğinde, yaklaşık 25 milyon kişiye hepatit B aşısı uygulanmış olan bu ülkede, 1990'lı yıllarda yaşanmış olan ve tıp tarihine kontamine kan skandalı olarak geçen olayların etkisi ve politik baskılar nedeniyle, 1 Ekim 1998 tarihinde Sağlık Bakanlığı, adolesanların okullarda sistematik aşılama programını kaldırmıştır. 1995 yılından başlayarak bu ülkede özellikle nörologlardan oluşan anti-aşı grupları, hepatit B aşısı uygulananlar arasında MS başta olmak üzere, çeşitli nörolojik komplikasyonların oluştuğunu ısrarla vurgulamışlar ve Sağlık Bakanlığının bu kararı almasında etkili olmuşlardır. Ancak uygulama kendi içinde çelişkiler barındırmaktadır; örneğin, sistematik aşılama durdurulan adolesan grubun, özel muayenehanelerde aşılama hararetle önerilmekte, ayrıca universal yeni doğan aşılama programı ile sağlık personeli ve risk grubu üyelerinin rutin bağışıklama programları sürdürülmektedir.. Sonuçta geçen altı yıllık süreçte, Fransa'da yenidoğanlardaki aşılama oranı %25'lere düşmüş bulunmaktadır; ancak bu süre zarfında nörolojik komplikasyonların ortaya çıkışı ile hepatit B aşılama arasında hiçbir bilimsel bağlantı kurulamamış olması ve DSÖ'nün baskıları sonucu, Fransa'daki sağlık otoriteleri 11 Eylül 2003 tarihinde bir araya gelerek, konuyu tekrar ele almışlar ve hepatit B aşısının eski program uyarınca kullanımının önerilmesine karar vermiş-

lerdir. Aynı ülke yetkilileri 9 Kasım 2004 tarihli kararlarında, adolesanların aşı ile korunmaları için yeni bir program uygulayacaklarını ilan etmişlerdir.

MS-hepatit B aşısı ilişkisine bilimsel açıdan bakıldığında, herhangi bir bağlantının söz konusu olmadığı görülmektedir. Örneğin, hepatit B enfeksiyonlarının coğrafi dağılımı ile, MS olgularının bildirim sıklığı birbirlerinden tamamen farklı bir yayılım göstermektedir; enfeksiyonun yaygın olduğu Afrika kıtasında söz konusu MS patolojileri ender olarak bildirilirken, İskandinav ülkeleri için bu durumun tam zıttı bir tablo söz konusudur; benzer epidemiyolojik farklılıklar, hepatit B aşısının yıllardan beri sistematik olarak uygulandığı ülkeler için de söz konusudur; örneğin, İtalya'da 10 yıllık aşkın süredir aşının yaygın kullanımına rağmen, bu ülkede MS olgularının sayısında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Benzer bir tablo, ABD, Kanada ve Alaska için de söz konusudur. 1989-1996 yılları arasında 60 milyon doz hepatit B aşısının kullanıldığı Fransa'da, aşılama oranlarında demiyelizan hastalıkların incelendiği toplam 106 çalışma yapılmış olup, elde edilen bulgular 100 000 aşılama oranında 0.6 MS olgunun saptandığını göstermektedir; aynı ülke genelinde bu tip patolojilere, toplum genelinde rastlanma sıklığı ise $1-3/10^5$ oranı olarak bildirilmektedir. Ayrıca hepatit B aşısının uygulandığı yaş grupları ile nörolojik komplikasyonların yaş dilimlerine göre görülme sıklığı tamamen farklı seyretmektedir (27). Öte yandan rekombinan HBsAg ile miyelin bazik proteini gibi MS proteinleri arasında herhangi bir sekans benzerliği bulunmamıştır (28). Son olarak, MS relapsları gözlenen olgularda, risk faktörü olarak hepatit B, tetanoz ve grip aşılarının da araştırıldığı bir çalışmada, belirtilen bağışıklama işlemleri ile nörolojik komplikasyonlar arasında herhangi bir bağlantı saptanmamıştır (29).

