

Akut viral hepatit B

Acute viral hepatitis B

İsmail Hamdi Kara¹

Özet

Bu derlemede taşıyıcılık ve komplikasyonları nedeniyle toplum sağlığı yönünden çok önemli bir yer işgal eden viral hepatit B hastalığı tüm yönleri ile ele alınmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Akut viral hepatit B, hepatit B epidemiyolojisi, hepatit B korunma.

Summary

In the following review, viral hepatitis B disease is discussed, which is a heavy burden for the public health with its complications and carriers.

Key words: Acute viral hepatitis B, hepatitis B epidemiology, hepatitis B prophylaxis.

Hepatit B virusu (HBV) *Hepadnaviridae* ailesinin *orthobepadna*-virus cinsinde yer alan, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV, parenteral olarak geçen en yaygın “serum hepatit” tipi olup, aynı zamanda akut ve kronik karaciğer hastalığının en önemli ajan patojenlerinden birisidir. Hepatit B’nin inkübasyon süresi 1-6 ay arasında değişir. Akut enfeksiyonun klinik bulguları diğer viral hepatitlere benzer. Akut hepatit B sıklıkla anikterik ve asemptomatik seyrederken, diğer yandan sarılıkla seyreden ciddi enfeksiyonlara ve akut karaciğer hasarı ve yetersizliğine yol açabilir. HBV ile karşılaşan immünkompetan erişkinlerin %5-10’unda virüsün kalıcılığı sözkonu iken; virüsle perinatal olarak karşılaşan yenidoğanların ≈ %90’ında kalıcı hale gelmektedir.¹

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü B hepatiti taşıyıcılığının tüm dünyada 400 milyona ulaşacağını bildirmektedir.

ABD’de yıllık yeni HBV enfeksiyonu 200.000 ila 300.000 civarındadır; yılda 5.000 kişi bu enfeksiyondan dolayı kaybedilmektedir.² Çin, Güneydoğu Asya, tropikal Afrika’da B hepatiti taşıyıcılığı %8-20 arasında değişirken, bu bölgede yenidoğan ve çocukluk çağı enfeksiyonları da çok sıktır. Ancak, Kuzey, Batı ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da B hepatiti taşıyıcılığı %0.2-0.5 arasında değişirken, bu bölgelerde yenidoğan ve çocukluk çağı enfeksiyonları da oldukça nadir görülür. Türkiye’nin içinde bulunduğu Akdeniz bölgesi orta düzeyde endemisite gösterir. Ülkemizde HBSag (+) bireylerin oranı %3.9-12.5 arasında değişmektedir (Tablo 1).^{1,2}

Risk Grupları

Hepatit B’ye karşı yoğun aşılama faaliyetlerine rağmen, halen bir çok ülkede farklı popülasyonlarda HBV bulaşı devam etmektedir. HBV bulaşı riskinin yüksek olduğu bu gruplar sırasıyla; sürekli kan veya kan ürünleri

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr., Diyarbakır

Tablo 1. Çeşitli bölgelerde hepatit B prevalansı¹

	AntiHBs (+) birey (%)	AntiHBs (+) birey (%)	Neonatal enfeksiyon	Çocukluk çağı enfeksiyonu
Kuzey, Batı ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya	0.2-0.5	4-6	Nadir	Sık değil
Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Rusya, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika	2-7	20-55	Sık	Sık
Çin, Güneydoğu Asya, Tropikal Afrika	8-20	70-95	Çok sık	Çok sık

transfüzyonu yapılanlar (talasemi), uzun süreli enjeksiyon tedavileri yapılanlar, sıklıkla damar yolu girişimleri yapılanlar (hemodiyaliz hastaları), doğal veya edinsel bağışıklık defekti bulunanlar ile habis hastalığı bulunanlardır. Damardan uyuşturucu kullananlar ile homoseksüeller de risk altındadır. Sağlık personeli de HBV için oldukça büyük bir risk taşır. Risk altındaki bu gruplarla, HBV'nin endemik olduğu bölgelere seyahat edenlere aşı yapılmalı ve aşılama teşvik edilmelidir.^{1,2}

