

Sağlık Ocaklarında Uygulanan Hepatit B Aşısının Etkinliğinin Değerlendirilmesi¹

THE EVALUATION OF HEPATITIS B VACCINE EFFICACY USED IN HEALTH CARE CENTERS

Dr.Selma YEGANE TOSUN*, Dr.Muhsin KARACA**, Dr.Mustafa ERTİLAV***, Dr.Kutay AKKUM****

* Uz., Moris Şinasi Çocuk Hastanesi-Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,

** Dokuz No.lu Sağlık Ocağı,

*** Yedi No.lu Sağlık Ocağı,

**** İl Sağlık Müdürlüğü, MANİSA

Özet

Amaç: Bu çalışmada ilimizdeki sağlık ocaklarında 1998 yılından beri universal hepatit B aşılama programı gereğince uygulanmakta olan hepatit B aşısının (Euvax-B) koruyuculuğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma Nisan-Mayıs 2000 tarihleri arasında yürütülmüştür. Bu tarihler arasında ilimizdeki iki sağlık ocağında üç doz hepatit B aşısı uygulanmış ve son aşından sonra en az bir ay geçmiş olan 12 aydan küçük toplam 100 bebekten kan örnekleri alınarak anti-HBs titreleri kantitatif olarak mikro EIA yöntemiyle değerlendirilmiş ve >10 mIU/ml üzeri değerler koruyucu kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan 100 bebeğin tümünde (%100) yeterli düzeyde antikor saptanmış ve geometrik titre ortalaması 621.074 mIU/ml olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Saptanan sonuçlar sağlık ocaklarında yapılan hepatit B aşısının (Euvax-B) etkin ve güvenli anti HBs yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Daha ucuz olan maya derivesi aşılardan yeterli antikor yanıtları oluşturması, kitlesel aşılamada ulusal düzeyde bağışıklama maliyetlerini çok büyük oranlarda düşürebileceğini göstermekte ve 1 yaş üstü çocuklarla adölesanlara da uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virus, Aşı, AntiHBs

T Klin Pedatri 2003, 12:77-80

Summary

Aim: In this study, it is aimed to investigate the serum antibody levels in infants who were vaccinated with Hepatitis B (Euvax-B) vaccine within the framework of a program (universal HBV immunization) started in 1998 by Ministry of Health in government health care centers.

Material and Methods: Blood samples were taken from three doses vaccinated 100 infants under 12 months and anti HBs levels were investigated after the last dose of vaccine by using micro enzyme-linked immunosorbent assay method and antibody titers over 10mIU/ml were accepted as protective.

Results: We found that all of the infants had highly protective anti HBs levels and the geometric mean of anti-HBs titers was established as 621.074 mIU/ml.

Conclusion: In conclusion, when Hepatitis B vaccination is applied in health clinics at a 10 microgram dosage within a 0-1-6 month vaccination schedule, seroprotection is ensured at an adequate level in infants. Therefore, to make this vaccination, which is also economical, as widespread as possible so as to cover all children over 1 year and adolescents.

Key Words: Hepatitis B virus, Vaccine, Anti-HBs

T Klin J Pediatr 2003, 12:77-80

Çocuklara hepatit B virüsünün (HBV) bulaşması sıklıkla HBsAg taşıyıcı anneden doğumda ya da perinatal dönemde bulaşma sonucu olmakta, özellikle HBeAg pozitif gebelerin bebeklerinde aşı ve hepatit B hiperimmunglobulin (HBIG) yapılmadığı takdirde %80-90 oranında kronik enfeksiyon gelişmektedir (1). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tüm gebelerin HBsAg

yönünden taranmasını ve taşıyıcı olan gebelerin bebeklerine doğumda aşı ve HBIG yapılmasını önermekte, ayrıca maliyet nedeniyle HBIG yapılmayan durumlarda özellikle gebenin HBeAg negatif olması durumunda tek başına aşının da yeterli olabileceği bildirilmektedir (2-4). Bunun yanısıra 1997 yılından itibaren de tüm dünyada HBV endemi durumuna bakılmaksızın her yeni doğan bebeğe hepatit B aşılaması yapılmasına

karar verilmiştir (5,6). Günümüzde 110'dan fazla ülkede sürdürülmekte olan universal hepatit B aşılmasına ülkemizde de 1998 yılının Ağustos ayından itibaren başlanmış olup 0-12 ay arası bebekler sağlık ocaklarında ücretsiz olarak aşılanmaktadır (7).

