

# Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanan Hastalarda Hepatit B Virüsü Aşısına Karşı Yanıtın Değerlendirilmesi#

Tansu YAMAZHAN<sup>1</sup>, Bilgin ARDA<sup>1</sup>, Gülay AŞCI<sup>2</sup>, Ercan OK<sup>2</sup>, Sercan ULUSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

## ÖZET

1987-2001 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik böbrek yetmezliği nedeniyle sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan 46 hasta, hepatit B virüsü (HBV) immünizasyonu programına alınmıştır. Hastalara 0, 1, 2, 6. aylarda çift doz (40 µg) olmak üzere toplam dört doz rekombinant HBV aşısı (Engerix-B, Smith Kline and French SA, Madrid, Spain) deltoid kas içine intramusküler yol ile uygulanmıştır. Aşılama sonrası 7. ve 12. aylarda anti-HBs titresinin > 10 IU/mL'nin üzerinde olması aşı yanıtı olarak kabul edilmiştir. Aşı uygulanan 46 hastanın 34 (%73.9)'ünde dördüncü dozdan bir ay sonra koruyucu düzeyin üzerinde (10 IU/mL) antikor yanıtı elde edilebilmiştir. Bu hastaların 23'ünde yüksek titrede antikor yanıtı (> 100 IU/mL), 11'inde koruyucu düzeyin üzerinde ancak düşük titrede (> 10-100 IU/mL) antikor yanıtı sağlanmıştır. Birinci yılın sonunda düşük antikor titreli gruptan dokuz hastanın anti-HBs düzeylerinin, koruyucu değer (< 10 IU/mL) altına düşmesi ile 12. ayın sonunda HBV aşılmasına yanıt oranı %54.3 olarak belirlenmiştir. Aşılama sonrası 12. ayda aşıya yanıt veren grup (n= 25) ile yanıt vermeyen grup (n= 21) yaş, cinsiyet, anti-HCV pozitifliği ve aşı şemasına başlandığı sıradaki kreatinin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Yaş ve kreatinin düzeyleri (t-test p= 0.017 ve p= 0.0069) açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. Cinsiyet ve anti-HCV pozitifliği açısından ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Fisher-exact p= 0.545, ki-kare p= 0.507). Ayaktan sürekli periton diyalizi uygulanan hastalarda HBV infeksiyonundan efektif korunma sağlanabilmesi için, antikor yanıtı 100 IU/mL'nin üzerinde oluncaya kadar aşılamaya devam edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Periton diyalizi, HBV immünizasyonu.

## SUMMARY

### Evaluation of the Response to Hepatitis B Virus Vaccine in Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

Forty-six (17 female, 29 male) patients with end-stage renal failure who received a full course of hepatitis B vaccination schedule before the continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) treatment in the Department of Nephrology in Ege University Medical School during 1987-2001 were analyzed. An anti-HBs titer of  $\geq 10$  IU/mL at 7 and 12 months postvaccination was considered as an adequate response to HBV vaccination. The correlation of the patients' age, gender, anti-HCV positivity and creatinine levels before vaccination, with the response to vaccination was analyzed statistically. Protective antibody titers ( $\geq 10$  IU/mL) were obtained in 34 out of 46 patients in the 7<sup>th</sup> month (73.9%).



The antibody titers in 23 of these patients were high ( $> 100$  IU/mL) and in 11 cases, although lower, were above the protective level (10-100 IU/mL). The antibody level dropped to  $< 10$  IU/mL by the end of the first year following vaccination in nine patients in the low response group and the positive response rate declined to 54.3%. While the age and serum creatinine levels significantly correlated with the antibody response ( $t$ -test  $p= 0.017$  and  $p= 0.0069$ ), no correlation of gender and anti-HCV positivity could be detected (Fisher-exact test  $p= 0.545$ , chi-square test  $p= 0.507$  respectively). To provide an efficacious protection in CAPD patients, HBV vaccination should be maintained until an antibody titer above 100 IU/mL is obtained.

