

ADANA BAYINDIRLIK VE İSKAN MÜDÜRLÜĞÜ ÇALIŞANLARININ VE AİLELERİNİN HEPATİT B TAŞIYICILIĞI VE TAKİBİ İLE HEPATİT B AŞILARINA KARŞI İMMÜN CEVABIN PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dr. Atiye FEDAKAR*, Op. Dr. Ali FEDAKAR**

* Kocaeli Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

** Kocaeli SSK Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi

Özet

Hepatit B virüs enfeksiyonu dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın enfeksiyon hastalıklarından biridir. Akut, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanserin en önemli sebebidir. Bu çalışmada Adana Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü çalışanları, eş ve çocukları olmak üzere toplam 153 kişinin hepatit B virüs taşıyıcılığı ve takibi ile hepatit B virüs aşılara karşı immün cevabın prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılan 153 kişiden antiHBs(-) olan 124 kişi aşılama programına alındı. 3.doz aşılama sonunda %96'sında yeterli antikor cevabı oluştu. Çalışmaya katılan toplam 49 ailenin 14'ünde aile içi bulaş saptandı. Bunlardan 6 olgu HbsAg taşıyıcısıydı. Taşıyıcıların takibinde 1 hasta fulminan hepatit nedeniyle ex oldu. Bir hastada kronik aktif hepatit, 2 hastada ise kronik persistant hepatit gelişti.

Anahtar kelimeler: Hepatit B taşıyıcılığı, Aşı, İmmün cevap.

Summary

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most common contagious disease in our country and all over the world. Acute and chronic hepatitis are significant causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study , totally 153 people working in Ministry of public work in Adana, also their partners and children were tested for HBV markers , they are followed up and their immunologic response to hepatitis vaccines are investigated prospectively. The serum samples of 124 people were determined as AntiHBs negative, i.e; they were planned to vaccinate. As three vaccination dose programme completed, %96 of people were immunized. Fourteen of 49 family tested in this study were infected from other family members and six of them were HBs Ag (+) carrier. One of the carriers died because of fulminant hepatitis. Chonic active hepatitis and chronic persistent hepatitis developed in one patient and two patient , respectively.

Key words: HBsAg carriage , Vaccine , İmmun response

Giriş

Tüm dünyada akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedeni hepatit B virüs enfeksiyonudur. Ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte HBsAg prevalansı % 4-10, AntiHBs prevalansı %20.6-%52.3 arasında bildirilmektedir. Ülkemizde nüfusun %4-10'u (3-5 milyon) hepatit B virüs taşıyıcısıdır (1,2). Dünyada ise hepatit B virüs taşıyıcılarının 350 milyon civarında olduğu kabul edilmektedir (1). HBV dünyadaki primer hepatosellüler karsinom (PHC) olgularının %80'inden sorumlu olup HBV taşıyıcılarında rastlanma sıklığının 200-400 kat daha

fazla olduğu gösterilmiştir (3). Erişkin dönemde geçirilen HBV enfeksiyonlarının %5-10'u kronikleşebilmekte, kronikleşen olguların %15-20'sinde siroz, bunların bir bölümünde de PHC gelişme riski vardır. HBV ile infekte olguların %1 inde ise fulminan hepatit gelişebilmektedir (4,5,6,).

HBV'nin bulaşma yolları parenteral, perinatal, horizontal , seksüel, olmak üzere dört ana grupta toplanır (7). Hepatit B bulaşımında en büyük etken HBV taşıyıcılarıdır. Hepatit B enfeksiyonlarından korunmada en etkin yol aşılama değildir. Sadece risk gruplarını aşılamanın HBV enfeksiyonunun genel insidansı üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Yine, erişkinlerin aşılama programlarının da belirgin bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prevalansın %8 üzerinde olduğu ülkelerde 1994'den itibaren, geri kalan ülkelerde de 1997'den itibaren bütün yenidoğanların aşılmasını önermektedir (22). Ülkemizde hepatit B aşısı 1998 Haziran ayından itibaren rutin aşılar arasına girmiştir. Ülkemizde yenidoğana uygulanan aşı şeması 0,1 ve 6. aylardadır (25). Risk grupları başta olmak üzere toplumun her kesimi hastalığın kontrolü açısından aşılanmalıdır (23).

