

# Hepatit B Aşısı Sonrası Gelişen Guillain Barre Sendromu Olgusu\*

## Guillain Barre Syndrome Following Vaccination with Hepatitis B Vaccine

Yüksel KAPLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tokat

**ÖZET:** Hepatit B aşısı, ciddi hastalıklara yol açabilen hepatit B virus enfeksiyonlarından koruma amacıyla kullanılan bir aşıdır. Aşının etkili ve emniyetli olduğu gösterilmiş olup yüksek risk grubunda olan kişilere profilaksi amaçlı önerilmektedir. Guillain Barre Sendromu, hepatit B aşısından sonra oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Bu sunumda hepatit B aşısı sonrası geliştiği düşünülen bir Guillain Barre Sendromu olgusu tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Guillain Barre Sendromu, hepatit B aşısı, otoimmünite

**ABSTRACT:** Hepatitis B vaccine was used for preventing hepatitis B virus infection that cause serious diseases in individuals. Vaccine was shown to be safe and effective that recommended for prophylaxis in individuals at high risk for acquiring infection.

Guillain Barre Syndrome is extremely rare observed as a complication after hepatitis B vaccination. In this presentation, a case of Guillain Barre Syndrome was discussed a complication after hepatitis B vaccination.

**Key Words:** Guillain Barre Syndrome, hepatitis B vaccine, autoimmunity

### GİRİŞ

Guillain Barre Sendromu (GBS), çocukluktan ileri yaşlara kadar her yaş grubunda rastlanabilen, akut başlangıçlı, simetrik ve jeneralize kas güçsüzlüğü, arefeksi ve periferik sinirlerin inflamatuvar demyelinizasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1). GBS'un patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar otoimmün bir hastalık olduğunu göstermektedir (2). Hastaların yaklaşık %60'ında GBS'na ait semptomların başlangıcından önceki 1-4 haftalık süre içinde geçirilen bir üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu, cerrahi girişim, aşılama veya bazı ilaçların kullanım öyküsü saptanabilmektedir (1). GBS'yla influenza, kuduz, tetanoz ve difteri toksoidleri, oral polio aşısının ilişkisi iyi bilinmektedir (1).

Hepatit B aşısı (HBA) 1982 yılından beri akut veya kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom gibi ciddi sağlık problemlerine yol açabilen hepatit B virus (HBV) enfeksiyonlarından koruma amacıyla kullanımda olan bir aşıdır (3). Bu nedenle aşı yüksek risk grubunda olan kişilere profilaksi amaçlı önerilmektedir. Tedavide üç doz (0., 1., ve 6.ay) aşı şeması ile %90-95 oranında koruyucu uygun antikor cevabı oluşur (anti Hbs>10 mIU/ml).

Aşının enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, aşı sonrası vücutta döküntü, ateş, halsizlik, artralji, myalji, baş dönmesi hissi, baş ağrısı gibi minor sistemik yan etkiler, ürtiker, astım ve eritama nodozum gibi hipersensitivite reaksiyonları olabileceği bildirilmiştir (3, 4). HBA sonrası, GBS, transvers myelit gibi ciddi nörolojik yan etkiler ise oldukça nadirdir. Aşı kullanıma girdiği ilk yıllarda plazma deriviyelerinden üretilmekteydi ve koruma amaçlı içerdiği kimyasal katkı maddelerinin (tiomersol, civa bileşikleri, alimunyum hidroksid gibi) aşıya bağlı yan etkilerden büyük oranda sorumlu olduğu saptanınca aşı 1986'dan beri rekombinant DNA tekniği ile üretilmeye başlanmıştır (3, 5). Rekombinant DNA tekniği ile üretilen hepatit B aşısı sonrası da GBS, transvers myelit, multipl skleroz ve akut serebellar ataksi oluşabileceği literatürde çok az sayıdaki olgu sunumunda bildirilmektedir (5).

### OLGU

21 yaşında, hemşire olarak görev yapan kadın hastada, mesleki risk grubunda olması nedeniyle hepatit B aşısının 2.dozu yapıldıktan yaklaşık 5 hafta (ilk dozdan 9 hafta) sonra akut başlangıçlı, bacaklardan başlayıp kollara yayılan güçsüzlük, ekstremitelerde uyuşma, sırt, bel ve bacak ağrıları başlamış ve yakınmaları giderek artmıştı.

