

# Çocukluk Yaş Grubunda S Antijenik ve Pre S Antijenik Rekombinant Hepatit B Aşılarının Karşılaştırılması

## COMPARISON OF S ANTIGENIC AND PRE-S ANTIGENIC RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINES AT PEDIATRIC AGE GROUP

Dr.Yıldız DALLAR\*, Dr.Ömer ERDEVE\*\*, Dr.Yüksel ÖZTÜRK\*\*,  
Dr.F. İnci ARIKAN\*, Dr.Gülten TANYER\*\*\*

\* Doç., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,

\*\* Uz., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,

\*\*\* Prof., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Predominant S antijeni içeren aşı en sık kullanılan aşıdır. Pre S<sub>1</sub> ve Pre S<sub>2</sub> antijenik yapıdaki aşıların, son yıllarda izole S antijen aşısına yanıt alınamayanlarda daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Bu çalışma ile; Hepatit B aşısının, iki farklı içerikteki türleri ile aşılanan çocuklarda gelişen antikor düzeylerinin takibini ve bunların karşılaştırılmasını amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 75 çocuk Standart S antijeni içeren Engerix® B 10 µgr, diğer 75 çocuk ise S ve PreS<sub>2</sub> antijeni içeren Genhevac® B 20 µgr ile 0, 1 ve 6. aylarda aşılandı. İlk aşından bir ay sonra, son aşından bir ay sonra ve bir yıl sonra olmak üzere oluşan antikor titreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki komponentteki aşı için elde edilen antikor yanıtları arasında istatistiksel bir fark yoktu (p>0,05).

**Sonuç:** Çocukluk yaş grubunda rekombinant S antijenli aşılar, benzer antikor yanıtlarını oluşturdukları ve daha ucuz olduklarından sağlıklı bireylerin aşılanmasında düşünül-melidir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı, Hepatit B virüsü, Predominant S antijeni, Pre S<sub>1</sub> ve Pre S<sub>2</sub> antijeni

T Klin Pediatri 2004, 13:1-4

### Summary

**Objective:** Predominant S including vaccine is the commonly used one. Recently, it was reported that Pre S<sub>1</sub> ve Pre S<sub>2</sub> antigenic vaccines were more successful at unresponsive cases to isolated S antigenic vaccine. In this study, it was aimed to follow and compare the antibody levels in children vaccinated by two different component Hepatitis B vaccine types.

**Material and Methods:** 75 children were vaccinated by Standart S antigenic Engerix® B 10 µgr whereas the other 75 children were vaccinated by S and PreS<sub>2</sub> antigenic Genhevac® B 20 µgr at 0, 1 and 6th months. Antibody levels were evaluated one month after the first vaccine, one month and one year after the last vaccines.

**Results:** There were no statistically difference between the antibody responses to two different component vaccines (p>0,05).

**Conclusion:** Recombinant S antigenic vaccines should be thought for healthy children because of the same antibody response they show at pediatric age group and their cheaper price.

**Key Words:** Vaccine, Hepatitis B virus, Predominant S antigen, Pre S<sub>1</sub> and Pre S<sub>2</sub> antigen

T Klin J Pediatr 2004, 13:1-4

Hepatit B virüsüne (HBV) bağlı akut hepatitin ortalama %5'inin kronikleştiği ve bunlarda siroz ile hepatosellüler kanser gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (1). HBV enfeksiyonu, bugün Türkiye ve dünyada önemli sağlık sorunlarından birisidir. Dünyada 300 milyondan fazla insanın bu virüsle temasta olduğu ve yılda 250.000 kişinin HBV'nün neden olduğu akut ya da kronik bir hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (2).

Ülkemizde çocukluk çağında hepatit B profilaksisi üzerinde ciddiyle durulmaktadır. Türkiye'de 1972 yılından günümüze kadar kan vericileri, normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBV taşıyıcılığının

araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (1). Tanyer ve arkadaşları zihinsel özürlülerde HBV taşıyıcılığını % 66,3 olarak bulmuşlardır (3). Dallar ve arkadaşları hastane kreşine giden sağlıklı çocukların ebeveynlerinde HBV taşıyıcılığını %1,4 olarak saptamışlardır (4). Türkiye'deki HBV taşıyıcılığı, bölgeden bölgeye değişmek üzere %2-12,5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölge olduğumuzu ve yurdumuzda dört milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir (1). Evrensel aşılamanın HBV enfeksiyonunu ve sekellerini azalttığı gösterilmiş ve Hepatit B aşılanması bugün ülkemiz dahil bir çok ülkede aşı takvimine girmiştir (1,5).

