

BÖBREK HASTALARINDA BAĞIŞIKLAMA

IMMUNISATION IN RENAL PATIENTS

Dr. Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı-İZMİR

Enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınabilmesi ve eradikasyonu, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması kadar, etkin aşıların geliştirilmesi ve uygulanması ile gerçekleştirilmiştir. Bilindiği gibi aşının koruyucu etki gösterebilmesi için uygun yaşta, uygun tipte ve etkin dozda yapılması şarttır. Aşıların çocukların hastalıklara yakalanma riskinin en fazla olduğu dönemlerde yapılması gerekir. Bu doğrultuda yapılan geniş araştırmalar sonucunda her aşı için belirli bir aşı takvimi geliştirilmiş ve bu takvime uyulması ile en yüksek düzeyde korunma sağlandığı doğrulanmıştır. Bugün normal çocukların aşılanmasında Amerikan Pediatri Akademisinin Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi ve Amerika Halk Sağlığı Bağışıklama Danışma Kurulunun önerip hazırladığı aşı takvimi kullanılmaktadır (1).

Çocukluk yaş grubunda enfeksiyon hastalıklarına karşı yeterli bir korunma sağlanabilmesi için aşı programının eksiksiz olarak tamamlanmış olması ve bu aşı takvimlerinin özellikle sık enfeksiyon geçiren çocukları da kapsamaları gerekir.

Bilinen veya bilinmeyen etkenlere bağlı immun sistemi baskılanmış hastalıklarda ise doktorlar çoğunlukla aşı önerisinde bulunmaktan kaçınmakta veya ürkemektedir (2). Bu hastalar enfeksiyonlara daha sık maruz kalmakta ve komplikasyonlar daha sık gelişmektedir. Diğer bir deyimle bu tip hastalar enfeksiyonlardan daha sık ve daha kolay yakalanmaktadır. O halde immun fonksiyon değişikliği gösteren bu hastalara (örneğin böbrek hastaları) aşı önerilmesindeki yavaşlık belki d# en büyük talihsizliktir. Doktorların ve nefrologların bu konudaki korku ve isteksizliklerinin nedenleri araştırılmalı ve kuşklar ortadan kaldırılmalıdır. Bu isteksizliğin başlıca iki nedeni olabilir:

1. Yasal kısıtlamalar: Böbrek hastalarının aşılanmasında yasal bir kısıtlama bulunmamaktadır (3, 4).

2. Tıbbi (Medikal) sakıncalar: Böbrek hastalarının aşılanmasında kesin bir kontrendikasyon bildirilmemektedir. Böbrek hastalarının aşılanmasındaki istek-

sizlik kuşklardan kaynaklanmaktadır (1, 2). Bu kuşklar 2 ana başlık altında toplanabilir.

1. Bağışıklama sonrası görülen nefropatiler (Post vaccinal nefropati)

2. Böbrek hastalarında bağışıklama (immun yetersizlik gösteren veya immun sistemi baskılayan ilaç kullanan hastalarda aşılama)

I. Bağışıklama sonrası görülen nefropatiler

a) 1916'da Nobercourt ve Peyre böbrek hastalıkları ile aşı arasında bir ilişki varlığını bildirmiştir. 1937'de Meersseman tifo, paratifo aşısı yapılan 10.000 kişiden 13'ünde aşı sonrası nefropati geliştiğini bildirmiştir. Bu oran 1/1000'dir ve sekel bırakmadan iyileşmektedir. 1941'de Fransa Sağlık Bakanlığı aşılamadan önce hastalarda proteinüri ve glukozüri aranma zorunluluğu getirmiştir. Daha ilerki yıllarda Porge postvaccinal nefropatinin %13, Bernak ve ark. %0.1 olduğunu saptamış. Oyri ve ark. DT + Antitifo paratifo (TAB) aşısı yapılan 670 kişiden hiçbirinde böbrek bulgusuna rastlamadıklarını bildirmiştir. Postvaccinal nefropatilerin tümü Fransız literatüründe saptanmıştır. Literatürde bağışıklama ardından gelişen böbrek bulguları çok değişkendir. 1916-1984 yılları arasında TAB, DT bağışıklamaya bağlı 171 olguda görülen komplikasyonlar sıralanmıştır (3, 4). Bunlar;

