

# Hepatit B İmmünizasyonunda Düşük Doz İntradermal ve Subkutan Aşı ile Klasik İntramusküler Aşı Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hayrettin Akdeniz\*, Mustafa Kasım Karahocagil\*, Hasan Karsen\*

## Özet:

**Amaç:** Klasik 20 µg hepatit B aşısının İM uygulanmasına göre sırasıyla 1/10 ve 1/4 oranında düşük doz ve maliyetle uygulanabilen alternatif intradermal (İD) ve subkutan (SK) aşı uygulama yöntemlerinin, yeterli koruyucu antikor titresi oluşturup oluşturmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Sağlık personeli, öğrenci ve risk gruplarından oluşan, 3 doz aşı sonrası (3. ay) antikor ölçümü yapılan 597 kişi çalışmaya alındı. 4 doz aşı sonrası (13. ay) antikor ölçümü yapılan 483 kişi çalışmayı tamamladı. İM gruba 20 µg, İD gruba 2 µg, SK gruba 5 µg rekombinant hepatit B aşısı (Euvax B) 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulandı. 3, ve 13. aylarda antikor ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** 3. ayda koruyucu antikor (Seroproteksiyon-Sp) geliştirme oranları; İM, İD ve SK gruplar için sırasıyla %96.6, %91.9, %88.2 iken, 13. ay Sp oranları; %98.8, %95.6, %92.5 bulundu. Yan etki açısından en emin uygulama yolu SK yol olarak görünürken, en fazla lokal yan etki İD grupta, en fazla sistemik yan etki İM grupta görüldü. Yan etkilerin hiç biri aşılamayı kesmeyi gerektirmedi.

**Sonuç:** İD hepatit B aşı uygulama yolu, klasik İM aşı uygulama yoluna alternatif ve aşı maliyetini 9/10 oranında azaltan etkili bir yöntem olup; SK yol ise uygulama kolaylığı nedeniyle, aşı maliyetini İM aşı uygulama yoluna göre 3/4 oranında azaltan etkili bir yöntem olarak gözükmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit B aşılması, intradermal, subkutan, intramusküler.

Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu açısından orta-yüksek endemisite sınırında bulunmaktadır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seroprevalansı, bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 arasında saptanmakta ve yurdumuzda 4 milyon civarında HBsAg taşıyıcısı bulunduğu tahmin edilmektedir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizde HBsAg taşıyıcılığı %8'in, seropozitiflik oranı %50'nin üzerinde bulunmaktadır (1-3).

DSÖ'nün 1997 yılından itibaren bütün ülkelerde HBV aşısının ulusal aşı programına dahil edilmesinin tavsiyesi üzerine, ABD ve Batı Avrupa ülkelerinin başını çektiği 85 kadar ülkede tüm çocuklar rutin olarak hepatit B'ye karşı aşılanmaya başlanmıştır. Ülkemizde de bu tarihten itibaren tüm yenidoğanlara rutin aşı takvimi içinde HBV aşısı Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak yapılmaktadır. Universal aşılama programları başarıyla gerçekleştirilirse iki kuşak sonra hepatit B'nin dünyadan silinebileceği

hesaplanmaktadır (2-4). Halen dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yaygın aşı uygulamasını önemli ölçüde kısıtlayan faktörün yüksek aşı maliyeti olduğu bilinmektedir. Bu yüzden aşı maliyetini azaltan ancak etkinliğini koruyan alternatif metotların geliştirilmesi kaçınılmaz bir hal almıştır. Aşı antijenlerinin farklı uygulama yollarıyla vücuda verilmesinin immünojeniteyi değiştirdiği iyi bilinmektedir.

Bu bilgiye dayanarak, son yıllarda hepatit B aşı maliyetini azaltırken etkinliğini koruyan düşük doz intradermal (İD) aşı uygulaması dikkat çekmektedir. Subkutan (SK) aşı uygulama yolu ise halihazırda kanama-pıhtılaşma bozukluğu olanlarda kullanılmakla beraber, maliyeti azaltıcı bir yöntem olarak üzerinde yeterince çalışılmamıştır.

Bu çalışmada; hepatit B enfeksiyonuna karşı immünizasyonda klasik intramusküler (İM) uygulama yöntemine göre sırasıyla 1/10 ve 1/4 oranında düşük doz ve maliyetle uygulanabilen alternatif İD ve SK aşı uygulama yöntemlerinin, yeterli koruyucu antikor titresi oluşturup oluşturmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı, Van.

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Hayrettin AKDENİZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 65200, Van

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2001-2002 Haziran tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi idari ve akademik personeli, Tıp Fakültesi, Veterinerlik Fakültesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu öğrencileri ile bu dönem içinde kliniğimize başvuran akut ve kronik hepatit B hastalarının birinci derece yakınlarından toplam 1290 kişi ile çalışma başlatıldı. Çalışmaya katılanlara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü katılım formu imzalatıldı.

