

HEPATİT B AŞI

PROF. DR. NEŞE SALTOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ- CERRAHPAŞA, CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

KLİMİK DERNEĞİ, EBÇG SİMPOZYUMU, KASIM 2019



EBÇG

HEPATİT B

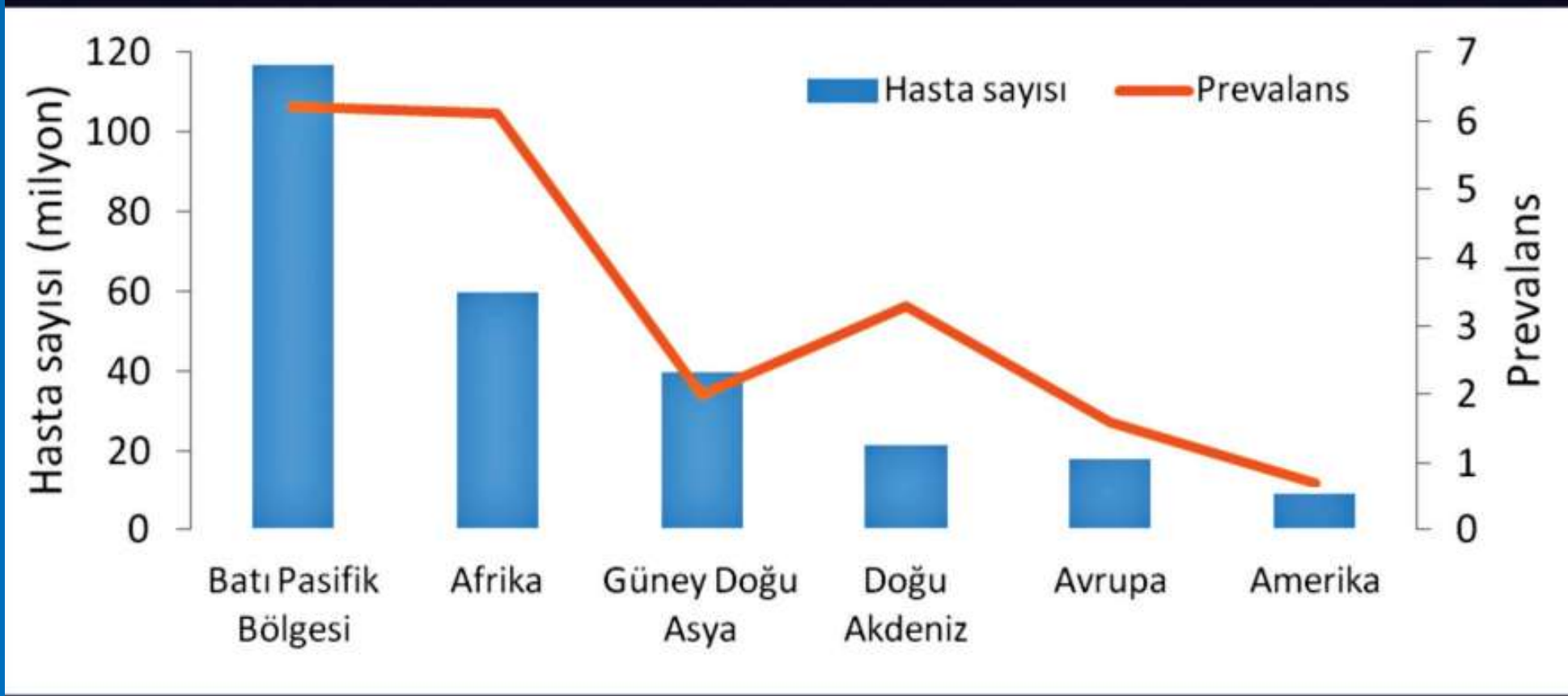
- Dünyada 2 milyar insan HBV ile karşılaşmış
- 257 milyonu kronik infekte
- Her yıl dünyada 786.000 HBV ile ilişkili ölüm
 - HBV komplikasyonları nedeni ile Her 30–45 saniyede bir ölüm
- \$700 milyon tıbbi ve iş gücü kaybı (CDC verisi)
- Ülkemizde HBV kronik enfeksiyonlu hasta sayısı 3,5 milyon

Ott JJ. Et al. Vaccine 2012; 30: 2212-19.

