

İnflamatuvar barsak hastalığında Hepatitis-B aşılmasının etkinliği

The effectiveness of hepatitis-B vaccination in inflammatory bowel disease

Selçuk DIŞIBEYAZ¹, Aygül TÜRKMEN², Erkan PARLAK¹, Gül SAYDAM², Aysel ÜLKER¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹ ve Biyokimya Bölümü², Ankara

Giriş ve amaç: Sık hospitalizasyon, kan transfüzyonu ve endoskopik girişimler nedeniyle, inflamatuvar barsak hastaları Hepatitis- B virüsü enfeksiyonu açısından risk grubundadır. Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar barsak hastaları hastalarının Hepatitis- B virüsü aşılmasına yanıtının değerlendirilmesidir. **Gereç ve yöntem:** Toplam 41 hasta (24 ülseratif kolit, 17 Crohn hastalığı) ve 28 kontrol, 3 doz (0,1 ve 6 aylarda) rekombinant Hepatitis- B virüsü aşısı ile aşılandı. Gruplar serokonversiyon oranı, efektif immünite (antiHBs \geq 100mIU/mL) ve antiHBs antikoru titrasyon ortalamaları yönünden karşılaştırıldı. **Bulgular:** Serokonversiyon oranı açısından inflamatuvar barsak hastaları (%75.6) ile kontrol grubu (%92.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.06). Efektif immün yanıt inflamatuvar barsak hastalarında (%34.1), kontrol grubundan (%82.1) daha düşüktü (p<0.01). İnflamatuvar barsak hastaları, kontrol grubuna göre daha düşük antiHBs titrasyon ortalamalarına sahipti. (176.9 mIU/mL x 350.3mIU/mL) (p<0.01). Yaşın kırkdan büyük olması, aktif veya değişken gidiş (aşılama sırasında en az bir kez aktifleşme), ülseratif kolit de sol kolon, Crohn hastalığı'nda kolonik yerleşim ve immün supresif tedavi alma inflamatuvar barsak hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük serokonversiyon oranı ve antiHBs titrasyon düzeylerine neden olan faktörler olarak bulundu. İnflamatuvar barsak hastalıkları varlığında aşıya yanıtı riski 3.42, düşük immün yanıt riski ise 3.37 kat artmaktadır. **Sonuç:** İnflamatuvar barsak hastalarında Hepatitis- B virüsü aşısına yanıt kötüdür. Aşılama remisyon periodunda yapılmalı ve yanıt izlenmelidir.

Anahtar sözcükler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, HBV aşılması.

Background and aim: Inflammatory bowel disease patients are at high risk for hepatitis- B Virus infection due to the frequent need for hospitalisation, blood transfusion and endoscopic examination. The aim of this study was to evaluate the responsiveness of inflammatory bowel disease patients to hepatitis- B Virus vaccination. **Material and methods:** A total of 41 patients (24 ulcerative colitis and 17 Crohn's disease) and 28 healthy controls were vaccinated with a recombinant hepatitis- B virus vaccine (at months zero, one and six). Groups were compared for seroconversion rate, effective immunity (antiHBs \geq 100mIU/ml) and mean titers of antiHBs Ab. **Results:** There was no significant difference in the seroconversion rate between inflammatory bowel disease patients (75.6%) and controls (92.8%) (p=0.06). However, the effective immunity response rate was lower in inflammatory bowel disease patients (34.1%) than controls (82.1%) (p= 0.01<0.05). Inflammatory bowel disease patients also had lower anti HBs Ab titers than controls (176.9 vs 350.3mIU/mL), (p<0.01). Age over 40, an active or fluctuating (sometimes active) clinical course during the vaccination period, left sided disease in ulcerative colitis, colon location in Crohn's disease and immunosuppressive therapy during the vaccination period caused significantly lower seroconversion rates and mean AntiHBs Ab titers in inflammatory bowel disease patients than controls. The relative risk for lack of response was 3.42 and for low immunity was 3.37 in the presence of inflammatory bowel disease. **Conclusion:** Response to Hepatitis- B Virus vaccination is low in inflammatory bowel disease patients. Vaccination should administered during a remission period and the response monitored.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, HBV vaccination.