Çalışmayı kabul eden bütün gönüllülerden aşı öncesi kan örnekleri alınarak serumları ayrıldı. Alınan serum örnekleri HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total ticari kitleri ile Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) yöntemiyle YYÜ Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında günlük çalışılarak bu üç hepatit B göstergesi açısından seronegatif olanlar çalışmaya dahil edildi. Daha önce aşılanmış olanlar, immün sistem bozukluğu olanlar, hamileler veya aşılama sırasında hamile kalanlar ve aşı uygulamaları ile antikor ölçümlerine 15 günden fazla gecikenler çalışma dışı bırakıldı.

Bütün gruplara Van İl Sağlık Müdürlüğü Eczacılık Şube Müdürlüğünden alınan LG Chemical Ltd. Pharmaceutical Div. Seoul/Korea ticari firmasına ait Euvax B (20 mikrogram/ml) adlı maya hücrelerinden hazırlanmış olan rekombinant HBV aşısı 1 ml'lik disposable insülin enjektörü ile uygulandı. Aşı, uygulama tekniği açısından yeterli bilgi ve beceriye sahip araştırma görevlileri tarafından uygulandı.

İM Grup: 0,1,2 ve 12. aylarda İntramusküler (İM) olarak deltoid adale bölgesine 1ml (20 mikrogram) aşı uygulandı. İD Grup: 0,1,2 ve 12. aylarda İntradermal (İD) olarak deltoid veya triceps adale bölgesine 0.1 ml (2 mikrogram) aşı uygulandı. SK Grup: 0,1,2 ve 12. aylarda Subkutan (SK) olarak deltoid veya triceps adale bölgesine 0.25 ml (5 mikrogram) aşı uygulandı.

Bütün gruplara üçüncü aşı dozundan 6 hafta sonra (3. ay) ve rapel aşı dozundan 6 hafta sonra (13. ay) olmak üzere iki kez anti-HBs titre kontrolü günlük olarak çalışıldı. Anti-HBs ölçülemeyen vakalar cevapsız, 10 mIU/ml altındaki değerler zayıf cevap kabul edildi. DSÖ'nün kabul ettiği gibi; 10 mIU/ml ve üstündeki değerler koruyucu anti-HBs seviyesi olarak kabul edildi ve "Seroproteksiyon" (Sp) terimi ile tanımlandı. 1 mIU/ml ve üstündeki değerler için "Serokonversiyon" (Sk) terimi kullanıldı. 100 mIU/L ve üstü değerler iyi antikor yanıtı olarak kabul edildi ve "Seroproteksiyon 100" (Sp100) terimi ile tanımlandı. Anti-HBs titrelerinin Geometrik Ortalama Titreleleri (GOT) karşılaştırmalarda kullanıldı. GOT; verilerin birbiriyle çarpımı sonunda

çıkan sayının veri sayısı kuvvetinde karekökünün alınmasıyla bulundu ( $GOT = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 \cdots x_n}$ ).

Verilerin istatistiksel analizi yapılırken, gruplar arası Sk, Sp ve Sp100 oranlarının karşılaştırılması için üç grup arasındaki karşılaştırmalarda Chi-Square testi kullanıldı.

Bu çalışma, 20.06.2000 tarihinde 2000/3 toplantı sayısı ve 2000/3-1 karar sayısı ile alınan YYÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan toplam 1290 kişi rastgele üç gruba ayrılarak; 411'ine İM, 435'ine İD ve 444'üne SK uygulama yoluyla HBV aşısı (Euvax B) başlandı. Aşı başlananların 1031'i 2. doz aşımaya (%79.9), 805'i 3. doz aşımaya (%62.4), 597'si 3. ay anti HBs ölçümüne (%46.3), 528'i 12. ay rapel dozuna (%40.9) ve 483'ü 13. ay antikor titre ölçümüne (%37.4) zamanında geldi. 3. ay ilk antikor ölçümüne zamanında gelen 597 kişi (İM grup 204, İD grup 198, SK grup 195 kişi) ile 13. ay çalışmayı tamamlayan 483 kişi (İM grup 164, İD grup 160, SK grup 159 kişi) çalışma kapsamına alındı. Şahısların yaş aralığı 5-56 yıl, yaş ortalaması benzerdi.

3. ay üç grubun İM, İD, SK sırasıyla GOT'leri; 306.30, 76.97, 59.06 mIU/ml, 13. ay GOT'leri; 661.77, 386.14, 242.88 mIU/ml idi. Grupların 3. ve 13. ay GOT ve anti-HBs titre seviyelerinin grup içi dağılımı Tablo 1., Grafik 1. ve 2.'de verilmiştir.