Benzer şekilde, hepatit B aşısı ile trombositopeni ve lösemi gelişmesi arasında herhangi bir bilimsel ilişki gösterilememiştir (30,31). Bağışıklama sonrası, olası akut lenfoblastik lösemi (ALL) gelişi-

mini irdeleyen çalışmalarda, aşılar koruyucu olarak ilave edilen timerosalin sorumlu molekül olarak değerlendirilmesi söz konusudur; organik bir cıva bileşimi olan ve aşıların yanı sıra birçok kozmetik ve farmasötik preparatta yer alan bu madde, zaman içinde etil merkür ve sodyum tiosalisilata ayrışır. Vücuttaki yarılama ömrü bir haftadan az bir sürede gerçekleşen etil merkürün insan için toksisitesini kanıtlayan; bu koruyucu maddeyi içeren aşıların ender görülen lokal alerjik reaksiyonlar dışında istenmeyen nörolojik komplikasyonlara yol açtığını gösteren herhangi bir bulgu yoktur (32,33). Bu arada kamuoyunun duyarlılığını göz önüne alan üretici firmaların, timerosalin yerine farklı koruyucu maddelere geçiş çalışmalarını sürdürdüklerini belirtmek gerekir. Ancak bu girişimin bilimsel nedenlerden çok, konuya duyarlı ailelerin endişelerini ortadan kaldırmaya yönelik olduğu belirtilmektedir (34).

Hepatit B aşısı örneğinden hareketle, çeşitli aşıların içerdiği alüminyumun, yaklaşık 70 yıldır güvenilir bir adjuvan olarak kullanıldığını biliyoruz. Ancak son yıllarda, ender de olsa bu eski dostun, deltoid kas civarında görülen ve miyalji, artralji gibi yakınmalardan sorumlu tutulan 2-4 mm çapındaki makrofaj infiltrasyonuna neden olduğu; bu mikroskopik lezyonların alüminyum içerdikleri ve makrofajik miyofasit (MMF) olarak tanımlanan bu tabloya, aşılamanın yol açmış olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu durumun, yan etki olarak değerlendirilmesinin ne kadar doğru olduğu ve MMF tablosunun gerçek bir sorun olup olmadığı tartışma konusudur (35,36).

Hepatit B aşısı – Uygulamaya yönelik bazı pratik bilgiler

Günümüzde kullanılmakta olan rekombinan hepatit B aşılarının yüksek düzeyde immünojen özellik taşıdığını biliyoruz. Sağlıklı çalışan bir bağışık sistem söz konusu olduğunda, doğru biçimde uygulanan üç doz hepatit B aşısı sonrası, aşılananların %92-95'inde yeterli serokonversiyon oluşmaktadır; yaşlılığın, sigara kullanımının, obe-

zitenin ve erkek cinsinden olmanın, hepatit B aşısına yanıt oranını olumsuz etkileyen özellikler şeklinde değerlendirildiği bilinmektedir (37). Ayrıca immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde, kalıtsal olarak HBsAg'ye güç yanıt veren olgularda ve nihayet intrauterin enfeksiyonların söz konusu olduğu durumlarda aşıya yanıtın zayıfladığı saptanmıştır (38). Hepatit B aşısının uygulanışında, deri içi ya da derialtı yollardan bağışıklamanın uygunluğu konusunda görüşler öne sürülmekte; yurtiçi ve yurtdışı yayınlarda, belirtilen yollardan yapılacak uygulamaların daha ekonomik olduğu ve yeterli düzeyde antikor yanıtını sağladığı belirtilmektedir (39,40). Ancak DSÖ, hepatit B aşısının sadece kas içi (deltoid) yoldan kullanımını önermekte; diğer yollardan yapılan aşılamalarda oluşacak yanıtın kalitesini uygun bulmamaktadır (41). Bu arada, hepatit B aşısı ile sağlanacak bağışıklığın değerlendirilmesinde sadece Anti-HBs titresini dikkate almanın ne oranda doğru bir yaklaşım olduğu tartışma konusudur; bugün birçok tıp kitabında, 10 UI/l'lik Anti-HBs titresinin (İngiltere gibi bazı ülkelerde 100 UI/l'nin) koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Ancak her şeyden önce, antikor titresini belirlemede kullanılan kit/reaktiflere göre, sonuçların farklılık göstereceği unutulmamalıdır (42). Ayrıca 10 UI sınırı, pasif bağışıklama çalışmalarında, deney hayvanlarına uygulanması gereken ve koruyucu olduğu belirlenen hiperimmünoglobülin miktarını tanımlamak için belirtilen bir değerdir; günümüzde, aşılama ile (aktif bağışıklama) oluşturulan Anti-HBs antikorlarının en az 10 UI/l'lik düzeyinin koruyucu olduğunu deneysel olarak gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Koruyucu titre sınırı/düzeyi konusu, rapel doz kavramını da tartışılır kılmıştır. Günümüzde tüm dünyadaki hepatit B aşı prospektüslerinde, üç doz aşından beş yıl sonra antikor düzeyi kontrol edilerek ve gerektiğinde rapel doz uygulayarak, antikor miktarını yeniden koruyucu düzeye getirmenin önemi belirtilmektedir. Ancak hepatit B aşılama prosedüründe rapel doz uygulaması, belirli koşullar dışında, gereksiz olduğu kabul edilen bir durumdur; üç doz halinde rutin ba-

