

# Hepatit B Aşılması Sonrası Hepatit B Virüsü İnfeksiyonu ile Karşılaşma

Güler Yaylı<sup>1</sup>, Nur Benzonana<sup>1</sup>, Nurgül Ceran<sup>2</sup>, Cengiz Yüce Kayabek<sup>1</sup>, Öznur Ak<sup>1</sup>, Serdar Özer<sup>1</sup>

**Özet:** Hepatit B dünyanın çoğu ülkesinde önemli bir sağlık problemidir. Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonundan korunmanın en önemli yolu aşılanmaktır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, hepatit B aşısının kimi kez kişiyi hastalanmaktan korusa bile infeksiyondan koruyamadığını göstermiştir. Bu çalışmada hepatit B göstergeleri negatif bulunan 49 sağlık çalışanı aşı programına alınmıştır. Bu bireylerin birinci, ikinci, üçüncü aşılarından birer ay sonra alınan serum örneklerinde anti-HBs, dördüncü aşından bir ay sonra alınan serum örneklerinde anti-HBs ve anti-HBc total, ELISA yöntemiyle araştırılmıştır. Birinci, ikinci, üçüncü, aşılarından sonra alınan serum örneklerinde giderek artan oranda anti-HBs titreleri tespit edilmiştir. Dördüncü aşından sonra alınan serumlarda yükselmiş anti-HBs titreleri saptandığı halde 13. ayda elde edilen üç serumda (bir hekim ve iki hemşire) anti-HBc total pozitifliği de saptanmış ve bu süre içinde klinik olarak hepatit tespit edilmeyen bu bireylerden ikisinin 36. ayda bakılabilen serum örneğinde hibridizasyon ve PCR yöntemleriyle HBV-DNA saptanmamıştır. Sonuç olarak yüksek risk altında çalışanların aşılanmaya rağmen infekte olabileceği, aşılanmanın yalancı güvenlik duygusu vermemesi ve genel koruma tedbirlerinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B aşısı, hepatit B virüsü.

**Summary:** Hepatitis B virus infection despite hepatitis B vaccination. Hepatitis B is an important public health problem in the world. Vaccination is the most preventive measure against HBV infection. But in recent years it has been shown that hepatitis B vaccination may prevent disease, but does not always prevent infection. In this study, 49 healthcare workers with negative hepatitis B markers were vaccinated against hepatitis B. Sera collected one month after the first, second and third doses were tested for anti-HBs and, sera collected one month after the fourth dose were tested for anti-HBs and anti-HBc by ELISA. Increasing anti-HBs levels were observed from the sera collected after the fourth dose, and three sera were found positive for anti-HBc. Of three persons (one physician and two nurses) who were found as anti-HBc-positive after 13 months, two were able to be tested for HBV-DNA by hybridization and PCR on 36th months, and were found negative. All three did not become clinically ill during this period. Since people working at increased risk of occupational acquisition of HBV can become infected despite vaccination, it should not give a feeling of false safety, and application of the universal precautions should always be considered.

**Key Words:** Hepatitis B vaccine, hepatitis B virus.

## Giriş

Önemli bir sağlık sorunu olan hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu önlemek için HBV yüzey antijeninin doğal ve daha sonra rekombinant formlarını içeren aşılar geliştirilmiştir. Yapılan kontrollü çalışmalarda bu aşuların HBV infeksiyonunu önlemede immünojenik ve etkin olduğu gösterilmiştir (1). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda yeterli antikor cevabı oluşmuş ve bağışık kabul edilmiş bazı bireylerde HBV replikasyonuna ait göstergeler saptanmıştır (2-5). Bu bulgulara ek olarak da HBV'nin çeşitli varyantları tanımlanmış ve aşı sonrası yeterli düzeyde

