

22582

T.C.
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA

KISA ARALIKLI İNTRADERMAL

HEPATİT-B AŞISININ ETKİNLİĞİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ali Serdar FAK

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1992

Bu çalışmanın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tüm aşamalarındaki katkılarından dolayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Emel AKOĞLU'na ,çalışma boyunca verdikleri destek ve yardımlardan dolayı başta Sezgi ÇINAR olmak üzere MÜTF Hemodiyaliz Ünitesi'nin tüm hemşirelerine , verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı MÜTF Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Melda KAYHAN'a ve sağladığı olanaklardan dolayı İstanbul Tabip Odası'na teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	1
GİRİŞ	2
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE YÖNTEM	27
SONUÇLAR	30
TARTIŞMA	34
KAYNAKLAR	37

ÖZET

Çalışmamızda, kronik hemodiyaliz hastalarına üçüncü kuşak olarak adlandırılan hepatit-B aşısı farklı bir uygulama ile verilmiş, hastaların antikor yanıtları izlenmiştir. Daha önceki aşılamalara yanıtızsız kalmış 15 ve daha önce hiç aşılanmamış olan 2 kronik hemodiyaliz hastası çalışmaya alınmış ve HBs ve Pre-S2 antijenlerini içeren rekombinant 20 mcg hepatit-B aşısı intradermal olarak iki haftalık aralıklarla toplam 4 doz uygulanmıştır. 17 hastadan 13'ünde (%76.4) koruyucu antikor yanıtı alınmıştır. Daha önceden yanıtızsız oldukları bilinen 15 hastanın 12'sinin ise aşıya yanıt verdikleri görülmüştür. Koruyucu antikor yanıtı 10 hastada 4.hafta, diğer 2 hastada ise 6.hafta gibi oldukça kısa bir sürede ortaya çıkmış ve 8.haftada ulaşılan antikor düzeyi 345.23 ± 154.7 IU/lt olmuştur.

HBs ve Pre-S2 antijeni içeren hepatit-B aşısı ve intradermal kısa aralıklı aşılama yöntemi ile kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit-B profilaksisinin başarısını arttırmak olası görülmektedir.

GİRİŞ

Hepatit-B virüsü akut ve kronik karaciğer hastalığı yapabilen, karaciğer kanseri ile ilişkisi olduğu bilinen ve tüm dünyada yaygın olarak görülen bir virüstür. Hepatit-B virüsü (HBV) aynı zamanda insanlardaki en sık kronik viremi nedenleri arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1991 verilerine göre tüm dünyada 300 milyon dolayında kronik HBV taşıyıcısının bulunduğu ve her yıl bu taşıyıcıların 1,5 milyonunun doğrudan HBV enfeksiyonuna bağlı nedenlerden dolayı öldüğü tahmin edilmektedir (1). HBV enfeksiyonunun prevalansı coğrafi bölgelere ve risk gruplarına göre değişmektedir. Virüsün taşınımının anneden bebeğe vertikal yolla olduğu endemik bölgelerde risk altındaki nüfusu yenidoğanlar oluşturmakta ve primer HBV enfeksiyonunun prevalansı % 25-30'lara ulaşmaktadır. Diğer yandan kan ve kan ürünleri ile temasın ve cinsel yolun başlıca taşınım şeklini oluşturduğu batı toplumlarında ise bu oran genelde daha düşük olmakla birlikte özellikle bazı risk gruplarında daha yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Bu risk gruplarını, başlıca sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda olan hastalar, eşcinseller ve kronik hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır. Kronik hemodiyaliz hastalarında HBV enfeksiyonu daha yüksek oranlarda kronikleşmekte (14,15,16) ve ABD rakamlarına göre bu grupta kronik taşıyıcıların oranı %3 ile %10 arasında değişmektedir (2). HBV enfeksiyonu bu yüksek oranlar dahilinde hemodiyaliz hastalarında sadece morbidite yaratmakla kalmamakta, hastaların yakın çevreleri, sağlık personeli ve toplum için önemli bir rezervuar oluşturmaktadır.

Bu nedenlerle 1982'den beri tüm dünyada giderek daha yaygın olarak uygulanan hepatit-B profilaksisi kronik hemodiyaliz hastalarında büyük önem taşımaktadır.

Hepatit-B profilaksisi, enfekte kişilerin plazmalarından sağlanan ya da rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen hepatit-B yüzeysel antijenini içeren aşularla yapılmaktadır.Şimdiye kadarki çalışmaların sonuçlarına göre her iki tip aşı ile sağlanan bağışıklık oranının eşit ve %85-95 arasında olduğu kabul edilmektedir (31-34,69,70).Buna karşın kronik hemodiyaliz hastalarının aşıya verdikleri bağışıklık yanıtı oldukça düşüktür ve %50 ile %76 arasında değişmektedir (54-60).Bu nedenle kronik hemodiyaliz hastalarının sağlıklı kişilerden daha yüksek doz ile aşılınmaları önerilmiştir (2).

Diğer yandan bu hastaların aşıya karşı bağışıklık yanıtlarının artırılması yıllardır üzerinde çalışılan bir konu olmuştur.Bu amaçla denenen yöntemler arasında yüksek dozda aşı verilmesi (62), doz sayısının artırılması (61,64) ve hücrel bağışıklık mekanizmalarını aktive edecek interferon,timopentin (67) ve interleukin-2 (63) gibi maddelerin aşı ile birlikte uygulanması sayılabilir.Bu yöntemler ile bağışıklık yanıtının artırılabilirdiği ve daha önceki aşılara yanıtızsız kalmış olan hastaların bir kısmında yanıt alınabilirdiği belirtilmektedir.Ancak bu uygulamalar henüz pahalı ve genel kullanımdan uzak olup belirli bir yan etki riski taşımaktadırlar.Bir yeni çalışmada ise, yanıtızsız hemodiyaliz hastalarının büyük çoğunluğunda antikor yanıtının sık aralıklı intradermal aşılama ile sağlanabilirdiği belirtilmiştir (65).

Diğer yandan son yıllarda hepatit-B virüsünün genomunda yüzeysel antijene ait bölgenin (S), hemen yanındaki Pre-S1 ve Pre-S2 bölgelerince kodlanan polipeptidlerin immünolojik özellikleri gösterilmiştir.Özellikle Pre-S2 bölgesinin T,hücrelerini aktive ettiğİ (23), anti-HBs yapımını arttırdığı (22) ortaya konmuş ve ardından Pre-S2 polipeptidlerini de içeren rekombinant aşular geliştirilmiştir.Bu aşular yeni olup, henüz yaygın ve çeşitli hasta gruplarını içeren çalışmalar mevcut değildir.Ancak yapılan bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (75,76).Pre-S2 bölgesini içeren aşuların özellikle hücrel bağışıklık mekanizmaları bozuk olan kronik hemodiyaliz hastalarında etkili olmaları beklenebilir.

Çalışmamızda, daha önceki aşılara yanıtızsız kalmış 15 ve daha önce hiç aşılınmamış olan 2 kronik hemodiyaliz hastası, Pre-S2 bölgesini de içeren rekombinant hepatit-B aşısı ile sık aralıklı ve intradermal yoldan aşılandı ve bu hastaların antikor yanıtları izlendi.

GENEL BİLGİLER

D)HEPATİT-B VİRÜSÜNÜN KISA EPİDEMİYOLOJİSİ

A) Hepatit-B Virüsü Enfeksiyonunun Prevalansı

Hepatit-B virüsü,yaygın olarak görülen ve insanlarda kronik viremi yaptığı ve kanserle ilişkisi olduğu bilinen başlıca viral etkenler arasındadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1991 verilerine göre,tüm dünyada 300 milyon dolayında kronik Hepatit-B virüsü (HBV) taşıyıcısının bulunduğu ve her yıl bu taşıyıcıların 1.5 milyonunun doğrudan HBV enfeksiyonuna bağlı nedenlerden dolayı öldüğü tahmin edilmektedir (1). Yenidoğan döneminde ve erken yaşlarda alınan HBV enfeksiyonu çok daha yüksek oranda kronikleştiğinden,çocukluk çağında bu enfeksiyonu almış olan kronik taşıyıcıların %25 ile 30'u gibi yüksek bir oranının kronik karaciğer hastalığı ya da karaciğer kanserinden öleceği beklenmektedir.Diğer taraftan çalışma yeri ve koşullarına bağlı olmak üzere HBV enfeksiyonu sağlık personeli arasında da en sık görülen meslek hastalığı nedenlerindedir.

Dünyada HBV enfeksiyonunun sıklığı coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik gruplara göre değişmektedir.ABD'de yılda 200.000 primer HBV enfeksiyonu görülmekte,10.000'den fazla hasta bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır (2). ABD nüfusunun geneli için yaşam süresince HBV enfeksiyonu riskinin %5 dolayında olduğu,ancak bazı yüksek risk gruplarında ise bu oranın %100'e ulaştığı kabul edilmektedir.HBsAg'nin prevalansı,risk gruplarına göre dağılım göstermekte ve eski HBV enfeksiyonunu ya da aşı ile bağışıklanmış

olmayı işaret eden anti-HBsAg antikorunun prevalansı ise yine benzer şekilde dağılmaktadır (Tablo 1).

	(%) HBsAg	(%) HBsAg, Anti-HBs veya Anti-HBc
YÜKSEK RİSK GRUBU		
HBV endemik bölgeden gelen göçmenler	13	70-85
Bakımevlerinde yaşayan mental retarde kişiler	10-20	35-80
İlaç bağımlıları	7	60-80
Eşcinsel aktif erkekler	6	35-80
HBV taşıyıcılarının aile bireyleri	3-6	30-60
Hemodializ hastaları	3-10	20-80
ORTA DERECEDE RİSK GRUBU		
Tutuklular	1-8	10-80
Bakımevi personeli	1	10-25
Sağlık personeli (Sık kan teması)	1-2	15-30
DÜŞÜK RİSK GRUBU		
Sağlık personeli (seyrek kan teması)	0.3	3-10
Sağlıklı erişkinler	0.3	35

Tablo 1- ABD'de Değişik Toplum Kesimlerinde HBV Enfeksiyonu Serolojik Bulgularının Prevalansı. MMWR 1982.

Güneydoğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde ise primer HBV enfeksiyonu çok daha sık görülmekte ve özellikle bebek ve çocuklarda HBsAg prevalansı %25'i geçebilmektedir (3). Anneden bebeğe vertikal geçişin başlıca taşınım yolu olduğu bu bölgelerde esas risk grubunu küçük çocuklar ve genç erişkinler oluşturmaktadır.

Ülkemizde HBV enfeksiyonu prevalansı ve özellikle risk grupları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. HBV enfeksiyonu prevalansı araştırmaları daha çok erişkin nüfusta yapılmış olup, yenidoğan ve çocukluk dönemine ilişkin yeterli istatistiki bilgi bulunmamaktadır. Amatör kan vericilerinde yapılan kapsamlı taramalarda HBs Ag pozitifliği yaklaşık %4-5 oranında saptanmıştır. Donör dışı erişkin nüfusta ise Türkiye genelinde araştırılan 6367 kişinin 509'unda (%8) HBsAg pozitifliğine rastlanmıştır. HBV enfeksiyonu

riski açısından sağlık personeli arasında yapılan değişik çalışmalarda da toplam 3150 sağlık çalışanından 259'unda (%8.2) HBsAg, 968'inde ise (%39.4) anti-HBs antikor pozitif bulunmuştur (4).

Kronik HBV enfeksiyonunun (HBsAg taşıyıcılığının) sıklığı ise yine toplumlara ve coğrafyaya göre %0.1 ile %20 arasında değişmektedir.

HBV enfeksiyonunun kronikleşme riski, özellikle enfeksiyonun toplumdaki insidansı ve enfeksiyonun ilk alındığı yaş ile ilişkili görünmektedir. Küçük yaşlarda alınan enfeksiyon çok daha sıklıkla kronikleşmektedir. ABD'de akut hepatit-B geçiren erişkin nüfusun yaklaşık %5-10 kadarında HBV enfeksiyonu kronikleşirken, yenidoğan HBV enfeksiyonlarında ise bu oran %100'e ulaşabilmektedir.

Bugün, özellikle anneden bebeğe vertikal geçişin başlıca taşınım yolu olduğu toplumlarda HBV enfeksiyonunun prevalansı hiperendemik düzeylerde dir. Dünya Sağlık Örgütü, HBV taşıyıcılığının prevalansına göre dünyada 3 ayrı endemik bölge önermektedir (5) (Tablo 2). Buna göre kronik HBV taşıyıcılığının %5-20 olduğu bölgeler "yüksek", %2-5 olduğu bölgeler "orta" ve %2'nin altında olduğu bölgeler ise "düşük" derecede endemi bölgeleri olarak sınıflanmaktadır. Yüksek ve orta derecede endemi bölgelerinde bugün 3.5 milyar insan yaşamakta ve her yıl 122 milyon bebek HBV taşıyıcısı olma riskiyle doğmaktadır.

