

# Sağlıklı Çocuklarda İçeriği Farklı İki Rekombinant Hepatit B Aşısının İmmunojenite ve Etkinliklerinin Karşılaştırılması

## THE COMPARISON OF IMMUNOGENICITY AND EFFECTIVENESS OF TWO RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINES BEING DIFFERENTIAL CONTENT IN HEALTHY CHILDREN

Dr.Mehmet Emre ATABEK\*, Dr.Onur URAL\*\*, Dr.Mustafa Nihat ATABEK\*\*\*, Dr.Hakan ÇOBAN\*, Dr.Zihni KARAEREN\*\*\*\*, Dr.İbrahim ERKUL\*

\* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

\*\*\* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\*\*\* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya AD, KONYA

### Özet

**Amaç:** Yaygın olarak kullanılan içeriği farklı iki rekombinant hepatit B aşısının farklı programlardaki immunojenite ve etkinlikleri hala tartışma konusudur. Çalışmamızda, ikter dışı nedenlerle kliniğimize başvuran 1-17 yaş arasında HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc negatif olan 200 sağlıklı çocuk hepatit B aşılama programına alındı.

**Metod:** Çocuklar dört gruba ayrıldı. Birinci grup Engerix B (50 çocuk, 10 µg/0.5 ml), ikinci grup Gen Hevac B (50 çocuk, 20 µg/1 ml) ile 0.1 ve 6. aylarda aşılandı. Üçüncü grup Engerix B (50 çocuk, 10 µg/0.5 ml) ve dördüncü grup Gen Hevac B (50 çocuk, 20 µg/1 ml) ile 0,1,2 ve 12. aylarda aşılandı.

**Bulgular:** Son aşından 1 ay sonra anti HBs titreleri ölçüldü ve sonuçlar karşılaştırıldı. Serokonversiyon oranları birinci grupta %96 (48/50), ikinci grupta %94 (47/50), üçüncü grupta %96 (48/50), dördüncü grupta %98 (49/50) bulundu.

**Sonuç:** Son aşından 1 ay sonra anti HBs titreleri ölçülüp ve sonuçlar karşılaştırıldığı zaman, her dört grup arasında serokonversiyon ve antikor titresi açısından fark bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B aşısı, HBsAg, anti HBs, anti HBc, Aşı programı

T Klin Pediatri 2001, 10:85-88

### Summary

**Objective:** The immunogenicity and effectiveness at the different schedule of the commonly used two recombinant Hepatitis B vaccines which are differential content is still being debated. In this study, 200 children between the ages of 1-17 who were negative for HBsAg, anti HBs and anti HBc and who has applied to our pediatric clinic and who didn't have any clinical findings have been put into vaccination programme.

**Methods:** Children were divided four groups and the first group was vaccinated with Engerix B (50 children, 10 µg/0.5 ml), and the second with Gen Hevac B (50 children, 20 µg/1 ml) at 0,1st and 6th months. The third group was vaccinated with Engerix B (50 children, 10 µg/0.5 ml), and the fourth group with Gen Hevac B (50 children, 20 µg/1 ml) at 0,1st,2nd and 12th months.

**Results:** One month after the last dose anti HBs titers had been evaluated. At the first group seroconversion was 96% (48/50), at the second group it was 94% (47/50), at the third group it was 96% (48/50), at the fourth group was 98% (49/50).

**Conclusions:** When anti HBs levels were measured 1 months after the last vaccination, there were no significant differences between the four groups due to seroconversion and antibody titers.

**Key Words:** Hepatit B vaccine, HBsAg, anti HBs, anti HBc, Vaccination programme

T Klin J Pediatr 2001, 10:85-88

**Geliş Tarihi:** 17.07.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Mehmet Emre ATABEK  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
KONYA

T Klin J Pediatr 2001, 10

Her yıl dünyada pek çok insanın hepatit B virusu (HBV) ile infekte olduğu ve bu sayının günümüzde yaklaşık 350 milyona ulaştığı rapor edilmektedir (1). HBV enfeksiyonuna bağlı kro-

