

HEPATİT B AŞILI KİŞİLERDEN GEREKSİZ TEST İSTEKLERİ

INAPPROPRIATELY ORDERED TESTS FROM HEPATITIS B VACCINATED SUBJECTS

Özgen Alpay ÖZBEK¹, İbrahim Mehmet Ali ÖKTEM¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (alpay.ozbek@deu.edu.tr)

ÖZET

Viral hepatit B tanısal testleri için ülkemizde ve dünyada yüklü miktarda para ve iş gücü harcanmaktadır. Ancak çeşitli çalışmalarda, bu harcamaların her zaman gerekli olmadığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Aşılama programlarının yaygınlaşması ile birlikte, önümüzdeki günlerde, bağışık kişilerden gereksiz test isteklerinin yoğunlaşacağı beklenmektedir. Bu retrospektif çalışmada, aşıli kişilerden gereksiz test isteme oranlarının belirlenmesi, sorunun nedenleri ve çözüm yollarının tartışılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı seroloji laboratuvarına 2007-2009 yılları arasında 56.349 kişiden hepatit B serolojik testlerinin çalışılması istemiyle gönderilen örneklerle ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Anti-HBs pozitif ve anti-HBc negatif sonucu olan örneklerden istenen HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg ve anti-HBe testlerinin gereksiz istendiği kabul edilmiş ve bu testlerin neden olduğu mali yükün belirlenmesinde Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) belirtilen ücretler dikkate alınmıştır. Özel klinik durumların (immün yanıt bozukluğu, HIV enfeksiyonu, kronik hemodiyaliz, HBsAg pozitif anneden doğan bebekler, HBsAg pozitif kişi ile riskli teması olanlar vb.) olup olmadığı bilinmediğinden anti-HBs test istemlerinin uygunluğu değerlendirme dışında bırakılmıştır. Yapılan incelemede, anti-HBs ve anti-HBc testlerinin bir arada istenmiş olduğu 17.869 örneğin 4402 (%24.6)'sinin hepatit B aşısına bağışık yanıt vermiş kişilerden (anti-HBs pozitif ve anti-HBc negatif) alındığı anlaşılmıştır. Bu durumda, laboratuvarımızda anti-HBs dışında çalışılan 88.174 hepatit B testinden (HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe) 11.405 (%12.9)'ünün gereksiz yere istendiği belirlenmiştir. Sosyal güvenlik kurumları ve/veya hastaların bu testler için üç yılda toplam 88.705 TL ödeme yapmış olduğu saptanmış ve bu durumun yılda yaklaşık 30.000 TL'lik bir ekonomik kayba neden olduğu hesaplanmıştır. Sonuç olarak, gereksiz test istemlerinin yol açtığı sorunların çözülebilmesi için, klinisyenlere geri bildirim yapılmasının ve refleks test (tanı algoritmalarına uygun olarak bir testin sonucuna göre başka bir testin çalışılması) uygulanmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Gereksiz işlem, laboratuvar kullanımı, anti-HBc, anti-HBs, hepatit B aşısı.

ABSTRACT

Laboratory testing for viral hepatitis B constitutes a vast burden regarding the cost and the workload for health care system for many countries including ours. There are several reports stating that the cost in question is not always necessary. As a consequence of larger scale vaccination programmes, an

increase in unnecessary hepatitis B testing is expected in vaccinated individuals. The present retrospective study aims to determine the rate of inappropriately ordered tests from vaccinated individuals and to discuss the causes and possible solutions of this problem. Laboratory records of 56.349 subjects admitted to Dokuz Eylül University Hospital, Izmir, during 2007 and 2009, were evaluated retrospectively for hepatitis B serological test results. Unnecessary testing was defined as the requests for HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg and anti-HBe tests from those who had positive anti-HBs and negative anti-HBc results. The cost burden was calculated by taking account the prices recommended by the Department of Social Security. The appropriateness of anti-HBs test orders were not taken into evaluation since specific clinical conditions (immune response disorders, HIV infection, chronic hemodialysis, newborns of HBsAg positive mothers, contact with HBsAg carriers) were not clarified. It was found that among the 17.869 samples tested for both anti-HBs and anti-HBc, 4402 (24.6%) were ordered from subjects who were vaccinated against hepatitis B virus (anti-HBs positive, anti-HBc negative status). Thus, 11.405 (12.9%) tests out of a total of 88.174 hepatitis B tests (HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe) were unnecessarily ordered. Social security services and/or individuals paid approximately 59.000 USD for these unnecessary tests in three years, leading to an economic loss of approximately 20.000 USD yearly. Providing appropriate feedback to clinicians and reflex test application (to order a test according to the results of previous tests in accordance to diagnostic test algorithms) were considered to be useful in prevention of the problem.