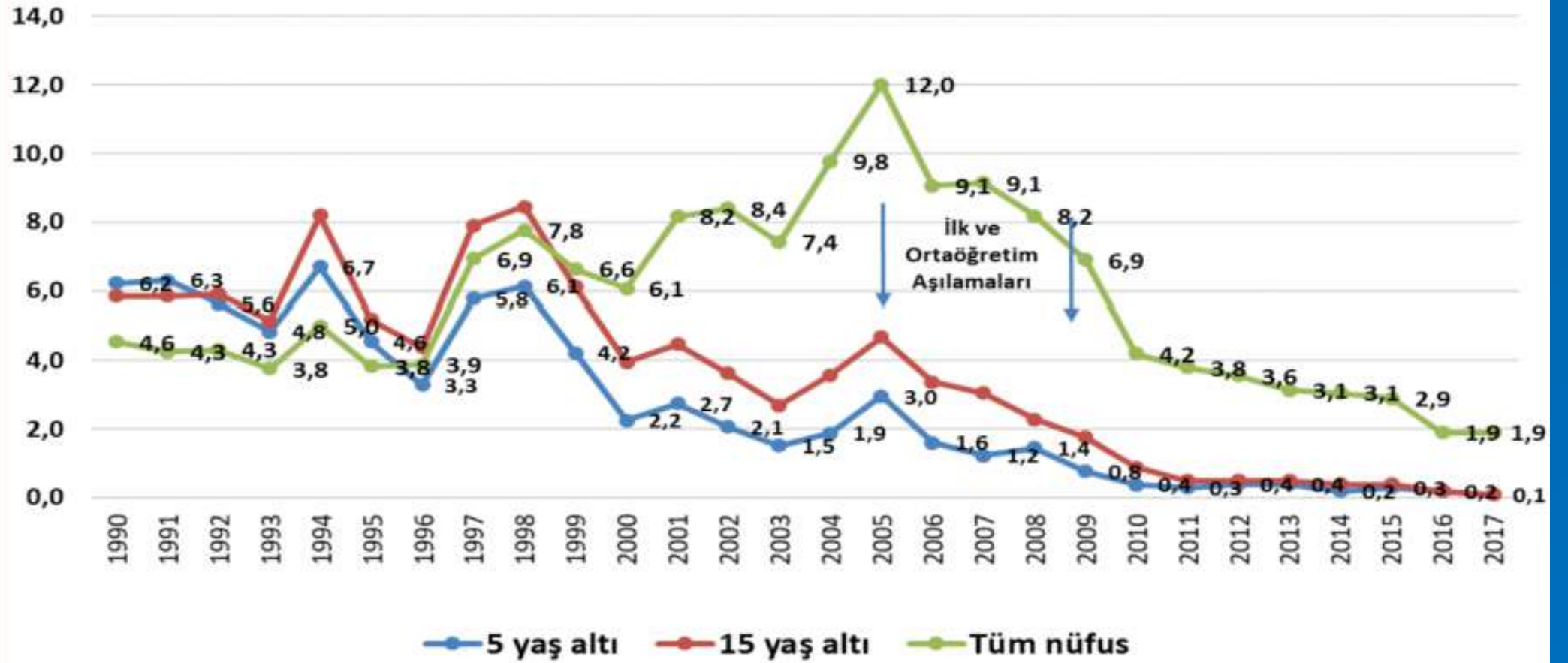
Mortality and Causes of Death Collaborators Lancet 2015; 385;117.
Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Recommendations and*

Reports / January 12, 2018 / 67(1);1–31.

DÜNYADA ORTALAMA 257 MİLYON KİŞİ HBV ENFEKSİYONU İLE YAŞAMAKTA!



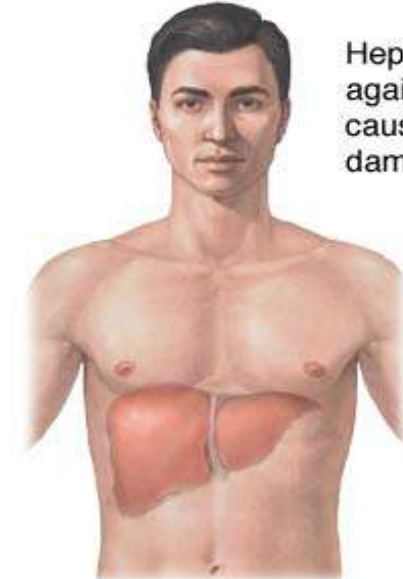
Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017



HEPATİT B VİRUS BULAŞINI ÖNLEME STRATEJİLERİ

- Perinatal bulaşı önleme
- Tüm yenidoğanların aşılanması
- Yüksek risk gruplarında çocukta aşılama
- Adolesan aşılanması
- Yüksek risk grubu erişkinlerin aşılanması

- Kronik infeksiyonda tedaviye rağmen KVY düşük
- HBV infeksiyonu kontrolünde **Aşı ile korunma** ana odak !
- Hastalık sıklığını azaltır.
 - Toplum korunmasını sağlar
- Kronik infeksiyonu önler
 - Hepatosellüler kanseri önler
 - Sekelleri önler (siroz)



Hepatitis B vaccine protects against serious disease causing inflammation and damage to the liver



- Dünyada aşılama programı öncesinde (1980'den 2000'e kadar)
- 5 yaş altı kronik HBV enfekte çocukların oranı %4,7 ,
 - aşılama programı sonrasında 2015'te %1,3'e düşmüştür
- Ülkemizde aşı kapsayıcılığı 1999'da %64 olan aşılama hızları 2016 itibariyle %98'e yükselmiştir.
- 5 yaş altı hepatit B hastalığı insidansı yüzbinde 1'in altına düşmüştür.