bağışıklanmış bazı bireylerde infeksiyona neden olan HBV varyantları bildirilmiştir (1,6). Bu çalışmada HBV'ye ait tüm göstergeleri negatif bulunarak aşı programına alınan 49 sağlık çalışanın retrospektif olarak HBV infeksiyonu ile karşılaşma durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Hepatit B göstergeleri negatif bulunarak 0, 1, 2 ve 12. aylarda plazma kökenli hepatit B aşısı (Hevac B, Pasteur Institute, Fransa) veya rekombinant DNA hepatit B aşısı (Engerix B, SmithKline Biologicals, Belçika) ile aşılanarak birinci, ikinci, üçüncü aşılamadan sonra antikor titreleri belirlenen 49 sağlık çalışanın dördüncü aşılamadan bir ay sonra alınan serumları -20°C'de saklanmıştır. Bu serum örneklerinde anti HBs titreleri mIU/ml cinsinden ve antiHBc total göstergeleri mikropartikül enzim immünoessey (IMx, Abbott) yöntemiyle araştırılmıştır. Anti-HBc total pozitif bulunan üç bireyin ikisinden birinci aşılamadan 36 ay son-

(1) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul

(2) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (3-4 Kasım 1994, Ankara)'nda bildirilmiştir.

**Tablo 1. Hevac B Aşısı ile Aşılanelarda Anti-HBs Titreleri (mIU/ml)**

Olgu	Serum Örneklerinin Alındığı Aylar			
	I	II	III	XIII
1	53	143	185	>1000
2	0	42	134	234
3	5	140	149	>1000
4	2	3	6	123
5	1	5	136	492
6	0	22	143	143
7	0	0	1	23
8	3	3	27	459
9	0	70	152	543
10	0	2	155	>1000
11	0	6	123	>1000
12	0	47	147	>1000
13	0	50	152	>1000
14	0	53	156	255
15	60	166	171	303
16	0	0	2	57
17	0	1	107	199
18	68	169	175	>1000
19	0	3	123	>1000
20	0	1	23	>1000
21	2	67	153	>1000
22	0	32	143	107
23	0	0	3	>1000
24	0	52	151	>1000
25	0	2	87	>1000
26	39	91	156	>1000

ra tekrar serum örnekleri alınarak yeniden anti-HBc total göstergeleri ve bu arada hibridizasyon yöntemiyle (Hybrid Capture System, Digene Diagnostics, Inc, ABD) ve PCR yöntemiyle (HBV-Core Primer/Prob Set, Kiatech, Hollanda) HBV-DNA araştırılmıştır.

#### Sonuçlar

Aşılama programına alınan 49 sağlık çalışanının sekizinde birinci aşılamadan, 19'unda ikinci aşılamadan, 14'ünde üçüncü aşılamadan, yedisinde dördüncü aşılamadan sonra minimum koruyucu antikor düzeyi 10 mIU/ml (7,8) veya daha üstünde antikor cevabı saptanmıştır. Bir bireyde dördüncü aşılama sonrası koruyucu antikor cevabı oluşmamıştır (Tablo 1 ve 2).

Bu olguların 13. ayda alınan serum örneklerinde anti-HBc total araştırılmış ve üç serum örneği pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Engerix B aşısıyla aşılanmış olan M.S.'nin anti-HBs düzeyi birinci ayda 0, ikinci ayda 23, üçüncü ayda 149, 13. ayda 62 mIU/ml olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Hevac B aşısıyla aşılanmış ve bir ortopedist olan H.B.'nin anti-HBs düzeyi sırasıyla 0, 32, 143 ve 107 mIU/ml olarak bulunmuştur. Yine Hevac B aşısıyla aşılanmış olan N.B.'nin anti-HBs düzeyi sırasıyla 68, 169, 175 ve >1000 mIU/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

13. ayda alınan serum örneklerinde anti-HBc total pozitif olarak bulunan olguların 36. ayda alınan serumlarında şu sonuçlar alınmıştır: [1] M.S.'den serum örneği alınamamıştır. [2] H.B.'nin anti-HBc total negatif, anti-HBs 150 mIU/ml ve [3] N.B.'nin anti-HBc total pozitif, anti-HBs ise yine > 1000 mIU/ml olarak saptanmıştır. [4] H.B. ve N.B.'de hibridizasyon ve PCR yöntemleriyle araştırılan HBV-DNA, negatif olarak bulunmuştur.