3. ay üç grubun İM, İD, SK sırasıyla, Sk oranları; %99, %96.5, %94.4, Sp oranları; %96.6, %91.9, %88.2, Sp100 oranları %85.3, %47.5, %38.4 iken, 13. ay Sk oranları; %99.6, %98.1, %96.9, Sp oranları; %98.8, %95.6, %92.5, Sp100 oranları %95.8, %92.5, %78.6 idi. 3. ay ve 13. ay oluşan Sk, Sp ve Sp100 oranları karşılaştırıldığında;

3. ay İM-İD ve İD-SK gruplar arasında Sk açısından anlamlı fark yokken ( $p > 0.05$ ), İM-SK arasında İM lehine anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Sp açısından 3. ayda İM-İD grup ve İM-SK grup arasında İM lehine anlamlı farklılık varken ( $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$ ), İD-SK grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Sp100 bakımından 3. ayda İM-İD ve İM-SK arasında anlamlı fark varken ( $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ), İD-SK grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

13. ay Sk sonuçları arasında hiç bir grup arasında anlamlı farklılık yokken ( $p > 0.05$ ), 13. ay Sp sonuçları arasında sadece İM-SK grup arasında İM lehine anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.01$ ). Sp100 bakımından 13. ayda İM-SK ve İD-SK grup arasında anlamlı fark varken ( $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ), İM-İD arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2.).

Rekombinant Hepatit B aşısının immünizasyonunu sınırlayan önemli bir sistemik ya da lokal yan etkisi

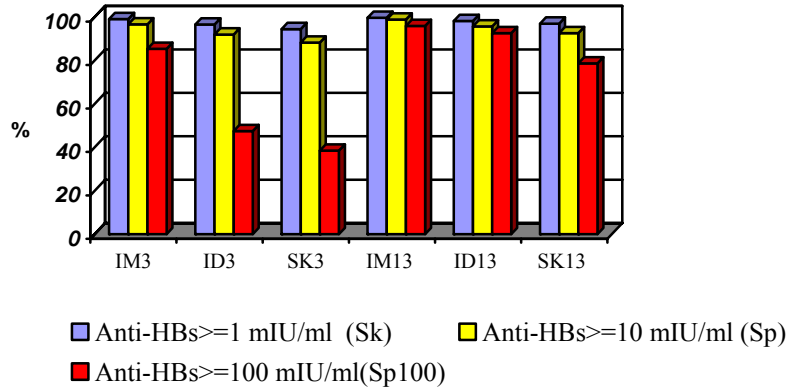
Tablo I. Gruplara Göre 3. ve 4. Doz Sonrası Oluşan Antikor Seviyelerinin Dağılımı; Sk, Sp, Sp100 Oranları ve GOT Değerleri.

		3. ay (n = 597)			13. ay (n= 483)		
		İM	İD	SK	İM	ID	SK
		n = 204	n = 198	n = 195	n = 164	n = 160	n = 159
Anti-HBs<1mIU/ml	n	2	7	11	1	3	5
(Cevap yok)	%	1	3.5	5.6	0.6	1.9	3.1
Anti-HBs>=1 mIU/ml	n	202	191	184	163	157	154
(Serokonversiyon = Sk)	%	99	96.5	94.4	99.6	98.1	96.9
Anti-HBs<10 mIU/ml	n	7	16	23	2	7	12
(Seroproteksiyon yok)	%	3.4	8.1	11.8	1.2	4.4	7.5
Anti-HBs>=10 mIU/ml	n	197	182	172	162	153	147
(Seroproteksiyon = Sp)	%	96.6	91.9	88.2	98.8	95.6	92.5
10=<Anti-HBs>100 mIU/ml	n	23	88	97	5	5	22
(Zayıf cevap)	%	11.3	44.4	49.8	3	3.1	13.9
Anti-HBs>=100mIU/ml	n	174	94	75	157	148	125
(Sp100) n		85.3	47.5	38.4	95.8	92.5	78.6
(Normal cevap)	%						
GOT*		306.30	76.97	59.06	661.77	386.14	242.88
Ortalama anti-HBs Titresi		529.90	190.87	208.85	816.58	615.72	503.51
Ortalama Standart Hata		27.24	16.86	22.64	23.81	29.45	31.98

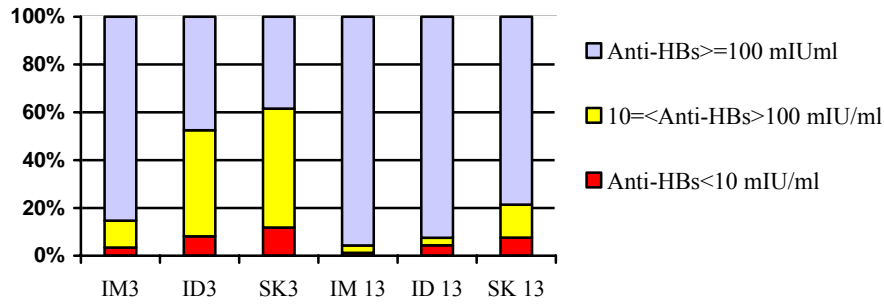
\*Geometrik ortalama titre.