Bulaşma Yolları

HBV enfeksiyonunun bulaşması yatay ya da dikey olabilir. HBV'nin bulaşma tarzı ve epidemiyolojisi ülkedeki endemisiteye ve yaşam kültürüne bağlıdır. HBV parenteral, cinsel temas ve perinatal yol ile bulaşır.² Dikey bulaşma anne karnında transplasental, perinatal veya postnatal olabilir, sıklıkla perinataldır, doğum sırasında enfekte kanın, amnios sıvısının yutulmasına, materno – fetal mikrotransfüzyona bağlıdır.³ Dikey bulaşıcılık çocuk yaş grubunda özellikle endemik bölgelerde önemlidir. HBsAg dışkı, idrar, safra, gözyaşı, tükürük, semen, anne sütü, vajina salgısında da bulunur.⁴⁻⁶

Endemisitesi düşük olan bölgelerde enfeksiyon yatay bulaşır, yüksek endemik bölgelerde perinatal bulaşıcılık ön plandaysa da bu bölgelerde yapılan çalışmalar yatay bulaşmanın da önemli olduğunu göstermektedir.⁷ Özellikle Güneydoğu Asya ve Japonya'da perinatal bulaşma çok yaygındır (Tablo 1).¹ Ülkemizde hem dikey hem de yatay bulaşma önemlidir. Yatay bulaşma çocuklarda aile içi sıkı temasla olur. Zeka özürlülerin devam ettiği okullarda da yatay bulaşma önemlidir. HBV'nin bulaşması o ülkenin yaşam tarzına da bağlıdır, ülkemizde sünnet, kan kardeşliği önemli bulaşma yollarıdır. Cinsel yaşamın er-

genlikte başladığı ülkelerde cinsel yolla bulaşma önem kazanmaktadır. Ülkelerin bulaş yollarının bilinmesi HBV'ye karşı aşılama zamanını daha iyi ortaya koymaktadır.²

Klinik

Akut hepatit B enfeksiyonu semptomlu ya da semptomsuz gelişebilir. Yorgunluk, zayıflama, iştahsızlık, kusma, ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi nonspesifik semptomlar gözlenir. Miyalji, fotofobi, artralji hastaların 1/3'ünde görülür. Artrit, anjiyoödem, makülopapüler döküntü, ürtiker, böbrek tutulumunu belirten hematüri, proteinüri B hepatitinin prodromal döneminde immün sistem yoluyla ortaya çıkan başlıca bulgulardır.⁸

Çocuklarda, özellikle yenidoğan ve süt çocuğunda HBV asemptomatik seyrederek. Yaş arttıkça, ergen ve erişkinlerde semptomatik hastalık görülür.² Çocukluk çağında da B hepatiti akut hepatit şeklinde gidebileceği gibi kronikleşebilir ya da fulminan seyir gösterebilir. HBsAg pozitifliğiyle seyreden kronik HBV enfeksiyonu, 1 yaşından önce >%90 oranında gelişirken, 1-5 yaş arasında %30, >5 yaş çocuklar, ergen ve erişkinlerde ise %5-10 oranında gelişir.⁹

HBsAg serumda 6 aydan fazla kaldığında kronikleşme söz konusudur. Kronikleşme, kişinin yanıtına ve immün sistemin durumuna bağlıdır. HBV direkt olarak sitopatik değildir, karaciğerde oluşan harabiyet hepatositlerin immün yıkımına bağlıdır. İmmün sistem virüsün temizlenmesini sağlayamazsa sitoliz ve karaciğer harabiyeti olmaz, kişi taşıyıcı kalır. HBV'nin immün patojenezinde T hücrelerin ve sitokinlerin üzerinde durulmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda TH2 cevabı baskındır. Ülkemizde, B hepatitinin çocukların %45'inde kronikleştiği

saptanmıştır: Kronikleşen olguların %37'si 5 yaşın altındadır: Olguların %83'ünde hepatomegali, %10'unda splenomegali saptanmıştır. HBV'ye bağlı fulminan hepatit %0.5-2 oranındadır, mortalitesi %75'e ulaşmaktadır.^{2,10-13}