YILLARA GÖRE HEPATİT B ÇOCUKLUK DÖNEMİ RUTİN AŞI UYGULAMA TAKVİMİ, 1998-2018

	Doğum	1.ayın sonu	2.ayın sonu	3.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	9.ayın sonu
Hep B (1998-2002)				I	II		III
Hep B (2003-Ekim 2006)	I		II				III
Hep B (Kasım 2006-2017)	I	II				III	

HEPATİT B AŞILARI

- 1. **Plasma kökenli** , birinci nesil hepatit B aşısı
- 2. **Adjuvansız, mayadan türetilmiş rekombinant hepatit B aşısı**, İkinci nesil HBV aşısı
 - Maya aşıları maya hücrelerinde HBV S geninin klonlanmasıyla üretilir.
 - 1980'li yılların ortasından itibaren en yaygın kullanılan aşı
- Glikosile edilmemiş HBV küçük S proteinini içerir, pre-S bölgelerinin antijenlerini içermez.
- Koruyucu olarak tiomersal içeren orijinal aşı nörolojik yan etkiler oluşturabileceği gerekçesi ile **rekombinant tiomersalsiz aşı** (Recombivax HB(10 mcg HBsAg/mL ve Engerix-B (20 mcg HBsAg/mL)) geliştirildi.

- 3. Memeli hücresinde üretilmiş rekombinant hepatit B aşısı, üçüncü nesil aşı
- Bu sınıfa ait üç aşı mevcut:
- S antijene ek olarak, bunlardan birisi pre-S2 bölgesinden antijen içerir,
- diğer ikisi pre-S1 ve pre-S2 bölgelerinden gelen antijenler içerir.
- Son nesil aşının üç doz rejimde Engerix-B'ye kıyasla gelişmiş bir immünolojik yanıt oluşturdu ve iki doz rejimle eşit derecede etkili
 - Pre-S antijenlerine sahip aşılar daha immünojeniktir, ancak yaygın olarak bulunmazlar ve rutin olarak önerilmez

Young MD, et al. Hepatology 2001; 34: 372.
Rendi-Wagner P, Vaccine 2001; 19: 2055

• 4. Kombine aşılar:

- Hepatit B aşısı, hepatit A aşısı ve difteri, tetanoz, aselüler boğmaca ve inaktif poliovirüsü ile birleştirilmiş
- İmmünojenitesi tekli aşılarla benzer.
- Hem rekombinant hepatit B aşısı (adjuvan içermeyen) hem de hepatit A aşısı (Twinrix, GlaxoSmithKline) içeren kombinasyon aşısı yetişkin ve çocuklarda 0, 1 ve 6 ay aralıklarla önerilmiş

- 2017 yılında, **rekombinant hepatit B aşısı (HBV), Heplisav-B,**
- 18 yaş ve üzeri yetişkinler için FDA tarafından onaylandı.
- Bir HBV yüzey antijeni (HBsAg; 20 µg) ve Dynavax'ın tescilli TLR9 agonisti (sentetik bir sintidinfosfat-guanosin oligonükleotidi, CpG 1018 adjuvanı) birleşimi
- Uygulama; 0 ayda ve 1 ayda 2 dozluk bir seri.
- Kanıtlar immünojenik olduğunu gösteriyor.
- ACIP, bir hepatit B aşısını diğerine karşı desteklememekte!

Schillie S. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(15):455-458.

HEPATİT B AŞILARI

- BCG
- DPT
- Polio (OPV, IPV)
- Kızamık
- Hib
- Sarı humma
- Hepatit A ile birlikte uygulanabilir.

AŞILAMADAN ÖNCE HBV İÇİN TEST İSTENMELİ Mİ?

- Aşılama öncesinde test, infeksiyon prevalansının yüzde 30'u aştığı popülasyonlarda düşük maliyetli

Lemon SM, Thomas DL .N Engl J Med 1997; 336:196-204

- Aşı öncesi test yapılması endemik alanlarda, geçirilmiş ve halen mevcut HBV infeksiyon oranı yüksek olduğundan maliyet/etkin
 - Gereksiz aşı yapılmasını önler,
 - Yeni kronik vaka saptanır

Hutton DW. Ann Intern Med 2007;147: 460.