**Key Words:** Peritoneal dialysis, HBV immunization.

# Bu çalışma, VI. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (31 Ekim-2 Kasım 2002, Ankara)'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Hastane ortamlarında uzun süre kalma, kan ve kan ürünleri nakli ile perkütan girişimlerin sık uygulanması gibi faktörlerden dolayı hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile karşılaşma oranı yüksek olan hemodiyaliz hastaları, hepatit B aşısının önerildiği risk gruplarından birisidir (1). Bu grup hastalarda 0, 1, 2, 6. aylarda çift doz (40 µg) aşı uygulanmasına rağmen HBV aşısına yanıt %50-60 oranlarında, genellikle düşük antikor titrelili ve kısa süreli olmaktadır (2-4). Hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına karşı yanıtı etkileyen temel faktörün üremiye bağlı immünsüpresyon olduğu bilinmektedir. Bunun dışında ileri yaş, erkek cinsiyet, malnütrisyon ve antihepatit C virüsü (anti-HCV) pozitifliğinin, aşı yanıtını düşüren diğer faktörler olabileceği bildirilmektedir (5).

Bu çalışmada, sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda HBV aşısına karşı yanıtın değerlendirilmesi ve yanıtın yaş, cinsiyet, kreatinin düzeyi ve anti-HCV pozitifliği ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

1987-2001 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik böbrek yetmezliği nedeniyle sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan 118 hastanın HBV ve HCV'ye ait virolojik göstergeleri incelenmiştir. Kırkbir hastada geçirilmiş HBV enfeksiyonu (HBsAg negatif, anti-HBc total ve anti-HBs pozitif), beş hastada salt anti-HBc pozitifliği, dört hastada ise inaktif HBV taşıyıcılığı [HBsAg, anti-HBe, anti-HBc total pozitif, anti-HBs ve HBV-DNA (hibridizasyon yöntemi) negatif, karaciğer fonksiyon testleri normal] saptanmıştır. Hastaların 17'sinin anti-HCV'si pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HCV pozitifliği, HCV-RNA (Cobas AmpliCor, Roche) testi ile doğrulanmıştır. HBV'ye ait virolojik göstergeleri negatif olan (HBsAg, anti-HBc to-

tal ve anti-HBs) ve daha önce aşı uygulanmamış 46 hasta (29'u erkek, 17'si kadın, yaş ortalaması; kadınlarda 43.4, erkeklerde 45.9) immünizasyon programına alınmıştır. Hastalara 0, 1, 2, 6. aylarda çift doz (40 µg) olmak üzere toplam dört doz rekombinant HBV aşısı (Engerix-B, Smith Kline and French SA, Madrid, Spain) deltoid kas içine intramusküler yol ile uygulanmıştır. Aşıya yanıt olarak 7. ve 12. aylarda anti-HBs düzeyleri incelenmiştir. Anti-HBs titresinin  $\geq 10$  IU/mL'nin üzerinde olması, koruyucu düzeyde antikor varlığı olarak kabul edilmiştir. Hastaların, aşı şemasına başlandığı sıradaki yaşları, anti-HCV pozitiflikleri ve kreatinin düzeyleri, aşı yanıtı ile olası ilişkisi yönünden incelenmiş, sonuçlar SPSS 7.0 paket programı ile değerlendirilmiş, istatistiksel olarak Ki-kare, Fisher-exact ve t-test ile analiz edilmiştir.

