

Hepatit B dışı etyolojili kronik karaciğer hastalıklarında hepatit B aşısına immun cevap

Response to hepatitis B vaccine in patients with non-hepatitis B chronic liver disease

Dr. A. Faruk AĞAN¹, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU², Dr. Atilla ÖKTEN², Dr. Selim BADUR², Dr. Levent ERDEM², Dr. Selim GÜREL², Dr. M. Derya ONUK², Dr. Fatih BEŞİŞİK², Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU²

Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, İstanbul

İstanbul Tıp Fak. Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı² Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve İmmunoloji Bilim Dalı³, İstanbul

ÖZET: Kronik karaciğer hastaları ve özellikle karaciğer nakli yapılanlar, maruz kaldıkları medikal girişimler dolayısıyla hepatit B virusu infeksiyonu riski altındadırlar. Bu hastalarda hepatit B virusuna karşı aşılama önemli bir tedbir olabilir. Diğer taraftan kronik karaciğer hastalığına bağlı immun bozukluklar, hepatit B virusu aşısına cevabı olumsuz yöne etkileyebilir. Bu konuya açıklık getirmek amacı ile yapılan bu çalışmada; hepatit B dışı kronik karaciğer hastalığı olan 43 hastaya (15 kriptojenik siroz, 11 hepatit C'ye bağlı siroz, 6 primer biliyer siroz, 5 alkolik siroz, 6 diğerleri), preS antijenleri içeren hepatit B virusu aşısı kas içine uygulanmış (bir ay ara ile 3 doz, 20 µg/0,5ml Gen Hevac B, Pasteur Marieux, Paris) ve son aşından bir ay sonra ölçülen anti-HBs titresi 10 mIU/ml'nin altında kalanlara 4. doz aşı yapılmıştır. Toplam 26 (%60.5) hastada (23'ünde ilk 3 dozdan sonra, 3'ünde ise 4. dozdan sonra) koruyuculuk (anti-HBs > 10 mIU/ml) sağlanmıştır. Aşıya cevabı etkileyen faktörler incelendiğinde; kadın cinsiyet, genç yaş (<40 yıl) ve erken evrede (Child A'daki 16 hastanın 15'inde-%94- koruyucu düzeyde antikor oluşmuştur) karaciğer hastalığının aşıya iyi cevapla birlikte olduğu, hastalık etiyolojisinin anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tesbit edilmiştir. Sonuçlar hepatit B dışı kronik karaciğer hastalarında, özellikle erken dönemde yapılacak hepatit B virusu aşısına immun cevabın normal-sağlıklı kişilere benzer düzeyde olduğunu, daha ileri dönemdeki hastaların ise yarıya yakınında olumlu cevap alınabildiğini göstermektedir. Buna göre hepatit B virusuna karşı aşılamanın, hepatit B seronegatif kronik karaciğer hastaları için rutin bir uygulama olabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: **Kronik karaciğer hastalığı, hepatit B aşısı**

KRONİK hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu gerek ülkemiz gerek dünyada kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomunun en önemli nedenlerinden birisidir (1,2). İyi seçilmiş son dö-

SUMMARY: Patients with chronic liver disease and liver transplant recipients are at increased risk of viral hepatitis B due to medical procedures and frequent hospitalization. Vaccination against hepatitis B appears to be an important precautionary measure in these patients. On the other hand, chronic liver disease is frequently associated with some immune defects, causing failure in producing immune response to vaccines. To investigate this subject, 43 patients with non-HBV chronic liver disease (cryptogenic 15, hepatitis C-related 11, primarybiliary cirrhosis 6, alcoholic cirrhosis 5 and miscellaneous 6) were vaccinated with a recombinant-preS vaccine (Gen Hevac- Pasteur Marieux, Paris; 20 µg/0.5 ml, 3 doses in 3 months) and an additional dose was injected in patients whose anti-HBs titers were <10mIU/ml, one month after the third dose. Twenty-six patients (60.5%) responded to the HBV vaccine by developing anti-HBs titer>10 mIU/ml. Three of the responders developed anti-HBs titer> 10 mIU/ml after the forth dose of vaccine. Females youth (<40 years) and child's grade A were associated with good response to vaccination as 94% of Child's A patients developed positive response. There was no correlation between the etiology of liver disease and the response to HBV vaccine. The results of this study have shown that patients with non-HBV chronic liver disease, in particular Child's A patients, have a good response to HBV vaccination, irrespective of the etiology of liver disease, whereas Child's B and Child's C patients have a significantly low response to HBV vaccine due probably to immune defects related to severe hepatocellular failure.

