

Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma

PREVENTION FROM HEPATITIS B INFECTION

Nuray ÖZKAYA*. Fatoş YALÇINKAYA**, Necmiye TÜMER***, Mesiha EKİM**

* 1/ın.Dr.,Ankara Üniversitesi kıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Nefroloji BD,

** Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Nefroloji BD,

*** Prof.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Nefroloji BD, ANKARA

Özet

Hepatit B virüsü (HBV) insanlarda akut ve kronik enfeksiyon oluşturan yaygın bir patojendir. HBV enfeksiyonunun kontrolü ve geçişinin önlenmesi yaygın HBV aşılarının kullanımıyla mümkün olabilir. Günümüzdeki verilen Hepatit B aşısının etkinliği için inenil ve çocukluk aşı şemasına girmesi gerekliliğini göstermektedir.

Anhtar Kelimeler : HBV Enfeksiyonu, Aşılama

T Klin Pediatr 1999; 8:1-4

Summary

Hepatitis B virus (HBV) is widely distributed pathogen that produces both acute and chronic infection in man. Control and the possible elimination of transmission of HBV infection is possible with the appropriate use of HBV vaccine. The currently emerging data show the long term efficacy of HB vaccine given to infants into childhood immunization.

Key Words: HBV infection, Vaccination

T Klin J Pediatr 1999;8:1-4

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu dünyada giderek yaygınlaşmakla ve yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Enfeksiyonun dağılımı çeşitli coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermektedir (1). HBV göstergeleri göz önüne alındığında ülkemiz/orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır. Türkiye'de HBV enfeksiyon prevalansı yöresel farklılık göstermektedir ve HBsAg taşıyıcılığı %2-7'dir (2). Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon HBV taşıyıcısı bulunduğu ve yılda 2 milyon kişinin hepatit B'nin nedeni olduğu akut, kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. 1982'den sonra kullanıma giren hepatit B aşısı bu hastalıktan korunmada umut ışığı olmuştur. Güvenli ve etkin aşı ile bu hastalıktan korunulabilmektedir. Teorik olarak da bu hastalığın eradike edilebileceği düşünülmektedir (1-3).

Hepatit B'ye karşı ilk aşı 1972'de Krugman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu aşı HBV

Geliş Tarihi: 25.02.1998

Yazışma Adresi: Dr.Nuray ÖZKAYA

10. Sok. 9/4 Bahçelievler, ANKARA

içeren serumun ısı ile inaktive edilmesi ile elde edilen immunojenik, enfeksiyöz olmayan bir aşı preparatıdır. Krugman ve arkadaşlarının bu çalışmaları plazmadan elde edilen aşıların gelişmesi için çalışmaların başlamasına öncülük olmuş, itici güç sağlamıştır (4).

Aşı Gelişimi

Hileman ve arkadaşları 1975'de HBV taşıyıcısı kişilerin plazmasında bulunan 22 nm büyüklüğündeki enfeksiyöz olmayan HBsAg partiküllerini biokimyasal işlemlerle saflaştırıp, ısı ve kimyasal yöntemlerle inaktivasyonu sonucu hepatit B aşısını hazırlamışlardır (5). Saflaştırma işlemi [ultrasentrifügasyon, pepsin üre, jel, infiltrasyon ve formalin uygulanımı] sonrası alüminyum hidroksit adjuvanla birleştirilip antijenik etkileri artırılmıştır. Ultrasentrifügasyonunun tek başına hepatit B virüsünü büyük ölçüde inaktive ettiğini, pepsin ve üre uygulanmasının ise sadece hepatit B virüsünü değil korono virüs gibi diğer virüsleri de inaktive ettiğini gösterilmiştir (6,7).

İlk plazma kökenli aşı 1981'de ABD'de lisans almıştır. Plazma aşısının güvenirliliği ve etkinliği ilk kez Szmunn ve arkadaşları tarafından homoseks-

siel erkeklerde denenmiştir (8). Buna karşın aşı üretimi için uygun plazma kıstıtlılığı, işlemlerin pahalılığı gibi problemlerin yanışını kan ürünlerinden geçen mfeksiyonlar (başla AIDS olmak üzere) plazmadan deriye edilmiş aşıların kullanılmasının risklerini gündeme getirmiştir. Plazma kaynaklı hepatit B aşısının uygun alternatifi olarak moleküller biyolojide ilerlemeler sonucu genetik mühendisliği yöntemleriyle S geninin izole edilmesi ve uygun organizmaya yerleştirilerek bol miktarda HBsAg elde edilmesi mümkün olmuştur. Bu teknik rekombinant DNA teknolojisi ile HBsAg elde edilmesinin temeli olmuştur (7).

