

HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYONUNA KARŞI PLASMA KÖKENLİ AŞILARLA BAĞIŞIKLANMA

Galiy Börekçi*, Yusuf Özbal**

Özet: HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs olumlu olmayan HBV infeksiyonuna duyarlı 25 sağlık personeline plasma kökenli (Hevac-B, Pasteur vaccins) aşı uygulandı. Herbiri 5 meg protein içeren aşı 0,1,2 ve 12. aylarda 4 doz olarak deltoid bölgeye tatbik edildi. Her doz aşidan bir ay sonra alınan kan örneklerinin herbirinde anti-HBs varlığı ve düzeyleri araştırıldı. Aşılananların çoğunda 1 doz uygulamayı takiben anti-HBs bulundu ve son doz aşidan bir ay sonra anti-HBs düzeylerinde artış görüldü. Aşılanan 25 kişinin 17'sinde (%68) ilk dozdan, 20'sinde (%80) 2. dozdan, 21'inde (%84), 3. dozdan ve 24'ünde (%96) 4. dozdan sonra koruyucu düzeyde (≥ 10 IU/L) anti-HBs varlığı gösterildi. Aşılama sonunda hiç bir personelde aşı reaksiyonu görülmedi. HBV infeksiyonunun yayılmasının önlenmesinde HBV aşı uygulamasının önemi belirlendi.

Anahtar kelimeler: HBV aşısı, immunizasyon

Hepatit B virusu (HBV), hepatotrop bir DNA virusu olup, akut ve kronik hepatitisin yanında karaciğer sirozu, fulminant hepatit ve primer hepatoselüler karsinomaya neden olmaktadır (7,20).

Immunisation with plasma derived vaccine against hepatitis B virus infection

Summary: 25 healthy staff (who are negative for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs, namely susceptible to HBV infection) are vaccinated with plasma derived vaccine (Hevac-B, Pasteur vaccines). The vaccines including 5 meg of protein each were administered intra-muscularly at the deltoid region for four times: at months 0,1th, 2nd and 12th respectively. Analysis of blood samples obtained a month after each injection revealed antibody formation mostly following the first injection with a progressive elevation of antibody levels until after a month of the last injection. The vaccine induced the seroconversion to anti-HBs (≥ 10 IU/L) in 96% of the vaccinated persons. No complications are noted following vaccination. Preventive effect of vaccination against spreading of HBV infection is also stressed.

Key words: The vaccine of HBV, immunisation

Virus, kan ve kan ürünleri başta olmak üzere bütün vücut sıvılarıyla insandan insana bulaşmaktadır. Hastalık ve taşıyıcılık insidensi oldukça yüksektir (4,7,11,21). Bu nedenle HBV infeksiyonu ile karşı karşıya olan grupların korunması ve infeksiyona duyarlı olanların aşılınması gerektiği bildirilmektedir (6,14).

* Etiyopya Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Bilim Uzmanı

** Etiyopya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Profösörü

Bu amaçla Gevher Nesibe Hastanesi'nde görevli sağlık personelinde HBV enfeksiyonuna karşı aşı uygulama endikasyonu olanlarda immunizasyon araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

HBV'nun serolojik göstergeleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemde kullanılan HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc kitleri (Behring-lab.) hazır Behring lab. olarak temin edildi. Gevher Nesibe Hastanesi klinik, poliklinik ve laboratuvarlarda çalışan 25 kişiden 4 ml kan alınarak serumları ayrıldı ve serumlar çalışıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Aşı Uygulaması:

HBV'nun HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc serolojik göstergeleri negatif olan duyarlı kişiler aşılamaya kapsamına alınacak grubu oluşturdu.

Aşılamada 5 mcg protein içeren plazma kökenli aşı (Hevac-B, Pasteur vaccins) 0,1,2 ve 12. aylarda 4 doz olarak deltoid kasa tatbik edildi.

Immunizasyonun sağlanıp sağlanmadığı,

aşılamaya tamamlandıktan bir ay sonra alınan serumlarda anti-HBs araştırılarak belirlendi. Anti-HBs düzeyleri litrede/international unit (IU/L) olarak değerlendirildi (Cut-off değeri 10 IU/L'dir).