ğışıklama şemasını alan ve normal biçimde işleyen bir immün sisteme sahip bireye, yıllar sonra Anti-HBs'leri tamamen kaybolmuş bile olsa rapel doz uygulanması gerekmez (43); böyle bir yaklaşımın gerekçesini rutin şema ile bağışıklanmış sağlıklı bireylerde, yıllar sonra gerçekleşecek HBV temasının, anamnestik reaksiyon uyarınca bellekli B lenfositlerini harekete geçireceğinin; ayrıca hümorale yanıtın oluşumu için gerekli T lenfosit katkısının da bu temas ile gerçekleşeceğinin gösterilmesi oluşturmaktadır (44,45). Tayvan'da 1981-1984 yıllarında aşılana ve 10 yıl süreyle izlenen çocuklardaki bulgular, rapel doz uygulamasına gerek olmadığını göstermiştir (46). Günümüzde, DSÖ'nün önerileri doğrultusunda: a) üç doz aşının doğru koşullarda uygulanması söz konusu olduğunda, üniversal program uyarınca aşılana çocuklar ve gençler için rapel doza gerek olmadığı; benzer şekilde, sağlık personeli, yoğun cinsel aktivite içindekiler ya da damar içi uyuşturucu kullananlar gibi, Batı ülkelerinde risk grupları olarak tanımlanan kesimlere, rapel dozun kullanımının gerekli olmadığı; b) buna karşın hemodiyaliz hastaları gibi immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış özel gruplarda antikorlar kaybolduğunda rapel doz kullanımına başvurulması önerilmektedir (43).

Hepatit B aşısının uygulanışı ile ilgili olarak, dönem dönem immünojen miktarının da tartışıldığı ve bazı çalışmalarda, alışılagelenin çok altındaki HBsAg düzeyinin yeterli antikor titresi artışına yol açtığı savunulsa da, gerçek enfeksiyondan korunmada, tek başına Anti-HBs titresinin yeterliliği tartışılmakta ve sonuçta 20 µg immünojen ile elde edilecek koruyuculuğun daha düşük antijen miktarlarına oranla (1.5, 2.5, 5, 10 µg gibi) her zaman daha kalıcı ve etkili olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (47,48). Buna karşın, hepatit A aşısı ile birlikte uygulandığında (49), ya da 20 µg'lık miktarlarda 12 ay arayla verildiğinde üç doz yerine iki kez bağışıklamanın (50), özellikle adolesanların aşılmasında uygun sonuç verdiği savunulmuştur. Aşıya zaman içinde daha güçlü immünojen özellik kazandırılması, örneğin taşıyıcı anneden doğan bebeklere hiperimmünoglobülin eşliğinde

kullanım gereğini de ortadan kaldırmış ve bu tip durumlar karşısında tek başına aşının yeterli korumayı sağladığı gösterilmiştir (51).

