

## Erişkin Astımlı Hastalarda Hepatit B Aşılması

E. AYAŞLIOĞLU\*, A. EKİCİ\*\*, Ö. EROL\*, A.F. KALPAKLIOĞLU\*\*

\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
\*\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde bu infeksiyondan korunmada, etkin ve güvenilir olduğu gösterilen rekombinant hepatit B aşılı kullanılmaktadır. Hepatit B aşılı sağlıklı bireylerde yüksek oranda koruyucu cevap oluşturmaktadır. Çalışmamızda, erişkin astımlı hasta grubumuzda hepatit B aşısına karşı gelececek cevabın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, HBV açısından serolojik markerleri negatif bulunan 19 astımlı hasta ve 19 sağlıklı birey alınmış, rekombinant hepatit B aşısı (Hepavax-Gene®) 0., 1. ve 6. aylarda uygulanmıştır. Hasta grubunda koruyucu aşı cevap oranı %68.4 (13/19), ortalama

anti-HBs titresi  $212.57 \pm 292.30$  mIU/mL olarak bulunurken, kontrol grubunda koruyucu aşı cevabı %89.5 (17/19), anti-HBs titresi  $354.63 \pm 404.33$  mIU/mL olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, hasta grubunda aşı cevap oranları ve anti-HBs antikor titreleri açısından düşük sonuçlar elde edilmiştir. Az sayıda erişkin astımlı hasta grubunda aldığımız sonuçlar, bu hastalarda aşı cevabının azaldığını göstermektedir. Ancak erişkin astımlı hastalarda hepatit B aşısına cevabı belirlemek amacıyla daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, Hepatit B, Aşılama.

### Hepatitis B Vaccination in Adult Asthmatics

Hepatitis B virus (HBV) infection is an important public health problem worldwide. Recombinant hepatitis B vaccines against the disease are available and confer a good immunogenicity in healthy adults. The aim of our study was to evaluate the immune response against hepatitis B vaccination in adult asthmatics. For this purpose, 19 adult patients with asthma using inhaled steroids and 19 healthy individuals were enrolled in the

study and recombinant hepatitis B vaccine (Hepavax-Gene®) was given as a series of three intramuscular doses. Of the 19 patients vaccinated, 13 (68.4%) were found to produce protective levels of anti-HBs antibody with a mean titer of  $212.57 \pm 292.30$  mIU/mL. The seronegative control group developed an antibody response rate of 89.5% (17/19), and with a mean titer of  $354.63 \pm 404.33$  mIU/mL. Although no significant

**Yazışma Adresi:** Dr. E. AYAŞLIOĞLU

Karşıyaka Sokak No: 32/3 Dikmen, 06460, ANKARA  
e-posta: eayasli@yahoo.com

*difference was found, there was a tendency toward to lower response in astmatic patients in terms of seroprotection rate and mean antibody titer. Further investigations with larger populations are needed in order*

*to determine the seroprotective behaviour of hepatitis B vaccination in various groups of asthmatic patients.*

**Key Words:** Asthma, Hepatitis B, Vaccination.

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilmekle birlikte, her yıl 1 milyonun üzerinde ölüme neden olmaktadır<sup>[1,2]</sup>. Yüksek bulaşıcılık gösteren ciddi komplikasyonlarla seyreden bu infeksiyonda, aşılama yolu ile korunma anahtar rol oynamaktadır. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan, sadece hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren aşılar kullanılmaktadır. Hepatit B aşılarının etkin ve güvenilir olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde 0., 1. ve 6. aylarda olmak üzere üç doz içeren uygulama şemaları ile %90'ın üzerinde koruyucu aşı yanıtı oluşmaktadır<sup>[3,4]</sup>. Oldukça güvenli olarak kabul edilen bu aşuların uygulamadaki tek kontrendikasyonu, maya proteinlerine veya aşı içeriğindeki komponentlerden birine kişinin hipersensitivitesinin olmasıdır<sup>[4,5]</sup>.