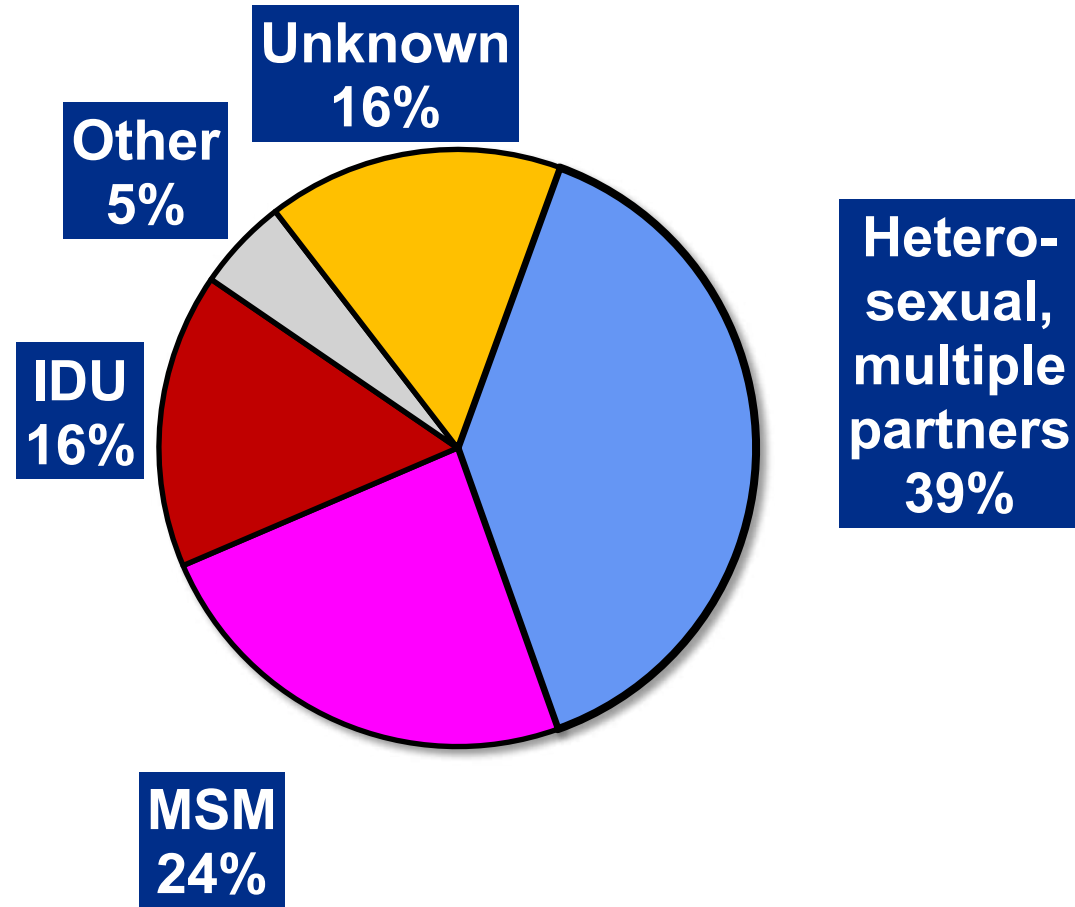
Hangi test bakılmalı?

Anti HBc Ig G ye mevcut ya da geçirilmiş infeksiyonu belirleme için bakılmalı ya da HBs Ag ve Anti HBs ye birlikte bakılmalı

KİMLERDE HEPATİT B VİRUS TARAMASI YAPILMALI? KİMLER HBV AŞISI İLE AŞILANMALI?

- **CDC önerisi yüksek risk grubunun taranması ve halen bağışık veya enfekte olmamış aşağıdaki kişilerin aşılanması**

HEPATİT B İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ



KİMLERDE HEPATİT B VİRUS TARAMASI YAPILMALI?

- **Gebelik sırasında hepatit B virüsü enfeksiyonu riski taşıyan gebe kadınlar**
 - birden fazla cinsel eşin bulunması,
 - cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon için değerlendirilmiş veya tedavi edilmiş olma,
 - önceki 6 ay boyunca, son zamanlarda veya güncel i.v uyuşturucu ilaç kullanımı
 - HBsAg pozitif bir cinsel partneri olması
- **Doğum öncesi ilk ziyaretlerinde tüm kadınlar HBV yönünden taramalı**
 - Hepatit B aşıları **tüm yeni doğanlara** annenin HBs Ag durumuna bakılmaksızın önerilir.

KİMLERDE HEPATİT B VİRUS TARAMASI YAPILMALI? KİMLER HBV AŞISI İLE AŞILANMALI?

