

Araştırma

Primer Hepatit B Aşısı Uygulandıktan Beş Yıl Sonra Rapel Doz Gerekli mi?

Selma TOSUN¹, Selahattin AKSU²

¹Manisa Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları,

²Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, MANİSA

ÖZET

Hepatit B aşısı uygulanmış çocuk ve erişkinlerde primer aşılama 5 yıl sonra koruyucu anti-HBs yanıtının devam edip etmediğinin ve rapel doz uygulamasına gerek olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma prospektif olarak yapılmış olup kişilerden aşı şemasının bitiminden 5 yıl sonra kan alınarak anti-HBs titreleri kantitatif olarak mikro EIA yöntemiyle (Biokit-İspanya) araştırılmıştır. Toplam olgu sayısı 1402 olup bu kişilerin 245'ine *Engerix B*, 341'ine *Euvax B*, 460'ına *GenHevac B*, 80'ine *HBvax II* ve 276'sına *Hepavax Gene* yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde seroproteksiyon oranları *Engerix B*, *Euvax B*, *GenHevac B*, *HBvax II* ve *Hepavax Gene* için sırasıyla %98.8; %97.9; %86.8; %97.5 ve %96.4 olarak saptanmıştır. Seroprotektif düzeyin altında anti-HBs yanıtı olan kişilere birer doz maya kökenli aşı uygulanıp 1 ay sonra anti-HBs yanıtları kontrol edildiğinde *Euvax B* grubundan iki kişi, *GenHevac B* grubundan altı kişi, *HBvax II* grubundan bir kişi dışında çocuk ve erişkin tüm olgularda anti-HBs titreleri seroprotektif düzeyin üzerine çıkmış ve olguların %98'inde anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin oldukça üzerinde saptanmıştır. Saptanan bu sonuçlar kişilerde immün hafızanın varlığını ve aşıların koruyuculuğunun en azından beş yıl sürdüğünü göstermektedir. Koruyucu düzeyde anti-HBs yanıtının en düşük olduğu grup *GenHevac B* uygulanan grup olup aşılama toplam 460 kişiden 61'inde (%13.2) anti-HBs titreleri koruyucu düzey olan 10 mIU/mL'nin altında saptanırken orta düzeyde yanıt oranı %24.7 olarak (114/460) saptanmıştır, ancak yapılan rapel dozla olguların çoğunda yüksek titrede anti-HBs yanıtı oluşmuştur. Diğer maya kökenli aşılarla elde edilen anti-HBs yanıtları birbirine yakın olup yanıtız veya düşük yanıtız olgu sayısı azdır ve bunlar da yapılan rapel aşıya çok iyi yanıt vermişlerdir. Sonuç olarak ülkemizde bulunan aşılarla yapılan primer aşılama sonrası anti-HBs yanıtları oldukça iyi olup en azından beş yıl süreyle rapel doz gerekmemektedir.

Anahtar kelimeler: HBV aşılması, rapel, anti-HBs yanıtı

SUMMARY

Is a Booster Dose of Primary Vaccination against Hepatitis B Necessary After Five Years?

The aim of the present study was to investigate whether the protective response is maintained in children and adults vaccinated against hepatitis B, and whether a booster dose is needed five years after vaccination. In this prospective study, five years after the completion of the vaccine scheme blood samples were obtained from the cases and tested quantitatively by micro EIA (Biokit – Spain) for anti-HBs titers. A total of 1402 cases were included in the study. Of these 245 were administered Engerix B, 341 were administered Euvax B, 460 were administered GenHevac B, 80 were administered HBvax II, and 276 were administered Hepavax Gene. The rates of seroprotection were 98.8%, 97.9%, 86.8%, 97.5% and 96.4% for Engerix B, Euvax B, GenHevac B,

