

IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP ve ESH Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit B Aşısına Antikor Yanıtsızlığının Göstergesi Olabilir mi?

Can IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP and ESR Be the Marker of Unresponsiveness of Antibody Against Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients?

Ali Kemal Kadiroğlu¹, Dede Şit¹, İsmail Hamdi Kara², Mehmet Emin Yılmaz¹, Bünyamin Işıkoğlu¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği BD, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu hemodiyaliz (HD) ünitesi çalışanları ve hastaları için günümüzde hâlâ önemini koruyan bir sorundur. Bu çalışmada amacımız, HD hastalarında hepatit B aşı programı süresince gelişen infeksiyonların antikor yanıtı üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını ve dolayısıyla artan proinflatuar sitokinler interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamasyon göstergelerini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi HD Merkezi'nde, HD yeterliliği olan, rHuEPO tedavisi alan, HBsAg (-), antiHBs (-), antiHBcIgG (-) ve antiHCV (+) veya (-) olan hastalar ile önceden aşılanmış, antikor titresi daha sonra 10 mIU/mL'nin altına düşmüş hastalar çalışmaya alındı. Hastalar aşılanma durumuna göre iki gruba ayrıldı: Grup A'daki HBsAg (-) ve antiHBs (-) olan hastalara 0, 1, 2 ve 6. aylarda olmak üzere 40 μ g aşı (Hepavax - Gene-inj (R) rekombinant 20 μ g/ml, Green Cross Vaccine Corp, Kore) uygulandı; Grup B'deki, daha önce aşılanıp, antikor titresi 10 mIU/mL'nin altına düşmüş olan hastalara ise 40 μ g rapel doz aşı intramüsküler uygulandı. Antikor titresi 10 mIU/ml'nin üzerinde olanlar, antikor yanıtı pozitif kabul edildi. Grup A, daha sonra antikor yanıtına göre iki altgruba (Grup A1 ve Grup A2) ayrıldı.

Bulgular: Çalışmayı 28 hasta tamamladı (Grup A: n=21, yaş ortalaması 41 \pm 11 yıl, ortalama HD süresi 15.1 \pm 14.7 ay, ortalama URR 68.7 \pm 7.4, ortalama Kt/V 1.45 \pm 0.23; Grup B: n=7, ortalama yaş 55 \pm 16 yıl, ortalama HD süresi 22.2 \pm 26.8 ay, ortalama URR 68.2 \pm 8.1, ortalama Kt/V 1.4 \pm 0.34). Grup A'da hepatit B aşılmasına karşı pozitif antikor yanıtı %71.4, negatif antikor yanıtı ise %28.6 oranında gerçekleşti. Rapel doz uygulanan Grup B'de ise tüm olgularda (%100) pozitif antikor yanıtı gerçekleşti. Aşı programının başında ve sonunda Grup A'da pozitif antikor yanıtı oluşturan (15/21) hastalarla (Grup A1), antikor yanıtı negatif olan (6/21) hastaların (Grup A2) ve rapel doz aşı grubunun demografik ve hematolojik özellikleriyle beslenme durumu parametrelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Grup A1'de TNF- α yüksekliğinin dışında diğer inflamasyon göstergeleri, Grup A2 ile benzer iken, Grup B'de daha yüksek saptandı. Çalışma sürecince en sık infeksiyonun Grup A1'de geliştiği saptandı.

Sonuç: HD tedavisine başlarken HBV serolojik göstergesi negatif olan hastalar önerilen aşı şemasıyla aşılanmalı, aşılanmış hastalardan antiHBs antikor titresi 10 mIU/mL'nin altına düşmüş olanlara da rapel doz aşı uygulanmalıdır. Bu süre zarfında gelişen akut infeksiyonların ve inflamasyonun antikor yanıtını negatif yönde etkilemediği ve akut faz yanıt göstergelerinin, negatif antikor yanıtının bir göstergesi olamayacağı düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, hepatit B aşısı, inflamasyon, antikor yanıtı

ABSTRACT

Aim: The hepatitis B infection is a subject that still keeps its significance for hemodialysis staff members and hemodialysis patients at present. In this study, our aim was to evaluate whether the infections occurring during the hepatitis B vaccination programme have some negative effects on antibody response and also to examine the increased proinflammatory cytokines, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in the hemodialysis patients.