- Kronik HBV için riske sahip aşağıdaki gruplara HBV açısından inceleme ve seronegatif iseler HBV aşısı yapılmalıdır:
 - Hepatit B virüsü prevalansı $>\% 2$ olan bölgelerde doğanlar
 - Aminotransferaz düzeyi kronik yüksek,
 - İmmünosupressif tedavi alması gereken,
 - Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler (MSM),
 - Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, /cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar,
 - Çok sayıda cinsel partneri olanlar,

KİMLERDE HEPATİT B VİRUS TARAMASI YAPILMALI? KİMLER HBV AŞISI İLE AŞILANMALI?

- Kronik HBV için riske sahip aşağıdaki gruplara HBV açısından taramalı ve seronegatif iseler HBV aşısı yapılmalıdır:
 - İ.V. yolla ilaç bağımlıları,
 - Son dönem böbrek hastaları, diyaliz hastaları,
 - Kan ve doku alıcıları-vericileri,
 - Mahkûmlar,
 - HIV veya HCV ile enfekte hastalar
 - HBs Ag pozitif kişilerin aile üyeleri
 - HBV ile enfekte kişilerin cinsel temaslıları
 - Sağlık personeli

KİMLERDE HEPATİT B VİRUS TARAMASI YAPILMALI? KİMLER HBV AŞISI İLE AŞILANMALI?

- Diyabetli hastalar
 - ACIP, 19-59 yaşları arasındaki diyabetli aşılanmamış erişkinlere HBV aşılmasının yapılmasını önermekte
- Diyabetli yaşlı hastalar için aşılama
 - HBV edinme riskine ve aşıya karşı yeterli bir bağışıklık oluşturma olasılığına dayanarak tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı

HBV AŞISI NASIL UYGULANMALI? KAÇ DOZ YAPILMALI?

- Erişkinde deltoid adaleden, bebeklerde uyluk ön yüzünden i.m
- Çocuk dozu 5 µg–10 µg HBsAg,
- erişkin dozu 10 µg–20 µg; Ülkemizde uygulanan erişkin dozu 20µg'dır.
- immunsuprese ve hemodiyaliz hastası dozu 40 µg (WHO önerisi)
- **0.-1.-ve 6.ay yapılan üç doz aşı uygulanması en sık**
- Alternatif olarak 0.-1.-2.-12. aylarda 4 doz aşı uygulaması

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *Recommendations and Reports* / January 12, 2018 / 67(1);1–31.

Saltoglu N. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003 Nov 17; 2: 10.

KAÇIRILMIŞ BİR DOZ AŞIDA NE YAPILMALI?

- Önerilen doz aralıklarından daha uzun zaman geçmiş ise yeniden başlamaya ya da ek doz eklemeye gerek yok, aşıya kaldığı yerden devam edilmeli
 - Hepatitis B vaccine: What you need to know. www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-hep-b.pdf (Accessed on October 20, 2009).
- Eğer ilk dozdan sonra ikinci dozun zamanı geçmiş ise mümkün olduğunca çabuk ikinci aşı yapılmalı
- İkinci ve üçüncü dozlar arasındaki aralık en az iki ay olmalı

Junewicz A . *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2014;81(6):346-348.

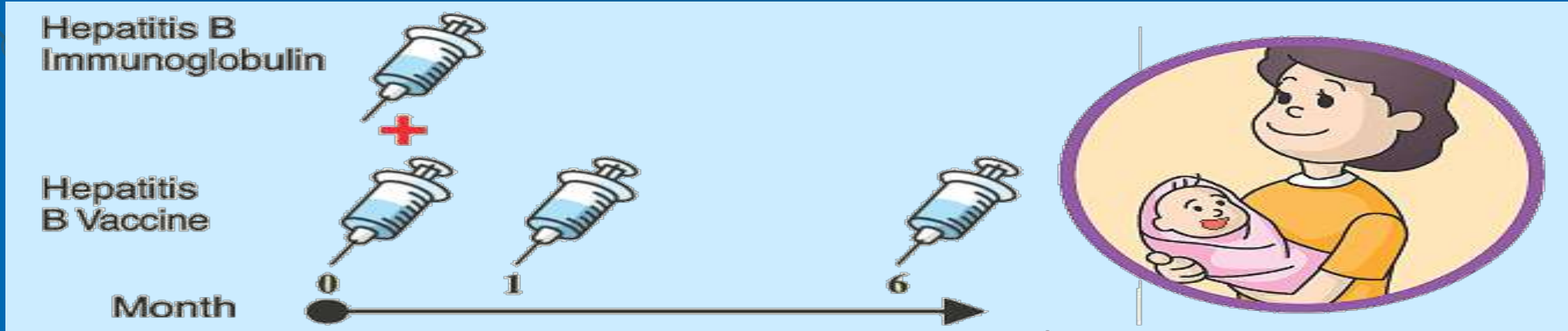
Middleman AB, .*Pediatrics* 2001; 107:1065-9.