	YÜKSEK	ORTA	DÜŞÜK
Taşıyıcı Prevalansı	% 5 - % 20	% 2 - % 5	< % 2
Total Enfeksiyon	% 50 - % 95	% 30 - % 50	< % 30
Bölgeler	Afrika, Doğu Asya, Pasifik ve Doğu Avrupa ve Ortadoğu'nun bazı bölgeleri	Güneydoğu Avrupa, Doğu Avrupa, Ortadoğu'nun bazı bölgeleri	Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya ve Amerika'nın bazı bölgeleri

HBV enfeksiyonu geçiren kişilerin genel olarak %5-10'unda kronik enfeksiyonun geliştiği ve bu kişilerin %20-30'unun ileri yaşlarda kronik karaciğer hastası olacağı ve özellikle HBsAg (+) kişilerde hepatoselüler kanser riskinin HBsAg (-) olanlara göre 300 kez daha fazla olduğu (6,7) düşünülürse HBV enfeksiyonunun toplum sağlığı açısından önemi ortaya çıkmaktadır.

B) HBV Enfeksiyonunun Kronikleşmesinde Risk Grupları

Yukarıda belirtildiği gibi HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde en önemli etkenin, ilk enfeksiyon yaşı ve HBV enfeksiyonunun toplumdaki sıklığı olduğu kabul edilmektedir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda, bağışıklık sisteminin tam gelişmemiş olması nedeniyle primer enfeksiyon ile şiddetli bir hastalık tablosu oluşmamakta, çoğu zaman asemptomatik enfeksiyonun ardından yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu (taşıyıcılık hali) ortaya çıkmaktadır.

Tong ve ark. 1981 yılında yaptıkları bir çalışmada akut ikterik hepatit ile komplike olmuş 83 gebelik olgusunda HBV enfeksiyonunun özelliklerini incelemişlerdir (8). 83 hastanın 65'inin (%78) hepatit-B geçirdiği, bu annelerden doğan 25 bebeğin (%38) ise HBV taşıdığı bulunmuştur. Araştırmacılar yenidoğan döneminde HBV enfeksiyonuna bağlı akut ikterik hepatit tablosu gelişen 2 bebek dışında, 23 bebekte (%92) HBV enfeksiyonunun kronikleştiğini bildirmişlerdir.

HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde genetik özelliklerin de etkili olduğu, bazı ailelerde bu yönde otosomal resesif bir yatkınlığı bulunabileceği önerilmiş (9), bir başka çalışmada da kronik HBV enfeksiyonu ile bazı HLA tipleri arasında ilişkinin varlığından söz edilmiştir (10). Ancak bu bulgular daha sonra yapılan diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (11,12).

Kronik HBV enfeksiyonunun bazı hastalıklarda, özellikle lepramatöz leprada ve kronik lenfositik lösemide ve Down sendromunda normal nüfusa oranla daha sık görüldüğü de bilinmektedir.

Genel olarak bağışıklık sisteminin baskılandığı tüm durumlarda HBV enfeksiyonunun kronikleşme riskinin arttığı kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonunun daha sıklıkla kronikleştiği bir diğer risk grubunu da kronik hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında primer enfeksiyon riski de sağlıklı kişilere oranla daha yüksektir ve varolan immun bozuklukları nedeniyle daha hafif ya da asemptomatik enfeksiyonun ardından, HBsAg taşıyıcılığı yüksek oranlarda seyretmektedir.

C) Kronik Hemodiyaliz Hastalarında HBV Enfeksiyonu

Kronik hemodiyaliz hastalarında akut ve kronik karaciğer hastalığının önemli bir morbidite nedeni olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Kronik hemodiyaliz tedavisi ile üremik

hastaların yaşamlarının uzamasının ardından, bu hastalarda karaciğer hastalığının sıklığına 1960'lı yıllarda dikkat çekilmiştir. Kısa bir süre sonra bunun en sık nedeninin viral hepatit olduğu anlaşılmış ve viral hepatit geçiren hastaların bir çoğunda da Avustralya antijeninin mevcut olduğu bulunmuştur (13).

İlk kez 1973 yılında dört hemodiyaliz merkezinde HBV serolojisi araştırılmış ve kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg'nın prevalansının %6, anti-HBsAg antikorunun prevalansının %29, buralarda çalışan sağlık personelinde ise bu oranların sırasıyla %2 ve %35 olduğu bulunmuştur (14).

Kronik hemodiyaliz hastalarının HBV enfeksiyonu açısından 6 yıl izlendiği bir başka çalışmada da, hemodiyaliz tedavisi sırasında HBsAg antijeni pozitifleşen hastaların kronik taşıyıcı kalma olasılıklarının %62 olduğu, antijenemisi 5 aydan uzun sürüp, antikor geliştirmeyen hastalarda ise bu oranın %88.5 gibi yüksek bir rakama ulaştığı bulunmuştur (15). Yine 1990 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, 134 kronik hemodiyaliz hastasında HBV enfeksiyonu araştırılmış ve 57 hastada (%42) HBV enfeksiyonuna ait en az bir serolojik bulgunun var olduğu görülmüştür (16). Kronik HBV enfeksiyonu ise (HBsAg taşıyıcılığı) 17 hastada (%12.7) saptanmıştır (Tablo 3). Öte yandan akut hepatit-B, klinik ve laboratuvar bulguları ile sadece 7 hastada gözlenmiş ve bunların 4'ünde (%57) ise daha sonra kronik karaciğer hastalığı geliştiği biyopsi ile gösterilmiştir.

	SAYI	%
KALICI POZİTİFLİK		
HBsAg	17	12.7
Anti-HBs ve Anti-HBc	23	17.1
Anti-HBs	11	8.2
Anti-HBc	6	4.4
Herhangi biri	57	42.5
GEÇİCİ POZİTİFLİK		
HBsAg	3	2.2
Anti-HBs/Anti-HBc	20	15

Tablo 3 – 134 Hemodiyaliz Hastasında HBV'na Ait Serolojik Bulgular, Bruguera ve ark.1990

Her ne kadar parenteral yolla geçen hepatit olguların çok büyük bir kısmının; yaklaşık %85'inin Hepatit-C virüsüne bağlı olduğu son yıllarda anlaşılmışsa da (17,18,19), hemodiyaliz hastalarında özellikle kronik taşıyıcılık ve kronik karaciğer hastalığı riski açısından, HBV enfeksiyonu hala büyük önem taşımaktadır.

Centers for Disease Control, ABD'deki hemodializ hastalarında HBsAg prevalansının %3-10 civarında olduğunu bildirmiştir, anti-HBsAg ve anti HBcAg antikorları da eklendiğinde bu oran %20-80 gibi yüksek bir rakama çıkmaktadır (2) (Tablo 1).

Görüldüğü gibi, kronik hemodiyaliz hastalarında klinik ya da subklinik HBV enfeksiyonu oldukça yüksek oranlarda bulunmaktadır. HBV enfeksiyonu bu hastalarda sadece morbidite yaratmakla kalmayıp, yakın çevreleri, sağlık personeli ve toplum için ciddi bir rezarvuvar oluşturduklarından hepatit-B profilaksisi bu grupta ayrı bir önem taşımaktadır.

Sadece ABD'de, 1987 rakamlarına göre 100.000 dolayında kronik hemodiyaliz hastasının bulunduğu (20) ve tüm ülkelerde kronik hemodiyaliz hastalarının sayısının her geçen yıl arttığı (örneğin ABD'de yılda %10) gözönüne alındığında HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu önlemlerin önemi ortaya çıkmaktadır.

IDHEPATİT-B VİRÜSÜ VE ANTİJENİK ÖZELLİKLERİ

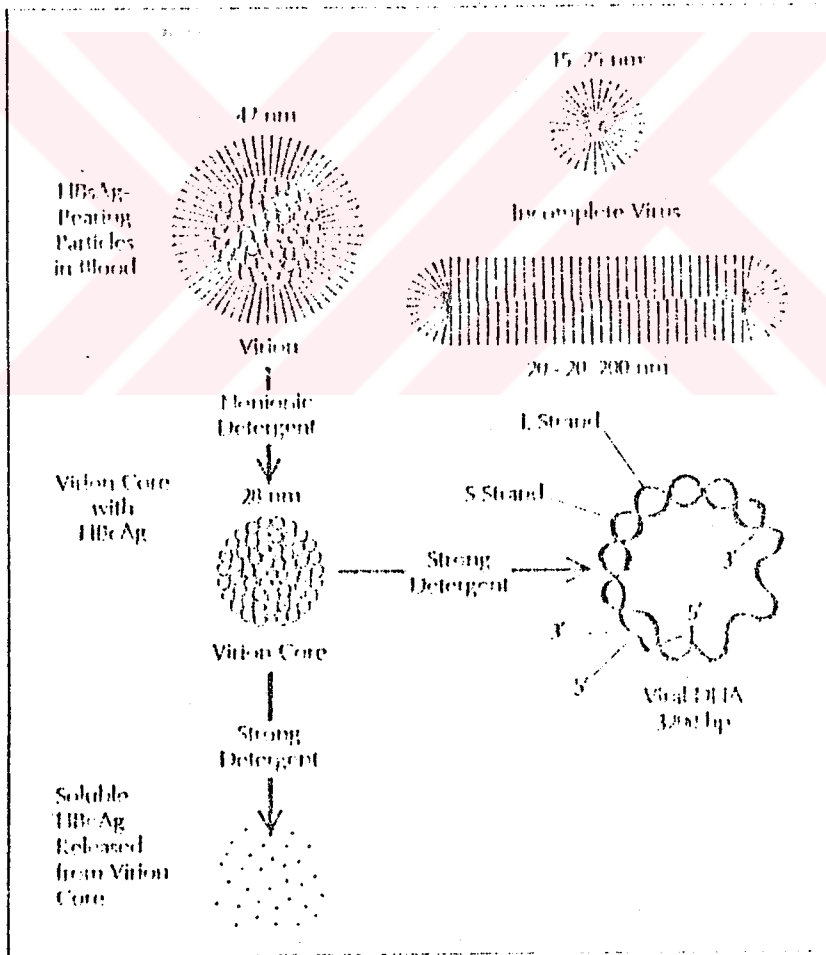
A) Kısa Tarihçe

Hepatit-B virüsüne ait ilk serolojik bulgu 1965 yılında Blumberg ve ark.tarafından lösemili bir hastanın serumunda bildirilmiştir. Daha sonra Avustralya'lı hemofilili bir hastada da saptanan antijene Avustralya antijeni adı verilmiş ancak bu antijenin serum hepatiti ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile ismi "Hepatit B ile ilişkili antijen" ve daha sonra da "Hepatit-B yüzeyel antijeni" (HBsAg) olarak değiştirilmiştir. Virüse ait ilk elektron mikroskopik görüntüler ise 1968 yılında Bayer ve ark.tarafından 16-25 nm.boyutlarında filamentöz-çubuk şeklinde yapılar olarak elde edilmiş ve "22 nm'lik cisimcikler" adı verilmiştir.

1970 yılında yüzeyel antijen molekülünü de taşıyan daha büyük bir yapı Dane ve ark.tarafından gösterilmiştir.Bu cismin Hepatit-B virusu olduğu kabul edilmektedir.

B) Hepatit – B Aşısı Açısından Virüsün Antijenik Özelliği

Hepatit-B virüsü lipid içeren bir zarfın içinde, 28 nm çapında hücresel çekirdeği (nükleokapsid) olan 42 nm.büyükliğünde bir virüstür. Virüsün dış yüzeyinin antijenik yapısının (HBsAg) daha önce bulunan ve 22 nm'lik cisimcikler adı verilen yapının antijenleri ile ortak olduğu bilinmektedir. Virüsün zarfı noniyonik deterjanlarla eritildiğinde çekirdek parçacıkları ortaya çıkmaktadır.Bu çekirdek yapıları üzerinde "Hepatitis-B core" (HBcAg) antijeni bulunur. Virüsün çekirdeğinde viral DNA ve bu DNA'ya kovalan bağla bağlanmış DNA polimeraz enzimi ve hepatit-B enfeksiyonun aktivitesi ile ilgili olduğu bilinen Hepatit-Be antijeni (HBeAg) bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Hollinger.1985

HBsAg:

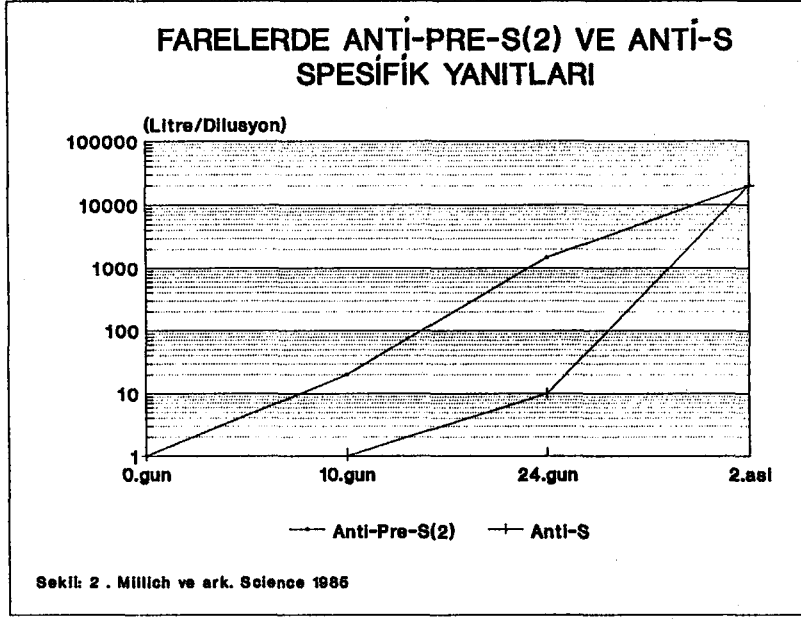
Hepatit-B yüzeyel antijeninin, virüsün zarfındaki moleküllerden oluştuğu, dolayısıyla virüsün, nükleik asid içermeyen bir parçası olduğu bilinmektedir. Serumdaki varlığı Hepatit-B enfeksiyonunu göstermektedir.