1. Proteinüri; geçici, intermittant, bazan kalıcı nefrotik sendrom (NS)

2. Hematüri; geçici, akut nefritik sendrom (ANS)

3. Geçici anüri şeklindedir. Akut böbrek yetmezliği (ABY).

Bernard ve ark'na göre bağışıklama sonrası görülen nefropatiler 2 gruba ayrılır:

1. Erken dönemde ortaya çıkan böbrek bulguları;

İlk enjeksiyondan hemen sonra: Ağrı (bel ağrısı iki taraflı), ateş, titreme, baş ağrısı ortaya çıkabilir. İlk enjeksiyondan bir-iki saat sonra hematüri (izole veya nefritik sendrom bulguları ile birlikte), proteinüri (nefritik veya nefrotik düzeyde) ve hipertansiyon görülebi-

lir. Olguların böbrek fonksiyonları bozulmamıştır. 1-2 günde tam iyileşme görülür. Nadiren proteinüri ve mikroskopik hematüri sürebilir. Benign gidiş gösterirler.

2. Geç dönem böbrek bulguları; Başlangıçları sinsi olup çoğu kez aşı ile ilişkileri açıklıkla belirlenemez. Antijen ile yinelenen karşılaşmalarda proteinüri, mikroskopik hematüri, hipertansiyona rastlanabilir. Erken dönem bulgulara göre daha ağır gidişlidir ve etiyojide aşının rolü tartışmalıdır. Olguların 1/2'sinde sekel kalır (3).

Patogenez: Bağışıklama sonrası ortaya çıkan nefropatilerin patogeneğinde 3 faktör sorumlu tutulmaktadır.

1. Allerji; literatürde Sonier aşı nefropatisinde anti-jene karşı allerjik deri reaksiyonu bildirmiştir. Sadece DT-Tifo-Paratifo aşısına özellikle difteri toksoidine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tetanozun toksoidine karşı ise allerjik reaksiyon gösterilememiştir.

2. Mevcut böbrek hastalığını arttırabilir veya ortaya çıkarabilir. Aşı uygulamalarının ardından MLH gelişebileceği varsayılmaktadır. Ancak bu görüş kanıtlanmamıştır. 1968'de Jimirez ve Darrington aşılama ardından IgA nefropatisi geliştiğini, 1988'de Potel influenza aşısının ardından HSV geliştiğini bildirmişlerdir. Klinik ve laboratuvar bulguları tam olarak ortaya çıkmamış hastalarda aşı akut bir başlangıca neden olabilmektedir. Çoğu kez bu lezyonlar immün komplekslere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

3. Böbrek lezyonunun oluşmasında araya giren enfeksiyonlar sorumlu olabilir ve aşı enfeksiyonları reaktif ederek böbrekte lokalize olmasına yardımcı olabilir (4).

Patoloji: Bağışıklama sonrası ortaya çıkan böbrek lezyonlarının başında nefrotik sendrom yer almaktadır. Bu hastaların histolojik incelemelerinde glomerüldeki lezyonlar minimaldir. MLH veya IgA depolanması ile karakterli IgA-Nefropatisi rastlanabilir. Bu lezyonlar genellikle geçicidir (3). Göreceli olarak incelenen post-vaccinal nefropatilerin tümü literatürde sadece Fransız kaynaklarına dayanmakta olup, genellikle düşük yüzdelerde ve geçici karakterlidir. Nitekim 1984 yılında Fransız Halk Konseyinin önerisi ile Fransa'daki aşılama önceden önce glukozüri ve proteinüri aranma zorunluluğu kaldırılmıştır. Aşıların giderek saflaştırılması ve Tifo Paratifo aşılarının terk edilmesi ile post-vaksinal nefropati kavramı ortadan kalkmıştır (4).

II. Böbrek hastalıklı çocuk ve bağışıklama

Bu grup hastalarda bağışıklama 2 amaç için olabilir.

A. Korunma

B. Tedavi

A. KORUNMA AMACI İLE AŞILAMA:

Enfeksiyon riski taşıyan hastalarda korunma amacıyla yapılacak bağışıklama büyük önem taşımaktadır. Bu gruba 2 önemli hastalık grubu girmektedir.

1. İmmün yetersizlik gösteren böbrek hastalıkları

2. İmmün sistemi baskılayıcı ilaç kullanıcıları* hastalar.