Tanı

HBV hepadnavirus ailesinden bilinen en küçük genomlu bir hayvan virusudur. **Tablo 2'**de hepatit B enfeksiyonunda kullanılan antijen ve antikorlar tanımlanmıştır. Hepatit B core antijeni (HBcAg) viral DNA'yı içeren nükleokapsiddir. HBe antijeni (HBeAg) dolaşımda bulunan bir peptittir, aktif viral replikasyonun göstergesidir.⁹

Virüsün direkt olarak elektron mikroskopisi veya DNA-polimeraz gibi yardımcı teknikler ile saptanabilmesi ancak özel gelişmiş laboratuvarlarda mümkündür. Bu nedenle HBV enfeksiyonu tanısında genelde serolojik testler ön plandadır. HBs antijeni ilk olarak inkübasyon sürecinin geç döneminde radioimmunoassay (RIA) veya ELISA yöntemleri ile kolayca tesbit edilebilir.¹

Tedavi

Çocuklarda yıllardır alfa interferon tedavisi kullanılmaktadır. Tedaviyi, yaş, cins, etnik grup, virüsün replikasyonu, karaciğerin enflamasyon derecesi etkiler.¹¹ Tedavi yanıtının erişkinlerden farklı olmadığı görülmüştür. Serum transaminaz düzeyleri yüksek olanlarda, enfeksiyon yeni doğan döneminden sonraki dönemde alındığında, HBeAg ve HBV-DNA gibi viral replikasyon göstergelerinin pozitif olduğu, HBV DNA titrasyonu düşük, karaciğerde aktif enflamasyon saptanan çocuklarda, alfa interferona cevap daha iyi bulunmuştur. Çocuklarda da farklı gruplar farklı sonuçlar verir; ancak erişkinlerde ol-

duğu gibi, kombine prednizolon – interferon tedavisinin tek başına interferon tedavisine üstün olmadığı gösterilmiştir. Bir metaanaliz, uygun çocuklardaki alfa interferon tedavisinin maliyet – yarar karşılaştırması bakımından erişkinlerden daha verimli olduğunu göstermiştir.^{2,14-21}

Çocuklarda da interferon tedavisi transaminazları yüksek, karaciğer histolojisi aktif, viral replikasyon göstergeleri pozitif olan, HBV DNA titrasyonu düşük, diğer kronik hepatit nedenlerinin (Wilson, alfa 1 antitripsin, ilaç, otoimmün, viral) bertaraf edildiği hastalara uygulanmalıdır. Erişkinlerde son zamanlarda nükleosid analogları yalnız veya alfa interferonla kombine tedaviler umut vadetmektedir. Çocuklarda nükleosid analogları ile çalışılmıştır. Erişkinlerde nükleosid analoglarından reverse transkriptaz inhibitörü lamivüdin (3-thiacydine) HBV DNA'yı %98 oranında negatifleştirmekte ancak relaps görülebilmektedir. Lamivüdin HBV genomunun replikasyonunu bozmakta ancak ccc-HBV-DNA'yı etkilememektedir; HBV-DNA'nın serumda negatifleşmesine rağmen karaciğerde virüsün genomu devam etmekte ve ilaç kesildiğinde relaps olmaktadır. 195 çocukta 3 mg/kg ile 52 hafta süre ile yapılan tedavide HBeAg serokonversiyonu tedavi alanlarda %23, tedavi almayanlarda %13 olarak saptanmıştır.^{2,22-24}