Ülkemizde HBV aşısı 1998 yılından beri rutin çocukluk aşılama programına dahil edilmiş ve böylece HBV infeksiyonu insidansının azaltılması amaçlanmıştır<sup>[6,7]</sup>. Aşılama programının uygulanmasını takiben HBsAg pozitiflik oranlarının düştüğünü gösteren çalışmalar olmakla beraber, sonuçların erişkin popülasyona yansımaları için dekadlar geçmesi gerektiği ortadadır. Bu nedenle artmış risk grubu içinde bulunan erişkinlerin aşılama hastalığın insidansını azaltmak açısından önem taşımaktadır. HBV infeksiyonu için risk taşıyan gruplar sağlık çalışanları, hepatit B taşıyıcıları ile yakın teması olan kişiler, intravenöz ilaç bağımlıları, hayat kadınları gibi gruplardır<sup>[8,9]</sup>. Ayrıca, sık kan ve kan ürünü transfüzyonu gerektiren hastalar, hemodiyaliz ünitesi hastaları gibi bazı hasta grupları risk grubu içinde kabul edilmekte ve aşılama ücretsiz olarak yapılmaktadır.

Tıbbi destek ve girişimlerin sıklıkla gerektiği, hastane ortamlarında sık bulunması gereken, hastalığa yakalanma riski daha muhtemel olan astım gibi kronik akciğer hastalığı olan hastalar için hepatit B aşılama açısından bir

standardizasyon oluşturulmamıştır. Üstelik bu hastalarda hepatit B aşısının etkinliği ve aşıya karşı gelişen cevabın yeterli olup olmadığı konusunda da elimizde veriler yoktur. Astımda Th2 yönünde gelişen bir immün disregülasyon vardır<sup>[10,11]</sup>. Buna ek olarak bu hastalar, immün sistemde baskılanmaya yol açabilecek inhaler steroid kullanmakta, hatta zaman zaman sistemik steroid tedavi almaktadırlar. Bu hastalarda aşıya karşı gelişecek cevabın, normal bireylerden farklı olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda, inhaler steroid tedavisi ile astımları remisyonunda olan erişkin hasta grubunda hepatit B aşısına karşı gelişecek cevabının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **HASTALAR ve YÖNTEM**

Çalışmaya, Ocak 2002-Eylül 2003 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takipleri yapılan, HBV açısından serolojik markerleri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG) negatif bulunan 19 astımlı hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), sigara anamnezi, ne kadar süredir astım tanısıyla izlendikleri ve kullanmakta oldukları tedavi öğrenildi. BKİ > 30 obez, BKİ = 25-30 artmış ağırlık olarak kabul edildi.

Bu hastalara rekombinant hepatit B aşısı, (Hepavax-Gene®) 20 µg olmak üzere, 0., 1. ve 6. aylarda sol deltoid kası içine uygulandı. Son aşığı takiben bir ila üç ay içinde, ELISA yöntemiyle anti-HBs düzeylerine bakıldı. Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL koruyucu cevap olarak kabul edildi.

Kontrol grubu olarak hepatit B taşıyıcıları ile ev içi teması olan ve bu nedenle hepatit B aşılması uygulanan 19 sağlıklı birey alındı.

Verilerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. p > 0.05 anlamlı cevap olarak kabul edildi.

#### **BULGULAR**

Hastaların yaş ortalaması 43.7 ± 9.8 (24-60) yıldır ve 17 (%89.5)'si kadındır. Ortalama hastalık süreleri 6.8 ± 5.4 (1-20) yıl olarak bulundu.

Hastaların tümü inhaler steroid tedavisi almaktaydı, yedi olgu ise ek olarak lökotrien reseptör antagonisti kullanıyordu. Hastaların 6 (%31.6)'sında BKİ > 30, 10 (%52.6)'unda BKİ = 25-30 olarak bulundu.

