

HEPATİT B AŞILARINA KARŞI OLUŞAN İMMÜN CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Güler YAYLI, Doğan ERKIRLI, Volkan DÜNDAR, Emin KARAGÜL*

Sağlık çalışanları meslekleri nedeniyle Hepatit B Virus bulaşım riski altındadırlar. Bu etkene karşı geliştirilen aşılardan korunmak mümkündür. Bu çalışmada, Hepatit B Virus marker'ları negatif bulunan 92 sağlık personeli randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. 1. gruba birinci kuşak rekombinant, 2. gruba plazma kaynaklı Hepatit B aşısı 0, 1., 2., aylarda yapılmıştır. Bireylerden 1., 2., 3., aylarda serum örnekleri alınarak -20° C de saklanmıştır. Anti-HBs düzeyleri mikro-ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Anti-HBs geometrik ortalama titrasyonu (GMT) değerleri 1. ve 2. grupta ayrı ayrı incelendiğinde iki grup arasında GMT değerleri ve antikor oluşturma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki aşı arasında 3 kez aşılanma sonrası GMT değerleri ve koruyucu düzeyde antikor oluşturma yönünden anlamlı bir fark bulunamamakta birlikte olguların % 11-22 sinde koruyucu düzeyde antikor oluşmaması aşılanma sonrası antikor düzeylerinin kontrolü gerekliliğini düşündürdü.

THE EVALUATION OF THE IMMUN RESPONSE DUE TO HEPATİTİS B VACCINES

Health care personnel are at increased risk of acquisition of Hepatitis B Virus. It is possible to be protected by vaccines produced against it. In this study 92 healthcare personnel with negative Hepatitis B markers were randomly divided into 2 groups. First generation recombinant Hepatitis B vaccine was administered the first group and Hepatitis B vaccine was administered to the second group on the 0,1st,2nd months. Serum samples were taken from the cases on the 1st,2nd and 3rd months and were kept -20 C. Anti-HBs levels were measured by micro-ELISA. There was no statistical significance between both the geometrik mean titration (GMT) and the Anti-HBs levels of the two groups. A meaningful difference was not found in the capacity of antibody producing between the two vaccines (p>0.05). Although there wasn't a meaningful difference in the GMT levels and antibody producing capacity in both vaccines, 11%-22% of the cases couldn't producing protective antibody levels and it is thought that antibody levels should be measured after Hepatitis B vaccination.

Hepatit B enfeksiyonu dünyanın pek çok ülkesinde majör sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Seropidemiyolojik çalışmalar dünya nüfusunun % 5'inin aseptomatik Hepatit B virusu (HBV) taşıyıcısı olduğunu göstermektedir(11).

Yine ülkemizde 200.000'inin üzerinde seyrettiği kabul edilen akut viral Hepatit olgularının yarısından fazlasını oluşturan B tipi hepatitin, daha sonra kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmesinin yanısıra, ülkemizde 2,5 milyon kişiden fazla HBV taşıyıcısı bulunduğunun hesaplanması konuya ayrı bir önem kazandırmaktadır(1).

Geçici ya da kalıcı sağlığı bozması ve önemli ekonomik kayıplara yol açması nedeniyle Hepatit B'nin yayılmasının kontrolü için acil önlem stratejileri geliştirilmelidir. Bu acil önlem stratejilerinden biri kabul edilen Hepatit B enfeksiyonuna karşı immunizasyon, hastalıktan korunmak, taşıyıcıların ortaya çıkışını önlemek ve hassas kişilere HBV bulaşmasını engellemek için gereklidir(7).

Risk grubunda Hepatit B'ye karşı aşılanma etkili bir yöntemdir. Bununla beraber risk grubunda olan sağlıklı hastane personelinin aşıya yanıtında bazı farklılıklar olduğu ve çeşitli çalışmalarda %90 ile %99 arasında serokonversiyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum hem antikor cevabı oluşmayanlarda, hem de antikor düzeyi 10 IU/L'den az olanlarda yalancı bir emniyet hissi yaratabilir. O nedenle aşılanma önerilenlerin, aşılanma sonucu gelişen antikor cevapları da araştırılmalıdır. Bu araştırma maliyeti yetersiz immunizasyonun sebep olduğu enfeksiyona bağlı maliyetten yinede azdır(11).

Bu çalışmada risk gruplarında plazma aşısı (PLA) ve rekombinant Hepatit B aşısı (RHBA) larına karşı şahıslarda gelişen antikor cevabı kantitatif olarak değerlendirilerek her iki tip aşı arasındaki serokonversiyon oranının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz ve çevre sağlık ocaklarında çalışan Hepatit marker'ları negatif bulunan ve Hepatit B enfeksiyonu yönünden risk grubunda bulunan 62 kişi çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınanlar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır.

