

Geçmişten Günümüze Hepatit Aşılıarı

Dr. Hakan ÖZDENER, Dr. Hakan BOYUNAĞA,

Dr. Ramazan AMANVERMEZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Viral hepatitler akut ve kronik form olarak milyonlarca insanın sağlığını etkilemektedir. Bu hastalıklara karşı koruyuculuğu yüksek ve güvenilir aşı geliştirilmesi hastalıkla mücadelede büyük avantaj sağlayacaktır. Bu derleme yazımızda viral hepatitlere karşı aşı gelişimindeki gelişmeleri sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Viral hepatit, aşı

- ✓ **Hepatitis Vaccine: From Past to Today**

Viral Hepatitis is a cause of considerable morbidity and mortality in human population both from acute infection and chronic sequale. The development and availability of safe and immunogenic vaccines, which have been shown to be highly effective, constitute a major advance in preventive medicine. This review highlights the major developments within the field of vaccines against viral hepatitis.

Key words: Viral hepatitis, vaccine

GİRİŞ

Yaygın olarak kullanılan adı ile sarılık yani viral hepatit'ler dünyamızda insan sağlığını en çok etkileyen viral etkenli enfeksiyöz hastalıkların başında gelmektedir. Milattan önceki tarihsel metinlerde dahi rastlanılan viral hepatitler, yirmibirinci yüzyılın eşiğine gelmesine rağmen, her yıl milyonlarca insanı etkilemeye devam etmektedir. Viral hepatit etkeni olarak bilinen virüslere (Viral hepatit A, B, C, D, E ve G virüsü) muhtemel yeni adayların eklenmesi beklenmektedir. Hepatit virüslerinin farklı bulaşım yollarına rağmen ana hedef organı karaciğerdir. Virüsün oluşturduğu hücrel hasarın görüntüleri ve hastalığın seyri, virüsün tipine ve hastalığın evresine göre farklı olmakla birlikte, hastalığın akut tablosunda ortak özellikler hakimdir. Virüsler arasındaki başlıca farklılık yayılım yolları ile ilgilidir. Şöyle ki; hepatit A ve hepatit E virüsü, hasta dışkı ile bulaşık su kaynaklarının kul-

lanılması (dışkı ağız yolu) ile yayılım gösterir ve kronik hastalık oluşturmaz. Hepatit B, hepatit C, hepatit D ve son üç yıl içinde ayrıntıları daha da belirginleşen hepatit G virüsü ise kan ve seksual yolla yayılım (parenteral yol) gösterip, kronikleşir; tam iyileşme göstermeyen sürekli hastalık haline gelir. Ayrıca bu son grup virüslerin taşıyıcı kişiler aracılığı ile insanlar arasında yayılım riski çok yüksektir. Bunların içinden özellikle kronik hepatit B, C ve D'nin siroz ve karaciğer kanseri oluşumunda yüksek risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Yetişkin bireylerde hepatit B virüsünün, gebe bayanlarda altıncı aydan sonra hepatit E virüsünün ve çocukluk döneminde ise hepatit A virüsünün ölümcül bir tablo olan fulminant hepatit ve karaciğer – beyin koması gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Hepatit virüslerinin oluşturduğu bu etkiler sadece kişi boyutunda kalmayıp neden olduğu iş gücü kaybı ve tedavi masraflarının toplamı

ekonomik kayıp olarak yılda milyarlarca doları tutmaktadır. Bu nedenlerden dolayı hepatit viruslarının oluşturduğu hastalıklara karşı tam korunmanın sağlanması için aşı-lama özel önem arz etmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı aşı takvimi içerisinde hepatit B aşısının konulmasının gündeme geldiği bu günlerde, bu yazımızda hepatit oluşumuna neden olan virüslere karşı yapılmış aşı çalış-maları hakkında bilgi verilmesi amaçlan-mıştır.