Kontrol grubunda yaş ortalaması  $38.4 \pm 7.1$  (24-48) yıldır ve 11 (%57.9)'i kadın, 6 (%31.6)'sı sigara kullanıyordu. Bu grupta, 2 (%10.5) birey obez, 6 (%31.6) birey BKİ = 25-30 olarak bulundu. Çalışma grupları yaş açısından benzer olmalarına rağmen ( $p > 0.05$ ), hasta grubunda kadınlar belirgin olarak fazlaydı ( $p = 0.027$ ).

Ondokuz erişkin astımlı hastanın 13 (%68.4)'ünde koruyucu düzeyde anti-HBs cevabı saptandı (anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL). Kontrol grubunda ise koruyucu düzeyde antikor cevabı 17/19 (%89.5) olarak bulundu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda ortalama anti-HBs titreleri  $212.57 \pm 292.30$  iken, kontrol grubunda  $354.63 \pm 404.33$  olarak bulundu. Hasta grubunda koruyucu cevap oranı ve ortalama anti-HBs titreleri daha düşük olmakla beraber, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

#### TARTIŞMA

Hepatit B aşısı gibi T-hücre bağımlı aşılar da B-lenfosit tarafından antikor yapımı için T-hücre desteğine ihtiyaç vardır. Hepatit B aşılması ile verilen HBsAg öncelikle CD4+ T (T-helper) hücrelerine sunulur. T-lenfositlerden sitokinlerin salınımı, takiben B-hücrelerinin immünglobulin salgılayan plazma hücrelerine farklılaşması ve çoğalması ile anti-HBs cevabı oluşur<sup>[11,12]</sup>. "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" enfeksiyonu ve sarkoidoz gibi hücrel immünitinin belirgin olarak baskılandığı iki grup hastalıkta hepatit B aşılması ile alınan düşük cevap oranları da aşıya cevapta hücrel immünitinin önemini göstermektedir<sup>[13,14]</sup>. Astımda Th2 immün cevabın ön plana geçtiği bir immün disregülasyon vardır. Bu immün disregülasyon astımlı hastalarda aşılama yolu ile verilen bir antijene karşı gelişecek cevap üzerinde etkili olabilir.

Astımlı çocuklarda, çocukluk aşılama şeması bünyesinde bazı aşılar cevabın azaldığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır<sup>[15,16]</sup>. Astımlı hastalarda, hepatit B aşısına karşı cevabın değerlendirildiği Masten ve arkadaşlarının çalışmasında ise astımlı çocuklarda hepatit B aşısına karşı koruyucu cevabın ye-

terli olduğu ve inhaler kortikosteroid tedavinin aşı cevabını azaltmadığı bildirilmiştir<sup>[11]</sup>. Çalışmamızda erişkin astımlı hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel fark saptanamamakla birlikte hepatit B aşısına karşı daha düşük koruyucu cevap oranları elde ettik. Masten ve arkadaşlarının aksine, az sayıdaki hasta grubunda aldığımız bu azalmış cevap oranının erişkin astımın farklı immünpatogenez özelliklerine bağlı olabileceğini düşündük.

Konak ile ilgili bazı faktörler aşıya karşı gelişecek cevapta etkili olabilmektedir. Artmış yaş, artmış BKİ, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, eşlik eden başka bir hastalığın mevcudiyeti aşıya cevabı azaltan faktörlerdir<sup>[1,4,17]</sup>. Yaşla birlikte değişen humoral ve hücrel immün fonksiyonlar aşıya karşı cevabın azalmasına yol açmaktadır. Averhoff ve arkadaşlarının çalışmasında, aşıya karşı koruyucu cevap oranı > 40 yaş bireylerde %87 iken, < 40 yaş bireylerde %92 olarak bulunmuştur<sup>[17]</sup>. Ortalama yaş > 40 olan astımlı hasta grubumuzda artmış yaş ve artmış BKİ'nin, astımın yanı sıra aşıya cevabı azaltıcı iki faktör olabileceği düşünülmüştür. Ancak 19 kişilik çalışma grubumuzda bu veriler ile aşıya cevap oranları korele edilememiş ve aşı cevabını etkileyen diğer faktörlerin ortaya konması açısından hasta grubunun genişletilmesinin gerektiği ortaya çıkmıştır.