1971 yılında HBV enfeksiyonu geçiren bazı hastaların serumlarında yüzeyel antijene spesifik antikor saptanmış ve bu hastaların HBV ile yeniden temas halinde hepatitden korunmuş oldukları görülmüştür (21).

HBV'nün major zarf proteinlerinin dolayısıyla HBsAg'nin genetik bilgileri, virüsün genomundaki S geninde taşınmaktadır. S geni ardışık olarak pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinde oluşmaktadır. S bölgelerinden başlıca "a" ve diğer antijenik altgrupların yani HBs Ag molekülünün bilgilerinin bulunduğu pre-S1'de büyük molekül ağırlıklı polipeptitlerin, pre-S2'de ise orta molekül ağırlıklı polipeptitlerin bilgilerinin taşındığı bilinmektedir.

Son yıllarda pre-S1 ve özellikle Pre-S2 bölgesinin önemli immunolojik özellikler taşıdığı gösterilmiştir. Bu immunolojik özelliklerin in vitro ve in vivo gösterilmesinden sonra HBV aşılarında pre-S2 bölgesince kodlanan polipeptitlerin de bulunmasının, aşılardan etkilerini arttırabileceği düşünülmüş ve araştırmalar bu yönde hızlanmıştır.

İlk kez 1985 yılında, Milich ve ark. Pre-S2 bölgesinin immunojenik özelliklerini incelemişlerdir. Hamster yumurta hücrelerinden, pre-S2 ve S bölgelerinin genlerini taşıyan plazmid transfeksiyonu ile elde edilen Pre-S2 ve S polipeptitleri ayrı ayrı ve birlikte, farelere intraperitoneal olarak verilmiş ve her ikisine karşı gelişen immun yanıtlar karşılaştırılmıştır (22). Pre-S2 antijeni verilen farelerde spesifik antikor yanıtı 10.günde belirirken S antijeni verilen farelerde ise antikor yanıtı 24.günde ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar daha düşük antijenik dozda verilmiş olmasına karşın, pre-S2 antikor yanıtının S'e karşı olan antikor yanıtından (anti-HBsAg) daha kuvvetli (25-200 kat) olduğunu ve iki grup arasındaki antikor titresinin ancak 2.aşılardan 15 gün sonra eşitlendiğini gözlemişlerdir (Şekil 2).



Bu bulguya ek olarak, pre-S2 ve S polipeptidlerinin birlikte verildiği fare grubunda S'e spesifik antikor yanıtının, S antijeninin tek başına verildiği fare grubundaki antikor yanıtına göre çok daha erken geliştiği ve yüksek titrede olduğu farkedilmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ile;

i-Pre S2 bölgesinin in vivo antikor yanıtı açısından S bölgesinden daha immunojenik olduğu,

ii-Aşı materyalinde Pre-S2 bölgesinin bulunmasının, HBsAg antikorunu yapımını da hızlandırdığı ve kuvvetlendirdiği sonucuna ulaşmışlardır.

Yine Milich ve ark. başka bir çalışmada da, pre-S2 ve S bölgesinin T-hücresi proliferasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (23). Bu in vitro çalışmada, Pre-S2 bölgesine karşı T-hücresi proliferatif yanıtının S bölgesine karşı olandan belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu yanıtın çok daha az miktarda Pre-S2 antijeni ile ortaya çıkabildiği görülmüştür. Ayrıca S bölgesine proliferatif yanıt vermeyen belirli bir T-hücre dizisinin pre-S2 ile uyarıldıktan sonra S'e karşı proliferatif yanıt yeteneği kazandığı saptanmıştır. Araştırmacılar Pre-S2 bölgesinin T-hücresi proliferasyonu üzerindeki bu olumlu etkisi ile, in vivo antikor yapımını artırıcı rol oynadığını belirtmişlerdir.

Daha sonra Neurath ve ark. pre-S bölgelerine karşı antikor içeren tavşan serumunun HBV'nü in vitro nötralize ettiğini ve ayrıca yine bu bölgelere spesifik antikorun, şempanzeleri HBV'na karşı koruduğunu bildirmişlerdir (24).

1989 yılında ise Emimi ve ark. bu koruyuculuğun pre-S2'ye spesifik antikorlardan kaynaklandığını göstermişlerdir (25). Araştırmacılar pre-S2 bölgesine ait polipeptitleri enjekte ettikleri şempanzelerde, anti-pre-S2 antikorunun HBsAg antijeni ile reaksiyon verdiğini bulmuşlar ve daha sonra canlı HBV enjekte edilen hayvanların HBV enfeksiyonuna karşı bağışık olduklarını gözlemişlerdir.

Diğer yandan, virüsün hepatositler ile spesifik bağ kurması ve hepatositlere penetre olabilmesi için serum albumini ile köprüleşme reaksiyonuna girmesi gerektiği ve bu reaksiyonda Pre-S2 bölgesinin S bölgesi ile birlikte aktif rolü olduğu da bildirilmiştir (26,27).

Pre-S2 bölgesinin önemli immunolojik özelliklerinin bulunduğu ve antijen olarak kullanıldığında antikor yanıtını hızlandırıp kuvvetlendirdiğinin gösterildiği bu çalışmalardan sonra Pre-S2 bölgesini de içeren rekombinant HBV aşıları üretilmiştir.

III) HEPATİT-B AŞILARI

A) Kısa Tarihçe ve Sınıflama

Hepatit-B virüsü (HBV) aşısı çalışmaları 1970'li yılların hemen başında başlamış ve ilk kez 1971'de HBV aşısı insanlar üzerinde denenmiştir (28) . Krugman ve ark. HBV ile enfekte hasta serumunu 98°C'da bir dakika ısıtarak, HBV'nün endemik olduğu bir bakımevinde yaşayan mental retarde 10 çocuğa 1 doz, 4 çocuğa ise 2 doz IM olarak uygulamışlardır. Bu çocuklara 4-8 ay sonra, bu kez de ısıtılmamış (aktif) enfekte serum verilmiş, tek doz inaktif serum (aşı) almış 10 çocuktan, 4'ünün bağışık olduğu ve hastalıktan korunduğu, 6'sında ise hastalığın kısa ve hafif seyrettiği, öte yandan 2 doz aşı almış 4 çocuktan 4'ünün de hastalıktan korunmuş olduğu farkedilmiştir. İnaktive edilmiş virüsün aşı olarak kullanılabilceğinin anlaşıldığı bu çalışmadan kısa bir süre sonra, anti-HBs antikorları tarif edilmiş ve bu antikorların HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı sağladığı bildirilmiştir (21) .

Daha sonra, HBsAg (+) taşıyıcıların serumlarından saflaştırılarak formalin ile inaktive edilmiş HBV aşıları kullanıma sunulmuş ve plazma kökenli HBV aşısı FDA tarafından 1981'de onaylanmıştır. Plazma kökenli aşılarda yüksek maliyette olmaları ve aşı

için serumları kullanılmış olan bir kısım hastaya daha sonra 1982'de AIDS tanısının konmasının yarattığı tereddütlerle, kısa bir süre sonra rekombinant DNA teknolojisi ile HBV aşısı üretilmiştir. Bugün gerek plazma kökenli aşılar, gerekse rekombinant DNA aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır.

1)Plazma kökenli HBV aşıları: HBV ile enfekte serumun saflaştırılarak daha sonra HBV'nin inaktive edilmesiyle elde edilirler. İnaktivasyon işlemi pepsin,üre ve formalin ile ya da bazılarında ısıtma ile gerçekleştirilme ve bu işlemlerden sonra, aşının bilinen herhangi bir patojen insan virüsü içermediği ve HIV riski taşımadığı kabul edilmektedir (29,71). Plasebo kontrollü çalışmalarda, HIV enfeksiyonu için yüksek risk grubunda olan kişiler de dahil olmak üzere plazma kökenli aşı ile aşılanmış hiçbir grupta HIV enfeksiyonu insidansının artmadığı gösterilmiştir (30).

2)Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen Aşılar: Bu aşıları HBV'nün yüzeyel antijenine ait genetik materyalinin plazmid aracılığı ile;

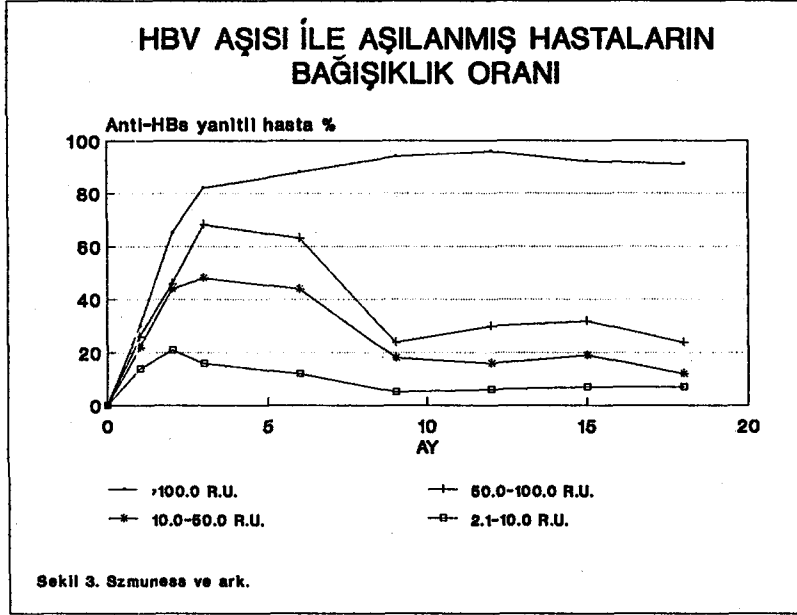
- i-E.Coli bakterisine,
- ii-Saccharomyces Cerviciae maya hücresine,
- iii-Çin Hamsteri yumurta hücresine

transfeksiyon ile aktarılması ve ilgili polipeptitlerin bu hücrelerde sentezletilmesi ile üretilirler.

Plazma kökenli HBV aşıları "Birinci Kuşak Aşılar" olarak adlandırılmakta, rekombinant aşılar ise antijenik olarak S bölgesini (HBsAg) içeren "İkinci Kuşak Aşılar" ve S bölgesinin yanında pre-S2 bölgesini de içeren "Üçüncü Kuşak Aşılar" olarak sınıflandırılmaktadır.

B) HBV Aşılarının Etkinliği ve Klinik Kullanımları

i- Plazma kökenli HBV aşısı ile ilk kontrollü ve kapsamlı çalışma 1978'de ABD'de yapılmıştır (31). HBV için risk gruplarında oldukları bilinen eşcinsel 1083 erkek çalışmaya alınmış ve 0-1 ve 6 aylarda IM olarak placebo ya da 40 mcg HBV aşısı verilmiştir. İlk enjeksiyondn bir ay sonra spesifik anti-HBs yanıtı geliştirenlerin oran %31.4 bulunmuş, üçüncü aşıdan bir ay sonra ise bu oran %96'ya ulaşmıştır (Şekil 3).



Buna karşın plasebo grubunda %2-5 oranında ve nedeni anlaşılamayan geçici-zayıf bir anti-HBs yanıtı izlenmiştir. 18 aylık izleme sonucunda 122 HBV klinik hastalığı ve/veya subklinik enfeksiyon gözlenmiş ve bunların %76'sının plasebo grubunda olduğu görülmüştür. Aşı grubunda olup HBV enfeksiyon geçiren 29 hastadan 18'inde enfeksiyon bulgusunun, randomizasyondan sonraki 135 gün içinde ortaya çıktığı dikkati çekmiş, dolayısıyla bu hastaların aşılama programının başında enfekte oldukları düşünölmüştür. 3 aşı dozunu da alıp, 10 IU/lt'nin üzerinde anti-HBs yanıtı olan hastaların daha sonraki izlemleri boyunca hiçbirinde HBV enfeksiyonu bulgularına rastlanmamıştır.

Aşı grubunda olup, HBV'den korunan hastaların serumlarında anti-HBc ya da anti-HBe'nin değil, sadece anti-HBs'nin pozitif olduğu bulunmuş ve aşı ile kazanılan bağışıklığın da anti-HBs antikoruna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Çalışmada plasebo grubunda aşı grubuna oranla HBV enfeksiyonunun 13 kat daha fazla olduğu saptanmış ve aşının HBV enfeksiyonunu önlemedeki etkinliği %92.3 olarak değerlendirilmiştir.