BULGULAR

Immunizasyon Bulguları

HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc negatif olan hastane personelinin 25'ine plazma kökenli aşı yapıldı ve aşı uygulamasından sonra kişilerde kazanılan serokonversiyon durumları ile ulaşılan antiikor düzeyleri belirlendi (Tablo I)

Plazma kökenli Hevac-B uygulanan 25 kişinin 17'sinde (%68) 1. dozdan, 20 'sinde (%80) 2. dozdan, 21 'inde (%84) 3. dozdan, 24 'ünde (%96) son dozdan sonra koruyucu düzeyde (≥ 10 IU/L) anti-HBs bulundu. Hevac-B 'nin 1. dozundan sonra 8 (%32) kişide ≤ 9 IU/L, 6(% 24) kişide 10-99 IU/L, 11 (% 44) kişide ≥ 100 IU/L; 2. dozundan sonra 5 (%20) kişide ≤ 9 IU/L, 7 (%28) kişide 10-99 IU/L, 13 (%52) kişide ≥ 100 IU/L; 3. dozdan sonra 4 (%16) kişide ≤ 9 IU/L, 6 (%24) kişide 10-99 IU/L,

Tablo I. Plazma Kökenli Hevac-B Aşısı ile Aşılanan Kişilerde Serokonversiyon ve Ulaşılan Anti-HBs Titreleri

Anti-HBs Doz IU/L	PLAZMA KÖKENLİ HEVAC-B							
	1. Doz		2. Doz		3. Doz		4.	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 9	8	32	5	20	4	16	1	4
10-99	6	24	7	28	6	24	3	12
≥ 100	11	44	13	52	15	60	21	84
GOT.	45.4		70.9		133.4		185.0	
Toplam	25	68	25	80	25	84	25	96

GOT: Titrelerin geometrik ortalaması

15 (% 60) kişide ≥ 100 IU/L; 4. dozdan sonra 1 (% 4) kişide ≤ 9 IU/L, 3 (% 12) kişide 10-99 IU/L, 21 (% 84) kişide ≥ 100 IU/L anti-HBs titrelerine ulaştığı görüldü.

Serokonversiyon titrelerin geometrik ortalaması (GOT) 1. dozda 45.4, 2. dozda 70.9, 3. dozda 133.4 ve 4. dozda 185.0 bulundu. Aşılanan kişilerin hiçbirinde aşıya bağlı reaksiyon görülmedi.

TARTIŞMA

Akut ve kronik karaciğer hastalığı, karaciğer kanseri, fulminant hepatit ve primer hepatomalar karsinomunun etiyopatogenezinden sorumlu olan Hepatit B virusu dünyanın her tarafında insan sağlığını tehdit eden etkenlerin başında gelmektedir (7,10,20). Bütün mevcut sivilizasyonlarla horizontal yolla bulaşabilen HBV'nun serolojik göstergeleri enfeksiyonun kalıplarını kolaylıkla belirleyebilmektedir (2,4,8). Bulaşmanın kolay ve insidensi yüksek olan bu enfeksiyondan korunmak için duyarlı kişilerin aşılınması gerektiği ve değişik ülkelerde uygulamaların yapıldığı rapor edilmiştir (6,19,22,24). HBV enfeksiyonuna yakalanma oranı yüksek olan risk altındaki gruplar ile normal populasyon arasında önemli fark gözlenmiştir (5,11). HBV taşıyıcılık oranı alt yapısı tamamlanmamış sanitasyon hizmetlerinin yetersiz olduğu Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika'da yüksek (%15-20) ; Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Büyük Britanya ve Avustralya'da düşüktür. Doğu Avrupa ve ülkemizde ise yer aldığı Akdeniz ülkelerinde oran biraz daha yüksektir (12). Ülkemizde de değişik araştırmacılar B virus taşıyıcılığını saptamak üzere pek çok çalışmalar yapmışlardır. Kayalar'da 1985-1988 yılları arasında kan vericilerinin % 5.1 'inde, sağlık personelinin % 16.2' sinde ve hemodiyaliz hastalarının % 28.5 'inde HBsAg pozitif bulunmuştur (11).

