

# Rekombinant Hepatit B Aşı Uygulamasına Yanıtların Prospektif Değerlendirilmesi

Muzaffer Turunç, Şaban Çavuşlu, Kenan Keskin, M.Fevzi Özsoy, O.Şadi Yenen

**Özet:** 1993 yılı Ocak-Şubat aylarında bir askeri okulda, küçük bir hepatit salgını sonrasında, indeks vakaların bulunduğu sınıfta hepatit B virusu (HBV) markerlerinin (anti-HBc total, HBsAg ve anti-HBs) negatif olarak saptandığı 152 öğrenci yüksek risk altında kabul edilerek aşılama programına alınmıştır. Çalışmamızda rekombinant hepatit B (HB) aşısı 0, 1 ve 6. aylarda, deltoid kas içine uygulanmış 1, 3, 7 ve 12. aylarda kan örnekleri alınarak "enzyme immunoassay" (EIA) yöntemiyle anti-HBs düzeyleri saptanmış, seroconversion oranları ile geometrik ortalama antikor titreleri hesaplanmıştır. 1, 3, 7 ve 12. aylarda yapılan ölçümlerde seroconversion oranları sırasıyla % 60.6, % 88.2, % 98.7 ve % 98.7 olarak, geometrik ortalama antikor titreleri ise mIU/ml cinsinden sırasıyla 19.2, 65.5, 1165.7 ve 875.8 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak rekombinant HB aşısının sağlıklı bir popülasyon için yeterli düzeyde immünojen olduğuna ve infeksiyon zincirini kırmak amacıyla ulusal aşılama programlarının düzenlenmesi halinde güvenli olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B, rekombinant hepatit B aşısı, anti-HBs.

**Summary:** Prospective evaluation of responses to the recombinant hepatitis B vaccination. After a small outbreak of hepatitis in a military school during January-February 1993, 152 students who were found to be negative for serologic markers (anti-HBc total, HBsAg and anti-HBs) of hepatitis B virus (HBV), have been put into vaccination programme, because they were in high risk group for hepatitis B (HB). The recombinant HB vaccine has been administered in deltoid muscle at 0, 1 and 6 months. After the first vaccination, blood samples have been taken at the 1, 3, 7 and 12 months and anti-HBs was examined in samples by enzyme immunoassay (EIA) and seroconversion rates and geometric mean antibody titers have been calculated. Seroconversion rates in the 1, 3, 7 and 12 months were found as 60.6%, 88.2%, 98.7% and 98.7% respectively and geometric mean antibody titers were found as 19.2 mIU/ml, 65.5 mIU/ml, 1165.7 mIU/ml and 875.8 mIU/ml, respectively. In conclusion, we considered that the recombinant HB vaccines are highly immunogenic for the healthy population and could be used safely in any national vaccination programme aimed to break this infection chain

**Key Words:** Hepatitis B, recombinant hepatitis B vaccine, anti-HBs.

## Giriş

Kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, siroz ve primer hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar ile hepatit B virusu (HBV) infeksiyonları ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünyada yaklaşık 350 milyon civarında HBV taşıyıcısı olduğu (1,2) her yıl 50 milyondan fazla insanın HBV ile infekte olduğu (3) ve yılda 1 milyondan fazla insanın HBV infeksiyonu ile buna bağlı komplikasyonlardan öldüğü göz önüne alındığında bu sorunun önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Ülkemizde akut viral hepatit (AVH)'li olgu sayısının yılda 200 binin üzerinde olduğu ve bu olguların da yarısından fazlasını HBV infeksiyonlarının oluşturduğu kabul edilmektedir (4). Çeşitli araştırmalara göre ülkemizde 3 milyon civarında HBV taşıyıcısı bulunduğu bildirilmesi de konuya ayrı bir önem kazandırmaktadır (5).

Ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek endemisiteye sahip bölgelerde aynı ortamı paylaşan kişilerin yaşadığı yerlerde (aile ortamı, yurt, askeri okul ve kırsal, hapishane vb.) horizontal yolla bulaşma en önemli bulaşma yoludur (5,6). Horizontal yolla bulaşmanın mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte kan, lüktirik ve seröz sıvıların bütünlüğü bozulmuş ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir (7).