Lamivüdin oral alındığında iyi emilir, çocuklarda biyoyararlılığı %68'dir. Çocuklarda önerilen dozu 3 mg/kg'dır. Çocuklarda da HBV DNA'da %99 oranında bir düşme saptanmıştır, ilacın kesilmesi çocuklarda da relapsa neden olmaktadır. Transplantasyon yapılacak veya immünyüpresör kullanacak çocuklarda HBV DNA'nın düşürülmesi açısından lamivüdin etkilidir.^{24,25} Kombine tedavinin tek başına lamivüdin tedavisine daha üstün olduğu saptanmıştır.²⁶

Tablo 2. Türkiye'de viral hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanılan markerler⁹

Test edilen faktör	Özellik	Kullanımı
HBsAg	Yüzey antijeni (Ag)	Akut veya kronik enfeksiyon geçiren kişilerin tesbiti
AntiHBs	Yüzey Ag'ye karşı gelişen antikor	HBV enfeksiyonunu geçirmiş kişi veya aşı yanıtının değerlendirilmesi
HBeAg	E antijeni	HBV bulaştırma riski düşük enfekte kişinin tesbiti
AntiHBe	HBe Ag'ye karşı gelişen antikor	HBV bulaştırma riski düşük HBsAg taşıyıcısının tesbiti
AntiHBc IgG	Core Ag'ye karşı gelişen antikor	Akut veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu
AntiHBc IgM	Core Ag'ye karşı gelişen antikor	Akut veya yakın zamanda geçirilmiş HBV enfeksiyonu veya HBsAg (-) kişilerde pencere dönemi

Ülkemizde de çocuklarda nükleosid analogları ile kombine çalışmalar başlatılmıştır. Interferon alfa 2b (10 MU/m³) ve lamivüdin'in 4 mg/kg (maks. 100 mg) 30 hastaya 6 ay (Grup 1), ve 27 hastaya 12 ay (Grup 2) süreyle verildiği bir çalışmada; HBsAg klirensi tedavinin 6. ayında sırasıyla 1. ve 2. grupta %37 ve %56 bulunmuştur (p>0.05). HBV DNA klirensi ise 6. ayda 1 ve 2. grupta sırasıyla %97 ve %96, tedavinin sonunda (12. ayda) %97 ve %100 bulunmuş, tedavi sonuçları açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (p>0.05).²⁷

Erişkinlerde de kronik hepatit B'nin yüksek doz interferon alfa ve lamivüdin ile tedavisi oldukça iyi sonuç vermiştir. Bir diğer çok merkezli çalışmada interferon alfa 10 MU/m²+ lamivüdin 100 mg/kg/gün ile yalnız interferon ya da lamivüdin verilen kronik hepatit B'li üç grup karşılaştırılmış; kombine tedavi grubunda olumlu yanıt %29 iken yalnız interferon ya da lamivüdin gruplarında sırasıyla %19 ve %18'de kalmıştır.^{2,17,28}

Korunma

Kronik HBV enfeksiyonunda, yukarıda da belirtildiği gibi, antiviral tedavide başarı oranı, tedaviye cevap veren hastalarda dahi %40-50 oranındadır, ayrıca bu ilaçlar kişiye ve ülke ekonomisine yük getirir. Birleşilen nokta HBV'nin önlenmesi için kitlesel koruma yapılmasıdır. HBV'den korunma önce risk grubunun ve taşıyıcı annelerin çocuklarının korunması ile başlamıştır. Ancak bazı endemik bölgelerde virüs dikey geçtiğinden ve süt çocukluğunda da yüksek oranda kronikleştiğinden aşılama yeni doğan dönemine alınması önerilmiştir.²

