

# Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit B Aşılması ve İnfeksiyonu Sonrası Oluşan İmmün Yanıtların Değerlendirilmesi

İsmail Hamdi KARA<sup>1</sup>, Ali SÜNER<sup>2</sup>, Ali Kemal KADİROĞLU<sup>2</sup>,  
M. Emin YILMAZ<sup>2</sup>, Bünyamin İŞİKOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Tüm universal önlemlere ve hepatit B virüsü (HBV) aşılmasına karşın, hemodiyaliz ünitelerinde yeni HBV infeksiyonu olgularıyla karşılaşmaktadır. Aşılama ile immün yanıtın bir kısım olguda elde edilememesine karşın, aşılamadan önceki zaman azalmamıştır. Mevcut çalışmadaki amacımız, kronik hemodiyaliz hastalarında HBV infeksiyonuna karşı doğal yolla ve aşılanma ile oluşan antikor yanıtlarının değerlendirilmesidir. Bu retrospektif kohort çalışmasına, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyaliz Merkezi'nde hemodiyaliz programında olan 25'i erkek, 16'sı kadın toplam 41 hasta alındı. Çalışma, Şubat 1999-Aralık 2001 tarihleri arasındaki yaklaşık üç yıllık periyodu kapsamaktadır. Çalışmaya, en az altı aydır merkezimizde takip edilen ve kayıtları yeterli olan hastalar alındı. Hastalara, 0, 1, 2 ve 6. aylarda, deltoid kasına 40 µg rekombinant DNA kökenli HBV aşısı (Gen-Hevac B Pasteur, Pasteur Mérieux Connaught veya HB Vax IIB, Merck-USA) yapılarak immünizasyon sağlanmaya çalışıldı. Anti-HBs düzeyleri mIU/mL olarak ölçüldü ve 10 mIU/mL'nin üzerinde bağışıklığın yeterli olduğu kabul edildi. Bizim hemodiyaliz kohortumuzda, aşılama sonrası 15 hastanın 12 (%80)'sinde serokonversiyon oluştu, ancak 5 (%33.3) hastada daha sonra anti-HBs negatifleşirken, 7 (%46.7)'sinde anti-HBs pozitifliği devam etmişti. Buna karşın, HBV infeksiyonu geçiren 24 hastanın 5 (%20.8)'inin taşıyıcı, 19 (%79.2)'unun bağışıklık kazandığı; bunlardan 16 (%66.7)'sinde antikor yanıtının devam ettiği gösterilmiştir ( $p > 0.05$ ). Antikor yanıtı ile hastaların yaş, cinsiyet, anti-HCV pozitifliği ve diyalize giriş süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak aşıya yanıt vermeyen hastaların; 49 yaş altında oransal olarak daha yüksek olduğu (6/2;  $p > 0.05$ ) gösterilmiştir. Yine aşı sonucu elde edilen bağışıklığı kalıcı olmayan hastalarda da belirgin şekilde erkek oranı fazladır ( $K/E = 1/7$ ;  $p < 0.05$ ). Aşıya yanıt verme açısından anti-HCV negatif (5/2;  $p > 0.05$ ) ve albumin düzeyleri  $\geq 3.5$  g/dL (7/0;  $p < 0.05$ ) olanlar oransal olarak daha fazladır. Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına yanıtın düşük olduğu ve bu yanıtı yaş, cinsiyet ya da hastaların beslenme durumu gibi çeşitli faktörlerin etkilediği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, aşılama, hemodiyaliz.



## SUMMARY

### The Evaluation of Immune Responses That Occur After HBV Infection and HBV Vaccination in Hemodialysis Patients

Although hepatitis B virus (HBV) vaccination and all of the universal precautions, we faced to new HBV infections at the hemodialysis units. The vaccination never loose its importance however, we didn't get immune response with vaccination in some cases. In this research, our aim was to evaluate antibody responses that constitute with natural ways and vaccination against HBV infection in chronic hemodialysis patients. In this retrospective cohort study, 41 patients, 25 males and 16 females that were at the hemodialysis program in Dialysis Center of Dicle University Medicine Faculty were enrolled. Our study included approximately three years period between 1999 February and 2001 December. The patients were chosen to study whose registrations were enough and were followed-up at least six months at our center. We injected 40 µg of recombinant HBV vaccine (Gen-hevacB Pasteur, Pasteur Mérieux Connaught or HB Vax IIB, Merck-USA) to the deltoid muscle at 0, 1, 2, 6 months to get immunization. The anti-HBs levels measured as mIU/mL and over 10 mIU/mL was accepted for enough immunization. In our cohort after vaccination 12 of 15 (80%) had seroconversion but later, in 5 of 12 (33.3%) patients, HBs-antibody became negative and in 7 of 12 (46.7%) patients the positivity of HBs-antibody continued. In spite of this, 5 of 24 (20.8%) patients who faced HBV infection were carrier, 19 of 24 (79.2%) were immune and 16 of 19 (66.7%) immune patients were established that antibody response continued ( $p > 0.05$ ). A significant relation was not determined between antibody response and patients' age, gender, positivity of HCV antibody and dialysed time ( $p > 0.05$ ). The difference of our research was that under 49 years old patients who didn't response to HBV vaccine were higher (6/2;  $p > 0.05$ ) as proportionally from other researches. In patients whose immune responses were not permanent after vaccination, had male predominance strikingly (F/M= 1/7;  $p < 0.05$ ). According to response of HBV vaccination; negativity of HCV antibody (5/2;  $p > 0.05$ ) and the levels of albumin  $\geq 3.5$  g/dL (7/0;  $p < 0.05$ ) were much more as proportionally. In conclusion, the response to HBV vaccine was low and we considered that the response was affected by age, gender or nutritional situations in hemodialysis patients.

