

PREDİYALİZ, HEMODİYALİZ VE SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA ÇİFT DOZ HEPATİT B AŞISINA YANIT

RESPONSIVENESS TO HEPATITIS B VACCINE IN HEMODIALYSIS, CAPD, AND PREDIALYSIS PATIENTS BY DOUBLING THE DOSE SCHEDULING

Ayhan Doğukan, Hülya Taşkapan, Muhammed Güven,
Bülent Tokgöz, Oktay Oymak, Cengiz Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Hepatitis B aşısı, üremik hastalarda antikor oluşumu konusunda etkilidir, ancak antikor yanıtı sağlıklı insanlara göre daha az olmaktadır. Bu çalışmada, 29 hemodiyaliz, 11 sürekli ayaktan periton diyalizi ve 15 prediyaliz hastası 40 g rekombinant hepatit B aşısı ile 0, 1,2 ve 6. ayda aşılandı. Total serokonversiyon oranı %78 idi. Aşı yanıtı oluşturanlar arasında dializ tipi ve eritropoietin tedavisi açısından fark yoktu. Sonuç olarak, üremik hastalarda hepatit B aşısına yanıtın ileri yaş, erkek cinsiyet ve anti-HCV pozitifliğinden olumsuz olarak etkilendiği görüldü.

SUMMARY

Hepatitis B vaccine is effective in producing protection against hepatitis B virus infection in uremic patients, but these patients respond less well than do the healthy. In this study, we vaccinated 29 hemodialysis patients, 11 continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, and 15 predialysis patients. The anti-HBs antibody-seronegative patients followed a four-dose vaccination schedule (0,1,2, and 6 months) with 40 µg DNA-recombinant hepatitis B vaccine. The rate of total seroconversion was 78%. No differences could be found between responders and nonresponders concerning dialysis type or erythropoietin therapy. In conclusion, unresponsiveness to hepatitis B vaccine in uremic patients was related to factors such as older age, male sex, the presence of HCV-infection.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, aşı, üremi

Key words: Hepatitis B, vaccination, chronic uremia

GİRİŞ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastaların çoğunda hem humoral hem de hücrel immünitede yetersizlik söz konusudur (1,2). Bu nedenle bu hastalarda aktif immünizasyon oluşumu ve aşılar karşı yanıt yetersiz olmaktadır (3). Hepatit B'ye karşı birinci jenerasyon-plazma kökenli aşılar kullanıldığı zaman alınan yetersiz yanıt, rekombinant DNA aşılarıyla da düzelmemiştir. Yeterli yanıt sağlayabilmek için; aşılama sırasında antijen dozunu artırmak, enjeksiyon sayısını artırmak veya birlikte immunstimulanlar kullanmak gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (4,5,6,7,8). Bu protokollerle hepatit B aşısına % 80'in üzerinde yanıt oranı ve anti-HBs titrelerinde artış sağlanmıştır. Aşı

yanıtı; aşının dozu, aşı şeması gibi faktörlerin yanında, aşının uygulanma yeri, hastanın yaşı ve cinsiyetinden de etkilenmektedir. Ru çalışmada hemodiyaliz (HD) ile sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve KBY sürecinde olup henüz herhangi bir diyaliz programında olmayan prediyaliz hastalarda çift doz rekombinant hepatit B aşısına karşı aşı yanıtı ve bu yanıt üzerine çeşitli faktörlerin etkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, HbsAg ve AntiHBs testleri negatif olup sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan 11 (6 kadın, 5 erkek; ortalama yaş 48.2±1.5 yıl), hemodiyaliz (HD) uygulanan 29 (16 kadın, 13 erkek, ortalama yaş

52.5±1.8 yıl) ve henüz kronik diyaliz programında olmayan KBY'li 15 hasta (7 kadın, 8 erkek; ortalama yaş 46.5±1.5 yıl) olmak üzere toplam 55 hasta alındı. HD hastalarına haftada 2 yada 3 kez bikarbonatlı diyaliz uygulanıyordu. Ortalama HD süresi 404 ay (6-60 ay) idi. Standart SAPD (8000cc/gün) yapan hastaların ortalama diyaliz süresi 314 ay (6-48 ay) idi. Hastaların hiçbirisi kortikosteroid veya bir başka immünsüpressif ilaç kullanmıyordu. 12 hasta ortalama 150 U/kg/hf eritropoietin (EPO) tedavisi alıyordu. Hastaların tümüne deltoid kası üzerine 0, 1, 2 ve 6. aylarda çift doz (40 g) rekombinan hepatit B aşısı intramüsküler olarak yapıldı (Engerix-B, Smith Kline). İlk enjeksiyondan sonraki 1, 2, 6 ve 12. aylarda anti-HBs için kan örnekleri alındı. 10 mIU/mP nin üstündeki antikor titreleri koruyucu seviye, titrenin 12.ayda bu değerin üstünde kalması aşuya yanıt ve 12.ayda antikor oluşmaması veya 10 mIU/ml'nin altında kalması aşuya yanıtızlık olarak kabul edildi (9).