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatitis- B Virus (HBV) enfeksiyonu, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının yeryüzündeki en önemli ve en yaygın nedenidir (1). HBV, günümüzde aşılama ile önlenebilecek bir hastalıktır. İnflamatuvar Barsak Hastalığı' da (İBH) HBV ile karşılaşma sıklığı konusunda bugüne kadar yapılmış bir çalışma literatürde saptanamamıştır. Dolayısıyla bu grup hastaların HBV bulaşı açısından bir risk grubu olup olmadığı da bilinmemektedir. Ancak bugün için

kabul edilen risk grupları arasında Hemofili hastaları gibi sık kan ürünleri alanlar ve Hemodializ hastaları gibi perkutan girişim gerektiren bir tıbbi cihazı sürekli kullanan hastalar İBH grubu hastalarla Hepatitis-B riski açısından benzerlikler göstermektedirler.

İBH hastalarına da hastalıkların doğal seyri gereği sıkça kan transfüzyonları yapılmakta, sık ve uzun süreli hastaneye yatılmakta, hastalığın

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	Cinsiyet (%)			Yaş(yıl)
	E	K	Toplam	Ort.(min-max)
Ülseratif kolit	11(45.8)	13(54.2)	24	38.5 (16-60)
Crohn hastalığı	12(70.6)	5(29.4)	17	35.2 (17-67)
Kontrol	14(50)	14(50)	28	37.3 (20-60)
Toplam	37	32	69	

herhangi bir evresinde opere edilebilmekte ve en önemlisi sıkça endoskopik girişimler yapılmaktadır. HBV-DNA' sının serumla aynı oranda bulunduğu kabul edilen kanlı exuda ve hatta kan ile, yine plazmaya oranla 1/100 oranında virion yükü taşıdığı bilinen tükürük, salya v.s gibi salgılarla sıkça endoskopik temasın, yeterli endoskop dezenfeksiyonunun sağlanamadığı merkezlerde veya acil durumlarda (kanama v.s) HBV bulaşma riskini arttırması, İBH hastaları için beklenebilecek bir durumdur. Tüm bunların ötesinde, İBH'lı hastaların yüksek risk grubu oluşturmadığı düşünülse bile, tüm Hepatitis B olgularının yarısından azının ancak riskli gruplarda görüldüğü, diğerlerinde herhangi bir risk faktörü saptanmadığı düşünüldüğünde (2), İBH' lı hastaların aşılınması ve aşıya yanıtın da incelenmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışmada İBH'lı hastaların (Ülseratif Kolitis (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH)) aşıya immun yanıtları ve bunu etkileyen faktörler olup olmadığı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 1999 – Şubat 2000 tarihleri arasında, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği İBH polikliniğince izlenen hastalarda gerçekleştirilmiştir.

1. Çalışma grubu:

Haziran –Temmuz 1999 döneminde İBH polikliniğine başvuran tüm hastalara; HBV, HCV ve HIV ile karşılaşma durumlarını belirlemek amacıyla; HBs Ag, Anti HBs, AntiHB c (total), Hbe Ag, AntiHBe, AntiHCV, Anti HIV testleri yapıldı. Beslenme durumlarının indirekt bir göstergesi olarak; Serum Albumin (3) düzeylerine bakıldı. Obesiteyi dışlamak üzere boy ve kilo kul-

Tablo 2. İBH ve kontrol grubunun serokonversiyon, etkin İmmünite ve antiHBs titrasyon ortalamaları açısından karşılaştırılması

	AntiHBs (Mıu/MI) (%)			
	(-)	≥100	Titrasyon Ort.	Toplam
İBH	10(24.3)	14(34.7)	176.9 ± 37.8	41
Kontrol	2(7.1)	23(82.1)	350.3 ± 45.5	28
P değeri	0.06	0.005	0.005	

lanılarak Vücut Kitle İndeksi (VKI), (Vücut ağırlığı (kg)/Boy (m)²) (Normal < 25 kg/m², >30 = obezite) hesaplandı (4).

HBV, HCV ve HIV için serolojik test sonuçları negatif, boy ve kilosuna göre hesaplanan VKI 30' dan küçük, sigara ve alkol kullanmayan toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu hastalar,-immünsüpresif tedavi alıp almadıklarına ve serum albumin düzeylerine bakılmaksızın-rekombinant Hepatit-B aşısı, (Engerix-B®, Smith Kline-Beecham Pharmaceuticals) ile aşılama programına alındı. Ancak aşılama sürecini 41 hasta (24ÜK, 17CH) tamamlayabildi (aşıyı teminde güçlük veya takipten çıkma gibi nedenlerle) Herbir hastanın; yaş (40 yaş altı ve 40 yaş üstü), cinsiyet, hastalık türü (ÜK/CH), hastalık süreleri (ilk semptomun ortaya çıkışından aşılama zamanına kadar geçen süre, ay olarak), aktivite durumları, hastalıkların yerleşim yerleri, CH'nda hastalığın seyir tipi, immünsüpresif tedavi alıp almama durumu ve serum albumin düzeyi kaydedildi.