Bu çalışmada Adana Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü Kurum Tabipliğine başvuran toplam 153 kişinin HBsAg yönünden taranması ve HBV taşıyıcılarında prospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç Yöntem:

Adana Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü çalışanlarının eş ve çocuklarında HBsAg ve antiHBs Ab'ları Biyomerieux ticari kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile Adana Hıfzısıhha Laboratuvarında araştırıldı. Çalışma 1997 Kasım 1998 Ağustos arasında yapıldı. Seronegatif olguların aşılama amacıyla 20mg hepatit aşısı (Engerix, Hepavax gibi) 0,1,6 aylarda deltoid kas içine uygulandı. Aşılamadan bir ay sonra antiHBs titrelerine bakılarak koruyuculuğun oluşup oluşmadığı araştırıldı. Hepatit B taşıyıcılarının ayrıca PCR yöntemi ile HBV DNA düzeylerine ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Hastaların PCR tetkikleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Taşıyıcı olup karaciğer fonksiyonları yüksek olan 4 hastaya karaciğer biyopsisi uygulandı.

Bulgular:

Çalışmaya katılan hastaların 41'i kadın, 51'i erkek ,61'i çocuk olmak üzere 49 aileden toplam 153 kişi olup, yaşları 2-50 arasında değişmekteydi (ort.25.9±12.81). Hastaların hepatit markerlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 1 ve Grafik 1'de gösterilmiştir. Bunlardan HBsAg ve antiHBs (-) olan toplam 124 kişiye 0,1,6 aşı şeması uygulandı. Üç doz aşılama sonucu 4 hastada yeterli antikor titreleri oluşmadı (<10IU/L). Bu hastalar tekrar aşılandı.

Aşılamaya alınan 124 kişinin %96'sında yeterli antikor cevabı olduğu gözlemlendi. Biri çocuk ve 2 yetişkin erkek olguda dördüncü dozda (%2.4), bir erkek hastada da beşinci doz (%0.8) aşı sonunda yeterli antikor titreleri oluştu. (Tablo2, Grafik 2)

Çalışmadaki toplam 49 ailenin 14'ünde aile içi bulaş saptandı. Ondört ailede (%3.92) 6 olgu HBsAg taşıyıcısıydı (%10). Taşıyıcıların karaciğer fonksiyon testleri ve PCR ile HBV DNA'larına bakıldı. HBV DNA(+) olan iki hastanın takibinde bir hastada fulminan hepatit (%0.6) diğer hastada kronik aktif hepatit (%0.6) gelişti.

Fulminan hepatitli hasta kısa sürede karaciğer yetmezliğine bağlı olarak exitus oldu. Yine taşıyıcılardan iki hastada karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olması (SGPT= 70-75İÜ, SGPT= 78-80 İÜ) nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda kronik persistan hepatit tanısı kondu. İki hastaya 6 ay süre ile interferon tedavisi uygulandı. Aile içi bulaş saptanan 6 hastanın üçü aynı aileye mensuptu diğer taşıyıcıların üçünde eş veya çocuklarının birinde antiHBs(+)'di. HBsAg (+) olup eş ve çocuklarının HBs Ag(-) antiHBs(-) olgular aşılama programına alındılar.

Tartışma

Hepatit B son yıllarda başta DSÖ olmak üzere tüm dünyanın en az AIDS kadar önemsemediği ve yakın gelecekte dünyadan eradike edilmesi planlanan hastalıkların başında gelmektedir. Hepatit B maalesef uzun yıllar çok fazla önemsenmemiş, aşısı piyasaya çıkmalı (1982) uzun süre geçmesine rağmen aktif profilaksi ve diğer mücadele metodları dünya çapında ele alınmamıştır (24). Ülkemiz Hepatit B virüs taşıyıcılık oranı ile orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Akdeniz çevresindeki ülkelerde taşıyıcı annelerde bir hepatit markeri olan HBeAg pozitifliğinin düşük olması nedeniyle anneden bebeğe geçiş nadirdir. Türkiye de bu ülkeler içinde yer almaktadır. Hastalıktan en etkin korunma aşılama ile gerçekleşmektedir (25). Maliyeti yüksek olmakla birlikte HBV komplikasyonlarının tedavisi masrafları hesaplandığında aşılamanın daha üstün olduğu görülmektedir (23).