İstatistiksel çalışmalarda, ANOVA, ki kare ve student t testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta sayısı 55 idi. Hastaların genel özellikleri **Tablo 1**'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi (HD-SAPD uygulanan hastalarda) açısından fark yoktu.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	HD	SAPD	Prediyaliz	total
Sayı	29	11	15	55
Cinsiyet (E/K)	13/16	5/6	8/7	26/29
Yaş (yıl)	52.5±1.8	48.2±1.5	46.5±1.5	49.7±1.9
Diyaliz süresi (ay)	40±4	31±4	-	-

Hastalarda toplam serokonversiyon oranı % 78 idi. Bu oran SAPD hastalarında % 82, hemodiyaliz hastalarında % 75 ve prediyalitik hastalarda % 80 idi. Aşı yanıtı prediyaliz ve CAPD hastalarında daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Serokonversiyon oranı kadınlarda (% 93), erkeklere göre (% 61) daha yüksekti ($p < 0.05$, Tablo 2).

Hepatit B aşısı yapılmadan önce anti-HCV (+) olan 31 hastanın 22'sinde (% 71), anti-HCV (-) olan 24 hastanın 21'inde (% 87) serokonversiyon oluştu ($p < 0.05$). Anti-HBs'nin pozitifleşme oranı yaş arttıkça

azalmakta idi. 30 yaş altındaki hastalarda en yüksek (%86.6), 50 yaş üstündeki hastalarda en düşük (%69.2) aşı yanıtı gözlemlendi (**Tablo 3**). EPO kullanan 12 hastanın 9 (%75)'unda, kullanmayan 43 hastanın 33 (%77)'ünde aşı yanıtı alındı ($p > 0.05$).

Tablo 2. Hastalarda diyaliz tipi ve cinsiyete göre yanıt oranı

Diyaliz Tipi	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
HD	8/13	61	14/16	87	22/29	75#
SAPD	3/5	60	6/6	100	9/11	82#
Prediyaliz	5/8	62	11/11	100	12/15	80#
Toplam	16/26	61*	27/29	93*	43/55	78

* $p < 0.05$, # $p > 0.05$

Tablo 3. Hepatit aşısına karşı yaş ve yanıt ilişkisi

Yaş (yıl)	Yanıt		Yanıtızlık	
	n	%	n	%
<30	13	86.6	2	13.3
31-40	11	84.6	2	15.3
41-50	10	71.4	4	28.5
>50	9	69.2	4	30.7
Toplam	43	78	12	22

TARTIŞMA

KBY olan hastalarda hem humoral hem de hücrel yanıt azalmıştır. Sağlıklı bireylerde %95'in üzerinde yanıt alınırken KBY'li hastalarda daha düşük oranda (%50-60) bir yanıt alınmaktadır (3). Aşı yanıtını etkileyen birçok faktör vardır. Dumann ve ark. yetersiz yanıt alınan hastalarda İL-2 üretiminin azalmış olduğunu buldular (4). Egea ve ark. antikor yanıtındaki yetersizliği, HbsAg'nin antijen sunan hücreler tarafından yeterince alınamamasına ve T lenfositlere sunulmamasına bağlamışlardır (5). Anti-HBs'nin oluşmadığı hastalarda HBV DNA'nın pozitif olduğu, dolayısıyla düşük derecede bir HBV enfeksiyonunun olduğu da ileri sürülmüştür (10). KBY'li hastalarda bu yanıtızlığı yenebilmek ve aşuya yanıtı artırabilmek için çeşitli yöntemler (Hepatit B aşısı ile birlikte interferon ,

timopentin gibi immunstimulanlar kullanılarak denenmiştir (6,7). EPO'nun da B lenfositlerin çoğalmasını ve immünglobulin yapımını stimüle ederek aşı yanıtını artırdığını gösteren çalışmalar vardır (7,8). Çalışmamızda EPO tedavisinin aşı yanıtı üzerine olumlu bir etkisi gözlenmedi. Ancak, EPO tedavisi alanlarla almayanlar arasında ortalama hemoglobin seviyeleri arasında bir fark yoktu.