Son olarak, hepatit B aşısı ile ilgili tarama testlerine değinmek uygun olacaktır. Ülkemizde, bu aşığı uygulamak isteyen her birey, önce tarama testi yaptırmayı düşünmekte; ayrıca birçok hekim/sağlık kurumu, aşı öncesi HBsAg/Anti-HBs testlerini talep etmektedir. Günümüzde, hepatit B aşısı kullanımından önce, bu tip testlerin istenmesi, sadece insidansın yüksek olduğu bölgeler için gerekli olan ve tamamen ekonomik nedenlerden kaynaklanan bir uygulamadır; bugün için, hepatit B enfeksiyonlarının az görüldüğü, insidansın düşük olduğu gelişmiş Batı ülkelerinde, aşı olacak bir bireye test uygulanması söz konusu değildir (örneğin, ABD'de 1000 kişi taranacak olsa, bunların sadece 5-10 tanesinde HBsAg veya Anti-HBs saptanacak ve en az 990 kişiye aşı uygulanması gerekecektir; bu durumda, insidansın düşük olduğu bu tip ülkelerde aşı öncesi herhangi bir tarama testi yapılmamaktadır). Buna karşın insidansın yüksek olduğu, örneğin Uzakdoğu Asya ülkelerinde, aşı öncesi tarama testleri ile çok sayıda antijen-antikor taşıyıcısı belirlenecek ve aşı giderleri neredeyse yarı yarıya azalacaktır (örneğin, enfeksiyonun yaygın olarak görüldüğü Çin'de, 1000 kişinin aşı öncesi taramasında, 450-500 adet HBsAg veya Anti-HBs pozitif olguya rastlanacak ve aşılama gerekenlerin sayısı 500'lere inecektir). Sonuçta, HBsAg/Anti-HBs pozitif bir bireyin aşılmasında herhangi bir engel bulunmadığından, aşı öncesi tarama kavramı, tamamen ekonomik nedenlere dayanan ve o bölgedeki hepatit B görülme sıklığına bağlı olarak değişebilen bir yaklaşımdır. Orta endemik bölgede yer alan ülkemizde, özellikle çocuklara ve gençlere üniversal aşılama yapıldığında kitlesel taramalara gerek yoktur; buna karşın erişkin bireylerde, gereksiz aşı kullanımını engellemenin yanı sıra, olası bir taşıyıcılığı ortaya çıkartmak için tarama yapılabilir. Ancak bu konuda dikkat edilmesi gereken, "tarama yaptıramadım" gerekçesi ile aşılamanın geciktirilmemesidir. Ve nihayet, üç

doz aşı uygulandıktan sonra, halk deyimiyle aşının tutup-tutmadığının öğrenilmesi amacıyla, Anti-HBs testinin istendiğini görüyoruz; eğer sağlıklı/normal işleyen bir immün sistem söz konusu ise, antikorların oluşacağı ve bu kontrolün en azından kitlesel uygulamalarda, gereksiz olduğu kabul edilmektedir.

Hepatit B aşısı – Ülkemizdeki uygulama ve sorunlar

Günümüzde bir ülkenin hepatit B'ye karşı etkili bir aşılama politikasını düzenlemek elbette o ülkeye özelliklerine (prevalans, yaygın bulaş şekli, ekonomik olanaklar vs.) göre belirlenir (52). Aşının ticari olarak kullanıma girmesi ile her ülkeye özgü stratejiler geliştirilmiş; önceleri, örneğin düşük endemisitenin söz konusu olduğu gelişmiş ülkelerde sadece risk gruplarının hedef alınması düşünülmüş; ancak uygulamaya geçildikten kısa bir süre sonra, bu kesimde olguların sadece %10'unun görüldüğü anlaşılacak, hepatit B ile mücadelede bu tip bir uygulamanın yetersiz olacağı anlaşılmıştır (53). Günümüzde düşük endemi özelliği gösteren ülkelerde sadece risk altındaki bireyleri değil, rutin universal aşılama uygulamasının etik açıdan da doğru bir yaklaşım olduğu kabul edilmektedir (54). Sonuçta, prevalans ne olursa olsun, bir toplumda hepatit B'nin eradikasyonu amaçlandığında, universal yenidoğan aşılamasının gerekli olduğu kabul edilerek, ilk kez 1991 yılında İtalya'da rutin uygulamaya geçilmiş; bu ülkeyi, diğer gelişmiş ülkeler izlemiştir. Bu yaklaşım ile, örneğin İtalya ve ABD'de yılda 16 000 çocuğun aşılama ile enfeksiyondan korundukları hesaplanmıştır (12,55).