Materials and Methods: The patients who have hemodialysis adequacy, who are on rHuEPO therapy, whose hepatitis markers were HBsAg (-), antiHBs (-), antiHBcIgG (-) and anti HCV (+) or (-)

Bu araştırma, 21. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde (Eylül 2004, Antalya) bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Dede Şit
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, 21280, Diyarbakır
Tel: 0 (412) 248 80 01
Faks: 0 (412) 248 81 71
E-posta: drdede75@hotmail.com

and the patients who had sufficient antibody response at the beginning of the hemodialysis but then the antibody titers fell below the 10 mIU/mL were enrolled in the study in Hemodialysis Center of Dicle University Faculty of Medicine. The patients were divided into two groups according to vaccination procedures. Group A: The 40 μ g hepatitis B vaccine was injected intramuscularly into the left shoulder of patients who were HBsAg (-) and antiHBs (-) at months 0, 1, 2 and 6. Group B: The 40 μ g booster dose of hepatitis B vaccine was injected intramuscularly into the left shoulder of the patients who had sufficient antibody response at the beginning of the hemodialysis but then the antibody titers fell below 10 mIU/mL. Then, the Group A was divided into two subgroups as Group A1 and Group A2 according to antibody response. Recombinant hepatitis B vaccine (Hepavax - Gene-inj (R) recombinant 20 μ g/ml, Green Cross Vaccine Corp., Korea) was administered.

Results: Twenty-eight patients completed the study (Group A: n=21, mean age 41 \pm 11 years, mean period of HD time 15.1 \pm 14.7 months, mean URR 68.7 \pm 7.4, mean Kt/V 1.45 \pm 0.23; Group B: n=7, mean age 55 \pm 16 years, mean period of HD time 22.2 \pm 26.8 months, mean URR 68.2 \pm 8.1, mean Kt/V 1.41 \pm 0.34). The positive antibody

rate was 71.4% and the negative antibody response was 28.6% in group A. The positive antibody response rate was 100% in group B. There were not significant differences between the parameters of demographics, hematologic characteristics and nutritional status of the groups ($p>0.05$). The inflammation markers were similar in both groups except TNF- α because TNF- α was higher in group B. It was established that the majority of infections occurred in group A1 during the study.

Conclusions: The patients whose HBV serologic markers were negative should be vaccinated with recommended vaccination schedule, while starting the HD therapy. Also the booster dose should be applied to the vaccinated patients whose antibody titers fell below the 10 mIU/mL. The acute infections that occurred during this period and inflammations did not negatively affect the antibody response. It was considered that the acute phase markers did not reflect the negative antibody response.

Keywords: hemodialysis, hepatitis B vaccine, inflammation, antibody response

2005;14 (4) 188-194

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, hemodiyaliz (HD) ünitesi çalışanları ve hastaları için günümüzde hâlâ önemini koruyan bir sorundur. HD hastaları HBV enfeksiyonu için yüksek risk grubuna girerler. Hastane ortamından kaynaklanan kontaminasyon sonrası (1), tanı serum transaminaz yüksekliğinden şüphelenilmesi veya HBsAg seropozitifliğinin saptanmasıyla konur (2). HD hastalarında HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi %60-80 oranındadır (3).

Kronik enfeksiyonların varlığı ise, bu hasta popülasyonunda morbidite ve mortaliteyi artıran faktörlerden biridir. Bu yüzden, sürekli HD programına alınacak son dönem böbrek hastalıklı (SDBH) hastaların HBV serolojik göstergelerine bakılmalı, hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) ile antiHBs antikorunun negatif olanlar aşılmalıdır. HD hastalarının HBV enfeksiyonundan korunması ve yeni hepatit vakalarıyla karşılaşmaması için alınacak evrensel önlemlerin yanında, 0, 1, 2 ve 6. aylarda olmak üzere çift doz (40 μ g/ml) rekombinant hepatit B aşısı ile aşılmalıları "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) tarafından tavsiye edilmektedir (4). HBV aşısı programı, HD hastaları için etkili bir önlemdir, ancak aşısı karşı oluşan antikor yanıtı kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve HD hastalarının sadece %50-60'ında koruyuculuk sağlar (5).