B. TEDAVİ AMACI İLE AŞILAMA:

Üriner sistem hastalıklarından İYE'larında 1987 yılında üropatojenik E.Coli, Proteus, Klebsiella, Streptokokus fecaliden hazırlanan inaktif bakteri aşıları uygulanmıştır. İntramusküler, üç haftada bir üç ay süre ile uygulanan aşılarından elde edilen sonuçlar ise tartışmalıdır.

A. KORUNMA AMACI İLE AŞILAMA:

1. İmmün yetmezlik gösteren böbrek hastalıklarında Bağışıklama:

İmmün yetersizlik gösteren böbrek hastalıkları içinde özellikle nefrotik sendrom (MLH) ile kronik böbrek yetmezlikli (KBY) ve kronik hemodiyaliz (KHD) programına alınan hastalardaki bağışıklama önem taşımaktadır.

NS (MLH) immün kökenli bir hastalık olmasına karşın immün sistemdeki fonksiyon bozukluğu tam ve doğru olarak bilinmemektedir. T hücre fonksiyon bozukluğuna sekonder ortaya çıkan hastalıkta, özellikle supresör hücre aktivite ve IL2 düzeyleri artmıştır. IgG düzeyi düşüktür ve PNL'lerin fagositöz yeteneği bozulduğu için; immün sistem baskı altındadır ve enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. Bu hastalar arasında, beslenme bozukluğu olan (malnutrisyonlu), ağır protein kaybı veya karında asit gelişen hastalarda enfeksiyon riski daha da artmaktadır. Hastalarda hem humoral hem de hücrel immün fonksiyon bozukluğu olduğu için en sık görülen enfeksiyon komplikasyonları içinde; Streptokokus pneumonia (Pnömonokokus), A-grubu streptokok, Stafilokok, Hemophilus influenza B'ye bağlı peritonit, enterik koliform bakterilere bağlı sistemik enfeksiyonlar ve sepsis tablosu sayılabilir (5, 6, 7).

Çeşitli nedenlere bağlı KBY'lerinde GFR < 20 - 10 ml/dk/1.73 m² düzeyine indiğinde granülositlerin migrasyon, kemotaksis fonksiyonu bozulmuştur, lenfosit sayısı azalmıştır ancak fonksiyon bozukluğu saptanmamaktadır. IL2 yapımı bozulmuştur. KBY'lilerde primer antikor yanıtı azalmıştır. Sekonder yanıt daha az etki-

lenmiştir (7, 8, 9). Bu hastalarda tüberküloz, Hepatit-B ve pnömokok enfeksiyon riski artmıştır. Hastaların pnömokok ve hepatit enfeksiyonlarından korunması için mümkün olduğu kadar erken tanınması ve hemen aşılması gerekir (10, 11). HD programındaki hastalar sürekli uygulanan intravasküler girişimler nedeni ile enfeksiyon riski altındadır. Bu hastalara diyaliz tedavisi yanısıra vitamin ilavesi ve malnutrisyonun düzeltilmesi immun yetmezliği düzeltmektedir. Kronik hemodiyaliz programına alman hastalarda kronik böbrek yetmezliğindeki geç hücrel immünolojik bozuklukların bir kısmının düzeltilebildiği belirtilmektedir (12, 13).

2. immün sistemi baskılayan ilaç kullanılan böbrek hastalarında bağışıklama:

Alkilye edici ilaçlar, antimetabolitler, radyasyon ve yüksek doz steroid uygulamasının immun sistemi baskılayıcı eğilimi vardır. Bunlar arasında yüksek doz/uzun süre ve en yaygın kullanılan ilaç kortikosteroidlerdir. Bu ilacın sağlıklı kişilerde etkisi bilinmemektedir. **Birçok** araştırmacı tarafından 2 mg/kg/gün prednisone **ya** buna eşit total değer, canlı virus veya bakteri **aşuları** ve aşılama programlarının değiştirilmesi için gerekli bir immun sistem baskılayıcı olmadığını bildirmektedir. Amerikan bağışıklama danışma kuruluna göre ise 20 mg'lık total bir doz bile immun sistemi **baskılayabilir**. Sağlıklı kişilerde 20 mg/m²/gün (yaklaşık 34 mg erişkin dozuna eşit) gibi düşük miktarlarda **steroid** ile immun sistemin baskılanabileceği gösterilmiştir