Türkiye'de hepatit B aşısının kullanımı uzun yıllara dayanmaktadır. Plazma kökenli aşılardan gündemde olduğu 1980'li yılların sonlarında, GATA başta olmak üzere birçok sağlık kurumunda, hastane görevlilerinin aşılanması konusunda çok sayıda sporadik çalışma yapılmıştır. Aynı dönemde özel hastane, doğumevi, poliklinik ve muayenehanelerde de, hepatit B aşısının yenidoğanlara

uyulandığı bilinmektedir. Ancak 1996-1998 yılında, DSÖ'nün önerileri ve VHSD'nin raporları doğrultusunda, TC Sağlık Bakanlığı aşının rutin kullanımını gündeme getirmiş; yapılan çalışmalar sonucunda, TC Sağlık Bakanlığı, hepatit B aşılaması konusunda ilk olarak 04.06.1998 tarihinde 6856 sayılı genelge ile 0 yaş grubu ve tüm risk gruplarına ücretsiz aşı uygulamasına geçmiştir. Bu genelgede aşının öncelikle 0 yaş grubuna uygulaması öngörülmüş ve kullanılacak takvimin üçlü şema olup, başlangıç dozundan bir ay sonra ikinci doz, ikinci dozdan beş ay sonra üçüncü dozun kullanımı önerilmiştir (Tablo 1).

Ancak, ülkemizdeki doğumların sadece %65-70'inin bir sağlık kuruluşunda ya da sağlık personeli yardımıyla yapılmakta olduğu gerçeğinden hareketle, genelgede aşı takvimine entegrasyonda farklılıkların olabileceği vurgulanmış ve üç seçenek önerilmiştir. Buna göre üçlü şemada, bebeğe doğumda ulaşılabilen yerlerde 0, 1. ve 6. aylarda; bebeğe doğumda ulaşmanın güç olduğu bölgelerde ise 3., 4. ve 9. aylarda aşılama önerilmekte; bebek üç aylıktan büyük ise, herhangi bir sağlık kurumuna ilk başvurusunda 1. aşı verilerek takvime devam edilmesi istenmektedir.

Bu genelgede riskli kişilerin aşılması ise, birincil ve ikincil öncelikliler olarak iki grupta toplanan bireyler için önerilmektedir. 1993 yılından başlayarak Maliye Bakanlığı tarafından her yıl çıkarılan Bütçe uygulama talimatlarında, ilaç bedellerinin ödenmesini düzenleyen kısımda "hayati öneme haiz kuduz, hepatit B ve tetanoz immün aşılarının sağlık kurulu raporu aranmaksızın, hekim tarafından hastanın reçetesine yazıldığına, hasta katılım payı alınmaksızın aşı ücretinin tamamı, hastanın kurumunca ödenecektir" bilgisi bulunmaktadır. Sonuçta bu madde uyarınca sağlık personelinin yanı sıra risk grubu olarak örneğin hepatit B hastalarının yakın çevresindekilere (aile bireyleri, işyeri çalışanları, okul arkadaşları gibi) reçete yazdırarak hepatit B aşısı yaptırmaları sağlanmıştır. Konu ile ilgili olarak yayımlanan 21.06.2000 tarih ve 8942 sayılı genelgede ise, 1998

Tablo 1. Hepatit B aşılama takvimi
(04.06.1998 tarih ve 6856 No'lu genelge; 21.06.2000 tarih ve 8942 No'lu genelge)

Seçenekler	Dozlar	Dönemler
1. Seçenek (Rutin immünizasyon)	1. doz	3. ay
	2. doz	4. ay
	3. doz	9. ay
2. Seçenek (HBsAg + anneden doğan bebeklerde ilk doz HB Ig ile beraber)	1. doz	0. ay
	2. doz	1. ay
	3. doz	9. ay
3. Seçenek (bebek 3 aydan büyük ise)	1. doz	Bebek geldiği zaman
	2. doz	1. dozdan 1 ay sonra
	3. doz	2. dozdan 5 ay sonra

yılından beri rutin kullanıma giren ve riskli gruplara da uygulanan hepatit B aşısının 2000 yılından itibaren bütçe uygulama talimatından çıkartıldığı; o güne dek, riskli gruplar tanımlamasına giren ve sosyal güvencesi olanlara reçete edilerek, uygulanması ve aşının maliyetinin (bütçe uygulama talimatında yer aldığı şekliyle) kişilerin kurumlarınca ödenmesi işlemine son verildiği; bundan böyle risk gruplarına yapılacak aşıların, rutin olarak İl Sağlık Müdürlüklerine yollanan aşılar ile ücretsiz olarak uygulanacağı belirtilmiştir. Ancak bu genelge birçok sağlık kurumunda farklı değerlendirilmiş ve artık sağlık çalışanlarına kullanılacak hepatit B aşısı giderlerinin kurumlarınca karşılanmayacağı gibi algılanarak eleştiri almış ve yazılı basında konu ile ilgili haberler çıkmıştır. Durumun aydınlatılması için 31.07.2000 tarih ve 10867 sayılı genelge ile, kararın yanlış değerlendirildiği; 1998 yılında başlanan yaygın aşılama döneminde bütçe yetersizliği nedeniyle Bakanlığın yeterli aşı alımı yapamadığı ve 2000 yılına kadar risk gruplarındaki kişilere uygulanan aşı giderlerinin kurumlarınca ödenmesi yoluna gidildiği; ancak 2000 yılında yeterli aşı temin edilerek, tüm Sağlık Ocaklarına dağıtıldığı; hekimin uygun görerek reçetelendirmesi sonucu risk altındaki kişilerin ücretsiz aşılanabilecekleri ve bu nedenle de hepatit B aşısının 2000 yılından itibaren bütçe uygulama talimatından çı-