**Key Words:** Hepatitis B, vaccination, hemodialysis.

## GİRİŞ

Kronik infeksiyonlar, diyaliz hastalarında sıklıkla morbidite ve mortaliteden sorumludur. Bu infeksiyonlar diyaliz öncesi dönemde veya diyaliz programı sırasında oluşabilir, muhtemelen de nozokomiyal yolla bulaşmaktadır. Bu nedenle, diyaliz ünitelerindeki infeksiyonların kontrolü giderek artan bir önem kazanmaktadır. Diyaliz hastalarında hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun insidansı ve prevalansı koruyucu önlemler ve aşılanma nedeniyle 1970'li yıllardan beri giderek azalmasına rağmen, bu grup hastalarda HBV infeksiyonları hala önemini korumaktadır (1).

Kronik hemodiyaliz hastalarında akut ve kronik karaciğer hastalığı önemli bir morbidite nedenidir (2). HBV infeksiyonu, bu hastalardaki karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biri olup, gerek hastalar gerekse diyaliz ünitesi çalışanlarının birbirlerine ve yakın temasta oldukları kişilere bulaştırma olasılığı nedeniyle ciddi bir problemdir. Hemodiyaliz hastalarında HBV infeksiyonunu takiben kronik karaciğer hastalığı gelişme riskinin %3-10 oranında olduğu bilinmektedir (3).

Hepatit B aşısının, hemodiyaliz hastalarında profilaksi amacıyla kullanılması "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından 1982 yılından beri önerilmekte olup, giderek tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak sağlıklı insanlarda aşıya karşı yeterli antikor cevabı %90 civarında olmasına karşın, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda, özellikle hemodiyaliz hastalarında bu oran %50-70 düzeyindedir (4-7). Çeşitli aşılanma şemaları denenmiştir, ancak sık aralıklı ve yüksek dozda aşılardan, intramusküler ve subkütanöz yoldan daha ziyade intradermal olarak kullanıldığında daha yararlı olduğu gösterilmiştir (8-11). Ancak tüm koruyucu önlemlere ve HBV aşılmasına karşın, hala tüm dünyada hemodiyaliz ünitelerinde yeni HBV infeksiyonu olgularıyla karşılaşılmaktadır (7,12).

Çalışmadaki amacımız, kronik hemodiyaliz hastalarında, HBV infeksiyonuna karşı doğal yolla ve aşılanma ile oluşan antikor yanıtlarının değerlendirilmesidir.

## MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif kohort çalışmasına, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyaliz Merkezi'nde

hemodiyaliz programında olan 25'i erkek, 16'sı kadın toplam 41 hasta alındı. Merkezimizde halen 57 hasta hemodiyaliz programındadır. Çalışma, Şubat 1999-Aralık 2001 tarihleri arasındaki yaklaşık üç yıllık periyodu kapsamaktadır. Çalışmaya, en az altı aydır merkezimizde takip edilen ve kayıtları yeterli olan hastalar alındı. Aşılama bilgileri yetersiz olan, takipten çıkan veya başka bir merkeze gönderilen, takip sürecinde eksitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilerek onayları alındı. Sosyodemografik özellikleri, hemodiyaliz programına ve aşılama durumlarına ait veriler hasta kayıtlarından ve aşı kartlarından elde edildi. Hastalar düzenli olarak haftada iki veya üç kez, beş saat süre ile polisülfon membranlı ve bikarbonatlı diyalize giriyordu.

