



HEPATİT B

AŞILAMADA GÜNCEL DURUM

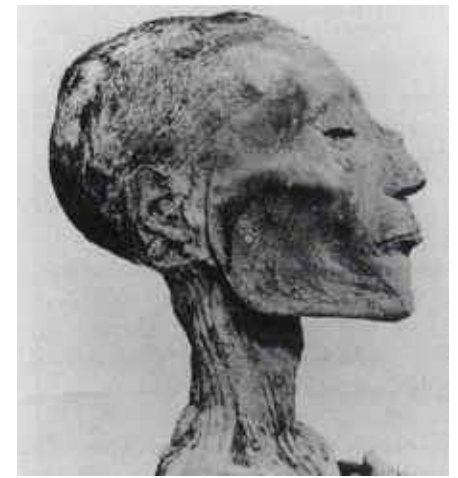
Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

- Tarihte aşı kullanımı,
M.Ö. 590 yılında Çin'de
Sung Hanedanı döneminde

- "Çiçek" ciltteki iltihaplı
madde burnuna verilmiş



V. Ramses



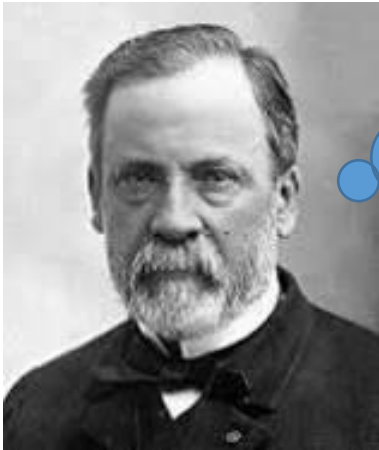
Ali Maow Maalin/Somali

İnfeksiyon hastalıklarından korunmada;

➤ Sanitasyon ve immünizasyon

When meditating over a
disease,
I never think of finding a
remedy for it, but, instead,
a means of preventing it.

Louis Pasteur
(1822-1895)



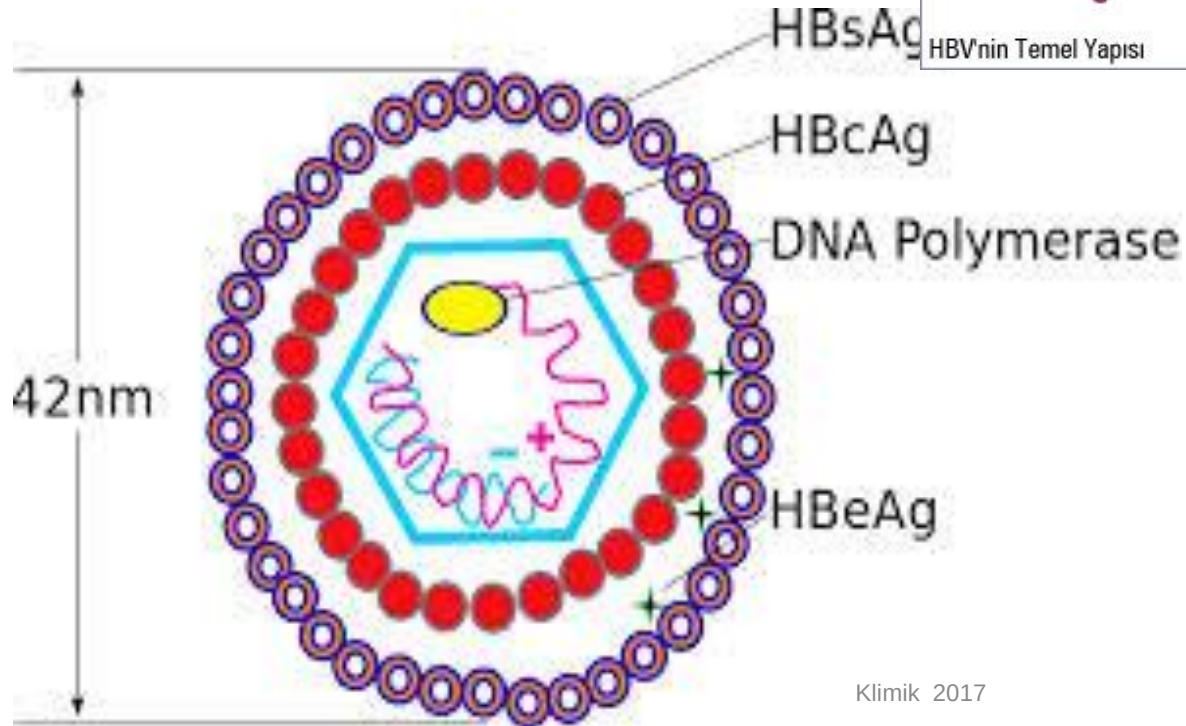
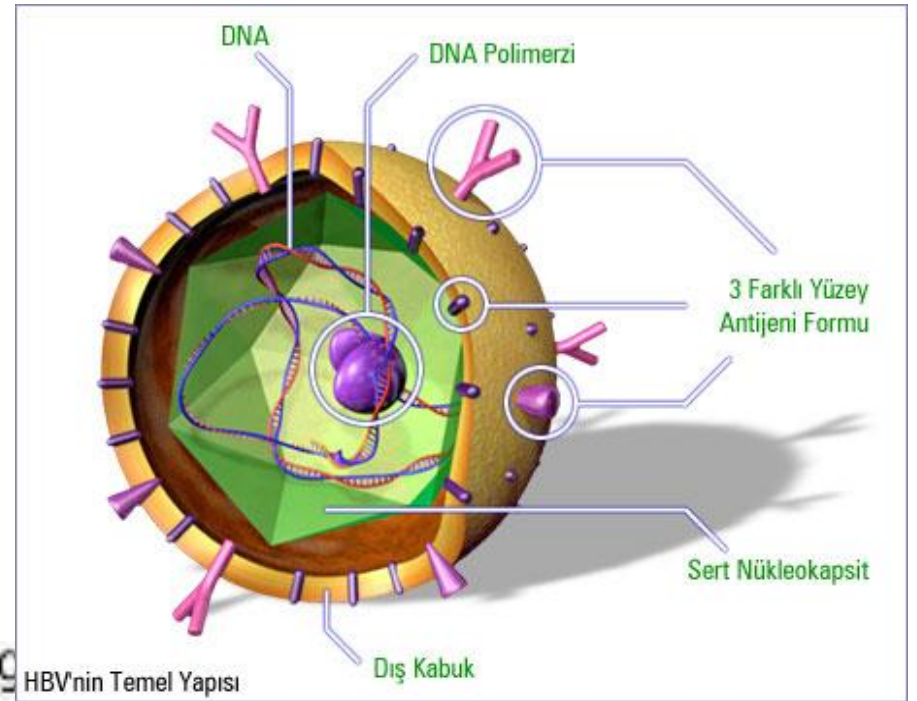


*Baron Jean L. Alibert
1820'de
Fransa'da çiçek aşısı
uygularken...*



*Dr. Jonas Salk ve Polio Aşısının Keşfi (1955)
"There is no patent. Could you patent the sun?"*