HEPATİT A VİRUSU (HAV)

Epidemiyolojik olarak ilk tariflenen he-patit virusudur. Özellikle sağlıklı alt yapısı gelişmemiş, temiz içme suyuna sahip ol-mayan, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık oranda görünmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Vi-rusun, bulaşık su ve gıdaların alınması ile "dışkı-ağız", "içme suyu" ve "gıda" yolu ile bulaştığı bildirilmiştir. Endemik bölgelerde erken çocukluk çağında HAV enfeksiyonu çoğunlukla belirtisiz seyrederek. Bu dönemde oluşan anti-HAV antikorlarının ömür boyu koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bireysel ve toplumsal sağlık alt yapısı gelişmiş ülkelerde görülen erişkin HAV enfeksiyonları ise, genelikle bu ülkede yaşayan insanların en-demik bölgeye yaptıkları seyahatler sonunda (turist hastalığı) veya sıklıkla ileri yaş grubu yaşlıların kaldığı bakımevleri ve yurtlarda küçük salgınlar şeklinde görülmektedir. Has-talığın şiddeti yaşla doğru orantılı olarak art-maktadır. İleri yaş grubunda HAV enfeksi-yonu sonucunda gelişen fulminant hepatit sonucu, hastaların yarısında ölüme sebeb olur. Hastalığın inkübasyon süresi (kuluçka süresi) ortalama 25 gündür ve seyri genellikle hafif veya orta derecede olup, hastalığa bağlı ölüm oranı %0.29'dan daha az olarak bil-dirilmiştir⁽¹⁾.

HAV, çocuk felci virusu (poliovirus) ile

aynı aile (picornavirus) içinde "hepatovirus" grubunda sınıflandırılmıştır. Hepatit A virusu 7.5 kb uzunluğunda pozitif iplikçikli RNA (doğrudan kendi proteinini sentezler) ge-nomuna sahiptir. Oluşan bu protein, viral ve hücrel proteazlar tarafından virusun "yapı-sal proteinini" ve replikasyon, transkripsiyon ve translasyon gibi düzenleyici süreçlerini düzenleyen "yapısal olmayan" proteinlere dönüşür. HAV yapısal proteinin oluşturduğu yapı, VP1, VP2 ve VP3, hayat boyu koruyucu antikor oluşturan bölgeleri içerir. Hepatit A virusu günümüzde deneysel şartlarda hücre kültüründe başarı ile üretilen tek hepatitis virusudur⁽²⁾.

Pasif İmmünprofilaksi:

100-200 IU/1 anti-HAV antikor düzeyine sahip sağlıklı yetişkin donörlerden elde edilen insan immünglobulin veya γ -globulin pasif immünprofilaksi için başarı ile kullanılmak-tadır. HAV ile karşılaşmadan önce ve karşılaşmadan hemen sonra immünglobulin kullanımı son derece etkili ve güvenilir ol-makla birlikte sağladığı koruma yalnızca 3 ila 6 ay arasındadır. Dünyada artan yaşam düzeyi giderek bu hastalığın azalmasına yol açarken, yüksek düzeyde antikor içeren plaz-ma bulunmasını ise giderek zorlaştırmak-tadır. Ayrıca HIV gibi yeni tanınan virüslerin olabileceği şüphesi plazma kaynaklı pasif immünprofilaksinin kullanım alanını kısıtla-maktadır⁽³⁾.

Cansız (inaktive) Aşılar:

1978 yılında deneysel olarak infekte edil-miş marmoset maymunların karaciğerinden purifiye edilip, formalin ile inaktive edilen vi-rusun deneysel olarak maymunlarda ko-ruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 1979 yılında HAV'un yavru rhesus may-munların böbrek hücre (FRhK6) kültür-lerinde üretilmesi inaktive aşı üretimine yeni