Key Words: **Chronic liver disease, hepatitis B vaccine**

nem karaciğer hastaları için standart bir tedavi olan karaciğer naklinde, primer HBV infeksiyonu veya reinfeksiyon (nüks) alıcıların yaşam süresini kısaltan ve HBV ile infekte kişilerde karaciğer naklini tartışmalı konuma getiren bir sorundur (3-5). Bu, HBV infeksiyonunun endemik olduğu ülkemiz için çok daha önemlidir. Gerek kronik karaciğer hastaları gerekse transplant alıcıları maruz kaldıkları medikal girişimler ve sık hastaneye

Tablo 1. HBV aşısı yapılan hastalara ait demografik bilgiler ve kronik karaciğer hastalığının etyolojisi

Hasta sayısı	43
Kadın/Erkek	25/18
Ortalama yaş	42 (14-70 arası)
kadın	41(14-63 arası)
erkek	43 (17-70 arası)
ETYOLOJİ:	
Kriptojenik siroz	15
Hepatit C'ye bağlı siroz	11
Primer biliyer siroz	6
Alkolik siroz	5
Otoimmün hepatit (Tip 1)	3
Primer sklerozan kolanjit	1
Konjenital hepatik fibroz	1
"Indian Childhood" siroz	1

yatırılma gibi nedenlerle HBV enfeksiyonu açısından risk altındadır. Bu noktadan hareketle HBV seronegatif, farklı etyolojilere sahip kronik karaciğer hastalarında HBV'ye karşı aktif korunma (aşılama) mantıklı bir yaklaşımdır. Bu konuda yapılmış az sayıda araştırmada daha çok karaciğer nakli adayları veya alıcılar HBV aşısı ile aşılanmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir (6-8). Bu çalışmalarda koruyucu düzeyde anti-HBs oluşumu %20 ile %54 arasında değişmekte olup, normal popülasyondaki cevaptan (>%90) belirgin şekilde düşüktür. Bunun sebebi olarak, transplant adayı olacak derecede ciddi karaciğer hastalığı olan bu hastalarda değişik derecelerde immun bozuklukların bulunması belirtilmiştir (6-8).

Bu araştırmada, HBV dışı sebeplerle oluşmuş ve değişik derecelerde (Child A-Child C) karaciğer hastalığı olan 43 sirozluda, HBV aşısına immun cevap araştırılarak, koruyucu düzeyde antikor (anti-HBs) oluşumunu etkileyen klinik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji bilim dalında izlenen 43 hasta çalışmaya alınmıştır. Demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Bütün hastalarda; klinik ve laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenen tanı, karaciğer biyopsisi ve/veya peritoneoskopi ile teyid edilmiştir. Viral etyolojiyi gösteren serolojik testler (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV) bütün hastalarda, üriner bakır itrahi-serum seruloplazmini-serum alfa-1 antitripsin düzey-otoantikorlar (ANA, AMA, DKA, LKM1) serum IGM düzeyi gibi

Tablo 2. Karaciğer hastalığının etiyolojisi ile HBV aşısına immun cevap arasındaki ilişki

	sayı	anti-HBs	
		>10mIU/ml	<10 mIU/ml
Kriptojenik siroz	15	7(%47)	8(%63)
Hepatit C-siroz	11	7(%64)	4(%36)
Primer biliyer siroz	6	4(%67)	2(%33)
Alkolik siroz	5	3(%60)	2(%40)
Diğerleri	6	5(%83)	1(%17)
Toplam	43	26(%60.5)	17(%39.5)

*gruplar arası karşılaştırmalarda p>0.05

testler ise diğer etyolojileri tesbit için veya kriptojenik siroz tanısı koyabilmek amacı ile gereken hastalarda yapıldı. Hastalarda karaciğer sirozuna yol açabilecek doz ve sürede alkol kullanımı sorgulanmış ve 5 hastada alkolik siroz tanısı konulmuştur. Hastaların hiçbirisi obez değildi ve tanı konulduğunda sigara içme alışkanlığını sürdüren yoktu. Ayrıca hastalarda immun sistemi baskılayan bir ilaç tedavisi veya ilave bir hastalık söz konusu değildi.