HBV aşısının en uygun doz ve aşılama programının belirlenmesi amacıyla da, National Institute for Allergy and Infections Diseases tarafından bir çalışma gerçekteşirilmiştiir. Erişkin yaştaki, sağlıklı 25'er kişiden oluşan 9 grup deneğe farklı doz ve enjeksiyon aralıkları ile aşı ve plasebo verilerek, bağışıklık geliştirme oranı, antikor düzeyi ve yan etki profili incelenmiştir (32). 10, 20 ve 40 mcg'lik dozların, 0-6. , 0-1-4. , 0-2-4. , 0-2-9. ve 0-1-6. aylarda verilerek denendiği çalışmada, 40 mcg'lik aşı dozu ile aşılananların antikor titrelerinin birinci ay sonunda daha yüksek olduğu, ancak 6. ayın

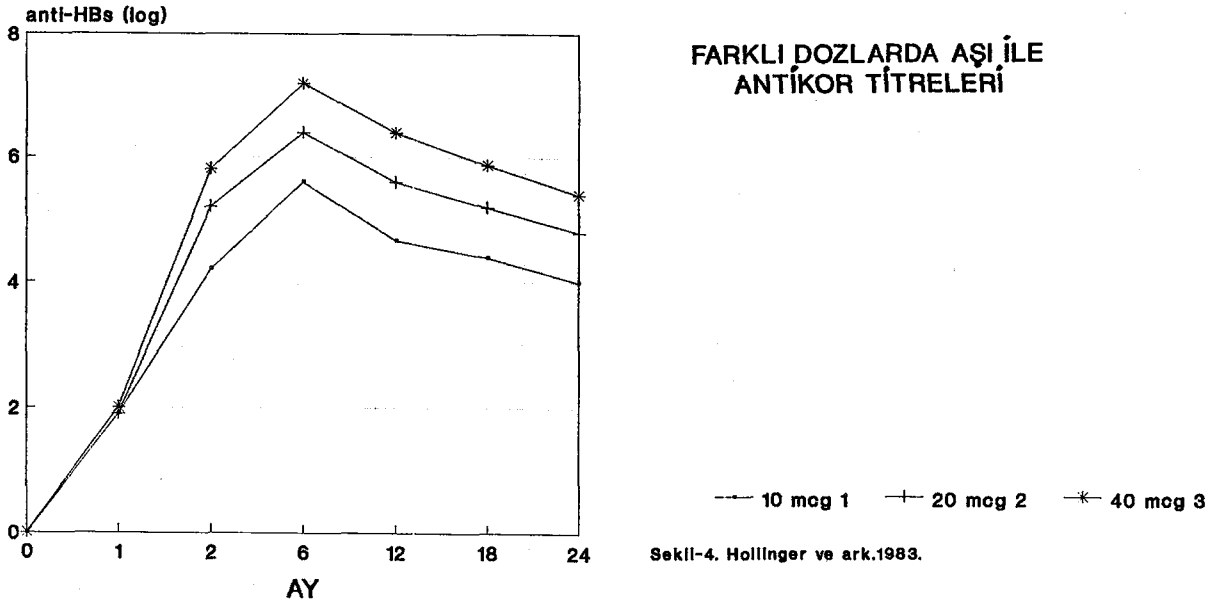
sonunda değişik dozlar arasında önemli titre farkının kalmadığı görülmüştür (Tablo 4).

**DEĞİŞİK DOZ VE AŞILAMA PROGRAMI İLE ; YANITLILIK ORANLARI
MAKSİMUM ANTİKOR YANITI VE UZUN DÖNEM İZLEM**

GRUP	AŞI PROG. DOZ	HASTA SAY.	YANIT (%)	MAKS.YANIT AY DÜZEY	İZLEM SURESİ	ANT. TİTR.	BAĞIŞIK HASTA(%)		
A	0-6	40	24	100	8	780	30	26	92
B	0-3-6	40	25	100	8	642	30	28	88
C	0-1-4	40	25	96	5	771	28	61	100
D	0-1-6	40	25	100	7	3338	30	130	100
E	0-2-6	40	25	100	7	1303	30	66	100
F	0-2-4	40	24	96	6	1847	28	155	96
G	0-2-4	20	25	100	5	582	28	54	96
H	0-2-4	10	25	96	5	276	28	30	88
K	0-2-9	40	30	100	10	1462	15	295	100

Tablo 4. Hollinger ve ark.1983.

Genel olarak deneklerin %98.5'inin spesifik antikor yanıtı geliştirdiği ve en yüksek ortalama antikor titresine ise 0,1 ve 6.aylarda aşılanan grubun ulaştığı bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil-4. Hollinger ve ark.1983.

Yan etki profili açısından plasebo grubundan farklı olarak, sadece 40 mcg aşı dozunda istatistiki önem taşıyan hafif bir vücut ısısı artışı (0.9°C , $p<0.05$) ve aşı dozu ile doğru orantılı olarak da enjeksiyon yerinde ağrı ($p<0.001$) gözlenmiştir.

Centers for Disease Control tarafından çok merkezli olarak gerçekleştirilen bir çalışmada da eşcinsel erkeklerde 20 mcg dozunda aşının etkinliği araştırılmış ve %85 oranında antikor yanıtı alınmıştır (33). Francis ve ark. bu çalışmada, 15 aylık izlem süresince aşı grubundaki 540 kişiden sadece 11'inde HBV enfeksiyonu görülmesine karşılık, 510 kişilik plasebo grubunda 56 HBV enfeksiyonu olduğunu saptamışlardır. Aşı grubundaki 11 hastadan 10'unun antikor titresinin 10 IU / lt'nin altında olduğu belirtilmiş ve aşının koruyuculuğunun %98 olduğu vurgulanmıştır.

Yapılan diğer çalışmalarda da plazma kökenli HBV aşısının güvenilirliği ve etkinliği benzer bulunmuştur. Bugün plazma kökenli aşılardan, aşılanan kişilerin %80-94'ünde koruyucu antikor gelişimi sağladığı kabul edilmektedir.

Centers for Disease Control, plazma kökenli HBV aşısı için sağlıklı kişilerde 20 mcg dozunda ve 0,1 ve 6. aylarda aşılanma programını önermiştir (2).

ii- Rekombinant HBV aşısı ile yapılan ilk çalışmalarda da bu aşının plazma kökenli aşılarla eşdeğer koruyuculuk sağladığı (34,69,70), ancak ulaşılan maksimum antikor yanıtının biraz daha düşük kaldığı görülmüştür. Değişik dozlarda yapılan çalışmalarda ise, 5 ve 10 mcg dozlarında aşı ile yeterli oranda antikor geliştiği, 10 mcg dozunda antikor yanıtının belirgin olarak yüksek olduğu (34) bulunmuştur. 2.5 mcg dozunda ise hastaların önemli bir kısmında bağışıklığın gelişmediği bildirilmiştir. Bu bulguların ardından rekombinant HBV aşısı da 1986 yılında FDA tarafından onaylanmış ve sağlıklı kişilere 10 mcg dozunda önerilmiştir.

Ancak bazı yazarlar tarafından rekombinant aşının, plazma kökenli aşı kadar etkin olmadığı savunulmaktadır. Maya hücrelerinden elde edilen aşının lipid fraksiyonunun glikozile olmaması ve bu nedenle plazma kökenli aşıdan belirli bir yapısal farklılık göstermesi (73) nedeniyle bu aşının daha düşük immunojeniteye sahip olduğu ileri sürülmekte ve dolayısıyla aşıdan sonra ulaşılan antikor titrelerinin düşük olduğu ve koruyuculuğun da kısa süreceğine dikkat çekilmektedir (73).

Bugün, plazma kökenli ve rekombinant HBV aşısının etkinliklerinin eşdeğer olduğu ve %85-95 oranında bağışıklık sağladıkları genel olarak kabul edilmektedir.

iii- 1985'de Milich ve ark. tarafından HBV genomundaki Pre-S2 bölgesince sentezlenen polipeptitlerin immunolojik özelliklerinin gösterilmesinden sonra 1988'de anti-Pre-S2 antikorlarının HBV enfeksiyonuna karşı gelişen bağışıklıkta rol oynadığı anlaşılmıştır. Coursaget ve ark. hepatit-B sonrası kronik karaciğer hastalığı olanlarda, akut hepatit-B geçirmekte olanlarda, kronik taşıyıcılarda ve HBV ile aşılanmış kişilerde anti-Pre-S2 antikorlarının varlığını araştırmışlardır. Araştırmacılar bu antikorun, sadece iyileşme dönemindeki akut hepatitlilerde ve aşılanmış kişilerde mevcut olduğunu görmüşlerdir (74). Kronik taşıyıcılarda ve anti-HBs varlığına karşın kronik karaciğer hastalarında anti-Pre-S2'nin bulunmadığını saptayan araştırmacılar, anti-Pre-S2'nin virüse karşı kazanılmış aktif bağışıklıkta rolü olduğuna ve varlığının virüs aktivitesinin sonlanmış olduğunu gösterebileceğine işaret etmişlerdir. Bu bulgular Pre-S2 bölgesinin, virüsün hepatositlere penetre olma sürecinde rol oynadığını bildiren çalışmalar (26,27) ile de uyumlu görünmektedir.

Plazma kökenli aşılar Pre-S bölgesini düşük oranlarda içerdikleri için rekombinant aşılarla Pre-S2 bölgeleri dahil edilmiş ve klinikte daha iyi sonuçlar hedeflenmiştir. Bu 3.kuşak aşılar görece olarak yeni olup, henüz yaygın ve çeşitli grupları içeren çalışmalar yeterli değildir.

1989 yılında Tron ve ark. plazma kökenli aşı ile Pre-S2 içeren rekombinant aşının güvenilirliğini ve etkinliğini eşdeğer bulmuşlar ve Pre-S2 içeren aşı ile antikor titresinin daha erken ve hızlı yükseldiğini bildirmişlerdir (75). Soulie ve ark. ise HBV riski taşıyan yenidoğanları aynı 20 mcg aşı ile aşılamışlar ve antikor yanıtlarını gözlemişlerdir (76). Hemen ilk aşından sonra bebeklerin % 50'si anti-HBs, % 55'i ise anti-Pre-S2 yanıtı geliştirmişler, 2.ayda anti-PreS2, 3.ayda da anti-HBs yanıtı oranının % 100'e ulaşmıştır. Bir yıllık izlemde bebeklerin tümünde anti-HBs'nin koruyucu düzeyleri devam ederken , anti-Pre-S2'nin de % 84'ünde pozitif olduğu bulunmuştur.

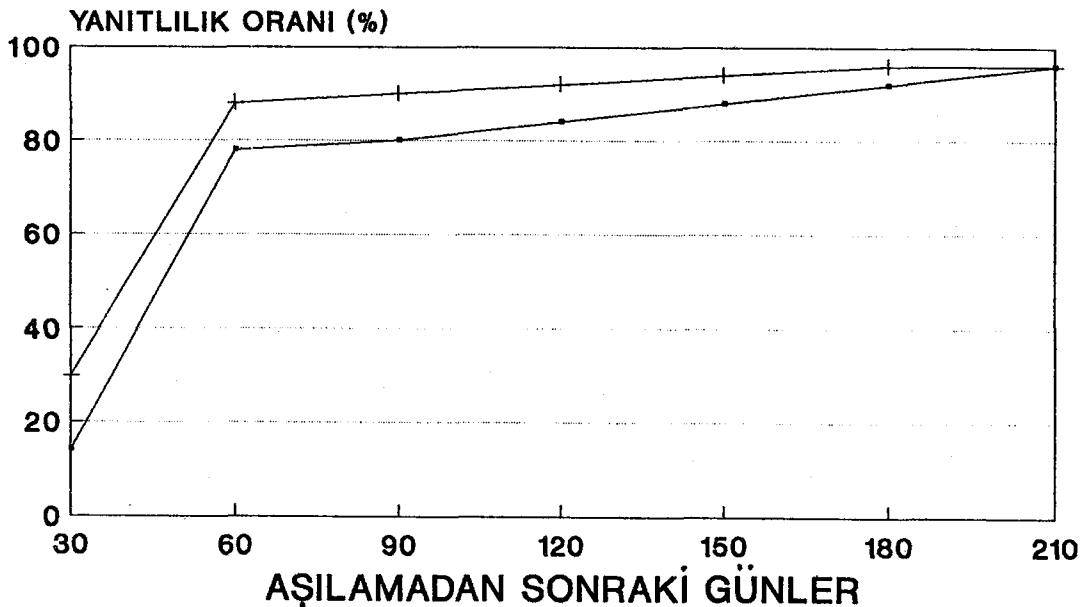
Bu bulgular, daha önceki laboratuvar çalışmaları ile birlikte Pre-S2 içeren aşıların daha etkin olabilecekleri görüşünü kuvvetlendirmiştir.

iv- Plazma kökenli aşıların kullanımlarının yaygınlaşması ile, kitlesel aşılamanın

gerekli olduğu yüksek risk gruplarında (sağlık personeli, askerler, bakımevlerinde yaşayanlar, tutuklular vb) ve özellikle HBV enfeksiyonunun hiperendemik olduğu bölge ve ülkelerde aşılama programının yüksek maliyet getirdiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle daha 1983'lerde, daha ekonomik aşılama yöntemleri için arayışlar başlamıştır.

İlk kez 1983 yılında Miller ve ark. kontrolsüz bir çalışmada düşük miktarda aşı dozu ile yeterli bağışıklığın sağlanabildiğini bildirmişlerdir (35). 2 mcg dozunda plazma kökenli aşının 0,1 ve 6 aylarda intradermal olarak verildiği bu kontrolsüz çalışmada 14 sağlıklı erişkinin %83,3'ünün koruyucu antikor geliştirdiği görülmüştür. Miller ve ark. bu oranın, 20 mcg doz ile Francis ve ark. tarafından bildirilen %85'lik orana (33), eşit olduğuna dikkat çekmişler, ancak ortalama antikor titrelerinin nispeten daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonra Deinhardt ve ark. (36), ve Papaevangelou ve ark (37) 5 mcg aşı ve intramusküler uygulama ile de yeterli koruyuculuğun geliştiğini göstermişlerdir. Bu kontrolsüz çalışmalardan sonra, 1985 yılında Redfield ve ark. tarafından 20 mcg IM enjeksiyon ile 2 mcg intradermal (ID) enjeksiyonun güvenilirliği ve etkinliği kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmıştır (38). 0,1 ve 6 aylarda aşılanan her iki grupta bağışıklık benzer oranlarda gelişmiş (IM grupta %100, ID grupta %96), ilk iki aydaki ortalama antikor titresini IM grupta daha yüksek olmasına karşın daha sonraki aylarda her iki şekilde aşılanan grup arasında önemli fark görülmemiştir (Şekil.5).