Predominant S antijeni içeren aşı en sık kullanılan aşıdır. Pre S<sub>1</sub> ve Pre S<sub>2</sub> antijenik yapıdaki aşılardan, son yıllarda izole S antijen aşısına yanıt alınamayanlarda daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (6). Bu çalışma ile; rutin aşı programına yeni alınan Hepatit B aşısının, iki farklı içerikteki türleri ile aşılanan çocuklarda gelişen antikor düzeylerinin takibini ve bunların karşılaştırılmasını amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 1 Aralık 2001- 31 Mart 2002 tarihleri arasında başvuran 1-15 yaş arasında toplam 164 çocuk çalışma grubu olarak kabul edildi. HBsAg, Anti-HBc total ve Anti-HBs taramaları menfi tespit edilen 150 çocuk aşılama programına alındı. Olgular kullanılan aşı içeriğine göre iki gruba ayrıldı. Bu çocuklardan 75'i Standart S antijeni içeren Engerix® B 10 µgr, 75'i S ve PreS<sub>2</sub> antijeni içeren Genhevac® B 20 µgr aşıları ile aşılandı. Tüm vakalar her iki aşı için 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz aşılama programına alındı. Yapılan aşıların lot numaraları kaydedildi (7). Aşılanan çocuklarda; ilk aşıdan bir ay sonra, son aşıdan bir ay sonra ve bir yıl sonra olmak üzere oluşan antikor titreleri ölçüldü (8).

Engerix® B (10 µgr/doz) aşı yapılanların 65'i ikinci aşama için tekrar başvurdu. Elliüçü üçüncü doz aşılama için başvurdu. Aşılama işlemi tamamlandıktan bir ay sonra 39'unun antikor düzeyine bakıldı. Bir yıl sonra ise 34'ünün antikor düzeyine bakıldı. Genhevac® B (20 µgr/doz) uygulananların 64'ü ikinci doz aşılama için başvurdu. Kırkyedisi üçüncü doz aşılama için başvurdu. Aşılama işlemi tamamlandıktan bir ay sonra 41'inin antikor düzeyine bakıldı. Bir yıl sonra 35'inin antikor düzeyine bakıldı.

Antikor titrelerinin ölçümü klasik mikrozim immunoasay metodu ile yapıldı. Çalışmada tam otomatik EIA (Enzim Immuno Assay) cihazı kullanıldı. Koruyucu etkinlik olarak ise 10 mIU/ml ve üzeri değerler, kuvvetli koruyucu etki olarak ise 100 mIU/ml ve üzeri anti HBs titreleri olarak değerlendirildi (6). Olguların istatistiksel

değerlendirilmesinde antikor yanıtı ve koruyucu titre oranları Pearson X<sup>2</sup> yöntemi ile, ortalama antikor düzeyleri ise tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya 1-15 yaş grubunda hepatit taramaları negatif tespit edilen toplam 150 çocuk alındı. Olguların 69'u (%46) kız, 81'i (%54) erkekti. Engerix® B ile aşılananların ortalama yaşı 6,27±0,39 yıl, Genhevac® B ile aşılananların 7,84 ± 0,41 yıldır (p>0,05). Tüm olguların ortalama yaşı 7,12 ± 0,24 yıl idi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; aşılanan vakaların antikor titre oranları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05)

İlk doz HBV aşılarından bir ay sonraki antikor yanıtlarda; Genhevac® B uygulanan çocukların %28,1'inde seronegatiflik, %56,3'ünde serokonversiyon, %15,6'sında ise antiHBs Ag titresini 10 mIU/ml üzerinde saptandı. Engerix® B uygulanan çocukların %47,7'sinde seronegatiflik, %38,5'inde serokonversiyon, %13,8'inde ise antiHBs Ag titresini 10 mIU/ml üzerinde bulundu. Seronegatiflik; Engerix® B grubunda diğerine göre daha yüksek oranda seronegatiflik tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 1).