HBvax II and Hepavax Gene, respectively. A single dose yeast derived vaccine was administered for the cases with anti-HBs responses which were below the seroprotective level. When anti-HBs responses of the cases were controlled after 1 month, it was observed that anti-HBs titers of all children and adults were found to be above the seroprotective level except two cases in the Euvax B group, six cases in the GenHevac B group, and one case in the HBvax II group and also in 98% of cases the level of anti-HBs titers was above 100mIU/mL. According to these results, immune memory was present, and the protection of vaccination was continued at least five years. The smallest number of cases with an anti-HBs response at the seroprotective level was the GenHevac B group. Of 460 subjects vaccinated, 61 (13.2%) had anti-HBs titers below the protective level of 10 mIU/mL, 114 (24.7%) had medium-level response; however, the majority of these cases had an anti-HBs response at a high titer after administration of a booster dose. Anti-HBs responses were similar with other yeast derived vaccines, non-responsive or low-response cases were few and responded very well to revaccination. In conclusion, anti-HBs responses to primary vaccination with vaccines available in our country are well, and a booster dose is not needed for at least five years.

Keywords: HBV vaccine, revaccination, anti-HBs response

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu gerek dünyada gerekse ülkemizde halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve HBV ile savaşmada en kolay, en ekonomik, en yaygın uygulanabilen yöntem olan HBV aşıları 20 yıldan beri piyasada bulunmaktadır. Yeni hepatit B taşıyıcı olguların oluşmasında önemli bir kaynak taşıyıcı gebeler olduğundan hepatit B aşısı Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisiyle 1991 yılından itibaren birçok ülkede her yenidoğan bebeğin aşılması şeklinde genişletilmiş bağışıklama kapsamına alınmıştır. HBV aşılması ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0., 1., 6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde şema, 0., 1., 2., 12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Bu uygulamaların yanı sıra 0., 10., 21. günde ve 0., 7., 28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da kullanılmaktadır (1-5). Ancak HBV aşı şeması tamamlandığı halde aşuya primer yanıtı azalabilen gibi zaman içinde oluşan koruyucu antikor yanıtı azalabilmekte veya kaybolabilmektedir. Ülkemizde son yıllarda yaygın olarak Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan HBV aşuları uygulanmakla birlikte yaygın aşılamanın başladığı yıllarda piyasadaki değişik firmalara ait farklı markalarda aşular kullanılmıştır. Aşı sonrası antikor titresi bakılan kişilerde farklı antikor yanıtları saptanabildiği için bu durumun farklı aşı kullanımına bağlı olup olmadığını değerlendirmek üzere bu çalışmada farklı hepatit B aşularıyla

aşılansız çocuk ve erişkinlerde primer aşılama- dan 5 yıl sonra anti-HBs yanıtlarının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Viral Hepatit Polikliniğinde 1997 yılından itibaren izlenen çocuk ve erişkinlere değişik nedenlerle (rutin çocukluk çağı aşı uygulaması, mesleki olarak risk grubunda yer alma, aile bireyleri arasında taşıyıcı olguların bulunması ya da ailenin veya kişinin isteği gibi nedenlerle) primer hepatit B aşısı uygulanmış ve kişiler daha sonraki yıllarda anti-HBs kontrolü için izleme alınmışlardır. Aşı uygulanan kişilere aşı tarihlerini içeren aşı kartı verilmiş olup kayıtlarda mevcut olan adres ve telefon bilgilerinden aşı şemasının bitiş tarihinden yaklaşık beş yıl sonraki dönemde kişilere ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verilmiş ve kabul edenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu kişilerin yanı sıra Viral Hepatit Polikliniğine kendisi ve/veya ailesindeki bir yakını ile ilgili danışmanlık hizmeti almak üzere başvuran ve beş yıl önce başka kurumlarda aşı programına alınmış kişiler de çalışma hakkında bilgilendirilerek sözel onayları alınmış ve kabul eden kişilerden uygulanmış olan aşuların isimleri ve uygulama şemaları kaydedilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Sonuç olarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve primer HBV aşılamasından sonra beş yıl geçmiş olan kişilerden kan alınarak anti-HBs titreleri kantitatif olarak mikro EIA yöntemiyle (Biokit-İspanya) araştırılmıştır. Anti-HBs titresi negatif (<10 IU/mL) saptanan kişilere aynı yöntemle HBsAg bakılmış ve bu gösterge de