Aşılama programına alınan hastalara, 0, 1, 2 ve 6. aylarda, deltoid kasına 40 µg rekombinant DNA kökenli HBV aşısı (Gen-Hevac B Pasteur, Pasteur Mérieux Connaught veya HB Vax IIB, Merck-USA) yapılarak immünizasyon sağlanmaya çalışıldı. Son aşı dozundan bir ay sonra hastalardan, antikor gelişip gelişmediğini ve varsa antikor düzeyini ölçmek için her ay kan örnekleri alındı. Çalışmada Tecan Minilyser cihazı ve üçüncü kuşak ELISA (Equipar, Sri., Italy) ticari kiti kullanıldı. HBV ve hepatit C virüsü (HCV) pozitifliği saptanan olgular polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kontrol edildi, pozitif olgular tedavi açısından değerlendirildi. Anti-HBs düzeyleri mIU/mL olarak ölçüldü ve 10 mIU/mL'nin üzerinde bağışıklığın yeterli olduğu kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 7.5 PC programında yapıldı. Veriler ortalama ± SD olarak verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Yates continuity correction) ve Fisher Exact Test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde t-test ve çoklu nonparametrik değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis (K-W) testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Spearman's Rho Korelasyon Testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hemodiyaliz hastasının yaş ortalaması  $43 \pm 14$  (17-70) yıl olup, ortalama  $27.3 \pm 15.4$  (6-65) aydır hemodiyaliz programında tedavi görmekteydiler. Hemodiyaliz hastalarında HBV statüsüne göre, hepatit B aşılması sonrası serokonversiyon yanıtı, doğal bağışıklık oranları, sosyodemografik

veriler, eritropoietin kullanımı, anti-HCV pozitiflikleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV pozitiflik oranları: %12.2 (n= 5), %56.1 (n= 23) (aşılana ve doğal bağışıklık olan hastaların tümü) ve %46.3 (n= 19) olarak bulunmuştur. Aşılana ve hastalığı geçirip halen bağışıklığı devam eden hastaların ortalama bağışıklık süreleri arasında farklılık saptanmamıştır [ $15.7 \pm 9.7$  (3-26) ile  $17.9 \pm 8.0$  (4-26) ay,  $p > 0.05$ ].

Aşılana 15 hastanın, 12'sinde yeterli serokonversiyon oluştu, ancak bunların beşi daha sonra negatifleşti (anti-HBs negatif olan toplam sekiz hasta); yedi hastada ise anti-HBs pozitifliği halen devam etmektedir. Anti-HBc IgG pozitif 19 hastanın 16'sında anti-HBs pozitifliği halen devam etmektedir, ancak anti-HBs negatifliği olan üç hastadan ikisinde anti-HBs daha sonra negatifleşmiş, birisinde ise hiç pozitifleşmemiştir. Bu hastada HBs antijeninin negatif olması, hastanın anti-HBs titresinin ölçülebilen değerlerin altında olduğunu düşündürmektedir.

Hepatit B aşılması ve HBV enfeksiyonu sonrası yanıtın cinsiyete göre dağılımı Şekil 1'de, yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 2'de, anti-HCV'ye göre dağılımı Şekil 3'te, albumin düzeylerine göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastaları ve sağlık çalışanları gibi HBV enfeksiyonu insidansı yüksek olan toplumlar, temas öncesi HBV aşısı önerilen gruplardandır. HBV aşısının standart uygulama şeması 0-1-6 olmakla birlikte, infekte olma riski yüksek kişilerde 0-1-2-12 şeması önerilir. Her iki şema ile de aşımın etkinliği sağlıklı kişilerde %90'ın üzerindedir. Koruyucu antikor titresini, anti-HBs düzeyinin 10 mIU/mL olmasıdır. Bununla beraber üremik hastalarda, sağlıklı kişilere göre antikor yanıtı belirgin olarak daha az miktardadır (13,14).

Hastalarda görülen aşuya karşı antikor yanıtındaki yetersizlik ise multifaktöriyel olup, diyalize başlamadan önce de vardır (13,14). Bu faktörler arasında esas olarak hücreli immün sisteme ait monosit fonksiyon bozukluğu, T-hücre proliferasyonunda azalma, interlökin (IL)-2 yapım yetersizliği gibi çeşitli bozukluklar söz konusudur (12,14,15). İleri yaş, obezite, sigara kullanımı ve immünyetmezlik antikor oluşumunu olumsuz etkileyen faktörler arasında sayılabilir. İleri yaşın HBV aşısına yanıtı, yalnızca sağlıklı bireylerde değil, aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında da azalttığı bildirilmiştir (16,17).