İNTRAMUSKÜLER VE İNTRADERMAL AŞILAMADAN SONRAKİ YANITLILIK ORANLARI

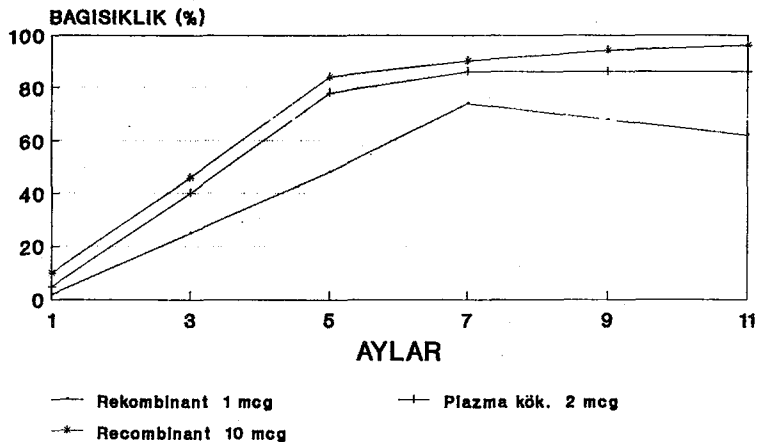


Sekil 5- Redfield ve ark. 1985. —•— İnterdermal aşı —+— İnteramusküler aşı

IM uygulamada enjeksiyon yerinde ağrı (%44),ID uygulamada ise lokal eritem ve endürasyon (%49) gözlenmiş, ancak cilt reaksiyonları spontan olarak düzelmiştir.Araştırmacılar 10 IU/l'tnin üzerinde antikor geliştirmiş olan kişilerin bir yıllık izlem sonunda %100'ünün yeterli antikora sahip olduğunu bulmuşlardır.Redfield ve ark. bu çalışmanın sonucuna dayanarak 2 mcg ID aşılamanın yeterli bağışıklık geliştirebildiğini, bu şekilde HBV aşılmasının maliyetinin önemli ölçüde (%90) azaltılabileceğini belirtmişlerdir.Bu bulguların ardından,özellikle HBV enfeksiyonunun hiperendemik olduğu ülkelerde düşük doz ID aşılama çalışmaları yapılmış ve etkinlik açısından benzer sonuçlar alınmıştır (39,40,41,42,43,44). Bu çalışmalardan birisi 1988 yılında hastanemizde gerçekleştirilmiş olup , plazma kökenli aşı ile düşük doz intradermal olarak aşılanan sağlıklı tıp öğrencilerinde antikor geliştirme oranı % 90 dolayında saptanmıştır (44). Söz konusu çalışmalarda ID aşılama ile IM olana göre daha düşük ortalama ve maksimum antikor titresine ulaşıldığı görülmüş ve bu nedenle ID aşılama ile elde edilen bağışıklığın diğerine oranla daha kısa sürebileceği üzerinde durulmuştur (45). Ancak bu yönde kesin bir sonuca varılamamıştır.1990 yılında yapılan bir çalışmada ise 218 sağlıklı kişide 2 mcg ID ve 20 mcg IM plazma kökenli HBV aşısının uzun dönem etkinliği karşılaştırılmış ve her iki grupta da 2 yıl sonra serum anti-HBsAg düzeyinin benzer olduğu gösterilmiştir (46).

Benzer olarak, rekombinant HBV aşısı ile de intradermal aşılama çalışmaları yapılmış, 1989'da Lancaster ve ark. (47) ve Morris ve ark. (69) tarafından rekombinant HBV aşısının 10 mcg ID olarak da yeterli bağışıklığı sağladığı bildirilmiştir. Bryan ve ark. da 153 sağlıklı gönüllü üzerinde 10 mcg IM, 2 mcg ID ve 1 mcg ID rekombinant HBV aşısının etkinliğini araştırmışlar ve 10 mcg IM ve 2 mcg ID aşılamanın eşit ve yeterli bağışıklığı sağladığını ancak 1 mcg ID aşısı yanıtın ise yetersiz olduğunu belirtmişlerdir (48) (Şekil.6).

Sekil 6- Plazma kökenli ve rekombinant IM aşı ile aylara göre bağışıklık oranı Bryan ve ark.J Infect Dis 1990



Bugün için ID aşılamanın IM aşılama ile elde edilen düzeyde bağışıklık sağladığı, daha önemlisi düşük doz aşılamanın aşı maliyetini %90'a varan oranlarda düşürdüğü ve en az iki yıl süre ile de bağışıklığı sürdürdüğü kabul edilmekte ve 18.ayda titre bakılarak gereken kişilere rapel yapılması önerilmektedir (49).

ID aşı uygulamasının bir diğer avantajının da özellikle 0,1,2.ay gibi biren aylık aralarla aşı dozlarının verildiği çalışmalarda (39,40) koruyucu antikor titresinin daha çabuk yükselmesi ve bağışıklığın daha erken gelişmesi olduğu bildirilmiş ve bunun da özellikle HBV ile temas olasılığı fazla olan risk grupları için önemli olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Diğer yandan özellikle HBV aşısına yetersiz immun yanıt verdiği bilinen hasta gruplarına yönelik yeterli ID aşılama çalışması bulunmamaktadır.

C)Antikor Yanıtı ve Uzun Dönemde Koruyuculuk

HBV aşısına karşı immun yanıtın bazı faktörlerle ilgili olduğu bilinmektedir. Gençlerde, beyaz ırkta antikor yanıtının daha iyi olduğu, özellikle 50 yaşın üzerindekielerde, sigara içenlerde, fazla kilolularda antikor yanıtının daha düşük olduğu gözlenmektedir (Tablo 5).

HBV AŞISINA KARŞI DÜŞÜK VE YÜKSEK ANTİKOR YANITI VEREN HASTANE ÇALIŞANLARININ BAZI ÖZELLİKLERİ

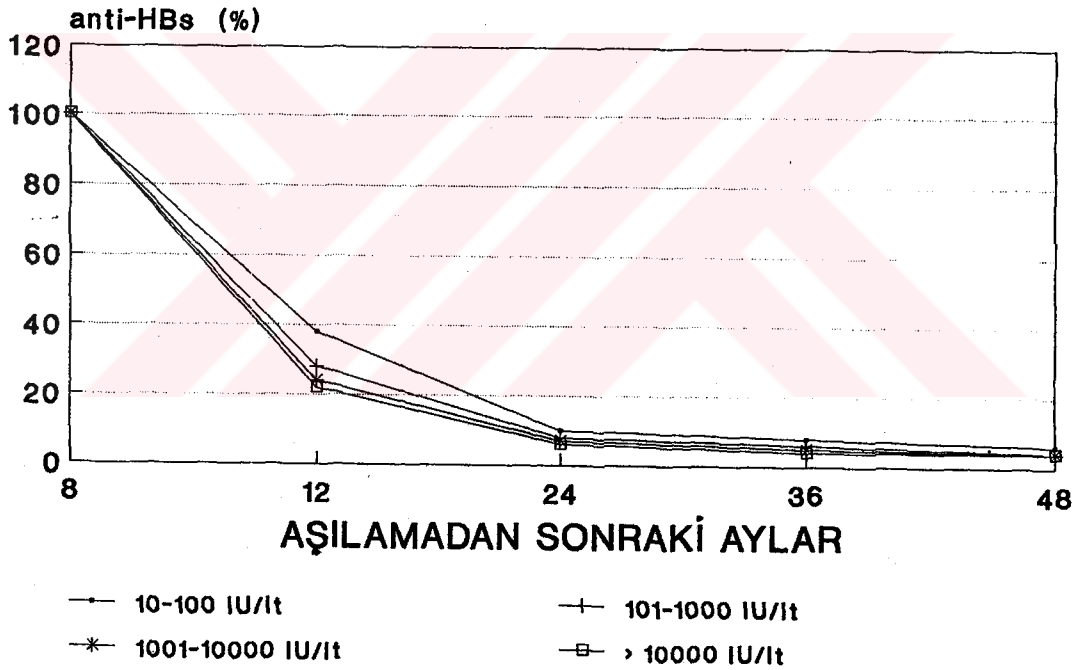
ÖZELLİKLER	DÜŞÜK YANIT	YÜKSEK YANIT	p DEĞERİ
TOPLAM	93	152	
YAŞ	42 (25-61)	36 (24-62)	0.003
VÜCUT KÜTLESİ	27 (19-54)	24 (17-41)	0.005
ERKEKLER	% 17	%20	NS
BEYAZ IRK	% 78	%86	NS
SİGARA İÇENLER	% 28	%14	0.01
BAŞKA HASTALIĞI OLANLAR	% 29	%13	0.01
HBsAg POTANSİYEL TEMAS	% 20	%31	0.05

Tablo 5- Horowitz ve ark. 1988.

Aşılanan kişilerin geliştirdikleri antikor titrelerine göre immün yanıtılık 4 sınıfta incelenmektedir. Buna göre son aşı dozundan 1-2 ay sonra ölçülen serum anti-HBs düzeyi 0 olanlar "yanıt vermeyenler", 0-10 IU/lt arasında olanlar "yetersiz yanıt verenler", 10-100 IU/lt olanlar "düşük yanıt verenler" ve 100 IU/lt'den fazla olanlar ise "iyi yanıt verenler" olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda HBV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığın sağlanabilmesi için anti-HBs titresinin 10 IU/lt'nin üzerinde olması gerektiği anlaşılmıştır (33,50).

Diğer yandan antikor titresinin zamanla azaldığı ve aşılananların bir kısmında koruyuculuk sınırının da altına indiği bilinmektedir (Şekil.7).

BAŞLANGIÇ DÜZEYİNE GÖRE anti-HBs DÜZEYİNİN ZAMAN İÇİNDE DEĞİŞİMİ



Şekil 7 - Jllg ve ark. 1984

Stephen ve ark. 20 mcg dozunda plazma kökenli aşı ile aşıladıkları ve %82'sinde koruyucu antikor titresini elde ettikleri 773 eşcinsel erkeği 5 yıl süreyle izlemişler ve 5 yıl sonra %15'inde hiç anti-HBs bulunmadığını, %27'sinde ise antikor düzeyinin 10 IU/lt'nin altına indiğini gözlemişlerdir (51). Araştırmacılar, başlangıçtaki maksimal antikor düzeyi ile antikorun uzun süre kalıcılığı arasında doğru ilişki olduğunu, maksimal antikor yanıtı 50 IU/lt'nin altında olan kişilerin 3 yıl sonra %54'ünde, 5 yıl sonra ise %74'ünde antikor

saptanamadığını, buna karşın maksimal yanıtı 100 IU/l'ten fazla olanlarda ise sadece %7 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, antikor titresini ile HBV enfeksiyonu riski arasında da ters orantı olduğu gösterilmiştir.

Sağlık personelinin aşılandığı ve 5 yıl süre ile izlendiği bir başka çalışmada da yine başlangıçtaki antikor yanıtına bağlı olmak üzere, aşılananların %76'sında antikor titresinin 5 yıl içinde hala mevcut olduğu gösterilmiştir (52).

Diğer taraftan uzun süreli izlemlerin, aşılanan kişilerin ancak %14–23'ünü kapsadığına ve risk gruplarına göre de sonuçların farklı olabileceğine dikkat çekilmektedir (53). Ayrıca, düşük antikor titresine karşın sağlıklı kişilerin anamnestic reaksiyon ile enfeksiyondan korunabileceği, ancak özellikle yüksek riskli ve immunsupresif durumdaki kişiler için yeterli antikor titresinin öneminin büyük olduğu kabul edilmektedir.

D) Kronik Hemodiyaliz Hastalarının HBV Aşısına Yanıtı

Bağışıklık sistemleri; özellikle hücresel bağışıklık mekanizmaları herhangi bir nedenle baskılanmış olan kişilerin HBV aşısına yeterli yanıt vermedikleri bilinmektedir. Bu grupta özellikle kronik hemodiyaliz hastaları, HIV enfeksiyonu olan kişiler, organ transplantasyonu geçiren hastalar bulunmaktadır.

HBV aşısı ile ilgili ilk çalışmalarda, sağlıklı kişilerin %90–95'inde koruyucu antikor titresine ulaşıldığı halde, kronik hemodiyaliz hastalarında bu oranın daha düşük rakamlarda kaldığı farkedilmiştir (54,55). Crosnier ve ark. plasebo kontrollü ve randomize bir çalışma ile kronik hemodiyaliz hastalarını aşılamışlar, yanıtılık oranının %60 olduğunu, buna karşın 12 aylık izlemde aşı grubunda HBV enfeksiyonunun kontrol grubuna göre belirgin olarak az olduğunu (%5'e karşılık %31, $p<0.01$) bildirmişlerdir (55).