Hastalığın spesifik bir tedavisinin olmaması, hastalığa karşı koruyucu tedavinin önemini daha da artırmaktadır. Bu amaçla 1981 yılından beri HBV taşıyıcısı kişilerin plazmalarından elde edilen plazma kaynaklı ve 1986 yılından itibaren de genetik mühendisliği aracılığı ile elde edilen rekombinant hepatit B (HB) aşıları kullanılmaktadır (8-11).

Bu çalışmada bir askeri okulun öğrencileri arasında kısa bir dönem aralığında (Ocak-Şubat 1993) akut HBV infeksiyonlu ol-

guların sıklığı dikkati çekmiş, bulaşma yolu tam olarak tanımlanamamıştır. Bu nedenle aynı ortamı paylaşan kişilerin HBV infeksiyonu yönünden yüksek risk altında oldukları kabul edilerek, HBV'ye karşı aşılanmaları ve aşıya gösterilen antikor yanıtlarının izlenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

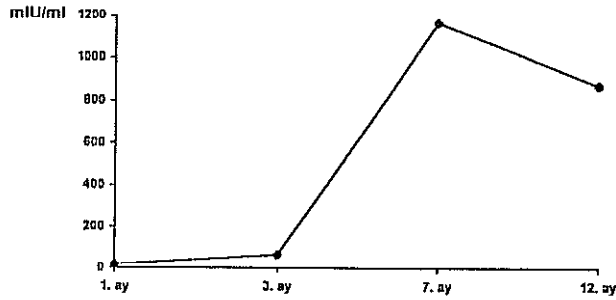
Ocak-Şubat 1993'te bir askeri okulun aynı sınıfında öğrenim gören dokuz öğrenci akut HBV infeksiyonu geçirdikleri belirlenerek hospitalize edilmişler; indeks olguların bulunduğu sınıftaki diğer 217 öğrenci HBV infeksiyonu yönünden taranarak, HBV markerlerinin (anti-HBc total, HBsAg ve anti-HBs) negatif olarak saptandığı 152 öğrenci risk grubu kabul edilmiş ve aşılama programına alınmışlardır.

Çalışmamıza dahil edilen olguların tümü erkek olup, 14-16 yaş grubunda ve 42-57 kg ağırlığında idi.

Kontrol grubu olarak aynı okulun indeks vakaların bulunmadığı başka bir sınıftan, aynı yaş grubundan, en az altı aydır bu okulda bulunan 206 öğrenci seçilmiş ve bu grupta HBsAg çalışılmıştır.

Çalışmamızda aktif immünizasyon amacıyla, "Chinese hamster ovarium" (CHO) hücrelerinde rekombinant teknoloji ile üretilen ve 0.5 ml çözücü içinde 20 mg inaktif HBsAg (rekombinant S ve pre-S<sub>2</sub> proteinleri) içeren aşı (GenHevac B Pasteur) kullanılmıştır. Çalışmanın 1, 3, 7 ve 12. aylarında her olgudan 10'ar ml kan örnekleri alınmış ve her bir örnekten dörder kısım serum ayrılarak çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -40°C'de derin dondurulmuş saklanmıştır.

Anti-HBs ölçümü, ticari bir kit (AUSAB EIA, Abbott) kullanılarak EIA yöntemiyle kalitatif olarak çalışılmış ve sonuçlar mIU/ml olarak hesaplanmıştır. Seroconversion oranları ve antikor titreleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma  $\chi^2$  ve Student-t testleri kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 1. Geometrik ortalama antikor titreleri.

### Sonuçlar

Akut HBV enfeksiyonu geçirdikleri saptanan 9 olgunun bulunduğu bir askeri okulun aynı sınıfında öğrenim gören diğer 217 öğrencinin HBV enfeksiyonu yönünden risk altında oldukları düşünüldükçe, bu öğrencilerde HBV markerleri (anti-HBc total, HBsAg ve anti-HBs) taranmıştır.

Çalışma grubunda bulunan 217 öğrencinin 65 (% 30)'inde anti-HBc total pozitifliği saptanmış, bu 65 öğrencinin 51 (% 23.5)'inde anti-HBs pozitif bulunarak HBV enfeksiyonuna karşı bağışık olarak değerlendirilmiş, geri kalan 14 öğrencide HBsAg pozitifliği saptanırken, izole anti-HBc total pozitifliği saptanmamıştır. 226 kişilik bu sınıfla toplam 23 (% 10.2) olguda bulunan HBsAg pozitifliği kontrol grubu olarak seçilen aynı okulun diğer bir sınıfında bulunan 206 kişiden 8 (% 3.9)'inde saptanmıştır. Tarama sonucu HBV markerlerinin negatif olarak bulunduğu yüksek riskli 152 öğrenci aşılanmıştır.

