

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA HEPATİT B VİRÜS AŞILAMASI VE SONUÇLARI

HEPATITIS B VACCINATION OF CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Dr. Ayper ATABEK - SOMER*, Dr. Ahmet NAYIR*, Dr. Harika ALPAY**,
Dr. Faik TANMAN*, Dr. Aydan ŞİRİN*, Hürriyet SUNAR***

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*
SSK Göztepe Çocuk Kliniği**, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hemodiyaliz Ünitesi***

ÖZET

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda Hepatit B Virus enfeksiyonları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hepatit B antikor ve antijenleri taşımayan hemodiyaliz tedavisi gören 18 hastaya ve prediyaliz dönemindeki 10 kronik böbrek yetersizlikli hastaya birer ay ara ile 3 doz 5 mikrog (İmi) dozunda HevacB (Pasteur) aşısı uygulandı. 6 ay sonra rapel yapıldı. 3 doz aşılama sonrası 11 hemodiyaliz hastasında (%61) ve 7 prediyaliz dönemdeki hastada (%70) yeterli antikor yanıtı elde edildi. Antikor yanıt yüzdesi yönünden hemodiyaliz ve prediyaliz grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Kronik böbrek yetersizlikli hastaların mümkün olan en erken dönemde Hepatit B aşı programına alınması, transplantasyon adayı olan bu grupta Hepatit B virüs enfeksiyonunu ve HBsAg taşıyıcı sayısını azaltmada yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B aşısı, KBY

GİRİŞ

Hemodiyaliz 1960'lı yıllarda kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastaların tedavisine girdiğinden beri Hepatitis B Virus (HBV) enfeksiyonları bu hastaları tehdit eden önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İmmünitesi zayıf olan hemodiyaliz hastalarında hafif ya da asemptomatik geçirilen HBV enfeksiyonu sonrası persistan antijenemi gelişebilmektedir (1). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'nin 1964 yılında tanınması ile başlayan çalışmalar etkin bir aşının geliştirilmesi üzerine yoğunlaştırılmıştır. HBV enfeksiyonları için yüksek risk grubunu oluşturan hemodiyaliz hastaları Hepatitis B aşısı kullanıma sunulduğundan beri profilaksinin en önemli adayları arasında yer almaktadır (2). Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında izlenmekte olan hemodiyaliz tedavisindeki ve prediyaliz dönemindeki böbrek yetersizlikli hastaların HBV aşılması sonuçları sunulmaktadır.

SUMMARY

Hepatitis B infection is one of the important problems of children with chronic renal failure. 18 hemodialysis and 10 predialysis pediatric patients seronegative for hepatitis B markers were vaccinated with Hevac B (Pasteur) three times at one month intervals and a booster dose was given 6 months later. Sufficient antibody response was obtained in 11 hemodialysis patients (61%), and 7 predialysis patients (70%) after 3 doses of vaccination. Antibody response rates in both groups were similar. Patients with chronic renal failure should be vaccinated against hepatitis B as early as possible since they are candidates for kidney transplantation.

Key words: Hepatitis B, vaccination.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu: Çalışma grubuna, Mayıs 1990- Ağustos 1992 tarihleri arasında Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında izlenmekte olan hemodiyaliz tedavisi gören 33 ve prediyaliz dönemindeki 20 KBY'li, toplam 53 hasta alındı. Hastaların yaşları 3-19 yaş arasında, yaş ortalaması 11.8±2.9 yıl idi. Aşılama programına alınmadan önce tüm hastaların HBV serolojik testleri ve karaciğer transaminazları bakıldı. Serolojik testleri negatif olan 28 hastaya aşılama yapıldı. Aşılanan hastalara ait özellikler **Tablo I'de** özetlenmiştir.

Aşı, doz ve uygulama: Hastalara sağlıklı kronik taşıyıcıların plazmalarından elde edilmiş ve 20 nm HBsAg partikülleri içeren, saflaştırılmış ve formalinle inaktive edilmiş, 5 µg (İmi) dozunda aşı İM olarak yapıldı. Standart aşı programı olarak, birer ay ara ile 3 doz Hevac B (Pasteur) enjeksiyonu uygulandı. 6. ayda anti HBs- Ag yanıtı bakıldı. 9. ayda her hastaya rapel yapıldı. Rapelden 3 ay sonra antikor yanıtına bakıldı (**Tablo II**).