Tablo II. 3. ve 13. Ay Gruplar Arası Sk, Sp ve Sp100 Oranlarının Karşılaştırılması.

	Serokonversiyon (Sk)				Seroproteksiyon (Sp)				Seroproteksiyon100 (Sp100)			
	(-)	(+)	n	p	(-)	(+)	n	P	(-)	(+)	n	p
İM 3. ay	2	202	204		7	197	204		30	174	204	
İD 3. ay	7	191	198		16	182	198		104	94	198	
İM-İD	9	393	402	>0.05	23	379	402	<0.05	134	258	402	<0.001
İM 3. ay	2	202	204		7	197	204		30	174	204	
SK 3. ay	11	184	195		23	172	195		75	120	195	
İM-SK	13	386	399	<0.05	30	369	399	<0.01	105	294	399	<0.001
İD 3. ay	7	191	198		16	182	198		104	94	198	
SK 3. ay	11	184	195		23	172	195		75	120	195	
İD-SK	18	375	393	>0.05	39	354	393	>0.05	179	214	393	>0.05
İM 13. ay	1	163	164		2	162	164		157	7	164	
İD 13. ay	3	157	160		7	153	160		148	12	160	
İM-İD	4	320	324	>0.05	9	315	324	>0.05	305	19	324	>0.05
İM 13. ay	1	163	164		2	162	164		157	7	164	
SK 13. ay	5	154	159		12	147	159		125	34	159	
İM-SK	6	317	323	>0.05	14	309	323	<0.01	282	41	323	<0.001
İD 13. ay	3	157	160		7	153	160		148	12	160	
SK 13. ay	5	154	159		12	147	159		125	34	159	
İD-SK	8	311	319	>0.05	19	300	319	>0.05	273	46	319	<0.001



Grafik 1. Gruplara Göre Sk, Sp ve Sp100 Oranları.



Grafik II. Anti-HBs Titrelerinin Grup İçi Oransal Dağılımı.

Tablo III. Uygulama Yollarına Göre Hepatit B Aşısının Yan Etkileri.

	İM		İD		SK	
	N=164	%	N=160	%	N=159	%
Genel Semptomlar	14	8.5	4	2.5	5	3.1
Ateş	6	3.6	1	0.6	2	1.3
Baş ağrısı	3	1.8	0	0	0	0
Halsizlik-kırgınlık	11	6.8	3	1.9	5	3.2
Bulantı-kusma	4	2.4	0	0	1	0.6
Artralji-myalji	3	1.8	0	0	0	0
Lokal Semptomlar	30	18.3	67	41.9	29	18.2
Ağrı	15	9.1	17	10.6	8	5
Eritem	5	3.1	26	16.3	11	6.9
Endurasyon	3	1.8	13	8.1	3	1.9
Kaşıntı	11	6.8	19	11.9	13	8.2
Hiperpigmentasyon	0	0	56	35	7	4.4
Nodül	0	0	6	3.8	2	1.3

görülmüdü. İmmünizasyon İM grupta bazı hafif sistemik şikayetlere neden oldu ise de aşı programını kesecek düzeyde değildi (%8.5). Diğer iki grup sistemik yan etkiler açısından çok emin bulundu. Lokal yan etkiler daha çok İD grupta belirgindi (%41.9). İD aşı uygulanması sırasında injeksiyon sahasında belirgin ağrı şikayeti özellikle çocuk yaş grubunda aşı uygulamasını zorlaştırıyordu. Aşı sonrasında ise en çok yine İD grupta enjeksiyon sahasında hiperpigmentasyon görüldü (%35). SK grup lokal ve sistemik yan etkiler açısından en az şikayet alınan grup oldu (Tablo 3.).

### Tartışma

Hepatit B virüs aşısının düşük doz İD yolla seçilmiş gruplara uygulanması maliyeti azaltan, etkinliği muhafaza eden bir yöntem olarak kabul görmektedir (4,5). Aynı yolun üniversal aşılama için tavsiye edilebilirliği ise tartışmalıdır. SK yolla hepatit B aşı uygulaması ise kanama bozukluğu olan hastalar ile bazı ülkelerde mental retarde kişilerde kullanılmakla beraber, SK bölge yağ dokusunun immünojenitesinin daha az olması sebebiyle fazla yaygınlaşmamıştır. 1983 yılında Miller ve ark. (6), 2µg 3 doz İD plazma kaynaklı HBV aşılması ile % 85.7 Sp oranı sağlamışlar ve alternatif aşılama yöntemi olarak İD uygulamaya dikkat çekmişlerdir.