Aşılamaya alınan olgularda ciddi nitelikte herhangi bir yan etki gözlenmemiş ancak 25 (% 16.4) olguda hafif düzeyde reaksiyonlar (inokülasyon yerinde ağrı ve indürasyon, baş ağrısı, myalji, artralji ve 37.8°C'yi geçmeyen ateş) saptanmıştır.

Aşılama yapılan toplam 152 olgunun bulunduğu çalışma grubunda 1, 3, 7 ve 12. aylardaki serokonversiyon oranları sırasıyla % 60.5, % 88.2, % 98.7 ve % 98.7 olarak gerçekleşmiş, geometrik ortalama antikor titreleri ise sırasıyla 19.2 mIU/ml, 65.6 mIU/ml, 1165.7 mIU/ml ve 875.8 mIU/ml olarak saptanmıştır. Geometrik ortalama antikor titreleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Aşıya olumlu yanıt veren olgularda 1, 3, 7 ve 12. aylarda saptanan antikor titreleri ve serokonversiyon oranlarının dağılım yüzdeleri Tablo 1'de görülmektedir.

### İrdeleme

Çalışma grubumuzdaki HBsAg pozitifliği oranı % 10.2 olarak belirlenmiş, kontrol grubu olarak aldığımız, aynı okulun başka bir sınıfında en az altı ay süreyle öğrenim gören 206 öğrencideki HBsAg pozitifliği ise % 3.9 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki HBsAg pozitifliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Sorgulama sonucu enfeksiyonun olası bulaşma kaynağı ve yolunun anlaşılmasına karşın, yatılı okullar, kırsal ve yurtda horizontal yolla bulaşmanın bilinmesi (5,6), bu sınıfın yüksek risk altında olduğunu düşündürmüştü ve tarama sonucu 152 öğrenci aşılama programına alınmıştır. Aşılama öncesi tarama yapmanın özellikle ülkemizde de içinde bulunduğu orta ve yüksek HBV prevalanslı toplumlarda daha ekonomik olacağı, böylelikle HBsAg veya anti-HBs-pozitif olan kişilere gereksiz aşılamadan kaçınılacağı bildirilmiştir (12). Aşılama programı başladıktan sonra 1, 3, 7 ve 12. aylarda alınan kan örnekleriyle yapılan çalışmalarda, serokonversiyon oranları sırasıyla % 60.5, % 88.2, % 98.7 ve % 98.7 olarak gerçekleşmiş, geometrik ortalama antikor titreleri ise yine sırasıyla 19.2 mIU/ml, 65.6 mIU/ml, 1165.7 mIU/ml ve 875.8 mIU/ml olarak saptanmıştır.

Her aşı uygulamasından sonra serokonversiyon oranlarının ve geometrik ortalama antikor titrelerinin arttığı ve son doz aşından bir süre sonra antikor düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Birinci ile üçüncü ay (p<0.05) ve üçüncü ile yedinci ay (p<0.001) sonunda saptanan serokonversiyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, yedinci ile onikinci ay sonunda saptanan serokonversiyon oranları arasında sayısal olarak fark bulunmamıştır. Antikor titreleri için ise, birinci ile üçüncü ay ve üçüncü ile yedinci ay arasındaki artış ile yedinci ile onikinci ay arasındaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Üç aşı yapılmasına karşın iki olguda (% 1.32) serokonversiyon gerçekleşmemiştir. Aşıya yanıt alınamayanlarda bunun mekanizması henüz tam olarak anlaşılacakla birlikte, genetik faktörlerin immün sistem üzerindeki etkileri ve bu arada T hücre anormallığının bu konuda rol oynadığı yolunda görüşler ile sürülmektedir (13,14).

Çalışmamızda aşılama programına alınan öğrencilerin eğitim ve öğretim takvimi elvermediği için 0, 1 ve 6. aylar haricindeki aşılama programlarının uygulama olanağı olmamıştır.