İkinci kuşak rekombinant aşılar da HBsAg üretimi için bilinen hamur mayası (saccharomyces cerevisiae) kullanılmaktadır. Mayaya katmak üzere S geni hazırlanması için ilk adım HBV kronik taşıyıcılarının serumunda elde edilen hepatit B virüsünün sallaşılmasıdır. Bunun ardından viral DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilir. Elde edilen DNA. E. Coli de hır vektör plazmid aracılığıyla klonlanır ve çoğaltılır. Bunu izleyen işlemler; klonlanmış viral DNA'dan S geni izolasyonu ve maya kontrol sekansına luzyonudur. Maya hücrelerinin fermantasyonu sağlanarak üretilen yüzey antijeni mayadan ayrılır ve aşı haline gelmeden önce SÜ flaştırılır. İkinci kuşak aşılar 1986'da FDA onayı almıştır. Bu aşılar %95'den fazla HBsAg içerir. Adjuvanı olarak thimersol eklenmiştir. Maya kökenli aşılar sadece S antijeni içerir. Genç sağlıklı erişkinlerde "1,90-95 oranında koruyuculuk sağlar (9.10).

1989'da 3. kuşak rekombinant aşı geliştirilmiştir. Bu aşılar memeli hücre kültürlerinde ((. ninese hamsler ovary-CHO) elde edilmiştir. CHO kaynaklı bu aşılar I' eS3. S antijenik determi-

nanti içerir. CHO kaynaklı aşılar glikozillenmiştir. Bu özellikleri nedeniyle immünojeniteleri fazladır. Oluşturdukları anti PreS2 antikolarıyla virüsün hepatositlere yapışmasını, replikasyonunu ve yeni karaciğer hücrelerini infekte etmesini önlediği ve S ve PreS" antijenlerinin bir arada olmasının antikor yanıtının yüksek düzeyde olmasını sağladığı bildirilmektedir (7,11-13).

Hepatit B aşı gelişimi Tablo I 'de görülmektedir.

Hepatit B aşısının uygulanmaya başlanmasından sonra aşılama programları bölgelerin HBV enfeksiyon prevalansına göre yönlendirilmiştir. ABD'de 1982'den itibaren yüksek risk gruplarının aşılmasına başlanmış, ancak risk gruplarına yönelik aşılama başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 1992'de AÇIP (Advisory Committee on Immunization Practices), AAP (The American Academy of Pediatrics) genel immunizasyonunun diğer stratejilerden maliyet açısından daha ucuz olması ve çocuklarda hepatit B aşısının yüksek oranda güvenli ve daha efektif olması nedeniyle genel infant immunizasyonunu önermiştir (14-15).

Günümüzde AÇIP AAP ilk 18 ayda; hepatit B taşıyıcısı anne bebeklerinin doğumda aşılmasını önermektedir. Aşılama; sağlıklı bireylerde 0.1.6 veya 0.1.2.12. aylarda, kronik böbrek yetmezliği, dializ ve immün yetmezliği bulunan hastalarda 0.1.2.6. aylarda uygulanır. HBs negatif anne bebeği, 11 yaşın altında olan çocuklarda 10 mg. HBsAg pozitif anne bebeği ve 11 yaşından büyük olan çocuklarda 20 mg, dializ hastaları ve diğer immün yetmezlikli hastalarda 40 mg dozda aşı uygulanması önerilmektedir (14-15). Hepatit B aşısına yanıtızsızlık sağlıklı erişkinlerde %5, yeni doğanlarda ise %3-5 olarak bildirilmektedir. Hbe Ag pozitif,

Tablo 1. Hepatit B aşı gelişimi

		Aşı Preparatları	Kullanıma giriş tarihi
Birinci Kuşak	(Plazma kaynaklı S ve PreSAg içerir)		1981
İkinci Kuşak	Maya kaynaklı valin/ S antijeni içeni'	-Engerix B -20 mg/ml -10 mg/ml 0.5 ml (Smith Kline Beecham) -Hepavax (Koçsel) -20 mg/ml -10 mg/ml 0.5 ml	1986
Üçüncü Kuşak	Memeli hücre kültürü S+PreS2Ag içerir	-GenHevac B -20 mg/ml (Pasteur-Merieux)	1989

yüksek HBV-DNA düzeyi olan anne bebeklerinde asiya yanıtızlık artmaktadır (16). Aşılınmaya yanıtızlığı etkileyen faktörler arasında: konağa ilişkin faktörler: yaşın 40 ve üzerinde olması, erkek olma. obesite, sigara içme. genetik faktörler (HLADR3, B44, DR7, HLABK^SCO1 pozitifliği) immünosuprese durum varlığı sayılabilir (7). HIV ve hepatit C birlikteliğinde aşıya yanıt azalmaktadır (17). Aşıya ilişkin faktörler arasında aşının yapıldığı bölge de (gluteal bölgede yanıt az) önemlidir. Günümüzde kullanılan aşı şemalarında; aşının erişkinlerde deltoid, yeni doğanda ise bacak antrolateral kas içine uygulanması önerilmektedir. Son zamanlarda kuduz, influenza gibi farklı hastalıklarda intradermal (ID) aşı uygulamasıyla başarılı sonuçlar elde edilmesiyle, hepatit B aşılamaında ID uygulama gündeme gelmiştir (14,18).