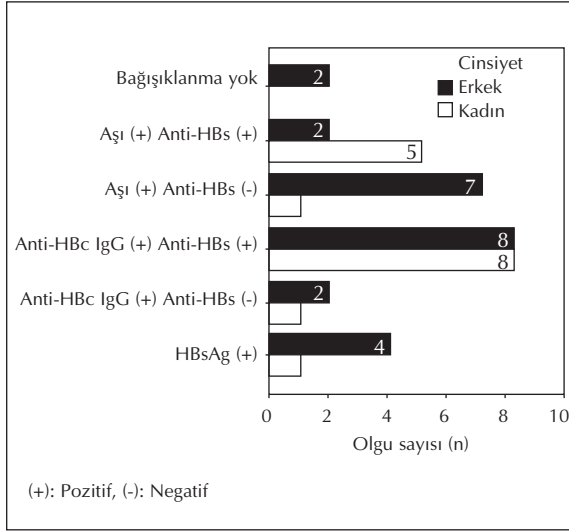
**Tablo 1.** Hemodiyaliz hastalarında HBV statusüne göre, hepatit B aşılması sonrası serokonversiyon yanıtı, doğal bağışıklık oranları, sosyodemografik veriler ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

	HBsAg pozitif hastalar (n= 5)	Bağışıklanması bulunmayan hastalar* (n= 2)	Aşılan hastalar** (n= 15)			Anti-HBc IgG pozitif hastalar*** (n= 19)			Toplam hasta (n= 41)
			Anti-HBs pozitif (n= 7)	Anti-HBs negatif (n= 8)	Anti-HBs pozitif (n= 16)	Anti-HBs negatif (n= 3)			
Cinsiyet (E/K)	4/1	2/0	2/5	7/1	8/8	2/1	25/16		
Yaş (yıl)	37 ± 9	36 ± 9	51 ± 12	38 ± 14	43 ± 16	47 ± 9	43 ± 14		
Diyaliz süresi (ay)	29.5 ± 14.3	32.5 ± 38.9	35.1 ± 14.8	23.9 ± 12.9	25.4 ± 16.1	22.0 ± 4.4	27.3 ± 15.4		
HCV pozitifliği (n)	3	0	2	4	10	0	19		
Eritropoietin kullanımı (n)	4	1	6	4	11	1	27		
ALT (U/mL)	39 ± 24	16 ± 4	22 ± 17	25 ± 19	29 ± 21	15 ± 5	26 ± 19		
Albumin (g/dL)	3.6 ± 0.2	3.7 ± 0.1	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.8	3.6 ± 0.5		
İlk anti-HBs titres (mIU/mL)	0	0	725 ± 428	475 ± 366	836 ± 352	172 ± 110	713 ± 397		
Son anti-HBs titres (mIU/mL)	0	0	94 ± 23	0	98 ± 28	0	55 ± 52		
Anti-HBs titre süresi (ay)	0	0	15.7 ± 9.7	3.6 ± 5.2	17.9 ± 8.0	0.7 ± 0.6	10.8 ± 10.3		

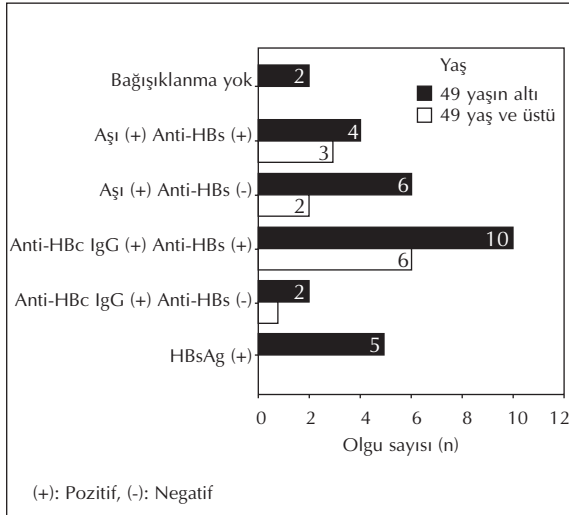
\* Henüz aşılınmayan ve HBV ile infekte olmayan hastalar.

\*\* Aşılanan 15 hastanın, 12'sinde yeterli serokonversiyon oluştu, ancak bunların beşi daha sonra negatifleşti (anti-HBs negatif olan toplam sekiz hasta); yedi hastada ise anti-HBs pozitifliği halen devam etmektedir.

\*\*\* Anti-HBc IgG pozitif 19 hastanın 16'sında anti-HBs pozitifliği halen devam etmektedir, ancak anti-HBs negatifliği olan üç hastadan ikisinde anti-HBs daha sonra negatifleşmiş, birisinde ise hiç pozitifleşmemiştir.