negatif saptanan kişilere bir doz rapel (Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan maya kökenli aşı-*Hepavax Gene*) uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam olgu sayısı 1402 olup bu kişilerin 245'ine *Engerix B*, 341'ine *Euvax B*, 460'ına *GenHevac B*, 80'ine *HBvax II* ve 276'sına *Hepavax Gene* uygulanmış olduğu belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki kişilerde primer aşılardan sonraki beşinci yılda saptanan anti-HBs titreleri tabloda gösterildiği şekilde saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Primer aşılardan 5 yıl sonra farklı aşılarla bağlı anti-HBs yanıtları

Aşının Ticari Adı	Toplam aşı olgu sayısı	Anti-HBs Yanıtı		
		10 mIU/mL den az n (%)	10-99 mIU/mL n (%)	100 mIU/mL den fazla n (%)
Engerix B	245	3 (1.2)	22 (8.9)	220 (89.9)
Euvax B	341	6 (2.1)	30 (10.8)	305 (87.1)
GenHevac B	460	61 (13.2)	114 (24.7)	285 (62.1)
HBvax II	80	2 (2.5)	12 (15.0)	66 (82.5)
Hepavax Gene	276	10 (3.6)	28 (10.1)	238 (86.3)
Toplam	1402	82 (5.8)	206 (14.7)	1114 (79.5)

Toplam olgu sayısı 1402 olup bu kişilerin 245'ine *Engerix B*, 341'ine *Euvax B*, 460'ına *GenHevac B*, 80'ine *HBvax II* ve 276'sına *Hepavax Gene* yapılmış olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde koruyucu antikor düzeyi oranları *Engerix B*, *Euvax B*, *GenHevac B*, *HBvax II* ve *Hepavax Gene* için sırasıyla %98.8, %97.9, %86.8, %97.5 ve %96.4 olarak saptanmıştır. Anti-HBs düzeyi koruyucu düzeyin altında (<10 mIU/mL) saptanan kişilerde HBsAg bakılmış ve hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır. Bu kişilere birer doz maya kökenli aşı uygulanıp 1 ay sonra anti-HBs yanıtları kontrol edildiğinde *Euvax B* grubundan iki kişi, *GenHevac B* grubundan altı kişi, *HBvax II* grubundan bir kişi dışında çocuk ve erişkin tüm olgularda anti-HBs titreleri koruyucu düzeyin üzerine çıkmış ve olguların %98'inde anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin oldukça üzerinde saptanmıştır.

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonuyla ilgili hayvan modelleri olmayışı, HBV enfeksiyonunun önlenmesi için gerekli antikor konsantrasyonunun kesin olarak belirlenmesini olanaksızlaştırmaktadır. Ancak erişkinler üzerinde yapılan kontrollü çalışmalar, HBsAg pozitif enfeksiyonların, aşı yanıtı zayıf olan kişilerde (yani 10 mIU/mL den düşük olanlarda) görülebileceğini ortaya koymuştur. Bununla

birlikte yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda üçüncü aşılardan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti-HBs yanıtı elde edilmesi durumunda antikorların gösterilebilir düzeylerin altına düşmesine karşın kişilerde uzun süreli koruyuculuk sağladığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (6-8).