I Grup; 20, ugr'lık Rekombinant DNA Hepatit B aşısı (Engerix-B, Smith Klein Biologicals, Belgium) ile.

II. Grup; 5 ugr'lık plazma kökenli Hepatit B aşısı (Hevac-Pasteur institute, France) ile 0,1,2,12 aylarda olmak üzere aşılanma programına alınmıştır.

Her iki gruptaki olguların tümünden 1., 2. ve 3. aylarda serum örnekleri alınmıştır. Serumlar çalışmaya kadar -20°C de saklanmıştır.

Hepatit B virüsü yüzey antijenine karşı oluşan antikorlar (Anti-HBs) mikro-ELISA (Hebanostika Anti-HBs Organon Teknika, B.V. Boxtel, Holland) yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuçlar IU/L olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

1. grup ile 2. grup arasındaki yaş ve ağırlık ortalamaları arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05). I. grupta 1. doz aşılanmadan bir ay sonra alınan serum örneklerinde anti-HBs değerleri 0-135 IU/L arasında Geometrik ortalama titre (GMT):3.18 IU/L, II.grupta ise 0-153 IU/L arasında GMT: 2.23 bulunmuştur. GMT değerleri yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur(p>0.05). Birinci aşı sonrası I. grupta aşılanan 46 kişinin 9 (% 19.5) unda ve II. grupta aşılanan 46 kişinin 8 (% 17. 4) inde anti-HBs titreleri 10 IU/L nin üzerinde tesbit edilmiştir. İlk aşılanma sonrası koruyucu düzeyde antikor geliştirme yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur(p>0.05), (Tablo I).

Tablo I: 1. Aşı Sonrası anti-HBs Dağılımı

	> 10 IU/L		<10 IU/L		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Engerix B	9	19.5	37	80.5	46	100
Hevac B	8	17.4	38	82.6	46	100
Toplam	17	18.5	75	81.5	92	100

P>0.05

I. grupta 2 doz aşılamadan bir ay sonra alınan serum örneklerinde anti-HBs değerleri 0-165 IU/L arasında GMT: 11,9 IU/L, II. grupta ise 0-173 IU/L arasında GMT:11.5 IU/L olarak saptanmıştır. GMT değerleri yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

İkinci aşı sonrası I. grupta aşılananların 24 (%52.2)'sinde ve II. grupta aşılananların da 24 (%52.2) ünde anti-HBs titreleri 10 IU/L nin üzerinde bulunmuştur. İkinci aşılamadan sonrası koruyucu düzeyde antikor geliştirme yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05) (Tablo II).

Tablo II: 2. Aşı Sonrası anti-HBs Dağılımı

	> 10 IU/L		<10 IU/L		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Engerix B	24	52.2	22	47.8	46	100
Hevac B	24	52.2	22	47.8	46	100
Toplam	48	52.2	44	47.8	92	100

P>0.05

I. grupta 3. doz aşılamadan sonra alınan serum örneklerinde anti-HBs değerleri 2-185 IU/L arasında GMT: 45.68 IU/L, II. grupta ise, 0-198 IU/L arasında ve GMT: 45.78 IU/L olarak tespit edilmiştir. GMT değerleri yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05)

Üçüncü aşı sonrası sonrası I. grupta aşılananların 41 (%89) inde ve II. grupta aşılananların 36 (%78) inde anti-HBs titreleri 10 IU/L'nin üzerinde saptanmıştır. Üçüncü aşı sonrası koruyucu düzeyde antikor geliştirme yönünden iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur(p>0.05) (Tablo III)

Tablo III: 3. Aşı Sonrası anti-HBs Dağılımı

	> 10 IU/L		<10 IU/L		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Engerix B	41	89.1	5	10.9	46	100
Hevac B	36	78.3	10	21.7	46	100
Toplam	77	83.7	15	16.3	92	100

P>0.05

TARTIŞMA

Dünyanın pek çok ülkesinde major sağlık problemlerinden biri olan ve kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen hepatit B özellikle risk gruplarında ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır (2,3).

Hepatit B'ye karşı aşılamaya etkili bir yöntemdir.

Buna karşın hem antikor cevabı oluşmayanlarda, hemde antikor düzeyi 10 IU/L den az olanlarda yalancı bir emniyet hissi yaratabilir. O nedenle aşılama sonrası antikor cevapları da araştırılmalıdır.

Aşılamaya programının genişletilerek HBV'unun eradike edilebileceği fikrinin gelişmesi (3) plazma aşılarının yapımında çok dikkatli olma gerekliliği, uygun plazmaların sınırlı olması ve üretilen aşının pahalı olması daha ucuz, daha emniyetli aşılar ihtiyacı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle pek çok araştırmacı plazma kökenli hepatit B aşılarına alternatif olarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen hepatit B aşılarının etkinliğini araştırmaktadır.