## BULGULAR

Aşı uygulanan 46 hastanın 34 (%73.9)'ünde dördüncü dozdan bir ay sonra koruyucu düzeyin üzerinde (10 IU/mL) antikor yanıtı elde edilebilmiştir. Bu hastaların 23'ünde yüksek titrede antikor yanıtı ( $> 100$  IU/mL), 11'inde koruyucu düzeyin üzerinde ancak düşük titrede ( $> 10-100$  IU/mL) antikor yanıtı sağlanmıştır (Tablo 1). Birinci yılın sonunda düşük antikor titrelili gruptan dokuz hastanın anti-HBs düzeylerinin, koruyucu değerin ( $< 10$  IU/mL) altına düşmesi ile 12. ayın sonunda HBV aşılama yanıt oranı %54.3 olarak belirlenmiştir. Aşılama sonrası 12. ayda aşıya yanıt veren grup ( $n= 25$ ) ile yanıt vermeyen grup ( $n= 21$ ) yaş, cinsiyet, anti-HCV pozitifliği ve aşı şemasına başlandığı sıradaki kreatinin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Yaş ve kreatinin düzeyleri ( $t$ -test  $p= 0.017$  ve  $p= 0.0069$ ) açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. Cinsiyet ve anti-HCV pozitifliği açısından ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Fisher-exact  $p= 0.545$ , ki-kare  $p= 0.507$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Aşılamaya sonrası 7. ve 12. aylarda anti-HBs titrelerinin dağılımı.

	Anti-HBs 0-10 IU/mL Sayı	Anti-HBs > 10-100 IU/mL Sayı	Anti-HBs > 100 IU/mL Sayı
Aşı sonrası 7. ay	12	11	23
Aşı sonrası 12. ay	21	9	16

**Tablo 2.** Hepatit B aşılmasına yanıt ile hemodiyaliz parametrelerinin karşılaştırılması.

Aşılamaya sonrası 12. ay	Anti-HBs ≥ 10 IU/mL Yanıt pozitif (n= 25)	Anti-HBs < 10 IU/mL Yanıt negatif (n= 21)	p
Yaş (ortalama ± SD)	40.8 (± 11.8)	49.9 (± 12.8)	0.017
Kadın (%)	47.1	52.9	0.545
Erkek (%)	58.6	41.4	0.545
Anti-HCV pozitifliği (%)	42.9	57.1	0.507
Kreatinin değeri (ortalama ± SD)*	5.86 (± 2.6)	7.76 (± 2)	0.0069

\* Aşı şemasına başlandığı sıradaki değer.

### TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur (5). Yapılan çalışmalar bu grup hastaların ortalama %40'ında HBV'nin en az bir serolojik göstergesinin, %10-15'inde ise HBsAg'nin pozitif olduğunu ortaya koymuştur (6,7). Evde diyalize giren hastalarda ise HBV serolojik göstergeleri prevalansı %1.5-6 bulunmuştur (7). Bu, hemodiyaliz hastalarının daha sık transfüzyon ihtiyacının yanı sıra, bulaşmada hastane ortamının önemini de yansıtmaktadır.

Hemodiyaliz hasta grubunda aşı yanıtının sağlıklı bireylere göre düşük olması ve oluşan antikor yanıtının her zaman enfeksiyondan koruyamaması da önemli bir problemdir. Günümüzde hemodiyaliz hasta grubunda prediyaliz döneminde 0, 1, 6 aylarda tek doz (20 µg), diyalize bağımlı dönemde ise 0, 1, 2, 6 aylarda intramusküler yol ile çift doz (40 µg) rekombinant aşı uygulaması önerilmektedir (8). Hemodiyaliz uygulanan hasta grubunda dört doz aşılama sonrası HBV immünizasyonuna yanıt oranı ortalama %86 (%40-98 arasında değişmekte) olarak bildirilmektedir (9-11). Bu çalışmada dört doz aşılama sonrası bir ay sonra serokonversiyon oranı %73.9, şema tamamlandıktan bir yıl sonra serokonversiyon oranı ise %54.3 olarak bulunmuştur. Serokonversiyon oranı, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşüktür. Bunun, aşı-

lamaya aldığımız hasta grubunun orta düzey ve ciddi renal yetmezliği olan hastalardan (kreatinin ortalaması 6.8 mg/dL) oluşması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda aşı yanıtını etkileyen en önemli faktörün kreatinin düzeyi olduğunu belirledik. Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Fraser ve arkadaşları, prediyaliz hastalarında dört doz (20 µg) rekombinant aşı uygulaması sonrası kreatinin düzeyi 4.0 mg/dL (ortalama 2.0 mg/dL)'nin altında olanlarda %86; kreatinin düzeyi 4.0 mg/dL (ortalama 9.5 mg/dL)'nin üzerinde olanlarda ise %37 oranında koruyucu antikor yanıtı elde edildiğini bildirmişlerdir (12).

