

DÜŞÜK DOZ HEPATİT B AŞILAMASI VE SONUÇLARI

A. Onağ*, B. Bakkaloğlu**, F. Oksel*, N. Vurgun*, B. Taneli*

ÖZET

Hepatit B aşılamasında maliyet önemli bir sorundur. Bu çalışmada, 11 çocukta ekonomik bir yöntem olarak intramuskuler yarı doz (5 mikrogram) 0, 2, 4 ve 7. aylardaki uygulama ile yine 11 çocukta 10 mikrogram aşı 0, 1 ve 6. aylardaki uygulama ile bağışıklayıcı etkileri karşılaştırıldı. Serum örneklerinde HBV serolojik göstergeleri mikro-EIA ile araştırıldı. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total olumluluğu olmayan 22 çocuğa maya kökenli aşı (Hepavax-Gene) uygulandı. Serolojik ve biyokimyasal testler için her aşından bir ay sonra kan örnekleri alındı. Yedinci ayda tam ve yarı doz uygulanan 22 çocuğun tümünde serokonversiyon olduğu, aşı programı sonucu koruyucu düzeyde (>100 IU/L) anti-HBs düzeyi saptandı. Bu nedenle yarı doz aşı uygulamasının ekonomik olması nedeni ile rutin olarak uygulanabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B aşısı, antikor titreleri.

SUMMARY

Low Dose Hepatitis B Vaccination and Its Results

Financial costs are an important problem in hepatitis B vaccination. In this study the effects on immunity of the half (5 mcg hepatitis B vaccine is applied at zero, 2nd, 4th and 7th months in respectively) and full dose (10 mcg hepatitis B vaccine is applied at zero, 1st, and 6th months in respectively) hepatitis B vaccine were compared. HBV serological markers in serum samples were determined with micro-EIA. Twenty-two children not having HBsAg, anti-HBs and anti-HBc total positivity were administered HBV vaccine by yeast origin (Hepavax-Gene). Serum samples were obtained for serological and biochemical tests one month after each vaccination. At 7th months there was 100% seroconversion in both groups and anti-HBsAg levels were protective (>100 IU/l). For this reason, because of this low financial burden half dose HBV vaccine was found suitable for routine administration.

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de prevalansının %4-10 olduğu göz önüne alındığında 2.400.000- 6.000.000 arasında insanın kronik hepatit B virusu taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1). Enfeksiyon sonucu yenidoğanların %90'ında, 6 yaş altı çocukların %20-50 'sinde ve erişkinlerin %6-10'unda kronik hepatit geliştiği bildirilmektedir (2).

Toplumda bu kadar yaygın olan hastalık için öncelikle yapılması gereken risk altında olan sağlık elemanlarının, daha sonra tüm çocukların aşı ile korunmuş hale getirilmesidir. Ege bölgesinde sağlıklı kişilerde HBV taşıyıcılığı, araştırmacıların verilerine göre, %8-10 dolayındadır (3,4).

B tipi hepatite karşı aktif bağışıklama ilk kez 1971

yılında Krugman ve ark. tarafından başlatılmış olup 1981 yılında plazma kökenli aşuya FDA (Food and Drug Administration) tarafından lisans verilmiş ve 1982 yılından beri kullanılmaktadır. Daha sonra rekombinant DNA teknolojisindeki ilerlemelerin sonucu olarak maya mantarı (Saccharomyces cerevisiae) genine HBsAg geni yerleştirilerek ilk rekombinant aşı elde edilmiş ve 1986 yılında FDA lisansı ile kullanılmıştır. Daha sonra rekombinant DNA teknolojisi ile memeli hücrelerinden yeni bir rekombinant aşı elde edilmiştir (5,6).