Hepatit B aşı reaksiyonları infant ve çocuklarda erişkinlerden daha az oranda görülmektedir. Aşı sonrası lokal kızarıklık, ağrı, irritabilite, iştahsızlık, orta derecede aies, gastrointestinal sistem semptomları, yorgunluk, baş dönmesi görülebilir. Bu reaksiyonların görülme sıklığı aşının tekrarlanan dozları ile azalır (6,7). Aşının yan etkisi olarak nadiren santral sinir sistem demiyelinizasyonu, anti-DNA gelişmesi, trombositopenik purpura, Ewans sendromu, poliartrit, ve eozmofili bildirilmiştir (7,19,20).

Hepatit B aşılama ile sadece yüzey antijenine karşı antikor oluşur. Aşı uygulananın sonrası anti-HBs litresi 10 mlÜ/ml den yüksek olması halinde koruyucu kabul edilir. Anti-HBs titrasyonuna göre; negatif ise yanıt yok, <10 mlÜ/rnl ise yetersiz, yanıt, 10-100 mlÜ/ml ise düşük yanıt, >100 mil m! ise yüksek yeterli yanıt olarak değerdendirilmektedir (21).

Uzun süreli çalışmalardan çocuk ve erişkinlerin immun hafızalarının antikor düzeyi çok düşük olsa bile 10 yıldan fazla süre sağlam kaldığı saptanmıştır. Genç erişkinlerde aşından 10 yıl sonra serum antikor kaybının % 13-60 oranında olabileceği bildirilmiştir (4,5). Ortak bir görüş birliği oluşmamasına karşın antikor düzeyine bakıldıktan sonra Anti-HBs < 10 mlÜ/ml ise booster doz uygulanması önerilmektedir (21-22).

Sonuç olarak: güvenli ve etkin aşılama şemalarıyla bu hastalıktan korunulabilir. HB

aşılarının rutin aşılama şemasına girmesi yaygınlaşma! ıdır.

KAYNAKLAR

1. Margolis H, Alter JM. Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 1991; 11:84-91.
2. Kihcturgay Is. Viral Hepatit'94. Viral Hepatitle Savaşım Derneui Yayınlan, 1994.
3. Shapiro C, Margolish H. Hepatitis B epidemiology and prevention. Epidemiol Rev. 1990; 12:221-5.
4. Knıgman S, Giles JP. Viral hepatitis, type B: Studies on active immunisation. J Am Med Ass 1971; 217:41-5.
5. Hilleman MR, Buynak EB. Purified ami inactivated human hepatitis B vaccine: Progress Report. Am J Vied Sci 1975; 270:401-4.
6. Greeberg D. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:438-45.
7. Katkov NW, Diestag J. Hepatitis vaccines. Gastroenterol Clin North Am 1995; 1:147-59.
8. Szmunness W. Stevens CE. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B: A final report. Hepatology 1981 ; 1:377-85.
9. Chiaromonte VI, Majori S. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines A compnson of immunogenicity. Vaccine 1996; 14:135-7.
10. Cleneut M, Miskovsky E. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinat hepatitis B vaccines containing surface antigen S or PreS2+S antigens. J Infect Dis 1994; 170:510-6.
11. Shouval D, Llan Y. Improved immonogenicity in mice of a mamalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing PreS1. and PreS2 antigens as compared with conventional yeast derived vaccines. Vaccine 1994; 12:1453-9.
12. Gizaris V, Roumelioto A. Evaluation of the immunogenicity of a recombinant vaccine against hepatitis B Containing S and PreS2 squences using two different schedules. Vaccine 1993; 11:1445-7.
13. Coursaget P, Bruger L. Comparative imnninogencecity in children of mamalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccines and plasma derived hepatitis B vaccines. Vaccine 1992; 6:379-80.
14. US Public Health Service. Vaccination and Prophylaxis against hepatitis B in children. Am Earn Physician 1994; 50:979-84.
15. Hal.scy N. Discussion of immunization practices advisory committee/American Academy of Pediatrics Recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. Fed Infect Dis J 1993; 12:446-9.
16. Rınırha C, Grosheide P. Failure of neonatal hepatitis B vaccination the role of HBV-DNA levels in hepatitis B earner mothers and HLA antigens in neonates, J. Hepatol. 1994; 20:483-6.

17. Navarro J, Truel J. Antibody level idler hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. Clin Nephrol 1994; 41:1 13-6.
18. VlcUang T, Scheuk I. Low dose intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end-stage renal failure. Nephron 1996;72:192-6.
19. Ilereolen L, Keyset J. Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. Lancet 1991; 33S: 1174-5.
20. Lilie D, (ihorsh S. Liver dysfunction and DNA antibodies after hepatitis B vaccination. Lancet 1993;342:99X.
21. Hallinger B. factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. Am J Med 1989; 87 (Supp 3A):34-6.
22. Resti M, Francesco G. AntiHBs and immunological memory to HBV vaccine; implication for booster timing. Vaccine 1993; 12:1079.