

Talasemik Hastalarda Hepatit B Virüs Aşısı Uygulaması

HEPATITIS B VACCINATION IN THALASSEMIC PATIENTS

Dr. Gülyüz ÖZTÜRK, Prof.Dr. Şinasi ÖZSOYLU, Dr. Güler KANRA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada talasemik hastalara hepatit B aşısı uygulandı. Birinci aşılamadan sonra %73.7, ikinci aşılamadan sonra %100 oranında anti-HBs cevabı geliştiği ve cevabın kontrol grubu ile anlamlı bir farkı olmadığı belirlendi. Çalışma sırasında aşuya bağlı lokal ve sistemik istenmeyen etki gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, Hepatit B aşısı

TKlin Araştırma 1991, 9: 109-111

Hepatit B virüsü, akut hepatit dışında kronik hepatit, hepatosellüler karsinoma, poliarteritis nodosa, glomerülo nefrit, Gianotti-Crosti Hastalığı, miks krioglobulinemi, polimiyalji romatika gibi bazı immün kompleks hastalıklarının da bilinen sebeplerindedir (1-5).

Talasemik hastalar, hemofilik hastalarda olduğu gibi yaşamları boyunca kan ve kan ürünlerine gereksinim göstermekte, bu sebeple hepatit B virüs enfeksiyonu gibi kan transfüzyonu ile geçen hastalıklar açısından büyük risk taşımaktadırlar (6). Hipertransfüzyon protokolü ile alınan transfüzyon sayısı artmakla, bağlantılı olarak da hepatit B insidansı yükselmektedir. Son yıllarda kemik iliği

Geliş Tarihi: 15.1.1990

Kabul Tarihi: 15.12.1990

Yazışma Adresi: Dr. Gülyüz ÖZTÜRK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

Turk J Resc Med Sci 1991,9

SUMMARY

In this study, thalassemic patients were vaccinated with hepatitis B virus vaccine. HBs antibody response after the first vaccination was shown in %73.7 of the patients which reached and stayed on %100 after the second and third dose of vaccine. When compared with the control group there was no meaningful difference between them. During the study, no local or systemic side effect of the vaccine was observed.

Key Words: Thalassemia, HBV immunisation

Turk J Resc Med Sci 1991, 9: 109-111

hücrelerinin HBV ile enfekte olabileceğinin gösterilmesi yanında virüsün lenfositlerde replikasyonunu sürdürebileceğinin belirtilmesi, HBs antijeninin trombositlerde gösterilmesi hastalarda kan transfüzyonlarında daha dikkatli olunmasına işaret ettiği gibi, donörlerde HBV serolojik belirleyicilerinin en duyarlı testlerle bile saptanamayabileceğinin gösterilmesi korunmanın önemini daha da artırmıştır (7-11).

Literatürdeki çalışmalarda talasemik hastalarda HBV enfeksiyon prevalansı %30-%90 arasında değişiklik göstermektedir (12-15). Türkiye'de HBsAg taşıyıcılık oranı %56 iken, çocuk yaş grubunda bu oran %25 olarak bulunmuş, talasemik çocuklarda ise %74 oranında HBsAg, %10.7 oranında anti-HBs varlığı saptanmıştır (16-18).

HBV enfeksiyonu talasemik hasta karaciğeri için kronik hipoksiye, staza ve artmış demir yüküne

eklenen önemli bir sorundur. HBV ile enfekte talasemik hastalar çevreleri, özellikle diğer hastalar ve sağlık personeli için de devamlı enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır.

Diğer taraftan talasemik hastaların immün sistemlerindeki değişiklikler, splenektominin etkisi ve bunun HBV enfeksiyonu ile ilişkisi tartışılmaktadır (19-27).

Bu çalışmada hepatit B virüs aşısı talasemik hastalarda ve sağlık personelinin oluştuğu kontrol grubunda uygulanarak aşıya alınan antikor cevabı ve aşının sebep olduğu istenmeyen etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hacettepe Çocuk Hastanesi Hematoloji Ünitesinde izlenen karaciğer testleri normal ve bakılan HBV serolojik belirleyicileri negatif, yaşları 10 ay-12 yaş (ortalama yaş 5.61, median yaş 5) arasında değişen 18 beta talasemi majör ve 19 yaşında bir talasemi intermedia vakasına hepatit B aşısı uygulandı. Kontrol grubunda ise aynı hastane çalışanlarından 18 birey yer almıştır. Her iki grupta aşılamadan önce aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, bilirubin değerleri rutin laboratuvar metodları ile, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc ise enzim immünassay yöntemiyle incelendi. Merck Sharp Dohme firmasının plazmadan sağlanan hepatit B aşısından 1 ml (20 meg) ilk aşılamadan bir ay sonra ikinci doz, altı ay sonra üçüncü doz aşı olmak üzere deltoid kasa uygulandı. İlk aşı uygulandıktan sonraki 30, 60, 120, 180 ve 270 günlerde alınan kan örneklerinde karaciğer fonksiyon testleri ve HBsAg, anti-HBs kontrolleri yapılarak hastalar izlendi.

