

HEPATİT B AŞISINA YANITSIZ OLGULARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hatice HASMAN*, Nurcan BAYKAM*, Başak DOKUZOĞUZ*, Haluk ERDOĞAN*, Ayfer TÜRKMEN*

* Ankara Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

Dünya Aşı ve Bağışıklama Kongresi'nde (26-30 Nisan, 1998, İstanbul) sunulmuştur.

Özet

Çalışmamız, rekombinant hepatit B aşısına (rHBA) karşı yetersiz anti HBs yanıtı oluşmasında rol oynayan risk faktörlerini belirlemek amacı ile planlandı. Sonuç antikor değerleri 0,1 ve 6. aylarda rHBA ile üç doz aşılamaadan bir ay sonra ölçülen anti HBs titrasyon değerleri ile belirlendi. Çalışma grubu 10 yanıtız (anti HBs titreleri < 10 mIU/ml) ve 4 düşük yanıtılı (anti HBs titreleri 10-100 mIU/ml) olgudan; kontrol grubu ise üç doz aşı sonrasında yeterli düzeyde anti HBs (>500 mIU/ml) oluşturan 40 sağlık personelinde oluşturuldu. Tüm olgular yaş, cins, body-mass index (BMI), etnik köken, alkol ve sigara kullanımı, hiperlipidemi açısından incelendi. Cins, sigara içimi ve hiperlipidemi bakımından çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu; sigara içmenin ve hiperlipidemini kontrol edilmesinin, özellikle ileri yaş dönemlerinde yeterli düzeyde anti HBs üretimi için önemli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hepatitis B aşısı, yanıtızlık, risk faktörleri.

Summary

EVALUATION OF RISK FACTORS IN NONRESPONDERS TO HEPATITIS B VACCINE

Our study planned to identify the risk factors for lacking antiHBs following recombinant hepatitis B vaccination. Main outcome measures were identified according to the level of anti HBs titration after one month following three dose vaccination at 0th, 1th and 6th months with recombinant hepatitis B vaccine. There were 10 nonresponders (anti HBs titers < 10 mIU/ml) and 4 hyporesponders (anti HBs titers 10-100 mIU/ml) in the study group and 40 health care workers with adequate levels of anti HBs (>500mIU/ml) after three dose vaccination were in the control group. All cases were examined for age, sex, body-mass index (BMI), ethnicity, use of tobacco or alcohol, hyperlipidemy. Those differences of sex, smoking status and hyperlipidemy were statistically significant between study and control groups. In our study, we concluded that, controlling for smoking status with hyperlipidemy may be important to provide of antiHBs production in adequate levels, especially during increased age.

Key words: Nonresponsiveness, hepatitis B vaccine, risk factors.

Giriş

Günümüzde güvenli ve etkin aşıların geliştirilmesi, hepatit-B enfeksiyonlarına karşı etkili bir korunma sağlamaktadır. Hepatit-B Virüs (HBV) enfeksiyonu, mesleki nedenlere bağlı olarak kan ve diğer vücut sıvıları ile sık karşılaşan sağlık personeli için önemli bir risk oluşturur ve Amerikan Halk Sağlığı Servisi İmmunization Uygulama Komitesi tarafından bu kişilerin aşılmasını önerilmektedir (1). Ancak yapılan bazı çalışmalarda hepatit B aşısına karşı yetersiz antikor yanıtı oluşunda etkili olabilen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, cins, sigara içme, obezite ve