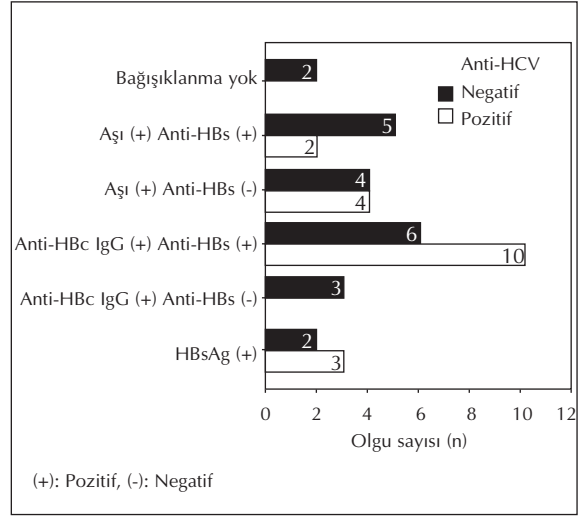
**Şekil 1.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşılama-sı ve infeksiyon sonrası bağışıklık durumunun cinsiyete göre dağılımı.



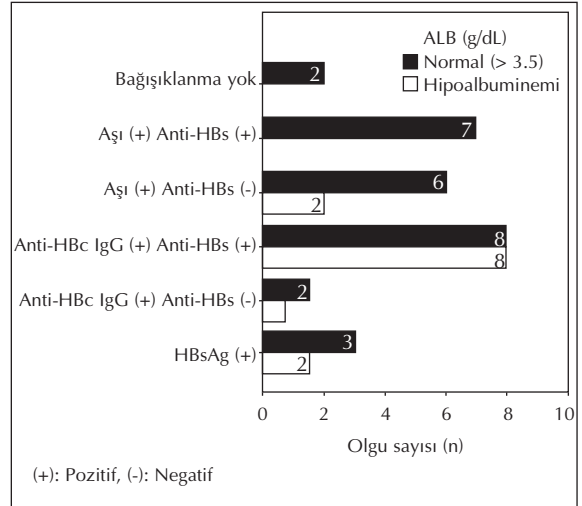
**Şekil 2.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşılama-sı ve infeksiyon sonrası bağışıklık durumunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Lewis-Ximenez ve arkadaşlarının güncel bir çalışmasında, özellikle 49 yaş ve üstü hastalar için aşıya yanıtın daha az olduğu vurgulanmıştır (18). Ayrıca, aşıya yanıtın erkeklerde daha az olduğu, ancak aşıya yanıt ile cinsiyet, hemodiyaliz süresi ve anti-HCV pozitifliği arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Benzeri çalışmalarda da yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, anti-HCV pozitifliği, aşı dozu sayısı ile HBV aşısına yanıtı arasında bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir (13,19-21).

İmmünkompromize kişilerde HBV aşısı ile elde edilecek korunma oranları düşüktür. Bu neden-



**Şekil 3.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşılama-sı ve infeksiyon sonrası bağışıklık durumunun anti-HCV'ye göre dağılımı.



**Şekil 4.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit B aşılama-sı ve infeksiyon sonrası bağışıklık durumunun albumin düzeylerine göre dağılımı.

le hemodiyaliz hastalarına, erişkin dozun iki katı dozda (40 µg) aşı uygulaması önerilir. Ancak bu durumda bile serokonversiyon oranları %70'in altında bulunmuştur. Ancak hemodiyaliz hastalarında aşı yanıtı ile ilgili çalışmalarda, kısa aralıklarla (0, 1, 2, 6) ve çift doz uygulanan dört doz aşının, aşıya olan yanıtı %72-97.5 arasında değişen düzeylere çıkardığı bildirilmiştir. Hemodiyaliz ünitelerinde dört kez uygulanan çift doz aşı şeması (0, 1, 2 ve 6) ile yanıtı olmayan hastalara yapılan hatırlatma dozlarının, hastaların çoğunda yetersiz olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, bu hatırlatma dozları arasında da en az altı aylık sürelerin



bulunmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Kısa aralıklarla dört kez uygulanan aşı şeması (0, 1, 2 ve 6) ile üç doz uygulanan standart aşı şemasından (0, 1 ve 6) daha iyi yanıtlar alındığı gözlenmiştir (16,19,22-25).

Lewis-Ximenez ve arkadaşlarının çalışmasında, izole anti-HBc IgM pozitif vakalar çıkarıldıktan sonra, HBV enfeksiyonu geçiren 23 hasta ile HBV enfeksiyonu geçirmeyen 59 hasta, HBV enfeksiyonu açısından belirgin öneme sahip iki risk faktörü (düşük anti-HBs titresine sahip olma ve yarım kalan aşılama veya aşılama) açısından karşılaştırılmıştır (18). HBV aşılması, ilk tarama sırasında anti-HBs negatif olan tüm bireylere (n= 79) yapılmıştır. Elli altı hastaya minimum üç doz aşılama yapılırken, diğer 23 hastaya ise bir veya iki doz aşı yapılmıştır; sonuçta, üç doz veya daha fazla aşı yapılan 56 hastada anti-HBs titresini 55 (%98.2) hastada pozitifleşmiş, yeterli aşı yanıtı ise 29 (%51.8) hastada görülmüştür. Yanıtsız olanların daha ziyade yaşlı (> 49 yaş) ve erkek olduğu, yanıtsızlık açısından ileri yaştan diyaliz süresi ve anti-HCV pozitifliğinden etkilenmediği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, HBsAg pozitif hastalarda, anti-HBe pozitifliği varsa, HBV DNA'nın negatif olabileceği, bu durumun infektif HBV virionu sayısının düşük düzeylerde olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (18).

