

# Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit B Aşı Uygulaması ve Aşıya Cevabın Değerlendirilmesi

HEPA TITIS B VACCINATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS AND EVALUATION OF THE IMMUNE RESPONSE

H.Zeki TONBUL\*, Ayla SAN\*, Mehmet A.TAŞYARAN\*\*, N.Yılmaz SELÇUK\*

Atatürk Üniv.Tıp Fak. \*İç Hastalıkları-Nefroloji BD, \*\*Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD

## ÖZET

Hepatit B enfeksiyonu açısından séronégatif olan 20 kronik hemodiyaliz hastası ve hasta grubu ile uyumlu yaş, cins ve ağırlıktaki 20 kontrol vakası rekombinant kökenli hepatit B aşısı ile 3 kez aşılandı. Son aşıdan bir ay sonra Anti HBs titresini araştırıldı. Hemodiyaliz hastalarından elde edilen aşılama sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve yaş, cins, sigara, dializ süresi, eritropoetin kullanımı ile primer böbrek hastalığı gibi faktörlerin hemodiyaliz hastalarında aşıya karşı oluşan bağışıklık cevabı üzerine etkileri incelendi.

Sonuçta oluşan immun cevabın kontrollere göre düşük düzeyde kaldığı ve bu durumu sigara kullanımı ve dializ süresinin uzun olmasının istatistiksel olarak anlamlı ölçülerde etkilediği saptandı. Daha yüksek oranlarda olumlu immun cevap alınabilmesi için, bu hastalara yüksek dozlarda veya immun stimulanlarla birlikte aşı yapılması gibi yolların denenmesinin, dialize yeni alınan hastalardan séronégatif olanların zaman geçirilmeden aşı programına alınmasının ve sigara içen hastaların sigarayı bırakmalarının sağlanmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz hastaları, Hepatit B aşısı, immun cevap

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6: 41-44

Kronik hemodiyaliz hastalarında başta B hepatiti olmak üzere viral enfeksiyonlara sık olarak rastlanmakta ve bu enfeksiyonlar hastaların ileri tedavi şanslarını azaltmaktadır. Bu nedenle B hepatiti açısından risk gruplarından birini oluşturan séronégatif hemodiyaliz hastalarının, koruyucu olarak aşılanması önerilmektedir (1,2).

Geliş Tarihi: 26.11.1994

**Yazışma Adresi:** H.Zeki TONBUL  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Nefroloji BD 25240  
ERZURUM

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

## SUMMARY

Twenty hemodialysis patients with hepatitis B seronegative and 20 weight, sex and aged-matched healthy controls were included in this study. All subjects were vaccinated with recombinant-based hepatitis B vaccine three times. Anti HBs titers were investigated one month later of the last vaccination. In hemodialysis group, the effects of age, sex, cigarette smoking, duration of dialysis, use of erythropoietin and underlying primary renal disease on immune response developed after vaccination.

Immune response of hemodialysis patients was lower when compared to that of the control group. This condition was related to smoking and long duration of dialysis. As a result it was suggested that seronegative hemodialysis patients should be vaccinated as soon as possible, and these patients should not smoke. Also, it was thought that vaccination should be applied in higher doses and/or together with immune stimulators to get higher positive results from hepatitis B vaccination.

**Key Words:** Hemodialysis patients, Hepatitis B vaccine, Immune response

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6: 41-44

HBV enfeksiyonundan korunma anti HBs düzeyi ile bağlantı gösterir. Korunma süresini aşının dozu, yaş, seks, immun sisteminin baskılanmış veya bozulmuş olması gibi faktörler etkiler. Anti HBs düzeyi 10 uiü/L'nin üzerinde olanlar HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklanmış demektir. Bu düzey 10 ile 100 uiü/L arasında ise aşılamaya yetersiz cevap oluşmuş ve korunma 1-2 yıl ile sınırlıdır anlamını taşırken, 100 uiü/L üzerinde olan anti HBs titerleri 5 yıldan fazla sürebilecek olan bağışıklığı göstermektedir (3).

Çalışmamızda kronik hemodiyaliz hastalarında kontrollere göre aşıya karşı alınan bağışıklık oranlarını belirlemek ve bağışıklık oranı üzerine yaş, cins, sigara,

**Tablo 1.** Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunda hepatit aşılama sonuçları

	Hemodiyaliz grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
0-9 u iü/L	9	45.0	1	5.0
10-99 M iü/L	8	40.0	2	10.0
100 ve üzeri n iü/L	3	15.0	17	85.0

Gruplar arası farkın önemi-p&lt;0.01

**Tablo 2.** Hemodiyaliz hastalarında yaşın immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap Sayı	gelişen vaka %
40 yaşın üstündeki hastalar (n-12)	6	50.0
40 yaşın altındaki hastalar (n-8)	5	62.0