Literatürde İD aşı uygulamaları ile ilgili verilen Sp oranları aşı tipi, dozu ve pozolojisine göre değişmekle beraber, % 67 ile % 100 arasında olup, yaklaşık % 90 oranında koruyucu antikor oluşmaktadır (5). SK uygulama ile ilgili literatür çalışmaları ise oldukça sınırlıdır ve çok farklı doz uygulamaları sebebiyle yeterli bir fikir oluşturmaktan uzaktır.

Tekeli ve ark. (7) 305 kişiye rekombinant HBV aşısını 4µg İD ve 20µg İM şeklinde 0, 1 ve 6. aylarda 3 doz olarak uygulamışlar ve son dozdan 1 ay sonra, Sk oranını İM grupta % 98, İD grupta % 95, Sp oranını İM grupta % 95, İD grupta % 91, Sp100 oranını İM grupta % 90, İD grupta % 68, düşük koruyucu yanıt (10-99 IU/L) oranını İM grupta % 8, İD grupta % 20 bulmuşlardır. AntiHBs GOT'leri İM grupta İD gruba göre 4 kat daha yüksek bulunmuştur (2883 - 638 IU/L). Çalışmamız bu sonuçlarla karşılaştırıldığında; 4µg yerine 2µg dozunda aşı ile benzer sonuçlara ulaşmamız maliyetin azaltılması açısından daha anlamlı gözükmektedir.

Doyuk ve ark. (8) 311 kişilik tıp fakültesi öğrenci grubuna 0, 1 ve 6. aylarda 20µg İM, 0, 1, 2 ve 6. aylarda 2µg İD aşı uyguladıkları çalışmada; son aşı dozundan en az 20 gün sonraki antikor ölçümlerine göre İD grupta 3. aşı sonrası Sk oranını % 84.6, Sp oranını % 64.6 ve GOT değerini 20.46 IU/L olarak bulmuşlar, aşı takvimi tamamlandıktan sonra ise İM grupta Sk oranı ve Sp oranı % 100, Sp100 oranı %

91.9 ve GOT 196.7 IU/L olmuştur. İD grupta ise Sk oranı % 100, Sp oranı % 97.1, Sp100 oranı % 80 ve GOT 164.78 IU/L olarak bulunmuştur. İD grupta 3. dozdan sonra bulunan düşük Sp oranı ve GOT düşüklüğü, antikor ölçümünün son dozdan 20 gün sonra yapılması ile ilgili olabilir. Nitekim 4. dozdan sonra yapılan ölçümlerde Sk, Sp ve Sp100 oranları bizim bulgularımızla benzerdir.

Fadda ve ark. (9) 462 kişiyi iki ayrı HBV aşısı ile iki grup halinde aşıladıkları çalışmada; birer ay arayla İM 20 µg, İD 1µg ve 0.5µg üç doz aşısı deltoid bölgeye uygulamışlar ve ilk aşıdan 90 gün sonra rekombinant HBV aşısı uygulananlarda Sk oranlarını İM grupta % 62, İD 1µg grubunda % 80.8 ve İD 0.5 µg grubunda % 82.7 bulmuşlardır. Plazma kaynaklı HBV aşısı uygulanan grupta ise Sk oranını İM grupta % 83.8, İD 1µg grubunda % 92 ve İD 0.5 µg grubunda % 94.6 bulmuşlardır. Whittle ve ark. (10) ateşli silah yaralanması olan Gambiya'lı çocuklarda 4 µg İD aşı uygulamasını takiben % 100 Sp100 değerleri rapor etmişlerdir. Herbert ve ark. (11) diş hekimlerine uyguladıkları İD 0.1 ml 3 doz plazma kaynaklı aşı sonrası İD grupta % 81, İM grupta % 96.4 Sk oranı ile 625 ve 6505 IU/L GOT değeri rapor etmişlerdir.

Literatürde İD aşı uygulaması ile düşük Sp oranları rapor eden araştırmalar da mevcuttur. Wistrom ve ark. (12) yaş ortalaması 3.3 olan 33 çocuğa 2µg HBV aşısını 0, 1 ve 6. aylarda 2µg İD uygulamış ve ilk dozdan 20 ay sonra 33 hastanın 32'sinde Sk olduğu halde, Sp oranı % 73'te kalmıştır. Bu çalışmada GOT 26.5 IU/L olarak bulunmuştur. Ronish ve ark. (13) Kore'deki Amerikan askerlerine uyguladıkları 3 dozluk İD aşılama sonucunda % 67 Sp oranı saptamışlar ve antikor seviyeleri İD grupta İM grubun yarısı kadar olmuştur. Carlsson ve ark. (14) rekombinant HBV aşısı ile klasik 0, 1, 6. aylarda İM 20µg, hızlandırılmış 0, 4, 8. haftalarda 2µg İD aşı uygulamışlar ve 3. dozdan 2 hafta sonra ölçülen antikor titrelere göre Sp oranını İM grupta % 77, İD grupta % 45 bularak, hızlandırılmış aşı takvimlerinde İD uygulamayı tavsiye etmemişlerdir. Gonzales ve ark. (15) hastane personeline rekombinant HBV aşısından 20µg İM, 2µg İD 4 dozluk aşı şeması uyguladıktan sonra sırasıyla % 97.2, % 78.2 Sp oranı bulmuşlar, GOT ise İD grupta 126 IU/L, İM grupta 1649 IU/L bulunmuştur. Brink ve ark. (16) 4. sınıf Tıp Fakültesi öğrencilerine İD rekombinant HBV aşısı uyguladıktan sonra Sp oranını % 81 olarak bulmuşlar ve İD HBV aşılmasını suboptimal olarak nitelendirmişlerdir.