İlk doz aşılamadan bir ay sonra bakılan antikor düzeyi Genhevac® B aşısında 21,7 ± 15,6 mIU/ml, Engerix® B aşıda ise 31,0 ± 18,2 mIU/ml olarak tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak her iki aşı arasında antikor oluşturma düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Son doz aşılamadan bir ay sonra antikor düzeyi; Genhevac® B ile aşılananlarda 958,9±26, 2 mIU/ml, Engerix® B ile aşılananlarda 909,9±39,7

**Tablo 1.** S antijenik ve pre S antijenik aşıların her üç ölçümdeki koruyuculuk oranları (p>0,05)

AŞI KORUYUCULUK (AntiHBsAg antikor >10 mIU/ml)	YÜZDELERİ			
	Ölçüm sırası	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm
S antijenik aşı		%13,8	%100	%100
Pre S antijenik aşı		%15,6	%100	%100

**Tablo 2.** Her iki aşıda elde edilen antikor titre yanıtının zamanla değişimi (p>0,05)

ELDE EDİLEN ORTALAMA ANTİKOR TİTRESİ (AntiHBsAg antikor mIU/ml)	antikor mIU/ml		
	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm
S antijenik aşı	31	910	676
Pre S antijenik aşı	22	959	634

mIU/ml olarak ölçüldü (p>0,05). Her iki aşıda da %100 oranında koruyucu titrenin üzerinde antikor yanıtı mevcuttu. Aşı türleri arasında antikor yanıtı ve koruyucu titre oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 2).

Çalışmaya alınan her iki grup da aşılama sonrası tam olarak antikor geliştirdi. Engerix® B ile aşılanan tüm vakaların aşılama programı bittikten bir ay sonra bakılan antikor düzeyleri iki olguda (%5,1) 10-100 mIU/ml arasında, 37 olguda (%94,9) 100 mIU/ml ve üzerinde bulundu. Genhevac® B ile aşılananlarda antikor titrasyonu bir olguda (%2,4) 10-100 mIU/ml arasında, 40 olguda (%97,6) 100 mIU/ml ve üzerinde idi (p>0,05). Aşılama bittikten bir yıl sonra baktığımız antikor düzeylerinde; Engerix® B ile aşılananların üçü (%8,8) 10-100 mIU/ml arasında, 31'i (%91,2) 100 mIU/ml üzerinde antikor titrasyonunun devam ettiği saptandı. Genhevac® B ile aşılananların 5'i (%14,3) 10-100 mIU/ml arasında, 30'u (%85,7) 100 mIU/ml üzerinde antikor titrasyonunun devam ettiği saptandı (p>0,05) (Tablo 2).

### Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü 1997 yılında itibaren HBV'den korunma amacı ile HBV aşısının tüm dünyada yeni doğanlara yapılmasını önermektedir. Bugün ülkemiz de dahil birçok ülkede HBV aşısı

rutin aşı takvimine girmiştir. Rutin aşılama programında kullanılan aşı S antijeni içermekte ve kısa zaman önce ülkemizde aşı programına alınmış olunmasından dolayı sonuçları net bilinmemektedir (1). Yeni aşı çeşitlerindeki hızlı gelişmeler, hepatit aşı içerikleri ve uygulamaları ile ilgili değişik çalışmalara sebep olmuştur (Tablo 3).

Goldfarb ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında Engerix® B 10 µgr dozda, 299 yenidoğanda 0,1,6 ve 0,1,2 aylık şemalarda karşılaştırılmış ve 0,1,6 aylık aşılamada %92,6 koruyuculuk saptamışlardır. 0,1,2. aylık aşılamada ise antikor titresinin daha çabuk yükseldiği görülmüştür (9). Biz çalışmamızda, günümüzde daha çok tercih edilen 0,1,6 aylık şemayı tercih ettik.