Japonya'da yapılan bir çalışmada 1104 sağlık çalışanına üç doz aşı uygulanmış ancak bunların 24'ünde aşıya primer yanıtı olmamış, 80 kişide ise aşılardan ortalama 2.4 yıl sonra anti-HBs titreleri negatifleşmiştir. Bu kişilere bir doz aşı yapıldığında kişilerin %96'sında aşılardan bir ay sonra 10 mIU/mL'nin üzerinde anti-HBs yanıtı geliştiği gözlenmiş olup bu sonuçlara göre üç doz aşı ve bir doz rapel şeklinde yeni bir aşı protokolü geliştirilmesinin uygun olacağı vurgulanmıştır (9). Bir çalışmada HBV göstergeleri negatif olan 40 yaş üzeri 102 gönüllüye 0-1-6 şemasıyla aşı uygulanmış, anti-HBs titrelerine 90. ve 210. günlerde bakılmış ve koruyucu antikor bulunma oranı %85.3 olarak saptanmıştır (87/102). Ancak bu kişilerin %32.4'ü (33/102) düşük yanıtı (anti-HBs <10-99 mIU/mL arası), % 52.9'u (54/102) normal yanıtı (>100 mIU/mL) olarak saptanmıştır. Aşıya primer yanıtı olmayan 15 kişiye üçüncü dozdan 6 ay sonra bir aşı daha yapılmış ve tümünde anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin üzerine çıkmıştır. Buna göre 40 yaş üzerinde aşıya yanıtın iyi olduğu, primer

yanıtsızlara bir doz daha aşı uygulanabileceği bildirilmiştir (10).

İspanya'da rutin bebek aşılmasında 1993 yılından beri maya kökenli aşılar kullanılmakta olup bebeklikte aşılanmış 382 çocukta 5. yılda yapılan tetkik sonucunda anti-HBs yanıtının %96.1 oranında olduğu ve %75'inde koruyucu düzeyde olduğu saptanmış; aşıdan yedi yıl sonra ise bu oranların %94 ve %70.6 olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada da immün hafıza nedeniyle bebeklikte aşılanan çocuklarda 6-7 yıl sonra aşıya gerek olmadığı bildirilmektedir (11). Doğumda aşılanan 363 çocuğun 4-13 yaşlarında anti-HBs yönünden tetkik edildiği bir başka çalışmada plazma kökenli aşı uygulanmış olan çocuklarda koruyucu anti-HBs yanıtları 9 yaşta %41, 13 yaşta %24 olarak saptanmış ve bu çocuklara birer doz aşı yapıldıktan sonra 9 yaş grubundakilerin %61'i, 13 yaş grubundakilerin de %67'sinde koruyucu anti-HBs yanıtı gözlenmiştir. Doğumda maya kökenli aşı uygulanmış olan çocuklarda ise 5 yaşında alınan kan örneklerinde 208 çocukta 26'sında (%12.5) koruyucu anti-HBs yanıtının sürdüğü, yedinci yılda ise tetkik yapılan 36 çocukta hiçbirinde koruyucu anti-HBs yanıtının olmadığı saptanmış; bu çocuklara birer doz aşı yapıldıktan sonra her iki grupta da %90-91 oranında koruyucu yanıt elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda doğumda aşılanan çocukların çoğunda beş yaş civarında anti-HBs'nin kaybolduğu ancak çocukların büyük kısmında immün hafızanın olduğu ve rapel doza çok iyi yanıt verdikleri saptanmış ve daha geniş çalışmalarla doğumda aşılanan çocuklara rapel doz gerekmediğinin ve rapel dozun zamanının araştırılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır (12).

Manisa'da yapılan bir çalışmada 1998 yılında sağlık ocağında aşılanmış bir grup çocuktan primer aşılamadan dört yıl sonra kan alınarak anti-HBs yanıtları araştırılmış ve toplam 76 çocuktan 65'inde (%86.8) koruyucu düzeyin oldukça üzerinde anti-HBs yanıtının devam ettiği saptanmış, anti-HBs titreleri 10 mIU/mL'nin altında saptanan çocuklara birer doz aşı yapıp bir ay sonra kontrol edildiğinde tümünde yüksek titrelerde anti-HBs yanıtı saptanmıştır (123).