Hayashi ve ark. (17,18) İD hepatit B aşı uygulamasında 3 dozluk aşı takvimine göre aşı dozunun artırılmasının (4µg ) daha iyi antikor yanıtı ile beraber olduğunu bildirmişler ve aşı dozu 2 µg olacaksa 4 dozluk aşı takviminin uygulanmasını tavsiye etmişlerdir. Biz de takip kolaylığı ve maliyet-

etkinlik açısından standart dozun 1/10'unun İD olarak 4 dozluk aşı takvimi şeklinde verilmesinin en uygun metod olacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak; 0, 1, 2, 6 veya 12. aylarda uygulanan 4 dozluk 2µg İD hepatit B aşılması, standart doz (20µg) İM hepatit B aşılmasına göre, 9/10 oranında maliyeti azaltmakla beraber, 13. ayda benzer Sk, Sp, Sp100 oranları sağlamaktadır. GOT her ne kadar İM lehine hem 3. ayda hem de 13. ayda anlamlı derecede yüksek olsa da bunun pratik bir anlamının olmadığı bilinmektedir. Yüksek anti-HBs titreleri daha uzun süre yüksek kalmakla beraber, aşı ile elde edilen immün cevabın 12 yıl içinde %60 oranında ölçülemeyecek düzeylere indiği gösterilmiştir. Antikor titreleri 10 mIU/ml altına indiği zaman HBV enfeksiyonu oluşabilir. Ancak HBV'nin inkübasyon süresinin uzunluğu sebebiyle hemen daima subklinik seyrederek ve serumda HBsAg tespit edilemez. Primer aşılama sonrasında elde edilen cevabın oluşturduğu immünolojik belleğin, anamnestik cevap sayesinde kişiyi klinik HBV enfeksiyonundan ya da viremiden koruduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek risk grupları dışında booster doz önerilmemektedir (19).

SK aşı uygulama yolu üzerine literatürde yeterli çalışma yoktur. Varolan çalışmalarda; ya bu yol maliyet azaltıcı bir yol olarak düşünülmemiş, ya da uygulanan aşı dozu farklılığı ve uygulanan grup farklılıkları yüzünden değerlendirilebilir sonuçlar elde edilememiştir. Halen kanama hastalığı olan hastalarda SK aşı uygulama yolunun İM yol kadar immünojenik olduğu bilinmektedir ve kanama problemi olan hastalarda olduğu gibi mental retarde hastalarda da rutin olarak uygulanması tavsiye edilmektedir (17,20,21). Düşük doz SK aşı uygulaması ise aşı immünojenite ve etkinliği açısından suboptimal görünmekle beraber daha geniş ölçekli çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Hayashi ve ark. (17) mental özürü hastalarda yaptıkları çalışmada 2µg İD ve 10µg SK rekombinant HBV aşısı uygulamışlar ve sırasıyla % 96.1, % 93.2 Sk oranlarına ulaşmışlardır. Hayashi ve ark. (18) yine mental özürü hastalarda yaptıkları bir diğer çalışmada ise 4µg İD, 20 µg SK plazma derive hepatit B aşı uygulaması sonucunda İD uygulamada daha yüksek antikor titreleri oluştuğunu rapor etmişlerdir. Zanetti ve ark. (20) 113 hemofilili ve kanama problemleri hastalarında birer ay arayla 3 doz ve 14 ay sonra rapel doz HBV aşısını standart dozda SK yolla uyguladıktan sonra % 98 oranında Sp oranına ulaşmışlardır. Bu iki çalışmada SK uygulama yolunun yeterli immünojenitesinin olduğu da görülmüştür. Wahl ve ark. (21) plazma kaynaklı aşı ile yaptıkları çalışmalarında 20µg İM ve 2µg SK ve İD aşı uygulamasını karşılaştırmışlar ve Sp oranını sırasıyla % 96, % 63, %100, Sp 100 oranları ise sırasıyla % 89, % 37, % 100 bulmuşlardır.