Piyasadaki hepatit B aşılı, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni (S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, hepatit B virüsünün (HBV) majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Euvax-B aşısı, LG Chemical şirketi tarafından üretilen, alüminyum hidroksit yapısındaki adjuvana adsorbe olmuş inaktive hepatit B virusu yüzey antijeni (HBsAg) içerir. Yurt dışında bu aşı ile ilgili olarak yapılan değişik çalışmalarda yüksek oranda immünojenik ve güvenli olduğunu gösterilmiştir (8,9). Çalışmamızın amacı ülkemizde daha önce ilaç piyasasında yer almayan ve 1998 yılından itibaren kullanıma giren bu yeni aşı ile sağlık ocaklarında yapılan HBV aşılama çalışmalarının değerlendirilmesi ve hepatit B aşısına karşı oluşan anti HBs düzeylerinin kantitatif olarak saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

İlimiz 9 No.lu ve 7 No.lu sağlık ocaklarına kayıtlı olup ilk üç aşılı yapılmış ve son aşidan sonra en az bir ay süre geçmiş olan bebekler, sağlık ocağı kayıtları taranarak belirlenmiş ve ocakta görevli ebeler tarafından ayrı ayrı evler ziyaret edilerek çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bebeklerinin kan tetkikini yaptırmayı kabul eden anneler bebekleriyle birlikte sağlık ocağına davet edilmişlerdir. Sağlık ocağında toplanan annelere konunun uzmanı doktor tarafından hepatit B virüsünün yol açtığı hastalıklar, yapılan aşılanmanın önemi ve yapılacak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten ve annelerin sözlü onaylarını aldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçta toplam 100 bebekten 4'er cc venöz kan alınmış ve kan örnekleri aynı gün içinde Hastanemiz Laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Olgu sayısı belirlenirken sağlık ocaklarının 1 yıl içindeki 0-1 yaş ortalama bebek sayıları öğrenilmiş ve bu sayının 150 ± 5 olduğu belirlenmiş ve çalışmaya katılmak istemeyen ailelerin de olabileceği düşünülerek toplam 100 bebeğin ailesi çalışma için davet edilmiştir. Davet edilen ve sağlık ocağında konu hakkında bilgilendirilen ailelerin tümü çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve sonuç olarak çalışma grubu 100 bebekten oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin aşı şemaları incelendiğinde bebeklerin tümüne doğumdan itibaren ilk bir ay içinde (birinci ay bitiminde) aşı başlandığı ve aşı şemasının 0-3 ve 9. ay şemasına uygun olarak sürdürüldüğü saptanmıştır. Çalışma grubunda yer alan bebekler aşı şeması tamamlanmış ve son aşidan sonra en az bir ay geçmiş bebeklerden oluşmakta olup çalışmada yalnızca anti-HBs düzeylerinin araştırılması amaçlanmış, aşılarla ilgili etkiler sorgulanmamıştır. Serumları ayrılan kan örneklerinde kan alımını takip eden gün mikro EIA yöntemiyle (Sorin-Biomedica-İtalya) anti-HBs düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüş ve 10 mIU/mL üzerindeki değerler yeterli düzeyde (koruyucu) antikor titresini kabul edilmiştir.

Bulgular

Tetkikleri yapılan 100 bebeğe ait sonuçlar değerlendirildiğinde anti-HBs düzeylerinin tüm bebeklerde koruyucu düzey olan 10 mIU / mL nin oldukça üzerinde olduğu saptanmıştır. Anti-HBs titrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri $Ort \pm SD$: 720.17 ± 296.37 , Geometrik ortalamaları ise 621.074 olarak bulunmuş; sonuçlar SPSS for Windows 10.0 paket programında değerlendirilmiştir.