Key words: Laboratory utilization, unnecessary procedures, anti-HBc, anti-HBs, hepatitis B vaccine, Turkey.

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilmesi nedeniyle, hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonları tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Enfeksiyonların tanısı büyük ölçüde, viral antijenler ile bu antijenlere karşı oluşan antikörlerin serolojik testlerle araştırılmasına dayanır¹. HBV enfeksiyonunun en önemli serolojik belirleyicileri arasında HBsAg, HBeAg, anti-HBc, anti-HBe ve anti-HBs sayılabilir. Bunlardan anti-HBc pozitifliği, hastanın yaşamının bir döneminde HBV ile enfekte olduğunu ifade etmektedir. Literatürde tanımlanan nadir olgular dışında, anti-HBc antikörleri yaşam boyu pozitif saptanmaktadır². Anti-HBs pozitifliği ise, hastanın gerek doğal enfeksiyonu geçirerek, gerekse aşılama ile bağışıklık kazandığını göstermektedir. Dolayısıyla, tek başına anti-HBs pozitifliği kişinin aşılanmış olduğunu, anti-HBc ile birlikte pozitif olması ise geçirilmiş enfeksiyonun işaretidir.

Son yıllarda sağlık harcamalarında ortaya çıkan belirgin artışın kontrol altına alınabilmesi, hastalıkların tanı ve tedavisine katkısı bulunmayan işlem ve testlerin belirlenerek azaltılmasıdır. Hepatit B'nin tanısında kullanılan serolojik testler için de, dünyanın orta ve yüksek endemik bölgeleriyle birlikte ülkemizde de yüklü miktarda para ve iş gücü harcanmaktadır. Oysa bu testlerin bir kısmının hastalara yararı olmadığı ve gereksiz yere çalışıldığı bildirilmektedir^{1,3}. Bu testlerin büyük çoğunluğunu, yeni ve kronik enfeksiyonların tanısında kullanılan anti-HBc IgM, HBeAg ve anti-HBe testleri oluşturmaktadır¹.

Korunmada kullanılan etkili ve güvenli hepatit B aşısının, ulusal aşılama programlarına dahil edilmesi, yeni enfeksiyon insidansını ve kronik HBV taşıyıcılık oranlarını azaltmıştır⁴. Aşılamaya ilişkin rehberlerde hepatit B aşısı olmuş sağlıklı bir kişinin bağışıklık yönünden rutin olarak taranmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir^{5,6}. Böyle bir kontrolün

yalnızca bazı özel klinik durumlarda (örn. immün yanıt bozukluğu, HIV enfeksiyonu, kronik hemodiyaliz) ve HBV ile karşılaştığı düşünülen hastalarda (HBsAg pozitif anneden doğan bebekler, HBsAg pozitif bir kişi ile cinsel ilişkisi olanlar veya sağlık çalışanları) yapılması önerilmektedir. Bu rehberlere göre, aşılı hastalarda anti-HBs dışındaki testler, yukarıda tanımlanan özel durumlarda anti-HBs negatif saptanırsa istenmelidir^{5,6}.

HBV aşısı, ülkemizde ve Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 177 ülkede ulusal aşılama programına dahil edilmiştir⁷. Bu nedenle, gereksiz test isteklerinin önümüzdeki yıllarda aşılı kişiler üzerinde yoğunlaşması beklenmektedir. Bu retrospektif çalışmada, aşılı kişilerden gereksiz test isteme oranlarının belirlenmesi, sorunun nedenlerinin ve çözüm yollarının tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, yılda yaklaşık 830.000 poliklinik hastası ile 56.000 yatan hastanın tanı ve tedavisinin yapıldığı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmada, HBV aşısı ile immün yanıt elde edilmiş kişilerden istenen gereksiz hepatit B serolojik testlerinin oranını belirleyebilmek için, laboratuvar kayıtlarında geriye dönük bir inceleme yapıldı. İncelemede, 2007-2009 yıllarında hastanenin Merkez Laboratuvarı Seroloji Birimine hepatit B serolojik testlerinin çalışılması istemiyle gönderilen 56.349 bireye ait örneklerin test sonuçları tarandı ve anti-HBs ve anti-HBc testlerinin her ikisinin birlikte istendiği 17.869 örnek çalışmaya alındı. Anti-HBs pozitif ve anti-HBc negatif sonucu olan örneklerin, aşı sonrası immün yanıt geliştirmiş kişilerden alınmış olduğu düşünüldü ve bu kişilerden istenen HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg ve anti-HBe testlerinin gereksiz istendiği kabul edildi. Hastalarda, yukarıda tanımlanan özel klinik durumların varlığı bilinmediğinden anti-HBs istemlerinin uygunluğu değerlendirme dışı bırakıldı. Gereksiz istenmiş testlerin oluşturduğu mali yükü belirleyebilmek için test sayıları ile Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde⁸ (SUT) bu testlerle ilişkili ücretler çarpıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda, anti-HBs ve anti-HBc testlerinin bir arada istenmiş olduğu 17.869 örneğin 4402 (%24.6)'sinin hepatit B aşısına bağımsız yanıt vermiş kişilerden (anti-HBs pozitif, anti-HBc negatif) alındığı görülmüştür. Yapılan değerlendirmede, 3 yıllık dönem içinde laboratuvarımızda anti-HBs dışında çalışılan 88.174 hepatit B testinden (HBsAg, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe) 11.405 (%12.9)'ünün gereksiz yere istendiği belirlenmiştir (Tablo I).

