

Hemodializ hastalarında hepatitis B aşılmasına zayıf immün yanıt

Poor immune response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients

Dr. Orhan YAZANEL, Dr. Fikri CANORUÇ, Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Gastroenteroloji birimleri, Diyarbakır

ÖZET: Hepatitis B virus (HBV) enfeksiyonuna karşı aktif bağışıklık elde etmek amacıyla, 25 kronik hemodializ hastası (13E, 12K, 15-62 yaş), intramusküler olarak birer aylık intervallerle 3 kez, 20-40 mikrogram aşı dozuyla aşılandı. HBsAg (+) olan 9 hemodializ hastasının yakın aile çevresinden seronegatif 33 kişi de kontrol grubu olarak aynı aşılama programına alındı. Son aşılamadan 2 ay sonraki ilk değerlendirmeye alınabilen 24 hastadan 14'ünde (%58) yeterli antikor yanıtı elde edilirken 6 ay sonraki ikinci değerlendirmede 2 erkek hemodializ hastasında daha anti-HBs antikorları belirlendi ve böylece, toplam 16 hasta (%66.6) bağışıklanmış oldu. Hasta ailesi grubundan değerlendirmeye alabildiğimiz 27 kişinin 25'inde (%93) bağışıklık sağlandı. Immün reaktivite üremik ($p<0.05$) ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişkili görünüyordu. Kadınlar aşılamaya erkek hastalardan daha iyi yanıt verirken (%75'e %50); genç yaş (<40 yaş) antikor yanıtı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Bu hastalarda standart aşılamaya zayıf immün yanıt olması nedeniyle, her hasta için özel durumuna göre uygun hepatitis B (HB) aşılama rejimi planlaması gerekebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hemodializ hastaları, hepatit B aşısı, anti-HBs antikorları

SUMMARY: For active immunization against infection caused by hepatitis B virus, 25 hemodialysis patients (13 men, 12 women, 15-62 years old range) were vaccinated with the dose of 20-40 microgram recombinant DNA vaccine, three times one month apart. At the first evaluation 2 months after the last vaccination, we were able to include in the study 24 hemodialysis patients and 27 healthy relatives. Of 24 hemodialysis patients, 14(58.3%) and of 27 healthy relatives, 25(93%) developed anti-HBs antibody. Six months after the last vaccination (second evaluation), two men more had anti-HBs antibody. Thus, totally 16 hemodialysis patients responded to hepatitis B vaccination (66.6%). Immune reactivity seems to correlate with the uremic ($p<0.05$) and nutritional status. Women were more likely (75%) to be responder than men (50%), and the younger patients (<40 years old) correlated significantly with the antibody response. In conclusion, since these patients had a poor antibody response to standard vaccination, alternative hepatitis B vaccination regimens may have to be planned in this particular group of patients.

Key words: Chronic hemodialysis patients, hepatitis B (HB) vaccination, anti-HBs antibody

HEPATİTİS B virusu (HBV), insandan insana başlıca kan ve kan ürünleriyle bulaşan, hepadnaviridae grubundan bir virustur. Karaciğer sirozu (KC'S) ve hepatoma ile birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (1,2). Sitopatik bir virus olması nedeniyle akut enfeksiyonun bağışıklık bırakması veya kronikleşmesi hastanın immün sistemi ile yakından ilişkilidir (3). Kronik stimüle edilmiş immün yanıt yetersizliği nedeniyle, HBV enfeksiyonu hafif seyretmekte ancak kronikleşme eğilimi göstermektedir (4,5). Eritropoetinin klinik kullanıma girmesi ve donör kanlarının hepatitis B yüzey antijenemisi açısından rutin bir şekilde test edilmesinden önce, sık kan transfüzyon ge-

reksinimi gösteren son dönem böbrek yetmezliği hastaları HBV enfeksiyonu için yüksek risk gruplarının başında yer alıyordu. Kararlı korunma tedbirleri ile hastalığın paraneural geçişinin önü alınmış olmasına rağmen, virusun değişik bulaşma karakterleri nedeniyle, vertikal geçiş ve toplu yaşanan yerlerde horizontal geçiş problem olmaya devam etmektedir (6,7). Bu risk altındaki kişiler, parenteral HB immünglobulin (HBIG) uygulaması ile pasif olarak HBV enfeksiyonundan 4 ay süreyle korunulabileceği gibi (2), aşılamaya ile yıllarca sürecektir aktif bağışıklanma mümkün olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde HAZİRAN 1986'da rekombinant teknikle üretilen hepatit B aşısı FDA (food and drug association) onayıyla lisanslı olarak piyasaya verilmiştir (3). Biz de, hemodializ merkezimiz ve aile içi yakın