Hastalıkların aktivite durumlarını değerlendirmek için, ÜK için, Rachmilewitz'in Endoskopik indexi (5), CH için ise Harvey –Bradshaw klinik indexi (6) kullanıldı. Hastalar; Aşılama boyunca aktif gidiş gösterenler ((ÜK, 6/24, CH, 4/17)), inaktif gidiş gösterenler ((ÜK 12/24, CH 13/17)) ve en az bir kez aktivasyon gösterenler (değişken seyirli) ((ÜK, 6/24, CH 0 /17)) olarak 3 gruba ayrıldı.

Hastalıkların yerleşim yerleri, herbir hastalık türü için ayrı değerlendirildi ve ÜK için; (n=24), 1-Distal kolon (5/24), 2- Sol kolon (9/24), 3-Tüm kolon (pankolit,10/24) CH için; (n=17) 1-İleitis (4/17),2-Kolitis (6/17), 3-İleokolitis (7/17)olarak sınıflandırıldı.

CH'nda seyir tipi 1-İnflamatuvar tip (10/17), 2-Skleroan tip (4/17),3- Fistülizan tip (3/17) olarak ayrıldı (mixed seyir gösteren hasta yoktu).

İmmünsüpresif tedavi: 1- Almayanlar (26/41), 2- Alanlar (a-Tüm aşılama süresince alanlar (11/41), b-Aşılama süresinde herhangi bir zamanda alanlar (4/41)) olarak sınıflandırıldı. Serum albumin düzeyi 1- Serum albumin düzeyi < 3.5g /dl olanlar (6/41), 2- Serum albumin düzeyi ≥ 3.5 g olanlar (35/41)olarak iki grup oluşturuldu.

2. Kontrol grubu:

Aynı dönemde, gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvurmuş ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi planlanmış, bu amaçla da HBV, HCV ve HIV serolojilerine bakılmış hastalardan, serolojik test sonuçları negatif, serum albumin düzeyleri normal, VKİ < 30, alkol ve sigara kullanmayan toplam 45 hasta kontrol grubu olarak aşılandı. Ancak 28 hasta (14K /14E) programı tamamlayabildi (aşıyı temin güçlüğü, takipten çıkma v.s nedenlerle). Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo-1'de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara aşılamanın amacı anlatıldı ve onayları alındı. Aşı, her iki gruba da, deltoid kasa, intramusküler yolla, herbir dozda 20 µg olarak, toplam 3 doz (0, 1 ve 6. aylarda) uygulandı. Aşıya yanıtı değerlendirmek için son aşından 1 ay sonra, 1. Serokonversiyon (AntiHBs>10 mIU/ml), 2.İmmünite Düzeyi: a.Etkin İmmünite (AntiHBs ≥ 100 mIU/ml) b. Düşük İmmünite (AntiHBs=0-99 mIU/ml), 3. Anti-HBs titrasyon düzeyi ortalamaları ile değerlendirildi

İstatistiksel değerlendirmeler

Bu çalışmada; gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık türü, aktivitesi ve lokalizasyonuna göre aşıya yanıt (serokonversiyon) yönünden bir fark olup olmadığı, X2 (ki kare), Yates düzeltmeli X2 ve Fisher X2 testleriyle; cinsiyet, yaş, hastalık türü, lokalizasyonu, aktivitesi, immünsüpresif tedavi alıp almama durumu, albumin düzeyi, Crohn hastalığının seyir tiplerine göre; Anti HBs ve Albumin düzeyleri ortalamaları, hastalık süresi ve yaş ortalamaları arasında fark olup olmadığı (ortalamalar arasında fark olup olma durumu) ise ikiden çok gruplarda Kruskal Wallis varyans analizi, ikili gruplarda ise Mann – Whitney U testi ile hesaplandı. Bu testlerle elde edilen p değeri 0.05'den küçükse istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 3. İBH grubundaki aktif hastaların, serokonversiyon ve antiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	AntiHBs (-)	AntiHBs (+)	Toplam	Anti HBs (-) Titr.Ort ±s.s
Aktif hastalar	3 (37.5)	5 (62.5)	8	145.0 ± 221.0
Kontrol	2 (7.1)	26 (92.8)	28	350.3 ± 241.1
p değeri	0.02	0.009	0.02	