Nörolojik muayenede kranyal alan normaldi. Kas kuvveti tüm ekstremitelerde +3/5 ile -4/5 arasındaydı. Vibrasyon duyusu azalmış, derin tendon refleksleri alınmıyordu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde albuminositolojik disosiyasyon sap-

Yazışma ve tıpkı basım için; Yüksel Kaplan Adres: Aksu Mah. Sağlık Cad. İlhan Apt. No:8 TOKAT Fax: 0 356 212 94 17 (e-mail:yukselkablani@yahoo.com)

\* Bu olgu, 42. Ulusal Nöroloji Kongresinde (Antalya, 2006) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

tandı. Elektromyografi incelemesi, duysal ve motor lifleri tutan, demiyelizan tipte polinöropati ile uyumluydu. Öyküde HBA'nın yapılması dışında GBS'una öncelik ettiği bilinen faktörlerin hiç biri yoktu.

Hastanın sistemik muayenesi, geniş biyokimya, hemogram, sedimantasyon, idrar tetkiki, BOS ve serumda bakteriyel ve viral serolojik incelemeler normaldi. Hbsag negatif ve anti-Hbs düzeyi 496 mIU/mL idi. Hastada immunoglobulin (0.4g/kg, İV, 5 gün süreyle) tedavisiyle ilerleyen günlerde belirgin düzelme gözlemlendi.

### TARTIŞMA

HBA'nın ilk kullanılmaya başlandığı 1982 ile 1985 yılları arasında 3 yıllık süreyi ve yaklaşık 850.000 aşılı kişiyi kapsayan çalışmada 41 kişide HBA'nı izleyerek nörolojik yan etkilerin oluştuğu bildirilmiştir (3). Bu olguların 9'unun GBS olduğu, 6 olguda aşının ilk doz, 3 olguda ise 2.doz uygulamasından sonra GBS semptomlarının ortaya çıktığı saptanmıştır. 43.618 HBA uygulanmış bireyin nörolojik yan etkiler yönünden gözden geçirildiği bir diğer çalışmada ise sadece 2 olguda HBA sonrası (bir olguda 2.doz aşından 9 ay, diğerinde 3.doz uygulamasından 3 ay sonra) GBS geliştiği saptanmıştır (4).

Rekombinant DNA tekniği ile üretilen aşının 1986'daki kullanımından sonra görülen GBS olgularına ait literatür bilgileri ise genellikle olgu sunumları şeklinde ve oldukça az sayıdadır. Tuohy 1989 yılında, ilk doz sentetik HBA'ından 3 hafta sonra GBS gelişen ve hafif nörolojik sekelle taburcu edilmiş 7 yaşında kız çocuğu olgusu bildirmiştir (6). Kakar ve ark. 1997 yılında, 3 yaşında bir kız çocuğunda HBA'dan bir gün sonra GBS geliştiğini bildirmişlerdir (7). Hepatit B yüzey antijeninin (Hbsag) negatif ve antikorun (anti-HBs) 10 MIU'den düşük saptandığı bu olguda yazarlar olgunun halihazırda hepatit antijeni ile karşılaşmış olabileceğini ve aşının klinik tablonun oluşmasında tetikleyici rol oynamış olabileceğini veya GBS'nun aşından bağımsız, vücuttaki hepatit virusuna bağlı gelişmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Seti ve ark 2002 yılında, 14 yaşında erkek çocukta, 3.doz aşından yaklaşık 4,5 hafta sonra oluşan GBS olgusu bildirmişlerdir (8). Bu olguda Hbsag negatif ve anti-Hbs 80 IU/L saptanmıştır. Sintern ve ark. 2004 yılında, daha önce 3 doz HBA uygulanmış olan ve 7.yıl sonunda antikor düzeyinin azalması nedeniyle 4.doz HBA uygulandıktan 9 gün sonra GBS gelişen, immunoglobulin ve destek tedavisine rağmen ölümle sonuçlanmış, 36 yaşında doktor olarak görev yapan bir erkek olgu bildirmişlerdir (5).

Bu olguda klinik tablonun 21.günde bakılan anti-HBs antikorlarının belirgin olarak arttığı (3100 mIU/ml) saptanmıştır.