Aşıladığımız bireylerin antikor cevabını araştırdığımız bu çalışmada sağlıklı kişilerden randomize olarak seçilen iki grupta PLA ve RHBA'larının oluşturduğu antikor cevapları karşılaştırılmıştır.

Antikor cevabına etkili olabilecek konağa ait faktörler (yaş, cinsiyet, kilo sigara alışkanlığı) her iki grupta karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Bu nedenle aşı cevaplarında tespit edilecek farklılıklar, uygulanan aşıların farkından ileri gelebilir.

Bu çalışmada serokonversiyon oranları (anti-HBs≥10IU/L) 1. grupta 1.2. ve 3. aşılarından birer ay sonra sırasıyla % 19.5, % 52.2, %89.1 olarak ve ikinci grup sırasıyla % 17.4, %52.2, %78.3 olarak bulunmuştur.

Crovare ve arkadaşları (4) 10 ug.lık rekombinant hepatit B aşısı ile birinci aşılamadan sonrası % 18 lik serokonversiyon oranı saptamışlardır. 20 ug.lık plazma aşısı ile bu oranı %58.5 olarak bulmuşlardır. Plazma aşılarındaki farklılık çalışmamızda kullanılan aşı dozlarının ve aşıların farklı olmasından ileri gelebilir. Crovare ve ark. larının bu çalışmasında 0.1 ve 6 ay aşı şeması kullanılmış, üçüncü ayda alınan serum örneklerinde rekombinant ile aşılananlarda %86, serum aşısıyla aşılananlarda %93 oranında serokonversiyon tespit etmişlerdir.

Wiedermann ve ark (15) 20 ug.lık rekombinant aşı ile 20 ug.lık plazma kökeli aşı kullanmışlar, 1. aşı sonrası serokonversiyon oranları yönünden plazma kökenli aşı lehinde istatistiksel farklılıklar bulmalarına karşın 2. ve 3. aşı sonrası serokonversiyon oranları yönünden iki grup arasında istatistiksel fark bulamamışlardır.

Goudeau ve ark. (6) 20 ug. rekombinant aşı ile 20 ug.lık HB-VAX ve 5 ug. Hevac B plazma kökenli hepatit B aşılarının benzer aşı şemasıyla karşılaştırdıklarında serokonversiyon yönünde eşit dozdaki aşılar da benzerlik saptanmıştır. Ancak 5ug plazma kökenli aşıda istatistiki açıdan fark olmasada cevabın daha yavaş olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız bu duruma uygunluk göstermektedir.

Geammanco ve ark.(5) talassemik hastalarda 20ug.lık rekombinant aşı ile 0,1,2. aşılamalarında birer ay sonrasında sırasıyla %8, %59 ve %64 serokonversiyon oranları tespit etmişlerdir.

Scheiermann ve ark.(13) 20 ug.lık rekombinant aşı ile 0, 1, 2. ay aşılamaya programında sağlıklı kişilerde aşılamadan birer ay sonrasında sırasıyla %20, %70,%100 serokonversiyon oranları saptamışlardır.

Bu çalışmada serokonversiyon oranları yönünden Engerix-B aşısı ile aşıladığımız 1. grupta elde ettiğimiz

değerler diğer çalışmalardan elde edilen değerlerden serokonversiyon oranlarıyla benzerlik göstermektedir.

İkinci grupta elde ettiğimiz serokonversiyon oranları 5 ug.lık Hevac-B kullandığımızdan 20ug.lık plazma aşılara göre düşük sero konversiyon göstermiş olabilir. Ancak istatistiki olarak önemli fark saptanmamıştır. ($p>0.05$).

Bu çalışmada GMT değerleri Engerix-B ile 0, 1, 2. aylardaki aşılardan birer ay sonra sırasıyla 3. 18 - IU/L, 11.91 IU/L ve 45.68 IU/L olarak, Hevac B aşısıyla ise 2.23 IU/L, 11.54 IU/L ve 45.78IU/L olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiki olarak önemli bir fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Wiedermann ve ark. 1. 2. ve 3. aşı sonrası 20ug.lık Merck Sharp & Dohme (MSD) plazma kökenli aşı ile aşılanelarda GMT değerleri, 20ug.lık Engerix-B ile aşılanelardan daha yüksek bulmuşlardır. Ancak aralarında önemli istatistik fark saptanmamışlardır(15).

0. 1 ve 6 ay şemasına göre aşılama yapılan bir çalışmada 20ug. HB-VAX plazma kökenli aşının oluşturduğu antikor düzeylerine benzer antikor Engerix-B aşısı ile de elde edildiğini gösterilmiştir(6).