Aşılanan olgularda ciddi sayılabilecek düzeyde yan etki gözlenmemiş ancak 25 (% 16.4) olguda hafif düzeyde reaksiyonlar (inokülasyon yerine ağrı ve indürasyon, baş ağrısı, myalji, artralji ve 37.8°C'yi geçmeyen ateş) gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda gözlemediğimiz hafif düzeydeki bu yan etkilerle, bu konuda yapılan diğer çalışmalarda (15-17) gözlenen yan etkiler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gizaris ve arkadaşları (15) bizim çalışmamızda uyguladığımız gibi rekombinant HB aşısını kullandıkları bir çalışmada iki farklı aşı şeması (0, 1, 6 ve 0, 1, 2, 12. aylar) uygulamışlar, son aşından bir ay sonra yaptıkları ölçümlerde 0, 1 ve 6. ay şemasını uyguladıkları grupta 4362 mIU/ml geometrik ortalama antikor titresi ile % 100 oranında serokonversiyon 0, 1, 2 ve 12. ay şemasını uyguladıkları diğer grupta ise 16269 mIU/ml geometrik ortalama antikor titresi ile % 98.9 oranında serokonversiyon sağladıklarını bildirmişler, sonuç olarak her iki aşı şemasıyla da yeterli immün yanıtın oluştuğunu, ancak 0, 1, 2 ve 12. ay aşı şeması uygulanan grubun antikor titrelerinin yüksek olması nedeni ile sağlanan immünizasyonun daha uzun süre devam edeceğini belirtmişlerdir.

Tron ve arkadaşları (16) 2, 5, 10 ve 20 mg'dan oluşan farklı dozlarda rekombinant HB aşısı ile yaptıkları bir çalışmada, tüm dozlarda % 90'ın üzerinde serokonversiyon sağladıklarını, 20 mg uygulanan grupta % 92.8 oranında serokonversiyon ve 267.6 mIU/ml geometrik ortalama antikor seviyesi saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kullandığımız aşı S ve pre-S<sub>2</sub> proteinleri içermektedir. Trepo ve arkadaşları (17) tarafından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, pre-S<sub>2</sub> proteini içeren aşıların daha immünojen olduğu yolunda görüş bildirilmiştir.

Leblebicioğlu ve arkadaşları (18) 0, 1, 2 ve 12. aylarda aşı uygulayarak % 90.9 oranında serokonversiyon sağlamışlar, Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları (19) ise 0, 1, 2 ve 12. aylarda aşı uygulayarak % 91 oranında serokonversiyon ve 301 mIU/ml geometrik ortalama antikor titresi, 0, 1, 6 ve 18. aylarda uygulanan aşı şeması ile de % 88 oranında serokonversiyon ve 275 mIU/ml geometrik ortalama antikor titresi saptamışlardır.

Gerede ve arkadaşları (20) tarafından 0, 1 ve 2. aylarda plazma kaynaklı ve rekombinant HB aşısı uygulayarak yapılan bir çalışmada, plazma kaynaklı aşı ile % 96, rekombinant aşı ile de % 93 oranında serokonversiyon sağlandığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, belirtilen bu çalışmalarda saptanan serokonversiyon oranları ve antikor titrelerinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Yaş grubu, sigara içme alışkanlığı ve şişmanlık gibi bazı faktörlerin serokonversiyon oranları ve antikor titrelerini etkilediği yolunda bazı görüşler vardır (21-25). Bizim çalışma grubumuzda bulunan olguların tümünün 14-16 yaş

arasında olması, sigara içme alışkanlıklarının bulunmaması ve boy-kilo uyumunun olması gibi unsurların serokonversiyon oranları ve geometrik ortalama antikor titrelerinin yüksek bulunmasında etkili olduğu kanısındayız.

Bizim bulgularımız yedinci ayda Gizaris ve arkadaşları (15)'nin saptadıkları serokonversiyon oranları ile uyumlu olarak, Hacibektaşoğlu ve arkadaşları (19)'nin saptadıkları oranlardan ise yüksek olarak bulunmuştur. Geometrik ortalama antikor titreleri ise Gizaris ve arkadaşları (15)'nin çalışmasından düşük, Hacibektaşoğlu ve arkadaşları (19)'nin çalışmalarından yüksek olarak bulunmuştur. Bu farkın serumların dilüsyonundaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda serum örnekleri 121 kez dilüe edilerek antikor titreleri 18150 mIU/ml'ye kadar ölçülebilmemiş, daha üst titrasyonlar yapılamamıştır. Bu nedenle 18150 mIU/ml olarak kabul edilen 11 serum örneğinde daha yüksek miktarda antikor bulunabileceği kabul edilmelidir.

