

## HEPATİT B VİRÜS AŞILARI

Kemalettin AYDIN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
TRABZON  
kemalettinaydin@yahoo.com

### ÖZET

*Hepatit B infeksiyonları aşı ile önlenbilir infeksiyonlardır. Risk gruplarının ve tüm toplumun aşılmasının yararı bir gerçektir. Hepatit B virüs aşısının yaygın kullanımı infeksiyon insidansını azaltır. Aşılama programına tam uyanların daha sonra rapel doz yaptırmasına gerek yoktur.*

**Anahtar sözcükler:** aşı, hepatit B aşısı

### SUMMARY

#### Hepatit B Virus Vaccines

*The most important ways of preventing hepatitis B infection is vaccination. All individuals and especially persons with high risk of infection should be vaccinated. Widespread use of hepatitis B virus vaccine has reduced the incidence of infection. After receiving primary vaccine doses, rapel dose is unnecessary.*

**Keywords:** hepatitis B vaccine, vaccine

Neden olduğu akut infeksiyöz tablonun yanında, kronik karaciğer hastalığı ve kanser gibi komplikasyonlar nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte aşı ile korunma sağlanabilen infeksiyon etkenlerinden birisi de hepatit B virüsüdür. Tüm dünyada hepatit B aşılmasının rutin çocukluk immunizasyonu içerisinde yer almasının, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmesi sonucunda çeşitli immunizasyon stratejileri geliştirilmiştir.

#### Tarihçe ve etki mekanizması

Virüsler ve neden oldukları infeksiyonlar konusundaki gelişmelere paralel olarak, hepatit B virusunun (HBV) yapısının ve genomik organizasyonunun anlaşılmasından sonra güvenilir ve immünojenitesi yüksek HBV aşıları geliştirilmiştir. 30 yıla yakın bir süredir de HBV aşısı kullanılmaktadır<sup>(12,13)</sup>.

Mevcut HBV aşılarının hepsi hepatit B zarf proteinini içermektedir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) üç akraba zarf proteininden meydana gelmiştir. HBsAg filamentlerini içeren bir aşı her üç tip zarf antijen komponentine immün cevap meydana getirmektedir<sup>(14)</sup>.

Orijinal olarak HBV zarf proteinin serolojik olarak belirlenmiş *adw*, *adr*, *ayw* ve *ayr* olarak adlandırılan 4 majör subtipi vardır. Subtiplerin kodladığı en az yedi (A-G) genotip vardır. Antijenik spesifite bütün HBV subtiplerinde ortaktır. Aktif ya da pasif immunizasyonu takiben zarf proteinlerinde bazı mutantların varlığının tanımlanmasına rağmen, bir determinanta karşı oluşan antikorlar tüm subtiplere karşı koruyucu olmaktadır<sup>(14)</sup>.

HBsAg'ne karşı immün belleğin indüksiyonu ve anti-HBs antikorlarının oluşması HBV infeksiyonuna karşı uzun süreli koruma için esastır. Akut HBV infeksiyonunda vireminin kaybolmasını takiben serumda anti-HBs gelişir. Bu durum SHBs'ye humoral immün cevabı gösterir ve gelişmesi birkaç haftayı bulur. Aşılama veya HBsAg ile karşılaştıktan sonra oluşan antikor yanıtı iyi tanımlanmıştır. Doğal infeksiyonu takiben anti-HBs'den önce, ilk pre-S1 ve pre-S2 antikorları görülür, fakat hızla kaybolur. Anti-HBs antikorları HBsAg'nin bütün serotiplerine karşı olabilir veya subtip spesifik olabilir<sup>(3)</sup>.

İnfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/ml olduğunda mümkün-

dür. Üç doz aşılama sonrası bu düzeylerin çok üzerinde anti-HBs meydana gelmektedir.