Hepatit B virusu

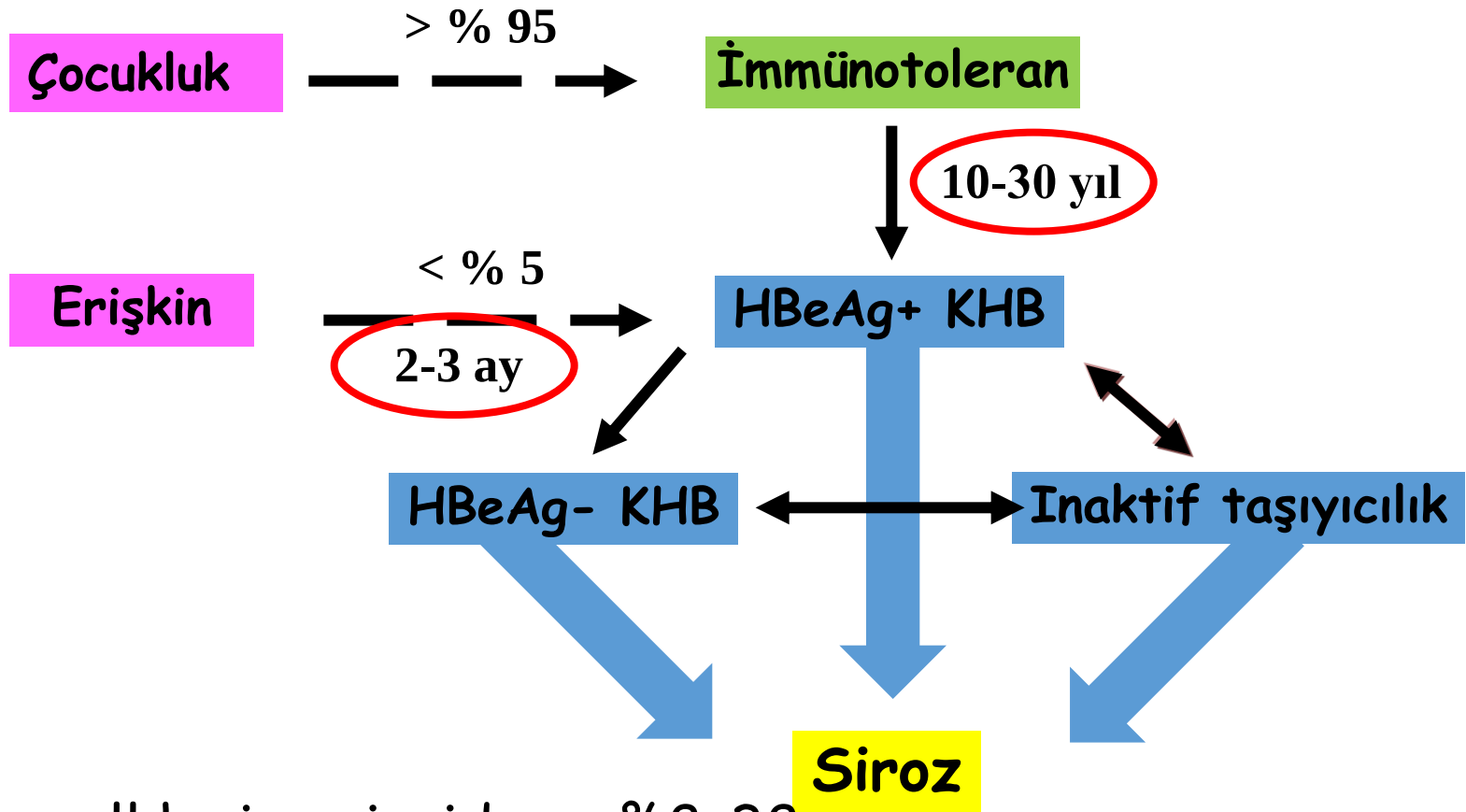


HBV salgın-1900'lü yıllar...



- Ortak enjektör kullanımı
- Salvarsan-Sifiliz tedavi

HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri



Beş yıllık siroz insidansı %8-38
Sirotik hastaların % 10-17'si HSK

HEPATİT B'den KORUNMA

- Hepatit B aşısı
- İmmünoglobülin profilaksisi



Hepatit B aşısı; Öykü...

- 1965=> Avustralya antijeni keşfi
- 1973=> Şempanzelerde HBV infeksiyonu tanımlanması
- 1981=> Plazma derivesi HBV aşısı lisans aldı
- 1986=> Rekombinant HBV aşısı lisans aldı
- 1991=> Üniuersal infant aşılamaşı başlatıldı
- 1996=> Üniuersal adölesan aşılamaşı başlatıldı

Aşı tipleri;

1. 1981→ Plazma derivesi aşı;

- ❖ ABD lisans aldı
- ❖ Kronik infekte kişilerin 22-nm HBsAg partikül derivesi
- ❖ Aşı etkili
- ❖ Ancak **HBV** ve **HIV** gibi kan yoluyla bulaşan patojen geçişi açısından riskli!!!
- ❖ Aşı 1992'de kaldırıldı

Aşı tipleri;

2. Maya derivesi /rekombinant aşı;

- ❖ HBsAg geni taşıyan plazmidin mayada üretimi (*Saccharomyces cerevisiae*)
- ❖ Pre-S bölgesi Ag yok
- ❖ Aşıda HBsAg aliminyum hidroksid ; adjuvant
- ❖ Rekombinant aşılar; Tiomerosal (organik Hg)

(Recombivax HB and Engerix-B)®

Aşı tipleri;

3. Memeli hücre derivesi /rekombinant aşı;

- ❖ S Ag taşır
- ❖ Ek olarak pre-S1 ve pre-S2 bölgesi

4. Nasal aşı;

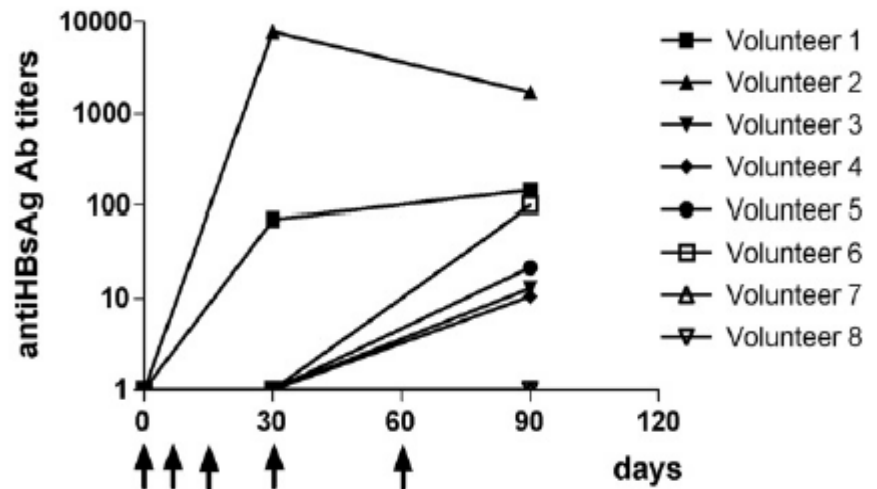
- HBsAg ile HBcAg içermekte
- Her burun deliğine 125 ml
- 5 doz → 0, 7, 15, 30 ve 60. günler

Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens

IJID. 2007; 11: 394-01

Arístides Aguilar Betancourt^{a,*}, C.A. González Delgado^b, Z. Cinza Estévez^a

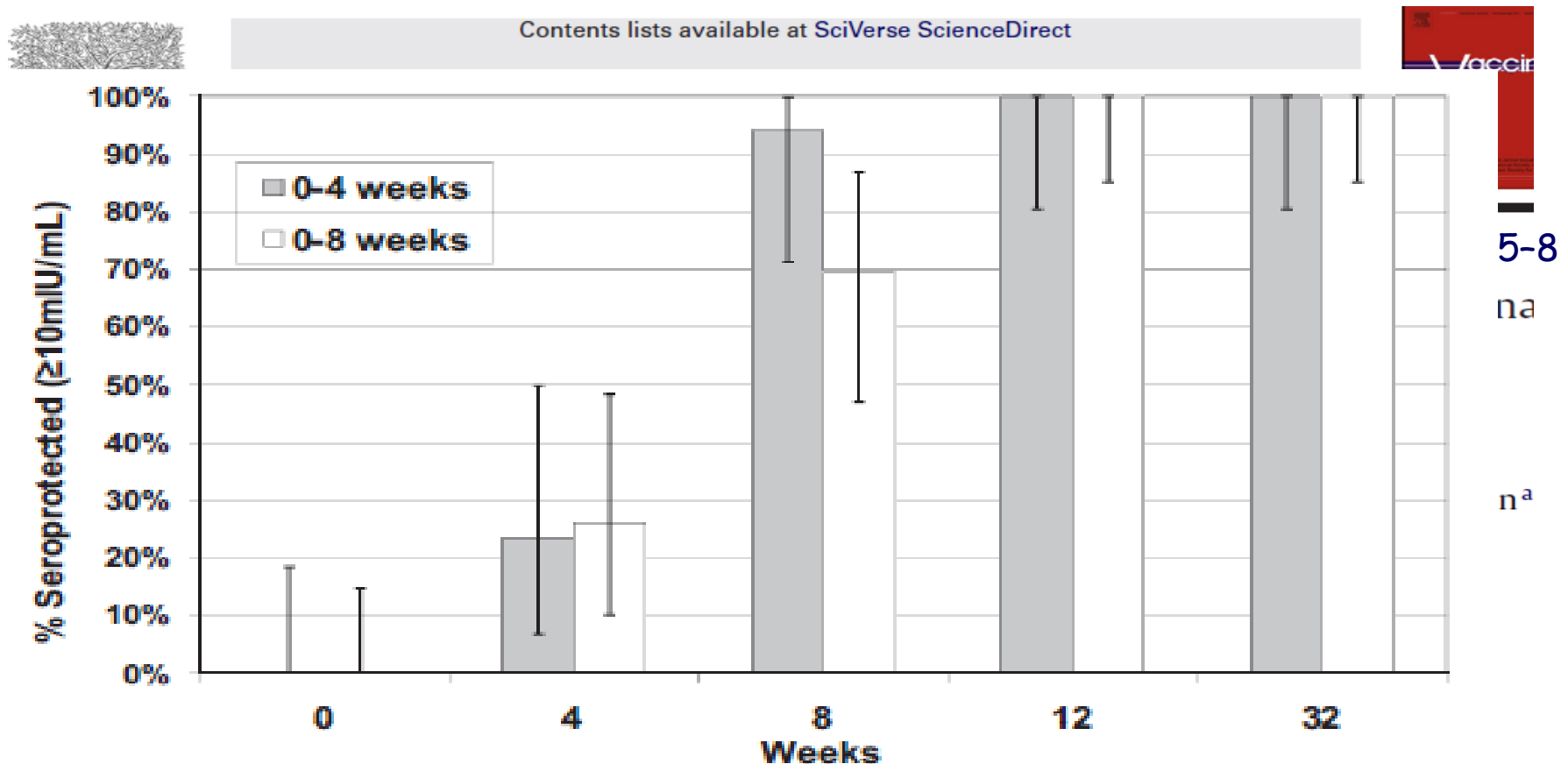
Nasal aşı
HBsAg ile HBcAg içermekte



Sonuç: Aşıyla anti-HBc serokonversiyon %100
anti-HBs > 10 IU/l %75 (90.gün)

Aşı tipleri;

5. **HEPLISAV**; HBsAg içeren yeni aşı => Adjuvan olarak "immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide" (**HBV-ISS**)



Hepatit B Aşısı

- ✓ Temas öncesi aşı uygulaması
 - ✓ Temas sonrası koruyucu aşı uygulaması
- *Kuşkulu bir viral hepatit B kaynağıyla temas sonrası



Aşılama önerilenler

- Doğumda başlamak üzere tüm bebekler
- Önceden aşılanmamış olan ve 19 yaşın altında olanlar
- HBsAg (+) kişilerin HBV'ye duyarlı cinsel partnerleri, aile bireyleri
- Uzun süreli tek eşli yaşam sürdürmeyen cinsel aktif kişiler
- Cinsel ilişkiyle geçen hastalıklarla ilgili tetkik veya tedavi gören kişiler
- Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler
- İV ilaç bağımlıları

Aşılama önerilenler

- Kan ve vücut sıvılarıyla temas riski olan sağlık çalışanı
- Periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulananlar veya son dönem böbrek hastalığı olanlar
- Bedensel veya zihinsel engelliler ve bu kişilerin bulunduğu yerdeki kişiler ve personel
- HBV enfeksiyonu açısından orta veya yüksek endemik bölgelere seyahat edenler
- Kronik karaciğer hastaları
- HIV ile enfekte kişiler
- Yakın aile bireylerinde hepatit B taşıyıcılığı/siroz/karaciğer kanseri olanlar

Kim DK, ACIP. MMWR. 2017;66:136-8.

Aşılama önerilenler

- Mesleki risk olan kişiler
- Seks işçisi kadınlar
- Pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar gibi belli kan ürünleri alıcıları
- Taşıyıcılarla evde yakın temaslı veya cinsel yolla temasta olanlar
- Yüksek HBV endemisi olan ülkelere evlat edinenler
- HBV taşıyıcılarıyla diğer temaslar
- Yüksek endemisi olan toplumlar
- Uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar

Kim DK, ACIP. MMWR. 2017;66:136-8.

Aşılama önerilenler

Ekim 2011 itibaren

- Tip 1 ve tip 2 diyabet* hastaları
- Daha önce aşılanmamış 19-59 yaş arası kişiler
- Yaş >60 ve HBV'ye duyarlı olanlar

**Aşılanmak isteyen
herkese....**

Kim DK, ACIP. MMWR. 2017;66:136-8.