Alınan tüm önlemlerle birlikte, Batı ülkelerindeki HD hastalarında hepatit B insidansını %0.1'lere düşürmek mümkün olmuştur (6). Bu değer, ülkemizde, Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) verilerine

göre %4.8 olarak geçmektedir (7). Ülkemizdeki HD ünitelerinde hepatit B insidansının yüksekliği esasen toplumdaki hepatit B insidansının yüksekliğinden kaynaklanmaktadır. HBsAg ve AntiHBs pozitifliği birlikte değerlendirildiğinde, toplumun üçte birinden fazlasının HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir (8). Bunların yanında, HD hastalarında antikor yanıtını olumsuz etkileyen bazı faktörler olabilir.

Bu çalışmada amacımız, HD hastalarında hepatit B aşısı programı süresince gelişen enfeksiyonların antikor yanıtı üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını ve proinflatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamasyon göstergelerini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Merkezi'nde, HD yeterliliği olan, rHuEPO tedavisi alan, HBsAg (-), antiHBs (-), antiHBcIgG (-) antiHCV (+) veya (-) olan hastalar ile daha önce aşılanmış ancak antikor titresi 10 mIU/mL'nin altına düşmüş, bikarbonatlı, sürekli HD tedavisinde bulunan 39 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan başka merkeze transfer olanlarla eksitüs olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar aşılama durumuna göre iki gruba ayrıldı. Grup A'daki HBsAg (-) ve antiHBs (-) olan hastalara 0, 1, 2 ve 6. aylarda olmak üzere 40 μ g aşısı (Hepavax - Gene-inj(R) rekombinant 20 μ g/ml, Green Cross Vaccine Corp., Kore), Grup B'deki, daha önce aşılanıp, antikor titresi 10 mIU/mL'nin altına

Tablo I. Grupların demografik, hematolojik özellikleri ve beslenme durumları				
Parametreler	GRUP A (n=21)		GRUP B (n=7)	p
	Grup A ₁ (n=15)	Grup A ₂ (n=6)		
Cinsiyet (K/E)	10/5	4/2	1/6	=0.055
Yaş (yıl)	38 ± 13	48 ± 7	55 ± 16	=0.017
Süre (ay)	12.8 ± 14.3	20.8 ± 15.3	22.2 ± 26.8	=0.459
URR (%)	69 ± 8	68 ± 8	68 ± 8	=0.958
Kt/V	1.48 ± 0.50	1.39 ± 0.51	1.41 ± 0.48	=0.721
Hbg (g/dl)	9.0 ± 1.4	10.3 ± 1.2	10.0 ± 2.3	=0.144
Hct (%) Aşı öncesi	26.8 ± 4.8	31.1 ± 3.7	30.0 ± 7.1	=0.199
Hct (%) Aşı sonrası	31.4 ± 3.2	30.1 ± 3.3	33.0 ± 3.7	=0.438
rHuEPO (IU/hf)	4500	4000	3500	=0.264
HCO ₃ (mmol/L)	25.2 ± 2.4	24.0 ± 3.4	24.2 ± 3.0	=0.669
Albümin (g/dL)	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.5	=0.229
Kolesterol (mg/dL)	138 ± 29	133 ± 41	135 ± 23	=0.933
Aşı öncesi titre (mIU/mL)	2.0 ± 0.0	2.1 ± 0.0	8.9 ± 0.5	=0.319
Aşı sonrası ilk titre (mIU/mL)	73.0 ± 123.6	3.1 ± 2.8	71.1 ± 59.7	<0.0001
Aşı sonrası son titre (mIU/mL)	363.0 ± 418.5	4.5 ± 3.8	70.8 ± 55.3	<0.0001