Araştırmanın yapıldığı dönemde, hepatit B testleri "chemiluminescence immunoassay" yöntemi ile ölçüm yapan cihazlar (Architect i2000, Abbott Laboratories, ABD; Liason, DiaSorin, Saluggia, İtalya) ve bu cihazlarla uyumlu test kitleri ile çalışılmıştır. Hepatit B testlerinin bu yöntem ile çalışılması karşılığında, SUT listesine göre, hepatit B anti-jen testleri için 7.5 TL, antikör testleri için 8 TL ödeme yapıldığı belirlenmiştir. Gereksiz çalışılan test sayıları ile bildirilen ücretler çarpıldığında sosyal güvenlik kurumlarının ve/veya hastaların 3 yılda bu testler için toplam 88.705 TL ödeme yapmış olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 1. 2007-2009 Yıllarında Çalışılan Hepatit B Testlerinin Toplam Sayıları ve Bunlar Arasında Aşıya Yanıt Veren Kişilerden Gönderilen Gereksiz Testlerin Sayı ve Oranları

Test	Çalışılan toplam test sayısı	Gereksiz çalışılan test sayısı (%)
HBsAg	49.112	4327 (8.8)
Anti-HBc	18.642	4402 (23.6)
Anti-HBc IgM	10.176	1254 (12.3)
HBeAg	5366	743 (13.8)
Anti-HBe	4878	679 (13.9)
Toplam	88.174	11.405 (12.9)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, laboratuvarımızda çalışılan anti-HBs dışındaki hepatit B testlerinin %12.9'unun aşılı kişilerden istenmiş gereksiz testlerden oluştuğu gösterilmiştir. Klinisyenlerin bu kişilerden gereksiz test istemelerinin farklı nedenleri olabilir. Birinci neden; klinisyenlerin, aşılı hastalarında HBV'ye karşı yeterli bağışıklığın bulunup bulunmadığını, bağışıklık yoksa da enfekte olup olmadıklarını belirlemek istemeleri olabilir. Ancak yapılan çalışmalarda, hepatit B aşısının hastalıktan korunmada çok etkili olduğu, koruyucu antikor düzeyinin uzun yıllar boyunca devam ettiği ve ek bir doza gerek olmadığı bildirilmektedir^{4,9,10}. Bu nedenle, yukarıda tanımlanan özel durumlar dışında aşılı kişilerden anti-HBs ve diğer testlerin istenmesine gerek görülmemektedir^{5,6}. İkinci neden; klinisyenlerin, hastalarının aşı ile oluşan bağışık yanıtta kaçabilen HBsAg mutant virusları ile enfekte olup olmadığını bilmek istemeleri olabilir. Yapılan çalışmalarda, aşı kaçak mutantlarına rastlanmakla birlikte, bunların hepatit B'nin yüksek endemik olduğu ülkelerde bile nadiren görüldüğü ve henüz HBsAg mutantlarının aşılı kişilere bulaştığını gösteren bir kanıtın olmadığı bildirilmektedir^{11,12}. Ülkemiz, HBV için orta düzeyde endemik kabul edilmekte ve benzer mutant viruslarla çok ender karşılaşmaktadır¹³. Bu koşullarda aşılı kişilerde mutant virus enfeksiyonu aranması gerekli görünmemektedir. Üçüncü neden; klinisyenlerin, hastalarından uygun anamnez almamış olmaları olabilir. Literatürde, klinisyenlerin tanı koymak için anamnezi derinleştirmek yerine, teknolojisi yüksek testleri istemeyi seçebildikleri, bu şekilde istenen testlerin bir kısmının gereksiz yere çalışıldığını bildiren yayınlara rastlanmaktadır¹⁴. Bizim çalışmamızda da elde edilen verilere göre, hastalara aşılanıp aşılanmadıklarının, aşılandılarsa hangi aralıklarla kaç aşı olduklarının sorulması, gereksiz test isteklerini önemli oranda azaltabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması, değerlendirmenin laboratuvar kayıtları üzerinden ve geriye dönük olarak gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu nedenle, hastalarda yukarıda tanımlanan ve bağışıklık kontrolünü gerektiren özel durumların olup olmadığı sorgulanamamıştır. Ancak hastaların tümünde bağışıklık kontrolünün gerekli olduğunu varsaysak bile, bağışıklık gelişmiş bu kişilerde anti-HBs dışındaki testlerin istenmesi yine de gereksiz olmaktadır.