Temas Öncesi Hepatit B Aşısı

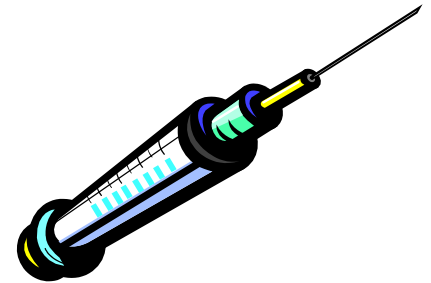
Aşı genel olarak her yaş grubuna

- **3 Doz** uygulama şeması

0, 1, 6. aylarda

- **4 Doz** uygulama şeması

0, 1, 2, 12. aylarda



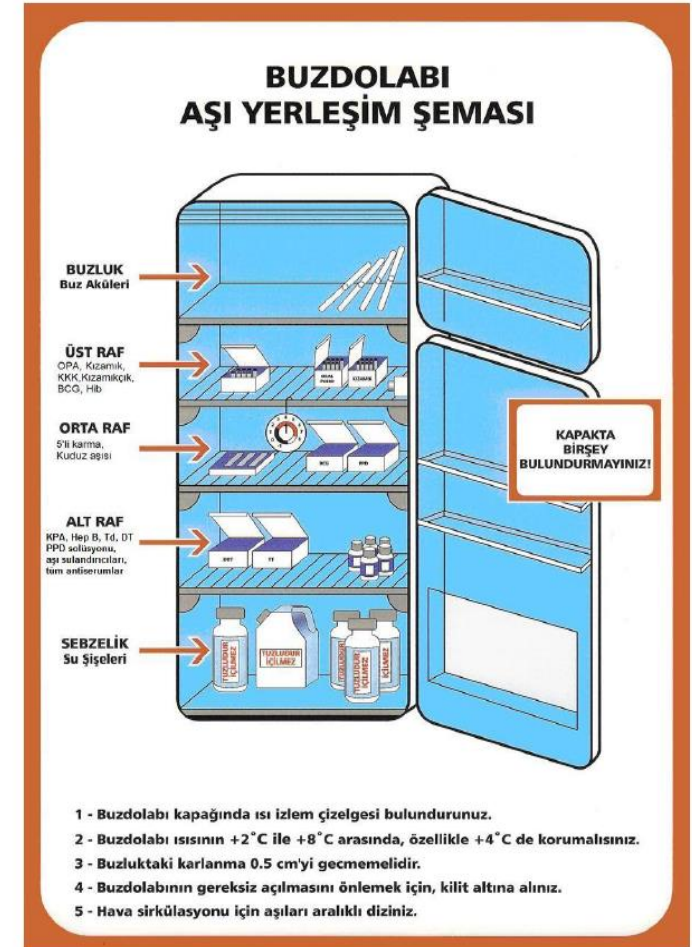
Kim DK, ACIP. MMWR. 2017;66:136-8.

HEPATITIS B VACCINES	AGE	DOSE	VOLUME	SCHEDULE
Engerix-B	<20 yr	10 µg	10 µg/0.5 mL	Infants [†] : birth, 1-4, 6-18 mo Older children: 0, 1-2, 4 mo
	>20 yr	20 µg	20 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Diabetes 19-59 yr [¶]	20 µg	20 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Dialysis and other immunocompromised	40 µg	2-20 µg/1 mL doses	0, 1, 2, 6 mo
Recombivax HB	<20 yr	5 µg	5 µg/0.5 mL	Infants [†] : birth, 1-4, 6-18 mo Older children: 0, 1-2, 4 mo
	11-15 yr	10 µg	10 µg/1 mL	0, 4-6 mo
	>20 yr	10 µg	10 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Diabetes 19-59 yr [¶]	10 µg	10 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Dialysis and other immunocompromised	40 µg [‡]	40 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
COMBINATION VACCINES	AGE [§]	ANTIGEN	VOLUME	SCHEDULE
Comvax	6 wk-4 yr	PedvaxHIB and Recombivax	0.5 mL	2, 4, 12-15 mo
Pediarix	6 wk-6 yr	Engerix-B, Infanrix (DTaP), and IPV	0.5 mL	2, 4, 6 mo
Twinrix	>18 yr	Havrix (HAV) and Engerix-B (20 µg)	1 mL	0, 1, 6 mo

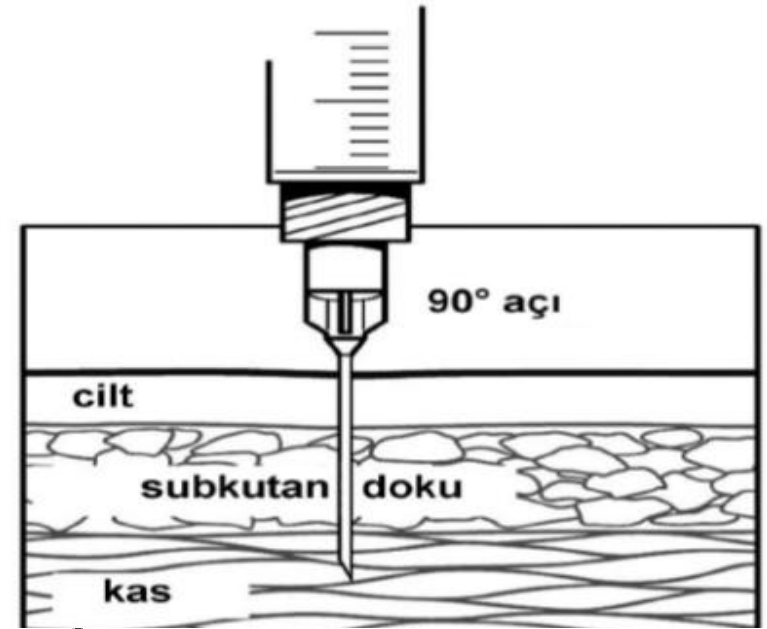
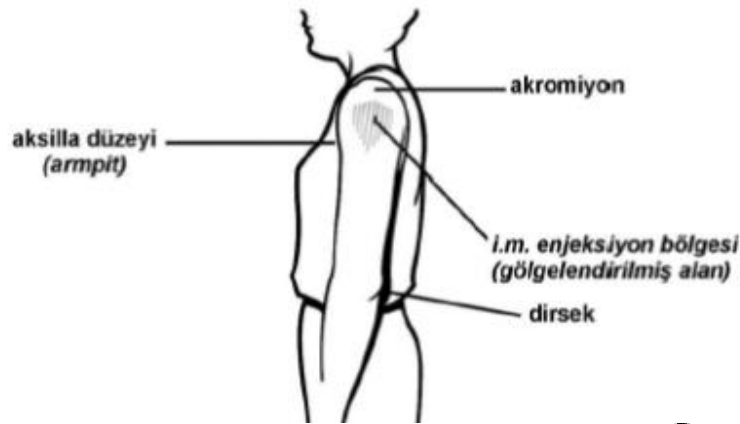
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a4.htm>

Aşının depolanması/saklanması

- Hepatit B aşıları buzdolabında 2-8°C saklanmalı
- Dondurulmamalı
- Dondurma aşının etkinliğini azaltır



Aşı uygulama hataları



Dose	Infants [†]	Teens and Adults [§]
1	16% - 40%	20% - 30%
2	80% - 95%	75% - 80%
3	98% - 100%	90% - 95%

Aşı etkinliği

- Genel olarak serokonversiyon hızı => % 95
- Hemodiyaliz; % 50-60

Am J Kidney Dis. 1998;32: 1041-5.