Halsey NA, *Pediatrics* 1999; 103:1243-7

Zechow R. *Child Hos Q* 1997; 9: 67.

YENİ DOĞANDA HBV AŞISI UYGULAMASI

- Yeni doğanda HBV aşısının üç dozluk şeması:
 - ilk dozun bebeğe doğum sonrası ilk 24 saatte yapılması önerilir
 - ikinci doz DBTnin ilk dozu ile birlikte, üçüncü doz DBT aşısı ile birlikte
- Bebeğe önerilen ikinci şema,
 - 4 dozluk şema; doğumda ilk doz, 3 monovalan ya da kombine aşı dozları rutin çocukluk aşı şemasına uygun yapılır.



- Annesi HBV infeksiyonu olan bebeklerde;
 - doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde Hepatit B hiperimmunglobulin ile 1 doz HBV aşısı deltoid adaleden farklı alanlardan yapılmalı,
 - diğer iki doz HBV aşısı 1 ay sonra ve 6. ayda uygulanmalıdır.
-
- Annede HBV DNA >200,000 IU/mL üzerinde ise bebeğe bulaşı azaltmak için son trimestirde anneye antiviral tedavi de başlanması önerilir

HBV AŞISI SONRASI TEST YAPILMALI MI? KİMLERDE YAPILMALI?

- Hepatit B aşısı yapılanlara **rutin olarak aşı sonrası yanıtı bakmak için test yapılması önerilmez.**
- Sadece aşağıdaki durumlarda 3 doz aşının tamamlanmasından 1-2 ay sonra AntiHBs bakılmalı
 - Sağlık çalışanı,
 - Kronik hemodiyaliz hastası,
 - HIV dahil, immunsuprese hastalığı olanlar,
 - HBV taşıyıcıların cinsel partnerleri,
 - HBs Ag taşıyıcı annenin çocuğu

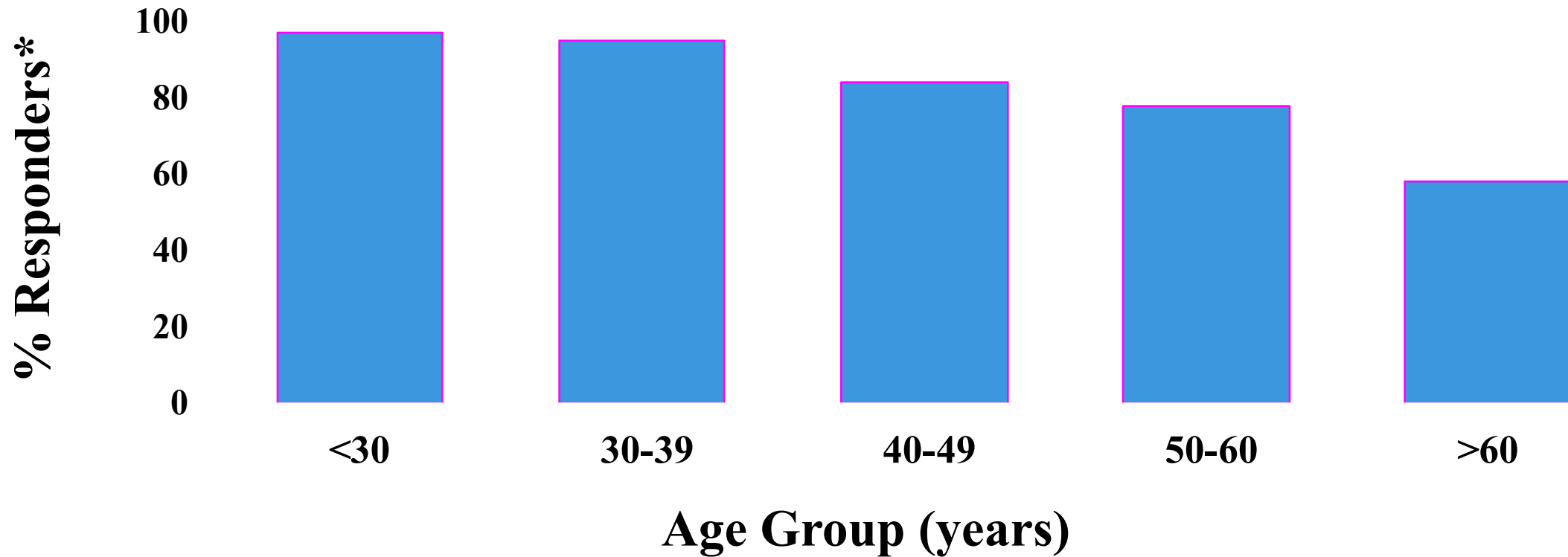
HBV AŞISINA KORUYUCU YANIT NE OLMALIDIR?