Bağışıklama

Dünya Sağlık Örgütü 1997'den beri tüm dünyada yenidoğanlara HBV aşısı yapılmasını şart koşmaktadır. HBV, bugün bir çok ülkede aşı takvimine girmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada HBV'nin gebelerin taranması, risk gruplarının, ergenlerin ve yenidoğanların aşılanmasıyla ancak 2015'te eradike edilebileceği hesaplanmıştır. HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin hem aşılanması hem de eşzamanlı hepatit B immünglobulin (HBIG, glüteal bölgeye İM 0.5 ml) almaları gerekmektedir. Aşı kolda deltoide kasa ya da uyluğa yapılmalıdır, deltoide yapılan aşılamalarda antikor titresi daha düşük bulunmuştur.^{1,2,29,30}

Orta derecede endemik olan ülkemizde de HBV aşı takvimindedir; ancak aşılama yenidoğan döneminde başlamalıdır. Ülkemizde kullanılan aşılar 3 dozda %90'ın üzerinde bağışıklık sağlamaktadır. 3 ay - 10 yaş arasındaki çocuklarda aşı sonrasında cevap %95-100 arasındadır. Aşının uygulanması 1.ve 2. aşı arasında bir ay bırakılarak ülkelerin epidemiyolojik verilerine göre farklı takvimlerle yapılabilir. Aşı sonrası koruyucu anti HBs düzeyi 10 mU/ml'dir.^{2,31,32}

Aşı, çocukluk döneminde bazı ülkelerde 2, 4, 6 veya 2, 4, 12. aylarda uygulanmış ve antikor titrasyonunda farklılık gözlenmemiştir. Ancak dikey bulaşmanın önemli olduğu bölgelerde aşı mutlaka yenidoğanda başlatılmalıdır. Aşı DPT, MMR, Act HIB, BCG gibi diğer aşılarla birlikte yapılabilir ve herhangi bir enterferans göstermez.³³⁻³⁵

Bazı kişiler aşıya yeterli yanıt vermez; kırk yaşın üzerindeki, kadınlar, şişmanlar, malnütrisyonu olanlar ve sigara kullananlarda aşı yanıtı daha azdır; kronik böbrek hastaları, hemodiyalize girenler,³⁶ Down sendromlular, onkoloji hastaları, homoseksüeller, HIV enfeksiyonu olanlar, alkolikler, immünosüpressif alanlarda da aşı yanıtı düşüktür. Bu durumda aşı miktarı artırılabilir, takvim yinelenebilir, interleukin 2, g IFN (özellikle hemodializ hastalarında) ile birlikte yapılabilir. Çocuklarda lokal ağrı, ateş, iritabilite, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkiler bildirilmiş, ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.^{2,37-40}

Kaynaklar

1. Baron EJ (Editor). Medical Microbiology. 4th edition. Bölüm 2. Virology - Hepatitis Viruses 1994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
2. Çullu F. Çocukluk Çağında A, B, C, Hepatitleri. Viral Hepatit Kitabı-2002. Editörler: Balık İ, Tekeli E. Ankara, VHSD, 2002
3. Wong VC, Ip HMM, Reesink HW ve ark. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immünglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984; 1: 921-6.
4. Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus infection DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987; 156: 299-307.
5. Lin HH, Hsu HY, Chang MH, Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus in the colostrum of HBe Ag positive carrier mothers. *J Ped Gastro Nutr* 1993; 17: 207-10.
6. Davison F, Alexandre GJM, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes of chronic HBs Ag carriers: a lack of relationship with serum markers of replication. *J Hepatol* 1987; 4: 37-44.
7. Hsu SC, Chang MH, Ni YS, Hsu HY, Lee CY. Horizontal transmission of hepatitis B in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 66-9.
8. Wilson RA. Extrahepatic immunological manifestations of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 94: 2-16.

