

Sağlık personeli ve toplumda hepatit B virüsüne karşı oluşan doğal bağışıklık ve immünizasyonla gelişen antikor düzeylerinin araştırılması

Evolution of HBV Antibodies Evoked by Immunization And Infection Among Health Employee and Population

Tekin Karşlıgil¹, Oktay Uygur¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Bu çalışmada iki farklı grupta Hepatit B belirleyicileri (HBs Ag ve Anti HBs) araştırılmıştır. Hepatit B virusuna karşı, sağlık personeli ve genel popülasyonda oluşan doğal bağışıklık belirlenmiş, immünizasyon sonucu oluşan bağışıklık takip edilerek doğal bağışıklık ile karşılaştırılmıştır. Ocak 1998- Ocak 2000 tarihleri arasında, sağlık personeli (n:148) ve genel popülasyonda (n:100) olmak üzere toplam 248 kişinin hepatit B belirleyicileri olan hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag) ve Anti HBs antikorları ELISA yöntemi ile (Bioelisa, Biokit, İspanya) çalışılmıştır. Her iki belirleyicisi de negatif olan 96 kişi 1., 2. ve 6. aylarda aşılanmış (GenHevac B, Pasteur), bu aşılamalardan birer ay sonra Anti HBs düzeyleri incelenmiştir. Sağlık personelinde yapılan çalışmada 148 kişinin 52'sinde Anti HBs (%35.14), sekizinde (%5.41) HBs Ag, normal popülasyonda ise 100 kişiden 26'sında (%26) Anti HBs, beşinde (%5) ise HBs Ag pozitif saptanmıştır. Her iki gruptan da HBs Ag ve Anti HBs antikorları negatif 48'er kişinin yapılan birinci aşılama sonrası Anti HBs titre artışına rastlanmamış, ikinci dozdan bir ay sonra sağlık personelinde üç, normal popülasyonda bir kişinin Anti HBs düzeyi yükselmiştir. Üçüncü aşı sonrasında sağlık personelinde bir kişi haricinde diğer kişilerde anlamlı antikor artışı saptanmıştır. Toplumda, özellikle sağlık personelinde hepatit B virüsü ile karşılaşma riskinin yüksek oluşu, aşılanmanın önemini vurgulamaktadır. Aşının ilk iki dozunun immün cevabı oluşturmadığı, immünitenin üçüncü dozdan sonra başladığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Hepatit B virüsü, Seroprevalans, İmmünizasyon

Abstract

In present study HBV-markers (HBs Ag and Anti HBs) were investigated in two different groups. HBV antibodies evoked by immunization and infection in health employees and population were researched and compared each other. From January 1998 to January 2000 we investigated hepatitis B virus markers (HBs Ag and Anti HBs) by ELISA technique (Bioelisa, Biokit S.A., Spain) in total of 248 persons, 100 from normal population and 148 from healthy hospital employees. Following detection of HBV markers, HBV vaccine (GenHevac B, Pasteur) was administered in 96 subjects with being seronegative of HBs Ag and Anti HBs. Serum samples were collected on the 30th days of postvaccination for Anti HBs response. In the group of healthy hospital employees, the frequency of positivity for HBs Ag and Anti HBs antibodies was 35.14 % (52 of 148) and 5.41 % (8 of 148) respectively. At the same time HBs Ag and Anti HBs positivity were 5 % (5 of 100) and 26 % (26 of 100) in healthy population. There weren't any immunization occur after the first dose of vaccination. One month after the second dose, 3 subjects of hospital employees and one subject of healthy population and one month after the third dose, almost all subjects (except one in hospital employees) were being seroprotected. Hepatitis B virus is a common viral agent; so vaccination has been seemed to be necessary in order to eradicate Hepatitis B infection. The vaccine should be applied at high risk groups especially in health workers before beginning working. In this study it has been shown that the first and second dose of vaccine were insufficient in developing Anti HBs antibodies. In conclusion three doses immunization course against HBV were necessary to elicit protective levels of Anti HBs antibodies.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Dergisi 2007, 1:31-34

✉ Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Tekin KARŞLIGİL, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tlf: 0.342 3606060 / 7541

E-Mail : karşlıgil@gantep.edu.tr

GİRİŞ

Kronikleşmesi nedeni ile hepatit B virüsü (HBV) halen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1,2). Dünyada 350 milyondan fazla insan HBV taşıyıcısı olup bunlardan yılda bir milyonu kronik hepatit sonucu gelişen siroz ve hepatosellüler kanserden ölmektedir (3). Güney Asya, Çin ve Afrika, yüksek endemisite gösterirken (HBs Ag %8'den fazla), Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya ise düşük taşıyıcılık oranına sahiptir (4).