1984 yılında Stevens ve ark. 1311 kronik hemodiyaliz hastasına plasebo kontrollü ve çift-kör olarak 0,1 ve 6 aylarda 40 mcg plazma kökenli aşı uygulamışlar ve hastaların antikor yanıtları ile HBV enfeksiyonu risklerini gözlemişlerdir (56). Hastaların sadece %50'sinde koruyucu düzeyde antikor geliştiği 2 yıllık izlem sonunda da HBV enfeksiyonu açısından plasebo grubu ile aşı grubu arasında fark olmadığı (sırasıyla %5.4 ve %6.4) görülmüştür (Tablo 6).

HEMODİYALİZ HASTALARINDA AŞIDAN SONRAKİ 25 AYLIK DÖNEMDE
HBV NFEKSİYONU BULGULARI

ÇALIŞMA GRUBU		
VİRAL BULGU	PLASEBO ALANLAR SAYI (%)	AŞI ALANLAR SAYI (%)
HEPATİT-B	20 (3.3)	16 (3.1)
ALT YÜKSEKLİĞİ	24 (4.0)	24 (4.7)
HBsAg (+) OLAYLAR	30 (5.1)	31 (6.0)
TÜM OLAYLAR	31 (5.4)	34 (6.4)

Tablo 6 – Stevens ve ark. 1984

Plasebo ve aşı grupları arasında $p < 0.3$

Daha sonraki diğer kontrollü çalışmalarda da kronik hemodiyaliz hastalarının ancak %50-76'sının koruyucu düzeyde antikor geliştirebildiği, buna karşın 10 IU/lt 'nin üzerinde antikor yanıtı vermiş olanların HBV enfeksiyonuna karşı korundukları gösterilmiştir (57,58).

Rekombinant HBV aşısı ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmış (59) , 20 mcg rekombinant HBV aşısının kullanıldığı yeni bir çalışmada da hastaların ancak %56.8'inin antikor yanıtı verdiği bildirilmiştir (60).

Yapılan bu çalışmalarla kronik hemodiyaliz hastalarının normal kişilerden farklı olarak,HBV aşısına daha az oranda ve daha düşük düzeylerde antikor yanıtı verdikleri yeterince ortaya konmuştur (Tablo.7). Başlangıçtaki maksimal antikor yanıtının düşük olması titrenin de zaman içinde daha kısa sürede düşmesine ve bağışıklığın daha kısa sürmesine neden olmaktadır.

Bu nedenle Centers for Disease Control, kronik hemodiyaliz hastaları için yüksek doz aşı uygulanmasını (plazma kökenli aşı ile 40 mcg, rekombinant aşı ile 20 mcg) önermiştir (2).

Kronik hemodiyaliz hastalarının aşuya karşı yanıtlarını arttırmak için halen çeşitli yöntemler denenmektedir.Bunlar arasında yüksek doz aşı kullanılması,aşı sayısının artırılması,hücre sel bağışıklık mekanizmasını aktive edecek bazı maddelerin aşı ile birlikte verilmesi gibi uygulamalar sayılabilir.

**KRONİK DİYALİZ HASTALARINDA
ÇEŞİTLİ ÇALIŞMALARIN YANITLILIK ORANLARI**

ARAŞTIRICILAR	HASTA SAYISI	YANITLILIK SAYI	%
BENHAUMO	68	31	46
BERGERET	50	29	58
BRENE	61	50	80
CROSNIER	43	26	60
DESMYSTER	46	29	61
GOUDEAU	231	129	56

Tablo 7.

Desmyter ve ark. sağlıklı kişilere 3, kronik hemodiyaliz hastalarına 4 doz aşı uyguladıkları karşılaştırmalı çalışmalarında, sağlıklı kişilerin %100'ünde, kronik hemodiyaliz hastalarının ise - diğer çalışmalardakinden daha yüksek olarak - %88'inde koruyucu antikor titresinin geliştiğini göstermişlerdir (61). Diğer çalışmalarda da benzer olarak, 3. (son) dozdan 1-3 ay sonra verilen 4. bir ek doz ile yanıtılığın artırılabilceği bildirilmiştir (64) (Tablo.8).

**SERONEGATIF KRONİK DİYALİZ HASTALARINDA
3 DOZ VE 4 DOZ ASININ ETKİNLİĞİ**

ASI PROG.	YANITLILIK (%)	ANTİKOR TİTRESİ (IU/lt) (ort.)			
		6.AY	15.AY	21.AY	27.AY
3 x 5 mcg	% 45.6	60	144	233	142
4 x 5 mcg	% 69.4	268	525	48	55

TABLO 8. Benhaumo ve ark.1984

Lelie ve ark. ise sağlıklı kişilere uyguladıkları dozun 9 katını verdikleri kronik hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kişilerdekine yakın oranda antikor yanıtı ve düzeyi elde etmişlerdir (62).

Daha önce uygulanan HBV aşısına karşı yanıtız kalan kronik hemodiyaliz hastaları da Meuer ve ark.tarafından interleukin-2 ile birlikte yeniden aşılanmışlardır (63). Daha önceden yanıtız olan 10 hastadan 6'sı bu uygulama ile yeterli antikor geliştirebilmiştir.

Yine hücreyel bağışıklığı aktive ederek, aşıya karşı yanıtı artırmak amacıyla aşı ile birlikte alfa-interferon ve timopentin (67) gibi immun mediatörlerin kullanıldığı çalışmalar yapılmış, özellikle daha önceden yanıtız olan hastaların %50-80 kadarında uygun yanıt alınabilmiştir.



MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamıza Marmara Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik hemodiyaliz tedavisi altında olan 10'erkek, 7'si kadın toplam 17 hasta alındı. Hastaların yaşları 18 ile 63 arasında değişmekteydi (Ortalama 40.0). Hemodiyaliz tedavisinde oldukları süre 6 ay ile 69 ay arasında olup ortalama 22.0 ay idi. Böbrek yetmezliği nedeni olarak; 10 hastada kronik glomerulonefrit, 2 hastada kronik pyelonefrit, 2 hastada diabetik nefropati, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada postpartum nefropati ve 1 hastada da FMF'e sekonder renal amiloidosis tanıları mevcuttu (Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastalardan 15'i daha önceden hepatit aşısıyla aşılanmış olmalarına karşın hiç antikor oluşturmamışlar ve hepatit-B aşısına karşı yanıtız kabul edilmişlerdi. (Bu hastalara 2 ile 4 doz - ortalama 3 doz - 0,1 ve 2.aylarda IM olarak 20 mcg rekombinant HBV aşısı (Engerix-B, Lot ENG 119 A4, Smith Kline Biologicals, Belgium) uygulanmıştı). Bu hastalarda en son aşı enjeksiyonundan sonra en az 6 ay süre geçmiş idi. Çalışma başladıktan sonra kronik hemodiyaliz programına alınan 2 hasta (no.009 ve 014) doğrudan çalışma protokolü kapsamında aşılandı ve buna göre değerlendirildi.

Tüm hastalara çalışma öncesi ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Hemogram, sodyum, potasyum, ürik asid, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, ALT, AST, alkalen fosfataz, total ve direkt bilirubin değerleri ölçüldü. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe serolojisi çalışıldı.

Çalışmaya alınan 17 hastanın ALT, AST değerleri normal sınırlar içinde idi ve hepatit serolojik markerları (-) idi.

HASTA NO	CİNS.	YAŞ	HEMADİYALİZ SÜRESİ	KRONİK BÖBREK YETM.ETYO.	ÖNCEKİ HBV AŞISI DOZ SAYISI
001	K	55	69	Polikistik Böbrek H.	4
002	E	26	47	Kronik Glomerulonefrit	4
003	E	56	30	Diabetik Nefropati	3
004	E	27	29	Kronik Glomerulonefrit	3
005	K	39	59	Postpartum Nefropati	4
006	E	33	30	Kronik Glomerulonefrit	4
007	E	27	10	FMF,Amiloidosis	3
008	K	32	10	Kronik Glomerulonefrit	3
009	E	21	8	Kronik Glomerulonefrit	-
010	E	59	18	Kronik Glomerulonefrit	3
011	E	41	10	Kronik Glomerulonefrit	2
012	K	63	8	Kronik Pyelonefrit	3
013	K	41	12	Kronik Glomerulonefrit	3
014	E	41	10	Diabetik Nefropati	-
015	K	39	10	Kronik Pyelonefrit	2
016	K	18	6	Kronik Glomerulonefrit	2
017	E	62	8	Kronik Glomerulonefrit	2

Tablo 9 - Çalışmaya Alınan Hastalar

HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc serolojisi ELISA kitleleriyle (Auszyme, Corzyme ve Ausab, EIA, Abbot laboratories, Illinois, ABD) çalışıldı.

Kullanılan aşı 20 mcg HBs antijenini; S ve Pre-S1 ve Pre-S2 proteinleri şeklinde içeren, maksimum 1.25 mg alüminyum ve 0.10 mg formaldeid taşıyan, 0.5 ml hacminde rekombinant DNA kökenli aşı idi (GenHevac B Pasteur, Pasteur Vaccines).

Hastalara 15'er gün aralarla 0,2,4 ve 6.haftalarda intradermal 20 mcg aşı uygulandı. İntradermal inokülasyon enjeksiyon yerinde küçük bir vezikül oluştuğu görülerek değerlendirildi.

Her aşı dozu öncesinde ve daha sonra 16. ve 24. haftalarda (4. ve 6. ay) kan alınarak HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe serolojisi incelendi. Bunun dışında tüm hastaların 4 haftada bir, hemogram, ALT ve AST değerleri izlendi.

Hastalar, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon ve subjektif yakınmaları açısından her vizitte değerlendirildiler.

Anti-HBs düzeyleri IU/lt olarak ölçüldü, ve 10 IU/lt'nin üzerindeki antikor düzeyi koruyucu antikor yanıtı olarak kabul edildi (33,50).

Daha önce aşılanmış olan 15 hastanın yanıtı zayıf geriyeye dönük kontrol olarak kullanıldı. 2'şer hafta ara ile ölçülen ve bir önceki aşı dozunu izleyen ardışık antikor düzeyleri Wilcoxon'un Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

I.YAN ETKİLER:

17 hastaya 4'er dozdan toplam 68 doz intradermal 20 mcg aşı uygulandı. Hiçbir hastada enjeksiyona bağlı önemli bir reaksiyon görülmedi. 4 hasta kısa süreli ve kendiliğinden geçen hafif kaşıntıdan yakındı. Enjeksiyon sırasında enjeksiyon yerindeki kısa süreli ağrı dışında daha sonraki saat ve günlerde ağrıdan ya da hareket kısıtlılığından yakınan hasta olmadı. Enjeksiyon yerinde lokal ağrıdan yakınan hasta olmadı. Genel olarak ID enjeksiyona hastaların toleransı oldukça iyi idi.

II.ANTİKOR YANITI:

Çalışmada 17 hastadan 13'ü (%76.4) yeterli antikor yanıtı geliştirdi (>10 IU/lt), 4 hasta ise yanıtız kaldı. Daha önceki aşılama programında yanıtız kalmış olan 15 hastadan 12'si bu çalışmadaki aşılama yöntemi ile yeterli yanıt geliştirerek bağışıklık kazandı, 3'ü yine yanıtız kaldı. Daha önce aşılanmamış ve kronik hemodiyaliz programına yeni kabul edilmiş 2 hastadan 1'i aşıya yanıt verdi (no.009), diğeri ise yanıtız kaldı (no.014) (Tablo.10).

	YETERLİ YANITI	ANTİKOR (10 IU,lt<)
	(+)	(-)
DAHA ÖNCE AŞILANMIŞ OLANLAR	12	3
DAHA ÖNCE AŞILANMAMIŞ OLANLAR	1	1
TOPLAM	13	4

Tablo 10 – İntadermal Sık Aralıklı Aşılama İle Geliştirilen Yanıtlar.

Yanıt veren hastalarda koruyucu düzeyde antikor titresi 10 hastada (%76.9) 4. haftada (2.aşıdan 15 gün, ilk aşıdan 30 gün sonra) diğer 3 hastada ise (%23) 6. haftada (3.aşıdan 15 gün, ilk aşıdan 45 gün sonra) ortaya çıktı.

III.ANTİKOR DÜZEYİ:

2.haftada (ilk dozdan 15 gün sonra) 17 hastada ölçülen antikor titresi ortalaması 5.46 ± 2.9 IU/lt, çalışma sonunda yeterli antikor yanıtı veren 13 hastada $5.46+2.9$ IU/lt idi. 15 gün içinde hiç bir hastanın koruyucu düzeyde antikora sahip olmadığı ve maksimum titrenin bir hastada (004) 9 IU/lt'ye ulaştığı görüldü.

4.haftada (2. dozdan 15 gün sonraki) antikor titresi tüm hastalarda ortalama 20.38 ± 11.8 IU/lt, çalışma sonunda yeterli yanıt verdiği görülen 13 hastada $20.38 + 11.18$ IU/lt idi. 4.haftada 9 hastanın antikor yanıtının (no.001,002,003,004,005,006,008,010,011) 10 IU/lt'nin üzerinde olduğu, 1 hastada (007) 10 IU/lt'ye eşit olduğu ve 7 hastada ise henüz 10 IU/lt'nin altında bulunduğu görüldü.

6.haftada (3.dozdan 15 gün sonraki) antikor titresi ise tüm hastalarda ortalama 297.92 ± 141.0 IU/lt, yeterli yanıt vermiş olan 13 hastada $297.92 + 141.0$ IU/lt idi. 4.haftada,antikor titresi 10 IU/lt'nin altında olan 7 hastadan 2'sinin 6.haftada 10 IU/lt'nin üzerinde antikor oluşturduğu (no.009, 012) görüldü.