Karaciğer hastalığının şiddeti Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirildiğinde (9); 16'sı Child A, 16'sı Child B ve 11'i Child C evresinde idi. HBV seronegatif (HBsAg, anti-HBs ve antiHBc negatif) olan ve aşılama protokolüne alınan 43 hastanın etiyolojik dağılımı Tablo 1'dedir.

Hastalara, maya hücrelerinden rekombinan DNA tekniği ile üretilen ve üçüncü kuşak aşılarından olan Gen Hevac B (Pasteur Marieux, Paris) uygulanmıştır. Her doz 20 ug HBsAg (ve pre-S antijenleri) içeren 0,5ml'lik hazır enjektörlerde olmak üzere, bir ay ara ile 3 doz aşı deltoid kas içine enjekte edilmiş ve 3. dozdan biray sonra anti-HBs titresi (mIU/ml olarak) ölçülmüştür. Koruyucu düzeyde (>10 mIU/ml) anti-HBs oluşmayan hastalara 4. doz yapılmış ve bir ay sonra tekrar anti-HBs bakılmıştır. Sonuçta anti-HBs negatif kalması veya <10 mIU/ml olması aşılama cevapsızlık olarak belirlenmiştir.

Viral seroloji ile ilgili testlerin tamamı ve anti-HBs titresi ölçümleri İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji-İmmunoloji bilim dalı laboratuvarında ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile yapılmıştır. Tanı ve ayırıcı tanı için kullanılan biyosimik testler standart yöntemler kullanılarak Merkez Biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde, düzeltilmiş "chi-square" testi kulla-

Tablo 3. Karaciğer hastalığının evresi (Child-Pugh sınıflamasına göre) ile HBV aşısına cevap arasındaki ilişki

	sayı	anti-HBs	
		>10 mIU/ml	<10 mIU/ml
Child A*	16	15(%94)	1(%6)
Child B	16	7(%44)	9(%56)
Child C	11	4(%36)	7(%64)

*Child B ve Child C ile $p<0.001$

nılmış ve anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ alınmıştır.

SONUÇLAR

Birer ay ara ile yapılan 3 doz HBV aşısından sonra 43 hastanın 23'ünde (%53), kalan 20 hastada yapılan 4. doz aşı sonrası ise sadece 3'ünde olmak üzere, toplam 26 hastada (%60.5) koruyucu düzeyde (>10 mIU/ml) anti-HBs titresi oluşmuştur. Kalan 17 hastada (%39.5) ise 4 doz aşıya rağmen anti-HBs titresi (<10 mIU/ml) yeterli düzeye ulaşmamıştır.

Aşıya pozitif cevap oranı kadın hastalarda %72 (18/25), erkeklerde ise %44 (8/18) olup, aradaki fark anlamlıdır ($p<0.01$). Yaş ile anti-HBs titresi arasındaki ilişkiye bakıldığında; 40 yaşın üzerindeki 9 erkek hastanın 1'inde (%11) ve 40 yaşın altındaki 9 erkek hastanın ise 7'sinde (%78) yeterli cevap sağlanmıştır. Aradaki fark anlamlıdır ($p<0.01$). Bu oranlar kadın hastalar için sırasıyla %64 (9/14) ve %82 (9/11) olup, aşıya immün cevap açısından kadınlar lehine olan durumun 40 yaşın üzerindeki hastalarda daha belirgin olduğu anlaşılmaktadır ($p<0.01$). Bu verilere göre, kadın cinsiyet ve genç yaş aşıya immün cevabı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir.