Tablo 1. Hepatit B aşılama programına katılanından ilk değerlendirmeye alabildiğimiz hasta ve hasta yakınlarına ait özellikler

	Hasta grubu (n: 24)	Kontrol grubu (n: 33)
Cinsiyet		
Erkek	12	15
Kadın	12	18
Yaş (yıl)		
3-15	-	7
15-40	14	16
40-60	6	10
60+ 10	4	-
Dializ yaşı (ay) <12	6	-
12-24	8	-
24-48	6	-
48+	4	-

temasla horizontal geçişi önlemek amacıyla HBsAg ve anti-HBs antikoruna negatif hemodializ hastalarımıza ve HBs antijeni pozitif hastalarımızın yakın aile çevresine HB aşısı uyguladık ve sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvar tekniği: Hemodializ işlemi öncesi her hastadan 10 ml kan alınarak derhal santrifüjle serumu ayrılıp test edilinceye kadar -20 santigrad derecede saklandı. Aşılamaya alınacak hasta ve hasta yakını sağlıklı kişilerde HBsAg ve anti-HBs, ELISA yöntemiyle belirlendi. Hematolojik değerlendirmeler her dializ sonrası, biokimyasal değerlendirmeler dializ öncesi fistüle giriş yerinden alındı. Kan biokimyası ve hematokrit değerlendirmelerinde otoanalizör kullanıldı. Her aşılama öncesinde bulunan değerler kaydedilerek her hasta için ortalama seviyeleri saptandı.

Hastalar

Tekrar kullanılmayan kuprofan membranlı hollow-fiber dializerle haftada 2-3 kez 4-5 saatlik hemodializ uygulanan 52 kronik böbrek yetmezliği hastasında, hepatit B virus enfeksiyonuna karşı aşılama amacıyla önce HBsAg ve anti-HBs antikorlarına bakıldı. Aşılamaya kriterlerine uyan, yaşları 15 ile 62 arasında değişen 13'ü erkek, 12'si kadın 25 hemodializ hastası aktif bağışıklama programına alındı. İlk taramada HBs antijeni pozitif bulunan 9 hastanın yakın aile çevresinden, yaşları 3 ile 47 arasında değişen 18'i kadın 15'i erkek toplam 33 sağlıklı ve seronegatif birey de kontrol grubu olarak aşılamaya programına dahil

edildi. Son aşılama 2 ay sonraki ilk değerlendirmeye 24 hasta ve 27 sağlıklı akraba, ikinci değerlendirmeye de 24 hemodializ hastası alınabildi. Çalışma gruplarına ait özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Aşı materyali

Bir aşı dozunda 20 mikrogram HBs antijeni (S ve Pre S proteinleri) içeren rekombinant teknikle Pasteur Merieux tarafından üretilmiş aşı materyali kullanıldı. Hasta grubunda 40 kilografa bir aşı dozu, sağlıklı yetişkin aile bireylerinde 20 mikrogram ve çocuklarda kilografa göre, aşı materyali uygulandı.

Aşılamaya Şeması

Uygulamalar: 0, 1 ve 2. aylarda olmak üzere deltoid kası içerisine yapıldı.

Antikor Yanıtları

Son aşılama 2 ve 6 ay sonra anti-HBs antikor seviyesi ile değerlendirildi. Antikor yanıtının yeterli kabul edilebilmesi için 10 IU/L serum seviyesi arandı.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler iki oramı karşılaştıran student-t testi ile yapıldı, $p < 0.05$ önemli olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Son aşılama 2 ay sonraki ilk değerlendirmeye hemodializ grubundan 24 hasta, hasta yakınlarının oluşturduğu gruptan ise 27 kişi alınabildi. Bir hasta eksitus nedeniyle, 5 hasta yakını ise değişik nedenlerle değerlendirilemedi. İlk değerlendirmede hastaların %58.3'ünde (n: 14), hasta yakınlarının oluşturduğu grupta ise %93'ünde (n: 25) koruyucu düzey olarak kabul ettiğimiz 10 IU/L seviyesinde anti HBs antikoruna saptandı. İlk değerlendirmede anti HBs antikoruna negatif bulunan 2 erkek hastada ikinci değerlendirmede anti-HBs antikoruna belirlendi. Böylece hasta grubundan toplam 16(%66.6), sağlıklı gruptan ise 25(% 93) kişi bağışıklanmış oldu. Çalışmada takipte bulunan hastaların hiçbirinde yeni HBsAg pozitifliği saptanmazken, aşılamaya ilgili önemli sistemik bir yan etki gözlenmedi. Hasta grubundan iki kişide ve sağlıklı hasta yakını gruptan 4 kişide aşı yerinde lokal hafif inflamasyon meydana geldi. Hasta ve sağlıklı kişilerden hiçbirinde ALT ve AST yükselmesi olmadı.