Literatürde SK uygulama yolu ile ilgili çalışmalarda bulunan araştırmacıların seçtikleri aşı dozu farklılıkları yüzünden farklı Sk oranları elde edilmiştir. Ancak İD uygulamanın aksine aşı dozu arttırıldığında SK uygulamayla yüksek serokonversiyon sağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda SK aşı dozu standart dozun 1/4'ü yani 5µg olarak seçilmiş ve yüksek Sk ve Sp oranlarına ulaşılmıştır. Ancak; 1/4 standart doz SK aşılama genel popülasyon için standart İM doz aşı kadar immünojen olmadığından, genel popülasyon için 3/4 oranında maliyeti azaltmakla beraber tavsiye edilemez. Her ne kadar İD-SK karşılaştırmalarında 13. ay Sp100 oranları haricinde anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen, 5µg SK uygulamaya göre 2.5 kat daha düşük doz kullanılan İD uygulamada hem 3. ay hem de 13. aylarda Sk, Sp, Sp100 oranları ve GOT'leri daha yüksek bulundu.

Hepatit B aşısının güvenilirliği dünyada yapılan ardışık milyonlarca doz aşı ve binlerce insanı kapsayan prospektif klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Aşı bölgesinde ağrı, eritem (%3-29) ve sistemik olarak ateş (%1-6), yorgunluk (%15), baş ağrısı (%9) aşının yan etkisi olarak sayılabilir (4-6). İD aşı literatüründe % 31-80 oranında lokal reaksiyonlar bildirilirken (5,6), SK aşı literatüründe lokal ve sistemik reaksiyonlar oldukça az görülmektedir (17,20,21).

Tekeli ve ark. (7) aşıya bağlı yan etkiler içinde genel semptomları İD grupta % 10, İM grupta % 9, lokal semptomları (injeksiyon sahasında ağrı, kaşıntı, kızarıklık, diskolorasyon ve bu bulguların kola yayılması) İD ve İM grupta sırasıyla % 43 ve % 7.4 oranında rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda yan etkiler açısından genel semptomların görülme sıklığı İM, İD, SK uygulama için sırasıyla % 8.5, % 2.5, % 3.1 iken, lokal semptomlar için sırasıyla % 18.5, % 41.9, % 18.2 idi. İM grup en fazla genel semptomların görüldüğü grup olurken, İD grup lokal yan etkilerin en fazla görüldüğü grup oldu. Genel semptomlardan en çok ateş, halsizlik, kırgınlık, lokal semptomlardan en çok enjeksiyon sahasında ağrı ve özellikle İD grup için enjeksiyon sahasında persistan hiperpigmentasyon ve diskolorasyon görüldü. SK grup toplam yan etkiler için en emin grup olarak belirlendi. Lokal reaksiyonların özellikle İD uygulamada bu kadar fazla olmasının nedeninin aşı içinde bulunan adjuvan alüminyum hidroksite bağlı olabileceği bildirilmiştir (22).

Sonuç olarak, standart hepatit B aşı dozunun (1ml-20µg) 1/10'u (0.1 ml-2µg) ile yapılan İD aşı uygulaması, hepatit B aşılama maliyetini ortalama % 85-90 oranında azaltmaktadır. Benzer şekilde SK uygulama standart dozun (1ml-20µg) 1/4'ü (0.25 ml-5µg) ile yapılan SK aşı uygulaması, hepatit B aşı uygulama maliyetini ortalama % 70-75 oranında azaltmaktadır. Böylece standart doz hepatit B aşısının

İM yolla uygulanması ile oluşan bir kişilik aşı maliyeti ile, İD yol için 10 kişiye, SK yol için 4 kişiye hepatit B aşısı uygulanması mümkün olmaktadır.

Bu kadar büyük miktarda aşı maliyetinin azaltılmasının ülkemiz için çok önemli olduğuna, uygun endikasyonlarda her iki alternatif aşı uygulama yolunun rutine girmesinin önemli oranda tasarruf sağlayacağına ve yenidoğan grubunda alternatif İD, SK aşı uygulama yollarının literatürle beraber tekrar değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz.

### **Comparison of Response Results to Low Dose Alternative Intradermal and Subcutaneous Vaccine Applications with the Results of Classical Intramuscular Vaccination Route**

#### **Abstract:**

**Aim:** Investigation of whether alternative intradermal (ID) and subcutaneous (SC) vaccination methods, which may be applied with low doses lowering the costs respectively in the rates of 1/10 and 1/4 when compared with classical IM 20 µg. hepatitis B vaccination method, provide or not sufficient protective antibody titers.

**Method:** 597 subjects consisting of hospital staff, students and risk groups, in whom measurement of antibody titers after 3 doses of vaccine was available, were enrolled in the study, and 483 subjects, in whom measurement of antibody titers after 4 doses of vaccine was achieved, fulfilled the study. Recombinant hepatitis B vaccine (Euvax B) was applied at 0, 1, 2 and 12 months intervals to IM group with standard 20 µg dose, to ID group with 2 µg dose and to SC group with 5 µg dose. Antibody measurements were done at 3<sup>rd</sup> and 13<sup>th</sup> months.