On ikinci ayda elde ettiğimiz serokonversiyon oranları Gizaris ve arkadaşları (15)'ninkine ile uyumlu iken Leblebicioğlu ve arkadaşları (18)'ninkinden yüksek bulunmuştur. Geometrik ortalama antikor titreleri ise Gizaris ve arkadaşları (15)'nin çalışmasından düşük, Leblebicioğlu ve arkadaşları (18)'nin çalışmasından yüksek olarak bulunmuştur. Leblebicioğlu ve arkadaşları (18)'nin çalışmasında değişik şema uygulanması farklılığın nedenini ortaya koyabilir, ancak Gizaris ve arkadaşları (15)'nin çalışmasından farklı bulmamızı yine dilüsyondaki farklılıkla açıklamanın uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve bu konuda yapılan diğer çalışmalar (15-20), CHO hücrelerinde rekombinant teknoloji ile üretilen HB aşısının yeterli düzeyde immünojen olduğunu ve güvenle kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaklaşık olarak 30 yıldır viral hepatitler ile aktif olarak ilgilenmektedir; ana hedef, yüksek risk gruplarının ve yenidoğanların kitle aşılması ile HBV enfeksiyonu ve bunun yol açtığı komplikasyonların mortalitesini azaltmaktır (26).

1987'de DSÖ bünyesinde oluşturulan Teknik Öneri Grubunun aldığı bir kararla kronik HBV taşıyıcısı prevalansı % 2'nin üzerinde olan toplumlarda tüm yenidoğanların, düşük endemi bölgelerde ise yüksek riskli grupların aşılması önerilmiştir (27). Bu programın gerçekleştirilmesinde en önemli problem, aşının maliyeti olmuştur. Fakat DSÖ'nün koordine edeceği HB'ye karşı kitle aşılmasının "Expanded Programme on Immunisation" (EPI) kapsamındaki diğer aşılara kadar ucuz olabileceği düşünülmektedir (3).

Dünyada HBV prevalans oranlarına göre değişen kitle aşılması, seçilmiş grupların aşılması ve grup taraması yapılarak, duyarlıların aşılması gibi başlıklara stratejileri oluşturulmuştur. Yüksek endemisite bölgesinde bulunan 20'den fazla ülke tarafından kitle aşılama programının uygulanmasına geçilmiştir (14).

Aşı şemasının tanımlanması ile ilişkili olarak, 1984 yılında Teknik Öneri Grubu tarafından HB aşısının EPI'ye entegre olmasıyla ilk dozun doğumdan hemen sonra ya da ilk ayda BCG veya oral polio aşısı ile birlikte, ikinci dozun ilk dozdan 4-12 hafta sonra veya difteri-boğmaca-tetanos aşısı ile birlikte, üçüncü dozun yüksek antikor düzeyi ve korunma süresini uzatabilmek için ikinci dozdan 4-12 ay sonra uygulanabileceği bildirilmiştir (28).

Sonuç olarak nüfusumuzun % 4-10'unun kronik HBV taşıyıcısı olduğu göz önüne alınırsa (4,5), enfeksiyon zincirini kırmak, virus taşıyıcı havuzunu ve bu hastalığın yol açtığı ciddi komplikasyonları azaltmak amacıyla rekombinant HB aşısının (GenHevac B Pasteur) toplum kesimlerinde uygulanan ya da planlanacak olan ulusal aşı programlarında güvenle kullanılabilceği görüşündeyiz. Ayrıca askerlerin de aşılması ile büyük bir kısım erişkinin uzun bir süre HBV'ye karşı bağışık olması sağlanacak; savaşta, tabii afetlerde ve acil olarak çok sayıda kan transfüzyonu gerek-

**Tablo 1. Antikor Titreleleri ve Serokonversiyon Oranlarının Aylara Göre Dağılımı (n=52)**

	10-100 mIU/ml (%)	100-1000 mIU/ml (%)	> 1000 mIU/ml (%)	Serokonversiyon Sayı	Serokonversiyon %
1. ay	40.8	14.5	5.2	92	60.5
3. ay	46.7	28.9	12.6	134	88.2
7. ay	3.9	45.4	49.4	150	98.7
12. ay	3.9	52.6	42.2	150	98.7

tirebilecek diğer hallerde, askerler ve askerliğini tamamlayanlar, yürüyen güvenli birer kan bankası haline geleceklerdir.