Maulia-Pelat ve arkadaşları yenidoğanlara 3 doz (0,1 ve 6. aylarda) Genhvac® B aşısı yapmışlar ve Anti-HBs antikorlarının seroproteksiyonunu %92, antikor ortalamasını 389 mIU/ml bulmuşlardır (10). Bizim yaptığımız çalışmada 3 doz aşılamadan bir ay sonra bakılan anti-HBs antikor ortalaması ve serokonversiyonu Genhevac® B için 958,9 mIU/ml ve %100 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada bir doz aşidan sonra seronegatiflik %12 olarak bulmuşlar. Bizim yaptığımız çalışmada seronegatiflik %18 olarak saptanmıştır. Soulie ve arkadaşları ise sağlıklı yenidoğanlarda 3 doz Genhevac® B aşısı uygulamışlar ve aşılama sonrası anti-HBs serokonversiyonunu %100, antikor ortalamasını 830 mIU/ml olarak bulmuşlardır (11). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere yakın sonuçları ifade etmektedir. Manyike ve arkadaşları 111 çocukta 0,1,6. aylarda olmak üzere 3 doz Engerix® B 20 µgr uygulamışlar ve son dozdan iki ay sonra baktıkları anti-HBs

**Tablo 3.** S ve Pre S antijenik aşılarla yapılmış çalışmalar

Yazar	Aşı	Doz	Koruyuculuk	Titre (mIU/ml)
Goldfarb	S antijenik	10 µgr/doz	%92,6	-
Maula-Pelat	Pre S antijenik	20 µgr/doz	%92	389
Manyike	S antijenik	20 µgr/doz	%100	586
Belloni	S antijenik	10 µgr/doz	%98,5	-
Ferreira	S antijenik	20 µgr/doz	%97	-
Dobsen	S antijenik	20 µgr/doz	%98	609
Catania	S antijenik	10 µgr/doz	%99	950
Eyigün	Pre S antijenik	20 µgr/doz	%95	102

düzeylerinde serokonversiyonunu %100, antikor ortalamasını 585,9 mIU/ml olarak bulmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda Engerix® B 10 µgr uyguladık ve %100 seroproteksiyon ile antikor ortalamasını 909 mIU/ml olarak bulduk. Dolayısı ile Engerix® B 10 µgr uygulamak daha ekonomik olarak görülmektedir.

Belloni ve arkadaşlar 250 yenidoğan bebeği 0,1,6. aylarda Engerix B® 10 µgr ile aşılamışlar, aşılamadan bir ay sonra baktıkları anti-HBs serum düzeylerini %98,53 olguda 10 mIU/ml ve üzeri bulmuşlardır (13). Ferreira ve arkadaşları 10 çocuğu Engerix B 20 µgr ile 0,1 ve 6. aylarda aşılamışlar ve üçüncü dozdan bir ay sonra baktıkları anti-HBs antikorlarında %97 serokonversiyon saptamışlardır (14). Dobson ve arkadaşlarının 6.sınıf okul öğrencilerine 0,1 ve 6. aylarda 20 µgr Engerix® B uygulamışlar ve 454 öğrencide aşılamadan bir ay sonra %98 serokonversiyon ve ortalama antikor düzeyini 609 mIU/ml olarak saptamışlar (15). Catania ve arkadaşları ise 205 çocuğu Engerix® B 10 ile µgr aşılanmış (0,1 ve 6. aylarda), son dozdan bir ay sonra baktıkları anti-HBs titrelerini; antikor ortalamasını 950 mIU/ml olarak saptamışlar ve koruyucu titre oranlarını %99,85 olarak bulmuşlardır (16). Bizim yaptığımız çalışma da Engerix® B 10 µgr kullanmamıza rağmen %100 serokonversiyon ve ortalama antikor titrasyonunu 909 mIU/ml olarak saptadık. Eyiğün ve arkadaşları Gülhane Askeri Akademisi'nde yaptıkları çalışmada 27 genç erişkine Genhevac® B 20 µgr 0,1 ve 2. aylarda im. ve 29 genç erişkine Engerix B µgr 20 0,1 ve 2. aylarda uygulamış, ilk aşıdan bir yıl sonra baktıkları antikor düzeyleri; Genhevac® B için 102 ±12 mIU/ml, Engerix® B için 107 ±12 mIU/ml olarak bulmuşlardır (6). Bizim yaptığımız çalışmada son doz aşılamadan bir yıl sonra baktığımız antikor düzeyleri; Genhevac® B için 631,5 ± 67 mIU/ml, Engerix® B için 679,4 ± 69,4 mIU/ml olarak tespit edildi. Bu değerlerin erişkin çalışmasına göre daha yüksek olduğu, ancak hem çocuk hem de erişkin yaşlar değerlendirildiğinde yeterli koruyuculuğun olduğu görülmektedir. Çalışma sonucunda çocukluk yaş grubu için S antijenik ve Pre S subunit aşılı değerlendirildiğinde; antikor yanıtlarının