düşmüş olan hastalara ise 40 µg rapel doz IM olarak uygulandı. Grup A, daha sonra hepatit B aşısına pozitif yanıt verenler (Grup A1) ve negatif yanıt verenler (Grup A2) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Çalışmanın başlangıcında hastaların demografik bilgileri yaş, cinsiyet, süre, URR, Kt/V kaydedildi. URR [URR=1-(Postdializ-üre/Predializ-üre)] formülünden hesaplanırken, Kt/V değerleri Braun marka HD cihazında bilgisayar programında hesaplandı. Bazal Hb, Hct, HCO₃, serum albümin, kolesterol değerleri kaydedildi. rHuEPO dozu 80-120 Ü/kg/hafta olarak uygulandı. Hb ve Hct değerleri çalışmanın sonunda tekrar kaydedildi. Proinflamatuar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP ve ESH çalışmanın başında ve son dozdan bir ay sonra kaydedildi. Çalışma süresince hastalarda gelişen infeksiyon durumları kaydedildi.

AntiHBs titreleri; aşılama programından önce (aşılama öncesi antikor titresini), ilk dozdan bir ay sonra (ilk antikor titresini) ve dördüncü dozdan bir ay sonra (son antikor titresini) olmak üzere kaydedildi. AntiHBs titresini 10 mIU/mL'den fazla olanlar antikor yanıtı pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler, student's t test, One-way Anova ve Wilcoxon Signed Ranks Test ile değerlendirildi.

p<0.05 anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ± SD olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya başlangıçta 39 hasta (21 kadın, 18 erkek) kabul edildi. On bir hasta [başka bir merkeze transfer olan (n=7), eksitus olan (n=4)] çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı 28 hasta tamamladı (Grup A: n=21, 11 erkek, 10 kadın, yaş ortalaması 41±11 yıl, ortalama HD süresi 15.1±14.7 ay, ortalama URR 68.7 ±7.4, ortalama Kt/V 1.45±0.23; Grup B: n=7, 1 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 55±16 yıl, ortalama HD süresi 22.2±26.8 ay, ortalama URR 68.2±8.1, ortalama Kt/V 1.41±0.34).

Grup A'da pozitif antikor yanıtı oluşturan (15/21) hastalarla (Grup A1), antikor yanıtı negatif kalan (6/21) hastaların (Grup A2) ve ayrıca rapel doz grubunun (Grup B), demografik, hematolojik özellikleri ve beslenme durumları Tablo I'de özetlendi.

Grup A'da Hepatit B aşılmasına karşı pozitif antikor yanıtı %71.4, negatif antikor yanıtı ise %28.6 oranında gerçekleşti. Rapel doz yapılan Grup B'de ise tüm olgularda pozitif antikor yanıtı gerçekleşti. Aşı programının başında, Hb ve Hct değerlerinde

Tablo II. Grupların inflamasyon göstergeleri				
Parametreler	GRUP A (n=21)		GRUP B (n=7)	p
	Grup A ₁ (n=15)	Grup A ₂ (n=6)		
IL-1 (pg/mL) Aşı öncesi	5.0 \pm 0.0	5.0 \pm 0.0	7.0 \pm 0.0	=0.933
IL-6 (pg/mL) Aşı öncesi	5.1 \pm 0.7	6.3 \pm 3.2	9.6 \pm 9.5	=0.145
TNF- α (pg/mL) Aşı öncesi	15.0 \pm 15.9	9.8 \pm 5.8	19.5 \pm 15.4	=0.456
CRP (mg/L) Aşı öncesi	6.0 \pm 4.7	6.5 \pm 5.5	41.2 \pm 39.2	=0.061
ESR (mm/h) Aşı öncesi	52.9 \pm 25.6	53.1 \pm 34.2	59.5 \pm 43.5	=0.899
IL-1 (pg/mL) Aşı sonrası	5.1 \pm 0.5	4.9 \pm 0.2	5.0 \pm 0.0	=0.442
IL-6 (pg/mL) Aşı sonrası	2.2 \pm 0.7	3.8 \pm 4.3	7.6 \pm 13.4	=0.241
TNF- α (pg/mL) Aşı sonrası	12.2 \pm 13.6	8.6 \pm 3.9	12.2 \pm 12.2	=0.811
CRP (mg/L) Aşı sonrası	9.8 \pm 7.9	20.8 \pm 27.2	18.9 \pm 23.9	=0.346
ESR (mm/h) Aşı sonrası	47 \pm 30	60 \pm 30	50 \pm 36	=0.709