SONUÇLAR

Talasemik hastalarda ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda aşıya alınan antikor cevapları, yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1-5'te özetlenmiştir.

Talasemik hastalardan oluşan grupta ilk aşı uygulaması sonrası 19 hastanın ondördünde Anti-HBs (+) olarak saptandı (%73.7). Bunların 8'inde yüksek antikor cevabı gelişti (%42.1). İkinci aşılamadan bir ay sonra alınan kan örneklerinin tümünde antikor cevabı geliştiği saptandı ve yüksek serokonversiyon tesbit edilenlerin oranı %63.15'e

Tablo 1. 19 Talasemik Hastada Aşıya Antikor Cevabı

Günler	Düşük Cevap (Cut-off-2000)		Yüksek Cevap (>2000)	
	n	%	n	%
0 (1. Aşı)	—	—	—	—
30 (2. Aşı)	6/19	31.60	8/19	42.10
60	7/19	36.85	12/19	63.15
120	7/19	36.85	12/19	63.15
180 (3. Aşı)	6/19	31.40	13/19	68.60
270	4/19	21.00	15/19	78.90

Cut-off Değeri: 0.075

Tablo 2. Talasemik Hastalarda Yaşa Göre Antikor Cevabı

	Düşük Cevap (Cut-off-2000)		Yüksek Cevap (> 2000)	
	n	%	n	%
1. Aşı Sonrası				
< 10 Yaş	4/16	25.0	7/16	43.8
> 10 Yaş	2/3	66.6	1/3	33.3
2. Aşı Sonrası				
< 10 Yaş	4/16	25.0	12/16	75.0
> 10 Yaş	2/3	66.6	1/3	33.3
3. Aşı Sonrası				
< 10 Yaş	2/16	12.5	14/16	87.5
> 10 Yaş	2/3	66.6	1/3	33.3

Tablo 3. Talasemik Hastalarda Cinsine Göre Antikor Cevabı

	Düşük Cevap (Cut-off-2000)		Yüksek Cevap (>2000)	
	n	%	n	%
1. Aşı Sonrası				
Kadın	1/5	20.0	2/5	40.0
Erkek	5/14	35.7	6/14	42.9
2. Aşı Sonrası				
Kadın	2/5	40.0	3/5	60.0
Erkek	4/14	28.6	10/14	71.4
3. Aşı Sonrası				
Kadın	1/5	20.0	4/5	80.0
Erkek	3/14	21.4	11/14	78.6

ulaştı (12 vaka). Üçüncü aşı uygulamasından üç ay sonra yüksek antikor cevabı 15 vakada (%78.9) tesbit edildi. Serokonversiyon oranı %100 olarak devam etti.

Tablo 4. Kontrol Grubunda Antikor Cevabı

	Düşük Cevap (Cut-off-2000)		Yüksek Cevap (> 2000)	
	n	%	n	%
0 (1. Aşısı)	—	—	—	—
30 (2. Aşısı)	12/18	66.67	4/18	22.23
60	8/18	44.44	9/18	50.00
120	8/18	44.44	9/18	50.00
180 (3. Aşısı)	8/18	44.44	9/18	50.00
270	2/18	11.11	16/18	88.89

Cut-off Değeri: 0.078

Tablo 5. Kontrol Grubunda Cinsine Göre Antikor Cevabı

	Düşük Cevap (Cut-off-2000)		Yüksek Cevap (> 2000)	
	n	%	n	%
1. Aşısı Sonrası				
Kadın	5/8	62.5	2/8	25.00
Erkek	7/10	70.00	2/10	20.00
2. Aşısı Sonrası				
Kadın	4/8	50.00	4/8	50.00
Erkek	4/10	40.00	5/10	50.00
3. Aşısı Sonrası				
Kadın	—	—	8/8	100.00
Erkek	2/10	20.00	8/10	80.00

Splenektomi yapılmış 4 vakadan birinde ilk aşından sonra düşük düzeyde antikor gelişti, ikinci ve üçüncü aşılamadan sonra da antikor cevabında yükselme olmadı. Diğer üç vakada ilk aşından sonra yüksek antikor cevabı gelişti. Bu vakalarda izlem boyunca antikor düzeyi değişmedi.