Ülkemiz orta endemisite bölgesinde (Akdeniz ve Ortadoğu) yer almaktadır (5). Kronikleşen hepatitlerden HBV ve HCV virüsü insanlara parenteral, vertikal ve horizontal olarak bulaşır (6). Çocukluk yaşında alınan HBV virusunun %90'nının kronikleşmesi, bir çok ülkede rutin aşılama programına yol açmıştır. Aşı ile korunması mümkün olan HBV'de en güçlü bağışıklık doğal yolla olmaktadır (4). Hastalığı geçiren erişkinlerde %85-90 oranında antikor gelişmektedir (4). HBV'nin dörtte üçünün asemptomatik seyrettiği bir dünyada, hamilelerin rutin tarama yaptırarak doğacak çocukların aşılanması önerilmektedir (1,4). Özellikle genç erişkinlerde horizontal geçiş düşük endemisite ülkelerinde önemlidir. Doktor, hemşire, diş hekimi ve laboratuvar çalışanlar, %20-30 oranında mukozal temas veya etyolojisi açıklanamayan nedenlerle HBV'ne maruz kalmaktadır (4). Gelişmiş ülkelerde genç yaşta horizontal bulaşmanın daha az görülmesinin nedeni parenteral bulaşma önlemlerinin yoğun uygulanmasıdır (7). Özellikle risk grubu olan doktorlar, hemşireler, diş hekimleri kan ve kan ürünü ile çalışan laboratuvar personeli risk altında olup, mesleğe başlamadan önce aşılanmalıdır (4,2). Ülkemizin hepatit B profili daha önce yapılan birçok çalışmada incelenmiştir (8-12). Hepatit B'nin korunmasında aşılanmanın önemi, medya ve sağlık kuruluşları aracılığı ile halkımıza duyurulmaktadır. Biz de bölgemizde önemli bir risk grubu sayılan sağlık personeli ile toplumda HBV belirleyicilerini (HBs Ag ve anti HBs) araştırarak, negatif kişileri aşılayarak gelişen immün cevabı değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında, 148'i sağlık personeli (tablo 1) ve 100'ü sağlıklı toplumdaki olmak üzere toplam 248 kişi çalışmaya alınmıştır. Bu kişilerin adres ve telefonları alınarak gerektiğinde çağrılmıştır. Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalamaları 32 (23-41) dir. Bu kişilerin kanları alınarak serumları ayrılmış ve çalışılncaya kadar -20C'de bekletilmiştir. Daha sonra bu serumlarda hepatit B belirleyicileri olan hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag) ve Anti HBs antikorları, ELISA yöntemi ile (Bioelisa, Biokit, İspanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Sağlık personeli gurubunda HBs Ag ve Anti HBs antikorları negatif bulunan 7 doktor, 20 hemşire, 6 ameliyat personeli, 6 laborant ve 9 hastabakıcı olmak üzere 48 kişi ve aynı şekilde sağlıklı popülasyonda HBs Ag ve Anti HBs antikorları negatif bulunan 48 kişi seçilerek aşılama programına alınmıştır. Bu kişilere 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz Hepatit B aşısı (GenHevac B, Pasteur-Merieux) yapılmıştır. Her uygulamadan bir ay sonra kişiler çağrılarak Anti HBs düzeylerinin araştırılması için kan alınmıştır. Alınan kanlar serumu ayrılarak -20 C'de çalışılncaya kadar saklanmıştır. Tüm olgular, başka bir hastalığı olmayan (siroz, diyabet, kronik böbrek hastalığı, hamilelik ve kronik alkolizm) sağlıklı kişiler arasından seçilerek çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR

Sağlık personeline yapılan çalışmada 148 kişinin sekizinde (%5.41) HBs Ag, 52'sinde (%35.14) Anti HBs (Tablo 2), normal popülasyonda ise 100 kişiden beşinde (%5) HBs Ag, 26'sında (%26) ise Anti HBs pozitif saptanmıştır.