- HIV pozitif; % 18-71

HIV Clin Trials. 2010;11: 332-9.

❖ Yeni bir aşı; (HBV-AS04) standard Engerix-B ile adjuvant 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A

❖ Avrupa'da diyaliz hastalarına lisanslı

❖ Yüksek doz (40 µg) önerilmiş

Kidney Int. 2005; 68:2298-303.

Aşılama öncesi serolojik test

- Aşının ve testin maliyeti ve kişinin yaşadığı yerdeki bağışıklık prevalansına göre değişir

Önerilenler:

1. HBsAg > %2 ülkelerde ve Afrika'da önerilmez!
İnfanlara rutin aşılama öncesinde önerilmez!
2. HBsAg pozitif kişilerle yaşayanlar
3. Homoseksüel erkekler
4. Damardan uyuşturucu bağımlısı olanlar
5. İmmünosüprese tedavi alacak olan hastalar

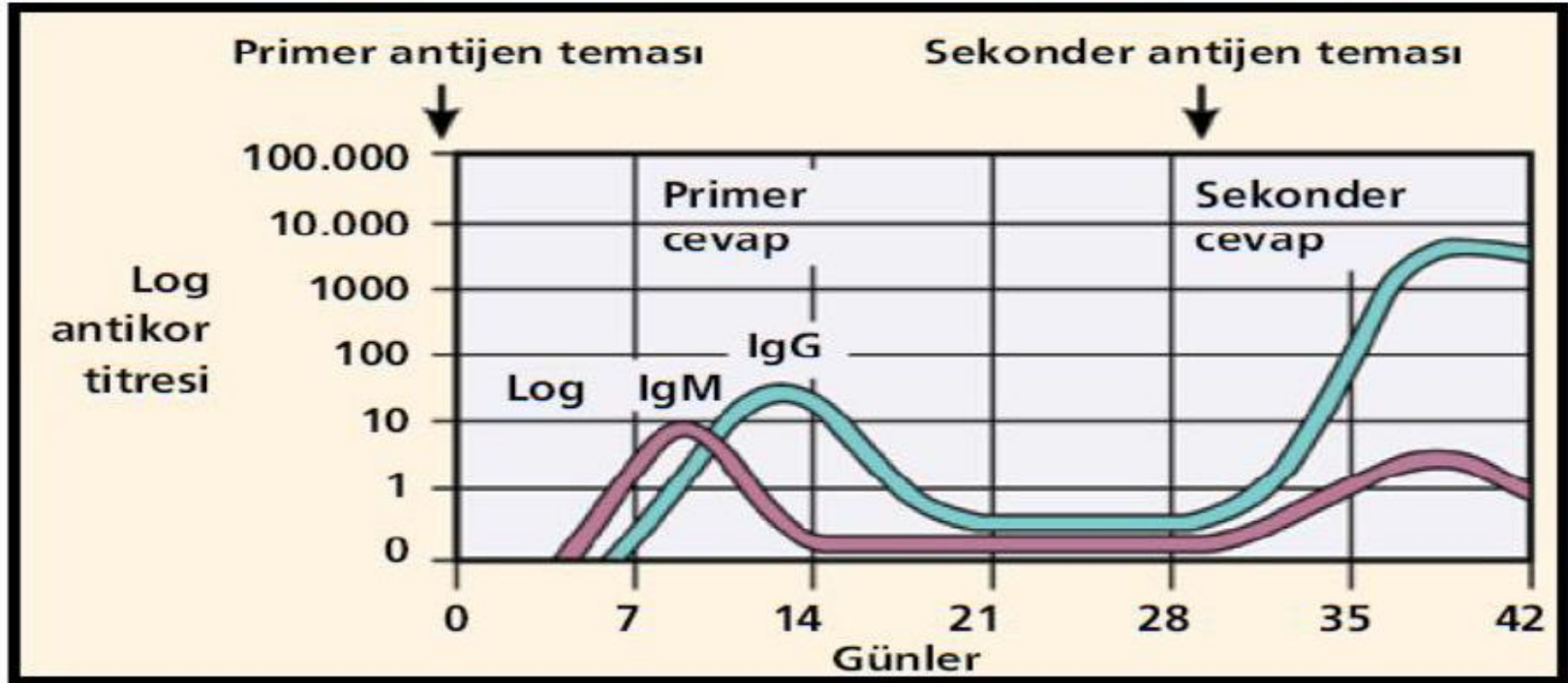
Aşılama sonrası serolojik test

Rutin aşılamadan sonra test yaptırılması önerilmemektedir

Önerilen durumlar:

1. Kronik hemodiyaliz hastaları
2. İmmünosüprese hastalar
3. HIV ile infekte kişiler
4. HBsAg pozitif anneden doğan bebekler
5. HBsAg pozitif kişiyle cinsel ilişkide bulunanlar
6. Sağlık personeli

Aşılama sonrası yanıt



Şekil 1. Antijen ile karşılaşma ve antikor cevapları. Adapted from Elseiver, Murray. Medical Microbiology. www.student.consult.com

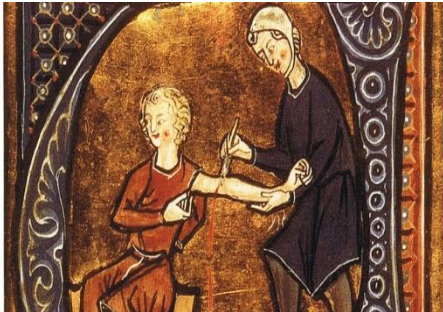
Aşı yan etki izlemi sistemleri

- WHO, Adverse events following immunization (AEFI)
- CDC, Vaccine Advers Event Raporting System (VAERS)
- ECDC, Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication (VACSATC)
- ECDC , Vaccine Adverse Events Monitoring and Communication (VAESCO)
- TC.Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) izleme sistemi



Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE)
Nedir?

“Aşı sonrası ortaya çıkan, bilinen aşı yan etkisi ya da aşıya bağlı olduğu düşünülen herhangi bir istenmeyen tıbbi olay”



Hepatit B Aşısı sonrası yan etkiler

- Enjeksiyon bölgesinde ağrı (%3-29)
- Ateş (%1-6)
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Bulantı, Kusma
- Diyare
- Artralji
- Miyalji
- Döküntü
- KCFT yüksekliği



Tosun S. Viral Hepatit Dergisi 2012; 18:37-46.