enjeksiyon bölgesi bu risk faktörlerinden bazılarını oluşturmaktadır (1-7). Biz çalışmamızda sağlık personeline uygulanan rHBA'na karşı yetersiz anti HBs yanıtı oluşmasında rol oynayabilecek olası risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma ve kontrol grupları, ELİSA ile tüm hepatit B markerleri (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, HBe Ag, anti-HBe) ve PCR ile HBV-DNA testi negatif olan sağlık personeli arasından seçildi. Çalışma grubuna üç doz rHBA uygulandıktan bir ay sonra ölçülen anti HBs düzeylerine göre, 10 yanıtız (anti HBs titreleri < 10 mIU/ml) ve 4 düşük yanıtız (anti HBs titreleri 10-100 mIU/ml) olgu; kontrol grubuna ise yine üç doz aşı sonrası serumlarında hepatit B yüzey antijenine (HBsAg) karşı saptanabilir düzeyde antikor (anti HBs titreleri > 500 mIU/ml) geliştiren 40 sağlık personeli alındı. Tüm aşı enjeksiyonları deltoid kas içine uygulandı ve aşular önerilen ticari koşullara göre saklandı. Çalışmamızdaki sonuç antikor değerleri, üç doz aşılama sonrasında her bir olgunun serumunda, ELISA ile saptanan anti HBs titrasyon düzeylerine göre belirlendi. Çalışmaya alınan her bir olgu yaş, boy, ağırlık, BMI (kg/m²), cins, ırk, etnik grup, sigara ve alkol kullanımı, hiperlipidemi ve altta yatan hastalık bakımından sorgulandı. Veriler x2 testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda erkek cins, sigara içme ve hiperlipidemi bakımından çalışma ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (tablo 1). Yaş, BMI ve alkol kullanımı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 2). Her iki grubun yaş ve BMI indeksi ortalama değerleri tablo 3'de gözlenmektedir.

Tartışma

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, rHBA'na karşı immün yanıtın her bireyde aynı olmadığı gösterilmiş; yaş, erkek cinsiyet, sigara içme, obezite, enjeksiyon bölgesi gibi bazı demografik ve davranışsal faktörlerin zayıf antikor yanıtı ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (1-7). Çalışmamızda erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve hiperlipidemisinin, rHBA'na karşı yetersiz antikor yanıtı oluşmasında birer risk faktörü olabileceğini gözledik. Olgularımız arasında erkek cinsiyet oranı %40, sigara içme oranı %44 ve hiperlipidemi oranı %53.3 değerleri ile yüksek bulundu. Daha önceki bazı immünogenetik aşı çalışmalarında, ileri yaş faktörünün aşıya karşı immün yanıtı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (3-5, 7, 8, 10). İmmün yanıtın yeni doğanlar, çocuklar ve genç erişkinlerde çok iyi olduğu; ilerlemiş yaşla birlikte de azaldığı bilinmektedir (2, 10). Ancak bizim çalışmamızda yaş, BMI ve alkol kullanımı bakımından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çavuşlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise daha genç yaş gruplarına göre, 40 yaşın üzerinde oluşturan antikor yanıtlarının daha düşük olduğu gözlenmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak da doğrulanmıştır (11). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise aşıya yeterli immün yanıt veren olguların, yanıtız ya da düşük yanıtız olgulara göre daha genç oldukları, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (2). Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak ilerlemiş yaş ve kadın cinsiyetin zayıf antikor yanıtı ile ilişkili olduğu da yapılan başka bir çalışmada bildirilmiştir (7).

Aşıya yanıtızla ilgili olarak yapılacak çalışmalarda yaş ile birlikte bireylerin obezite durumlarının da dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (7). Bu konuda BMI, obezite için en güvenilir relatif ağırlık indeksi olarak kabul edilmektedir (4, 5). Bizim çalışmamızda ise aşıya karşı yanıtızlık oranı ile ilişkili bulunmadı. Ancak bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, artmış BMI oranının yetersiz antikor yanıtı için önemli bir kriter olabildiği yapılan bazı çalışmalarda gözlenmiştir (4,7,10). Buna karşın obezitenin aşıya karşı yetersiz immün yanıtındaki rolünün yeterince açık olmadığına, bu etkisinin intramuskuler uygulama ile ilgili problemlerden ya da fizyolojik etkilerden kaynaklanabileceğine dikkat çekilmiştir; örneğin kullanılan iğne uzunluğunun önemli olduğu

vurgulanmıştır (5). Ayrıca gluteal enjeksiyonun deltoid enjeksiyondan daha az immünite sağladığı gösterilmiş ve enjeksiyon bölgesinin de zayıf immün yanıtta rol oynadığı öne sürülmüştür (6, 8). Ancak bu ilişki mekanizma da tam olarak bilinmemektedir. Gluteal enjeksiyonu takiben aşının yağ dokusu içindeki istenmeyen tutulumunun düşük yanıt oranından sorumlu olabileceği üzerinde durulmuştur (7). Biz çalışmamızda rHBV'na immün yanıt oluşumunda immünizasyon bölgesi ve iğnenin uzunluğu gibi faktörlerle ilgili etkileri değerlendiremedik. Fakat kısa uzunluktaki iğnelerin daha düşük serokonversiyon olasılığı ile ilişkili olmasını bekleyecektik. Biz aşının deltoid kas içine verilmesi ve iğnenin kas içine enjeksiyonunu sağlayacak uzunlukta olması gerektiği görüşündeyiz. Ayrıca çalışmamızda yaş ve BMI bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmaması, olgularımızın çoğunu hastanemizde çalışan orta yaş grubu sağlık personelinin oluşturması ile açıklandı ve ortalama yaş bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte p değerinin 0.06 olması dikkat çekici olarak değerlendirildi (tablo 3).