Hastalığın özgül tedavisi olmaması nedeniyle

le hastalıkla mücadelenin esasını koruyucu önlemler oluşturmada ve aşı uygulanması zorunlu hale gelmektedir. Amerika'da Szmuness ve ark. (19) tarafından risk grubunu oluşturan 1083 homoseksüele Heptavax uygulanmış, 3. dozdan sonra aşılanan kişilerin % 96 'sında HBsAg 'ye karşı antikor oluşmuş, aşı yan etkisi az ve güvenilir bulunmuştur. Francis ve ark. (6) tarafından Amerika'nın 5 değişik şehrindeki venereal kliniklerinde 1402 homoseksüele Heptavax aşısı uygulanmış ve 3. doz sonrası antikor cevabı % 85 'inde görülmüştür. Jilg ve Deinhardt (9) tarafından sağlıklı kişiler, hemodiyaliz hastaları ve personeli, HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere rekombinant HBV aşısı uygulanmış; sağlıklı kişilerin % 97 'sinde, diyaliz hastalarının % 99 'unda, diyaliz ünitesinde çalışanların ve yenidoğan bebeklerin % 100 'ünde anti-HBs bulunmuş ve rekombinant HBV aşısının en az plazma aşısı kadar koruyucu olduğu gösterilmiştir. Szmuness ve ark. (18) tarafından ABD 'deki 43 hemodiyaliz ünitesinde çalışan 865 hastane personeline (Heptavax-B) HBV aşısı yapılmış, iki aşı dozundan sonra anti-HBs oranı % 92.6, altıncı aydan sonra %96 olarak bulunmuştur. HBsAg pozitif annelerden doğan, 222 yenidoğana uygulanan plazma kökenli aşılarından sonra anti-HBs oluşumunda her iki aşı arasında fark bulunmamıştır (23). Alter ve ark. (1) tarafından 1983 yılında 1255 kronik hemodiyaliz ünitesindeki hasta ve personele HBV aşısı uygulanmış, anti-HBs serokonversiyon oranı % 90 olarak rapor edilmiştir.

Ülkemizde de HBV aşısı çalışmaları vardır. Bilgiç ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada Engerix-B ile aşılanmadan sonra % 93.3 oranında serokonversiyon ve yüksek düzeyde anti-HBs titresini elde edilmiştir. Hastane personeline plazma kökenli Hevac-B aşısını uyguladığımız bu aşılanma programı sonucunda koruyucu düzeyde (≥ 10 IU/L) anti-HBs pozitifliği % 96 oranında (GOT:

185.0) bulundu. Plasma kökenli aşının 3.dozundan sonra serokonversiyon gelişmeyen veya düşük titrede serokonversiyon oluşan olgularda 4.doz aşının anti-HBs yanıtını güçlendirdiği ve 4. doz aşının uygulanması gerektiği kanısına varıldı. Az da olsa immünite sağlanmayan kişilerde son doz aşından bir kaç ay sonra anti-HBs yine olumsuz görülürse, immün sistemi baskılayan etkenlerin araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada aşı uygulanmasına başlamadan önce veya başladıktan sonra kişilerde immün sistemi baskılayan herhangi bir faktörün bulunup bulunmadığı araştırılmadı. Aşılamaya bağlı aşı komplikasyonları görülmedi. Değişik bölge ve ülkelerde farklı risk gruplarına uygulanmış plasma ve maya kökenli aşılarla elde edilen serokonversiyon oranlarını belirten ve bulgularımıza benzer nitelikte olan raporlar çok sayıda bulunmaktadır (3,9,15,18,19). Çalışmamızda HBV enfeksiyonlarına karşı aktif immünizasyonla uygulanan plasma kökenli aşılar güvenilir bulunmuştur. İnaktivasyon ve birtakım fiziksel, kimyasal işlemlerle viral proteinler elimine edilerek, plasma kökenli aşının başta HIV olmak üzere diğer viruslarla kontaminasyon riski ortadan kaldırılmış ve bu aşılarla HIV ile enfeksiyon riskinin kesinlikle olmadığı bildirilmiştir (13,17).