Adverse events

Mild adverse events

In general, there are minimal reactions, such as local pain, myalgia and transient fever, mostly within 24 hours (see Table 1). Mild reactions tend to be less common in children than in adults (<10% vs. 30%). Several studies have compared reactions after different vaccines (Greenberg, 1996), different concentrations of the same vaccine (Pooverawan, 1993; Tan, 1990) and different schedules (Goldfarb, 1994; Giammanco, 1998). Some studies described reactions of a single vaccine (Soulie, 1991; McMahon, 1992; Leroux-Roels, 1997) or a novel adjuvant system (Thoelen, 1998). All report mild local and general reactions, lasting less than 48 hours.

Severe adverse events

Anaphylactic reactions - The estimated incidence of anaphylaxis among vaccine recipients is 1.1 per million vaccine doses (95% CI 0.1-3.9) (Bohkle et al., 2003).

Other safety issues

Despite numerous long-term studies, there is no evidence of serious adverse events that have been causally linked to hepatitis B vaccination. Several conditions that have been considered in the scientific literature are discussed below.

Neurological disease - There have been a number of severe neurological adverse events reported after hepatitis B vaccines and these primarily have included Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis (Shaw, 1988; Herroelen, 1991; Mahassin, 1993; Trevisani, 1993; Nadler, 1993; Tartaglino, 1995; Mahoney et al., 1999). Establishing a causal relationship between these diseases and hepatitis B vaccination is difficult because these conditions are rare, have a poorly understood pathogenesis, occur in the absence of hepatitis B vaccination and the onset of symptoms maybe reported weeks to months after vaccination has occurred.

Guillain-Barré Syndrome (GBS) - The pathogenesis of GBS is poorly understood but it seems that GBS may be triggered by infection such as flu-like illness or with *Campylobacter jejuni*. Rarely, GBS has been reported to follow hepatitis B infection. Following the introduction of plasma-derived hepatitis B vaccine in the US, the possible association between GBS and a receipt of the first dose of vaccine was suggested (CDC, 1991). In 1991, GBS was reported at a very low rate (0.5 per 100 000 vaccine recipients). A review of case reports of adverse events and positive re-challenge of symptoms after hepatitis B vaccination has been interpreted as suggesting that vaccination could cause or trigger GBS in certain susceptible vaccine recipients (Geier et al., 2004). However, on the basis of a careful review of all available evidence and advice from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), WHO considers that the complete data do not indicate a causal relationship between hepatitis B vaccine and GBS (WHO, 2009).

Multiple sclerosis (MS) - In France and the UK concern was raised in the communities that hepatitis B immunization might be linked with new cases or flare-ups of MS or other demyelinating diseases (Duclos, 2003). GACVS considers that data from spontaneous reports and epidemiological studies do not support a causal relationship between MS and hepatitis B vaccine. (Wkly Epidem Rec, 1997 and 2004). Compared to the background rate of MS in France, which is 1 to 3 cases per 100 000 persons, the notification rate of demyelinating diseases in temporal association with hepatitis B vaccination was 0.6 per 100 000 during the period from

Aşının uygulanmaması gereken durumlar

❖ Aşı komponentlerine karşı gözlenen ağır alerji veya anafilaksi => Kontrindike

✓ Ağır hastalık varlığı => iyileşince yapılır

- *Gebede

- **İmmünosüpreselerde güvenli

Aşıya yanıtsızlık

*Aşıya bağlı etmenler;

- aşı saklama koşulları
- dozu, uygulama şekli
- uygulama yeri



*Konak faktörleri;

- ileri yaş (yaş>40)
- erkek cinsiyet
- obezite
- sigara içilmesi
- kronik hastalık varlığı (KBY, DM, vb.)

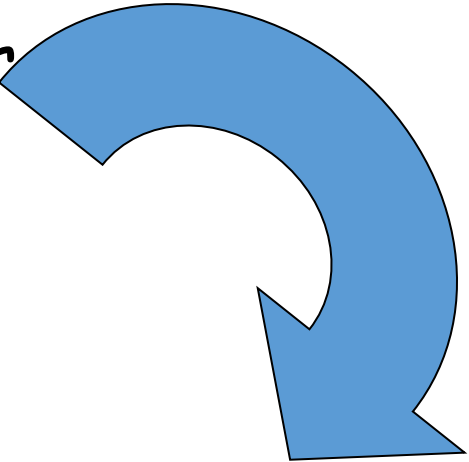
Aşıya yanıtızsızlık durumu

- İlk seri aşılama → 0, 1, 6. ay deltoid kasına uygulanmış



yeterli
antikor yanıtı
oluşmamış

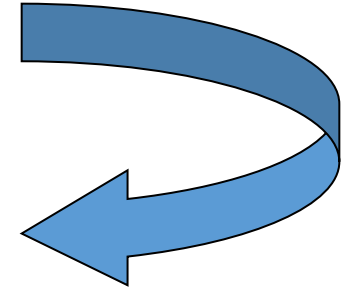
- => Ek doz aşılama yapılabilir



Ek doza bağlı kişilerin %15-25 kadarında
yanıt oluşmaktadır

Aşıya yanıtısızlık durumu

- Ek doza yanıt yok => 2 doz daha (ikinci seri* tamamlanır) aşı uygulanır
- İkinci seri aşı uygulanmasını takiben
antikor yanıtı %30-50



*Uygulanacak ikinci aşı serisi yine 0, 1, 6. aylarda veya 0, 1, 4. aylarda yapılabilir.

Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: a cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy

Guglielmo Dini, Alessandra Toletone, Ilaria Barberis, Nicoletta Debarbieri,

Human Vaccines & Immunotherapeutics

- İtalya, Cenova; toplam 507 SÇ
- Yaş ort: 24.8 yıl ($\pm$ 4.6 SS)
- Kişiler 3-5-11 aylıkken 3 doz aşılanmış.

Sonuç;

- Ortalama 20 yıl sonra %70.7'inde anti HBs > 10 IU/ml
- Anımsatma tek dozla bu sonuç > %95



ELSEVIER

Short communication

Impact
Pacific

W.E. Aba

Demographic characteristics

Variable

Number of people

Sex

Male

Female

Mean age (range)