**Results:** While seroprotection rates were respectively 96.6 %, 91.9 % and 88.2 % in IM, ID and SC groups at the 3<sup>rd</sup> month; they were 98.8 %, 95.6 % and 92.5 % at the 13<sup>th</sup> month.. While the safest application route in view of side effects appears to be SC route, the most frequent local side effect was seen in ID group and the most frequent systemic side effect in IM group. None of these side effects led to interrupting the vaccination.

**Conclusion:** While ID hepatitis B vaccination appears to be an efficient method lowering the cost of vaccination in a rate of 9/10, alternative to classical IM vaccine application route; SC hepatitis B vaccine application route appears to be an efficient method lowering the cost vaccination in a rate of 3/4 according to IM vaccine application route, because of its ease of application.

**Key words:** Hepatitis B vaccination, intradermal, subcutaneous, intramuscular.

### **Kaynaklar**

1. Gaeta GB, Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area. Infection 18: 21-25, 1990.

2. Mıstık R, Balık İ: Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi, In: Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ (eds). Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1. Baskı, 2003, pp:9-56.

3. Taşyaran MA: HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi, In: Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ. (eds). Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1. Baskı, 2003, pp:121-128.

4. Akova M: Hepatit B ve Hepatit A aşılı. In: Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. Uzun Ö, Ünal S. (eds). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, p:609-611.

5. Rivey MP, Peterson J: Intradermal hepatitis B vaccination. DICP 25(6):628-634, 1991.

6. Miller KD, Gibbs RD, Mulligan MM, Nutman TB, Francis DP: Intradermal Hepatitis B vaccine: Immunogenicity and side-effects in adults. Lancet 31:1454-56, 1983.

7. Tekeli E, Balık İ, Kurt H, Kandilci S, Şenbil O: Intramuscular and intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine. Türkiye Tıp Dergisi 1(2):23-26, 1995.

8. Doyuk E, Usluer G, Akgün Y, Durmaz G, Özgüneş İ, Çolak H: İntadermal uygulamada hepatit B aşısının etkinliği. Flora 5(4):251-257, 2000.

9. Fadda G, Maida A, Maisa C, Obino G, Romano G, Spano E: Efficacy of hepatitis B immunization with reduced intradermal doses. Eur J Epidemiol 3:176-180, 1987.

10. Whittle HC, Lamb WH, Ryder RW: Trials of intradermal hepatitis B vaccines in Gambian children. Ann Trop Pediatr 7:6-9, 1987.

11. Herbert M, Butler AV, Roome AP, Caul EO: Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university students. Vaccine 7:395-396, 1989.

12. Wistrom J, Gustafsson A: Antibody response after intradermal recombinant hepatitis B vaccine in children. Scand J Infect Dis 22:621-622, 1990.

13. Ronish RH, Diniega BM, Kelley PW, Sjogren MH, Arday DR, Arosen NE, Hoke CH, Petruccioli BP: Immunogenicity achieved by the intradermal hepatitis B vaccination programme for US Army soldiers in Korea. Vaccine 9:364-368, 1991.

14. Carlsson T, Struve J, Sonnerborg A, Weiland O: The anti-HBs response after 2 different accelerated intradermal and intramuscular schemes for hepatitis B vaccination. Scand J Infect Dis 31:93-95, 1999.

15. Gonzales ML, Usandizaga M, Alomar P, Salva F, Martin F, Erroz MJ, Lardinios R: Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. Vaccine 8:402-405, 1990.

16. Brink NS, Murray AB: Intradermal vaccination against hepatitis B in a group of medical students. S Afr Med J 79:653-654, 1991.

17. Hayashi J, Nakashima K, Noguchi A, Morofuji M, Kashiwagi S: Cost effectiveness of intradermal vs. subcutaneous hepatitis B vaccination for mentally handicapped. J Infect 23:39-45, 1991.

18. Hayashi J, Kashiwagi S, Noguchi A, Nakashima K, Ikematsu H, Kajiyama W: Intradermal hepatitis B vaccination for mentally retarded patients. *J Infect* 19:119-125, 1989.
19. Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H: High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: Comparison with standard intramuscular vaccination. *Eur J Epidem* 19:871-875, 2004.
20. Zanetti AR, Mannucci PM, Tanzi E, Moroni GA, De Paschale M, Morfini M, Carnelli V, Trindelli MC, Dr Biasi R, Ciavarella N. et al: Hepatitis B vaccination of 113 hemophiliacs: lower antibody response in anti-LAV/HTLV-III-positive patients. *Am J Hematol* 23:339-245, 1986.
21. Wahl M, Hermodsson S: Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine: side effects and antibody response. *Scand J Infect Dis* 19:617-21,1987.
22. Struve J, Aronsson B, Frenning M, Granath F, Sydow MV, Weiland O: Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine. A comparison of response rates and analysis of factors influencing the antibody respons. *Scand J Infect Dis* 24: 423-29, 1992.