kartıldığı belirtilmiştir. Bu dönemde hepatit B aşısının üç dozu Bakanlık tarafından 2000 yılı için yaklaşık 0.4 \$'a mal edilip sağlık kurumlarında ücretsiz uygulanırken, reçete edildikten sonra piyasadan alınan hepatit B aşısının devlet bütçesine üç dozluk maliyeti yaklaşık 22.6 \$ olarak hesaplanmıştır. Bakanlık yetkilileri, bu durumun özellikle aşı üreten firmalarca düzenlenen ve bazıları gereksiz toplu aşılama kampanyalarının devlet bütçesine getirdiği yüksek giderden kurtulmak amacıyla gerçekleştirildiğini belirtmişlerdir. Aynı genelgede, yeni doğanların aşılanmasına pratiklik kazandırması açısından, hepatit B aşısının, 3., 4. ve 9. aylarda kullanımı önerilmiştir.

Tüm bu gelişmelere karşın, genişletilmiş bağışıklama programı (GBP) kapsamına alınan hepatit B aşılaması ile ilgili olarak düzeltilmesi gereken iki husus bulunmaktadır: a) Konu ile ilgili olarak, Sağlık Bakanlığı'nın ilk iki genelgesinde, yenidoğanlara uygulanacak hepatit B aşılaması için üç seçenek önerilmiş; sağlık kuruluşları dışında gerçekleşen doğumlar göz önüne alınarak, aşı takviminde 3., 4. ve 9. ayda aşının uygulanması özendirmiştir. Nitekim konu ile ilgili yurtdışı yayınlarda, ülkemizdeki aşı stratejisi süt çocuğu (Infant) aşılaması şeklinde yer almaktadır (19). Bu durum, pratik açıdan kolaylık sağlar gibi görünse de, enfekte anneden doğacak bebeklerin ilk 24 saat için-

de aşılanmaları gerektiğinden, bir yılda gerçekleşen doğum sayısı ve toplumdaki HBsAg pozitifliği göz önüne alındığında, 45 000-75 000 yenidoğanın (3. ayda aşılanmış olsalar bile) enfekte olacakları anlaşılmaktadır.

Bu nedenle, tüm yenidoğanların aşılanmasının, uygulayıcılara seçenek bırakmadan, doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Nitekim Sağlık Bakanlığı-Aşı Danışma Kurulu'nun önerileri doğrultusunda 13 Ocak 2003 tarihinde yapılan toplantıda, hepatit B infant aşılanmasının 0., 2. ve 9 aylarda uygulanması şeklinde değişikliğe gidilmesi kararlaştırılmıştır. Ayrıca bu değişikliğin uygulanabilirliğini sağlamak için doğumdan hemen sonra, doğumun gerçekleştirildiği kurumda ilk doz hepatit B aşısının yapılması, aşı kartının düzenlenmesi ve ilgili personelin ebeveynlere bilgi verip bağlı olduğu sağlık ocağına yönlendirmesinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Aynı toplantıda, hepatit B öncelikli risk grupları olarak belirlenen risk gruplarının ülkemiz koşulları göz önüne alınarak tekrar değerlendirilmesi kabul edilmiştir; b) Hepatit B'ye karşı başlatılan savaşım da başarılı olunması için sadece yenidoğanların aşılanması yeterli değildir. Bu nedenle uygulamada değiştirilmesi gereken bir diğer nokta, yenidoğanların aşılanmasına ilave olarak, programa adolesan çağı çocukların eklenmesi konusudur. Bu tip bir uygulama için, Sağlık Bakanlığı'nın gerekli kaynakları sağlayarak, ortaöğrenim çağındaki ço-

cukların rutin aşılanmasını başlatması gerekli ve doğru bir karar olacaktır.