- **Üç doz HBV aşısı yapılmasından sonra Anti-HBs pozitifliği >10 mL koruyucu**
- **Aşı sonrası serokonversiyon oranı sağlıklı erişkinde %95tir.**
 - Oran artan yaşla azalır.
 - Minor faktörler
 - **Obezlerde, sigara içenlerde** oran hafif düşük,
 - Major faktörler
 - ileri yaş, organ transplant hastasında, çölyak hastasında, immunsuprese hastalarda (kronik karaciğer, HIV, kronik renal yetmezlik, diyabet)
 - hemodiyaliz hastalarında yanıt oranı %50-60

MMWR. Recomm rep 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.

Miller ER. Am J Kidney Dis 1999; 33: 356-60.

YAŞLA İLGİLİ HEPATİT B AŞISINA İMMÜNİTEDE DEĞİŞİKLİK (N=528)



* Anti-HBs ≥ 10 mIU/ml

HBV AŞI YANITINI OLUMSUZ ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR?

- Yaşlılık,
- immun supresyon
- sigara içicilik,
- obezite,
- TLR poliformizmi,

Chen J. . Vaccine 2011 Jan 17;29(4):706-11.

HEPATİT B AŞILAMASININ KORUMA SÜRESİ NEDİR? HBV AŞISI SONRASINDA RAPEL GEREKLİ Mİ?

- Üç doz aşı tamamlanmış ve antikor yanıtı gelişmiş ise HBV 'a karşı korunma en azından 30 yıl, muhtemelen ömür boyu
- **Bu nedenle DSÖ rapeli önermemekte**
- **İmmun sistemi normal kişilerde** 3 doz HBV aşı sonrasında rapel aşı uygulaması önerilmez. Koruyucu seviyelerde antikor seviyesinde düşme olsa dahi hastaların çoğunda **bağışıklık belleği** devam etmekte

Vaccine 2012; 30: 1644-9.
Bruce MG, J Infect Dis 2016; 214: 16-22

Bialek SR; Pediatr Infect Dis J 2008; 27; 881-5.
McMahon BJ. Ann Intern Med 2005; 142:333-41.

ÖZEL GRUPTA HBV AŞISI SONRASINDA RAPEL GEREKLİ Mİ?

Hemodiyaliz hastasında, her yıl anti-HBs bakılmalı, <10 mIU/ml ise rapel uygulanmalı

Propst T, Propst A, Lhotta K, et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. Am J Kidney Dis 1998; 32: 1041

- **Diğer bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler için, anti-HBs düzeyleri, maruz kalma riski devam edenlerde izlenmeli ve anti-HBs değeri 10 mIU/ / ml'nin altına düşen kişilere bir destekleyici doz uygulanmalı**
 - www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm (Accessed on January 09, 2015).
 - Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Lancet 2000; 355:561-

HBV AŞISINA YANIT OLUŞMAYANLARDA NE YAPILMALI?

- Genellikle aşı yanıtını etkileyen faktörler araştırılarak, **ikinci bir seri HBV aşısı yapılması ve son doz aşıdan 1 ay sonra Anti-HBs bakılması önerilir.**

İkinci seriden sonra Yanıt oluşmama oranı %5 gibidir

- İkinci seriye de yanıt vermeyenlerde **bir üçüncü seri yapılması önerilmez,** ayrıca HBs Ag'ye bakılmalı
- **Temas durumunda yanıtızsız kişide temas sonrası profilaksi uygulanmalı!**

SAĞLIK PERSONELİNDE HBV AŞILAMA



- Üç doz (0.1.6. aylarda) yapılan hepatit B aşısı
- Alternatif şema 0.1.2. ve 12. aylar ya da 0.1.4. ve 12. aylar şeklinde de olabilir.
- Hepatit B aşısına yanıt sağlık personelinde %95-99
- Koruyucu yanıt gelişmeyenlerde
 - Üç ilave doz yapılabilir.
- Antikor titreleri ya her ilave doz sonrasında ya da üç doz sonrası bakılabilir.
- Yanıtsızlara HBİg temas sonrası yapılmalıdır.

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 10

Morbidity and Mortality Weekly Report

December 20, 2013

CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management

HEPATİT B TEMAS SONRASI YÖNETİM

- Kazai temas/cinsel temas/mukozal veya perkütan temas sonrası HBV bulaşını önlemek için öneriler geliştirilmiştir.
- Yaralanma yeri su ve sabunla yıkanmalı,
- mukoz membranlar su ile yıkanmalı
- Kaynak bireyler HBsAg/ HCV ve HIV antikorları yönünden incelenmeli
- Bulaş olan kişide HBsAg, anti-HBs, anti-HBc markırları infekte, immun veya immun olmaması yönünden değerlendirilmelidir.