Literatürde hepatit B aşısı ile ilişkilendirilen GBS olgularının aşından günler, haftalar hatta aylar sonra gelişebileceği görülmektedir. Bu olgularda gerçek patogenetik mekanizma net olarak bilinmemektedir. Bu zamansal ilişkideki farklılıklar etyopatogeneizde de birden fazla ve farklı mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hepatit B enfeksiyonları sırasında komplemanlar, hepatit B yüzey antijeni ve antikorundan oluşan immun komplekslerin hepatit B virus enfeksiyonlarına bağlı oluşan artrit, glomerulonefrit, üveitis ve GBS patogenezinde rol oynayabileceği bilinmektedir. Hbsag içeren immun kompleksler GBS'lu hastaların serumunda saptanmış ve hasarlanmış kan-beyin bariyerini geçebileceği; IgG ve C3'e bağlı Hbsag'nin endonöriumunda vaskülitle sonuçlanan bir klinik tabloya yol açabileceği gösterilmiştir (5, 6, 7). Ayrıca HBV DNA ile myelin basic proteinin moleküler benzerliği olduğu saptanmıştır (7). Hepatit B aşısı sonrası hepatit B'nin prodrom dönemindeki gibi yüksek orandaki antijene karşılık eş zamanlı az miktarda bulunan antikor oranının, solubil antijen-antikor komplekslerinin oluşumuna yol açabileceği ve bu komplekslerin otoimmun doğası olan GBS'unda hastalığı başlatan etken olabileceği ileri sürülmektedir (5, 6, 7). Terryberry ve ark. GBS hastaların BOS incelemelerinde 18 farklı myelin otoantijenine karşı gelişen antikorların varlığını göstermişlerdir (9). Bu bulgular GBS etyolojisinde çok sayıda enfeksiyöz sürecin rol oynayabileceğini veya GBS hastalarında enfeksiyonlara karşı artmış bir duyarlılık olabileceğini göstermektedir (10). Aşıların otoimmun hastalıklarla olası ilişkisini değerlendiren bir çalışmada aşıların enfeksiyöz organizmaların canlı, ölü veya belli bir kısmını içeriyor olmaları nedeniyle aşı sonrası oluşan organizmaya özgü antikorların periferik sinirdeki otoantijenleri etkileyerek GBS'de görülen inflamatuvar demiyelizan patolojiyi başlatabileceği veya bu hastalarda aşılarla bağlı gelişen nörolojik hastalıklara bir genetik yatkınlık olabileceği görüşünü ileri sürmektedir (10).

Bizim olgumuzda Hbsag negatif, yeterli ve yüksek oranda koruyucu antikor düzeyi gelişmişti. GBS'una öncelik ettiği bilinen diğer faktörlerin olmaması nedeniyle bu olguda GBS'nun aşının indüklediği otoimmun bir fenomen olabileceği düşünüldü. GBS nöroloji pratiğinde acil ve ciddi klinik tablolardan biridir. Hastaların bir kısmı hafif sekelle kalabilirken, bir kısmında kuadripleji ve mekanik

ventilasyon gerektiren solunum yetersizliği gelişir. Çağdaş yoğun bakım koşullarına rağmen olguların %2-12'sinde hastalık ölümlerle sonlanır (1). Olgu, etkili ve emniyetli olduğu iyi bilinen HBA'nın nadir ama ciddi bir nörolojik komplikasyonu olması nedeniyle sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Öge E (editör). Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları. In: Öge E, Parman Y. Polinöropatiler. 1.baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2004; 591-623.
2. Rostami AM. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Pediatr. Res.* 1993;33:590-4 3. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol.* 1988; 127(2): 337-52.
4. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, et al. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med.* 1992; 92(3): 254-6.
5. Sindern E, Schroder JM, Krismann M, Malin JP. Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci.* 2001; 186(1-2): 81-5.
6. Tuohy PG. Guillain-Barre syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *N Z Med J.* 1989 8; 102(863): 114-5.
7. Kakar A, Sethi PK. Guillain Barre syndrome associated with hepatitis B vaccination. *Indian J Pediatr.* 1997; 64(5): 710-2.
8. Seti NK, Reddi R, Anand I, Sethi PK. Guillain Barre syndrome following vaccination with hepatitis B vaccine. *J Assoc Physicians India.* 2002; 50:989.
9. Terryberry J, Sutjita M, Shoenfeld Y, et al. Myelin and microbe-specific antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Clin Lab Anal.* 1995; 9(5): 308-19.
10. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun.* 2000; 14(1): 1-10.