Sağlık Personeline birinci aşılamadan bir ay sonra alınan kanlarda Anti HBs'ye ait titre artışı saptanmamıştır. İkinci aşidan bir ay sonra iki hemşire ve bir hastabakıcı olmak üzere üç kişide minimal düzeyde bir antikor artışı görülmüştür. Bu artışlar koruyucu düzey olarak kabul edilen 10 mIU/ ml üzerinde saptanmıştır. İlk aşidan altı ay sonra üçüncü aşı yapılmış, bundan bir ay sonra da Anti HBs antikorlarını araştırmak için kan alınmıştır. Yapılan araştırmada üçüncü aşı sonrasında bir doktor hariç diğer sağlık personeline belirgin bir bağışıklama saptanmıştır. Normal popülasyonda ise ilk aşidan sonra titre artışı saptanmamış, ikinci aşidan bir ay sonra bir olguda yeterli bağışıklık elde edilmiştir. Üçüncü aşidan sonra aşılananların hepsinde belirgin düzeyde koruyucu antikor cevabı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız toplam 248 kişide, antijen pozitifliğini %5.24, antikor pozitifliğini ise %58.2 olarak bulduk. Toplamda elde edilen sonuçlar, iki farklı gruba karşılaştırıldığında neredeyse aynı olarak bulunmuştur. Bu rakamlar, ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (8). Normal popülasyonda HbsAg pozitiflik oranları %2-14.3 (9,10), Anti HBs pozitiflik oranları ise 15.8-44.4 (11,12) olarak verilmektedir. Risk grubu olan sağlık personeline yapılan çalışmalarda ise HBs Ag pozitifliği %1.3-14.3, anti HBs pozitifliği %16.3-56 oranlarında bildirilmektedir (13,14,15). Yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda, bizden daha yüksek rakamlar verilebilmektedir. Kaur ve ark.(6) riskli grupta HBs Ag taşıyıcılığı %17.8, Wang ve ark.(16) ise % 21 olarak bulmuşlardır. Risk grubu olan hastane personeline bizim saptadığımız HBs Ag (%5.41) pozitifliği, Sırmatel (%2), Kurt (%4.1) ve Berktaş (%2.5)'in bulduğu değerlerden biraz yüksektir (10,17,18). Risk grubundaki antikor pozitifliği (%35.14) ise, önceki çalışmalara göre (%18.7-29) daha fazla ancak normal popülasyonda (%26) uyumlu bulunmuştur. HBs Ag ile Anti HBs pozitifliği birlikte değerlendirildiğinde, ülkemizde toplumun üçte birinden fazlasının HBV ile infekte olduğu görülmektedir. Çalışmamızda sağlık personeli grubunda, laborant, ameliyathane personeli ve hastabakıcı gibi yardımcı sağlık personeline, HBs Ag pozitifliğinin yüksek olduğu görülmektedir. Pahsa ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada yardımcı sağlık personeline %3.6 oranında HBs Ag pozitifliğine rastlanmış, bu oran doktorlarda %1.3, hemşirelerde ise %2.8 oranında saptanmıştır (19). Özellikle yardımcı sağlık personeli, hasta ile direkt karşılaşmanın yanı sıra bunlara ait infekte kan ve ürünleriyle de sıklıkla temas etmektedirler. Bu nedenle antijen ve antikor pozitifliği yüksek oranlarda gözlenmektedir.

Tablo 1. Sağlık personeli grubundaki kişilerin dağılımı.

	Doktor	Hemşire	Hastabakıcı	Ameliyat personeli	Laborant	Toplam
Sayı	10	68	39	24	7	148

Tablo 2. Sağlık personelinde HBs ve Anti HBs'nin gruplara göre dağılımı

Sağlık Personeli	HBs Ag (+)		Anti HBs (+)		HBs Ag ve Anti HBs negatif olanlar		Toplam (n)
	n	%	n	%	n	%	
Doktor	-	-	3	33.33	7	70	10
Hemşire	3	4.41	20	29.41	45	66.18	68
Ameliyat Personeli	2	8.33	12	50	10	41.7	24
Laborant	1	14.28	-	-	6	85.71	7
Hastabakıcı	2	5.13	17	43.59	20	51.28	39
Toplam	8	5.41	52	35.14	88	59.46	148

Not:Yüzdeler satır yüzdesidir.

Tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olan Hepatit B virusunun toplumdaki yaygınlığını önlemede iki önemli yol önem taşımaktadır. Bunlardan birincisi özellikle sağlık personelinin bulaşma yol açabilecek riskli temaslardan kaçınmalarını sağlamak, diğeri ve önemlisi ise immünprofilaksidir. Hepatit B'nin akut olarak geçirilmesi sonucu gelişen doğal bağışıklığın insanı ömür boyu korumasına rağmen, aşılama ile gelişen antikor zamanla azalmaktadır. Yine immün sistemin gücü yaşla ilgili olarak azalmakta ve bu nedenle erken yaşlarda aşılama daha uygun olmaktadır. Üç doz aşı uygulanan infant, çocuk ve genç erişkinlerin % 95-99'unda koruyucu antikor düzeyi (anti HBs>10 mIU/ml) sağlanmaktadır (20). Normal koşullarda yenidoğanların %1-3'ünün, yetişkinlerin ise %10'unun aşılamaya yanıt vermediği belirtilmektedir (21). Aşıya yanıtızlık veya koruyucu düzey altındaki yanıt, ileri yaşlarda (40 yaş üzeri), ciddi malnutrisyonda, intravenöz ilaç kullanımında ve immünkompromize konakçıda görülebilmektedir (20,21). Çalışmamızda ilk aşından sonra her iki grupta da titre artışı saptanmamış, ikinci dozdan sonra sağlık personelinde %2, normal popülasyonda %1 koruyucu antikor cevabı gelişmiştir. Üçüncü doz aşı sonrasında sağlık personelinde bir kişi haricinde yeterli bağışıklığa ulaşılmıştır. Aşıya cevap açısından cinsiyet farkı saptanmamıştır. Onag ve ark.'nın (21) sağlıklı çocuklara yaptığı tam doz aşılamada, birinci dozdan sonra % 60, ikinci dozdan sonra %91, üçüncü dozdan sonra da %100 serokonversiyon gözlenmiştir. Hızel ve ark.'nın (22) çalışmasında ise ilk dozdan sonra %11.5, ikinci dozdan sonra %47 ve üçüncü dozdan sonra da %90.8 bağışıklık elde edilmiştir. Aynı çalışmada üçüncü dozdan sonra aşıya yanıt ile, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda sağlık personeli grubunda bir kişide (%0.7) antikor cevabı gelişmemiştir. Hızel ve ark.'nın çalışmasında aynı grupta %9.2 oranında koruyucu düzeyin altında veya tamamen yanıtız olgu saptanmıştır. Yine Hess ve ark.'nın (23) çalışmasında üç doz aşılamaya rağmen %94 serokonversiyon elde edildiği, %6 yanıtızlık saptandığı ve bir ay sonra dördüncü bir aşının yapılmasıyla yeterli yanıt elde edildiği bildirilmektedir.

Antikor cevabını etkileyen birçok faktör olduğu, bunlar arasında ileri yaş, şişmanlık HIV taşıyıcılığı, erkek cinsiyette oluş ve genetik faktörlerin rolü belirtilmektedir (23). Aşıya yanıtızlıkta görülen oranlar, özellikle risk gruplarında aşılama sonrası anti HBs taramasının gerekliliğini göstermektedir.

Rekombinant hepatit B aşısı, 1986 yılından beri kullanımda olmasına rağmen günümüzde aşılanmamış sağlık personeli sayısı oldukça fazladır. Çeşitli sağlık kuruluşlarında yapılan çalışmalarda sağlık personelinin aşılanma oranı %25-50 olarak belirlenmiş ve bu düşük oranın nedenlerinin başında personelin eğitimi ve yönlendirilmesindeki eksiklikler olduğu belirtilmiştir (22). Hızel ve ark. (22), çalışmalarında sağlık personelinde aşılananların oranını % 16.9 olarak bulmuşlardır. Özellikle başta sağlık personeli olmak üzere risk gruplarını HBV enfeksiyonundan korumanın en önemli yolu aşılamadır. Bu nedenle HBV aşılama programlarının düzenlenmesi koruma ve eğitim verme açısından oldukça yararlı olacaktır. Toplumda HBV'nün bulaşması ve korunma yolları anlatılmalı ve erken yaşlarda aşılanmanın önemi vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tabak F. Virüs Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yücel A., Tabak F. (eds.) Günümüzde Virüs Hepatitleri kitabında. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, 1998:11 s:21-30.
2. Yenen Ş. Willke A, Doğanay M, Söyletir G. (ed.). Viral hepatitler. Enfeksiyon Hastalıkları kitabında, Nobel Tıp Kitabevi, 1996:s:2.
3. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993;104:955-63.
4. Lee WM. Hepatitis B virus Infection. NEngJMed 1997; Dec. 11 vol.337, No.24:1733-45.