Transplante hastalar ise düşük doz kortikosteroid ve kemoterapi kullanmaktadır, aktif kemoterapi sırasında **DTB** ve **DT** aşularına yanıt vardır. Ancak antikor titresi **hızlıca** düşmektedir, influenza aşısı sakıncalı değildir **ancak** yeterli etkinlik sağlayamamaktadır. Bu hastaların transplantasyonun (Tx) altıncı ayından sonra **aşılama** önerilebilir. Transplantasyonun aktif tedavi döneminde **Hepatit-B** aşısı yeterli antikor titresi oluşturmaz. Pasif immunizasyon ile bağışıklama sağlanabilir veya transplantasyondan 6 ay sonra **Hepatit-B** aşısı önerilebilir. Polisakkarid aşular (Pnömokok, **Hemophilus B** (HIB) aşısı, meningokok aşuları) Tx öncesinde yapılmalı ve tedavi dozu azaltıldığında rapel yapılmalıdır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı aktif tedavi döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır (11).

immun yetersizlik gösteren böbrek hastalarında bağışıklama sorunları

a) Bağışıklamaya karşı immun yanıt gelişimi

Enfeksiyon riski altındaki NS ve KBY'li hastalarda

yapılan aşılara karşı yanıt, antikor yanıtı ile değerlendirilmektedir. Ancak, sonuçların değişkenliği ölçüm metodlarının farklılığına bağlı olabilir. NS'lu (MLH) hastalarda klinik araştırmalar aşı takvimine göre yapılan aşuların faydalı olduğunu desteklemektedir ancak normal çocuklara göre koruyuculuk bir dereceye kadar azalmıştır. MLH'nın atak evrelerinde antikor titresi azalmakta ve hastalıklar karşı yeterli koruyuculuk olmamaktadır. Atak evresinde antikor titresinin azaldığı unutulmamalıdır (5). MLH'da aşı yararlıdır ancak etkisine uzun süre güvenilmemeli, aşılama immun supresif tedavi bitiminden 3 ay - 1 yıl sonra remisyon döneminde yinelenmelidir.

Normal sağlıklı çocuklara göre KBY'li çocuklarda ve HD'li hastaların aşıya verdiği yanıt düşüktür. KBY'li hastalar, DTB ve influenza aşularına iyi yanıt verirken pnömokok aşısına yanıtızsız kalmakta, hepatit aşısına düşük yanıt vermekte %50-70 oranında serokonversiyon gelişmektedir. Risk altındaki toplumlarda ise serokonversiyon oranı %95'dir. Diğer bir deyişle serokonversiyon riskli gruba göre KBY'de daha düşüktür (11,15,16).

Kronik hemodiyaliz hastalarında difteri ve tetanoz aşularına iyi yanıt alınırken, influenza ve hepatit virusları gibi timusa bağımlı antikor yanıtı oluşturan aşılarda yanıtın yeterli olmadığı, hastaların %30-40'ında yanıt geliştiği bildirilmektedir. Hepatit B aşılama serokonversiyon oranı ise %89 olarak bildirilmektedir (12,13,15).

b) Bağışıklama ve rölaps gelişimi:

MLH'da bağışıklamanın rölapsı başlattığı veya artırdığı kabul edilmemesine karşın bunu destekleyen ve yadsıyan veriler yoktur. Bu nedenle aşılama takvimini değiştirmek veya uygulamamak doğru değildir (1).

Böbrek hastalarında aşılama önerileri

Riskli aşular

* Canlı virus (canlı polio aşısı, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, sarı humma)

* Canlı bakteri (BCG, oral tifo (Ty 21a), aşısı yapılmasında dikkatli olmalıdır. Özellikle yüksek doz steroid alan hastalarda (2 mg/kg/g) canlı virus ve bakteri aşısı uygulanmamalıdır (1, 2). İmmun yetmezliği olan böbrek hastalıklarında ve yüksek dozlarda steroid alan hastalarda (immün yetmezlik süresince) canlı virus aşısı verilmemelidir. Aynı süreçte canlı virus yanısıra canlı bakteri aşularında da aynı tehlike görülebilir. İmmün yetmezlik durumunda inaktive polio aşısı, canlı oral polio aşısı yerine kullanılabilir. Bu durumda; kortikos-

teroid dozu ve immun baskılanması kontrol altına alınmaya kadar, bulaşıcı hastalıklar ile karşılaşma engellenmeye çalışılmalıdır. Gerekirse hiperimmünglobulin kullanılmalıdır.