s.s : standart sapma

Ayrıca, İBH grubundaki Anti-HBs negatifliği insidansı, kontrol grubundaki Anti-HBs negatifliği insidansına oranlanarak İBH'nın aşıya yanıtızsızlık açısından Relatif Riski (RR), yine aynı yöntemle immünsüpresif tedavi alma durumunun aşıya yanıtızsızlık (Anti-HBs negatifliği) açısından RR de hesaplandı.

BULGULAR

İBH grubunda 31 hastada (% 75.6, 31/41), kontrol grubunda 26 hastada (%92.8,26/28) serokonversiyon (AntiHBs +) oluştu. İBH grubu ile kontrol grubu arasında serokonversiyon oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p =0.06). İBH grubunda etkin immün yanıtı hasta sayısı [(%34.8)14/41], kontrol grubuna göre [(82.1)23/28] istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p< 0.01). İBH grubunda AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (176.9±37.8 vs 350.3±49.5) (p<0.01). ÜK ve CH grupları arasında serokonversiyon, etkin immünite ve antiHBs titrasyon ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). İBH ve kontrol grubunun serokonversiyon, etkin immünite ve antiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları yönünden karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

ÜK ve CH grupları oranında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı saptanmadı (p>0.05). Heriki hastalık grubundaki 40 yaşından büyük ve 40 yaşından küçük hastalar arasında serokonversiyon, etkin immünite ve antiHBs titrasyon ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p >0.05).

Hem ÜK hem de CH grubunda; 40 yaş üstü hastalarda AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları kontrol grubundaki aynı yaş grubuna göre ista-

tistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü. (ÜK, >40 yaş grubu 109.1 ± 45.5 , kontrol grubu, >40 yaş grubu 203.3 ± 56.5 , $P < 0.05$) (Crohn, >40 yaş grubu 111.8 ± 27.4 , kontrol grubu, >40 yaş grubu 203.3 ± 56.5 , $p = 0.047 < 0.05$). CH' da 40 yaş altı hastalarda da antiHBs titrasyon ortalamaları kontrol grubundaki aynı yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü. ($p = 0.024$). ÜK grubunda 40 yaş altı hastalarda antiHBs titrasyon ortalamaları açısından aynı yaş grubundaki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.352$). Yaş ve AntiHBs titrasyon ortalamaları arasında (-) bir korelasyon vardı ($r = -0.101$).

İBH grubunda aktif, inaktif ve değişken seyirli hasta grupları, serokonversiyon, etkin immunité ve AntiHBs titrasyon düzeyleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyorlardı (sırasıyla, $p = 0.8, 0.5, 0.3$) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise; aktif gruptaki hastalar, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük serokonversiyon oranı göstermekteydi ($p = 0.02$) ve AntiHBs titrasyon ortalamaları da hem aktif hem de değişken seyirli grupta daha düşüktü ($p = 0.02$ ve 0.03). İnaktif grupla kontrol grubu antiHBs titrasyon ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında ise p değeri 0.05 den büyük olsa da çok yakın bir değerdı ($p = 0.59$). Hem İnaktif ve hem de değişken seyirli grupla kontrol grubu arasında serokonversiyon ve etkin immün yanıtlanlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Sırasıyla $p = 0.06$ ve $p = 0.08$).

ÜK ve CH gruplarında hastalıkların yerleşim yerleri birbirlerine ve kontrol grubuna göre serokonversiyon ve etkin immün yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. (ÜK grubu için $p = 0.20$ ve CH grubu için $p = 0.06$). ÜK ve CH' nda Anti HBs titrasyon düzeyi ortalamaları da yerleşim yerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (ÜK grubu $p = 0.9$ ve CH grubu $p = 0.3$).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise; sol tip ÜK grubunda AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları (138.3 ± 69.2), kontrol grubuna (350.3 ± 45.5) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p = 0.014$) ancak distal tip ve pankolit grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. (sırasıyla $p = 0.107$ ve 0.14) CH için;

Kolitis grubu AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları (127.6 ± 75.8), kontrol grubuna (350.3 ± 45.5) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p = 0.03$), iletis ve ileokolitis grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla, $p = 0.057$ ve 0.16)

İmmün supresif alan (15/41, AntiHBs (+) 12/15) ve almayan (26/41, AntiHBs (+) 19/26) İBH hastaları arasında serokonversiyon ve antiHBs titrasyon ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.901$ ve 0.28).

Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ise, aşuya yanıtlanlık, immünsupresif tedavi alan (15/41, seronegatif 3/15 (%20)) ve almayan (26/41, seronegatif 7/26 (%26.9)) İBH hastalarında kontrol grubuna (%7.1) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olmuştur ($p = 0.003$ ve 0.004). Hem immünsupresif tedavi alan (209.1 ± 57.2 mIU/ml), hem de almayan (158.3 ± 50.2 mIU/ml) gruptaki AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları kontrol (350.3 ± 45.5 mIU/ml) grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p = 0.001$ ve 0.03).

İBH grubunda yanıtlanlık 10/41 (%24.3), kontrol grubunda yanıtlanlık 2/28 (%7.1) R.R = $24.3/7.1 = 3.42$ olarak bulundu. Yani İBH; HBV aşısına karşı yanıtlanlık riskini kontrol grubuna göre 3.42 kat arttırmaktadır. Etkin immün yanıt açısından da R.R hesaplandığında; İBH grubundaki AntiHBs düzeyi 10-99 mIU/ml hasta sayısı 14/41 (34.1), kontrol grubundaki AntiHBs düzeyi 10-99 mIU/ml hasta sayısı 3/28 (%10.1) R.R = $34.1/10.1 = 3.37$ olarak bulundu. Yani İBH, HBV aşısına karşı etkin immün yanıt oluşmama riskini 3.37 kat arttırmaktadır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada İBH'lı hastalarda HBV aşısına yanıtlanlık %24.3 olarak bulunmuştur (10/41). Kontrol grubunda ise bu oran % 7.1 (2/28) olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.06$) Ancak p değerinin $0.05'$ e çok yakın bir değeri olması dikkat çekicidir. ÜK ve CH grupları birbirlerine ve kontrol grubuna göre serokonversiyon açısından istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemişlerdir (sırasıyla, $p = 0.91$ ve 0.17). HBV aşısının kanıtlanmış etkinliğine rağmen sağlıklı kişilerin % 5-10'u 3 dozlu standart

aşılama uygulamasına yanıt vermemektedir (7). Literatürde yüksek riskli gruplardan örneğin hemodializ hastalarında serokonversiyon oranı çeşitli çalışmalarda yaklaşık %60 (8), hemofili hastalarında % 82-97.5 (9), transplantasyon adayı kronik karaciğer hastalarında 40µ doz kullanıldığı halde %37 (10), asemptomatik HIV infeksiyonlularda %32 (11), alkoliklerde % 46.2 (12) bulunmuştur. Görüldüğü gibi her hasta grubunda aşıya yanıt oranları değişik olmakla birlikte yüksek riskli gruplarda özellikle immunkompromize hastalarda normal popülasyona göre genellikle düşük sonuçlar elde edilmiştir. Aşıya yanıtızlık bugün halen üzerinde önemle durulan ve çalışmalar yapılan bir durumdur. Bu durum aşılana ait çeşitli faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bunlar, yaş (>40), erkek cinsiyet, obesite, sigara ve alkol kullanımı, aşının subkutan ya da intragluteal uygulanması, aşının taşınması sırasında donması, aşının uygulanma şeması (hızlı protokollerde daha düşük) ve genetik faktörlerdir (13,14)

Çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı ve obesite hasta alımı sırasında dışlanmıştı. Diğer faktörlerden yaş ve cinsiyet serokonversiyon oranını etkilememiştir. İmmüsupresif kullanılsa da kullanılsa da, İBH varlığında serokonversiyon oranı kontrol grubuna göre düşük olmuştur (p=0.003 ve 0.004).

Hastalığa ait değişkenler incelendiğinde; hastalık süresi, yerleşim yeri, CH seyir şekli ve serum albumin düzeyleri serokonversiyon oranını etkilememiştir (sırasıyla p = 0.90, 0.20, 0.27, 0.90) Sadece hastalık aktivitesi, kontrol grubuna göre serokonversiyon oranını etkilem ve aktif İBH ' lı hastalar kontrol grubuna göre daha düşük serokonversiyon göstermişlerdir (p =0.02).

Bizim çalışmamızda **bu durum** hem 100mIU/ml'nin üstünde antikor oluşumu şeklinde hem de ortalama titrasyon düzeylerinin karşılaştırılması şeklinde incelendi.

AntiHBs titrasyonunu 10 mIU ve üzeri olması bugün seroprotektif düzey olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, özellikle yüksek riskli gruplarda 100mIU/ml gibi daha yüksek değerlerin koruyuculuk için gerekli olduğunu bildirmiştir. Ancak sağlıklı kişilerde AntiHBs titrasyonu 10 mIU/ml' nin altına düşse bile HBV ile karşılaşıldığında amnestik bir reaksiyonla immun hafızanın aktive olacağı ve yüksek koruyucu düzeylerin oluşacağı da öne sürülmektedir (15,19).

Buna göre değerlendirildiğinde, İBH grubunda hem 100mIU /ml'nin üstünde antikor gelişimi ve hem de AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü, (heriki durum için de p = 0.005). ÜK ve CH arasında bu iki durum için de bir fark saptanmadı. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem ÜK hem de CH'nda AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamaları daha düşüktü (sırasıyla p= 0.007 ve 0.008). Cinsiyet, hastalık süresi, CH seyir tipi ve serum albumin düzeyi AntiHBs titrasyon düzeyleri ortalamalarını ve 100 mIU/ml' nin üzerinde olma durumunu etkilemiyordu. Ancak ÜK grubunda > 40 yaş olanların AntiHBs titrasyon düzeyleri ortalamaları kontrol grubunun aynı yaş grubuna göre daha düşüktü (p<0.05). ÜK grubunda <40 yaş olanlarda fark bulunmadı. Bu durum belki ÜK grubunda <40 yaş grubunda yaş dışı etkenlerin daha az olması ile açıklanabilir. CH grubunda ise hem <40 yaş hem de > 40 yaş olanların AntiHBs titrasyon düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Hastalık aktivitesi hem AntiHBs titrasyon düzeyi ortalamalarını ve hem de 100mIU/ml'nin üzerinde antikor gelişme durumunu etkiliyordu. Bu durum hem aktif hastalarda ve hem de değişken seyir gösteren hastalarda ortaya çıktı (aktif hastalık için p= 0.02 ve değişken hastalık için p =0.03). (Tablo 3).

Hastalık yerleşim yeri de etkiliydi ve ÜK'de sol kolon yerleşimi, distali ve tüm kolonu tutanlara göre, CH' da ise kolon yerleşimi, ileum ve ileokolik yerleşimli olanlara göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük antiHBs titrasyon düzeylerine neden olmuştu (sırasıyla p = 0.014 ve 0.03). Burada yerleşimin heriki hastalık grubunda da düşük AntiHBs titrasyonu açısından kolonda olmasının ortak yön oluşu dışında yorum yapmak eldeki verilerle olası görünmemektedir.

İmmüsupresif tedavi alma da etkiliydi ve aşılama süresince herhangi bir zamanda immüsupresif almış olanlar, devamlı alanlara eklendiğinde hem serokonversiyon ve hem de AntiHBs titrasyon düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı (p=0.003 ve 0.004). İlginç olan immüsupresif almayan hastaların da AntiHBs titrasyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olmasıydı (p = 0.001). Ancak İBH grubunda immüsupresif alan ve almayanlar arasında bir fark saptanmadı (p=0.28). Bu durum immüsupresif tedavinin katkısının daha düşük

olduğu ve İBH varlığının tek başına normal popülasyona göre daha düşük serokonversiyon ve AntiHBs titrasyonu düzeylerine neden olabildiği şeklinde yorumlanabilir.