Tablo I: Aşılardan hastaların özellikleri

Özellik	Diyaliz (18 hasta) n (%)	Prediyaliz (10 hasta) n (%)
Cins: E/K	9 (50), 9 (50)	3 (30), 7 (70)
Yaş: ort.yü ± SD	11.9 ± 2.22	10.9 ± 2.8
KBY süresi: ort yıl ± SD	4.55 ± 3.5	4.47 ± 3.86
Diyaliz süresi: ort yıl ± SD	1.53 ± 0.39	
Primer renal hastalık		
Vezikoiüretal reflü	6 (33.3)	3 (30)
Ki'önik Glomerulonefrit	3 (16.6)	1 (10)
Hipoplazik böbrek	4 (22.2)	1(10)
LMM (nörojen mesane)	-	2(20)
Amiloidoz	1 (5.5)	-
Pyelonefrit	-	2(20)
Etyolojisi bilinmeyen	4 (22.2)	1 (10)

Tablo II: Aşı ve izleme protokolü

Aylar	Aşı	Serolojik tetkik
0	-	+
1	+	-
2	+	-
3	+	-
6	-	+
9	+	-
12	-	+

Laboratuvar yöntemleri:HBV serolojik testleri (HBsAg, anti HBs ve anti Hbc) radyoimmünoassay yöntemi ile saptandı. Aşı sonrası gelişen antikor yanıtının değerlendirilmesi kantitatif anti HBs tayini ile yapıldı. Bu amaçla (3. kuşak çift basamaklı) sandöviç yöntemi ile enzimatik immunoanaliz uygulandı (Monolisa anti HBs, Diagnostics Pasteur). Bu yöntem ile saptanan 10 mİÜ/ml üzerindeki anti HBs değerleri koruyucu düzey olarak kabul edilmektedir (3,4).

BULGULAR

Hemodiyaliz tedavisindeki 33 hastanın 15'inde (%45.5) ve prediyaliz dönemindeki 20 hastanın 10'unda (%50) geçirilmiş HBV enfeksiyonu saptandı. Hemodiyaliz hastalarının %15'i (n:5) HBsAg, %21'i (n:7) anti HBs ve %9'u (n:3) anti Hbc pozitifliği gösteriyordu. Prediyaliz dönemindeki hastalarda HBsAg pozitifliği %15 (n:3), anti HBs %30 (n:6) ve anti Hbc %5 (n:1) idi (Tablo III).

Tablo III: Hepatitis B seroloji sonuçları pozitif 25 hastanın dağılımı

	HBsAG(+)	anti-HBs (+)	anti-Hbc (+)	Toplam
Diyaliz hastası: n (%)	5 (15.15)	7 (21.21)	3 (9.09)	15 (45.5)
Prediyaliz hastası: n (%)	3(15)	6(30)	1(5)	10 (50)

Serolojik testleri negatif olan 18 hemodiyaliz ve 10 prediyaliz dönemindeki hastaya HBV aşısı yapıldı. 3

doz aşılama sonrası 6. ayda 18 hemodiyaliz hastasından 11'inde (%61) yeterli değer olan 10 mİÜ/ml üzerinde antikor yanıtı elde edildi. Yedi hastada (%39) anti HBs titreleri 10 mİÜ/ml altında idi. Antikor yanıtı elde edilemeyen hastalardan birinde 3. doz aşılardan 4 ay sonra karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve tipik semptomları ile klinik hepatit tablosu gelişti ve serolojik testlerle bu tanı kesinleşti. Prediyaliz dönemindeki hastalarda ise aşılara antikor yanıtı %70 (n:7) olarak saptandı. 12. ayda yapılan serolojik tetkiklerde antikor yanıtı gelişen hastaların antikor düzeylerini korudukları gözlemlendi. Geç antikor yanıtı ya da rapel sonrası gelişen antikor pozitifliği hiçbir hastada saptanmadı. Hepatit geçiren hastada ise HBsAg devam etti ve bu hasta 12. ayda da antikor yanıtını geliştiremedi. Prediyaliz dönem ve hemodiyaliz tedavisindeki hastaların HBV aşısına verdikleri antikor yanıtı yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV).