Prevalence of

infection

Prevalence of

vaccination

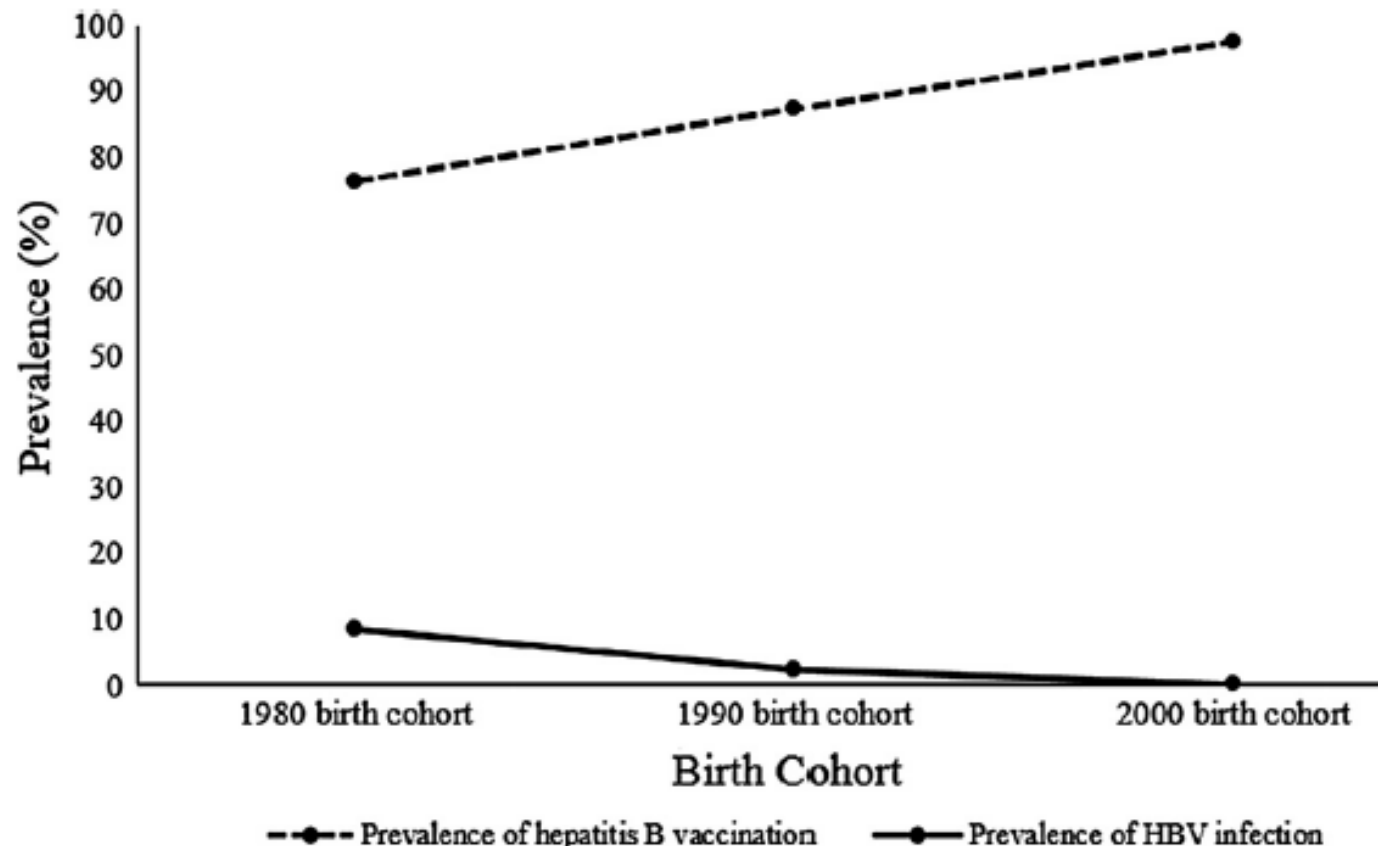
USAPI

Data collection years

Birth cohort

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine



American Samoa, Federated States of
 Micronesia, Republic of the Marshall Islands,
 Guam, Palau

Federated States of Micronesia
 (Chuuk and Pohnpei)

American Samoa, Republic of the Marshall
 Islands, Commonwealth of the Northern
 Mariana Islands, Guam, Palau

1985, 1986, 1991

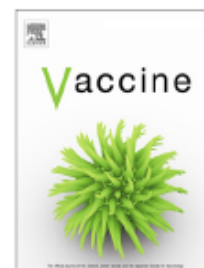
2000

2007, 2010, 2013, 2015

1980–1989

1990–1999

2000–2010



CrossMark

■ Original Article

Knowledge, Current Status, and Barriers toward Healthcare Worker Vaccination

Table 6. Barriers that prevent vaccination for each HCW vaccination*

	Hepatitis A (n=90)	Hepatitis B (n=37)	Varicella (n=72)	Measles-mumps-rubella (n=70)	Tetanus-diphtheria-pertussis (n=98)	Influenza (n=48)
Little possibility of infection	36 (40.0)	13 (35.1)	29 (40.3)	39 (55.7)	42 (42.9)	17 (35.4)
Too busy	20 (22.2)	5 (13.5)	11 (15.3)	9 (12.9)	21 (21.4)	11 (22.9)
Too expensive	13 (14.4)	0	2 (2.8)	3 (4.3)	3 (3.1)	2 (4.2)
Fear of adverse effects	8 (8.9)	0	7 (9.7)	6 (8.6)	4 (4.1)	7 (14.6)
Belief that vaccine is not protective	3 (3.3)	3 (8.1)	2 (2.8)	3 (4.3)	5 (5.1)	6 (12.5)
Others	10 (11.1)	16 (43.2)	21 (29.2)	10 (14.3)	23 (23.5)	5 (10.4)
Education outside the training hospital		7 (3.9)		Varicella		124 (51.2)
From colleagues		5 (2.8)		Not recommended		
Others		5 (2.8)		Meningococcus		185 (76.4)
				Pneumococcus		161 (66.5)
				Correct answers to all recommended vaccinations		24 (9.9)



Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis

Wei Fan^{a,1}, Xian Fan^a, Chen Shu^{b,1}, Chen Shu^a, Zhimeng Guo^{a,*}, Chen Dong^{a,*}

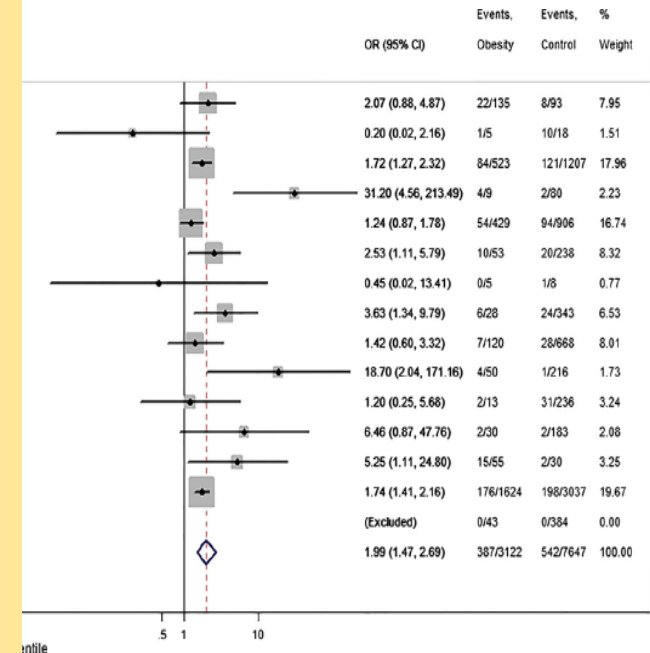
Obezite; kronik inf süreç,
sitokin üretimi bozuk

CD4/CD8 oranını

değiştirmekte

Sonuç;

Obezite Hep B aşısında yanıt
oluşumunu önemli düzeyde
düşürmekte





Vaccination against hepatitis B virus among people who inject drugs – A 20 year experience from a Swedish needle exchange program