Tablo III. Aşılama programı süresince saptanan infeksiyonlar			
Parametreler	GRUP A (n=21)		GRUP B (n=7)
	Grup A ₁ (n=15)	Grup A ₂ (n=6)	
Üriner sistem infeksiyonu	6	1	1
Periodontitis	3	1	1
AV graft infeksiyonu	-	1	-
Artritis	-	-	2

Grup A'da, Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir düşüklüğün dışında, beslenme durumu parametreleri arasında belirgin bir fark saptanmadı. Aşı programının tamamlanmasından sonra da aynı parametrelerde istatistiksel olarak yine anlamlı bir fark bulunmadı. Grup A1'deki hastaların yaş ortalaması Grup B'ye göre daha genç olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$) (Tablo I). Grupların aşılama öncesi titreleri, aşılama sonrası ilk ve son titreleri Şekil 1'de gösterildi.

Grupların infeksiyon/inflamasyon göstergeleri Tablo II'de özetlendi. Grup A1'de TNF- α yüksekliğinin dışında diğer inflamasyon göstergeleri, Grup A2 ile benzer iken, TNF- α Grup B'de daha yüksek saptandı. Çalışma süresince her üç grupta bulunan

hastaların çeşitli infeksiyonlar geçirdiği gözlemlendi. Ancak, en sık infeksiyonun Grup A1'de geliştiği saptandı. En sık üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) olmak üzere, çeşitli derecelerde periodontitis, artritis ve AV graft infeksiyonu olduğu bulundu. Gelişen infeksiyonların gruplara göre dağılımı Tablo III'te gösterildi.

Tartışma

HD hastaları, HBV infeksiyonu için yüksek risk grubunda olduklarından dolayı HBV ile karşılaşmadan önce aşılama önerilir. Sağlıklı toplumda üç doz IM uygulanan rekombinant hepatit B aşılarıyla infant, çocuk ve genç erişkinlerin %95-99'unda koruyucu antikor düzeyi (>10 mIU/mL) sağlanır. Ancak 40 yaşın üzerinde ve immünitesi baskılı kişiler-

de bağışıklanma oranı %70'ten daha düşüktür (9). Bundan dolayı bu popülasyonda daha iyi antikor yanıtı elde etmek için "CDC" 0, 1, 2 ve 6. aylarda olmak üzere çift doz (40 μ g/ml) intramüsküler aşı şemasını önermektedir (4). Çalışmamızda 4 kez 40 μ g/ml rekombinant hepatit B aşısını IM olarak uyguladığımız hastalarımızın %71.4'ünde pozitif antikor yanıtı elde ettik. Bu sonucumuz Anandh ve arkadaşları ile Peces ve arkadaşlarının (10,11) çalışmalarında elde ettikleri pozitif antikor yanıtı yüzdele ile uyumludur.

Grup A'yı pozitif ve negatif antikor yanıtı yönünden değerlendirdiğimizde; Grup A1'in ilk antikor titresi 73 mIU/mL, son antikor titresi 363 mIU/mL ve yaş ortalaması 38 \pm 13 yıl iken, Grup A2'nin ilk antikor titresi 3 mIU/mL, son antikor titresi ise 4.5 mIU/mL ve yaş ortalaması 48 \pm 7.0 yıldır. Daha iyi bir antikor yanıtı sağlanmasına yönelik yapılan çalışmalarda 40 yaşın altındaki bireylerin daha iyi antikor yanıtı oluşturduğu gözlenmiştir (11). Tablo I'de özetlediğimiz hastaların demografik özelliklerine bakıldığında, Grup B'yi oluşturan bireylerin ilk antikor titresi 71 mIU/mL, son antikor titresi 70,8 mIU/mL ve yaş ortalaması 55 \pm 16 olmasına karşılık antikor yanıtı pozitifdir. Bu sonuç yukarıdaki veriye ters görünmektedir. Ancak Grup B'deki hastalar daha önce aşılanıp yeteri kadar antikor yanıtı gelişen, ancak daha sonra üremiden kaynaklanan immünitadaki zayıflama, hastalık süreci, antikor titresinin yıllar içinde saptanabilen düzeylerin altına inmesi ve elbette ileri yaşın da katkısıyla antikor titresi düşen hastalardır. Dolayısıyla, bu hastalarda uygulanan rapel dozun meydana getirdiği anamnestik antikor cevabının, HBV'ye karşı seroproteksiyonun devam ettirilmesi için gerekli olabileceği düşünüldü (9,12,23).