Talasemik hasta grubunda aşı programı sonunda 10 yaşından küçük 16 hastanın 14'ünde (%87.5) yüksek antikor cevabı saptandı. İlk aşılamadaki 14 erkek hastanın 3'ünde ve 5 kızdan 2'sinde antikor cevabı gelişmedi. Son aşı dozundan sonra 14 erkek hastanın 11'inde (%80) ve kız hastanın 4'ünde (%80) yüksek antikor düzeyi bulundu.

18 sağlıklı şahıstan 16'sında (%88.9) ilk aşılamadan sonra antikor cevabı tesbit edildi. İkinci aşılamayı takiben 9'unda yüksek antikor cevabı olmak üzere serokonversiyon oranının %94.44'e ulaştığı belirlendi. Üçüncü doz aşı uygulaması sonrası tüm

vakalarda serokonversiyon gösterildi. Bunlarda 16 vakada (%88.89) yüksek antikor titresi tesbit edildi.

Kontrol grubunda erkeklerde ilk aşından sonra %20 (2/10), ikinci aşı dozundan sonra %50 (5/10), üçüncü aşı uygulaması sonrası %80 (8/10) yüksek antikor cevabı saptandı. Kadınlarda ise ilk aşı dozu sonrası 2 vakada (%25), ikinci doz sonrası 4 vakada (%50), üçüncü aşı uygulaması sonrası tüm vakalarda yüksek antikor titresi tesbit edildi.

Çalışma süresince talasemik hasta ve kontrol grubunda klinik olarak hepatiti düşündürecek bulgu ve belirti gelişmedi, transaminaz düzeyleri normal düzeylerde bulundu ve HBsAg pozitifliği tesbit edilmedi.

Aşı uygulaması ve sonrasında aşı ile ilgili olarak yorumlanabilecek sistemik ve lokal yan etki gelişmedi.

TARTIŞMA

Yaşamları boyunca kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gereksinim gösteren talasemik hastalar transfüzyona bağlı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıklar için risk grubunda yer alırlar. Talasemik hasta karaciğeri kronik hipoksi, hepatik staz, artmış demir yükü ile karşı karşıyadır. Buna transfüzyona bağlı HBV enfeksiyonu gibi akut tablonun yamsıra kronik sekeller oluşturulabilen hastalıkların eklenmesi yaşamlarını kötü yönde etkileyebilir.

Çalışmamızda inaktif HBV aşısı uygulanan talasemik hastalarda ve kontrol grubunda yüksek serokonversiyon oranı Matsaniotis ve Corvaglia'nın talasemik hastalara aşı uygulaması ile ilgili çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (27,28).

Yapılan çalışmalarda 10 yaşın altındaki çocuklarda immün cevabın daha hızlı ve daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29,30). Bizim çalışmamızda da 10 yaşın altındaki 16 talasemik çocukta antikor cevabı daha iyi olmuştur. Ayrıca talasemik grupta kontrol grubuna göre daha kısa sürede yüksek antikor cevabı gelişmesi de literatürdeki yaşla ilgili antikor cevabındaki değişikliğe uygunluk göstermiştir.

Nedeni açıklanamamakla beraber kadınlarda HBV aşısına cevabın daha iyi olduğu belirtilmiş, ancak bu durum kontrol grubunda tesbit edilmişse de çalışma grubunda gözlenmemiştir (30-32).

Çalışmamızda aşı sonrası gelişen antikor cevabı kalitatif olarak değerlendirilmiş, kantitatif ölçüm yapılamamıştır. Anli-HBs fitresinin yüksekliği

ile koruyuculuğu arasında ilişki olduğu bilinmekle birlikte sağladığımız anti-HBs titresini saptanamadığından koruyuculuk süresi hakkında yorum yapılamamış, bunun doğal sonucu olarak aşının tekrarlama dozunun hangi süre içinde verilmesi gerektiği belirülememiştir.