Hepatitiden hepatomaya kadar enfeksiyon zincirine neden olabilen HBV, çoğunlukla kan ve kan ürünleriyle insanlara bulaşmakta ve sağlık personeli ise en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. İnsandan insana geçişi kolay ve oldukça dayanıklı olan bu virusun enfeksiyonlarından korunmak için HBsAg pozitif kan ile temasa maruz kaldığı sabit olan kişilere HB immün serum uygulanmalı ve riskli gruplar aşılanmalıdır (16). Bulaşmanın, HBV portörlük ve enfeksiyon insidensinin azalmasında aşılama koruyucu yöntemlerin başlıcasıdır.

Kaynaklar

1. Alter HJ: Hepatitis viruses revisited: A conceivable conquest. *Sem Liv Dis* 6: 1, 1986.
2. Bilgiç A, Bilgehan H, Karakartal G ve ark: Akut viral hepatitte serolojik göstergeler. *İnfeksiyon Derg.* 1: 53-58, 1987.
3. Bilgiç A, Erensoy S, Özacar T ve ark: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çalışanlarına Hepatit B aşılama programı. *İnfeksiyon Derg.* 4:90-103, 1990.
4. Dhorje SP, Pavri KM, Prasad SR, et al: Horizontal Transmission of hepatitis B virus infection in household contacts. *Pune India Med Virol* 16: 183-189, 1985.
5. Focaccia R, Veronesi R, Takeda AK, et al: Prevalance of markers of hepatitis B virus infection among risk groups. *Int Cong Inf Dis Rio De Janero*, 1988. Abs p 127.
6. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al: The prevantation of hepatitis B with vaccine. *Ann Intern Med* 97: 362-366, 1982.
7. Geata GB and Giusti G: Epidemiology of Chronic viral hepatitis in the Mediterranean Area: Present Status and Trends. *Infection* 18: 21-25, 1990.
8. Hoofnagle JH, and Schafer DF: Serologic markers oof hepatitis B virus infection. *Sem Liv Dis* 6: 1-10, 1986.
9. Jilg W, and Deinhardt F: Results of immunisation with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *J Infection* 13: 47-51, 1986.
10. Moriarty AM, Alexander H, Larner RA,

16. Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen : Serological correlation with hepatocellular carcinoma. **Science** 127: 429-432, 1985.
17. Çubukçu Y: The incidence of hepatitis B virus and HIV infections in the blood transfusion center of Erciyes University. *Molecular Probes: Technology and medical application* - Florence (Italy), 1988, Abs, p 113.
18. İdrisioğlu E: Toplum Sağlığında akut viral hepatitlerin (AVH) önemi. **Klimik Derg** 1: 38-43, 1988.
19. Papaevangelou G, Kallinikos G, Roumelidou A, et al: Risk of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine. **Lancet** 312: 376-377, 1985.
20. Elliot J: Endemicity of the hepatitis B virus in hospital staff: its prevention. **Klimik Derg** 1: 58-60, 1988.
21. Field R, Innis BL, Schott-McNair R, et al: Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. A cost reduction strategy, **JAMA** 254: 3203-3205, 1985.
22. Stevens CE, and Taylor PE: Hepatitis B vaccine. Issues, Recommendations, and new developments. **Sem Liv Dis** 6: 1, 1981.
23. Stevens CE, Taylor PE, Rubinstein P, et al: Safety of the hepatitis B vaccine. **Lancet** 312: 375-376, 1985.
24. Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, et al: Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: Efficacy and subtype cross protection. **N Engl J Med** 307: 1481-1486, 1982.
19. Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, et al : Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in controlled clinical trial in high risk population in the United States. **N Engl J Med** 303: 833-851, 1980.
20. Tswana SA: Hepatitis B e Ag in chronic asymptomatic Hepatitis B surface antigen carriers and primary hepatocellular carcinoma patients. **Cent Afr J Med** 32: 113-115, 1986.
21. Vahrman J: Transmission of hepatitis. **Lancet** II: 774-1970.
22. Yamamoto S, Kuroki K, and Lino S: Comparison of results for phase I studies with recombinant and plasma-derived hepatitis B vaccines and controlled study comparing intramuscular and subcutaneous injections of recombinant hepatitis B vaccine. **J Infect** 13: 53-60, 1986.
23. Yeoh EK, Chang WK, Chan E, et al: Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg positive mothers. **J Infect** 13: 15-18, 1986.
24. Zazac BA, West DJ, Mcaller A, et al: Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. **J Infect** 13: 39-45, 1986.