Salgınlar sırasında ise 1mg/kg/gün ve daha az kortikosteroid alan hastalar aşılanabilir. Aşılamadan bir hafta önce steroid kesilmiş ve aşılamadan iki hafta sonrasına kadar steroid kesilmiş ve aşılamadan iki hafta sonrasına kadar steroid kullanılmayan hastalarda yeterli bağışıklık sağlanabilir (13).

Böbrek hastalıklarında yeni aşı önerileri

influenza aşısı her yıl iki yaşından büyük her yaş grubuna yapılabilir.

Pnomokok aşısı iki yaşından büyük hastalara önerilir. Sık ataklarda antikor yüzdesi düşüktür. Antikor süresi 1 yıl sürer. 10 yaş ve ufaklarda 2-5 yılda yinelenmelidir (6).

Varicella aşısı rutin değildir (9/12 0.5 mi, 18 yaşında tekrarlanmalıdır.) (17).

Kuduz aşısı: İlaç almayan hastalarda kuduz aşısına yanıt diğer hastalardan farksızdır. Sadece antikor yanıtı azalmış olabilir (1).

Mantoux testinin (PPD) yorumu farklıdır. Steroid alan ve immun sistem baskılı hastalarda 5 mm'lik pozitiflik olumlu kabul edilirken KBY'de 10 mm'lik reaksiyon pozitif olarak yorumlanmaktadır (1).

KAYNAKLAR

1. Steele W.R. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994, 8: 7-10.
2. Schnaper H.W. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of North American pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 1994, 8:4-6.
3. Giudicelli C.P. Saliou P. Elude critique des effets indésirables renaux des vaccinations *Med Mal Infect.* 1980,16 (4): 216-219.
4. Senecal J. Roussay M. Vaccinations. *Edit. Techn. Ercycl Med Chir Pediatric* 1992, 4002 B 50
5. Schnaper H W. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989, 3:101-110.
6. Tejani A, Fikring S, Schiffman Gurumunthy K. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. *Am. J Nephrol* 1984, 4:32-37.
7. Wilfact C M, Katz S L. Etiology of bacterial sepsis in nephrotic children 1963-1967. *Pediatrics.* 1968, 42:840-843.
8. Alpay H, Gökalp Ö, Nayir A, Tanman F, Emre S, Şirin A. Kronik böbrek yetmezliği tanısıyla izlenen çocukların sitomegalovirus antikor pozitifliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.*1993, 2:59-62.
9. Beman M, Michael J, MacLennan ICM, Adu D: T cell - dependent antibody responses in patient with CRF. *Nephrol Dial Transplant.* 1989, 4(3): 216-21.
10. Dumann H, Meuer S, Buschenfeld M KH, Kohler H. Hepatitis B vaccination and interleukin 2 reseptör expression in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1990, 38 (6):1164-8.
11. La Manna A, Polito C, Foglia AC, Di Toro A, Cafaro Mr, Del Gado R. Reduce response to hepatitis B virus vaccination in boys with steroid sensitive NS. *Pediatr Nephrol* 1992, 6(3): 251-3.
12. Guerin Y. Buisson Y, Nutini MT, soliou P, London G, Machois S. Response to vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992, 7 (4) : 323-6
13. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, polinsky M, Response to measles-mumps-rubella vaccine in children in dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992, 6:187-189.
14. Goldman M, Duruet P. The TH1 / TH2 concept and its relevance to renal disorders and transplantation immunity *Nephrol Dial Transplant*, ed. comments. 1995,1282-1284.
15. Steves CE, Alter MD, Taylor Pe, Zank EA, Harley EJ, Zamuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis, immunogenecity and efficacy. *N Engl J Med* 1984, 311:496-501.
16. Weissgarten J, Modai D, Cohen N, Auerbukh Z, Sheled V, Tieder M, Peller S. Induction of supressor cells in normal lymphocytes by uremic serum. *Int Arch Immunol* 1986; 81:180-183.
17. Lin TY, Wang Y, Lş. ST. Application of a live varicella vaccine in children with acute Leukemia or nephrotic syndrome. *J FormosanMed Assoc* 1981; 70: 683-690.