Tablo IV: Seronegatif 28 hastanın aşı yanıtı açısından karşılaştırılması

	Toplam (n)	Yanıtlı hasta (n)	Yanıt yüzdesi f%
Prediyaliz	10	7	70*
Diyaliz	18	11	61*
Toplamı	28	18	67.8

* Prediyaliz ve diyaliz grubu hastaların antikor yanıtı yüzdeleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Kız ve erkek çocukların aşılara bağlı antikor yanıtlarında da anlamlı fark saptanmadı. İmmün yanıt ile primer böbrek hastalığı arasında bağlantı bulunmadı. Hiçbir hasta da aşılara bağlı yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hepatit B'ye karşı aktif immünizasyon ile ilgili ilk çalışmalar Krugman ve ark. (5,6) tarafından 1971 yılında yapılmıştır. HBV içeren serumla yapılan aşılama %59 oranında antikor yanıtı elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda aşı yanıtını arttırmak amacı ile araştırmalar sürdürülmüş ve kronik yüzey antijeni taşıyıcı havuzundan elde edilen saflaştırılmış ve inaktive edilmiş HBV aşısı ile devam edilmiştir. 1980 yılında Szmunn ve ark. (7) homoseksüel erkekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3 doz aşı uygulandıktan sonra 8-18 ay süren ve %99.9'a ulaşan antikor yanıtı elde etmişlerdir. Ancak hemodiyaliz hastalarında aynı aşının uygulanması ile yapılan çalışmaların ortak sonucu özellikle ilerlemiş böbrek yetersizliği olan ve/veya immüno-supresif tedavi alan hastalarda aşıya karşı gelişmesi gereken immün yanıtındaki yetersizliktir. Tablo Vde 1975-1993 yılları arasında çeşitli

- Institute Press, 1978, pp. 539-556.
- 9- Guesry PR, Adamowicz P, Jungers P, et al : Vaccination against hepatitis B in high risk hemodialysis units: a double-blind study. In *Viral Hepatitis* edited by Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1982, pp.493-507.
 - 10- Stevens CE, Alter MJ, Taylor PE, et al: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Eng J Med* 311:469,1984.
 - 11- Köhler H, Arnold W, Renschin G, et al: Active B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 25:124,1984.
 12. Benhamou E, Courouce AM, Jungers P, et al: Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 21:143, 1984.
 - 13- Bramwell SP, Tsakirias DJ, Briggs JD, et al: Dinitrochlorobenzene skin testing predicts response to hepatitis B vaccine in dialysis patients. *Lancet* 1:1412, 1985.
 - 14- Bozşakıoğlu S, Ark E, Ökten A et al: Hemodiyaliz hastalarının hepatit B aşısı ile aktif immünizasyonu. *İst.Tıp Fak. Mecmuası* 55 (3): 341, 1992.
 - 15- Bak M, Aksu N, Kabasakal C, et al: Hemodiyaliz hastalarında hepatit B, hepatit C enfeksiyonu ve hepatit B aşısı uygulaması. *İst.Çocuk Kliniği Derg* 28(4):229, 1993.
 - 16- Bommer J, Ritz E, Andrassy K, et al: Effect of vaccination schedule and dialysis on hepatitis B vaccination response in uraemic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 20:161,1983.
 - 17- Donati D, Gastaldi L: Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 50: 133,1988.
 - 18- Grob PJ, Binswanger U, Blumberg A, et al: Thymopentin as an adjuvant to hepatitis B vaccination. Results from three double-blind studies. *Surv Immunol Res* 4 (Suppl I):107,1985.
 - 19- Kuriyama S, Tsujii T, Ishizaka S, et al: Enhancing effects of oral adjuvants on anti HBs responses induced by hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol* 72:383, 1988.
 - 20- Przewlocki G, Avdibert E, Jolivet M, et al: Production of antibodies recognizing a hepatitis B virus (HBV) surface antigen by administration of murabutide associated to a synthetic pre-S HBV peptide conjugated to a toxoid carrier. *Biochem Biophys Res Commun* 140:557,1986.
 - 21- Grob PJ, Joller-Jemelka HI, Binswanger U, et al: Interferon as an adjuvant for hepatitis B vaccination in non-and-low responder populations. *EUR J Clin Microbiol* 3:195, 1984.
 - 22- Meuer SC, Köhler H, Meyer Zum Buschenfelde KH: Monocyte defect in hemodialysis patients supports nonresponsiveness to hepatitis B vaccination and development of HBsAg carrier state. In *Viral Hepatitis and Liver Diseases* edited by Zucherman AJ. New York, Alan R. Liss, 1988, pp.711-713.
 - 23- Meuer SC, Dumann H, Meyer Zum Buschenfelde HK, et al: Low-dose interleukin induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1:15,1989.
 - 24- Neurath AR, Kent SB, Parker K, et al: Antibodies to a synthetic peptide from the pre-S 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine* 4:35-1986.
 - 25- Itoh Y, Takai E, Ohnuma H, et al: A synthetic peptide vaccine involving the product of the preS (2) region of the hepatitis B virus DNA: protective efficacy in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:9174,1986.