**Tablo 1.** Gruplara göre anti HBs antikor düzeyleri

Gruplar	Vaka sayısı	Anti HBs antikor düzeyi					
		10 İU/L'nin altında		10-100 İU/L arası		10 İU/L'nin üstünde	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1. grup	50	2	4	23	46	25	50
2. grup	50	3	6	24	48	23	46
3. grup	50	2	4	22	44	26	52
4. grup	50	1	2	25	50	24	48
Toplam	200	8	4	94	47	98	49

$\chi^2=0.34$ ,  $p>0.05$

1. grup: 0,1 ve 6. aylarda Engerix B (10 µg/doz=0.5) uygulanan 50 çocuk
2. grup: 0,1 ve 6. aylarda Gen Hevac B (20 µg/doz=1 ml) uygulanan 50 çocuk
3. grup: 0,1,2 ve 12. aylarda Engerix B (10 µg/doz=0.5 ml) uygulanan 50 çocuk
4. grup: 0,1,2 ve 12. aylarda Gen Hevac B (20 µg/doz=1 ml) uygulanan 50 çocuk

nikleşme perinatal enfeksiyonlarda %60-90 iken 5 yaşından sonra erişkin düzeyi olan %5-10'a inmektedir (2).

Hepatit B aşısı ile aşılama HBV enfeksiyonundan korunmada en etkili yoldur. WHO 1997 yılından itibaren tüm ülkelerde Hepatit B aşısının yapılmasını öngörmüştür (3). HBV enfeksiyonuna karşı uzun süreli bağışıklık HBsAg'ne karşı oluşan antiHBs'nin kanda yeterli düzeyde olması ile sağlanır. Korunma için Anti-HBs eşik titre değeri genellikle 10 mIU/ml kabul edilir (4).

Günümüzde HBV aşılmasında sadece S proteini ve S+Pre-S2 proteini içeren iki tip aşı kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu iki farklı aşı tipini kullanarak Anti-HBs oluşturmadaki etkinliklerini karşılaştırdık.

### Materyel ve Metod

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği'ne başvuran, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc testleri negatif olan, 1-17 yaş arası 200 çocuğun katılımı ile gerçekleştirildi. A i l e l e r d e n sözlü onay alındı. Aşılama için çocuklarda herhangi bir özellik dikkate alınmaksızın dört gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 50 çocuğa Engerix B (10 µg/doz=0.5 ml, 1.grup) ve ikinci gruptaki 50 çocuğa Gen Hevac B (20 µg/doz=1 ml, 2.grup) 0.1 ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz aşı deltoid kas içine yapıldı. Üçüncü gruptaki 50 çocuğa Engerix

B (10 µg/doz=0.5 ml, 3.grup) ve dördüncü gruptaki 50 çocuğa Gen Hevac B (20 µg/doz=1 ml, 4. grup) 0,1,2 ve 12. aylarda olmak üzere 4 doz aşı deltoid kas içine yapıldı. Son aşılamalardan 1 ay sonra alınan kanlardan aynı gün içinde otomatik enzim immunoassay (EIA) cihazı kullanılarak klasik mikrozim immunoassay metodu ile anti-HBs titrasyonları ölçüldü. 10 mIU/ml altındaki titreler negatif, 10-100 mIU/ml arasında zayıf immünite, 100 mIU/ml üstünde ise yeterli immün cevap olarak kabul edildi. İstatistik olarak khi-kare testleri kullanıldı.

### Bulgular

Birinci grupta yalnızca 2 (%4) vakada ikinci grupta ise yalnızca 3 (%6) vakada, üçüncü grupta 2 (%4) vakada ve dördüncü grupta 1 (%2) vakada 10 mIU/ml altında olmak üzere tüm vakalarda aşılama sonrası antikor gelişti. Birinci grupta 23 (%46) vakada 10-100 mIU/ml arasında, 25 (%50) vakada ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi. 2. grupta 24 (%48) vakada 10-100 mIU/ml arasında, 23 vakada (%46) ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi. Üçüncü grupta 22 (%44) vakada 10-100 mIU/ml arasında, 26 (%52) vakada ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi. 4. grupta 25 (%50) vakada 10-100 mIU/ml arasında, 24 vakada (%48) ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi (Tablo 1). Yeterli antikor oluşturmak bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2.** Farklı program uygulanan grupların anti HBs antikor düzeylerinin karşılaştırılması