Sigara içmenin de antikor yanıtını olumsuz yönde etkileyen diğer bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4, 5, 10). Bizim sonuçlarımızda da sigara içme ve hiperlipidemisinin yetersiz immün yanıt oluşumu ile ilişkili olabileceği gözlemlendi. Sigara içmeyenlere göre içenlerde plazma B-lipoprotein, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarının daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeylerinin daha düşük bulunması, sigaranın hiperlipidemi gelişimindeki katkısını ortaya koymakta ve aşıya yanıtızlık için daha güçlü bir etki olasılığını akla getirmektedir (9). Sonuçta, bu risk faktörlerini birarada bulunduran olgularda, rHBA'na karşı daha yüksek yanıtızlık oranlarının kaçınılmaz olacağı vurgulanmaktadır (5).

Ayrıca aşıya yetersiz yanıt açısından yüksek risk oluşturan bazı özelliklerin tanımlanması, bazı ön belirlemelerin yapılmasına olanak verebilir. Örneğin aşıya yetersiz immün yanıt oluşturan bu kişiler ek doz aşılama için ya da gelecekteki aşıya yanıt oranlarını artıran girişimlerin denenmesi için aday olabilirler (5).

Çalışmamızda, rHBA'na karşı düşük antikor yanıtı oluşmasında erkek cins, sigara içme ve hiperlipidemisinin birer risk faktörü olabileceğini gözledik. Sigara içme ve hiperlipidemisinin kontrol edilmesinin, özellikle ilerleyen yaş dönemlerinde anti HBs'nin yeterli düzeyde oluşması için önemli olabileceği sonucuna vardık. Ayrıca primer aşılamanın yetersiz olabileceği yüksek risk altındaki bu kişilerde, uygun rHBA immünojenitesinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalar gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Margolis HS, Presson AC: Host factors related to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adults. Another reason to immunize early. *Jama*, 1993, 270(24): 2971-2.
2. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al: Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Int Med*, 1986, 105: 356-60.
3. Denis F, Mounier M, Hessel L, et al: Hepatitis-B vaccination in the elderly. *J Infect Dis*, 1984, 149(6): 1019.
4. Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT: Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *Jama*, 1993, 270(24): 2935-9.
5. Rooma AJ, Walsh AJ, Cartter ML, Hadler JL: Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *Jama*, 1993, 270(24): 2931-4.
6. Ukena T, Esber H, Bessette R, Parks T, Crocker B: Site of injection and response to hepatitis B vaccine. *N Eng J Med*, 1985, 313(9): 579-80.
7. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimav JE, Lemon SM: Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *Jama*, 1985, 254(22): 3187-9.
8. Tant M, Gerkin R, Englander SJ, et al and CDC Editorial note: Inadequate immun response among public safety workers receiving intradermal

- vaccination against hepatitis B-United States, 1990-1991. *Jama*, 1991, 266(10): 1338-9.
9. Tekeli E: Korunma, "Kılıçturgay K, Badur S (eds), *Viral Hepatit' 2001*, 1.Baskı" Kitabında s 174-7, 2001, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, İstanbul.
 10. Çavuşlu S, Birinci I, Öncül O, Emekdaş G, Erdemoğlu A: Rekombinan hepatit B aşılarının antikor yanıtının yaşlara göre etkinliği. *Viral Hepatit' 2001 Kongre Kitabı*, 2000.
 11. Sopori ML, Kozak W: Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol*, 1998, 83(1-2): 148-56.
 12. Young DS, Bermes EW: Specimen collection and processing sources of biological variation, "Burtis CA, Ashwood ER (eds), *Tietz fundamentals of clinical chemistry*, 4th ed" s 33-52, 1996, W.B. Saunders Company, Baltimore.