8.hafta (4.aşıdan 15 gün sonraki) antikor titresi ortalaması ise yine tüm hastalarda 345.23 ± 154.7 IU/lt, yeterli yanıt veren 13 hastada 345.23 ± 154.7 IU/lt bulundu. 6.haftada antikor düzeyi 10 IU/lt'nin altında olan 5 hastadan 1'inin daha 8.haftada 10 IU/lt'nin üzerinde antikor yanıtı verdiği (no.013) görüldü. Daha sonraki izlemde, kalan 4 hastanın yeterli antikor titresine ulaşmadıkları ve yanıtız kaldıkları saptandı.

Yeterli antikor yanıtı veren 13 hastanın 4. ayda ve 6. aydaki antikor titresi ortalaması sırasıyla 355.2 ± 161.4 IU/lt ve 252.0 ± 130.4 IU/lt idi.

Hastaların aşı programı ve sonrasındaki antikor düzeyleri (Şekil 8,9) ve (Tablo 11) de gösterilmiştir.

Wilcoxon'un Eşleştirilmiş İki Örnek Testi'ne göre antikor titrelerindeki yükselme ivmesi 4. hafta ile 6. hafta arasında ve 6.hafta ile 8.hafta arasında anlamlı bulundu. 4.hafta – 6.hafta T hesap = 6, T tablo = 35, $p < 0.00001$, ve 6.hafta– 8.hafta T hesap = 14, T tablo 23, $p < 0.01$ idi. 8.hafta – 16.hafta (4.ay) arasındaki yükselme anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

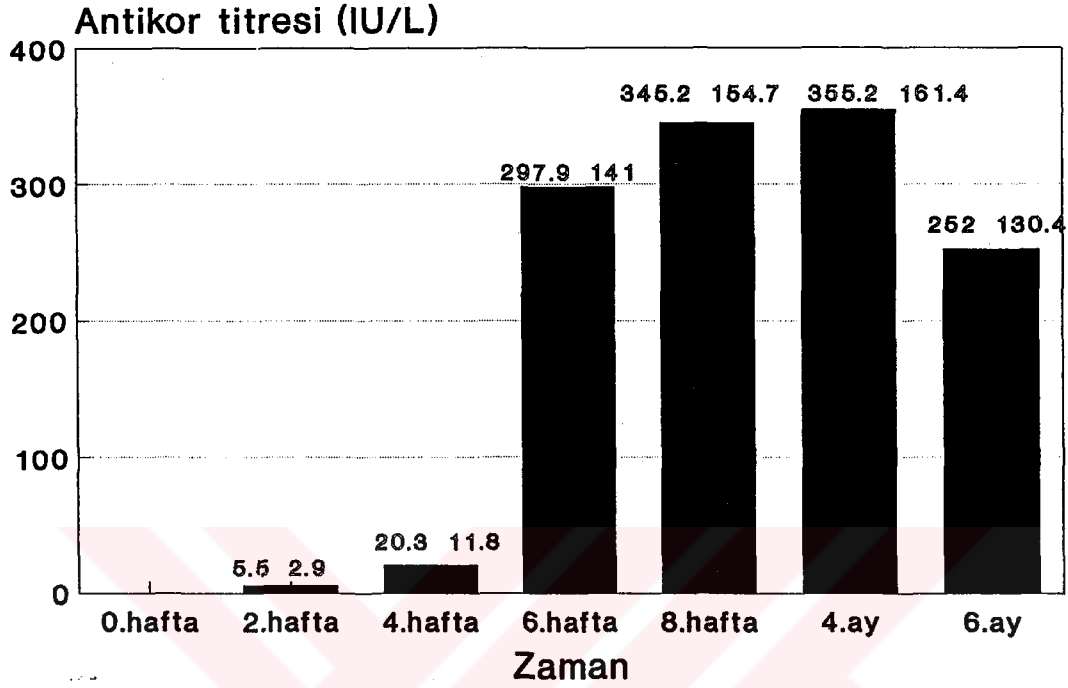
A N T İ K O R Y A N I T I (I U / l t)

HASTA NO.	2.HAFTA	4.HAFTA	6.HAFTA	8.HAFTA	4.AY	6.AY
001	7	36	160	240	260	120
002	4	20	400	510	520	360
003	8	34	260	160	178	104
004	9	46	432	500	512	340
005	7	22	380	382	383	290
006	1	18	400	440	442	392
007	7	10	400	484	490	400
008	1	14	364	384	400	310
009	3	9	386	500	520	372
010	7	20	128	130	132	100
011	7	20	412	460	468	320
012	5	8	144	160	164	140
013	7	8	7	140	146	68
ORTALAMA	5.46	20.38	297.92	345.23	355.2	252.0
	±	±	±	±	±	±
	2.9	11.8	141.0	154.7	161.4	130.4

Tablo : 11.

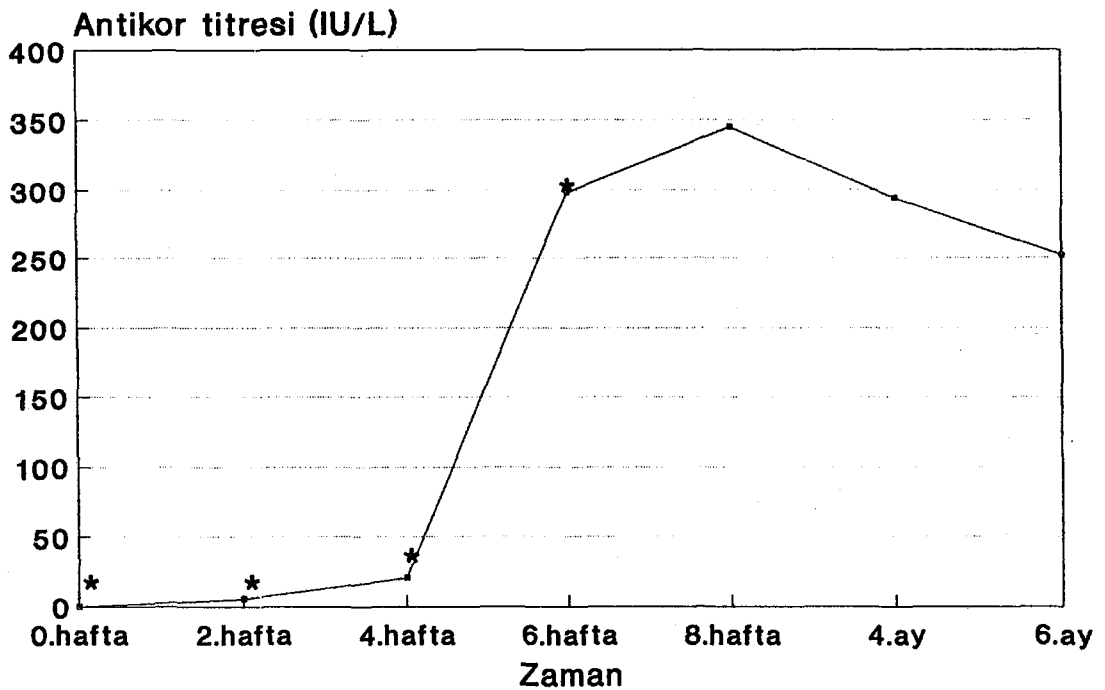
İntradermal sık aralıklı hepatit-B aşılmasına yanıt veren 13 hastada antikor düzeyleri
 4.hafta-6.hafta T hesap=6, T tablo=35, $p < 0.00001$
 6.hafta-8.hafta T hesap=14, T tablo=23, $p < 0.001$
 8.hafta-4.ay $p < 0.05$
 (Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi)

İNTRADERMAL SIK ARALIKLI AŞILAMA İLE ANTİKOR YANITI



Sekil 8.

İNTRADERMAL SIK ARALIKLI AŞILAMA İLE ANTİKOR YANITI



Sekil 9. (*:asi)

TARTIŞMA

Kronik hemodiyaliz hastalarının HBV aşlarına sağlıklı kişilerden daha düşük oranlarda yanıt verdiği iyi bilinmektedir (54–60) .

Hastanemiz hemodiyaliz ünitesindeki 51 hasta daha önceden 0,1 ve 2. aylarda aşılanmış bunlardan 15'i yanıtız kalmıştı (15/51:yanıtızlık oranı %29.4, yanıtılık oranı %70.6). Bu oranlar kronik hemodiyaliz hastalarının yukarıdaki çalışmalarda bildirilen yanıtılık oranları ile uyumludur. Bu 15 yanıtız hasta, ve daha sonradan katılan 2 yeni hasta çalışma grubumuzu oluşturmuştur.

17 hastaya uygulanmış olan intradermal sık aralıklı aşılama programı ile 13 hastada (%76.4) yeterli yanıt alınmıştır. Bu oran diğer çalışmalardaki oranlar ile uyumlu ise de, büyük çoğunluğu yanıtız kabul edilmiş olan hastalarda yanıtılığın bu düzeyde geliştirilebilmesi önemli görölmektedir. Gerçekten de daha önceden yanıtız olan 15 hastadan 12'si gibi yüksek bir oranında (%80) yeterli antikor yanıtı elde edilmiştir.

3 doz aşıdan sonra antikor geliştirmeyen kişiler aynı ya da farklı programla yeniden aşıldıklarında %50'sinden biraz fazlasında antikor yanıtı sağlanabileceği bir çalışmada belirtilmiş (51) ve "revaccination effect" olarak isimlendirilmiştir. Çalışmamızda ulaşılan yanıtılık oranı %80 olup sözkonusu orandan çok daha yüksektir ve olasılıkla yeniden aşılama etkisine bağlı değildir.

Daha önce de, HBV aşısına yanıtız olan bir grup sağlık personelinin 0,1 ve 3. aylarda ID aşılama sonucu yeterli antikor yanıtı geliştirdiği bildirilmiştir (68).Bu yanıtın yeniden aşılanmaya, ya da intradermal yapılan aşının bağışıklık mekanizmalarını daha kuvvetli uyarıp uyarmadığına bağlı olduğu bilinmemektedir.

Kronik hemodiyaliz hastalarında ise HBV aşısına yanıtıllığı arttırmak ve özellikle daha önceden yanıtızsız kalmış olanlarda antikor yapımını sağlamak amacıyla değişik çalışmalar yapılmıştır (62,63,65,67).

Bu çalışmalarda kazanılan yanıtıllığın %50-70 oranında olduğu bildirilmektedir. Ancak HBV aşısı ile birlikte alfa-interferon, interleukin-2 ve timopentin gibi sitokinlerin kullanıldığı bu çalışmalar henüz yaygın uygulanılabilirlikten kısmen uzak ve pahalıdır, ve belirli yan etki riski taşımaktadırlar. (örneğin interleukin-2 kronik hemodiyaliz hastalarında hipotansiyona kollapsa neden olabilmektedir.)

1991 yılında Nagafucki ve ark. aynı amaçla sık aralıklı intradermal aşılama uygulamışlar ve kronik hemodiyaliz hastalarında %94 oranında koruyucu antikor gelişimini sağlamışlardır (65). Bu oran kronik hemodiyaliz hastalarında şimdiye kadar bildirilmiş en yüksek yanıtıllık oranıdır.

Çalışmamızda dikkati çeken bir diğer nokta antikor yanıtının hızla gelişmesi ve koruyucu antikor düzeyine kısa sürede erişilmiş olmasıdır. Aşıya yanıt veren hastaların 10'nunda (%76.9) koruyucu antikor titresine 4.haftada ulaşılmış, 6.haftada ise yanıtıllı hastaların tümünde koruyucu antikor titresine saptanmıştır. Böylece en geç 1,5 ay gibi kısa bir süre içinde (%76.9'u ilk 4 haftada olmak üzere) HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık elde edilmiştir. İntradermal ve sık aralıklı uygulama ile antikor yanıtının kısa sürede oluşabileceğinden daha önce bazı çalışmalarda söz edilmiştir (39,40,65). Bu çalışmalardan biri hariç (65) , diğerleri sağlıklı kişileri içermektedir.

Nagafucki ve ark.'nın kronik hemodiyaliz hastalarını içeren çalışmalarında, HBeAg (+) materyalle perkütan teması olan 15 sağlık personeline de Hepatit-B immunglobulin ile birlikte sık aralıklı intedermal aşı uygulanmış, 3.1+1.1 aşı dozu ile bu hastaların antikor geliştirdikleri ve 1 yıllık izlemde de herhangi bir HBV enfeksiyonu bulguları olmadığı bildirilmiştir. Kronik hemodiyaliz hastalarının da yüksek risk grubunda oldukları ve HBV enfeksiyonunun özellikle hemodiyalizin ilk aylarında geliştiği göz önüne alınırsa erken koruyuculuğun bu hastalardaki önemi ortaya çıkmaktadır. Çalışmamız bu anlamda, kronik hemodiyaliz hastalarında ID uygulama ile kısa sürede koruyuculuğun sağlanabileceğini gösteren 2. çalışmadır.