HBV kan yolu ile bulaşan, kanda yüksek titrelerde, semen, vajinal sekresyon ve tükürük gibi diğer vücut sıvılarında ise düşük titrelerde saptanan, HIV ve hepatit C virüsü (HCV)'ne göre daha kolay bulaşabilen bir patojendir. HBV kan ya da vücut sıvıları ile direkt veya indirekt temas sonucu mukozadan ya da derideki sıyrık, çatlak gibi lezyonlardan HBV'nin inokülasyonu sonucu gelişebilir<sup>[18,19]</sup>. Astımlı hastalar sık olarak hastaneye başvuran, tedavileri için zaman zaman medikal girişim gereken hastalardır. Bu hasta grubunda HBsAg seroprevalansını gösteren geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. HBV enfeksiyonu açısından orta endemisite gösteren bir ülkede yaşayan bu grup hasta için hepatit B aşısı önerilmesi konusunda kesin veriler henüz oluşturulmamıştır. Üstelik bu hastalarda hepatit B aşısı ile gelişen koruyucu cevabın, normal bireylerden farklı olup olmadığı da bilinmemektedir. Bizim az sayıda erişkin astımlı hastada aldığımız sonuçlar, bu hastalarda

aşı cevabının azaldığı yönündedir. Ancak erişkin astımlı hastalarda aşı cevabını belirlemek için aşı cevabını etkileyebilen diğer faktörlerin ortaya çıkarılması ve daha geniş kapsamlı, kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Koff RS. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: Implications of immune memory. *Vaccine* 2002;20:3695-701.
2. Namgyal P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):77-82.
3. Eyigün CP, Yılmaz S, Gül C ve ark. A comparative trial of two surface subunit recombinant hepatitis B vaccines vs a surface and PreS subunit vaccine for immunization of healthy adults. *J Viral Hepat* 1998;5:265-9.
4. Noble S, Keating GM. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B®). A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003;63:1021-51.
5. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:83-8.
6. Meral A, Sevinir B, Günay U. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:47-51.
7. Tekeli E. Korunma. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit*. 1. Baskı. Ankara, 2003:179-83.
8. Slusarczyk J. Who needs vaccination against hepatitis viruses? *Vaccine* 2000;18:4-5.
9. Rich JD, Ching CG, Lally MA ve ark. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *Am J Med* 2003;114:316-8.
10. Corrigan CJ. T cells in asthma. In: Holgate ST, Buse WW (eds). *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998;117:343-59.
11. Masten B, McWilliams B, Lipscomb M ve ark. Immune response to hepatitis B vaccine in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:522-8.
12. Kardar GA, Jeddi-Tehrani M, Shokri F. Diminished Th1 and Th2 cytokine production in healthy adult nonresponders to recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Immunol* 2002;55:311-4.
13. Bruguera M, Cremades M, Salinas R ve ark. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:27-30.
14. Mert A, Bilir M, Özaras R ve ark. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis. *Respiration* 2000;67:543-5.
15. Hanania NA, Sockrider M, Castro M ve ark. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: Effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:717-24.
16. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997;278:1495-9.
17. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P ve ark. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998;15:1-8.
18. Zimmerman ZK, Middleton DB, Smith NJ. Vaccine for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2003. *J Family Practice* 2003;52:22-35.
19. Bodur H, Akıncı E. Sağlık personelinde mesleki maruziyet sonucu HBV, HCV ve HIV infeksiyon riski ve temas sonrası profilaksi. *Flora* 2002;7:5-14.