#### İrdeleme

Hepatit B aşısının HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunun bilinmesine karşın araştırmacılar aşıli bireylerde anti-HBc total varlığı ile karakterize "breakthrough", yani aşıya rağmen oluşan HBV enfeksiyonlarını bildirmişlerdir (2-6). Bu çalışmada üç sağlık çalışanında dördüncü aşidan bir ay sonra, yani 13. ayda alınan serum örneklerinde anti-HBc total saptanmıştır. Söz konusu serumlar iki kez çalışılarak değerlendirilmiş olup laboratuvar hatası düşünülmemektedir. Araştırmacılara göre aşıli olgularda zayıf ve orta derecede (10-50 mIU/ml) anti-HBs cevabı oluşturanlarda HBV ile enfeksiyon riski, daha yüksek antikor cevabı oluşturanlara göre daha fazladır (9). Bazı olguların yüksek düzeyde anti-HBs cevabı oluşturmalarına rağmen, HBV ile enfekte olması düşük afiniteli antikor cevabına veya HBV'nin "S" bölgesindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkan varyant virüslere bağlı olabilir (7). HBV'nin bilinen tüm alt tipleri "a" determinantını içermektedir ve bu bölge yüzey antijeninin 124 ile 147. amino asitleri arasında bulunmaktadır (1). Bu immünodo-

**Tablo 2. Engerix B Aşısı ile Aşılanelarda Anti-HBs Titreleri (mIU/ml)**

Olgu	Serum Örneklerinin Alındığı Aylar			
	I	II	III	XIII
1	3	6	16	>1000
2	5	10	96	342
3	11	105	165	>1000
4	0	65	91	238
5	0	4	99	114
6	3	3	10	119
7	0	2	6	22
8	53	112	161	>1000
9	3	10	85	256
10	10	47	128	>1000
11	0	1	2	12
12	4	8	145	>1000
13	0	122	130	162
14	1	4	5	157
15	0	0	4	9
16	2	4	24	78
17	4	87	167	723
18	2	25	158	>1000
19	0	17	124	>1000
20	0	23	149	62
21	0	2	12	133
22	6	27	80	88
23	21	31	33	861

**Tablo 3. 13. Ayda Alınan Serum Örneklerinde Anti-HBc Total Durumu**

Olgu	Hevac B Grubu Anti-HBc Total		Olgu	Engerix B Grubu Anti-HBc Total	
	Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif
1	(-)		1	(-)	
2	(-)		2	(-)	
3	(-)		3	(-)	
4	(-)		4	(-)	
5	(-)		5	(-)	
6	(-)		6	(-)	
7	(-)		7	(-)	
8	(-)		8	(-)	
9	(-)		9	(-)	
10	(-)		10	(-)	
11	(-)		11	(-)	
12	(-)		12	(-)	
13	(-)		13	(-)	
14	(-)		14	(-)	
15	(-)		15	(-)	
16	(-)		16	(-)	
17	(-)		17	(-)	
18		(+)	18	(-)	
19	(-)		19	(-)	
20	(-)		20		(+)
21	(-)		21	(-)	
22		(+)	22	(-)	
23	(-)		23	(-)	
24	(-)				
25	(-)				
26	(-)				

minant "a" bölgesinde meydana gelen değişikliklerden dolayı anti-HBs düzeyi yeterli olsa bile varyant virüsü tanıyamadığı bildirilmektedir.

Bu çalışmada M.S.'nin anti-HBc titresi birinci aşılanma sonrası 0, ikinci aşılanma sonrası 23 mIU/ml'dir. H.B.'nin ise sırasıyla 0 ve 32 mIU/ml'dir. Bu olgular, infeksiyon etkenini, antikor cevabının düşük olduğu bu dönemlerde almış olabileceği gibi, antikor düzeylerinin yeterli olduğu dönemlerde de almış olabilir. 13. ayda alınan serum örneğinde anti-HBc totalinde pozitif olan H.B.'den 36. ayda alınan serum örneğinde bu antikor tespit edilememiştir. Bu sonuç düşük düzeyli bir infeksiyonun hızla ve başarılı olarak şifa bulunduğu şekilde açıklanabilir. Bir