Aşılama çalışmaları daha çok hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır. Prediyaliz ve SAPD hastalarında veriler daha azdır. Mitwalli (11) SAPD hastalarında, muhtemelen hücresel yanıtın daha iyi olmasına bağlı olarak, HD hastalarına göre daha yüksek bir yanıt gözlemiştir (%93.3'e karşılık %66.7). Bizim çalışmamızda ise SAPD hastalarında oran daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Aşıya yanıtta cinsiyet de önemli bir faktör gibi görünmektedir. Kadınlarda serokonversiyonun yüksek olduğunu bildiren yayınlar çoğunluktadır (2,11). Bizim hastalarımızda da serokonversiyon oranı kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek bulundu. Bu farkın sebebi kesin olarak bilinmemektedir.

Aşı şeması ve aşı dozu konusunda çeşitli raporlar vardır. En sık kullanılan protokol 0,1 ve 6. aylarda çift doz aşı yapılmasıdır. Çift doz ($4C^g$) aşı ile yanıt oranı % 20-40 oranında artmaktadır. Buradaki önemli bir sorun, rapel için en uygun zamanın tayinindedir. İntramüsküler uygulama ile sağlıklı kişilerde koruyucu titre (>10 U/L) beş yıl boyunca devam eder, 10. yıl sonunda sadece %25 olguda koruyuculuk kaybolur. HD hastalarında ise üç yılın sonunda koruyucu titrenin devam ettiği hasta oranı %65-70 kadardır (9). 18.aydan itibaren antikor fitrelerinde hızlı bir düşme olmaktadır. Bu nedenle titreler daha sık monitorize edilmelidir. Kontrollü bir çalışma yapmamıza rağmen, ek dozun yapılmadığı diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (9,11), 6.ayda ek doz yapılması aşı yanıtını artırmamaktadır. Peces ve ark.nın çalışmasında da benzer sonuç alınmıştır (12).

HCV enfeksiyonu varlığında , hepatit B aşısına yanıtın azaldığı (13) veya değişmediği (12) şeklinde çeşitli raporlar vardır. Çalışmamızda, anti-HCV (+) hastalarda daha düşük bir yanıt oluşmuştur. Ancak, üremik hastalarda HCV enfeksiyonunun virulansı ve seyri yeterince bilinmediğinden bu ilişki ile ilgili yorumlar hatalı olabilir. Daha ileri çalışmalarla vireminin ve HCV genotiplerinin etkisinin saptanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, hepatit B aşısına yanıtı azlığı nedeni multifaktöriyeldir. Çalışmamızda kadınlarda, daha genç yaş grubunda ve anti- HCV negatif olan hastalarda aşı yanıtı daha yüksek iken, diyaliz tipi ve EPO tedavisinin

aşı yanıtına olumlu ya da olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir. Yanıtta yetersizlik sadece üremik ortama bağlı olmayıp, çevresel faktörlerle de ilgilidir.

KAYNAKLAR

1. Kurz P, Kohler H, Meuer SC, Hutteroth T, Meyer Kh. Impaired cellular immune response to hepatitis B vaccine in chronic renal failure: Evidence for AT cell defect. *Kidney Int* 1986; 29: 1209-1214
2. Gündüz Z, Düşünsel R, Patıroğlu T, Utaş C, Kılıç H. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit-B aşı uygulaması ve immün cevabın değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1995; 4: 25-32.
3. Buti M, Viladamin L, Jardi R. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 144-147
4. Dumann H, Meuer S, Meyer KH, Kohler H. Hepatit B vaccination and interleukin 2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38: 1164-1168
5. Egea E, Iglesias A, Salazar M, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991; 173:531-538
6. Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, Casado S, Saez F : Recombinant -interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Hepatology* 1990; 12:661-663
7. Dumann H, Meuer SC, Renschin G, Köhler H. Influence of thymopentin on antibody response, monocyte and T cell function in haemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1990; 55: 136-140
8. Sennedel JJ, et al: Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titer after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 40: 121-128
9. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogcl W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041-1045
10. Tokahashi H: Identification of low level hepatitis B viral genome in hepatitis B vaccine non-responders in Japan; In Hollinger FB,et al(eds). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990, pp779-781.
11. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417-420
12. Peces R, Torre M, Alcazar R, Urra JM: Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1997;29:239-245
13. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in the hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994; 41: 113-116