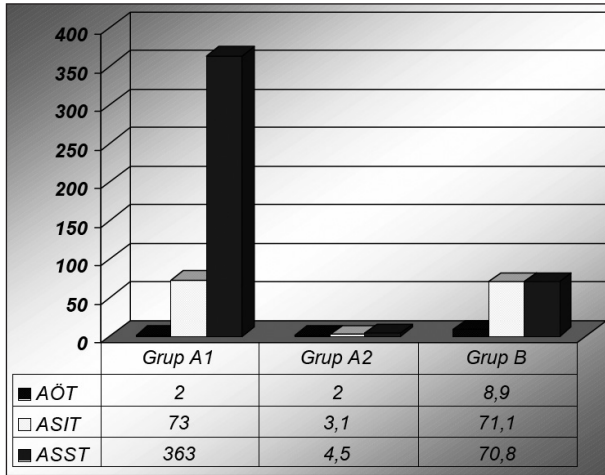
Antikor yanıtı üzerine kronik HD tedavi süresinin etkisi değerlendirildiğinde grupların HD tedavisi altında buldukları süreler (ay) bakımından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu bulgumuz Peces ve arkadaşlarının (11) saptadıkları sonuçla benzerdi. HD yeterliliği yönünden grupların NKF/DOQI kılavuzunda (13) öngörülen hedeflerde olduğu gözlemlendi. HD yeterliliğinin antikor yanıtı üzerine etkisi bakımından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak hastalarımızda hepatit B aşılması sonrası elde edilen pozitif antikor yanıtı, bu popülasyonda hepatit B aşılması sonrası beklenen değerin üzerinde bir sonuç elde edilmesinde,

HD yeterliliğinin katkısı olduğu söylenebilir. Bundan dolayı sonuçlarımız elde edilen antikor titrelerine göre HD yeterliliğinin antikor yanıtı üzerine etkisi konusunda çeşitli çalışmalarda bildirilen görüşlerden, Elwell ve arkadaşlarının bulgularıyla farklılık (14), Kovacic ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik (15) göstermektedir.

Grupları hematolojik parametreler yönünden karşılaştırdığımızda, antikor yanıtı negatif olan grubun bazal Hb/Hct değeri hedef Hb/Hct değerlerindedi. Antikor yanıtı pozitif olan grubun ise Hb/Hct değeri hedef Hb/Hct değerinin altında bulundu. Ancak aşılama programının sonunda hedef Hb/Hct değerlerine ulaşılmasıyla birlikte pozitif antikor titresinin %71.4 olarak, normalde beklenen oranın üzerinde gerçekleşmesinin, çalışmaya alınan hastaların tümünün rHuEPO tedavisi almasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu bulgumuz Hassan ve arkadaşları (16) ile Sennesael ve arkadaşlarının (17) bulgularıyla benzerlik gösterdi. Dolayısıyla rHuEPO tedavisinin HD hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmesi ve en önemlisi anemiyi düzeltmesinin yanında hepatit B aşısına antikor yanıtını artırma olasılığının olabileceği düşünüldü. Ancak bu konunun tartışılıp, net bir şekilde ortaya konulabilmesi için aşılama ama rHuEPO tedavisi almayan bir grup ile aşılama ve rHuEPO tedavisi alan bir grubu içeren prospektif bir klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepatit B aşısına karşı antikor yanıtı üzerine beslenme göstergelerinden serum albümin, kolesterol ve HCO₃ değerleri antikor yanıtı pozitif olan grubun, antikor yanıtı negatif olan grubun değerleriyle benzer olup, aralarında istatistiksel yönden farklılık olmadığı bulundu ($p>0.05$). Bu bulgumuz Fernandez ve arkadaşlarının (18) çalışmalarıyla farklılık göstermiştir. Antikor yanıtı pozitif olan grupta her ne kadar serum albümin değeri istenen düzeylerin altında bulunmuşsa da, antikor yanıtının meydana gelmesinde tek bir parametrenin belirleyici olmadığını düşünmek olası bir yaklaşımdır. Çünkü çalışma sonucunda elde edilen serokonversiyon oranına pozitif antikor yanıtı olan grubun diğer özelliklerinin [örneğin genç yaş (<40), HD yeterliliğinin iyi olması, biyouyumlu membran ve rHuEPO kullanımı gibi] katkı sağladığını düşünmekteyiz (19). Bununla beraber, elbette serum albümin değerinin daha yüksek düzeylerde olmasının pozitif antikor yanıtını artıracağını ifade etmek tutarlı bir yaklaşım olacaktır.