Scheirmann ve ark.(13) ise 0. 1., 11. aylarda yapılan Engerix-B aşısı ile MDS aşılarının GMT leri karşılaştırıldığında 1. aşı sonrası GMT değerleri arasında bir fark bulunmadığını ancak 2. ve 3. aşılarından sonra plazma aşının lehine olmak üzere GMT değerleri arasında farklılık bulunduğunu saptamışlardır.

Andre ve ark.(1) ise Engerix B ve 20ug. plazma kökenli aşılar (Heptawax B ve Hevac B) ile 0, 1, 2. aylarda aşılanelarda oluşan GMT değerleri arasında plazma aşıları lehine ilk 3 aşı sonrası önemli farklılıklar saptanmıştır.

Aynı aşılama kullanıldığı çalışmamızda ilk 3 aşı sonrası GMT değerleri arasında önemli farklılıklar tespit edilmemesi, aynı rekombinant aşı kullanmamıza karşılık 5ug.lık plazma kökenli aşı kullanmamızdan ileri gelebilir.

Crovari ve ark.(4) Engerix-B ile 20ug HB-VAX aşılarını 0,1,6, aylarda uygulamıştır. 1. ay sonunda GMT değerleri arasında bir fark saptanmamışlardır. Ancak 3,6 ve 7. aylarda RHBA ile aşılanelardaki GMT değerleri plazma kökenli aşı ile aşılaneların GMT değerlerine göre düşük bulmuşlardır. ($p>0.05$). Bu farklılığın iki ayrı grup aşının benzer dozlarda kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada ve diğer çalışmalarda, Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen hepatit B aşıları, plazma kaynaklı Hepatit B aşılara benzer antikor cevabı göstermişlerdir(3,5,6).

İlk 3 doz aşılama sonrası hala koruyucu düzeyde

antikor cevabı vermeyen kişilerin tespit edilmesi, yabancı güvenlik hissi oluşturmaması için Hepatit B aşısı ile HBV'na karşı aşılanelan kişilerin antikor düzeylerinin takip edilmesinin önemini (4) bir kez daha vurgulamanın uygun olacağını düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Andre FE, Safary A: Summary of clinical findings on Engerix-B, a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. Postgrad Med J, 1987, 63 (Suppl 2):169-78
2. Badur S.: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalık ile savaşmada karşılaşılan güçlükler "Viral hepatitle savaşım derneği raporu" 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya 24 Nisan 1991.
3. Blumberg BS.: Feasibility of controlling the hepatitis B virus. Am J Med, 87 (Suppl 3a):25,1989.
4. Crovari P, Crovari PC, Petrili RC et al.: Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine (Engerix-B) in healthy young adults. Postgrad Med J 63 (suppl 2): 161-4,1987.
5. Giammanco G, DeGrandi V, Pignato S et al.: Yeast-derived hepatitis B vaccine in thalassamic patients:A preliminary report. Postgrad Med J, 63 (suppl 2):151-4,1987.
6. Goudeau A,Denis F,Mounier M et al.: Comparative multicentre study of the immunogenicity of different hepatitis B vaccine in healthy volunteers. Postgrad Med J 63 (suppl 2):125-8,1987.
7. Hollinger FB.: Factors Influencing the immune response to hepatitis B vaccine. Booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. Am J Med, 87 (Suppl 3a):36,1989.
8. Jilg W,Schmidt M, Zoulek G et al.: Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. Lancet, 24:4174,1984 .
9. McAleenan R, Kenny F.: Hepatitis B immunisation, Is there a need to assess individual response to vaccine ? Irish Med J,83: 154,1990
10. Purcell RH, Gerin JL.: Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. Hepatoloji,5:159, 1985.
11. Robinson WS.: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus "Mandel GL, Gouglas RG. Bennett JE, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, Üçüncü Baskı " kitabında 1990:1204-14.
12. Safary A. Andre F: Clinical developmenat of a new recombinant DNA hepatitis B vaccine. Post Grad I, 63 (suppe 2): 1056,1987.
13. Scheirmann N, Gesemann KM, Kreuzfelder E et al.: Effects of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults. Postgrad Med J, 63 (suppl2): 115-9,1987.
14. Waters JA, O'Rourke SM, Richardson SC et al.: Qualitative analysis of the humoral immune response to the "a" determinant of HBs antigene after inoculation with plasma derived or recombinant vaccine. J Med Virology, 21:155,1987.
15. Wiedermann G, Ambiosch F, Kermesner P et al.: Reactogenicity and immunogenicity of different lost of a yeast-derived hepatitis B vaccine. Postgrad Med J, 63 (suppl 2):109-12, 1987.