Tablo 2. Bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bağışıklama üzerine etkisi

	Hasta grubu		Kontrol grubu	İstatistiksel karşılaştırma	
	Bağışıklanamayanlar	Bağışıklananlar %66	Bağışıklananlar %93	-p- p<0.05 (t= 2.32)	
	(A grubu. n: 8)	(B grubu 16)	(C grubu n: 25)	AB	AC
Üre (mg/dl)	158 ± 33	154 ± 40	24 ± 11	p>0.05 (t= 260)	p<0.001 (t= 11.109)
Kreatinin (mg/dl)	13 ± 3	12 ± 4	0.7 ± 0.3	p>0.05 (t= 0.686)	p<0.001 (t= 11.400)
Yaş (yıl)	43 ± 10	34 ± 13	25 ± 19	p>0.05 (t= 1.874)	p<0.01 (t= 3.430)
Dializ Yaşı (ay)	17 ± 10	19 ± 9	—	p>0.05 (t= 0.477)	—
Total Protein <5.5 g/l (hasta yüzdesi)	%63	%38	—	—	—
Albumin <2.7 g/l (hasta yüzdesi)	%63	%38	—	—	—
Total Kolest. <140 mg/dl (Hasta yüzdesi)	%63	%25	%22	—	—
Hematokrit (%)	27 ± 4	29 ± 4	38 ± 5	p>0.05 (t= 1.155)	p<0.001 (t= 6.307)
Lenfosit (mm3)	1579 ± 404	1730 ± 644	2406 ± 585	p>0.05 (t= 0.702)	p<0.001 (4.412)
Granulosit (mm3)	5184 ± 2362	4630 ± 1920	4050 ± 1333	p>0.05 (t= 0.575)	p>0.05 (t= 1.291)

İlk değerlendirmede antikor yanıtı elde edilmiş olan 14 hastadan 9'u kadın 5'i erkekti. İkinci değerlendirmede ise 12 kadın hastadan 9'unda (%75), 12 erkek hastadan 6'sında (%50) anti-HBs antikorı saptandı. İmmün yanıt elde edilen hastaların %68'i (n: 11) 40 yaşın altında idi. Aşılamaya yanıtı 8 hastadan 6'sında (%75) düşük protein, albumin ve kolesterol seviyesi mevcuttu. Aşılama sonuçları grafik 1'de şematize edilmiştir. Bağışıklanma durumu ile ilişkili parametrelerin içerisinde cinsiyet, yaş ve beslenmeden etkilenen kan parametreleri ile, hasta ve kontrol grubundaki hematolojik değerler ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