Hepatit B aşılama programı süresince antikor yanıtı pozitif olan grupta, 13 hastada akut infeksiyon



Şekil 1. Grupların antikor titreleri

AÖT : Aşı öncesi titre (mIU/mL)

ASİT: Aşı sonrası ilk titre (mIU/mL)

ASST: Aşı sonrası son titre (mIU/mL)

[ÜSİ (7), periodontitis (4), artrit (2)] gelişmesine karşılık, antikor yanıtı negatif olan grupta üç hastada akut infeksiyon [ÜSİ (1), periodontitis (1) ve AV graft infeksiyonu (1)] geliştiği saptandı. Aşılama programı süresince çalışmaya alınan tüm hastaların inflamasyon durumları göz önüne alındığında antikor yanıtı negatif olan grubun proinflamatuvar sitokinlerinin serum düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşılık antikor yanıtı pozitif olan grubun IL-1 β , IL-6 düzeyleri normal iken TNF- α düzeylerinde minimal bir yükselme saptandı. Bunun yanında inflamasyonun akut faz yanıtının önemli belirleyicilerinden olan CRP ve ESH değerleri ise antikor yanıtı negatif olan grupta, diğerine göre nispeten daha yüksek bulundu. Bununla beraber, proinflamatuvar sitokinler ile CRP ve ESH düzeylerinin antikor yanıtı üzerine etkisi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bundan dolayı hepatit B aşısına karşı gelişecek antikor yanıtının, proinflamatuvar sitokinlerden bağımsız olabileceği kanaatine varıldı. Bu görüşe bağlı olarak aşılama programı sırasında gelişen akut infeksiyonların antikor yanıtı üzerinde olumsuz etkisi olmayabileceği, proinflamatuvar sitokinlerle yükselmiş CRP ve ESH değerlerinin negatif antikor yanıtının göstergesi olmayabileceği düşüncesi varıldı.

HD hastalarında proinflamatuvar sitokinlerden bazılarının üretiminin artması (20) veya diğer bir kısmının klirensinin azalması (21) sonucu immüni-

tenin zayıflamasına (22) bağlı olarak mortalite riskinin artacağı ve bazı proinflamatuvar sitokinlerle birlikte immün parametrelerin iyileştirilmesinin ise sağkalımı düzelteceği bildirilmiştir (23). Proinflamatuvar sitokinlerin hastalarımızda çalışma süresince anlamlı yükselme göstermemesinin nedeni çalışmaya dahil edilen tüm hastaların rHuEPO tedavisi almalarına bağlı olarak rHuEPO'nun immünolojik aktivasyonu sonucu inflamatuvar olayların azalması (24) ve bunun yanında tüm hastalarda biyoyumlu diyaliz kullanılması olabilir. Tüm verilerden hareketle düzenli kronik HD programına alınan SDBH'lı hastaların hepatit B aşısına karşı antikor yanıtını pozitif yönde etkileyen faktörlerin genç yaş (<40), hemodiyaliz yeterliliği, biyoyumlu membran kullanımı, serum albümin değerinin en azından 3.5-4 g/dL arasında veya üzerinde olması ile rHuEPO kullanımı olduğu kuvvetli olasılıkla söylenebilir.