Gruplar arası farkın önemi»p&gt;0.05

**Tablo 3.** Hemodiyaliz hastalarında cinsiyetin immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap Sayı	gelişen vaka %
Erkek hastalar (n-12)	5	41.7
Kadın hastalar (n-8)	6	75.0

Gruplar arası farkın önemi=p&gt;0.05

**Tablo 4.** Hemodiyaliz hastalarında sigara kullanımının immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap Sayı	gelişen vaka %
Sigara kullanan hastalar (n-5)	1	20.0
Sigara kullanmayan hastalar (n-15)	10	66.7

Gruplar arası farkın önemi-p&lt;0.05

dializ süresi, eritropoetin (EPO) kullanımı ve primer böbrek hastalığı gibi faktörlerin etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız kapsamına HBs Ag, anti HBs ve anti HBc göstergelerinin olumsuz olduğu saptanan 20 kronik hemodiyaliz hastası ve hasta grubu ile uyumlu yaş

ve cinsten oluşan 20 kontrol olgusu alındı. Olgulara 20 ug (0.5 ml) dozda im. olarak 0, 1 ve 6'ncı aylarda recombinant kökenli Genhevac B aşısı uygulandı. Son aşından bir ay sonra Abbott firması kitleriyle macroELISA yöntemi kullanılarak anti HBs titresi araştırıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde gruplararası oran testi kullanıldı.

## BULGULAR

Toplam 12 erkek ve 8 kadın içeren hemodiyaliz hasta grubunun yaş ortalaması 43.1±19.3 yıl ve vücut ağırlığı ortalaması 62.7±15.5 kg iken, 11 erkek ve 9 kadından oluşan kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 39.8±17.4 yıl ve 60.9±10.7 kg idi.

Hepatit B aşılması sonucunda çalışma grubumuzdaki hemodiyaliz hastalarından 11'inde (%55.0) yeterli bağışıklık (Anti HBs>10 uiü/L) sağlanırken, kontrol grubunda bu durum 19 (% 95.0) olguda gözlemlendi (Tablo 1).

Hemodiyaliz hastalarında yaşın immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi Tablo 2'de, cinsiyetin immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi Tablo 3'de, sigara kullanımının immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi ise Tablo 4'de gösterildi.

Hepatit B aşılması sonucu oluşan bağışıklığın dializ süresi ile ilişkisi Tablo 5'de, EPO kullanımı ile ilişkisi Tablo 6'da ve primer böbrek hastalığının immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi de Tablo 7'de açıklandı.

## TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastaları hepatit B enfeksiyonları açısından yüksek bir risk taşımaktadır (1, 2). Genel korunma yöntemleriyle hepatit B enfeksiyonundan korunmada etkili sonuç alınamayabilir. Bu bakımdan kesin korunma için aktif olarak bağışıklık gerekir. Fakat hemodiyaliz hastalarına aşı uygulaması sonucunda immun cevap oranları sağlıklı kişilere göre düşük olarak bulunmaktadır. Albertoni ve ark'ları (2) iki ayrı cins plazma kökenli hepatit B aşısının hemodiyaliz hastalarına 3 defa uygulanması sonucunda ortalama % 58.5 oranında bağışıklığın geliştiğini saptarlarken, Vural ve ark'ları (4) rekombinant aşı uygulanımı sonucunda % 56.3 olguda ve plazma aşısı uygulanmasıyla da % 58.8 oranında yeterli antikor cevabı geliştiğini gözlemişlerdir. Çalışma-

**Tablo 5.** Dializ süresinin immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap Sayı	gelişen vaka %
Dializ süresi 1 yıldan kısa olan hastalar (n-9)	7	77.8
Dializ süresi 1 yıldan uzun olan hastalar (n-11)	4	36.4

Gruplar arası farkın önemi=p&lt;0.05

**Tablo 6.** EPO (eritropoetin) kullanımının immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap gelişen vaka Sayı	%
EPO kullanan hastalar (n-9)	5	55.6
EPO kullanmayan hastalar (n-11)	6	54.6

Gruplar arası farkın önemi-p>0.05

**Tablo 7.** Primer böbrek hastalığının immun cevabın gelişmesi üzerine etkisi

	Olumlu immun cevap gelişen vaka Sayı	%
Kronik piyelonefrit (n-9)	5	55.6
Kronik glomerülonefrit (n-7)	4	57.1
Diyabetik nefropati (n-2)	1	50.0
Renal amiloidoz (n-2)	1	50.0

Gruplar arası farkın önemli-p>0.05

mızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak, kontrol grubunda % 95.0 oranında yeterli bağışıklık (Anti HBs>10 uiü/L) oluşurken, hemodiyaliz hastalarında bu oran %55.0 düzeyinde kaldı (Tablo 1) (p<0.01).