Tartışma

HBV infeksiyonundan korunmada en önemli uygulamalardan biri tüm bebeklerin ve çocukların aşılanmasıdır. Universal HBV aşılama çalışmasının esas amacı, annelerin HBsAg durumlarının bilinmediği koşullarda bebeklerin erken dönemde aşılanarak virüsle temasın önlenmesidir. Ülkemizde olduğu gibi gebelerin HBsAg yönünden taranmadığı bölgelerde kitlesel aşılanmanın önemi büyüktür. Universal HBV aşılması günümüzde halen birçok

ülkede başarıyla uygulanmakta olup uygulamayı titizlikle sürdüren ülkelerde olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır (6,9). Kore’de yapılan bir çalışmada kitlesel HBV aşılmasının HBV taşıyıcılığını 10 kat, çocuklardaki hepatosellüler karsinom olgularını da belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (11). İsviçre’de yapılan ve doğumdan itibaren 85.000 çocuğun izlendiği bir çalışmada ise kitlesel HBV aşılmasının HBV aşılama politikaları içinde en fiyat-etkin uygulama olduğu gösterilmiştir (12). Kitlesel HBV aşılmasının en başarılı örneği Tayvan’da gözlenmiştir. 1980’li yılların başlarında toplumun %15-20’sinin HBV taşıyıcı olduğu bu ülkede önce taşıyıcı gebelerin bebeklerine, 1984 yılından itibaren ise tüm bebeklere kitlesel HBV aşılmasına başlanmış, daha sonra sırayla toplumun diğer kesimleri de aşılanmıştır. Sonuçta taşıyıcı anneden doğarak taşıyıcı olan bebeklerin oranı %90 civarından %13’e inmiş ve 6-14 yaşta saptanan primer hepatosellüler karsinoma olgularının yıllık insidansında da belirgin şekilde azalma saptanmıştır (13).

Bulgaristan’da kitlesel hepatit B aşılmasına ülkemizdekine benzer olarak 1998 yılında başlanmıştır ve bu ülkede de Euvax B aşısı uygulanmaktadır. Aşı şeması 0-1-6 ay şeklinde uygulanmakta olup ilk doz doğumdan itibaren 24 saat içinde uygulanmaktadır. Bu ülkede 1998-1999 yılları arasında aşılanmış olan 40.000 den fazla bebek değerlendirildiğinde hiçbirinde ciddi bir yan etki görülmediği ve aşıya bağlı koruyuculuk oranının %98.6 olduğu belirlenmiştir (9).

Genel olarak bebek ve çocukların hepatit B aşısına yanıtları oldukça iyi olup aşı şeması tamamlanan olguların %95-100’ünde koruyucu anti HBs düzeyleri oluşmaktadır. Bu çalışmada da aşılanmış olan 100 bebeğin tümünde koruyucu anti HBs düzeylerinin oluştuğu ve geometrik titre ortalamalarının da oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. HBV aşılması sonrası 10 mIU/ mL üzeri antikor değerleri genellikle koruyucu olarak kabul edilmekte, aşılananlarda anti-HBs düzeyi yıllar sonra saptanamayacak kadar azalsa bile bellek hücrelerine bağlı olarak koruyuculuğun sürdüğü bildirilmektedir (14,15). HBV aşılmasını takiben oluşan anti-HBs yanıtı ne kadar yüksek olursa koruyucu-

luk süresi o kadar uzundur (16-18). Bu bilgiye göre aşılanan ve yüksek titrede antikor pozitifliği saptanmış olduğumuz bebeklerin uzun süreli korunacağı şeklinde yorumlayabiliriz. Piyasada bulunan diğer hepatit B aşılarıyla da çocukluk yaş grubunda oluşan anti HBs yanıtı çoğunlukla koruyucu düzey olan 10 mIU/mL nin üzerinde olmaktadır. Ancak zaman zaman bazı aşılarla karşı oluşan antikor yanıtının zayıf olduğu da gözlenmektedir (19-22).