Bu çalışmada %96 serokonversiyon oranı hepatit B aşılarının oldukça yüksek düzeyde immünojen olduğunu göstermektedir. Bu çalışmamızdaki sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Leblebicioğlu ve ark (8) 0,1,2 ve 12 aylarda aşı uygulamasıyla %90.9 oranda serokonversiyon sağlandığını bildirmektedir. Turunç ve ark (9) tarafından yapılan çalışmada 0,1 ve 6 aylarda aşı uygulanımı ile serokonversiyon oranı %98.7 olarak bulunmuşlardır. Hepatit B aşısı olanların %5-10'unda koruyucu antikor oluşmamaktadır (10). Aşıya yanıt vermeyen normal erişkinlerin bir bölümünde, özellikle endemik bölgelerde, düşük düzeyde HBV enfeksiyonu (immünolojik olarak gösterilemez) sorumludur (22). Normal bireyler arasında yanıtızlıktan sorumlu öteki faktörler ise sigara içme, ileri yaş, şişmanlık, erkek cinsiyet HIV taşıyıcılığı, hemodiyaliz hastası olma gibi immün süpresyona neden olan durumlar ve aşının uygunsuz yere (deltoid dışı bir kasa) yapılması olarak bildirilmiştir. Yine birçok araştırma genetik yapının da antikor cevapsızlığında etkili olduğunu göstermektedir (11-12). HLA DR3 ve HLA-B 8 antijenine sahip olanlarda aşıya yanıt yeterli olmamaktadır (13,14).

Çalışmamızda 0,1,6 aylarda üç doz aşı uygulanmıştır. Dört hastada %3.2 oranında serokonversiyon gelişmemiştir. Bu hastalardan üçünde dördüncü dozdan sonra (%2.4) bir hastada (%0.8) beşinci doz aşı rapelinden sonra yeterli serokonversiyon cevabı oluşmuştur. Bizim çalışmamızda aşı sonrası antikor yanıtı oluşmayan 4 hastanın 3'ü erkek olup bunlardan 2'si ileri yaşta idi. (ort.44)

Çalışmamızda HBsAg pozitifliğinin çocukluk döneminde %0.65 oranında toplum ortalamasından daha düşük olarak bulundu. Kadınlarda erkek hastalara göre daha az HBsAg pozitifliği saptandı (sırasıyla %1.96, %7.19). Bağışıklık oluşturma bakımından kıyaslırsak kadınlarda (%5.23) erkeklerden (%3.27) daha etkin şekilde oluştu. Salih Hoşoğlu ve ark (26) yaptığı bir çalışmada kadınlarda aşılama sonucu gelişen geometrik ortalamasının antikor titresi (GOAT) 296 IU/I, erkeklerde 215 IU/I olarak bulunup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Benzer bazı çalışmalarda kadınlarda antikor cevabının daha iyi olduğunu gösterilmiştir (15).

HBV'nin aile içinde bulaşması yetersiz sağlık koşulları, yakın temas, kalabalık ortamda yaşama, eğitim düzeyinde düşüklük, aynı tıraş bıçağını veya diş fırçasının kullanımı gibi birçok faktörle gerçekleşmektedir (16,17,18,19). Genellikle kabul edilen görüş horizontal geçişin seksüel ve parenteral geçişe göre daha zor olduğu ve daha uzun bir temas gerekmesine rağmen (16,21) ülkemizde HBV'nin bulaşmasında daha çok horizontal geçişin önemli olduğu gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda 49 aileden 14'ünde aile içi bulaş saptandı. Bu 14 aileden 6 olgu HBsAg taşıyıcısıydı. Çalışmamızda vakaların eşleri ile diğer aile bireyleri arasında fark saptanmaması seksüel bulaşmanın etkin olmadığını göstermiştir.

Sadece risk gruplarını aşılamanın HBV enfeksiyonunun genel insidansı üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Yine erişkinlerin aşılama programlarının da belirgin bir etkisi olmamaktadır. Bu nedenlerle DSÖ prevalansın %8 üzerinde olduğu ülkelerde 1994'den itibaren, geri kalan ülkelerde de 1997'den itibaren bütün yeni doğanların aşılmasını önermektedir (22). Ülkemizde ise yaklaşık 2 yıldır hepatit B aşısı rutin aşılar arasında uygulanmaktadır (25).

