

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT- B AŞI UYGULAMASI VE İMMÜN CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

HEPATİTİS-B VACCINATION AND DETERMINATION OF IMMUN RESPONSE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Zübeyde GÜNDÜZ, Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL, Dr. Türkan PATIROĞLU,
Dr. Cengiz UT AŞ, Dr. Hüseyin KILIÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik ve Dahiliye Nefroloji Bilim Dalları, Pediatrik immünoloji Bilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Hepatit-B virus (HBV) infeksiyonu re güler hemodiyaliz tedavisinin (RHT) hala önemli infeksiyöz komplikasyonlarından biri olup; kronik hemodiyaliz hastalarında standart HBV aşısına karşı serokonversiyon oranı düşüktür. Bu hastalarda serokonversiyon oranı düşüklüğüne yol açan immün defektin tipi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada yaşları 12-60 yıl arasında olan 6'ı kadın, 9'u erkek 15 kronik hemodiyaliz hastasına 0,1,2 ve 6. aylarda 40 µg rekombinant HBV aşısı yapılarak oluşan anti-HBs cevabı ile T lenfositlerin sayısı ve fonksiyonları ile major hislokompatibilite antijenleri arasındaki ilişki araştırıldı. Anti-HBs litreleri, T lenfosit subgrupları ve total IgG düzeyleri aşılama ile eş zamanlı olarak belirlenirken; lenfosit stimülasyon indeksleri ve HLA-Klas I ve II antijenleri 12. ayda değerlendirildi. İlk aşığı takiben 1, 2, 6 ve 12. aylarda serokonversiyon (Anti-HBs >10mIU/ml) oranları sırasıyla %20, %67, %64 ve %63.7 olup; kadınlarda serokonversiyon oranları daha yüksek idi. Hastaların bazal T hücre subgrup sayıları kontrollerin değerlerinden farklı değildi (p>0.05). ikinci aydaki T4IT8 oranı bazal değerlerden, 6. ve 12. aydaki CD8 değerleri 1. ve 2. aydaki değerlerden ve 12. aydaki CD4 değerleri 2. aydaki değerlerden düşük bulundu (p<0.05). Seropozitif ve seronegatif hastaların immün parametreleri arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). Cevapsız olan iki hastanın lenfosit stimülasyon indeksleri düşük bulunurken; cevapsız hastaların hepsinde HLA-A₂, üçünde HLA-DR₂ tesbit edildi. Sonuç olarak kronik hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına karşı oluşan düşük immün cevaplan birden fazla immün defektin sorumlu olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler : Hepatit-B aşılması, Hemodiyaliz, T lenfosit

SUMMARY

Hepatitis-B is stili a problem in dialysis units and the number of nonresponders to hepatitis-B vaccination is relatively high in patients on regular hemodialysis treatment. The reason for low seroconversion rates in hemodialyzed patients is poorly understood. Fifteen dialysis patients; 6 females, 9 males aged between 12 to 60 years underwent the following schedule of vaccination: a 40 µg dose of recombinant vaccine (Gen Hevac B Pasteur) at 0, 1, 2 and 6 months. The T lymphocyte subsets and stimulation indices, total IgG levels and major HLA-Class I and II antigens were evaluated, for the changes of immune response at 1st, 2nd, 6th and 12th months. The seroconversion (Anti-HBs >10mIU/L) was 20%, 67%, 64% and 63.7% at the 1st, 2nd, 6th and 12th months respectively. There was no statistically significant difference between the basal values of T lymphocyte subsets of the patients and the control group (p>0.05). T4IT8 ratio at 2nd month, CD8 levels at 6th and 12th months, CD4 levels at 12nd month were lower when compared with the basal values for T4IT8 ratio, the levels at 1st and 2nd months for CD8, and the levels at 2nd month for CD4 (p 0.05 and p<0.05). The difference between the immune parameters of the nonresponders and responders were not statistically significant (p>0.05). The lymphocyte stimulation indices of two nonresponder patients were low,. In addition, all nonresponder patients had HLA-Ai and three of them had HLA-DR₂. In conclusion, we have shown that low seroconversion rates to HBV vaccine in hemodialyzed patients can be associated with several immune defects.