Hepatit B aşısı konusundaki ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman ve ark.<sup>(12)</sup> tarafından yapılmıştır. 1970'li yıllarda HBsAg taşıyıcılarının serum örneklerinin bir dakika kadar kaynatılması ile hazırlanan inokulumun kısmen de olsa koruyucu olduğunun gösterilmesi ile başlayan aşı çalışmalarını takiben aşı, 1981 yılında ABD ve Fransa'da ticari olarak üretilmeye başlanmış ve lisans almıştır. Daha sonra benzer aşılar Kore ve Çin'de de üretilmiştir. **Birinci jenerasyon aşılar** olarak adlandırılan plazma aşılarının güvenilir ve etkili oldukları çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, tüm dünyada milyonlarca insana uygulanmıştır<sup>(11)</sup>.

Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesi ile 1980'li yılların ortalarında **ikinci jenerasyon aşılar** üretilmeye başlanmıştır. Bu aşılar, HBsAg ekspresyonu gerçekleştirilerek elde edilen ve canlı virus partikülü içermeyen aşılar. Ticari olarak geliştirilen iki rekombinant aşı Engerix-B (SmithKline Biologicals, Belgium) ve Recombivax/ HB-Vax II (Merck & Co., USA) aşılarıdır. Hepatit B aşısının bu yeni şeklinin güvenilir, immünojen ve koruyucu olduğunun gösterilmesinden sonra, ilk kez 1991 yılında İtalya'da universal aşılama programları uygulanmaya başlanmıştır<sup>(2,11)</sup>. 1990'lı yıllarda başlanan universal aşılama ile kronik taşıyıcılık ve buna bağlı gelişen komplikasyonlarda önemli oranda azalma sağlanmıştır ve bu anlamda yapılan maliyet-yarar analizleri de çok yararlı olarak değerlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1995 yılına dek taşıyıcılık oranının % 8'den az olduğu ülkelerde, 1997 yılından sonra ise tüm ülkeler-

de, rutin yenidoğan ve çocukluk dönemi aşılama önermiştir<sup>(9,11)</sup>. Ülkemizde de 1998 yılından beri hepatit B aşıları rutin çocukluk aşılama kapsamında uygulanmaktadır.

İkinci jenerasyon HBV aşılarının mükemmel etkinliğine rağmen, immünizasyon başarısız olabilir ve bu istenmeyen durum, saklama koşulları, uygulama hataları, ileri yaş, sigara kullanımı, obezite, renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı ve özellikle immünsüpresyon gibi bir çok faktöre bağlı olabilir. Erkeklerde serokonversiyon kadınlardan düşüktür. Diğer önemli faktör cevapsızlarda var olan genetik dirençtir. HBsAg ile immünizasyona cevapta antikor oluşumu, otozomal dominant olarak ekspres edilen HLA class II molekülleri tarafından kontrol edilir<sup>(1,8)</sup>.

181 klinik çalışmada gözden geçirilen 24277 kişide Engerix-B ve 8627 kişide Recombivax HB Vax II ile 0, 1 ve 6. ayda yapılan üç doz aşılama ile % 95.8 ve % 94.3 koruyuculuk (>10 mIU/ml) sağlanmıştır. Çocuklar ve adolesanlarda koruyuculuk oranları % 98'in üzerinde bulunmuştur. Hızlandırılmış aşılama şemalarında aşı aralarındaki süre kısa olduğu için antikor titresi düşük olabilir ve dört doz (0., 1., 2. ve 12. ay) daha etkilidir<sup>(4)</sup>.