Programlar	Vaka Sayısı n	Anti HBs antikor düzeyi					
		10 İU/L'nin altında		10-100 İU/L arası		10 İU/L'nin üstünde	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0,1 ve 6. ay	100	4	4	46	46	50	50
0,1,2 ve 12. ay	100	3	3	45	45	52	52
Toplam	200	7	3.5	91	45.5	102	51

$\chi^2=0.004$ ,  $p>0.05$

**Tablo 3.** Cinsiyete göre anti HBs antikor düzeylerinin karşılaştırılması

Cins	Vaka Sayısı	Anti HBs antikor düzeyi					
		10 İU/L'nin altında		10-100 İU/L arası		10 İU/L'nin üstünde	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kız	108	5	4.62	48	44.4	55	50.9
Erkek	92	3	3.26	46	50	43	46.7
Toplam	200	8	4	94	47	98	49

$\chi^2=0.003$ ,  $p=0.95$

Farklı programda aşı uygulanan ilk iki gruptaki (1. ve 2. grup 0.1 ve 6. ay) 100 çocuğun 96'sında yeterli anti-HBs titresi oluşur iken 4'ünde ise yeterli antikor titresi elde edilemedi (Tablo 2). Diğer iki gruptaki (3. ve 4. grup 0,1,2 ve 12. ay) 100 çocuğun 97'sinde yeterli anti-HBs titresi oluşur iken 3'ünde ise yeterli antikor titresi elde edilemedi (Tablo 2). Yeterli antikor oluşturmak bakımından 0,1,6. ay ve 0,1,2,12. ay programları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

Aşı uygulanan çocukların 108'i kız olup, bunların 5 (%4.62)'inde 10 mIU/ml'nin altında, 48 (%44.4)'inde 10-100 mIU/ml, 55 (%50)'inde ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi. Aşı uygulanan çocukların 92'si erkek olup, bunların 3 (%3.26)'ünde 10 mIU/ml'nin altında, 46 (%50)'sında 10-100 mIU/ml, 43 (%46.7)'ünde ise 100 mIU/ml üzerinde antikor titresi elde edildi (Tablo 3). Erkekler ile kızlar arasında antikor oluşması bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Aşılama yapıldığı halde 7 vakada serolojik yanıt saptanamadı. Vakaların 3'ü 1. grupta, 1'i 2. grupta, 2'si 3. grupta ve 1'de 4. grupta idi.

## Tartışma

Sağlıklı süt çocukları ve çocukların %95'inden fazlasının 3 doz aşılama sonra yeterli koruyucu antikor titresi elde edilmektedir (5). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da %96 oranında serokoruyuculuk elde edildi.

HBV'nün dış kılıfında 3 tip protein bulunur: S, Pre-S2 ve Pre-S1. S proteini anti-HBs antikorlarının meydana gelmesine neden olan HBV zarfının ilk komponentidir (6). Hepatit B yüzey antijenini kodlayan gen dizisi üzerindeki 55. kodun Pre S2 adı verilen bir bölgeyi sentez etmektedir. PreS2 ve S bölgesi birlikte yüksek molekül ağırlıkta bir polipeptid sentez etmektedir. İlk olarak bu polipeptidin etkisi fare modelinde araştırılmaya başlanmış ve PreS2 bölgesinin S bölgesinden daha çok immunojenik olduğu, PreS2'ye karşı immun yanıtın S bölgesine karşı yanıt oluşturan yerden farklı düzenlendiği, PreS2 ve S bölgelerini içeren aşının tek başına S bölgesine yanıt vermeyenlerde yanıt oluşmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (7). Neurath tarafından yapılan son araştırmalarda Pre-S'in ileri derecede immunojenik olduğu gösterilmiştir (8). Pillot ve ark. biri S,

diğeri S+Pre-S2 proteini ihtiva eden iki ayrı aşığı karşılaştırdıklarında anti-HBs düzeyleri açısından anlamlı bir fark gösteremedikleri gibi Pre-S2 ihtive eden aşının bir derece daha düşük düzeyde immunité sağladığını göstermişlerdir (9). Rumi ve ark. (10) Paul ve ark. (11) Leroux-Roels ve ark. (12), Goilay ve ark. (13), Douvin ve ark. (14), Yap ve ark. (15) çeşitli gruplarda S+Pre S2 içeren aşıları anti-HBs antikor titrele-rine göre karşılaştırmış ve aralarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Eyigün ve ark. (16) daha önce immünize olmayan sağlıklı yetişkinlerde Engerix B, Hepavax-Gene, Gen Hevac B aşıları sonrasında elde edilen antikor titreleri bakımından birbirleri arasında bir farkın olmadığını tespit et-tiler.