boyutlar kazandırmıştır. Bundan sonra farklı hücre kültür sistemleri kullanılarak değişik izolatlardan elde edilen çeşitli inaktive aşular elde edilmiştir. Lisanslı ilk inaktive hepatit A aşısı 1991 yılında HM175 HAV izolatının MRC-5 insan diploid embrio fibroblast hücre kültürlerinde üretilip formalin ile inaktive edildikten sonra insan sağlığı hizmetine sunulmuştur. Bu aşı ile aşılanan insanların tamamında bir doz aşılama sonrası, pasif immünprofilaksiye göre en az 15 kat daha fazla antikor üretimi sağlanmıştır. Birer ay ara ile yapılacak ilk iki dozdan sonra 6 veya 12 ay yapılacak ek doz aşılamanın koruyuculuğunun 20 yıl kadar sürebileceği düşünülmektedir⁽⁴⁾. Aşının geniş halk kitlelerinde kullanımı ile ilgili en büyük sakınca ise doz başına yüksek maliyetidir. Bu yüzden epidemik bölgelere seyahat edecek ve yüksek risk taşıyan kişilerin aşılama öncelikle tavsiye edilmektedir.

Canlı Attenué (zayıflatılmış) Aşular :

İnsan diploid hücre kültüründe HAV üretilmesi attenué aşı eldesine kapı aralamıştır. Farklı izolatlar kullanılarak elde edilen attenué aşuların insanda güvenle ve etkili olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.

Moleküler biyoloji ve genetik mühendisliğindeki gelişmelere paralel olarak, attenué aşı eldesinde diğer bir seçenek ise, HAV izolatlarında gerçekleştirilecek mutantların attenué aşı elde edilmesinde son derece umut verici görülmektedir. Bu yöntemin başarısı aşının daha ucuz, daha güvenilir ve daha bol olarak elde edilmesine imkan verecektir⁽⁵⁾.

Rekombinant Aşular:

Moleküler biyolojideki gelişmeler HAV'ın immünobiyolojisi ve moleküler biyolojisini daha iyi anlamamıza imkan tanıyarak deneysel rekombinant HAV aşısı geliştirmemize

imkan tanımıştır. Çeşitli ekspresyon sistemleri kullanılarak HAV'ın rekombinant VP1 ve VP3 yapısal bölge proteinlerinin sıçanlarda koruyucu antikor geliştirdiği gösterilmiştir.

Günümüzde deneysel aşı çalışmalarında kullanılan diğer bir ekspresyon sistemi rekombinant "vaccinia virus" olup, bu sistemi kullanarak HAV'ın VP1, VP2, VP3 ve VP4 bölge proteinleri elde edilmiştir. Maymunlarda gerçekleştirilen deneysel infeksiyonlarda bunun koruyucu antikorlar üretebileceği gösterilmiştir. Fakat çiçek (varicella zoster virusu) aşılması sonucunda gelişmiş olan anti-vaccinia antikorların HAV-vaccinia rekombinantını nasıl etkileyeceği bilinmediği için kullanımını kısıtlamaktadır.

HAV'una karşı aşı geliştirilmesinde diğer önemli bir nokta ise, Vaccinia virus erken ve geç p7.5 promotörü kullanılarak HAV (HM175 izolatı) tüm yapısal proteinlerinin ekspresyonunun hücre kültüründe gerçekleştirilmesidir. Bu sistem infekte kısım içermeyen, sadece dış kısmı mevcut boş virus elde etme imkanını sağlamaktadır. Elde edilen bu boş virus tanecikleri taşıdıkları koruyucu protein yapılarından dolayı gelecekte aşı uygulamaları için en uygun aday olarak görülmektedir⁽⁶⁾.

HEPATİT B VİRUSU

Hepatit B virusu dünyamızın önünde çözüm bekleyen en önemli sağlık problemlerinin başında gelmektedir. İki milyardan fazla insanın bu virus ile karşılaştığı tahmin edilmektedir. Çoğu gelişmekte olan ülke insanları olmak üzere 300 milyondan fazla kişinin HBV taşıyıcı olduğu ve her yıl 50 milyon yeni infeksiyon ve 200.000 yeni taşıyıcı geliştiği bilinmektedir. Bunların bir kısmında siroz ve karaciğer kanseri gelişmektedir. Karaciğer kanseri gelişimine neden olduğu gösterilen ilk virustur. Kronik taşıyıcılarda ortalama 300 kat daha fazla karaciğer kan-

seri (hepatokarsinoma) gelişmektedir. HBV'nin başlıca yayılım yolu HBV ile infekte kan ve kan ürünlerinin kullanımı şeklinde gerçekleşmektedir. Ayrıca diğer önemli taşınım yolu ise cinsel ilişkidir. Asya toplumlarında anneden çocuğa doğum öncesi (vertikal transmission), Afrika ülkelerinde ise çocuklar arasında yatay geçiş (horizontal transmission) diğer önemli bulaşım yolları arasında kabul edilmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 6 haftadır ve %0.2-2 arasında ölüm sıklığı ile değişen orta dereceden ağıra kadar değişen tabloda seyrederek. Hastalığın en korkunç etkisi çocukluk çağında gözlenir ki, hastalığın tablosu ciddi olarak seyretmese de yenidoğan çağı vakalarının %90'ını kronikleşmeye eğilimlidir. Kronikleşme riski altı yaştan sonra erişkin risk düzeyi %2-7'ye ulaşır.

Hepatit B virusu, "hepa, karaciğer" ve "dna, DNA virusu" anlamına gelen "hepadnaviridae" ailesine bağlı bir virustur. Virus 3 kb uzunluğunda küçük bir genoma sahiptir. HBV genomu 4 ayrı fonksiyona sahip protein sentezleyebilecek "Open Reading Frame" adı verilen bölge içerir. Birinci ORF "S" hepatit B yüzey antijenini HBsAg, ikincisi "C", viral çekirdek "Core, nükleokapsid, HBcAg", Üçüncüsü, "P", dört farklı aktiviteye sahip olan viral polimerazı ve sonuncu ORF ise "X, transaktivatör" proteinini kodlamaktadır. "S" bölgesi büyük, "L, preS1+preS2+S bölgesi", orta "M, preS2+S" ve küçük "S" proteini olarak üç ayrı alt gruptan oluşmaktadır^(1,2).

Plazma Kaynaklı Aşılar:

Kronik HBV taşıyıcısı olanların plazmalarında gösterilen 22 nm boyutunda sadece HBsAg'den ibaret boş virus parçacıklarının, maymunlarda deneysel HBV infeksiyonlarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmesinin ardından ilk lisanslı

plazma kaynaklı aşı geliştirilmiştir. Daha sonra gerçekleştirilen deneysel HBV infeksiyonlarında ise farklı subtiplere karşı koruyucunun gözlenmesi, tüm tipler için koruyucu antikor üretebilecek ve S proteini üzerindeki "a" epitopu adı verilen bölgenin varlığını göstermiştir⁽⁷⁾.

Rekombinant Mantar (yeast) Hücreleri Kullanılarak Elde Edilen Aşılar:

HBV genomunun 1979 yılında klonlanması ve nükleotid dizisinin okunmasını takiben özellikle yüzey antijenini "HBsAg" içeren aşı elde çalışmaları başlatıldı. E. coli ekspresyon sistemlerinde elde edilen rekombinant proteinlerin özellikle "a" epitopunun doğru üçüncül yapısının sağlanamaması yüzünden koruyucu antikor eldesi sağlanamadı. 1982 yılında "S" bölgesini içeren HBsAg'ni bir mantar hücresi olan "Saccharomyces cerevisiae" de eksprese edildi. Bu rekombinant proteinin maymunlarda ve daha sonra insanlarda gerçekleştirilen deneysel HBV infeksiyonuna karşı koruyucu immunoglobulin üretecek etkiye sahip olduğu gösterildi. Bu yalnızca ilk hepatit aşısı değil, ayrıca insanlık tarihinde uygulamaya sokulan ilk rekombinant aşı olma özelliğini taşımaktadır.

Saccharomyces cerevisiae mantar hücrelerindeki bu başarıyı diğer mantar hücreleri ekspresyon sistemleri ile olan aşı denemeleri takip etti. Bunların içinde özellikle iki tanesi "Pichia pastoris ve Hansenula polymorpha" mantar hücreleri yüksek verimli sonuçlar vermiştir. Elde edilen bu olumlu sonuçlar geliştirmekte olan ülkelerdeki aşılama çalışmalarında maliyeti azaltma yönünden umut vericidir⁽⁸⁾.

Memeli Hücre Kültürü Aşı Çalışmaları:

HBV yüzey antijeninin, HBsAg, doğru üçüncül yapısının sağlanması için glikolize

olması gerekmektedir. Koruyucu antikor sentezinin sağlanması için bu son derece önemlidir. Memeli hücre kültür sistemlerinin bu özelliği sağladığı bilinmekle birlikte, elde edilen aşuların güvenilirliği içerdikleri kötü huylu hücrelerden dolayı çok zayıftır. Bu yüzden fazla kullanım rağbeti görmemiştir⁽⁹⁾.

Böcek (Insect) Hücre Kültürü Aşısı

Çalışmaları:

Bir insect (böcek) virusu olan Baculoviruslarda HBV yüzey antijeninin klonlanması ve böcek hücre kültüründe ekspresyon sistemi kullanılarak yapılan çalışmalar olumlu sonuç vermiştir. Yüzey antijeni içeren bu aşı lisans alarak klinik deneme evresine gelmiştir.

Sentetik Aşular:

HBV "S antijeni" immünolojik olarak en iyi çalışılmış protein olup B ve T hücre epitopları içerdiği bilinmektedir. Özellikle "a epitopunu" içeren sentetik peptidler sentezlenip koruyucu antikor eldesi ile ilgili çalışmalar değişik evrelerde devam etmektedir.

Canlı Rekombinant Aşular:

İnfeziyöz özellikleri yok edilmiş ve HBV zarf (envelop) proteini sentezleyecek gen bölgesini içeren adenovirus, vaccinia ve herpes simpleks virus rekombinantları elde edilmiştir. Bunlardan S bölgesi içeren vaccinia virusu insanlarda ve pre S2 + S içeren adenovirusu ise maymunlarda başarı ile test edilmiştir. Ayrıca S bölge proteinin sentezleyebilecek DNA bölgesi taşıyan recombinant salmonella suşları kullanılarak yapılan çalışmadan olumlu sonuç alınırsa ağızdan aşılamaı sağlayacak yeni bir ufuk açılacaktır.

Kombine Aşular:

Vertical ve horizontal bulaşma yoluna sahip HBV ile ilgili aşı çalışmalarının belkide

en ilginç çocukluk çağında uygulanan karma aşuların içine HBV aşısında katmaktır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda difteri, boğmaca, tetanoz karma aşısı içine katılmış HBV aşısının denenen tüm çocuklarda koruyuculuk sağladığı ve diğer aşuların etkisini değıştirmeği gösterilmiştir. Bu veri bize HBV aşısını çocuk aşılama programı içine rahatlıkla ilave edebileceğimizi göstermektedir⁽¹⁰⁾.

HEPATİT C VİRUSU

1970'li yıllarda Hepatit A ve hepatit B'ye karşı tanı testleri geliştirildikten sonra transfüzyon sonrası hepatit gelişen kişilerin depolanmış serum örneklerinde geriye dönük yapılan çalışmalarda yeni bir virusun varlığı tanındı. "Ne A, ne B" olan bu vakaların transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin büyük bir kısmını oluşturduğu gözlemlendi. Bu yeni virusun maymunlarda infeksiyon nedeni olabileceği 1978 yılında deneysel olarak gösterildi. 1989 yılında moleküler özelliklerinin aydınlatılması ile yeni virusun varlığı kesin olarak gösterilmiş oldu.

HCV genellikle kan ve kan ürünleri ile bulaşır. Cinsel ilişki, anneden - çocuğa geçiş diğer bulaşım yollarıdır. Hastalığın kuluçka süresi 7 ila 10 hafta arasında olup, hastalık hafif seyirlidir. HCV vakalarının yaklaşık % 50'si kronikleşme eğilimlidir. Bu evrede akut ataklar sıklıkla görülür. Kronik vakaların siroz ve hepatosellüler kansere dönüşme riskinin fazla olduğu gösterilmiştir.

HCV genomu 9.4 kb uzunluğunda pozitif iplikçikli RNA virusu olup yaklaşık 3000 amino asid uzunluğunda protein sentezini gerçekleştirir. HCV flaviviridae virus ailesinin henüz adlandırılmamış alt grubuna dahildir. Değışik coğrafiik bölgelerden elde edilen HCV izolatlarının genom dizisi analizinde çok fazla düzensizlik saptanmıştır. Bu düzensizlik ölçü alınarak 6 büyük genotipik ve çok sayıda küçük altgrupları (subtype) tarif edilmiştir.

Bu bulgu bize çok sayıda HCV serotipi olduğunu göstermektedir^(1,2).

HCV Aşı Geliştiriminde Karşılaşılan Problemler:

Kronik HBV taşıyıcısında olduğu gibi kronik HCV taşıyıcısında da çeşitli viral proteinlere karşı antikor gelişimi gösterilmiştir. Özellikle antijenik bölgeleri de içeren yüzey glikoproteini E2'nin amino son ucuna karşı gelişen antikorlar dahil olmak üzere bunların koruyuculuk özellikleri hakkında kesin veriler elde edilememiştir. Değişik HCV izolatlarının gösterdiği genom dizisi farklılığı aşı yapımında önümüzdeki en büyük engeldir. Ayrıca HCV'nin doku kültüründe üretilmemiş olması attenué aşı geliştirilmesini engellemektedir.

HCV Aşı Geliştiriminde Alınan Yollar:

Yukarıda bahsedilen problemlerden yola çıkarak HCV aşısı eldesinde en umut verici yöntem rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilecek "subunit protein aşılar"dır. Bu konu ile ilgili ilk çalışmalarda insan HeLa hücre kültüründe vaccinia virus ekspresyon sistemi kullanılarak elde edilen E1 ve E2 rekombinant proteinlerinin şempanzelere verilmesi ile yeterli koruyucu antikor elde edilmiştir.

Ayrıca HCV E2 ve kor proteini bölgesini içeren çıplak DNA "Naked DNA" aşı çalışmasında umut verici sonuçlar alındığı rapor edilmiştir^(6,10).

HEPATİT D VİRUSU

Diğer hepatit viruslarından belirgin farklılıkları mevcuttur. Bitki virusları içinde sınıflandırılmıştır. Hücre içinde replikasyonu için HBV enfeksiyonu gereklidir. HBV'nin yüzey antijenini kendisine kapsid olarak kullanır. İnkübasyon süresi 5 hafta olup, kronik hepatit B enfeksiyonu ile superenfeksiyon (he-

patit B'yi takip eden) veya akut hepatit B vakalarında ko-infeksiyon (hepatit B enfeksiyonu ile birlikte) şeklinde görülür. Yüksek ölüm hızına sahiptir^(1,2).

Tek iplikçikli halkasal 1.7 kb uzunluğunda RNA genomuna sahiptir. Yalnız başına enfeksiyonu bildirilmediği için hepatit B virüsüne karşı yapılan aşılama sonunda HDV'ye karşı tam korunma sağlandığı bildirilmiştir. Fakat unutulmaması gereken nokta, kronik HBV taşıyıcılarında HBV aşısı yapılamayacağı için HDV aşının gerekliliğidir⁽⁶⁾.

HEPATİT E VİRUSU (HEV)

En son tariflenen barsak (enterik) geçişli hepatit etkenidir. Özellikle alt yapı tesisleri tam gelişmemiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Bulaşım yolu HAV ile hemen hemen aynı olmakla birlikte HAV çocukluk çağında sıklıkla görülürken, HEV erişkin yaş grubunda sıklıkla gözlenir. Hepatit E'nin inkübasyon süresi ortalama 40 gün olup, virus özellikle gebeliğin son üç ayında çok yüksek oranda (%20) ölüme yol açan fulminant hepatite neden olabilir. Kronikleşme bildirilmemekle birlikte vakaların %10'unda uzamış viremia (kanda virusun varlığı) gösterilmiştir. Ayrıca endemik bölgelerde yaygın fulminant karaciğer yetmezliği nedenleri arasında bildirilmiştir.

HEV genomu 1990 yılında klonlanarak 7.5 kb uzunluğunda pozitif iplikçikli RNA virüsü olduğu gösterilmiştir. Farklı coğrafik bölge izolatlarının genom dizileri arasında yüksek benzerlik gösterilmiştir. Virus kapsid yapısını oluşturduğu kabul edilen ORF2 ve ORF3 adlı iki bölgeyi içeren "yapısal" ve metil transferaz, helikaz ve RNA bağımlı RNA polimeraz gibi virusun düzenleyici proteinlerini içeren "yapısal olmayan" iki bölgeden oluşmuştur. İmmunojenik bölgeler yapısal bölge proteinleri üzerinde bulunmuştur^(1,2). Hücre

kültüründe elde çalışmalarından henüz bir sonuç alınmamıştır. Rekombinant yapısal proteinler ve çıplak DNA aşı çalışmalarında antikor düzeyinin arttığı gösterilmiş ama koruyuculuk süreleri hakkında kesin bir bilgi yoktur⁽¹¹⁾.

HEV enfeksiyonuna karşı geliştiriminde en büyük engel, kısa süreli koruyuculuğu uzun süreli koruyuculuğa nasıl çevireceğimiz sorusunda yatmaktadır. Bunlardan birincisi rekombinant salmonella suşları taşıyıcı olarak kullanılarak geliştirilecek "oral canlı aşı" modelidir. Diğer bir model ise yapısında immün sistemi uyarıcı özelliğe sahip sitokinleri içeren rekombinant HEV proteinlerin aşı çalışmalarında kullanılmasıdır. Hücre kültüründe HEV üretiminin başarıya ulaşması, attenué aşı geliştirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

Geliş tarihi : 30.12.1997

Yayına kabul tarihi : 29.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. Cemil ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral Hepatitis Scientific Basis and Clinical Management. London, Churchill Livingstone. 1993.
2. White DO, Fenner FJ. Medical Virology. California, Academic Press, 1994.
3. Iwarson S. Immunization against hepatitis A-active or passive? Infection 1996; 24: 2-4.
4. Vidor E, Fritzell B, Plotkin S, Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. Infection 1996; 24: 447-458.
5. Bader T. Hepatitis A vaccine. Am. J. Gastroenterol 1996; 91: 217-22.
6. Jameel S, Ozdener H. Status of hepatitis vaccines. Current R & Highlights July-Sep 1995; 4-14.
7. Rao KVS. A Candidate Peptide Vaccine for Hepatitis B In: Talwar GP, Rao KVS, Chauhan VS.(Eds). Recombinant and Synthetic Vaccines. N Delhi Narosa Publishing House 1994; 53-57.
8. Chiramonte M, Majori S, Ngatchu T et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. Vaccine. 1996; 14: 135-137.
9. Raz R, Dagan R, Galil A et al. Immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre-S1 and pre S2 antigens in children. Vaccine 1996; 14:207-211.
10. Zuckerman J. Vaccination against viral hepatitis. Current Opinion in Infectious Diseases. 1997; 10: 379-384.
11. Panda SK, Nanda SK, Durgapal H et al. Diagnostic and Protective Immune Status of Hepatitis E virus Structural Antigens. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerizo JL, Verme JL (Eds.) Viral Hepatitis and Liver Disease. Torino, Edizioni Minerva Medica SPA 1997.