Aşılama 0, 1,ve 6. aylarda veya 0, 1, 2. ve 12. aylarda yapılmakta olup deltoid bölgeye intramuskular uygulanmakta ve çocuklarda 10 mcg olarak maya kökenli rekombinant aşı dozu her aşılamada kullanılmaktadır. Bu çalışmada yarı doz (5 mcg), 0, 2, 4. ve 7. aylardaki 4 doz uygulama ile 10 mcg normal doz 0, 1.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,

** Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

ve 6. aylardaki (3 doz) uygulama ile karşılaştırılarak koruyuculuk ve antikör titreleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı

MATERYAL VE METOD

Çalışma Ekim 1995- Haziran 1996 tarihleri arasında CBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görevli sağlık personeli ve yakınlarının çocukları hepatit B aşılama programına alındı. Aşı uygulaması öncesi alınan serum örnekleri mikrolisa yöntemi (Hepanostika Organon Teknika) ile HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total incelendi. Bu göstergeleri olumsuz olan ve normal transaminaz (ALT, AST) değerleri bulunan 22 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Yaşları 2- 14 arasında değişen bu çocuklar 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba 11 çocuk (5 kız, 6 erkek) tam doz (10 mcg) 0, 1. ve 6. aylarda maya kökenli rekombinant hepatit B aşısı (Hepavax-

Gene) deltoid bölgeye intramuskuler yoldan yapıldı. İkinci gruba 11 çocuk (5 kız, 6 erkek) yarı doz (5 mcg) 0, 2, 4. ve 7. aylarda aynı şekilde aynı aşı deltoid bölgeye intramuskuler uygulandı.

Aşılanan birinci grubun ikinci ve üçüncü aşı yapılmadan önce ve üçüncü aşıdan 1 ay sonra, ikinci grubun ikinci, üçüncü aşı yapılmadan önce ve dördüncü aşı yapıldıktan 1 ay sonra kan örnekleri alınarak serolojik ve biyokimyasal testler tekrarlandı. HBV göstergeleri tekrar araştırıldı ve anti-HBs IU /L olarak belirlendi. Serum transaminaz aktiviteleri enzimatik kolorimetrik yöntemle (Mitsubishi SZ-818 otoanalizörde (Pointe Scientific Inc, USA.) ölçüldü. Primer değerlendirme kriteri aşya alınan yanıt idi. Anti-HBs titresi 1-9 IU/L arasında serokonversiyon, anti-HBs titresi 100 IU/L üzerinde ise koruyucu ve başarılı olarak değerlendirildi. Aşı programı bitiminden 1 ay sonraki antikör düzeyi kontrol edildi. Yarı doz uygulanan gru-

Tablo 1: Aşılananlarda ulaşılan anti-HBs düzeyleri ve istatistiksel değerler.

Uygulama Zamanları	Tam Doz Uygulananlar Anti-HBs Ort. ± SE (IU/L)			Yarı Doz Uygulananlar Anti-HBs Ort. ± SE (IU/L)			İstatistiksel analiz	
	Kız	Erkek	Tüm Olgular	Erkek	Kız	Tüm Olgular	t	p
1. aşıdan sonra	2.00±0.80	3.63±1.02	2.89±0.68	2.31±1.45	0.63±0.17	1.54±0.81	NS	
2. aşıdan sonra	9.43±2.65	68.02±15.0	41.39±12.11	25.83±11.05	13.19±7.74	20.08±6.94	NS	
3. aşıdan sonra	322.80±40.81	335.67±38.59	329.82±26.7	240.33±20.35	252.40±15.11	*245.82±12.57	*2.85	0.01
4. aşıdan sonra	-	-	-	-	-	**697.21±115.23	**3.11	0.006

* 3. doz bitim değerlerinin istatistiksel analizi

** Tam doz 3. aşı bitim değeri ile yarı doz uygulamasının 4. doz bitim değerlerinin istatistiksel analizi

Tablo 2. Aşılananlarda serokonversiyon oranları (Anti-HBs IU/L).