Yanıt veren hastaların antikor titrelerindeki yükselme, 4.-6.haftalar ile 6.-8. haftalar arasında anlamlı bulunmuş, 8.-16.hafta arasında ise anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular 0., 2. ve 4. haftalarda uygulanan dozların immun yanıtta etkili olduklarını 6.haftada uygulanan 4. dozun ise immun yanıtı belirgin olarak arttırmadığını göstermektedir. Bu nedenle ardışık 3 doz aşının yeterli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda ulaşılmış olan ortalama antikor titresi 8.haftada 345.23 + 154.7 IU/lt'dir. Jilg ve ark. nın önerdiklerine göre hastalarımızda koruyucu antikor düzeyinin 1-2 yıl süreyle mevcut olması beklenmektedir (66). Jilg ve ark. antikor titresi 10-100 IU/lt olanlarda 6 ay sonra, 101-1000 IU/lt olanlarda 1-2 yıl sonra, 1001-10000 IU/lt olanlarda 2-4 yıl sonra, 10000 IU/lt < olanlarda ise 4-6 yıl sonra ek bir aşı dozunun gerektiğini belirtmektedir. Ancak kronik hemodiyaliz hastalarında antikor titrelerinin daha hızlı düştüğü de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda kronik hemodiyaliz hastalarındaki yanıtınlığın "yanıtlılığa dönüştürülmesi" nde sık aralıklı ID aşılamanın yanı sıra seçilen aşı materyalinin de etkili olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda kullanılan aşı HBsAg (S Bölgesi) dışında Pre-S2 ve Pre-S1 bölgesi polipeptidlerini de içermekteydi. Özellikle Pre-S2 bölgesinin daha immunojenik olması (22) ve hücrel bağışıklık mekanizmalarını aktive edebilmesi gibi özellikleri (23) kronik hemodiyaliz hastalarının immun yanıtlarını arttırmada rol oynamış olabilir. Kronik hemodiyaliz hastalarının özellikle hücrel bağışıklık mekanizmalarının bozuk olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda aşılar birlikte verilen İL-2 ve alfa-interferon gibi sitokinler hücrel bağışıklık yanıtını artırma amacını taşımaktadırlar. Benzer olarak Pre-S2 bölgesinde T-hücre proliferasyonu üzerindeki olumlu etkisi bu hastalarda potansiyel bir yarar nedeni olarak düşünülebilir.Pre-S2 antijenini de içeren aşılarla yapılan klinik çalışmalar antikor yanıtının daha erken geliştiğini ve daha yüksek olduğunu göstermektedir (75,76). Ancak çalışmamızdan bu yönde kesin bir sonuç çıkarmak olası değildir.

Çalışmamızdaki hastaların şimdiye kadarki ortalama 7 aylık izlemlerinde HBV enfeksiyonuna ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ulaşılan yüksek yanıtlılık oranının ve dolayısıyla uygulanan yeni aşılama yönteminin gerçek etkinliğini, hastaların uzun dönem izlemleri gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Towards the elimination of Hepatitis B: A guide to the implementation of national immunization programs in the developing world, WHO, International Task force on hepatitis B immunization, Yaounde, Cameroon, October 7-9 1991
2. Centers for Disease Control. Inactivated hepatitis B virus vaccine MMWR. 1982, 31:318.
3. Szmunness W, Harley EJ, Ikran H, et al. Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R eds. Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and prevention. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978:297.
4. Cakaloglu Y, Okten A, Yalcin S. Turkiye'de Hepatit B virusu Seroepidemiolojisi. Turkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi. 1990;1:49.
5. London WT, Blumberg BS. Comments on the role of epidemiology in the investigation of hepatitis B virus. Epidemiol Rev 1985;7:59.
6. Beasley RP, Lin CC, Ywang LY, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129.
7. Obata H, Hayashi N, Motoike Y. A prospective study of development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B virus infection. Int J Cancer 1980;25:741.
8. Tong MJ, Thursby M, Rakela J et al. Studies of maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology. 1981;80:999.
9. Grossman RA, Benenson MW, Scott RM et al. An epidemiologic study of hepatitis B virus in Bangkok, Thailand. Am J Epidemiol. 1975;101:144
10. Hillis WD, Hillis A, Bias WB et al. Association of hepatitis B surface antigenemia with HLA locus specificities. N Eng J Med. 296:1310
11. Stevens EC, Beasley RP. Lack of an autosomal recessive genetic influence in the vertical transmission of hepatitis B antigen. Nature. 1976;260:715.
12. Patterson MJ, Hourani MR, Mayor GH, et al. HLA antigens and hepatitis B virus. N Engl J Med 1977;297:1124.
13. Turner GC, Bruce White GB. SH antigen in hemodialysis-associated hepatitis. Lancet 1969;2:121.
14. Pattison GP, Maynard JA, Berquist KR, Hannah W RN. Serological and epidemiological studies of hepatitis B in hemodialysis units. Lancet 1973;2:172.
15. London WT, Drew JS, Lutsbader ED. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. Kidney Int 1977;12:51
16. Bruguera M, Vidal L, Sanchez-Tapias JM, et al. Incidence and features of liver disease in patients on chronic hemodialysis. J Clin Gastroenterol 1990;12:298.
17. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute or chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1989;321:1494
18. Van der Poel VL, Reesink HW, Lelie PN, et al. Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post transfusion hepatitis in the Netherlands. Lancet 1989;297.

19. Schiff E. The role of hepatitis C virus in liver disease. *J Gastroen Hepatol* 1991;1:29.
20. Brenner Bary M. *The Kidney*. 4th edition, vol. 2, 2440. Saunders Company. 1992.
21. Lander JJ, Giles JP, Purcell RH, et al. Viral hepatitis type B: Detection of antibody after primary infection. *N Engl J Med* 1973;285:303
22. Millich DR, Thortnton GB, Neurath RA, et al. Enhanced immunogenicity of the Pre-S region of hepatitis B surface antigen. *Science* 1985;228:1195.
23. Millich Dr, McNamara MK, McLachlan A. Distinct H-2 linked regulation of t-cell responses to the Pre-S and S regions of the same hepatitis B surface antigen polypeptide allows circumvention of nonresponsiveness to the S region. *Proc. Natl Acad Sci. USA* 1985,82:8168.
24. Neurath RA, Kent SB, Parker K, et al. Antibodies to a synthetic peptide from the Pre-S 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralising. *Vaccine* 1986;4:35.
25. Emini EA, Larson V, Eiberg J, et al. Protective effect of a synthetic peptide comprising the complete Pre-S2 region of the hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 1989;28:7.
26. Gerlich WH, Deepen R, Heermann KH, et al. Protective potential of hepatitis B virus antigens other than the S gene protein. *Vaccine* 1990;8:S63.
27. Machida A, Kishimoto S, Ohnuma H, et al. A polypeptide containing 55 amino residues coded by the Pre-S region of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid bears the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumins. *Gastroenterology* 1984,86:910.
28. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis type B: Studies on active immunization. *JAMA* 1971;217:41.
29. Report of an inter-agency group. Hepatitis B vaccine safety. *MMWR* 1982;31:465.
30. Stevens CE. No increased incidence of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1983;308:1163.
31. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a high risk population in the United States. *N Eng J Med* 1980;303:833.
32. Hollinger FB, Adam E, Zahradnik J, et al. Hepatitis B vaccine. Final progress report, covering July. *NIAID* 1983 Mar.
33. Francis DP, Hadler SG, Thompson SE, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: Report of the Centers for Disease Control multycenter efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982;97:362.
34. Dandalos E, Roumelioutou-Karayannis A, Richardson SC, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1985;17:57.
35. Miller K, Gibbs R, Mulligan MM, et al. Intradermal hepatitis vaccine: Immunogenicity and side effects in adults. *Lancet* 1983;2:1454.
36. Deinhardt F, Zachoval R, Jilg W, et al. Immune responses to active and passive-active vaccination against hepatitis B. *J Infect* 1983;7:21.
37. Papaevoungalou G, Roumelioutou-Karayannis A, Vissoulis C, et al. Immunogenicity of a five mcg dose of hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1985; 15:65.
38. Redfield R, Innis B, Scott R, et al. Clinical evaluation of low-dose intrdermally administered hepatitis B virus vaccine. *JAMA* 1985;224:3203.
39. Goldwater PN, Woodfield DG, Ramirez AM, et al. Intradermal, low dose, short course hepatitis B vaccination. *New Zel J Med* 1986;89:810.

40. Ayoola EA. Vaccination against hepatitis B in Nigerian children: Trials of reduced dose and intradermal vaccine. *J Trop Pediatr* 1985;31:253.
41. Greenfield C, Osidiana VO, Tukei PM, et al. Cheaper immunization against hepatitis B. *East Afr Med J* 1986;63:3.
42. Heijtkink RA, Breukers A, den Hartigh G, et al. Low dose intradermal vaccination against hepatitis B in mentally retarded patients. *Vaccine* 1988;6:59.
43. Ayoola EA, Atoba MA, Johnson AO. Intradermal vaccination against hepatitis B in an epidemic area (Nigeria): Two years results. *Arch Virol* 1986;91:291.
44. Soyletir G, Bahceci E, Akoglu E, et al. Clinical evaluation of low dose intradermally administered hepatitis B vaccine: A comparison of plasma derived and yeast-derived vaccines. *Vaccine* 1992;10:5(L,6):301.
45. Zuckerman A. Appraisal of intradermal immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1987;1:435.
46. King J, Taylor EM, Crow SD, et al. Comparison of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly. *Rev Infect Dis* 1990;12:1035.
47. Lancaster D, Elam S, Kaiser AB. Immunogenicity of the intradermal route of hepatitis B vaccination with the use of recombinant hepatitis B vaccine. *Am J Infect Control* 1989;17:126.
48. Bryan J, Sjogren M, Iqbal M, et al. Comparative trial of low-dose, intradermal, recombinant- and plasma-derived hepatitis B vaccines. *J Infect Dis* 1990;162:789.
49. Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W. Persistence of anti-HBs after intradermal inoculation of reduced dose of hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984;1:983.
50. Szmuness W, Stevens CE, Zang EA, et al. A controlled trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine: A final report. *Hepatology* 1981;1:377.
51. Stephen CH, Francis DP, Maynard JA, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209.
52. Gibas A, Watkins E, Hinkle C, et al. Long-term protective antibody after hepatitis B vaccination of healthy adults. In Zuckerman AJ (ed): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York, Alan R. Liss. 1988, p 998.
53. Troisi C, Hollinger B. Hepatitis B Vaccines. In Popper H. (ed): *Progress in liver Disease*, Saunders comp. 1990, p417.
54. Horowitz MM, Ershler W, McKinney P, et al. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: Efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 1988;108:185.
55. Stevens CE, Szmuness W, Goodman AI, et al. Hepatitis B vaccine: Immun responses in hemodialysis patients. *Lancet* 1980;2:1211
56. Stevens CE, Alter JA, Taylor P, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis; immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984;311:496.
57. de Graff PA, Dankert J, de Zeeuw D, et al. Immune response to two different hepatitis vaccines in hemodialysis patients: a 2-year followup. *Nephron* 1985;40:155.
58. Kohler H, Arnold W, Reschin G, et al. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 1984;25:124.
59. Jilg W, Schmidt M, Weinel B, et al. Immunogenicity of rekombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Hepatol* 1986;3:190.
60. Dumann H, Meuer S, Hermann K, et al. Hepatitis B vaccination and interleukin 2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;38:1164.

61. Desmyter J, Colaert J, Groote G, et al. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in hemodialysis patients and dialysis staff. *Lancet* 1983;2:1323.
62. Lelie PN, Reesink HW, de Jong-van Manen ST, et al. Immune responses to a heat-inactivated hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis. Enhancement of the response by increasing the dose of hepatitis B surface antigen from 3 to 27 mcg. *Arch Intern Med* 1985;145:305.
63. Meuer SC, Dumann H, Meyer Zum Buschenfelde KH, et al. Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient nonresponders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989;1:15.
64. Benhamou E, Courouce AM, Junger P, et al. Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunisation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984;21:143.
65. Nagafuchi S, Kashiwagi S, Okada K, et al. Reversal of nonresponders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in Japanese Medical personnel. *JAMA* 1991;265:2679.
66. Jilg W, Schmidt M, Deinhart F. Hepatitis B vaccination: How long does protection last? *Lancet* 1984;1:458.
67. Donati D, Gastaldi L. Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1988;50:133.
68. Nagafuchi S, Kashiwagi S. Reversal by intradermal hepatitis B vaccination of unresponsiveness to HBsAg. *Lancet* 1987;2:1522.
69. Hollinger FB, Troisi CL, Pepe PE. Anti-HBs response to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 1986;153:156.
70. Zagac BA, West DJ, McAleer WJ, et al. Overview of clinical studies with hepatitis-B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect Dis* 1986;13:(A):39.
71. Francis DP, Feorino PM, McDougal S, et al. The safety of the hepatitis-B vaccine: Inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture.
72. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis-B vaccine from recombinant yeast. *Nature*;307:178.
73. Hollinger FB. Hepatitis-B vaccines -to switch or not to switch? *JAMA* 1987;257:2634.
74. Coursaget P, Adamowicz P, Bourdil C, et al. Anti-PreS2 antibodies in natural hepatitis-B virus infection and after immunisation. *Vaccine* 1988;6:357.
75. Tron F, Degos F, Brechot C, et al. Randomized dose range study of a recombinant hepatitis-B vaccine produced in mammalian cells and containing the S and Pre-S2 sequences. *J Infect Dis* 1989;160:199.
76. Soulie JC, Devillier P, Santarelli J, et al. Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis-B vaccine containing the S and Pre-S2 antigens. *Vaccine* 1991;9:545.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi