

HEPATİT B AŞILAMASINDAN SONRA SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE SERUM IgG ALT TİPLERİ VE ANTI-HBs YANITININ ARAŞTIRILMASI*

INVESTIGATION OF SERUM IgG SUBCLASS DISTRIBUTIONS AND ANTI-HBs RESPONSE IN HEALTHY ADULTS AFTER HEPATITIS B VACCINATION

*Ayşe DİNÇ BUT** , Yasemin ERSOY**
İbrahim Halil ÖZEROL*** , Mehmet FIRAT***

ÖZET: Bu çalışma, hepatit B aşısı yapılan genç erişkinlerde serum total IgG (tlgG) alt tiplerinin dağılımı ve anti-HBs titresi ile tlgG alt tipi arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla planlanmıştır. İnönü Üniversitesi, Malatya Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu'nda öğrenim gören ve anti-HBs ve anti-HBc total antikorları negatif olan 18-20 yaşları arasındaki 38 genç erişkin (29 kadın, 9 erkek), 1 ml (20 µg/mL) rekombinant HBV aşısı (Engerix B) ile 0, 1 ve 6. aylarda intramusküler yoldan aşılanmışlardır. Olgularda aşılamadan önce tlgG alt tipleri, aşılamadan sonra ise anti-HBs ve tlgG alt tipleri incelenmiştir. Üçüncü aşı dozundan bir ay sonra alınan serum örneklerinde olguların 8'inde (%21) anti-HBs negatif (<10 IU/ml), 14'ünde (%37) düşük pozitif (10-100 IU/ml) ve 16'sında (%42) yüksek pozitif (>100 IU/ml) olarak saptanmıştır. Anti-HBs yanıtı negatif, düşük pozitif ve yüksek pozitif olan gruplarda, aşılamadan önce saptanan tlgG alt tiplerinin dağılımı ve düzeylerinde farklılık belirlenmemiştir. Aşıdan sonra ise aşırıya yanıtı olmayan bireylerde tlgG alt tiplerinin artmadığı, aşırıya düşük ve yüksek yanıt veren olgularda ise özellikle IgG1 düzeyinde artma olduğu gözlenmiştir. IgG1'deki artış oranı yüksek yanıtı olan olgularda daha belirgin bulunmuştur. Sonuç olarak, hepatit B aşısına cevapta, IgG1 düzeyi ile anti-HBs titresi artışı arasında korelasyon bulunması, hepatit B'ye karşı aktif bağışıklığın etkinliğinin gösterilmesinde, IgG1'in diğer alt tiplere göre daha önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Hepatit B aşısı, IgG alt tip, anti-HBs yanıtı.

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate the distribution of serum total IgG (tlgG) subtypes before and after hepatitis B vaccinations in young adults and the relationship between anti-HBs titers and tlgG subtypes. Thirty-eight young adults (29 female, 9 male; age range: 18-20 years) who were the students of

* Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2003-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya.

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

Malatya Health Care Profession High School were included in the study. Their anti-HBs and total anti-HBc markers' were negative. The study group were immunized with 20 µg/mL recombinant HBV vaccine intramuscularly (Engerix B) at 0, 1st, and 6th months. The tIgG subtype distributions before vaccination and anti-HBs and tIgG subtype distributions after vaccination were investigated. Serum samples were collected one month after the third dose vaccination, and anti-HBs were found negative (<10 IU/ml) in 8 subjects (21%), low positive (10-100 IU/ml) in 14 subjects (37%), and high positive (>100 IU/ml) in 16 subjects (42%). There was no difference between the response groups in terms of tIgG subtype distributions obtained before vaccination. After vaccination, while there was no increase in the tIgG subtypes in the unresponsive group, increased IgG1 levels were determined in low and high response groups. The IgG1 increment ratio was more evident in high response cases. We concluded that IgG1 subtype titer was the most important indicator for the evaluation of the efficacy of active HBV immunization.

Key words: Hepatitis B immunization, IgG subclass, anti-HBs response.

G İ R İ Ş

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde kronik hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu mevcuttur. Türkiye'de HBsAg pozitifliği bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 arasında olup, bu oran batı illerinde daha az iken, Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde %10'un üzerine çıkmaktadır¹. Malatya bölgesinde yapılan bir çalışmada ise HBsAg pozitifliği %6 oranında tespit edilmiştir². Hepatit B'de aşılama ile %86-95 oranında koruyucu bağışıklık elde edilir ve yenidoğan aşılamaının toplumun büyük kesimine uygulandığı bölgelerde, kronik HBV enfeksiyonu insidansı %1'in altına indirilmiştir^{3,4}.

Virusun yüzey antijenlerine karşı oluşan anti-HBs antikorları, viral partiküllerin kandan temizlenmesinde önemli bir role sahiptir⁵. Anti-HBs titresi, hepatit B'ye karşı immün yanıtın belirlenmesinde kullanılan en önemli kriterdir.

Viral enfeksiyon veya aşılardan sonra konakta ortaya çıkan antijene özgül immün yanıt, esas olarak hümmoral (antikor üretimi) ve hüccresel (virusla enfekte hüccrelerin parçalanması) yanıt mekanizmalarından oluşur⁶. En etkin hümmoral yanıt ise nötralizan tipte immünglobulin G (IgG) antikorları tarafından sağlanmaktadır. IgG'nin bilinen 4 alt tipi vardır. Erişkinlerde, virus proteinlere karşı antikor cevabı IgG1 ve IgG3 alt tiplerinde oluşur. IgG2 karbohidrat özellikte antijenler ile uyarılırken IgG4 kronik antijenik uyarıdan sonra oluşur ve erken tip aşırıduyarlılık reaksiyonlarında ortaya çıkan IgE antikorlarını nötralize eder⁷⁻⁹. HBV enfeksiyonundan sonra bağışıklık gelişen olgularda IgG1 ve IgG3 izotipi yaygın olarak tespit edilirken IgG4 çok az oranda görülmüştür¹⁰. Aşılama sonrası IgG izotiplerinin dağılımına yönelik yeterli çalışma bulunmamakta ve aşılamanın etkinliğinde IgG izotiplerinin önemi tam anlamıyla bilinmemektedir¹⁰⁻¹².

Bu çalışmada, genç erişkinlerde hepatit B aşısının serum tIgG alt tipi dağılımına etkisi, anti-HBs titresi ile tIgG alt tipleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular: İnönü Üniversitesi, Malatya Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu'nda öğrenim gören 50 sağlıklı öğrenciden, anti-HBs ve anti-HBc total antikorları negatif olan 38'i çalışmaya alındı. Yaşları 18-20 arasında (yaş ortalaması: 19.23 ± 0.71 yıl) olup 29'u kadın 9'u erkek idi. Çalışmaya alınan bireylerden, aşılamaadan bir ay önce ve sonraki dönemde geçirilen viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, aktif ve/veya pasif immünizasyon uygulanması ve kronik hastalığı olup olmadığı öyküsünü sorgulayan bir anket formunu doldurmaları istendi.

Aşı programına kabul edilen olgulara 0, 1 ve 6. aylarda deltoid kası içine 1 ml (20 µg/mL) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen HBV aşısı (Engerix B®, SmithKline Beecham Biologicals, Rixenstart, Belgium) enjekte edildi.

Aşılanaacak kişilerden, aşıdan önce tlgG alt tiplerini ve 3. aşı dozundan 1 ay sonra ise anti-HBs ve tlgG alt tiplerini saptamak amacıyla kan örnekleri alındı. Toplanan kan örnekleri 3000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek, serumları 3 ayrı ependorf tüpüne ayrıldı ve testlerin yapılacağı güne kadar -20°C'de saklandı.

Serum Analiz Yöntemi: Çalışmaya dahil edilen tüm serum örnekleri aynı gün test edildi. Çalışmanın yapılacağı gün -20°C'de bekletilen serumlar ve 4°C'deki kitler çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı. Serum örnekleri çalışmaya başlamadan önce 10-15 saniye vortekslendi. Anti-HBs (Biokit Barcelona, Spain) ve anti-HBc total (Biokit Barcelona, Spain) testlerinin analizi için tam otomatik mikro-ELISA cihazı (Labotech 3.0, Italy) kullanıldı. Testler üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Anti-HBs sonuçları kantitatif, anti-HBc total sonuçları da kalitatif olarak değerlendirildi.

Total IgG alt tipleri, nefelometrik ölçüm yapan tam otomatik BN II (Dade, Behring, Marburg, Germany) cihazında "N ASlgG" (Dade, Behring, Marburg, Germany) kiti kullanılarak saptandı.

Aşıdan sonra saptanan anti-HBs titreleri, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) kriterlerine göre 1-10 IU/mL (yanıtsız), 10-100 IU/mL (düşük yanıt) ve 100 IU/mL'nin üzerinde olanlar (yüksek yanıt) olmak üzere 3 gruba ayrıldı¹³. Bu gruplarda, aşıdan önceki ve sonraki tlgG alt tiplerinin değişimleri değerlendirildi.

İstatistiksel Testler: Tüm istatistiksel analizler, Windows™ tabanlı paket istatistiksel program kullanılarak gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile anormal dağılım tespit edildi ve buna bağlı olarak IgG alt tiplerinin aşıdan önceki döneme göre aşılama sonrası periyottaki değişimlerinin incelendiği grup içi değerlendirmede "The Wilcoxon signed rank sum" testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 öğrenciye uygulanan anket sonucunda, hiçbirisinin daha önce hepatit B aşılama öyküsü, aşılama öncesi ve sonrası viral ve/veya bakteriyel enfeksiyon geçirme, herhangi bir allerjik reaksiyon ve aktif ve/veya pasif bağışıklama öyküsünün olmadığı tespit edilmiştir.

Olguların aşı sonrası anti-HBs titre ortalamaları 114.8 ± 107.6 IU/mL bulunmuştur. ACIP kriterlerine göre yapılan değerlendirmede, 8 olguda (%21) yanıtızlık (ort: 3.39 ± 3.34 IU/mL), 14 olguda (%37) düşük yanıt (ort: 47.80 ± 26.74 IU/mL) ve 16 olguda (%42) yüksek yanıt (ort: 186.75 ± 86.94 IU/mL) saptanmıştır. Aşıdan sonra oluşan anti-HBs yanıtlarında cinsler arasında fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Aşı sonrası ACIP kriterlerinden bağımsız olarak tüm olguların aşı öncesi ve sonrası tlgG alt tiplerinin dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. İstatistiksel analizlerde, aşı sonrası dönemde aşı öncesine göre IgG2 ve IgG3 miktarında artış saptanmazken ($p > 0.05$), IgG1 ($p < 0.01$) ve IgG4 miktarında ($p < 0.05$) artış gözlenmiştir. IgG1'deki artış istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo I: Hepatit B Aşısının Total IgG Alt Tipi Miktarına Etkisi

IgG Alt Tipi (mg/mL)	Aşı Öncesi		Aşı Sonrası		p
	Ort $\pm$ SD	%	Ort $\pm$ SD	%	
IgG1	6.54 ± 1.90	58.1	8.66 ± 3.43	61.9	0,001
IgG2	3.66 ± 0.89	32.5	3.94 ± 1.18	28.1	0,244
IgG3	0.59 ± 0.24	5.2	0.72 ± 0.31	5.1	0,080
IgG4	0.45 ± 0.35	4.0	0.67 ± 0.62	4.7	0,029

Hepatit B aşısına yanıt vermeyen olgularda IgG alt tipi değişimi saptanmamıştır ($p > 0.05$). Düşük yanıt veren grupta IgG2 alt tipi dışında diğer tüm IgG alt tiplerinde anlamlı artış varken ($p < 0.05$), yüksek yanıt veren olgularda sadece IgG1 alt tipinde anlamlı artış tespit edilmiştir ($p < 0.01$) (Tablo II).

Hepatit B aşısına yanıtız, düşük yanıt ve yüksek yanıt veren olguların aşı öncesi tlgG subtip dağılım sıralaması ve miktarları değerlendirildiğinde, her üç grup arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak HBV aşısından sonra, anti-HBs yanıtına göre tlgG alt tip dağılımı yanıtız bireylerde değişmediği halde, aşıya düşük ve yüksek yanıt alınan olgularda özellikle IgG1 titresinde artış gözlenmiştir. IgG1'deki artış oranı yüksek yanıtı olgularda daha belirgin bulunmuştur.

Tablo II: Anti-HBs Yanıtına Göre Total IgG Alt Tipi ve Miktarındaki Değişimler

Anti-HBs Ort $\pm$ SD (IU/mL)	n	IgG Tipi	Aşı Öncesi	Aşı Sonrası	p
			Ort $\pm$ SD (mg/mL)	Ort $\pm$ SD (mg/mL)	
Yanıtız (3.39 ± 3.34)	8	G1	6.88 ± 2.93	7.54 ± 3.21	Anlamsız
		G2	3.67 ± 1.15	3.56 ± 0.92	Anlamsız
		G3	0.63 ± 0.34	0.59 ± 0.27	Anlamsız
		G4	0.35 ± 0.33	0.29 ± 0.18	Anlamsız
Düşük Yanıt (47.80 ± 26.74)	14	G1	6.68 ± 1.77	9.08 ± 3.95	0,016
		G2	3.57 ± 0.97	3.95 ± 1.09	Anlamsız
		G3	0.59 ± 0.25	0.83 ± 0.32	0,011
		G4	0.39 ± 0.23	0.63 ± 0.55	0,042
Yüksek Yanıt (186.75 ± 86.94)	16	G1	6.25 ± 1.43	8.86 ± 3.14	0,002
		G2	3.73 ± 0.72	4.11 ± 1.38	Anlamsız
		G3	0.59 ± 0.19	0.70 ± 0.32	Anlamsız
		G4	0.54 ± 0.44	0.89 ± 0.74	Anlamsız

T A R T I Ş M A

Aşı sonrası gelişen immün yanıtın etkinliği ile IgG alt tipleri arasındaki ilişki oldukça güncel bir konu olmasına rağmen, viral antijenlere karşı oluşan IgG alt tiplerinin dağılımı ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Erişkinlerde viral ve bakteriyel protein antijenlerine antikor yanıtı temel olarak IgG1 ve IgG3 ile olmaktadır¹⁴. Antijene yanıt olarak oluşan IgG alt tipi ve miktarını birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörlere; antijenin biyolojik yapısı, miktarı, giriş yolu ve süresi, yaş, immünolojik ve genetik özellikler ile immün sistemin son durumu örnek olarak verilebilir^{15,16}.

Monoklonal antikorlar kullanılarak IgG düzeylerinin tespit edildiği çalışmalarda, sağlıklı bireylerde IgG alt tiplerinin dağılımı; IgG1 (5-12 mg/mL), IgG2 (2-6 mg/mL), IgG3 (0.5-1.0 mg/mL) ve IgG4 (0.2-1.0 mg/mL) şeklinde sıralanmış ve IgG1 dominant alt tip olarak saptanmıştır¹⁷. Çalışmamızda IgG alt tiplerinin dağılımı, literatür değerlerine paralel bulunmuştur.

Çalışmamızda Engerix B aşısı sonrası tIgG alt tipleri değerlendirildiğinde, IgG1 düzeyinin en yüksek olduğu, bunu IgG2, IgG3 ve IgG4'ün izlediği ve aşıdan önceki sıralamanın değişmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, anti-HBs düzeyinden bağımsız olarak tIgG alt tipi düzeylerini incelediğimizde; aşılanma sonrası IgG1 ve IgG4'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptadığımız halde, IgG3 ve IgG2'de artış saptanmamıştır.

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen; Engerix B (EB), Twinrix (TWX) ve GenhvacB (GHB) HBV aşılarının, sırasıyla 580, 990 ve 366 kişiye uygulanarak antikor yanıtının araştırıldığı bir çalışmada, aşıdan sonra %88.6 oranında anti-HBs titresinin > 10 IU/mL olduğu saptanmıştır¹³. Aynı bölgeden Sönmez ve arkadaşları¹⁸ ise iki ticari aşıyı karşılaştırdıkları çalışmalarında, %92 ve %96 oranında aşıya yanıt bildirmişlerdir. Sağlıklı kişilerde HBV aşısına yanıtızlık ya da düşük yanıt, obezite, yaş, cinsiyet, yandaş hastalık ve sigara içimi gibi faktörler sorumludur^{13,19}. Son yıllarda ise genetik predispozisyonun en önemli etken olduğu bildirilmiştir²⁰. Çalışmamızda, yandaş hastalığı bulunmayan aynı yaş grubundaki olgularda %21 oranında aşıya yanıtızlık tespit edilmiştir. Bu oran, literatürde verilen yanıtızlık oranlarından daha yüksek olmasına rağmen, çalışma grubundaki sayının az olması, kadın olguların fazla olması, genetik predispozisyonun bilinmemesi, aşıya başlama yaşının ileri olması karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

ACIP kriterlerine uyularak anti-HBs titrelerine göre olguları yanıtız, düşük yanıt ve yüksek yanıt olarak ayırdığımız çalışmamızda, yanıtız olgularda aşı sonrası, aşı öncesine göre tIgG alt tiplerinde gerek sıralama gerekse artış açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir. Düşük yanıtı olgularda, IgG2 dışında, diğer tIgG alt tiplerinde anlamlı artış saptanırken yüksek yanıtı olgularda sadece IgG1 alt tipinde anlamlı artış bulunmuştur. Total IgG alt tipinin bağışıklanmanın etkinliği ile orantılı olarak IgG1 alt tipine kayması, HBV'ye karşı aktif immünizasyonun etkinliğinin gösterilmesinde, IgG1 alt tipinin diğer alt tiplere göre daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Skvaril ve arkadaşları²¹ tarafından, HBV'ye karşı aşı (n=9) ve enfeksiyon (n=18) sonucu bağışıklık kazanan bireylerde özgül anti-HBs IgG alt tiplerinin araştırıldığı bir çalışmada, birinci grupta IgG1 ve IgG4, ikinci grupta ise sadece

IgG1'in dominant olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda tlgG ölçülmesine rağmen özgül IgG'nin incelendiği bu çalışmayla uyumlu olması, aşıya yanıtın değerlendirilmesinde tlgG alt tip ölçümünün de yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

HBV aşısı ile 0, 1, 6 ve 12. aylarda 4 doz aşılanmış 9 gencin bir yıl sonra serumlarında anti-HBs IgG alt tiplerinin araştırıldığı bir çalışmada; aşıya koruyucu düzeyde anti-HBs yanıtı oluşan olgularda, IgG1 ve IgG2'nin dominant olduğu saptanmıştır²². Başka bir çalışmada¹¹ da, IgG1 ve IgG2'nin ağırlıklı olarak arttığı bildirilmişken, hepatit B aşısından sonra IgG1 ile birlikte IgG4'ün arttığını bildiren çalışmalar²³ da mevcuttur. Farkedildiği üzere, bu konu üzerinde yapılan birçok çalışmada özellikle IgG alt tipi dağılımı ile ilgili olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak gerek aşılama sonrası gerekse doğal bağışıklanmada özgül anti-HBs IgG alt tipleri içerisinde HBV'ye karşı immünizasyonda en etkin olan alt tipin IgG1 olduğu genel ortak düşüncedir.

Doğal veya aktif immünizasyonda IgG alt tipi dağılımının, yaş ve hümorale yanıtın olgunlaşması göz önüne alındığında, yetişkinlerle çocuklar arasında fark oluşturabileceği düşünülebilir. Gregorek ve arkadaşlarının¹⁵ yaptıkları bir çalışmada, 30 doğal bağışık ve 40 Engerix B ile aşılanan çocuk incelenmiş, doğal bağışık olguların özgül IgG alt tiplerine bakıldığında erişkinlere benzer olarak ilk sırada IgG1 (%63) sonra IgG3 (%24.3) ve bir miktarda IgG2 (%3.4) ve IgG4 (%9.3) tespit edilmiştir. Aktif immünize edilenlerde 2 doz aşıdan sonra ise IgG1 ve IgG3 yüksek bulunmuş, ancak üçüncü aşıdan bir ay sonra yanıt daha az seçici ve değişken saptanmıştır. Aşıdan bir yıl sonra ise IgG1 en fazla iken IgG4'ün ikinci dominant izotip olduğu görülmüştür. Bu çalışma daha detaylı incelendiğinde; aşılama sonrası 5 yaş altında IgG1 ve IgG3 dominant iken 5 yaş üzerinde yüksek oranda IgG4 ve bireysel değişiklikler yani heterojen dağılım görülmektedir¹⁵. Çocuklarda aşılama sonrası etkin alt tip olarak kabul edilen IgG1'in bu kadar yüksek olması, aşılamanın çocukluk yaş grubunda daha önemli olduğunu göstermektedir. Yetişkinlerde aşılama sonrası IgG1 alt tipi çocuklar kadar yükselmemektedir^{14,15}. Çalışmamızda aşılanan genç erişkin grupta, aşı öncesi IgG1 %58.1 iken aşı sonrası %61.9 olmuştur.

Yenidoğanlarda ise HBV'ye karşı oluşmuş özgül IgG alt tipleri ile ilgili yanıtlar iyi bilinmemektedir. HBsAg pozitif annelerden doğan yenidoğanlarda, HBV aşısına karşı özgül IgG alt tipi yanıtlarının özelliklerini ortaya koymayı hedefleyen bir çalışmada, özgül ve özgül olmayan IgG izotiplerinin dağılımı karşılaştırılmış, özgül IgG alt grup dağılımının düzenli bir davranışa sahip olduğu ve en çok IgG1, takiben de IgG4 alt grubunun varlığı gösterilmiştir²³. Gerek yenidoğanlarda gerekse erişkinlerde, özgül olmayan IgG4 genellikle en az tespit edilen alt tip iken, özgül anti-HBs IgG4, diğer araştırmacıların erişkinlerde elde ettiği sonuçlarla uyumlu olarak ikinci en sık gösterilen alt tip olmuştur¹⁰⁻¹². Çocuklar, immün sistemin göreceli fizyolojik immatüritesi nedeniyle glikoprotein antijenlere karşı bile IgG1 ile yanıt verirler²⁴. HBsAg'nin bazı bileşenleri glikoprotein antijenlerdir ve bu nedenle bunlara karşı immün yanıt çocuklarda ve erişkinlerde farklı olabilir^{10,24}. Ayrıca Rossi ve arkadaşlarının²³ bir çalışmasında, 4. ve 12. aylar arasında özgül ve özgül

olmayan IgG1'de ve IgG4'de artış tespit etmiş ve özgül IgG'lerdeki artış özgül olmayan IgG'lerdekinden daha fazla bulunmuştur. Bu artışın fizyolojik yaşla ilgili artışla orantılı olmadığı anlaşılmıştır.

Süt çocuklarında anne sütünün hepatit B aşısı sonrası oluşan özgül IgG alt tipi yanıtına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, mama ile beslenenlerde IgG2 üç kat daha fazla, anne sütü ile beslenenlerde ise IgG1 daha fazla saptanmıştır²⁴. Anne sütü ile beslenme viral antijene karşı oluşan IgG alt tipi üretimini etkilemektedir²⁴.

HBV dışında diğer viral enfeksiyonlarda da benzer IgG alt tipi yanıtları oluşmaktadır^{14,15}. Ancak rubella, herpes ve polio gibi bazı viral enfeksiyonlarda, IgG3'ün dominant olduğu bildirilmiştir^{11,12,15}. Kuduz için özgül IgG alt tiplerinin araştırıldığı bir çalışmada ise IgG4 saptanmazken, sırayla IgG1, IgG2 ve IgG3'ün arttığı tesbit edilmiştir^{25,26}. Grip enfeksiyonu veya aşılmasından sonra IgG1 ve daha az oranda IgG3 artışı tesbit edilmiştir²⁷.

Sonuç olarak, hepatit B aşısına yanıtta, bağışıklanmanın etkinliği ile orantılı olarak total IgG1 alt tipindeki artışın diğer alt tiplere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. IgG1 düzeyi ile anti-HBs titresi artışı arasında korelasyon bulunması, hepatit B'ye karşı aktif bağışıklığın etkinliğinin gösterilmesinde, IgG1'in diğer alt tiplere göre daha önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Taşyaran MA: HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi, s: 121-128. Kılıçturgay K, Badur S (ed), Viral Hepatit 2001. 2001, 1.baskı. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul.
2. Kurcer MA, Pehlivan E: Hepatitis B seroprevalence and risk factors in urban areas of Malatya. Turk J Gastroenterol 2002, 13: 1-5.
3. Hsu HM, Lu CF, Lee SC, Lin SR, Chen DS: Seroepidemiologic survey for hepatitis B virus infection in Taiwan: the effect of hepatitis B mass immunization. J Infect Dis 1999, 179: 367-370.
4. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, et al: Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. J Infect Dis 2000, 181: 413-418.
5. Decker RH: Diagnosis, p: 165-184. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds), Viral Hepatitis-Scientific Basis and Clinical Management. 1993. Churchill Livingstone, London.
6. Herold BC, Spear PG: Virus-host interactions, p: 47. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Waren JR (eds), The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases. 1997, 5th ed. WB Saunders Co, Philadelphia.
7. Shokrgozar MA, Shokri F: Subtype specificity of anti-HBs antibodies produced by human B-cell lines isolated from normal individuals vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine. Vaccine 2002, 20: 2215-2220.
8. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO: Allergen-specific IgG4 in atopic disease. Allergy 1993, 48: 559-569.
9. Tomee JF, Dubois AE, Koeter GH, Beaumont F, van der Werf TS, Kauffman HF: Specific IgG4 responses during chronic and transient antigen exposure in aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 1996, 153 (6 Pt 1): 1952-1957.
10. Morell A, Roth-Wicky B, Skvaril F: Immunoglobulin G subclass restriction of antibodies against hepatitis B surface antigen. Infect Immun 1983, 39: 565-568.
11. Mattila PS, Pelkonen J, Makela O: Proportions of IgG subclasses in antibodies formed during vaccination with hepatitis B surface antigen. Scand J Immunol 1986, 24: 699-704.

12. Skvaril F, Roth-Wicky B, Barandun S: IgG subclasses in human gamma-globulin preparations for intravenous use and their reactivity with staphylococcus protein A. *Vox Sang* 1980, 38: 147-155.
13. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, et al: Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001, 19: 2055-2060.
14. Linde A, Sundqvist VA, Mathiesen T, Wahren B: IgG subclasses to subviral components. *Monogr Allergy* 1988, 23: 27-32.
15. Gregorek H, Madalinski K, Woynarowski M, Mikolajewicz J, Syczewska M, Socha J: The IgG subclass profile of anti-HBs response in vaccinated children and children seroconverted after natural infection. *Vaccine* 2000, 18: 1210-1217.
16. Hollinger FB: Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989, 87 (3A): 36S-40S.
17. Hamilton RG: The Human IgG Subclasses. 2001, 6th ed. Calbiochem-Novabiochem Co, CA, USA.
18. Sönmez E, Özerol İH, Çınar Y, Özbilge H, Yılmaz Ş: Comparative immune responses of two commercial hepatitis B vaccines. *J Turgut Özal Medical Center* 1996, 3: 169-172.
19. Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G: Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens* 1998, 51: 593-604.
20. Skvaril F, Joller-Jemelka H: IgG subclasses of anti-HBs antibodies in vaccinated and non-vaccinated individuals and in anti-HBs immunoglobulin preparations. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984, 73: 330-337.
21. Borzi RM, Dal Monte P, Honorati MC, Facchini A: IgG subclass distribution of anti-HBs antibodies following vaccination with cDNA HBsAg. *J Immunol Methods* 1992, 146: 17-23.
22. Persson MA, Brown SE, Steward MW, et al: IgG subclass-associated affinity differences of specific antibodies in humans. *J Immunol* 1988, 140: 3875-3879.
23. Rossi ME, Azzari C, Resti M, Appendino C, Pezzati P, Vierucci A: Selectivity in IgG subclass response to hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg-positive mothers. *Clin Exp Immunol* 1988, 72: 196-200.
24. Azzari C, Resti M, Rossi ME, Lami CA, Vierucci A: Modulation by human milk of IgG subclass response to hepatitis B vaccine in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990, 10: 310-315.
25. Snapper CM, Mond JJ: Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. *Immunol Today* 1993, 14: 15-17.
26. Kawano Y, Noma T, Kou K, Yoshizawa I, Yata J: Regulation of human IgG subclass production by cytokines: human IgG subclass production enhanced differentially by interleukin-6. *Immunology* 1995, 84: 278-284.
27. El-Madhun AS, Cox RJ, Haaheim LR: The effect of age and natural priming on the IgG and IgA subclass responses after parenteral influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999, 180: 1356-1360.