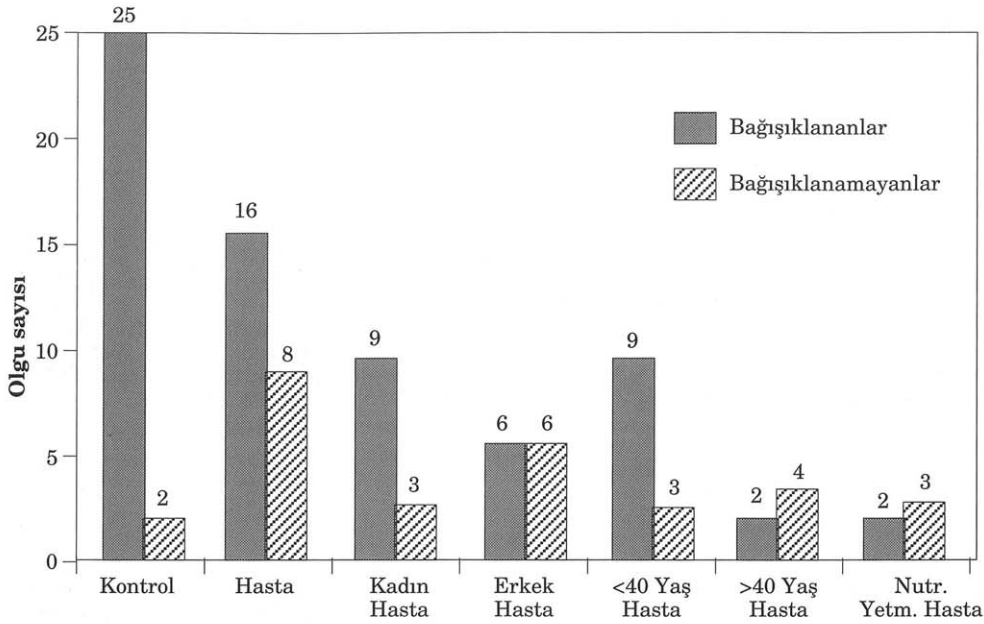
TARTIŞMA

Aşılamada immün yanıt, aşının immünojenik yapısı, uygulama yolu ve konakçının immünizasyon sırasındaki durumu belirlemektedir (3). Bazı aşılarda sadece humoral immüniteyle ilgili iken, HB virusu gibi virus aşılarında hem hücresel hem de humoral immün sistemin ve aralarındaki integrasyonun normal olması gerekmektedir (8). Hemodializ programında olsun ya da olmasın kronik böbrek hastalarında primer ve sekonder immün yanıt yetersizliği değişik çalışmalarda bildirilmiştir (5,9,10). Hoy ve ark. (11) Quadracc ve ark. (12) Cappel ve ark. (13) lenfosit sayı ve subpopulasyon değişikliklerini göstermişlerdir. Bizim çalışma-

mızda hemodializ grubu total lenfosit ortalaması hasta yakınları grubundan istatistiksel olarak önemli oranda düşüktür. En düşük lenfosit sayı ortalaması aşılamayla bağışıklık elde edilemeyen hastalarda bulundu. Bu, hastanın zayıflamış immün sisteminin kabaca bir göstergesi olabilir.

Hücresel ve humoral düzeydeki defansif mekanizmaların nutrisyonel yetersizlikten etkilendiği eskiden beri bilinmektedir (14,15). Bizim çalışmamızda da aşılamaya yanıtı 8 hastadaki total protein, albumin ve kolesterol seviyesi ortalaması cevap alınanlardan daha düşüktü. Sennasael ve ark. (16) rekombinant human eritropoetin tedavisi altındaki hastalarda antikor yanıtını daha güçlü bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da son değerlendirmede bağışıklanmış bulunan hastaların, çalışma başladığı andaki hematokrit ortalaması rezistan gruptan daha yüksekti. Ancak, hastalarımızın çoğu değişik intervallerle eritropoetin tedavisi aldığı için bu yönden değerlendirilmesi objektif bulunmadı. Descamp ve ark. (10) plazma immunglobulin seviyesinin normal, ancak anti-jenle uyarılmış antikor yanıtını yetersiz bulmuştur. Caillot-Zucmann ve ark. (17) de hemodializ hastalarındaki aşılamaya yanıtı zayıflıkla HLA-DR-2 genetik özelliğin ters ilişkisini belirlemiştir.

Değişik çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında standart aşılama programları ile



Grafik 1. Çalışma gruplarındaki bağışıklanma durumu.

yüzde 50 ile 85 arasında değişen bağışıklık sağlama oranları bildirilmektedir ki bizim çalışmamızın %66'lık sonucu (kadın hastalarda %75, %50 erkeklerde) ile uyumlu idi (17,18). Aşılama ya da yanıtız vakalarda, doz arttırılarak tekrar aşılama (19), sık aralıklarla aşılama, interleukin ile birlikte aşılama (20) intramüsküler uygulama yerine subkutan aşılama ile immün yanıtızlık direncinin kırılabilceğı ileri sürülmektedir (21). Bibot ve ark. (22) HBV enfeksiyonu geçiren kronik üremik hastalarda serokonversiyonun uzadığını gözlemiş, yaklaşık %60'ında 12 ay sonra dahi varlığını tespit ettiğı HBs antijenemiyi tembel immün yanıtı bağlamıştır. Gerçekten bizim çalışmamızda da bu kadar yüksek bir geç yanıt olmasa da 2 hastada son aşılama 6 ay sonra antikor yanıtı ortaya çıktı ki bu hastalarda pasif transferi düşündürecek bir kan transfüzyonu olmamıştı. Bu, tembel hücrel ve humoral etkileşimin bir göstergesi olabilir. London ve ark. (5) da, HBV enfeksiyonun bu hastalarda genelde hafif seyrettiğini rapor etmiştir.