Karaciğer hastalığının etyolojisi ile HBV aşısına immün cevap ilişkisi araştırıldığında; değişik hastalık grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p<0.05$, Tablo 2).

Cinsiyet ve etyoloji bir arada ele alındığında, erkek ve kadın cinsin birbirine yakın sayıda olduğu kriptojenik ve hepatit C'ye bağlı sirozlu hastalarda, kadınların aşıya karşı daha iyi bir immün cevap gösterdiği anlaşılmaktadır. Aşıya pozitif cevap oranları kadınlar ve erkekler için sırasıyla; kriptojenik sirozda %67 (6/9) ve %17 (1/6), hepatit C'ye bağlı sirozda ise %80 (4/5) ve %43 (3/7)'dir.

Karaciğer hastalığının şiddeti (Child evresi) ile aşıya immün cevap arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Child A hastalarda yeterli immün ce-

vabın (%94), gerek Child B (%44) gerekse Child C (%36) hastalardakinden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada hepatit B dışı etyolojiye sahip toplam 43 sirotik hastanın 26'sında (%60.5), standart dozda HBV aşısına koruyucu düzeyde immün cevap tesbit edilmiştir. Bu oran gerek ülkemizde gerekse yurtdışında yapılan çalışmalarda belirtilen, sağlıklı kişilerdeki cevaptan (%90-%95) anlamlı derecede düşüktür (10,11). Önemli bir bulgu ise Child A evresindeki-kompanse sirozlularda HBV aşısına immün cevabın %94 gibi yüksek, sağlıklı kişilere benzer oranlarda olmasıdır. Kronik karaciğer hastalarında HBV aşısına immün cevabı araştıran ve karaciğer transplantasyonu adaylarını içeren diğer araştırmalarda bu oran %20 ile %54 arasında değişmektedir (6-8). Bu hastaların karaciğer nakli adayı olacak derecede ağır karaciğer hastası, dolayısıyla çoğunun Child C evresinde olmaları, bu ileri derecede düşük cevaptan sorumlu olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Child C hastalarda %36 gibi düşük bir immün cevap oranı söz konusudur. Carey ve ark. (6) ile Berner ve ark.'nın (7) çalışmalarında hastaların bir kısmının aşılama takviminin karaciğer nakli sonrasına taşması ve yoğun immün süpresif tedavi altında olmaları, düşük oranda immün cevaptan kısmen sorumlu tutulan faktörlerdir. Aksine Van Thiel ve ark. (8) bu açıdan kendi hastaları arasında bir farklılık olmadığını, düşük immün cevaptan direkt ağır karaciğer hastalığının sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Alkolizmin karaciğer hastalığı ile birlikte olsun olmasın, HBV aşısına immün cevabı olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (12). Van Thiel ve ark.'nın (8) çalışmasında alkolik siroz hastasının olmaması, bu gruptaki nisbeten yüksek (%54) immün cevapta pay sahibi olabilir. Bizim serimizde yeterli anti-HBs titresi (anti-HBs >10 mIU/ml) oluşan 3 alkolik sirozlu hasta Child-A evresinde idi. Sayının azlığı daha sağlıklı yoruma imkan vermemektedir. Diğer iki çalışmada (6,7) ise etyoloji konusunda detaylı bilgi verilmemiştir.

Daha yüksek doz veya erken tekrar (rapel) immün cevabı artırır mı? Standart doza (20 ug HBsAg) cevap vermeyen ağır kronik karaciğer hastalarından 40 ug dozda ilave 3 doz aşı ile de cevap alınamaması ilginçtir (6). Biz 3 doza cevapsız 20 hastanın 3'ünde (%15), 4. dozdan sonra koruyucu düzeyde antikor oluştuğunu saptadık. Bu

hastaların daha hafif karaciğer yetersizliğine sahip olmalarına bağlı olabilir. Ancak bu sonuçlarla, standart doz aşılama cevapsız hastaların ek doz ve artırılmış dozda aşılama cevap ihtimalinin düşük olduğu ileri sürülebilir. Hemodiyaliz hastalarında yüksek doz aşıya daha iyi cevap sağlanması (13), bu konunun karaciğer hastalarında daha detaylı araştırılması gerektiğini düşündürür.