Key Words: Hepatitis-B vaccination, Hemodialysis, T Lymphocyte

GİRİŞ

Regüler hemodiyaliz tedavisinin (RHT) başladığı 1960'lı yıllardan bu yana kronik üremik hastalarda hepatit-B virus (HBV) enfeksiyonu bu tedavinin önemli enfeksiyöz komplikasyonlarından biri haline gelmiştir (1). Sağlıklı kişilerden farklı olarak RHT programında olan kronik üremik hastalarda HBV genellikle hafif asemptomatik bir enfeksiyon oluşturur. Bu hastaların büyük bir kısmı kronik taşıyıcı olup (1-3); yüksek infektivite gösterdiklerinden bulduktan tedavi merkezinde enfeksiyon kaynağı olmaktadır (3,4). RHT programında olan hastalardaki yüksek taşıyıcılık oranı muhtemelen T hücre orijinli bir immün cevap bozukluğuna bağlanmaktadır (5). Bu hastalarda aşılama hepatit-B'ye (HB) karşı tek koruyucu yöntem olmakla birlikte standart HBV aşısı dozlarında serokonversiyon oranı düşüktür (2,4,6-8). Bu nedenle RHT'deki hastalar için çok çeşitli aşılama şemaları önerilmekle birlikte ortak görüş elde edilememiştir. Bu çalışmada RHT programında olan kronik üremik hastalarda yüksek doz (40 µg) rekombinant HBV aşısına anti-HBs cevabı değerlendirildi ve serokonversiyon yetersizliğinin T hücrelerin sayısı ve fonksiyonları ve histokompatibilite antijenleri ile ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve aşılama şeması: Yaşları 12-60 yıl (ort 30.47±15.62 yıl) ve HBV'un viral belirleyicilerinden HBsAg, Anti-HBs ve Anti-Hbc negatif olan 6'ı kadın 9'u erkek 15 kronik hemodiyaliz hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların diyalize girme süreleri 4-34 ay (ort 11.47±9.04 ay) olup; iki hastaya haftada bir, 9 hastaya haftada iki, 4 hastaya haftada üç kez membran yüzey alanı 1.2 m² olan kuprofan hemodiyalizler kullanılarak RHT uygulanmakta idi (**Tablo 1**). Kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisi 4 hastada kronik glomerulonefrit, 4 hastada kronik pyelonefrit, iki hastada tübulo-interstisyel nefropati, bir hastada hızlı seyirli glomerulonefrit, bir hastada polikistik böbrek hastalığı, bir hastada hipertansiyon, bir hastada Alport sendromu olup; bir hastada etyoloji belirlenemedi (**Tablo 2**). Hastalara 0, 1, 2 ve 6. aylarda 40µg rekombinant HBV aşısı (Gen Hevac B Pasteur) her iki deltoid kası bölgesinden eşit miktarlarda olacak şekilde derin intramusküler olarak yapıldı. Aşılama sırasında hiçbir hastada aşuya ait önemli bir yan etki gözlenmedi.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Yaş	: 12-60 (ort 30.47±15.62) yü
Kadın / Erkek	: 6/9
Diyaliz süresi	: 4-34 (ort 11.47 ±9.04) ay
Diyaliz sıklığı	: 2 hasta haftada bir, 9 hasta haftada iki, 4 hasta haftada üç
Diyaliz seansı süresi	: 4 saat
Diyalizat	: Asetatlı
Diyaliz membranı	: Kuprofan
Membran yüzey alanı	: 1.2 m ²
Kan akım hızı	: 200 ml/dk
Diyalizat akım hızı	: 500 ml/dk

Tablo 2: Hastaların primer böbrek hastalıkları

Hastalık	n
Kronik glomerulonefrit	4
Kronik pyelonefrit	4
Tübulo-interstisyel nefropati	2
Hızlı seyirli glomerulonefrit	1
Polikistik böbrek hastalığı	1
Hipertansiyon	1
Alport Sendromu	1
Etyolojisi belirlenemeyen	1
Toplam	15

Serolojik ve immünojenik testler: Serolojik ve immünojenik testler için kan örnekleri aşılama ile eş zamanlı olarak diyaliz öncesi A-V fistülden diyaliz veninden alındı. Anti-HBs tayini ve total IgG ölçümü için düz kan, T hücre subgrupları ve lenfosit uyan testi için heparinli kan, beyaz küre ve lenfosit sayımı için EDTA'lı kan ve doku grupları için asit-sitrat-dextrozu kan örnekleri alındı.