Aşı uyguladığımız talasemik hasta ve kontrol grubunda yaklaşık bir yıllık izlem süresince klinik olarak hepatit tesbit edilmemiş, transaminaz değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Uygulama sonrasında lokal yan etki gelişmemiştir. Ayrıca hiç bir vakada aşı sonrası HBsAg pozitifliği saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Koçak N, Özsoylu Ş, Sarılioğlu F et al: Association between hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma. *Am J Dis Child.* 1985, 139:858
- Boyer TD, Myron JT, Rakela J. Immunologic studies and clinical follow-up I HBsAg positive polyarteritis nodosa. *Am J Dig Dis.* 1977, 22:497-501
- Gianotti F. Papuler acrodermatitis of childhood an Australia antigen disease. *Arch Dis Child.* 1973,43:794-799
- Takeoshi Y, Tanaka M, Shida N et al. Strong association between membranous nephropathy and hepatitis B surface antigenaemia in Japanese children. *Immunol.* 1978, 2:1065-68
- Öztü/k MK, Özsoylu Ş, Köse G. Papuler acrodermatitis of childhood (The Gianotti-Crosti Disease). *Türk J Pediatr.* 1978,20:129-132
- Tokatlı A, Özsoylu Ş, Kanra G. İmmüfiliklerde inaktif hepatit B virus aşısı uygulaması sonuçları. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1988, 31:141-7
- Romet-Lemonne JL, Elfassi E, Ilaseltine W. Infection of bone marrow cells by hepatitis B virus. *Lancet.* 1983, ii; 732
- Pantisso P, Poon MC, Tiollais P et al. Detection of Hepatitis B virus DNA in monuclear blood cells. *Br Med. J.* 1984,288:1563-66
- Morichika S, ilada II, Arima T et al. Hepatitis B virus DNA replication in peripheral blood mononuclear cells. *Lancet.* 1985, ii:1431
- Arıoğul S, Özsoylu Ş. HBsAg in platelets. *Eur J Haematol.* 1987,39:191
- Berkman SA. Infectious complications of blood transfusion. *Semin Oncology.* 1984,11:68-76
- Boggs JD, Melnick JL, Conrad ME et al. Viral hepatitis clinical and tissue culture studies. *JAMA* 1970. 214:1041-46
- Vierrucci A, Iandon WT, Blumberg BJ et al. Australia antigen and antibody in transfused children with thalassemia. *Arch Dis Child.* 1972, 47:760-5
- Papaevangelou G, Frösner G, Economidou J et al. Prevalance of hepatitis A and infections in multiply transfused thalassemic patients. *Br Med J.* 1978, 1:689-691
- Stevens CE, Silbert JA, Miller DR et al. Serologic evidence of hepatitis A and B virus infections in thalassemia patients; a restrospective study. *Transfusion.* 1978,18:356-360
- Özsoylu Ş. akut Hepatitler. *Katki.* 1988. Eylül-Ekim 9: 443-58.
- Pirnar A, Kanra T. Incidence and distribution of hepatitis B surface antigen in Turkey. *Vox Sang.* 1976, 31:67-69
- Özsoylu Ş, Yalcmer Z. The prevalance of HBsAg and anti-HBs in hemophiliacs in Turkey. *Turk J Resc Med Sci.* 1987, 5:159-162
- Barnaba V, Levrero M, Van Dyke AD. T cell subsets in the hyporesponsiveness to hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antigen specific suppressor lymphocytes in chronic hepatitis B virus (HBV) infections. *Clin Immun and immunopath.* 1985, 34:284-295
- Evans HE, Reindorf C. Serum immunoglobulin levels in sickle cell disease and thalassemia major. *Am Dis Child.* 1968,116:586-590
- Seitanidis B, Mihas A, Agelopoulos B. Scrum Immunoglobulins in thalassemia after splenectomy. *Acta Haematol.* 1971,46:267-270
- Casali P, Borzini P, Vergain D et al. Occurrence of circulating immun complexes in thalassemia major. *Arch Dis Child.* 1978, 53:141-3
- Musemeci S, Schiliro G, Romeo MA et al. Lymphocyte changes in thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1979,54:954-7
- Brock JH. The effect of iron and transferrin on the response of serum free cultures of mouse lymphocytes to concanavalin A and lipopolysaccharide. *Immunology.* 1981,43:387-392
- Ropars C, Cartron JP, Cartron J et al. Human Ig E response to the administration of blood components. *Vox Sang.* 1979,37:139-148
- Vierucci A, Martino MDE, Rossi ME et al. Raised Ig E levels in B thalassaemia: Correlation with splenectomy and hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol.* 1984, 58:199-205
- Matsaniotis N, Kauamis C, I^skari S et al. Immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in normal children and in patients with thalassaemia. *J Infect.* 1983, Suppl 7:57-61
- Corvaglia E, Montagna L, Tronci A. Risultati preliminari nell'uso dell vaccino anti HBV tipo Francese in talasemici. *Minerva Pediatrica.* 1984, 36:393-6
- Deinhart F. Aspect of vaccination against hepatitis B: passive-active immunization schedules and vaccination responses in different age groups. *Scand J Infect Dis.* 1983, Suppl 38:17-23
- Zachoval R, Jilg W, Ixirbeer B et al. Passive-active immunization against hepatitis B *J Infect Dis.* 1984,150:112-7
- Miller KD, Gibs RD, Mulligan MM et al. Intradermal hepatitis B virus vaccine: Immunogenicity and side effects in adults. *Lancet.* 1984, ii:568
- Hender U, Ilansson BG, Vermlyen J et al. Immunization of hemophiliacs against hepatitis B. *Scand J Haematol.* 1984, Suppl 40:317-321