Bizim hemodiyaliz kohortumuzda, çalışmaya alınan 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hemodiyaliz hastasının yaş ortalaması 43 ± 14 yıl (dağılımı ise 17-74 yıl arasında) olup, 27.3 ± 15.4 aydır hemodiyaliz programında tedavi görmektedirler. Anti-HBs pozitifliği sağlanan olgular değerlendirildiğinde, 49 yaş ve üstünde (n= 10) anti-HBs titresinin pozitif kalma süresi 16.3 ± 9.9 ay iken, 49 yaşın altında (n= 19) 8.4 ± 9.6 aydır (p= 0.02). Yine 49 yaş ve üstündeki hastalarda aşıya yanıt [%60 (n= 3/5)], 49 yaşın altındaki yanıt [%40 (n= 4/10)] istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksektir (p> 0.05).

HBsAg pozitif hastalardan (n= 5), üçünde HCV pozitif olup HCV RNA pozitif, HBV DNA ve HBeAg negatifti; iki hastada anti-HBe negatifken, bir erkek hastada pozitif. HBsAg pozitif-HCV negatif olan diğer iki hastadan birisinde, HBV DNA ve HBeAg negatif; anti-HBe pozitif. Diğer hasta ise Mayıs 2001 tarihinde arteriyovenöz fistül operasyonu sırasında 2 ünite kan transfüzyonu yapılan 17 yaşında genç bir hasta olup, Haziran ayında ALT düzeyleri giderek yükseldi, bu olgunun takiplerinde anti-HBc IgM pozitifliği sonrası, HBsAg pozitifleşti, ancak HBV DNA,

anti-HBe ve HBeAg negatifti. Diğer olguda ise HBV DNA ve HBeAg negatif, anti-HBe pozitif. HBsAg pozitifliği ile yaş ve diyaliz süreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı (p> 0.05).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, antikör yanıtı ile hastaların yaş, cinsiyet ve diyalize giriş süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öze-ner ve arkadaşları, hemodiyaliz ünitesinde takip edilmekte olan 46 hemodiyaliz hastası ve 58 sürekli ayaktan periton diyalizi hastasının HBV aşısına olan immün yanıtını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması 45.7 ± 15.3 yıl (dağılımı ise 23-77 yıl arasında) olup, 4.1 ± 3.7 aydır hemodiyaliz programında tedavi görmektedirler. HBV aşısı 0, 1, 2 ve 6. aylarda deltoid kasına 40 µg yapılmıştır. Aşılama sonrası hemodiyaliz hastalarında %60.8 oranında, SAPD hastalarında ise %65.5 oranında serokonversiyon saptanmıştır (p= 0.68). Hemodiyaliz hastalarında ortalama anti-HBs titreleri ise 359 ± 112 mIU/mL olarak bulunmuştur (26). Oğuz ve arkadaşları ise, 77 hemodiyaliz hastasını randomize olarak iki gruba ayırarak, birinci gruba 20 µg, ikinci gruba 40 µg rekombinant aşığı 0, 1, 2. aylarda uygulamış, sonuç olarak, ≥ 100 mIU/mL serokonversiyon, sırasıyla %42.2 ve %52.9 oranında saptanmış ve iki grup arasında aşı yanıtının farklı olmadığı öne sürülmüştür (p> 0.05) (27).

Bizim hemodiyaliz kohortumuzda, 0, 1, 2 ve 6. aylarda, çift doz (40 µg) aşı uygulaması sonrası 15 hastanın 12 (%80)'sinde serokonversiyon oluştu, ancak 5 (%33.3) hastada daha sonra anti-HBs negatifleşirken, 7 (%46.7)'sinde anti-HBs pozitifliği devam etmişti. Burada anti-HBs pozitifliği oluşup ortalama 475 ± 366 mIU/mL titre düzeyi elde edilen, ancak daha sonra negatifleşen hastalara hatırlatma dozunun yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Buna karşın, HBV enfeksiyonu geçiren 24 hastanın 16 (%66.7)'sinde bağışıklığın bulunduğu gösterilmiştir (p> 0.05). Yine HBV enfeksiyonu geçiren anti-HBc IgG pozitifliği olup, anti-HBs titresini negatifleşen (ölçülemeyecek düzeye inen) hastalara hatırlatma dozu uygulanması önerilebilir.