TEMAS SONRASI KORUNMA

- Kaynak pozitif veya durum bilinmiyor ve temas eden kişide bağışık değil ise HBIG (0.06 mL/kg veya 500 IU) i.m ve HBV aşısı (0, 1 and 2 ayda) başlanmalıdır.
- HBIG ve aşı farklı enjeksiyon alanından uygulanmalıdır.
- **Anti-HBs titreleri, son aşılamadan 1-2 ay sonra ölçülmelidir.**

HEPATİT B AŞISI VE SAĞLIK PERSONELİ

- Geçmişte yazılı olarak dökümante bir seri HBV aşısından sonra antikor yanıtı ölçülmeyen ve şimdi anti HBs negatif saptanan sağlık personelinde
- 1 doz HBV aşısı yap , 1-2 ay sonra yanıtı test et
 - Anti HBs Pozitif ise aşılınmayı durdur.
 - Negatif ise HBV seriyi tamamla

www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6210.pdf

Eğer temas eden kişi önceden 3 doz aşı, ikinci kez de aşılanmış ancak aşıya yanıt oluşturmamış ise temas sonrasında bu personele **1 ay ara ile 2 doz HBIG** yapılması önerilir

- Kaynak pozitif , temas eden kişide anti-HBs yanıtı ≥ 10 IU ise yara yeri temizliği dışında bir şey yapılmasına gerek yoktur.

HEPATİT B AŞISININ İSTENMEYEN ETKİLERİ NELERDİR?

- Adjuvanlı olmayan Rekombinant hepatit B aşılarıyla **en sık görülen advers reaksiyon aşı bölgesinde ağrı** (yüzde 25'inden azında)
- Aşılananların yüzde 1-3'ünde hafif yan etkiler
 - düşük dereceli ateş, halsizlik, baş ağrısı, eklem ağrısı ve miyalji
- **Hepatit B aşısı teratojenik etkilere sahip değil ve gebelik sırasında uygulanabilir.**
 - Ayoola EA, Johnson AO. Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. Int J Gynaecol Obstet 1987; 25: 297 -301.
 - Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. Am J Perinatol 1991; 8: 227-32.
- Aşı maya içeren aşılar maya allerjisi olan kişide kontrendike

HEPATİT B AŞISI ADVERS REAKSİYONLAR

ERİŞKİN

BEBEK VE ÇOCUKLAR

Enjeksiyon alanında ağrı

%13-29

%3-9

**Hafif sistemik
reaksiyonlar (yorgunluk,
baş ağrısı)**

%11-17

%0-20

>37.7 C ateş

%1

%0.4-6

Ciddi sistemik reaksiyon

Nadir

Nadir

HBV AŞISINA RAĞMEN HBV İNFEKSİYONU OLABİLİR Mİ?

- Çok nadiren HBV S gen mutant'ına bağlı olarak uygun anti-HBs düzeylerine rağmen infeksiyon gelişebileceği bildirilmiş

- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-9.
- Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997; 26: 786-91.
- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm> Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Recommendations and Reports* / January 12, 2018 / 67(1);1–31.

SAĞLIK BAKIMI İLE İLİŞKİLİ HEPATİT B VE HEPATİT C BULAŞINI ÖNLEMEK

- el hijyeni ve eldiven kullanımı,
- kesici ve delici aletlerin güvenli ve tek kişilik kullanımı,
- ekipmanların güvenli temizliği,
- kan ürünlerinin test edilmesi,
- kan ve ürünleri transfüzyonunu iyileştirme,
- deneyimli sağlık personeli
 - gibi önlemler önerilir.

SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ İNFEKSİYONU ÖNLEMEK

Hastanede bulaşa neden olabilecek alet ve ekipmanların kullanımı sırasında kazai yaralanmaların oluşmasını önlemek:

- Uygulamaların mümkün olduğunca aza indirilmesi,
- mümkün ise oral kullanımların tercih edilmesi,
- aletlerin ameliyat ve benzeri uygulamalarda elden ele geçirilişi sırasında olabilecek kazai yaralanmaları önlemeye çalışmak,
- re-use kullanımlardan kaçınmak,
- enjektör gibi kullanılan araçların atılması sırasında uçların elle çıkarılmaya çalışılmaması,
- atık kutularının kullanılması,
- enjektörler ve benzeri keskin araçların elden ele aktarılmaması,
- hasta materyellerin güvenli biçimde ortadan kaldırılması

Kaynaklar

- ACIP's Hepatitis B Recommendations web page

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepb.html

- CDC's Hepatitis B Infection web page

www.cdc.gov/hepatitis/HBV/index.htm

- CDC's Hepatitis B Vaccination web page

www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hepb/default.htm

www.immunize.org/hepatitis-b/

www.chop.edu/service/vaccine-education-center/a-look-at-each-vaccine/hepatitis-b-vaccine.html



EBÇG