Sonuç olarak, hepatit B infeksiyonu için yüksek risk grubunda bulunan HD hastalarının, HD tedavisine başlarken HBV serolojik göstergelerine bakılmalı, HBsAg (-), antiHBs (-) olan hastalar aşılanmalı ve antiHBs antikor titresi düşen hastalarda da anamnestik yanıtı oluşturmak için rapel doz aşı uygulanmalıdır. Bu süre zarfında gelişen akut infeksiyonların ve inflamasyonun antikor yanıtını negatif yönde etkileyebileceği ve akut faz yanıt göstergelerinin, negatif antikor yanıtının bir göstergesi olmayabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında hepatit B aşısına karşı yeterli pozitif antikor yanıtı geliştirmeleri için hastaların immünitelerini deprese edebilecek faktörlerin uzaklaştırılması için çaba sarf edilmelidir.

Kaynaklar

1. Neto MC, Draibe SA, Silva AEB, et al. Incidence of 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: 240-246.
2. Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 456-461
3. Jadoul M, Van Y Persele de Strihou C. Viral hepatitis in dialysis patients. *Trends Exp Clin Med* 1993; 4: 36-40.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Consultant Meeting to Update Recommendations for the Prevention and Control of Bloodborne and Other Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. Atlanta, Georgia 1999 *MMWR* 2001; 50(RR05):1-43
5. Köhler H. Hepatitis B immunization in dialysis patients - is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1719-1720
6. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, et al. Report on management of renal failure in Europe XXII,1991. *Nephrol Dial*

- Transplant 1992; 7(suppl 2):7-14
7. Hemodiyaliz hastalarında hepatit serolojisi. Türkiye 2002 Yıllı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Art Ofset, İstanbul, 2003 Sayfa:14.
 8. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Karakter Color A.Ş. Ankara 2003, p 15
 9. Tekeli E. Hepatit B aşısı ve hepatit B'den korunma. Viral hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 2003,179-182
 10. Anandh U, Thomas PP, Shastry JC, Jacob CK. A randomised controlled trial of intradermal hepatitis B vaccination and augmentation of response with erythropoietin. J Assoc Physicians India 2000; 48(11):1061-3.
 11. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urrea JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;29(2):239-45.
 12. Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. Am J Kidney Dis 2003; 42(6):1193-9.
 13. NKF/DOQI. Guidelines for hemodialysis adequacy. II. Hemodialysis dose guideline 4: minimum delivered dose of hemodialysis (adults evidence, children opinion) 29/02/2004
 14. Elwell RJ, Neumann M, Bailie GR. Factors associated with long-term antibody production induced by hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis: a retrospective cohort study. Pharmacotherapy 2003;23(12):1558-63.
 15. Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient haemodialysis improves the response to hepatitis B virus vaccination. Intervirology 2002;45(3):172-6
 16. Hassan K, Shternberg L, Alhaj M, Giron R, Reshef R, Barak M, Kristal B. The effect of erythropoietin therapy and hemoglobin levels on the immune response to Engerix-B vaccination in chronic kidney disease. Ren Fail 2003;25(3):471-8.
 17. Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. Kidney Int 1991;40(1):121-8.
 18. 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(8):1559-63.
 19. Vlassopoulos D. Recombinant hepatitis B vaccination in renal failure patients. Curr Pharm Biotechnol 2003;4(2):141-51.
 20. Girdt M, Kohler H, Schiedhelm-Weick E, Schlaak JF, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1995;47(2):559-65.
 21. Yılmaz E, Kara IH, Sarı Y. Are Polysulfone Dialysers Stimulating Cytokines in Hemodialysed Patients With Hepatitis C? Dialysis & Transplant 2001; 5: 288-298.
 22. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. Kidney International 1998; 54(1):236
 23. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. Postgrad Med J 2002;78(923):538-40.
 24. Bryl E, Mysliwska J, Debska-Slizien A, et al. The influence of recombinant human erythropoietin on tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 production by whole blood cell cultures in hemodialysis patients. Artif Organs 1998;22(3): 177-81.