**Tablo 5. 13. Ayda Anti-HBc-Pozitif Bulunan Olguların 36. Aydaki Sonuçları**

Olgu	Anti-HBc Total	Anti-HBs
M.S.	-	-
H.B.	Negatif	150
N.B.	Pozitif	>1000

**Tablo 4. 13. Ayda Anti-HBc-Pozitif Olguların Anti-HBs Sonuçları (mIU/ml)**

Olgu	Aşı	Serum Örneklerinin Alındığı Aylar				
		I	II	III	XIII	XXXVI
M.S.	Engerix B	0	23	149	62	-
H.B.	Hevac B	0	32	143	107	150
N.B.	Hevac B	68	169	175	>1000	>1000

hipoteze göre aşıya rağmen HBV infeksiyonlarında viral replikasyon dönemi kısa olabilmekte ve anti-HBc geçici olarak ortaya çıkmakta ve hızla saptanabilir düzeyin altına düşmektedir (6).

N.B.'den alınan tüm serum örneklerinde anti-HBs cevabı yüksek düzeyde saptanmıştır. Buna rağmen infekte olan bu olgu bir varyant virüsle infekte olmuş olabilir. Ancak her iki olgunun 36. ayda alınan serum örneklerinde hibridizasyon ve PCR yöntemleri ile HBV-DNA tespit edilemediğinden, ileri tetkik yapılarak kanıtlanamamıştır. Anti-HBc total pozitifliği saptanan bireylerin hiçbirinde klinik hepatit oluşmamıştır. Araştırmacılara göre, aşılama rağmen oluşan HBV infeksiyonlarının sonrasında olgularda hastalık belirtileri oluşmadığından, bu infeksiyonların araştırılmasında, hastalık sürveyansı yerine serolojik sürveyans yapılmalıdır (10). Aşılanmış bireylerde HBV infeksiyonu saptanmasından sonra yeni üretilen hepatit B aşılara infeksiyona neden olduğu saptanan varyant virüslerin de eklenmesi önerilmektedir (5,6).

Sonuç olarak, HBV ile yüksek bulaşma riski altında olan bireylerin aşılama rağmen infekte olması, günümüzde kullanılan aşılama yalancı bir güvenlik duygusu vermemesi ve genel koruma tedbirlerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

#### Teşekkür

Bu çalışmadaki HBV-DNA araştırmalarını yapan Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Altınay Bilgiç ve çalışma arkadaşlarına teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

- Carman NF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckerman A, Thomas H. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-9
- Causaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'Daye R. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area in Senegal. *Lancet* 1986;2:1143-5
- Whitte HC, Inskip H, Hall AJ, Mendy M, Downes R, Hoare S. Vaccination against hepatitis B and protection against chronic viral carriage in the Gambia. *Lancet* 1991;337:747-50
- Fortain M, Chotard J, Jack AD, Maine MP, Mendy M, Hall AJ, Inskip MM, George MO, Whittle HC. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme of immunization. *Lancet* 1993;341:1129-31
- Coursaget P, Yvonnet B, Bourdil C, Mevelec Mn, Adamowicz P, Barres JL, Chotard J, N'Daye R, DiopMar I, Chiron JP. HBsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet* 1987;12:1354-8
- Fortuin M., Karthigesu V, Allison L, Howard C, Hoare S, Mendy M, Whitte HC. Breakthrough infections and identifica-

- tion of viral variant in Gambian children immunized with hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1994; 164:1374-8
7. Chotard J, Inskip MM, Hall AJ, Loik F, Mendy M, Whitte HC, George MO, Lowe Y. The Gambia hepatitis intervention study: follow up of a cohort of children vaccinated against hepatitis B. *J Infect Dis* 1992;166:764-8
  8. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Br Med J* 1993;307:276-7
  9. Haddler SC, Francis DP, Meinart JE, *et al.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual man. *N Engl J Med* 1986;315:209-14
  10. The Gambia Hepatitis Study Group. Hepatitis B vaccine in the expanded programme of immunization: the Gambian experience. *Lancet* 1989;1:1057-60