Hemodiyaliz hastalarında yaşın immun cevabın gelişmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla hastalarımızı 40 yaşın üstündekiler ve altındakiler olmak üzere iki gruba ayırdık. Her ne kadar istatistiksel olarak desteklenmese de yaşı 40'in altında olan hastalarda immun cevabın daha iyi geliştiğini gözledik (Tablo 2). Bu konuda yapılan benzer bir çalışmada da 40 yaşın üstünde ve altında bulunanlarda oluşan bağışıklık cevabı arasında istatistiksel fark bulunmadığını saptanmıştır (5). Buna karşın Bruquera ve ark'ları (6) hemodiyalizli hastalarda gençlerin yaşlılara göre daha iyi antikor cevabı oluşturduğunu belirtmektedirler. Ayrıca çocuk hemodiyaliz hastalarında aşılama sonuçlarının daha olumlu olduğu ve yaşın hepatit B aşısının antikor cevabını etkilediği hakkındaki yayınlar çoğunlukta (7, 8).

Tablo 3'den de görülebileceği gibi, erkek hastalara göre kadınlarda olumlu immun cevap alma oranımız daha yüksek bulundu. Fakat bu istatistiksel açıdan değer taşııyordu. Aşılama sonrası olumlu immun cevap alma oranının kadınlarda daha yüksek olduğunu söyleyen araştırmacılar yanında, cinsiyetin bu durumda rolü olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (7, 9).

Erkek ve kadın hastalar arasında immun cevapta oluşan farklılıkta vücut ağırlığının etkili olduğundan bahsedilmektedir (10). Ancak çalışmamızda gerek kontrollerin gerekse erkek ve kadın hastaların ağırlıkları birbirine yakın olduğu için çalışmamızda bu faktörün önemli olmadığı kanısındayız. HBV enfeksiyonuna karşı yapılan

aşılama erkek hemodiyaliz hastalarında daha düşük olumlu sonuç almamızda sigaranın etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü 8 kadın hastamızın hiç birisinin sigara kullanmamasına karşın 12 erkek hastamızın 5'i günde 1 paket civarında sigara içiyordu. Tablo 4'ün incelenmesinden de sigara kullanımının immun cevabın gelişmesi üzerine olumsuz bir etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır (p<0.05).

Dializ süresi uzun olan hastalar aşılama daha az oranda olumlu immun cevap geliştiriyorlar şeklinde bulduğumuz sonuç Tablo 5'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak da anlamlı olan bu sonuç benzer çalışmalar ile uyumludur (2, 7, 11). Bu duruma hastalığın süresindeki uzamaya bağlı olarak toksik yüke daha uzun süre maruz kalma sonucunda immun sistemin baskılanmasındaki artma neden olabilir.

Çalışmamızda EPO kullanımının ve hastanın dialize girmesine neden olan primer böbrek hastalığının aşılama sonuçları üzerine anlamlı etkilerinin olmadığını da saptadık (Tablo 6 ve 7).

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşısının antikor cevabını sigara kullanma ve hemodiyaliz süresinin olumsuz yönde etkilediği, ve klasik dozlardaki aşı uygulamaları ile normal popülasyona göre düşük oranlarda olumlu immun cevap alınan bu hastalara yüksek dozlarda veya immun stimulanlarla birlikte aşı yapılması gibi yolların denenmesinin, dialize yeni alınan hastalardan seronegatif olanların zaman geçirilmeden aşı programına alınmasının ve sigara içen hastaların sigarayı bırakmalarının sağlanmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986; 153:1149-51.
2. Albertoni F, Battilomo A, Di Nardo V, et al. Evaluation of a region-wide hepatitis B vaccination program in dialysis patients: Experience in an Italian region. *Nephron* 1991; 58:180-3.
3. Hollinger FB. Factor Influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87:37-9.
4. Vural A, Yenicesu M, Oğuz Y, et al. Hemodiyaliz hastalarında rekombinant ve plazma kökenli hepatit B aşılmasının erken sonuçları: X. ulusal Böbrek Hastalıkları, Dializ ve Transplantasyon Kongresi, 19-22 Ekim 1993, Kongre Kitabı, Bursa, s.1.
5. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87:15-20.
6. Bruquera M, Cremadez M, Mayor A, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Postgrad Med J* 1987; 63:155-8.
7. Koşar A, Yeksan M, Baykan M, et al. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşısının antikor cevabına levamisol kullanımı ve eritropoetin kullanımının etkileri. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Dializ ve Transplantasyon Kongresi, 11-14 Ekim 1994, Kongre kitabı, Samsun, s.115.

8. Walz G, Kunzendort U, Haller H, et al. Factors influencing response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 51:474-7.
9. Goudeau A, Denis F, Mounier M, et al. A comparative multi-center study of the immunogenicity of different hepatitis B vaccines in healthy volunteers. *Postgra Med J* 1987; 63:125-8.
10. Just M, Berger Ft, Just V. Reactogenicity and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma derived vaccine in young adults. *Postgra Med J* 1987; 63:121-3.
11. Franco E, Olivadese A, Valeri M, et al. Control of hepatitis B virus infection in dialysis units in latium. italy: *Nephron* 1992; 61:329-30.