Aşılama yapıldığı halde serolojik yanıt saptanamayan 7 vakanın 1'inde şişmanlık, 1 vakada sigara kullanımı, 1 vakada ise aşı uygulanmasında yanlılık (gluteal bölgeye enjeksiyon) tesbit edilirken 4 vakada ise antikor oluşumunu engelleyici bir neden tesbit edilemedi. Antikor titresi elde edilemeyen 7 hasta tekrar aynı aşılama programına alındı. 3 vakada yeterli antikor titresi elde edilirken 4 vakada ise yeterli antikor titresi elde edilemedi. Cevap alınan 3 hastanın bir tanesi daha önce aşı tatbiki yanlı olan hasta iken diğeri iki hasta daha önceden titre oluşumunu engelleyecek herhangi bir faktör tesbit edilemeyen vaka idi.

Çalışmamızın sonucu çocuklarda S ya da pre S2+S içeren rekombinant aşıların yüksek oranda immunojenik olduğunu ve S içeren aşıların daha ucuz olduğundan tercih edilebileceğini düşündürmektedir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada S antijeni içeren aşı ile S+Pre S2 antijeni içeren aşı arasında antikor oluşturma bakımından herhangi bir istatistiki farkın olmadığı tesbit edilmiş olup pediatrik yaş gruplarında konuyla ilgili daha fazla sayıda vaka ile araştırmaların yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- Balk I. Hepatit B epidemiyolojisi. Kılıçturgay K. Viral Hepatit'94, 1.baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 1994: 91.
- American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Peter G ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 247-60.
- Zuckerman AJ. Developing new hepatitis B immunization strategies. Gut 1996; 38(Suppl 2):60-2.
- Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? BMJ 1993; 307:176-7.
- Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Özsoylu Ş, Kanra T, Durakan T. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Lancet 1994; 343:289.
- Tiollais P, Buendia MA. Hepatitis B virus. Scient Am J 1991; 4:48.
- Milich DR, Thornton GB, Neurath AR et al. Enhanced immunogenicity of the region of hepatitis B surface antigen. Science 1985; 228:1195-99.
- Ajjan N. Bağışıklama, Pasteur Merieux, İstanbul, 1995: 127-33.
- Pillot J, Poynard T, Elias A et al. Weak immunogenicity of the Pre-S2 sequence and lack of circumventing effect on the unresponsiveness to the hepatitis B virus vaccine. Vaccine 1995; 13:289.
- Rumi MG, Romeo R, Boschini A et al. Comparison of a recombinant S+Pre-S2 candidate vaccine in high risk patients. J Hepatol 1991; 14:217.
- Paul J, Pelat M, Spiegel A et al. Lutte countre l' hepatitis B en polynesie Francoise par un programme de vaccination sytematique des nouveau-nes avec le vaccin Genhevac B. Chair Sante 1996; 11:6.
- Leroux-Roels G, Desambre I, Hause P et al. Immunogenicity of a new hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre S2 epitopes. International symposium on viral hepatitis and liver disease 1993; 10-4.
- Guilay CH, Kegels E, Van I et al. One year follow-up of a recombinant hepatitis B vaccine containing HBs and Pre-S2 antigens in a cohort of homosexual men. International symposium on viral hepatitis and liver disease 1993; 10-4.
- Douvin C, Smon D, Deforges L et al. Comparative study of recombinant hepatitis B vaccines containing or not Pre-S2 antigen. INSERM U 21. Villejuif and SKF. Pharmaceutical Company, Paris France.
- Yap I, Guan R, Chan SH. Study on the comparative immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine containing Pre-S components of the HBV coat protein with non Pre-S containing vaccines. J Gastroenterol-Hepatol 1995; 10:51.
- Eyigün CP, Yılmaz S, Gül C et al. Comparative trial of 2 standard S subunit recombinant hepatitis B vaccines versus a S and preS subunit vaccine for immunization in healthy adults. Virology 1997; 26:1218-25.