M. Alanko Blomé^a, P. Björkman^a, L. Flamholc^a, H. Jacobsson^b, A. Widell^{c,d,*}

- Dünyada yaklaşık 16 milyon İV ilaç kullanımı
- 6.4 m anti-HBc ve 1.2 m HBsAg pozitif
- **1994–2013** İV ilaç kullanan 2352 kişi izlemde
- 1142 (%75.3) birey aşılama
- 898 (%59.2) 3 dozu tamamlar
- anti-HBs pozitif 598 (%74.8)
- Ek doz (üçe kadar) 676 (%84.5)

	Total n = 800	Vaccine resp. n = 676	Non-resp n = 124	OR(95% CI)	p-value ^a
Male	555 (69.4)	462 (68.3)	93 (75.0)		0.168
Born in Sweden	666 (83.3)	564 (83.4)	102 (82.3)		0.794
Age at 1st vaccine dose	27.4 (23-34)	26.9 (23-34)	31.0 (25-37)	2.73 (1.20-4.27)	<0.001

- Madde kullanımında HBV aşılmasına yanıt düşük
- Ancak 3 doz tamamlanması sonrasında ek dozlar (3 doz ek gibi)
- Antikor yanıtı %74.8' → %84.5'e yükseltmiş

Commercial sex	76 (9.5)	68 (10.0)	8 (6.5)		0.245
Stable housing ^c	651 (81.4)	554 (82.0)	97 (78.2)		0.318
Incarceration	265 (33.1)	205 (30.3)	60 (48.4)	0.46 (0.08-0.85)	<0.001
Education ^d					
Incomplete primary school	50 (6.3)	44 (6.5)	6 (4.8)		0.686
Primary school	342 (42.8)	294 (43.5)	48 (47.6)		0.374
High school or further	377 (47.1)	313 (46.3)	64 (51.6)		0.283

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2009 Yılları Arasında Takip Edilen Çocuk Kronik Hepatit B Hastalarının Özelliklerinin İncelenmesi*

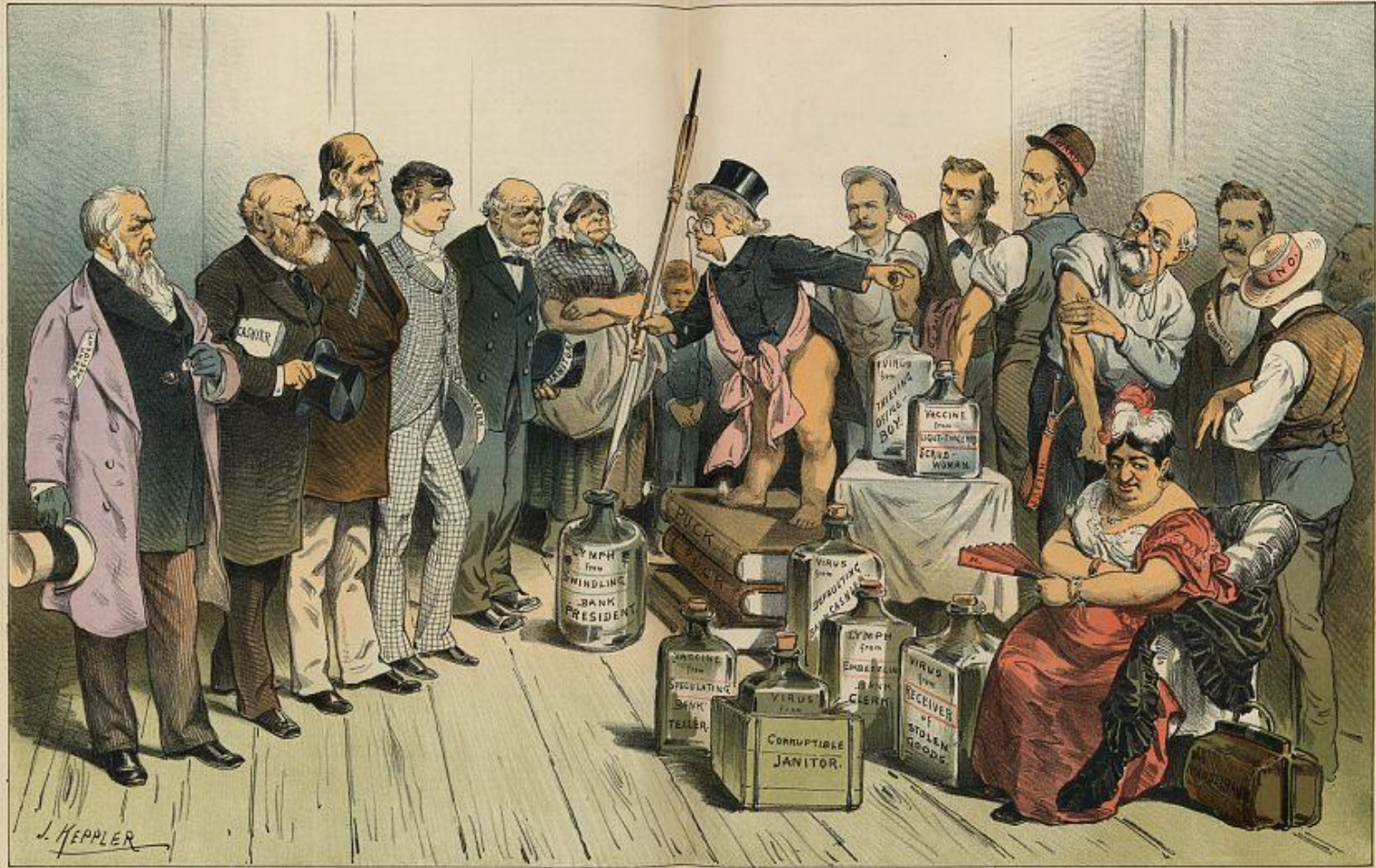
Viral Hepatit Dergisi 2010; 16(3): 87-92

Süda TEKİN KORUK¹, Fazilet DUYGU¹, Leman KARAAĞAÇ¹, İbrahim KORUK², Alpay ÇAKMAK³,
Fatma SIRMATEL⁴

- ✓ Ocak 2005-Aralık 2009 , Şanlıurfa
- ✓ KHB infeksiyonu tanısı almış 266 çocuk
- ✓ Yaş ortalaması 11.0 ± 4.2 (1-17) yıl
- ✓ Hastaların %60.5'i (n=166) 1998 yılından sonra doğmuşlardı
- ✓ %64.2'sinde (n=171) ailede HBV öyküsü mevcut

Sonuç;

- Hepatit B infeksiyonu aşıyla önlenebilen bir infeksiyon
- Güvenli ve etkin aşı mevcut
- Tüm yenidoğanlar aşılanmalı
- Risk grupları öncelikle test edilerek immünize edilmeli



SCIENTISTS ASSERT THAT ALL DISEASES CAN BE PREVENTED BY INOCULATION.

"Now, my friends, step right up and be vaccinated for all forms of disease to which bank officials are liable!"

Sağlıklı günler...