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkolizm, obezite HBV aşısına immun cevabı etkileyen diğer faktörler olarak bilinmektedir (14-16). Çalışmamızda kadın cinsiyet ve 40 yaşın altında olmak (cinsiyetten bağımsız olarak); HBV aşısına cevabı olumlu yönde etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Bu literatür bilgileri ile uyumludur ve diğer çalışmalarda da vurgulanmıştır. Ancak genç hastaların daha hafif karaciğer hastalığı ile birlikte olmaları, ihtimali, yaşın mutlak rolünü azaltır.

KAYNAKLAR

1. Ökten A, Acar A, Cakaloğlu Y, et al. Changing etiology of liver cirrhosis in Turkey. X. World Congress of Gastroenterology, 2-7 october 1994, Los Angeles, Abstract book; 975P.
2. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for its control. Semin Liver Dis 1991; 11: 84-92.
3. O'Gardly JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. J Hepatol 1992; 14: 104-111.
4. Perillo PR, Mason LA. Hepatitis B and liver transplantation. N Eng J Med 1993; 329: 1885-1887.
5. Çakaloğlu Y, Kaymakoglu S, Ökten A ve ark. Ortotopik karaciğer transplantasyonu sonrası hepatotrop viruslarla reinfeksiyon. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim 1993, Bursa, Bildiri Kitabı, 243.
6. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, et al. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. Am J Gastroenterol 1990; 85: 1590-1592.
7. Berner J, Kadian M, Post C, Miller C, et al. Prophylactic recombinant hepatitis B vaccine in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1993; 25: 1751-1752.
8. Van Thiel DH, El-Ashmawy L, Love K, et al. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates. Dig

Hastalarımızda obezite ve aktif sigara içiminin olmaması, nisbeten daha yüksek cevap alınmasında rol oynamıştır denilebilir. Diğer taraftan aşıya immun cevapla ilgili olarak total lökosit sayısı ve alt grupları araştırılan çalışmalardan birinde (8) total lökosit sayısı, diğerinde (7) ise mutlak lenfosit sayısı ile pozitif bir ilişki belirtilmiştir. Bu konuda daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Özetle, çalışmamız ve diğerlerinden çıkan sonuç; ileri evredeki dekompanse kronik karaciğer hastalarında HBV aşısında immun cevabın yetersiz olduğudur. Ancak, diğer çalışmaların içermediği, Child A evresindeki kompanse sirozlu hastalarda sağlanan yüksek oranda pozitif cevap, HBV dışı etyolojili kronik karaciğer hastalarında, hastalığın erken evresinde yapılacak aşılamanın önemi ni ortaya koymaktadır.

Dis Sci 1992; 37: 1245-1249.

9. Friedman LS, Maddrey WC. Surgery in the patients with liver disease. Med Clin North Am 1987; 71: 453-476.
10. Badur S, Ökten A, Çetin ET, et al. Prevalence of immunological markers of hepatitis B infection and immune response to vaccine in medical staff. In "Progress in Hepatitis B Immunization" Eds: P Corsaget, MJ Tong, Inserm Mont-rouge 1990; 255-256.
11. Shouval D. Hepatitis vaccines: an update. In "Progress in Hepatology 93" Eds: JP Miquet, D Dhumeaux, John Libbey, Paris, 1993; 109-119.
12. Mendenhall C, Roselle G, Lybecker L, et al. Hepatitis B vaccination: response of alcoholics with and without liver injury. Dig Dis Sci 1988; 33: 263-269.
13. Stevens C, Szumness W, Goodman A, et al. Hepatitis B vaccine; immune response in hemodialysis patients. Lancet 1980; 4: 1211-1213.
14. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87 (suppl. 3A); 14-20.
15. Corrao G. Immune response to anti-HBV vaccination: study of conditioning factors. Eur J Epidemiol 1988; 4: 492-496.
16. Shaw FE. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. Vaccine 1989; 7: 425-430.