Sonuç olarak toplumun her kesimi aşılanmalıdır. Aşılama programına başlamadan önce HBsAg, AntiHBs' ye bakılarak taşıyıcı ve bağışık hastalar tespit edilmeli. Hasta antiHBs pozitif ise gereksiz aşı yapılmamalı, HBs Ag(+) ise yakın takibe alınmalı kendisi ve ailesi geniş bir şekilde bilgilendirilmelidir. Taşıyıcıların aile bireylerinin hepatit markerlerinin bakılması ve gerekiyorsa

mutlaka aşılama programına alınması gerekir. Aşılama programı biten hastanın 1 ay sonra AntiHBs titresine bakılarak yeterli serokonversiyon oluşturup oluşturmadığı araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi –Viral Hepatit 94 kitabı(Kılıçturgay K ed)s. 91-101,1994,Viral Hepatitle Savaşım Derneği,İstanbul.
2. Neyzi O.Cinsel yolla bulaşan hastalıklar .İstanbul 1997, s.103-108.
3. Alter MJ, Mast EE.The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin .Nort Am,1994,23:437-457.
4. Yenen OŞ:Hepatit B,"AW Topçu, G Söyletir,M Doğanay(editörler 20)), enfeksiyon hastalıkları"kitabında s.664, 1996 Nobel Tıp kitabevleri LTd Şti. İstanbul.
5. Ökten A.B tip viral hepatit (Klinik gidiş ve tedavi) Viral Hepatit 94 kitabı (Kılıçturgay K ed) s.107-118,1994,Viral Hepatitle Savaşım Derneği,İstanbul.
6. Sherlock S.Diseases of liver and biliary system .6 th ed. Oxford:Blackweel Sci Publ 1981;244-264.
7. Balık İ:Dünyada ve Türkiye'de hepatit B epidemiyolojisi "K Kılıçturgay (ed) Viral Hepatit 94"kitabında, s 91-101,1994, Viral hepatit savaşım Derneği, İstanbul.
8. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Furtun F, Saniç A, Nas Y, Emirler N: Tıp Fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşılması. Mikrobiyol. Bült, 1995,29:284-289.
9. Turunç M, Çavuşlu Ş. Keskin ve ark: Rekombinant Hepatit B aşısı uygulamasına yanıtların prospektif değerlendirilmesi. Klinik dergi. 1994,7:89-92.
10. Hess G.Hingst V, Cseke J ,Bock H,Clemens R: Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination.Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992,11:334-340.
11. Del Canho R, De Vries RRP, Schalm SW, Human leucocyte antigens (HLA) in neonates with inadequate response to hepatitis B vaccination. Vaccine, 1993,11:983.
12. Oates BC, Sidebottom AJ, Maxwell SRJ: Efficacy of hepatitis B vaccination: knowledge among clinical medical students.Brit Med J, 1993,307:301.
13. Turunç M, Çavuşlu Ş, Keskin K ve ark: Rekombinant Hepatit Başı uygulamasına yanıtların prospektif değerlendirilmesi. Klinik derg, 1994, 7:89-92.
14. Delconto R, De Vries RRP, Scholm SW: Human leucocyte antigen (HLA) in neonates with inadequate response for to hepatitis B vaccination. Vaccine, 1993: 983-988.
15. Catteral AP, Murray–Lyon IM: Strategies for hepatitis B immunisation. Gut, 1992, 33:576-579.
16. Palabıyıkıoğlu İ, Kocagül A, Öztürk Durmaz N, Acar N, Erbaş O: Hepatit B virüsünün aile içi geçişi. Gastroenteroloji, 1994, 5(4): 603-606.
17. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S ,Bodur S, Çetin ET: HBs Ag taşıyıcılarının aile üyelerinde hepatit B virüsü enfeksiyonunun sıklığı.: VIII. Türk Gastroenteroloji Kongresi.s:95.24-28 Ekim 1989. Samsun.
18. İşler M, Akın D, Ertem S, Tekeşin O, Bodur Y: Hepatit B virüsü enfeksiyonunun aile içi geçişinin araştırılması. Türk Gastroenterolojis Dergisi (Türk j Gastroenterol) 1995, 6:9-12.
19. Özkan M, Yıldız I, Çorbacıoğlu D: Bir çocuk yuvasında hepatit B göstergeleri sıklığı .Haydarpaşa Numune Hast. Tıp Derg.1994,34:15-7.
21. Davis LG, Weber DJ, Stanley ML: Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1989.22:889-93.
22. AW Topçu, G Söyletir, M Doğanay (editörler), İnfeksiyon hastalıkları kitabında s.688,1995 Nobel Tıp kitabevleri LTd Şti. İstanbul.
23. Efferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient? A review

- of world literature. Health Econ 1994,3:25-37.
24. Balık İ. www.İnfeksiyon.org.Hepatit B ve medya.
 25. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hepatit B Hk.4.06.98 tarih B 100TSH011000S sayılı yazısı.
 26. Hoşoğlu S, Ayaz C, Özen A, Kökođlu ÖF, Geyik MF: Hepatit B aşısında antikor cevabını etkileyen faktörler. Viral Hepatit Derg 1997(1):38-41.