1999-2000 yılları arasında geçen süreçte, ülkemizdeki hepatit B aşılanmasının, her üç doz için ayrı ayrı uygulanma yüzdeleri, Tablo 2'de kıyaslamalı olarak gösterilmiştir; buna göre 2004 yılında 3. doz aşının uygulanma oranı %72 olup, özellikle Doğu illerindeki kullanımda yeterli düzeye erişilememiştir.

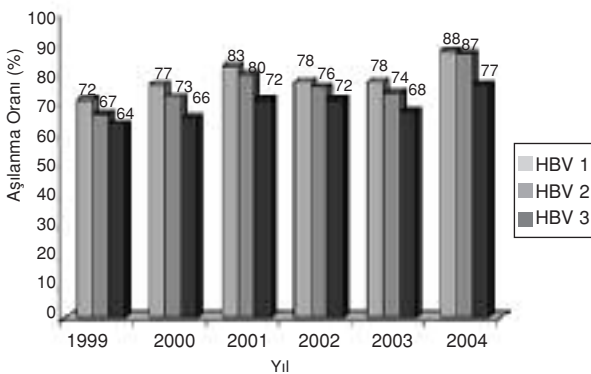
Hepatit B aşısı – Son söz

Kullanıma girmesinin üzerinden 20 yılı aşkın bir süre geçen hepatit B aşısı ile ilgili olarak birçok açıdan tartışmaların sürdüğünü görüyoruz. Aşının yararını ve gerekliliğini günümüzde hâlâ tartışanların yanı sıra, hepatit B aşısına karşı çıkanlar; rapel doz ya da aşı öncesi/sonrası taramaları gündeme getirenler bulunmaktadır. Bu konuda, DSÖ'nün sık sık güncellenen uyarıları izlenerek en yeni yaklaşımları yakından takip etmek olasıdır. Günümüzde daha güçlü immünojeniteye sahip aşılarda eldesi için çalışmalar yapılmaktadır; örneğin maya/memeli hücrelerinde eksprese ettirilecek Pre-S antijenleri, DNA aşuları, HBcAg epitoplarını da içerecek oral aşı formatları, sentetik ya da anti-idiotipik aşılarda yeni arayışlar, hepatit B aşılanması konusunda en gelecek vaat eden örneklerdir (56).

Kaynaklar

1. Alter M J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:S64-S9.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology: disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatitis*. 2004;11:97-107.
3. Mıstık R. Yetişkin akut viral hepatit B (AVHB) de bulaş yolları. *Viral Hepatit Derg* 1995;1:20-4.
4. Grosheide P, Van Damme P. Prevention and control of hepatitis B in the community. WHO-Communicable Diseases series No.1; VHPB, Edegem, 1996.
5. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu-Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu. "Viral Hepatit 94, Ed: K Kılıçturgay" kitabında, Tayt Ofset, İstanbul; 1994:15-37.
6. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. "Viral Hepatit 2003, Eds: E Tekeli, İ Balık" kitabında, Karakter Color A.Ş. İstanbul; 2003: 9-55.