Özetle serumdan elde edilen veya rekombinant HBV aşıları dünyanın her yerinde kullanılan, güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış aşılar. Mevcut aşılar immünojenik, etkin ve güvenilirdir. Bu aşılar tek başına veya hepatit A aşısı ve diğer çocukluk aşıları ile birlikte uygulanabilir. Dünya'da ve Türkiye'de kullanımda olan aşılar Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Dünyada mevcut olan hepatit B aşıları.**

Aşı tipi	Ticari ismi	Zarf antijeni	Doz
Plazma kökenli SHBs	Hepatavax-B (Merck&Co., ABD)	SHBs	HBsAg, 5-40 µg/doz
	Hevac B (Pasteur)	SHBsAg (±MHBs)	HBsAg, 5-20 µg/doz
	KGC (Korea Green Cross)	SHBs	
Rekombinant maya kökenli aşılar	Recombivax HB (Merck&Co., ABD)	SHBs, HBsAg	HBsAg, 2.5-10 µg/doz
	Engerix-B (SmithKline, Belgium) (TÜRIYE)	SHBs, HBsAg	HBsAg, 10-20 µg/doz
	TGP 943 (Takeda Chem, Japan)	SHBs, MHBs, HBsAg	10 µg/doz
Rekombinant memeli hücre kökenli aşılar	Gen Hevac (Pasteur, France)	SHBs, MHBs	HBsAg+pre-S <sub>2</sub> , 20 µg/doz
	Bio-Hep-/Sci-B-Vac (Bio-Technology General, Israel)	SHBs, MHBs, LHBs	HBsAg, pre-S <sub>2</sub> , pre-S <sub>1</sub> 2.5-10 µg/doz
	AG-3 (Hepagene, Hepacare) (Medeva, UK, Evans, UK)	SHBs, MHBs, LHBs	HBsAg, pre-S <sub>2</sub> , pre-S <sub>1</sub> 10-20 µg/doz

**Tablo 2:** Türkiye’de mevcut aşular ve uygulama şemaları.

Ticari ismi	Doz	Şema
Engerix-B <sup>R</sup> pediatrik aşı	10 µg/0.5 ml	0, 1, 6. aylar (önerilen) 0, 1, 2, 12. aylar
Engerix-B <sup>R</sup> erişkin aşı	20 µg/ml	0, 1, 6. aylar (önerilen) 0, 1, 2, 12. aylar
Hepavax-gene	10 µg/0.5 ml (pediatrik) 20 µg/ml (erişkin)	0, 1, 6. aylar
Euvax-B	10 µg/ 0.5 ml (pediatrik) 20 µg/ml (erişkin)	0, 1, 6. aylar (önerilen) 0, 1, 2, 12. aylar
H-B-VaxII	5 µg/0.5 ml (pediatrik) 10 µg/ml (erişkin) 40 µg/ml (dializ hastaları)	0, 1, 6. aylar (önerilen) 0, 1, 2, 12. aylar
Gen Hevac-B <sup>R</sup>	20 µg/0.5 ml	0, 1, 6. aylar (önerilen) 0, 1, 2, 12. aylar

### HBV aşısı için endikasyonlar

HBV için risk altındaki bireyler ve yüksek endemik bölgelerde yaşayan herkesin HBV enfeksiyonu açısından temas öncesi aşılama tartışmasız olarak kabul edilmektedir (Tablo 3). Ayrıca, temas sonrası bulaşın önlenmesi açısından da, perinatal geçiş olasılığı olanlara, deri ve mukozaya kaza ile bulaş olanlara ve bulaş riski olan cinsel temas sonrası da HBV aşısı önerilmektedir.

### Kontrendikasyon ve yan etkileri

Aşının herhangi bir komponentine (maya gibi) allerji varsa kontrendikedir. Ateşle seyreden akut hastalıklarda aşı uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Hepatit B aşuları genellikle tolerasyonu iyi olan aşılardır. En sık bildirilen yan etki enjeksiyon yerinde ağrı (% 22) ve halsizlik (% 14)’dir. Diğer reaksiyonlar görülme insidansına göre sınıflandırıldığında; insidansı % 1-10 arasında olan yan etkiler: ateş (>37.5°C), baş ağrısı, kulak çınlaması, enjeksiyon yerinde endürasyon, eritem, şişlik; insidansı % 1 altında olan yan etkiler: üşüme, titreme, ürperme, halsizlik, hipotansiyon, influenza benzeri semptomlar, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, konstipasyon, lenfadenopati, kollarda, omuz ve boyunda ağrı ve sertlik, artralji, miyalji, sırt ağrısı, döküntü, ürtiker, peteşi, kaşıntı, somnolans, uykusuzluk, ajitasyon ve enjeksiyon yerinde ağrı, kaşıntı, ekimozdur<sup>(10)</sup>.