Şekil 1'de, istatistiksel olarak anlamlılık kazanmakla beraber, özellikle aşılama sonrası bağışıklık kalma oranının kadınlarda erkeklere göre belirgin olarak yüksek olduğu (K/E= 5/2; p> 0.05); aynı şekilde aşı sonucu elde edilen bağışıklığı kalıcı olmayan hastalarda da belirgin şekilde erkek oranının fazla bulunduğu gösterilmiştir (K/E= 1/7; p< 0.05). Aşılama sonunda ilk ölçülen ortalama anti-HBs titreleri ise anti-HBs pozitifliği devam eden grup-

ta  $725 \pm 428$  mIU/mL, doğal bağışıklığın bulunduğu grupta ise  $836 \pm 352$  mIU/mL olarak bulundu ( $p > 0.05$ ). Ancak bağışıklığın sağlanamadığı gruplarda, anti-HBs titresinin düzeyi ve süresi belirgin olarak düşüktü (Tablo 1).

Antikor yanıtı ile hastaların yaş, cinsiyet, anti-HCV pozitifliği ve diyalize giriş süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak aşıya yanıt vermeyen hastaların; 49 yaş altında oransal olarak daha yüksek olduğu (6/2;  $p > 0.05$ ) gösterilmiştir (Şekil 2). Aşıya yanıt verme açısından anti-HCV negatif (5/2;  $p > 0.05$ ) ve albumin düzeyleri  $\geq 3.5$  g/dL (7/0;  $p < 0.05$ ) olanlar oransal olarak daha fazladır (Şekil 3,4). Diğer yandan HBV ile karşılaşan toplam 24 hastadan, anti-HBs titresini pozitif olan 16 hastanın 10 (%62.5)'unda aynı zamanda anti-HCV pozitifliği bulunması; HCV varlığının HBV replikasyonunu baskıladığı yönündeki bilgileri destekler durumdur (28).

Yine bir başka çalışmada eritropoietin kullanımının antikor yanıtını arttırdığına dair anlamlı bir ilişki saptanmıştır (29). Çalışmamızda ise gruplar arasında eritropoietin kullanımı açısından fark vardır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ). Hemodiyaliz hastalarının 27 (%65.9)'si, eritropoietin kullanmaktadır ( $p > 0.05$ ). Aşı ile bağışıklığı devam eden yedi hastadan 6 (%85.7)'si, enfeksiyon sonrası bağışıklığı devam eden 16 hastadan 11 (%68.8)'i eritropoietin kullanmaktadır. Diğer gruplarda eritropoietin kullanımları farklı değildir (Tablo 1).

HLA tipinin de antikor yanıtını etkileyebildiğine ilişkin çalışmalar vardır (HLA DR 3, DR7, DQ2 alleli olmayışı gibi) (30). Bizim çalışmamızda hastaların HLA gruplarına bakılmamıştır. Hastaların beslenme durumunun da antikor yanıtını etkileyebildiği ileri sürülmüştür. Serum albumin düzeylerinin 3 ile 3.5 g/dL arasındaki hemodiyaliz hastalarında aşıya yanıtızlığın çok yüksek (%87.5) olduğu, ancak 4.5 ve üzerindeki albumin düzeylerine sahip hastalarda ise yanıtızlığın oldukça az (%18.8) bulunduğu bildirilmiş ( $p < 0.05$ ) ve malnütrisyon nedeniyle aşıya yanıtız olan hastalarda morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (31).

Bizim çalışmamızda hastaların serum albumin düzeyleri malnütrisyon göstergesi olarak ele alındığında, albumin düzeyi ( $\geq 3.5$  g/dL) ile bağışıklık kalma oranının da arttığı gözlenmiştir (Şekil 4). Çalışmamızda oluşturulan grupların serum albumin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Ülkemizde genel olarak 209 hemodiyaliz merkezinin 1998 verilerine göre, anti-HCV pozitifliği %38.7, HBsAg pozitifliği %7.5, anti-HCV + HBsAg pozitifliği ise %4.7 olarak bildirilmiştir (32). Bizim hemodiyaliz merkezimizde diyaliz makineleri, personel ve odaların henüz ayrılmadığı 1996 yılında anti-HCV pozitifliği %24.6, HBsAg pozitifliği %13, anti-HCV + HBsAg pozitifliği %4.1 iken; diyaliz makineleri, personel ve odaların ayrıldığı yeni hemodiyaliz merkezimizde 2000 yılında yapılan bir çalışmada ise, anti-HCV pozitifliği %38, HBsAg pozitifliği %11, anti-HCV + HBsAg pozitifliği %3 olarak bulunmuştur (33).