Tablo 2. 1999-2004 döneminde 3 doz hepatit B aşısı uygulanma oranları



7. Değertekin H. Türkiye’de HBV epidemiyoloji ve bulaş yolları. “Hepatit B-Ulusal Uzlaşma Toplantı metinleri. Eds: Y Çakaloğlu, A Ökten” kitabında, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul; 2003:99-109.
8. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisi. “Hepatit B-Ulusal Uzlaşma Toplantı metinleri. Eds: Y Çakaloğlu, A Ökten” kitabında, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul; 2003:1-10.
9. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis, type B (MS-2 strain): studies on active immunization. *JAMA* 1971;217:41-5.
10. McAleer WJ, Buynack EB, Naigetter RZ et al. Human hepatitis-B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984;307:178-80.
11. Bonanni P. Implementation in Italy of a universal vaccination programme against hepatitis B. *Vaccine* 1995;13 (Suppl. 1):S68-71.
12. Mele A, Stroffolini T, Zanetti AR. Hepatitis B in Italy: Where we are ten years after the introduction of mass vaccination. *J Med Virol* 2002;67:440-3.
13. Bonanni P, Pesavento G, Bechini A et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003;21:685-91.
14. Chang M-H, Cher C-J, Lai M-S et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
15. Lin HH, Wang L-Y, Hu C-T et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003;69:471-4.
16. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia hepatitis intervention study. *J Med Virol* 2002;67:444-6.
17. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13 (Suppl 1):S47-9.
18. Kao J-H, Chen D-S. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
19. Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by Universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002;67:433-9.
20. Kane MA, Brooks A. New immunization initiatives and progress toward the global control of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:465-9.
21. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-9.
22. Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999;30:1312-7.
23. Purcell RH. Hepatitis B virus mutants and efficacy of vaccination. *Lancet* 2000;356: 769-70.
24. Basuni A A, Butterworth L, Cooksley G, Locarnini S, Carman W F. Prevalence of HBsAg mutants and impact of hepatitis B infant immunisation in four Pasific Island countries. *Vaccine* 2004;22:2791-9.
25. François G, Kew M, Van Damme P, Mphahlele MJ, Meheus A. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? *Vaccine* 2001;10:3789-815.
26. Borhoeffler J, Kohl K, Chen R et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002;21:298-302.
27. Kane M. Absence d’arguments en faveur d’une relation entre la sclerose en plaques et la vaccination contre l’hépatite B. *Virologie* 1997;1:363-4.
28. Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999;17:2473-5.
29. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S and The Vaccines in multiple sclerosis study group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.
30. Neau D, Bonnet F, Michaud M et al. Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases. *Scand J Infect Dis* 1998;30:115-8.
31. Dockerty JD, Skegg DCG, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DMO, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukemia. *Br J Cancer* 1999;80: 1483-9.
32. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001;107:1147-54.
33. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360:1737-41.
34. Knezevic I, Griffiths E, Reigel F, Dobbelaer R. Thiomersal in vaccines: a regulatory perspective – WHO Consultation, Geneva, 15-16 April 2002. *Vaccine* 2004; 22:1836-41.
35. Piyasirisilp S, Hemachudha T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002;15:333-8.
36. Lacson AG, D’Cruz CA, Gilbert-Barness E, Sharer L, Jacibto S, Cue R. Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:151-8.
37. Averbhoff F, Mahoney F, Coleman P et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines-Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998;15:1-8.
38. Chang M-H. Poor response to HBV vaccination and strategies to enhance immunogenicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S131-S2.
39. Egemen A, Akşit S, Kurugöl Z, Erensoy S, Bilgiç A, Akıllı M. Low-dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children. *Vaccine* 1998;16:1511-5.
40. Elavia AJ, Marfatia SP, Banker DD. Immunization of hospital personel with low-dose intradermal hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994;12:87-90.

41. Grosheide P, Van Damme P. Prevention and control of hepatitis B in the community. WHO-VHPB: Communicable Diseases Series No 1; Viral Hepatitis Prevention Board Secretariat, Edegem-Belçika, 1996.
42. Heijink RA, Schneeberger PM, Postma B, Crombach W. Anti-HBs levels after hepatitis B immunisation depend on test reagents: routinely determined 10 and 100IU/l seroprotection levels unreliable. *Vaccine* 2002;20:2899-905.
43. Kane M, Banatvala J, Da Villa G et al (European Consensus group on hepatitis B immunity). Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
44. Boland GJ, De Gast GC, Italiender E, vander Reijden J, Van Hattum L. Long-term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Hepatology* 1995;22:325.
45. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population: results of a 10 year study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
46. Wu J S, Hwang L-Y, Goodman K J. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999;179:1319-25.
47. Hieu NT, Kim K-H, 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.
48. Poirriez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2002;20:1696-9.
49. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002;20:2579-84.
50. Heron LG, Chant KG, Jalaludin BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine* 2002;20:3472-6.
51. Milne A, West DJ, Chinh DV, Moyes CD, Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBsAg in newborn Vietnamese infants. *J Med Virol* 2002;67: 327-33.
52. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunisation: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econom* 2001;10: 751-74.
53. Alter MJ, Halden SC, Mangolis HS et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218-22.
54. Dawson AJ. An ethical argument in favour of routine hepatitis B vaccination in very low-incidence countries. *Lancet Infect Dis* 2005;5:120-5.
55. Chauwin P, Ekra D, Plotkin SA. The cost of not implementing routine neonates immunization programmes in HBsAg high prevalence countries. *Vaccine* 2002;20:2848-50.
56. Shouval D. Hepatitis B vaccines, *J Hepatol* 2003;39:S70-6.