Aşılı hastalardan yapılan gereksiz test isteklerini azaltmak için farklı yöntemler önerilebilir. Bu çalışma ile, hastanemizde yılda yaklaşık 30.000 TL'nin (88.705 TL/3 yıl) çöpe atıldığı gösterilmiştir. Bu rakama immün yanıt kontrolü için istenmiş anti-HBs test ücretleri dahil değildir. Bu durumun, konu ile ilgili bir eğitim eşliğinde klinisyenlere duyurulması; diğer çalışmalarda olduğu gibi uygunsuz istek sayısını azaltabilir¹⁵. Sorunun giderilmesi için kullanılacak bir başka yöntem, refleks test uygulamasıdır. Refleks test, tanı algoritmalarına uygun olarak bir testin sonucuna göre başka bir testin çalışılmasıdır. Bu sayede, algoritma koşullarına uygun olarak ikinci ya da sonra gelen basamaklardaki testlerin çalışmasına gerek kalmamaktadır. Örneğin, bizim inceleme yaptığımız dönemde laboratuvarında refleks test uygulansaydı, anti-HBs pozitif örnekler enfeksiyona karşı bağışık kabul edilecek ve diğer testlerin çalışmasına gerek kalmayacaktı. Bugün için, viral hepatit testlerini çalışabilen analizörlerin bir çoğunda refleks test komutları tanımlanabilmektedir; böylece, tanı algoritmaları bu komutlar yardımı ile kolayca uyulabilir.

Sonuç olarak, klinisyenler hepatit B aşılı kişilerden gereksiz test istemektedirler. Bu konuda alınacak önlemler laboratuvarın iş yükünü hafifletecek, hastalardan gereksiz kan alınmasını azaltacak ve önce hastanemizin sonra da ülkemizin ekonomisine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ozbek OA, Oktem MA, Dogan G, Abacioglu YH. Application of hepatitis serology testing algorithms to assess inappropriate laboratory utilization. *J Eval Clin Pract* 2004; 10: 519-23.
2. Kantelhardt VC, Schwarz A, Wend U, et al. Re-evaluation of anti-HBc non-reactive serum samples from patients with persistent hepatitis B infection by immune precipitation with labelled HBV core antigen. *J Clin Virol* 2009; 46: 124-8.
3. Miragliotta G, Santacroce L, Vinci E. Evaluation of the appropriateness of hepatitis B serology testing prescribed by general practitioners in a selected area of southern Italy. *J Eval Clin Pract* 2007; 13: 823-5.
4. Zanetti AO, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine* 2008; 26: 6266-73.
5. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54 (RR-16): 1-23.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006; 55 (RR-11): 1-94.
7. World Health Organization. Vaccines and Biologicals. WHO vaccine preventable disease monitoring system. Global Summary, 2008. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
8. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, Resmi Gazete. 2008; Sayı 27012.
9. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* 2010; 28: 623-31.
10. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009; 200: 1390-6.

11. Sheldon J, Soriano V. Hepatitis B virus escape mutants induced by antiviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 766-8.
12. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34 (Suppl 1): S125-9.
13. Sayiner AA, Agca H, Sengonul A, Celik A, Akarsu M. A new hepatitis B virus vaccine escape mutation in a renal transplant recipient. *J Clin Virol* 2007; 38: 157-60.
14. Schattner A, Fletcher RH. Pearls and pitfalls in patient care: need to revive traditional clinical values. *Am J Med Sci* 2004; 327: 79-85.
15. Hampers LC, Cha S, Gutglass DJ, Krug SE, Binns HJ. The effect of price information on test-ordering behavior and patient outcomes in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999; 103: 877-82.