Ülkemizde, etkinliği daha önce gösterilmiş olan Hepavax Gen B aşısı ve bu çalışmada araştırdığımız Euvax B aşılarının her ikisi de kullanılmaktadır ve genel olarak ülkemizde uygulanan Hepatit B aşısının etkinliği ve immünojenitesi ile ilgili bir sorun görünmemektedir. Sağlık Bakanlığınca uygulanan aşıya karşı oluşan antikor yanıtının kuvvetli olmasında aşının soğuk zincirine çok dikkat edilmesinin ve soğuk zincirin kırıldığından şüphelenildiği anda şüpheli aşıların imha edilip kullanılmamasının; ayrıca aşıyı yapan kişilerin bu konuda deneyimli ve belli eğitim almış kişiler olup aşıyı uygun yere ve uygun şekilde yapmış olmalarının önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmaya katılan olgu sayısı az olmakla birlikte sağlık ocaklarında 1998 yılından itibaren uygulanmaya başlayan ve ülkemiz piyasasına o tarihten itibaren giren yeni hepatit B aşısının etkinliği diğer hepatit B aşılarına benzer olarak saptanmış olup gerek etkinliği gerekse çoklu doz içeren flakon şeklinde ambalaj nedeniyle ekonomikliği gözönüne alındığında kitlesel aşılmalarda bu aşının kullanılabilirliği düşünülebilir. Hepatit B ile savaşımında daha hızlı ilerleme elde edebilmek için çoklu doz şeklinde olan ve bu nedenle daha ekonomik olan bu aşıların kullanımının daha da yaygınlaştırılması ve en kısa zamanda 17 yaşa kadar tüm çocuk ve adolesanlara üç dozluk toplu bir aşılama yapılarak daha sonra 12 ay altı bebeklerin aşılmasına devam edilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Robinson WL. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds) Mandell, Douglas and Bennet’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Newyork: Churchill Livingstone; 2000:1652-85.

2. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): 129-33.
3. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Prevention of perinatal transmission of Hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988; 37:341-6.
4. Zamir C, Dagan R, Zamir D, et al. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive /hepatitis B e antigen –negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(3):262-6.
5. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl):129-33.
6. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991 Nov 22; 40(RR-13):1-25.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4-6-1998/6856.
8. Rodriguez Lopez CL, Bringel Martins RM, Artajuo Teles S, Silva SA, Maggi PS, Tachibana Yoshida CF. Seroepidemiological profile of hepatitis B infection in staff at hemodialysis units of Goiania-Goias, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34:543-8.
9. Kojouharova M, Teoharov P, Bahtchevanova T, Maeva I, Eginlian A, Deneva M. Safety and immunogenicity of a yeast-derived recombinant hepatitis B vaccine in Bulgarian newborns. *Infection* 2001; 29(6):342-4.
10. Centers for Disease Control:Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1999; 40(RR-13):1-20.
11. Huh K, Choi SY, Whang YS, Lee DS. Prevalence of viral hepatitis markers in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 1998; 13:306-10.
12. Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of various hepatitis B vaccination strategies in Switzerland *Soz Praventivmed* (abstr) 1998; 43 (Suppl 1:61-4):134-7.
13. Huang K, Lin S. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl):35-8.
14. Centers for Disease Control. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34:329-35.
15. International Group. Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1:875-76.
16. Kane M. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. *Vaccine* 1998; 16(Suppl):104-8.
17. Jilg W, Schmidt M, Zachoval R, Deinhardt F. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1984; 25(8400):458.
18. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988; 6:201-07.
19. Cengiz L, Koçak İ, Reisli İ, Cengiz AT. HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin Gen Hevac B aşılama programı sonuçlarının değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 7-9 Kasım 1996; s:10.
20. Alikışifoğlu M, Çullu F, Kutlu T, et al. Comparison study of the immunogenicity of the different types and dosages of recombinant hepatitis B vaccine in healthy neonates. First World Congress on vaccines and immunization, April 26-30 1998; PE1-3.
21. Tosun SY, Yüçetürk M, Benzergil S. The immunization of babies born out of pregnant women with HBsAg positive. First World Congress on vaccines and immunization, April 26-30 1998; PE1-21.
22. Kuruüzüm Z, Özgenç O, Havuk A, İnan N. The comparison of efficacy of three commercially available hepatitis B vaccines. First World Congress on vaccines and immunization, April 26-30 1998, PE 1-9.

Geliş Tarihi: 16.12.2002

Yazışma Adresi: Dr.Selma YEGANE TOSUN
Moris Şinasi Çocuk Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları, MANİSA
selmatosun2000@yahoo.com

¶Bu çalışma 9-11 Kasım 2000 tarihleri arasında Ankara'da yapılan V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumunda poster olarak sunulmuştur.

†Çalışmanın yapıldığı kurumlar:

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin kanlarının alımı Dokuz No.lu ve Yedi No.lu sağlık ocaklarında Moris Şinasi Çocuk Hastanesi'nden giden bir ekip tarafından yapılmış; alınan serum örnekleri Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında tetkik edilmiştir.