Birçok yayında ileri yaş ve erkek cinsiyetin, hemodiyaliz hasta grubunda aşı yanıtını düşüren faktörler olduğu bildirilmektedir (5,13,14). Peces ve arkadaşları, hemodiyaliz hasta grubunda 0, 1, 2, 6 aylarda çift doz aşılama sonrası 40 yaş grubunda %100, 40-60 yaş grubunda %75, 60 yaşın üzerinde ise %74 oranlarında serokonversiyon elde etmişlerdir (5). Bazı çalışmalarda, kadınların erkeklere göre daha yüksek düzeyde koruyucu antikor yanıtı oluşturdukları bildirilmektedir (13). Ancak bunun nedeni net olarak açıklanamamaktadır. Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak ileri yaşlarda aşı yanıtının azaldığı bulunmuştur. Ancak aşı yanıtı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.



HBV aşılmasına yanıtta, HCV infeksiyonunun etkisi hakkında net bir görüş birliği yoktur. Sınırlı sayıda çalışmada HCV infeksiyonunun, antikor oluşumunu engellemediği gösterilmiş olmakla birlikte, HCV pozitif hastalarda HCV negatiflere göre daha düşük düzeyde antikor yanıtı elde edildiği bildirilmektedir (14,15). Çalışmamızda birinci yılın sonunda yedi HCV'li hastanın üçünde aşı yanıtı elde edilmişken, dört hastada koruyucu değer üzerinde antikor yanıtı sağlanamamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (ki-kare  $p=0.507$ ). Ancak sayının az olması yorumu güçleştirmektedir.

Sonuç olarak; günümüzde HBV infeksiyonundan efektif korunma sağlanabilmesi için aşılama sonrası antikor yanıtının 100 IU/mL'nin üzerinde olması önerilmektedir (16). Çalışmamızda, yedinci ayda %73 olan aşı yanıtı, 12. ayda %54'e düşmüştür. Onikinci ayda antikor yanıtı  $< 10$  IU/mL'nin altına inen hastaların, yedinci ayda düşük antikor yanıtı hasta grubundan ( $> 10-100$  IU/mL) olması, hemodiyaliz ya da ayaktan periton diyalizi uygulanan hasta grubunda yüksek düzey antikor yanıtı sağlanana kadar aşılama devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: Vaccine types, efficacy and indications for immunizations. In: Remington JS, Swartz MN (eds). *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992: 282-308.
2. Kohler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer H, Meyer Zum Buschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 1984; 25: 124-8.
3. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Harley EJ, Szmuness W. The Dialysis Vaccine Trial Study Group. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496-501.
4. Seaworth B, Drucher J, Starling J, Drucher R, Stevens C, Hamilton JH. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 332-7.
5. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239-45.

6. Marmion BP, Tonkin RW. Control of hepatitis in dialysis units. *Br Med Bull* 1972; 28: 169-71.
7. Jadoul M, Van Y, Persele de Strihou C. Viral hepatitis in dialysis patients. *Trends Exp Clin Med* 1993; 4: 36-40.
8. CDC. Recommendations for preventing transmission of infectious among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50 (No: RR-5): 1-41.
9. Van Geelen JA, Schalm SW, de Visser EM, Heijink RA. Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1987; 45: 216-8.
10. Chang PC, Schrander-van der Meer AM, van Dorp WT, van leer E. Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 191-93.
11. Swan AM, DeVita MV. Higher response rate to hepatitis B vaccination observed in chronic hemodialysis patients (Letter). *Clin Nephrol* 1997; 47: 207-8.
12. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D, et al. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 1994; 21: 450-1.
13. Sezer S, Özdemir FN, Güz G, et al. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 607-8.
14. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. Influence of hepatitis C infection. *Am J Nephrol* 1996; 16: 95-7.
15. 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.
16. Hadler S, Francis D, Maynard J, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
İZMİR