Relatif Risk hesaplandığında; İBH'nın, HBV aşısına tam yanıtızsızlık riskini 3.42 kat, 100mIU/ml üzerinde AntiHBs düzeyi oluşmama riskini ise 3.37 kat arttırdığı bulunmuştur

Sonuç olarak; bu çalışma, Med-line taramasına göre (İnflammatory Bowel Disease-Crohn's Disease- Ulcerative Colitis-Hepatitis B-vaccination anahtar kelimelerini kullanarak) HBV ile karşılaşma yönünden yüksek riskli olarak değerlendirilebilecek bir hasta grubu olan İBH'lı hastaların aşılınması konusunda gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Dolayısıyla diğer risk gruplarının ya da aşıya yüksek yanıtızsızlık tesbit edilmiş toplulukların sahip olduğu bilgi birikimi yoktur. Bu nedenle, aşıya yanıtızsızlığı değerlendirmek için daha geniş bir hasta ve kontrol grubu popülasyonuna, HLA haplotiplerinin ve CD4/CD8 T lenfosit sayısının belirlenmesine ayrıca bu yanıtızsız hasta grubunun daha değişik doz- aralık uygulamalarına, farklı aşı tiplerine veya

immunoadjuvanlarla kombine verilmesine yanıt durumunun da incelenmesi gerekmektedir. Bunlar ileride yapılacak başka çalışmaların konusu olabilirler. Ancak ülkemiz gibi HBV ile karşılaşma oranının % 50 gibi yüksek oranlara vardığı bir ortamda hemen her vizit öncesi mutlaka endoskopik girişim yapılan, sık hastaneye yatırılma ve kan transfüzyonu yapılma gereği duyulan ve etyolojisinde immun defekt bulunan bir hasta grubunda, tüm bunlar gözönüne alınmasa bile, bugün gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı aşılama programları arasında yer alan HBV' ye karşı aşılanmanın gerekliliğinin ve bu hasta grubunda yaptığımız çalışmanın sonuçlarının da verdiği gibi hastalığın aktif döneminde aşılanma yapılmaması, 40 yaş üstü hastalarda yanıtın daha düşük olabileceğinin akılda tutulması, düşük AntiHBs düzeylerinin izlenmesi, bu hasta grubuna ek protokoller uygulanması ve uzun süreli izlem sonucunda koruyucu düzeylerin ne oranda kalıcı olduğunun saptanması, buna göre ek dozların gerekli olup olmadığının ve gerekliyse zamanının saptanmasının önemini yadsınmaz bir gerçek olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Committee on Epidemic Disease: Acute viral hepatitis surveillance, 1990. *Epidemiol News Bull Singapore* 1991; 17: 37-9.
2. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ. Importance of heterosexual activity in the transmission of Hepatitis B and non-A non-B Hepatitis *JAMA* 1989; 262: 1201-5.
3. Apeltgren KN, Rombeau JL, Twomey PL, et al. Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 305.
4. Anonymous: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults –The evidence report. National institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51.
5. Rachmilewitz D. Coated Messelazine (5- amino salicylic acid) versus Sulphosalazine in the treatment of active ulcerative Colitis: a randomized trial. *Br Med J* 1989; 298: 82-6.
6. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 8: 514 -5.
7. Szmuness W, Stevens CE, Zang EA, et al. A controlled clinical trial of the efficacy of the Hepatitis B (HEPATAVAX B): a final report. *Hepatology* 1981;1: 377-85 .
8. Grzesiowski P, Sieniawaska M. Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 43.
9. Jungers P. vaccination contre l' hepatitis B dans les centres d'hemodialyse. *Nephrologie* 1998; 19: 37-8.
10. Manucci PM, Gringeri A, De Biasi R, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988; 29: 211-4.
11. Katkov NW, Dienstag JL. Prevention and therapy of viral hepatitis. *Sem Liver Dis* 1991; 11: 165-74.
12. Horlander JC, Boyle N, Manam R, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci* 1999; 318: 304-7.
13. Rosman AS, Basu P, Galvin K, et al. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997; 107: 217-22 .
14. Alper CA, Kruskall MsS, Marcus-Bagley D, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 708-12.
15. Tan KL, Goh KT, Oon CJ, Chan S. Immunogenicity of recombinant yeast derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *JAMA* 1994; 271: 859-61.
16. Wainwright RB, Mc Mahon BJ, Bulkow LR, et. Protection provided by hepatitis B vaccine in a yupik eskimo population. Seven years results. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1634-6 .
17. Marion SA, Tomm-Pastore M, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140: 734-46.
18. Waters JA, Kennedy M, Voet P, et al. Loss of the common A determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine induced escaped mutant. *J Clin Invest* 1992; 90: 2543-7 .
19. Lemon SM, Thomas dl, Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 296-304. Weely von dem Borne AEG, van Oers MHJ. Individualised low-dose alglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995;345:1474-8.