koruyuculuk değerleri arasında fark olmadığı görülmüştür. Uzun dönem koruyuculuk ve rapel doz şemasının açıklanabilmesi için, dünyada olduğu gibi ülkemizde de ileri çalışmalar gereklidir (7). Ülkemizde erişkin yaş grubunda ulaşılan sonuca paralel olarak, çocukluk yaş grubunda da rekombinant S-antijenli aşılardan benzer antikor yanıtlarını oluşturdukları ve daha ucuz olduklarından sağlıklı bireylerin aşılanmasında önerilebileceği düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Taşyaran MA. Epidemiyoloji. Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit '98; Viral Hepatit Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Bursa 1998; 94-100.
2. Tecimer C, Durmaz R, Durmaz B. Malatya yöresinde Hepatit B virus enfeksiyonu. Türk Gastroenterohepatol 1993; 4: 61-6.
3. Tanyer O, Acar K, Şıklar Z, Dallar Y. Zihinsel Özürlü Yuva Çocuklarında Hepatit B Seroprevalansı. T Klin Pediatri 1998; 7:18-21.
4. Dallar Y, Emir RK, Şıklar Z, Yıldırım Y, Tanyer G. SB Ankara Hastanesi Kreşine Giden Çocuklarda ve Anne ve Babalarında HbsAg Prevalans ve Aşılama Çalışmaları. T Klin Pediatri 1999; 8:176-80.
5. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. Semin Liver Dis 2003; 23(1):59-68.
6. Eyiğün CP, Yılmaz S, Gül C, Sengül A, Hacıbektaşoğlu A, Van Thiel DH. A comparative trial of two surface subunit recombinant hepatitis B vaccines vs a surface and pre S subunit vaccine for immunization of healthy adults. J Viral Hepatit 1998; 5(4): 265-9.
7. Williams IT, Golstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. Pediatr Infect Dis J 2003;22(2): 157-63.
8. Middleton DB, Zimmerman RK, Mitchell KB. Vaccine schedules and procedures. J Fam Pract 2003; 52 (suppl 1):36-46.
9. Goldfarb J, Baley J, Vanderbrug B. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing Schedules of Engerix B hepatitis B vaccine in neonates. Ped Infec Dis J 1994; 13(1): 18-22.
10. Moullia-Pelat JP, Spiegel A, Excler JL. Control of hepatitis B in French Polynesia with a program of systematic vaccination of newborns with the Genhvac B vaccine. Sante 1996; 6(1): 11-5.
11. Soulie JO, Devillier P, Santarelli J. Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis B vaccine containing the S and pre- S2 antigens. Vaccine 1991; 9(8): 545-8.
12. Manyike PT, Aspinall S, Summers RS. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in Urban black children From Garankuwa, Bophuthatswara, South Afri Ped Infec Dis 1992; 11(9): 726-30.
13. Belloni O, Orsoloni P, Martinetti M. Control of hepatitis B evaluation of two different vaccinal schedules in newborns from HBsAg negative mothers. New Microbiol 1993; 16(3): 237.
14. Ferreira CR, Yoshida OF, Mercadante LA. Immunization against hepatitis B in children from endemic zone evaluation of the antibody response against the DNA recombinant vaccine. Med Tropic 1993; 35 (1): 89-92.
15. Dobson S, Heifele D, Beli A. Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. JAMA 1995; 274 (15): 1209-13.
16. Catania O, Ciommo V, Concato O. Vaccination against hepatitis B virus in children and adolescents in a pediatric hospital. Rec Prog Med 1996; 87(6): 271-4.

Geliş Tarihi: 22.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ömer ERDEVE  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Pediatri Kliniği, ANKARA  
omererdeve@yahoo.com