Çalışmalarda bizim uygulama sonuçlarımıza benzer şekilde, kadın hastalardaki immün yanıt erkeklerden iyi bulunmuştur ki bu sonuç sağlıklı bi-

reylerdeki sonuçlarla benzerlik arz etmektedir. Bu sonuç hormonal etki ya da düşük vücut ağırlığı ile ilgili olabilir. Yaşlı sağlıklı ve üremik şahıslardaki immün yanıtızlık literatürde rapor edilmişti (18, 23) ve bizim için de sürpriz olmadı. Yanıtız sağlıklı aile bireylerinin 2'si de 40 yaşın üzerindeydi. Hasta grubundan 40 altında olanlardaki bağışıklanma sonuçları kontrol grubuna yakındı (Grafik 1). Küçük serimizin sonucuna göre, hemodializ hastalarında standart doz ile, HB aşısına nispeten zayıf bir immün yanıt alınmıştır. Bu cesaret kırıcı sonuca rağmen, istikrarlı koruyucu tedbirler ve etkin eritropoetin tedavisi sayesinde çalışma süresi içerisinde hastalarımızda yeni hepatit B vakası görülmemesi sevindiricidir. Ancak, gözden kaçırılmaması gereken husus, eritropoetin kullanamayan bazı hastalarımızda kan transfüzyonları ile anti-HBs antikorlarının nakledilmesi pasif olarak korunmada rol oynayabilir. Biz yine de, hastalarımızın aktif bağışıklanmasının öneminin bilinci içerisinde, bağışıklanmış hastaların rapelleri, bağışıklanamamış olanların risk faktörlerini düzelterek, her hastanın özel durumuna göre, uygun, aktif bağışıklık elde etme çabalarımızı sürdürmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Beasley RP. Hepatitis B virus; The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-46.
2. Szmuness W, Prince MA, Goodman M, Ehrlich C. et al. Hepatitis B. *N Eng J Med* 1974; 28:701-706.
3. Para FM, Koletar SL. Infection-Resistance and Immunity. Harper and Row publish New York Copyright. 1990; 292-301.

4. London WT, Drew JS, Lustbader. ED, Werner BG, Blumberg BS. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney* 1977; 12: 51-58.
5. Newberry WM, Sanford JP. Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest* 1971; 50:1262.

6. Heathcote J, Cameron CH, Dahe DS. Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1984; 1:71.
7. Alter JM, Hadler JS, Margdi SH. et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
8. Kılıçturgay K. Immunolojiye giriş. Bursa Güneş & Nobel Kitabevleri, 1994; 144-152.
9. Kurtz P, Kohler H, Meyer S, et al. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect. *Kidney* 1986; 29:1209-1214.
10. Descamp-Latsha B, Herbelin A: Nguyen T, et al. Immune system dysregulation in uremia; *Semin Nephrol*, 1994; 14:253-260.
11. Quadracc LJ, Ringden O, Krzyman SK. The effect of uremia and transplantations on lymphocyte subpopulations. *Kidney* 1976; 10:179-184.
12. Cappel R, Beers van D, Liesnard C, Dratwa M. Impaired immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33:21-25.
13. Hoy WE, Cestero RVM, Freeman RB. Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron* 1978; 20:182-188.
14. Scrimshav NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *World Health Org. Geneva*, 1968; 60-140.
15. Axelrod AE. Nutrition in relation to acquired immunity. *Mod Nutr Dis* 1973; C: 21 B.
16. Sennesael JJ; Van der Niegen P; Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney* 1991; 40:121-8.
17. Caillot-Zucman S, Gimenez JJ, Albouze G. et al. HLA genetik heterogeity of hepatitis B vaccine response in hemodialyzed patients; *Kidney* 1993; 43:157-160.
18. Stewens E. C. Alter, H. J, Teylor, P.E., Zang, E. A et al: Hepatitis B Vaccine in patients receiving hemodialysis, Immunogenicity and Efficacy; *N Eng J Med* 1984; 23:496-501.
19. Courseget P. Yvomet B, Gilk W. R. et al. Sheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991; 337: 1180.
20. Dumann H, Meyer Zum Buschenfelde KH, Köhler H.: Low dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination *Lancet* 1989; 1:15-18.
21. Nagafuchi S, Kashivagi S, Okada K, Anzai K, et al. Reversal of unpesponseveness and prophylaxis after contact by intracutan hepatitis B vaccination in Japan health care workers, *Jama* 1991; 265:2679-83.
22. Ribot S, Rothstein M, Goldblot M., Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979; 139:178-180.
23. Makinodan T, Kay MB. Age influence on immune system. *Adv Immunol* 1980; 29:287-330.