Cins Aşılanan Sayısı	Tam Doz Uygulananlar				Yarı doz uygulananlar											
	1. aşıdan sonra	2. aşıdan sonra	3. aşıdan sonra	Yanıt vermeyen	1. aşıda Sonra	2. aşıdan sonra	3. aşıdan sonra	4. aşıdan sonra	Yanıt vermeyen							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Kız	5	2	40	4	80	5	100	-	1	20	4	80	5	100	5	100
Erkek	6	5	83.3	6	100	6	100	-	2	33.3	6	100	6	100	6	100
Toplam	11	7	60.3	10	90.9	11	100	-	3	27.2	10	90.9	11	100	11	100

bun son aşıdan 1 ay sonraki kontrole 8 çocuk katıldı. İstatiksel değerlendirmelerde student-t testi uygulandı.

BULGULAR

Tablo 1'de aşılanan kız ve erkek çocukların anti-HBs düzeyleri ortalama değerleri ve tam doz uygulanan çocuklar ile yarı doz uygulanan çocukların toplam ortalama değerleri görülmektedir. İstatiksel analizde; üçüncü aşıdan bir ay sonra tam doz uygulanan çocukların ortalama anti-HBs düzeyleri (329.82 ± 26.70 IU/L) ile yarı doz uygulanan olguların ortalama düzeyleri (245.82±15.11IU/L) karşılaştırıldığında (t=2.85, p < 0.01) tam doz uygulananlarda anlamlı yüksek olduğu saptandı. Fakat bu değer yarı doz uygulanan çocukların 3. aşı uygulamasının sonrası değerleri olup 4. doz uygulamasından 1 ay sonra alınan anti-HBs düzeyleri (697.21±15.23) tam doz uygulanan grubun düzeyi ile karşılaştırıldığında yarı doz uygulanan grubun antikor titresinin çok anlamlı yüksek (t= 3.11, p< 0.006) olduğu görüldü

Tablo 2'de aşılananlarda serokonversiyon oranlarını göstermekte olup anti-HBs serokonversiyonu tam doz uygulananlarda 3 doz aşıdan sonra 7. ayda %100 olarak saptandığı, yarı doz aşı uygulananlarda hem üçüncü hem de dördüncü aşılama sonra %100 olduğu görülmektedir. Tam doz aşı uygulanan 5 kızdan ikisinde (%40) birinci aşıdan sonra serokonversiyon görülürken yarı doz uygulananlardan sadece birinde (%20) saptandı. Bu oran tam doz uygulananlarda ikinci aşıdan sonra %80'e ve üçüncü aşıdan sonra %100'e ulaştı. Yarı doz uygulananlarda aynı oran ikinci aşıdan sonra %80 üçüncü ve dördüncü aşıdan sonra

%100 olduğu saptandı. Erkek çocuklarda tam doz uygulananlarda birinci aşıdan sonra 6 erkekten 5'inde (%83.3) serokonversiyon gözlenirken, yarı doz uygulanan erkeklerden 2'sinde (%33.3) saptandı. İkinci aşıdan sonra tam doz ve yarı doz alan erkek çocukların tamamında (%100) serokonversiyon gözlemlendi. Üçüncü ve dördüncü aşıdan sonra yine aynı şekilde %100'ünde her iki grupta da serokonversiyon düzeyi bulundu.

Tablo 3'de aşılananlarda ulaşılan anti-HBs düzeyleri ve geometrik ortalama titreleri görülmektedir. Geometrik ortalama titre (GOT) tam doz uygulanan grupta birinci aşı sonrası 2.03 IU/L, ikinci aşıdan sonra 24.56 IU/L, ve üçüncü aşıdan sonra 319.80 IU/L iken yarı doz uygulanan grupta birinci aşıdan sonra 0.82 IU/L, ikinci aşı sonrası 10.88 IU/L, üçüncü aşıdan sonra 242.52 IU/L ve dördüncü aşıdan sonra ise 615.20 IU/L olarak bulundu. Üçüncü aşıdan sonra tam doz uygulanan grubun GOT değeri (319.80 IU/L) ile yarı doz uygulanan grubun GOT değeri (242.52 IU/L) karşılaştırıldığında tam doz uygulanan grupta anlamlı yüksek (t=2.85, p<0.01) olduğu bulundu. Her iki grupta da aşı programı tamamlandıktan 1 ay sonraki GOT değerleri karşılaştırıldığında ise (t=3.11, p<0.006) yarı doz uygulananlarda anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Aşı injeksiyonundan sonra alınan tüm serum örnekleri HBsAg ve anti-HBc total yönünden olumsuz bulundu. Aşı uygulanan tüm olgularda yan etki saptanmadı.