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına yanıtın düşük olduğu ve bu yanıtın yaş, cinsiyet ya da hastaların beslenme durumu gibi çeşitli faktörlerin etkisinin bulunduğu kanısına varılmıştır. Hemodiyaliz ünitelerinde HBV enfeksiyonunun kontrolü için, infekte hastaların izolasyonu, odalarının, personel ve kullanılan malzemelerin ayrılması gereklidir. Ancak alınan tüm üniversal önlemlere karşın halen yeni vakaların görülmesi aşılamanın önemini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. *National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995.*
2. *Chateneud L, Jungers P, Descamps-Latsha B. Immunological consideration of the uremic and dialysed patient. Kidney Int 1994; 45(Suppl): 92-6.*
3. *Neto MC, Draibe SA, Silva AEB, et al. Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: Evidence for environmental transmission. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 240-6.*
4. *Drachman R, Isacsohn M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 372-4.*
5. *Özener Ç, Fak AS, Avşar E, Çınar S, Lawrence R, Akoğlu E. The effect of alpha interferon therapy and short interval intradermal administration on response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1339-40.*
7. *Centers for Disease Control. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients. California, Nebraska, and Texas, 1994. MMWR 1996; 45: 285-9.*
8. *Bruguera M, Radicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. Vaccine 1990; 8: 47-9.*
9. *Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig 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: 1041-5.
10. Rault R, Freed B, Nespors S, Bender F. Efficacy of different hepatitis B strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41: 717-9.
  11. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1930-4.
  12. Roll M, Norder H, Magnius O, Grillner L, Lindgren V. Nosocomial spread of hepatitis B virus (HBV) in a haemodialysis unit confirmed by HBV DNA sequencing. *J Hosp Infect* 1995; 30: 57-63.
  13. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417-20.
  14. Stachowsky J, Pallok M, Barth C, Maciejewsky J, Baldamus CA. Non responsiveness to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: Associated with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 144-52.
  15. Mauri JM, Valles M, and the Collaborative group of Girona. Effect of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non-responder, chronic uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 729-32.
  16. El-Reshaid K, Al-Mufti S, Johny KV, Sugathan TN. Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 1994; 12: 223-8.
  17. Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993; 270: 2935-9.
  18. Lewis-Ximenez LL, Oliveira JM, Mercadante LAC, et al. Serological and vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. *Nephron* 2001; 87: 19-26.
  19. Peces R, De la Torre M, Alcazar R, Urra J. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in the hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239-45.
  20. Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CYF, Wu MS, Lai PC. Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1997; 15: 1353-7.
  21. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marten R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16: 95-7.
  22. Jaiswal SB, Salgia PB, Sepaha AG, Chitnis DS. Hepatitis B vaccine in patients on haemodialysis. *Lancet* 1995; 346: 317-8.
  23. Swan AM, DeVita MV. Higher response rate to hepatitis B vaccination observed in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1997; 47: 207-8.
  24. Radovic MM, Ostric V, Djukanovic JL. Complete seroconversion after vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1997; 47: 206 [Letter].
  25. Kroes ACM, van Bommel EFH, Kluytmans JAJW, Weimer W. Hepatitis B and hemodialysis: The impact of universal precautions in preventing the transmission of bloodborne viruses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 508-10.
  26. Özener İÇ, Koç M, Akoğlu E. SAPD ve HD hastalarında hepatit B aşısına antikor yanıtlarının karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2001; 26: 45-55.
  27. Oğuz Y, Doğanlı L, Vural A. Seroconversion rates of two different doses of hepatitis B vaccine in Turkish haemodialysis patients. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9: 44-5.
  28. Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, et al. Long-term follow-up of hepatitis B virus and hepatitis C virus replicative levels in chronic hepatitis patients coinfecting with both viruses. *J Med Virol* 1995; 46: 258-64.
  29. Sennesal JJ, Van Der Niepen P, Verbeelen DE. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 40: 121-8.
  30. Khan NA, Bernardini J, Rault MR, Piraino B. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 370-3.
  31. Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: Influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1559-63.
  32. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye'de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon (Registry-1998). İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 1999: 10-1.
  33. Kara IH, Yılmaz ME, Sara Y, Düzen S, Usul Y, Işıkoglu B. Seroprevalence and risk factors of HCV in dialysis patients in a university hemodialysis center of Southeast Anatolia of Turkey. *Dialysis & Transplant* 2001; 11: 5-8.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. İsmail Hamdi KARA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

21280, DİYARBAKIR

e-mail: ihkara13@hotmail.com