9. Kanra G, Kara A. Hepatit B aşılı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 205-18.
10. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH ve ark. Cellular immune response to HBc Ag in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 770-6.
11. Çullu F, Kutlu T, Demirel N ve ark. L'histoire naturelle de l'hépatite a virus B chez les enfants Turcs. Congrès Annuel du Groupe Francophone de l'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique 20-22 Mars 1997 Pisa.
12. Ruiz-Moreno M, Camps T ve ark. Serological and histological follow up of chronic hepatitis B infection. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1165-9.
13. Vanclaire J, Cornu C, Sokal EM ve ark. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be antibody positive DNA negative carrier. *Arch Dis Child* 1991; 8: 983-5.
14. Dupuy JM, Kostewicz E, Alagille D ve ark. Hepatitis B in children. *J Pediatr* 1978; 98: 17-20.
15. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J ve ark. Prospective randomised controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 13: 1035-9.
16. Sokal EM, Wirth S, Goyens P, Depreterre A, Cornu C. Pediatric use of interferon alpha 2 b therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Gut* 1993; 34: 87-90.
17. Utili R, Sagnelli E, Galanti B ve ark. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2 a interferon: a controlled, randomised study. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 327-30.
18. Çullu F, Tümay GT, Kutlu T, Erkan T, Özbay G, Badur S. Traitement de l'hépatite chronique a virus B de l'enfant par des doses faibles d'interféron alpha: résultats a long terme. *Gastroentérol Clin Biol* 1995; 19: 53-7.
19. Utili R, Sagnelli E, Gaeta GB ve ark. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alfa interferon: A controlled randomised study. *J Hepatol* 1994; 20: 163-7.
20. Lai CL, Lin HJ, Lau JN ve ark. Effect of recombinant alfa 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBs Ag carrier children. *Quarterly J Med* 1991; 78: 155-63.
21. Otto LJ, Olson AD. Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 25-32.
22. Sokal EM, Kelly D, Mizerski J ve ark. An international double-blind placebo-controlled trial of lamivudine in 286 children with chronic hepatitis B. EASL Meeting, 2001.
23. Shapira R, MorE, Bar-Nathan N ve ark. Efficacy of lamivudine for the treatment of hepatitis B virus infection after liver transplantation in children. *Transplantation* 2001; 72: 333-6.
24. Sokal EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G ve ark. A dose ranging study of pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 590-7.
25. Conjeevaram HS. Therapy for chronic hepatitis B: nucleoside analogues in adult and pediatric patients. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 224-27.
26. Horsmans Y. New therapeutic possibilities in the treatment of hepatitis B. *Arch Pediatr* 1999; 6: 180-2.
27. Dikici B, Bosnak M, Kara IH ve ark. Lamivudine and Interferon alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 988-92.
28. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J ve ark. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562-8.
29. Hallauer J. VHPB: summary of strategies and recommendations. *Vaccine* 1995; 13: 61-3.
30. Coberly JS, Townsend T, Repke J, Fields H, Margolis H, Halsey NA. Suboptimal response following intradermal hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 1994; 12: 984-7.
31. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: Comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989; 160: 766-9.
32. Hadler SC, De Monzon MA, Lugo DR, Perez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989; 7: 106-10.
33. Chiron JP, Coursaget P, Yvonne B ve ark. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria/tetanus/polio vaccines. *Lancet* 1984; 1: 623-4.
34. Huang LM, Lee CY, Hsu CY ve ark. Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 461-5.
35. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L ve ark. Immune response to simultaneous administration of recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9: 747-50.
36. Kara IH, Yılmaz ME, Süner A, Kadiroğlu AK, Işıkoğlu B. The Evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 3963-7.
37. Dumann H, Meuer SC, Kohler H. Uremic serum inhibits monocyte dependent, but not interleukin 2 dependent steps of T cell proliferation. *Nephron* 1990; 56: 162-5.
38. Walz G, Kunzendorf U, Haller H ve ark. Factors influencing the response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 51: 474-7.
39. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-6.
40. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast derived hepatitis B vaccines. *Vaccine* 1998; 16: 329-34.

Geliş tarihi: 01.12.2006

Kabul tarihi: 11.08.2007

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. İsmail Hamdi Kara
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
21280 Diyarbakır
e-posta: ihkara13@yahoo.com