TARTIŞMA

Normal koşullarda yenidoğanların %1-3'ü, yetiş-

Tablo 3. Aşılananlarda ulaşılan anti-HBs düzeyleri ve geometrik ortalama titreleri (GOT).

Anti-HBs (IU/L)	Tam doz uygulananlar				Yarı doz uygulananlar			
	1. aşıdan sonra	2. aşıdan sonra	3. aşıdan sonra	4. aşıdan sonra	1. aşıdan sonra	2. aşıdan sonra	3. aşıdan sonra	4. aşıdan sonra
n	7	1	9	11	3	4	7	8
%	63.6	9.9	80.1	100	27.2	36.7	60.3	72.7
1-9	-	-	-	-	-	-	-	-
10-99	-	-	-	-	-	-	-	-
100-999	-	-	-	-	-	-	-	-
>1000	-	-	-	-	-	-	-	-
GOT	2.03	24.56	*319.8	0.82	10.88	*242.52	**615.20	

* Her iki grubun üçüncü aşıdan sonraki karşılaştırmalarının istatistiksel sonucu t=2.85, p<0.01

** Tam doz alan grubun aşı bitiminden 1 ay sonraki değeri ile yarı doz alan grubun 4. aşıdan 1 ay sonraki değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonucu t=3.11, p<0.006.

kinlerin %10'u aşılarla yanıt vermemektedir. Aşıya yanıtızlık veya koruyucu olmayan dozlarda yanıt ileri yaşlarda, ciddi malnütrisyon, immün yetersizlik, intarvenöz ilaç kullanımı ile birlikte görülmektedir (7). Kızlarda erkeklere göre daha iyi yanıt verdiği Jilg ve ark., ülkemizde de Bilgiç ve ark. çalışmalarında göstermişlerdir (8,9). Bu çalışmada sadece ikinci ayda tam doz alan kızlarda %40, yarı doz alanlarda %20 serokonversiyon gösterilmesi ile cinsiyetin antikor oluşumuna etkisi gösterilememiştir. Olgu sayısının diğer çalışmalara göre az olması etkili olabilir.

Aşılar tamamlandıktan sonraki üç ay içinde antikor titresi 100 IU/L üzerinde bulunursa her beş yılda bir ilave aşı önerilmektedir. Anti-HBs düzeyi aşıli kişilerde başlangıçta hızla düşmekte, ilk yılda yarılanma süresi altı aydır. Bunu takibeden 18 ayda düşüş yavaşlamaktadır (8). Bu çalışmada da üçüncü aşıdan bir ay sonra tam doz uygulanan çocuklarla, yarı doz uygulanan çocukların antikor düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği ve geometrik ortalama titrelerindeki farklılığı ilk aylarda antikorlarda aşırı düşüşe rağmen anlamlı olduğu gösterilmiştir. Tam doz uygulanan olguların üçüncü aşıdan sonra ve yarı doz uygulanan çocukların dördüncü aşı uygulanmasından 1 ay sonraki antikor titreleri yüksek olup literatürde bu tip bir çalışma olmadığı için kıyaslanamamıştır. Sadece Bryan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yarı doz (5 mcg) Recombivax ve 10 mcg Engerix'in yüksek immünojenite olduğu ve ekonomik bir uygulama getirdiği bildirilmiştir (10).