Konya'da yapılan bir çalışmada 1-17 yaş arası 200 sağlıklı çocuk dört gruba ayrılmış ve iki farklı firmaya ait aşılar (*Engerix B* ve *GenHevac B*) farklı dozlarda uygulanmış ve sonuç olarak gruplar arasında fark bulunmamıştır (14). Malatya'da yapılan bir başka çalışmada 100 sağlıklı kişiye iki farklı

aşı (maya kökenli aşı *Hepavax Gene* ve memeli hücre aşısı *GenHevac B*) uygulanmış, antikor yanıtları benzer bulunmakla birlikte anti-HBs titreleri maya kökenli aşı (*Hepavax Gene*) uygulananlarda daha yüksek bulunmuştur (15). Benzer bir çalışmada maya kökenli aşı (*Engerix B*) ve memeli hücre kökenli aşı (*GenHevac B*) uygulanan sağlık personelinde maya kökenli aşıya karşı antikor yanıtı %88.5, memeli hücre kökenli aşıya karşı ise %92.9 olarak bildirilmiştir (16). İki maya kökenli aşı (*Engerix B*, *Hepavax-Gene*) ve memeli hücre aşısı (*Gen Hevac B*) içeren üç farklı aşıya karşı antikor yanıtlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada antikor yanıtları arasında farklılık saptanmamıştır (17). *Engerix B*, *GenHevac B* ve *Hepavax B* uygulanan 666 kişinin %60-95'inde koruyucu düzeyde anti-HBs pozitifliği oluşmuş, bununla birlikte aşılananların %10.6'sında koruyucu düzeyde antikor gelişmemiştir. Aşılarla elde edilen antikor yanıtları sırasıyla %91, %84.4 ve %92.5 olarak bildirilmiş ve aşı yanıtı açısından farklılık saptanmamıştır (18).

Sunulan bu çalışmada farklı firmalara ait aşılanan sonuçları değerlendirilmiş olup uygulanan aşı şemasının üretici firmaların önerileri doğrultusunda *GenHevac B* aşısıyla 1997-1999 yılları arasındaki dönemde aşılananlar için 0-1-2-12 ay şeması, daha sonraki tarihlerde aşılananlarla diğer maya kökenli aşılar için 0-1-6 ay şeması şeklinde uygulanmış olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde koruyucu anti-HBs titre (> 10 mIU/mL) oranları *Engerix B*, *Euvax B*, *GenHevac B*, *HBvax II* ve *Hepavax Gene* için sırasıyla %98.8; %97.9; %86.8; %97.5 ve %96.4 olarak saptanmıştır. (Geometrik titre ortalamaları *Engerix B* için 682.68 ± 87 , *Euvax B* için 689 ± 36 , *Gen Hevac B* için 366.07 ± 6.42 ; *HBvax II* için 452 ± 02 , *Hepavax Gene* için 797 ± 54).

Koruyucu düzeyin altında anti-HBs yanıtı olan ve aynı zamanda HBsAg negatif olan kişilere birer doz maya kökenli aşı (Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan *Hepavax Gene*) uygulanıp 1 ay sonra anti-HBs yanıtları kontrol edildiğinde *Euvax B* grubundan iki kişi, *GenHevac B* grubundan altı kişi, *HBvax II* grubundan bir kişi dışında çocuk ve erişkin tüm olgularda anti-HBs titreleri seroprotektif düzeyin üzerine çıkmış ve olguların %98'inde anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin oldukça üzerinde saptanmıştır. Saptanan bu sonuçlar kişilerde immün hafızanın varlığını ve aşıların koruyuculuğunun en azından beş yıl sürdüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda maya kökenli aşılarda elde edilen anti-HBs yanıtları birbirine yakın olup yanıtız veya düşük yanıtız olgu sayısı azdır ve bunlar da yapılan rapel aşıya çok iyi yanıt vermişlerdir. Aşıya yanıtızlık veya düşük yanıtızla ilgili olarak kişinin yaşı, cinsiyeti, kilosu gibi değıştirilemeyen özelliklerin yanı sıra aşının yapılma yeri, soğuk zincir kurallarına uyulması ve aşı şemasının düzenli izlenmesi gibi faktörler de rol oynamaktadır.