5. Taşyaran M. Epidemiyoloji. Kılıçturgay K.(ed.) Viral hepatit 1998 kitabında. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 1998; s.97.
6. Kaur S, Rybicki L, Bacon BR, Gallon JL, Rusg VK, Grey WD. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the National Hepatitis Screening Survey National Hepatitis Surveillance Group. Hepatology 1996; Nov. 24(5):979-986.
7. Flores Castaneda MS, Garcia Mandez BL, Tijerna Menchaca R. HCV and HBV seropositivity in university students of the state of Nuevo Leon Mexico. Rev. Gastroenterol Mex. 1996; Oct. Dec. 61(4):327-31.
8. Mıstık R., Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Kılıçturgay K.,Badur S.(ed.).Viral hepatit 2001 kitabında, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 2001;s:10-55.
9. Aydın ON., Aydın N.,Ünal F. Opere Edilecek Hastalarda HBs Ag, anti HCV ve anti HIV Pozitifliği ve Korunma. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 1999;29:78-81.
10. Sırmatel F, Balcı İ, Karaoğlu I. Karataş M. Değişik toplumlarda Hepatit B yüzey antijen taşıyıcılığı. Viral Hepatit Dergisi 1996; 2(2) : 89-92.
11. Dökmetaş İ, Yalçın AN, Bakır M, Poyraz Ö, Elaldı N, Yalman N. Sağlık Personelinde Hepatit B ve C Seroprevalansı. Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29 : 278-283.
12. Türkdöğän MK, Berktaş M, Tuncer İ ve ark.. Van Bölgesinde Viral Hepatit B Seroepidemiolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1996;1:38-39.
13. Güven R, Bozdemir N. Bayındır Tıp Merkezi Sağlık Personelinde HBs Ag ve Anti HBs Taraması ve Aşılama Sonuçları. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, Kongre Kitabı 1999;s. 239.
14. Koşar A, Sünbül M, Saniç A, Alıcı S. Tıp Öğrencileri ve Sağlık Personelinde HBs Ag ve Anti HBs pozitifliği. Mikrobiyoloji Bülteni 1995;29:52-57.
15. Sarıtaş Ü, Kantaroğlu M, Yıldırım B, Saydam G, Yılmaz U. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Sağlık Personelinde HBV Prevalansı. Gastroenteroloji 1994;5:147-148.
16. Wang YM, NG WC, Kang JY, Yap I,Seet BL, Teo J, Smith R, Gwan R. Serological profiles of hepatitis B carriers patients in Singapore with special reference to the frequency and significance of concurrent presence of HBs Ag and anti HBs. Singapore MedJ, Apr. 1996; 37(2):150-2.
17. Kurt H, Türçapar N, Balık İ, Tekeli ME, Meço O. Yüksek Risk Grubunda Olan Sağlık Çalışanlarında Viral Hepatit (A, B, C, D) Enfeksiyon Sıklığı. Viral Hepatit Dergisi 1997;1,1:56-57.
18. Bektaş M, Dalkılıç E, Yavuz T, Bozkurt H, Akdeniz H, Türkdöğän K, Irmak H. YYÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Personelinde Hepatit B seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 1995;(2):87-89.
19. Pahsa A, Erdemoğlu AG, Özsoy MF, Emekdaş G, Özer MT, Kocabeyoğlu Ö. Sağlık Çalışanlarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, Kongre kitabı 1999; s.234.
20. Tekeli E. Korunma. Kılıçturgay K, Badur S. (eds.) Viral hepatit 2001 kitabında. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 2001;s.174-177.
21. Onag A., Bakkaloğlu B, Oksele F, Vurgun N, Taneli B. Düşük Doz Hepatit B Aşılması ve Sonuçları. Viral Hepatit Dergisi 1996; (2),1 s.19-22.
22. Hızel K, Şengül A, Emekdaş G, Şenol E, İnal A. Hastane Personelinde Hepatit B Seroprevalansı ve Rekombinant Hepatit B Aşısına İmmün Cevap. Viral Hepatit Dergisi 1998; (4),1 s.25-27.
23. 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,p.334-340.