Yine ülkemizde Tabak ve ark. rekombinant hepatit B aşısının intramüsküler, 20 mcg 0, 1. ve 6. aylarda uygulamasını plazma kökenli hepatit B aşısının intramüsküler 5 mcg 0, 1 ve 6. aylardaki uygulaması ile karşılaştırıldığında koruyuculuk ve antikor titreleri arasında önemli bir fark bulamamışlardır (11). Yine Tabak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada plazma kökenli 5 mcg lık dozda 3. aşılamadan sonra anti-HBs düzeyini 100-999 IU/L arasında 18 olgudan 12 sinde (%66.7) saptanırken bizim çalışmamızda 11 olgunun tamamında (%100) bulundu. Tabak ve ark.'nın çalışmasında 1000 IU/L üzerinde antikor titresi sadece bir olguda (%5.5) bulunmuş, bizim çalışmamızda 3. aşıdan sonra 1000 IU/L nin üzerinde antikor düzeyi saptanmadı. Fakat 4. aşıdan bir ay sonra 1000 IU/L üzerinde antikor titresi 11 olgunun 3 ünde (%27.3) bulundu. Yarı doz uygulananlarda 3. aşıdan sonra dahi 100 IU/L üzerinde antikor titresi olması yeterli koruyucu düzeyde

antikor sağlamış olacağından kitle aşılamalarında geniş popülasyonların daha ekonomik olarak korunabileceğini göstermektedir. Dördüncü aşı uygulaması ile daha uzun süre korunma sağlanmış olacaktır.

Sonuç olarak; 2-14 yaş arası çocuklarda tam doz 0, 1 ve 6. aylarda 10 mcg aşı uygulaması sonucu elde edilen antikor ve geometrik ortalama titreleri ile 5 mcg 0, 2, 4 ve 7. aylarda aşı uygulaması sonucu elde edilen antikor ve geometrik ortalama titreleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.006$). Bu nedenle ekonomik bir yöntem olan yarı doz aşı uygulamasının 2-14 yaş çocuklarda 0, 2, 4. ve 7. aylarda rutin olarak başarı ile uygulanabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın Ş: Türkiye'de hepatit B virüsü infeksiyonu seroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). Gastroenteroloji Dergisi. 1990, 1 (1): 49-53.
2. Halder SC. Vaccines to prevent hepatitis B and hepatitis A virus infections. Infectious Diseases Clinics of North America. 1990, 4(1):29-45.
3. Bilgiç A, Sezer N, Uçarcı A: İzmir ilinde kan vericilerinde hepatit B yüzey antijeninin iki ayrı serolojik yöntemle araştırılması. Ege Üniv Tıp Fak Derg. 1982, 21: 717
4. Bilgiç A, Uçan ES, Bilgiç İ: İzmir'de göğüs hastalıkları kliniklerinde çalışanlarda hepatit B serolojik göstergeleri. Infeksiyon Derg. 1987, 1: 293
5. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis B (MS-2 strain): studies on active immunization. JAMA. 1971, 217: 42-45.
6. Recommendations of Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. Ann Intern Med. 107:1987, 353-357
7. Grop PJ, Ja'g W, Milne A, Townsend TR. Unresolved issues in hepatitis B immunization. In Viral Hepatitis and Liver Diseases (Ed: Hollinger FB, Lemon SM, Morgolic H). Williams and Wilkins, Baltimore USA, 1991, p. 856-860.
8. Jilg W, Schmid M, Deinhardt F: Four years experience with a recombinant hepatitis B vaccine. Infections. 1989, 17: 70-76.
9. Bilgiç A, Erensoy S, Özçar T, Taneli B, ve ark.: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarında hepatit B aşılama programı. Turkish Journal of Infection. 1990, 4 (1): 99-103.
10. Bryan JP, Craig PG, Reyes L, Hakre S, Jaramillo R, Harlan H, et al: Randomized comparison of 5 and 10 microgram doses of two recombinant hepatitis B vaccines. Vaccine. 1995, 13 (11): 978-982
11. Tabak F, Öztürk R, Mert A, Dumankar A, Ergin S, Aktuğlu Y: B tipi viral hepatit aşılaması ve sonuçlarımız. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg. 1994, 25: 293-297