#### Kaynaklar

1. Kurstak E. *Viral Hepatitis: Current Status and Issues*. Wien: Springer, 1993; 83-92
2. Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, Pravettoni G. Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes. A controlled randomized study. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 256-8
3. Ghendon Y. WHO strategy of for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S129-33
4. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu (Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu). In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '94*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994:15-37
5. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '94* İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 91-101
6. Toukan A, Middle East Regional Study Group. Strategy for the control of hepatitis B virus infection in the Middle East and North Africa. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S117-21
7. Yeoh EK. Hepatitis B virus infection in children. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S29-S30
8. Edman JC, Hallewell RA, Valenzuela P, Goodman HM, Rutter WJ. Synthesis of hepatitis B surface and core antigens in E.coli. *Nature* 1981; 291: 503-6
9. Emiri EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, Gerety RJ. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1986; 13 (Suppl A): 3-7
10. Harford N, Cabezon T, Colau B, Delisse AM, Rutgers T, De Wilde M. Construction and characterization of a *Saccharomyces cerevisiae* strain (rit 4376) expressing hepatitis B surface antigen. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl 2): 65-72
11. Maynard JE. Hepatitis B. Global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S18-S20
12. Pride MW, Thakur A, Thanavala Y. Mimicry of the a determinant of hepatitis B surface antigen by an antiidiotypic antibody. Evaluation in hepatitis B surface antigen responder and nonresponder strains. *J Exp Med* 1993; 177: 127-34
13. Canho R, Vries RRP, Schal SW. Human leucocyte antigens (HLA) in neonates with an inadequate response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1993; 11: 983
14. Catterall AP, Murray IM. Strategies for hepatitis B immunisation. *Gut* 1992; 33: 576-9
15. Gizaris V, Roumeliotou A, Ktenas E, Papoutsakis G, Papaevangelou G. Evaluation of the immunogenicity of a recombinant vaccine against hepatitis B containing S and Pre-S2 sequences using two different schedules. *Vaccine*, 1993; 11: 1445-7
16. Tron F, Degos F, Brechot C, et al. Randomized dose range study of a recombinant hepatitis B vaccine produced in mammalian cells and containing the S and pre-S2 sequences. *J Infect Dis* 1989; 160: 199-204
17. Trepo C, Rougier P, Gassin M, et al. Preliminary results of a randomized comparative immunogenicity study of three recombinant HBV vaccines in healthy medical personnel. Confirmation in man of the enhancement of anti-HBs response by pre-S2. In: Coursaget P, Tong MJ, eds. *Progress in Hepatitis B Immunization*. London: John Libbey Eurotext Ltd. 1990; 239-43
18. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Furtun F, Saniç A, Nas Y, Emirler N. Tip fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşılması. In: XXVI. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (11-15 Nisan 1994, Antalya) *Kongre Özet Kitabı*,

- 1994: 251
19. Hacıbektaşoğlu A, Barut A, Özgüven V. Hepatit B virus aşısı immünojenitesinin farklı aşısı şemaları kullanarak karşılaştırılması. *In: XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (11-15 Nisan 1994, Antalya) *Kongre Özet Kitabı*, 1994: 252
  20. Gerede B, Oğuzoğlu N, Göktaş P. Hepatit B plazma aşısı ve CHO hücrelerinden elde edilen rekombinant aşısı uygulanan kişilerde oluşan anti-HBs titrelerinin karşılaştırılması. *In: İnci R, Hilmioğlu S, Tümbay E, eds. 4. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (27-30 Nisan 1993, İzmir) *Kongre Tutanakları*. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 1993: 122
  21. Denis F, Mounier M, Hessel L. Hepatitis B vaccination in the elderly. *J Infect Dis* 1984; 149: 1019
  22. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Br Med J* 1993; 307: 276-7
  23. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 3A): 36S-40S
  24. Howard CR, Stirk HJ, Brown SE, Steward MW. Towards the development of synthetic hepatitis B vaccines. *In: Zuckerman AJ, ed. Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 1094-101
  25. Weber DJ, Putala WA, Samsa GB, Santimau JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor anti-body response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1988; 254: 3187-9
  26. Horiike N, Blumberg BS, Feitelson MA. Characteristic of hepatitis B x antigen, antibodies to x antigen, and antibodies to the viral polymerase during hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1991; 164: 1104-12
  27. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, Chin K, Ettenger RB. Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. *JAMA* 1988; 260: 1734-8
  28. World Health Organization. Progress in the control of viral hepatitis. Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1988; 66: 443-55