**Tablo 3:** Erişkinlerde hepatit B enfeksiyonu için risk teşkil eden durumlar.

1. Sağlık çalışanları
2. Aile bireyleri arasında HBsAg pozitifliği olanlar
3. Cinsel partneri HBsAg pozitif olanlar veya altı ay içinde birden fazla cinsel partneri olan kişiler
4. Hepatit B bulaşı bakımından yüksek riskli olan ülkelere seyahat edenler
5. IV ilaç bağımlıları
6. Hemodiyaliz hastaları
7. Kan ürünleri kullanan hastalar
8. Kronik hepatit C hastaları
9. Kan ve kan ürünlerine temas riski yüksek olduğu için itfaiyeci ve polisler
10. Zihinsel özürlülerin bakımevlerinde bulunan hasta ve çalışanlar
11. Mahkumlar

### Uygulama şekli ve doz

Dünya Sağlık Örgütü hepatit B aşısının sadece kas içi (deltoid) yoldan kullanımını önermekte, diğer yollardan yapılan aşılamalarda oluşacak bağışık yanıtın kalitesini uygun bulmamakta<sup>(5,7)</sup>, üniversal program uyarınca aşılama çocuklar ve gençler için rapel doza gerek olmadığını, buna karşın hemodiyaliz hastaları gibi immun sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış özel gruplarda antikorlar kaybolduğunda rapel doz kullanımına başvurulmasını önermektedir<sup>(6)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H: Immunogenicity of hepatitis B vaccines- Implications for person at occupational risk of hepatitis B virus infection, Am J Prev Med 1998;15(1):1-8.
2. Bonanni P: Implementation in Italy of universal vaccination programme against hepatitis B, Vaccine 1995;13(Suppl 1):68-71.
3. Budkowska A, Dubreuil P, Maillard P, Poynard T, Pillot J: A biphasic pattern of anti-pre S response in acute hepatitis B virus infection, Hepatology 1990;12(6):1271-7.
4. Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre F, Watson V: Hepatitis B vaccine: assessment of the seropositive efficacy of two recombinant DNA vaccines, Clin Ther 2001;23(3):392-403.
5. Egemen A, Aksit S, Kurugol Z, Erensoy S, Bilgili A, Akilli M: Low-dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children, Vaccine 1998;16(16):1511-5.
6. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity:

- Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355(9203):561-5.
7. 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-Belgium (1996).
  8. Hasman H, Baykam N, Dokuzoğuz B, Erdoğan H, Türkmen A: Hepatit B aşısına yanıtız olgularda risk faktörlerinin değeriendirilmesi, *Viral Hepatit Derg* 2001;7(1):238-41.
  9. Kane M: Global programme for control of hepatitis B infection, *Vaccine* 1995;13(Suppl 1):47-9.
  10. Kaygusuz S, Köksal İ: Rekombinant B aşısına bağılı bir konvülzyon olgusu ve bu aşılarn yan etkileri, *Viral Hepatit Derg* 2000;6(3):152-9.
  11. Köksal İ: Hepatit B aşıları, "Usluer G, Leblebicioğlu H, Ünal S (eds): Aşılama ve Profilaksi El Kitabı"nda s.133-48, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2005).
  12. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis type B (MS-2 strain): studies on active immunization, *JAMA* 1971;217(1):41-5.
  13. McAleer WJ, Buynack EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR: Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast, *Nature* 1984;307(5947):178-80.
  14. Shouval D: Hepatitis B vaccine, *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):70-6.