İmmün sisteminde sorun olmayanlara rapel doz gerekmemekte, zamanla anti-HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inse bile immün hafızaya bağılı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır (3, 19). Avrupa Hepatit B Uzlaş Grubu'nun (*European Consensus Group on Hepatitis B Immunity*) önerileri de aşılarda tam olan ve immün sistemde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek olmadığı yönündedir (20). Ancak gösterilebilir antikorların kalıcılığı ve sürekliliğı yüksek antikor yanıtız ile doğrudan ilişkili olduğu için başlangıçtan itibaren yüksek titrede antikor yanıtız olanlarda anti-HBs yanıtızının daha uzun süreli olacağı da beklenen bir sonuçtur (21).

Sonuç olarak ülkemizde mevcut hepatit B aşılılarıyla aşılanmış olan çocuk ve erişkinlerde koruyucu anti-HBs yanıtızının en azından beş yıl sürdüğü ve primer immünizasyonun yeterli olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *Viral Hepatitis Prevention Board. BMJ* 1997; 314: 1033-6.)
2. American Academy of Pediatrics-Hepatitis B. In: Pickering LK (ed). 2000 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th edition. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2000: 294.
3. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1-6.
4. Bock HL, Löscher T, Scheiermann N, et al. Accelerated schedule for hepatitis B immunization. *J Travel Med* 1995; 2: 213-7.
5. Marchou B, Excler JL, Bourderioux C, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedule. *J Infect Dis* 1995; 172: 258-60.
6. Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA Jr. Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis*. 1993; 16: 165-7.
7. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis* 1995; 171: 54-60.
8. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBeAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988; 8: 1647-50.
9. Nakao K, Hamasaki K, Wakihama N, et al. Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. *Vaccine*. 2003; 21: 3789-94.
10. Das K, Gupta RK, Kumar V, Kar P. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1132-4.
11. Garcia Llop L, Asensi Alcoverro A, Coll Mas P, Ramada Benedito MA, Grafia Juan C. [Anti-HBs titers after a vaccination program in children and adolescents. Should a booster dose be given?] *An Esp Pediatr* 2001; 54: 32-7. [Article in Spanish].
12. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 650-5.
13. Tosun S, Eser E, Sir E, Bayındırılı D, İrençin D, Obalı Ç. Manisa ili Muradiye Sağlık Ocağı merkez bölgesinde 1998 yılında hepatit B aşılama programına alınan çocuklarda dört yıl sonraki aşı koruyuculuk düzeyinin araştırılması. *MN Klinik Bilimler&Doktor* 2003; 9: 459-66.
14. Ataberk ME, Ural O, Atabek MN, Çoban H, Karaeren Z, Erkul İ. Sağlıklı çocuklarda içeriğı farklı iki rekombinant hepatit B aşısının immunojenite ve etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Pediatridergisi* 2001; 10: 85-8.
15. Sönmez E, Özerol İH, Çınar Y, Özbilge H, Yılmaz Ş. Ticari iki hepatit B aşısının immün cevabının karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1996; 3: 169-72.
16. Güner S, Kumova D, Özacar T, Tinçtürker T, Bilgiç A. Sağlık çalışanlarında iki ayrı hepatit B aşısı ile elde edilen immünizasyon sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10: 111-3.
17. Eyigün CP, Yılmaz S, Gül C, et al. Comparative trial of 2 standard S subunit recombinant hepatitis B



- vaccines versus a S and preS subunit vaccine for immunization in healthy adults. Virology 1997; 26: 1218-25.*
18. Gürbüz Y, Tütüncü E, Çelebi G, Türkyılmaz R. Farklı hepatit B aşılarının serokonversiyon oranlarının karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2000; 6: 3.
19. Ayerbe MC, Perez-Rivilla A; ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 150-6.
20. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
21. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, Parkinson AJ, Harpster AP. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. Seven-year results. *Arch Intern Med*. 1991 Aug; 151: 1634-6.

YAZIŞMAADRESİ

Doç. Dr. Selma TOSUN
Kurtuluş Cad. No:55/7, Bornova
35040 İZMİR
e-mail: selma.tosun@yahoo.com