Anti-HBs tayımları ilk aşımı takiben 1, 2, 6 ve 12. aylarda IMx AUSAB kullanılarak (Abbott Laboratuvarları) mikropartikül enzim immünoassay yöntemi ile yapıldı ve 10 mIU/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Beyaz küre (BK), lenfosit, CD3, CD4, CD8 ve total IgG tayımları aşılamayla eş zamanlı olarak 0, 1, 2 ve 6. aylar ile 12. ayda yapıldı. CD3, CD4, CD8 düzeyleri monoklonal antikor tekniği ile (Becton Dickinson) direkt immün flöresan ile boyanarak işaretli ve işaretli hücreler immün flöresan mikroskopta sayılarak belirlendi. IgG düzeyleri ise radial immüno-diffüzyon metodu kullanılarak semikantitatif olarak ölçüldü. Lenfosit stimülasyon testi 12. ayda mitojen olarak fitohemaglutinin kullanılarak yapıldı.

Klas I ve II doku antijenleri mikrositotoksitesite yön-

temi (Terasaki Third HLA (72) Lot # 6 T3-72 ve Terasaki DR (72) Lot # 18A DR72X, Kittridge St) ile çalışıldı.

Bulgular 16 sağlıklı kişiden alınan CD3, CD4, CD8 ve total IgG düzeyleri ile 8 sağlıklı kişiden yapılan lenfosit stimülasyon testi sonuçları ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney U ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

BULGULAR

İlk aşından itibaren 1. ayda % 20, 2. ayda % 67, 6. ayda %64 ve 12. ayda %64 oranında seropozitiflik tespit edildi. 1., 2. ve 12. aylarda serokonversiyon oranı kadınlarda daha yüksekti. Anti- HBs titrelerinin geometrik ortalaması (TGO) aylara göre sırasıyla 37.33 mIU/ml, 85.49mIU/ml, 137.41 mIU/ml ve 225.82 mIU/ml idi (**Tablo 3**).

Hastaların aylara göre immün parametreleri karşılaştırıldığında yalnızca 6. aydaki CD8 değerleri 1. ve 2. aydaki değerlere göre, 12. aydaki CD4 2. aydaki değerlere göre, 2. aydaki T4/T8 oranı bazal ve 6. aydaki değerlere göre ve 12. aydaki CD8 düzeyi 1. ve 2. aydaki değerlere göre istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunun ve kontrol grubunun immün parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 4**).

İkinci, 6. ve 12. ayda serokonversiyon gösteren ve göstermeyen hastaların immün parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 5**).

Hastaların tek tek immün parametreleri gözden geçirildiğinde ise seronegatif olan 4 hastanın birinde tüm immün parametreler normal sınırlarda idi. Hiç serokonversiyon göstermeyen 2 ve 5 No'lu hastaların len-

Tablo 3: Hepatit-B aşılama sırasında aylara göre gözlenen serokonversiyon oranları

Aylar	Serokonversiyon gösteren hastalar						Anti-HBs titreleri (mIU/ml)	
	n	%	Kadın		Erkek		TOG	Sınırlar
			n	%	n	%		
1	3/15	20	2/6	33.3	1/9	11.1	37.33	10.7-81
2	10/15	67	5/6	83.3	5/9	55.5	85.49	34.8 - 266.8
6	9/14	64	4/6	66.6	5/8	62.5	137.41	14 - 874.8
12	7/11	63.7	4/5	80	3/6	50	225.82	19.2->1000

TOG: Titrelerin geometrik ortalaması

>

Tablo 4: Aşılama şeması ile eş zamanlı olarak belirlenen beyaz küre, total lenfosit, CD3, CD4, CD8, blastik transformasyon ve total IgG düzeyleri (X± SD)

Aylar	Beyaz küre (H/mm ³)	Total lenfosit (H/mm ³)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	T4/T8	St	Total IgG (mg/dl)
0	5753.85 + 1824.65	1792.54 + 562.85	61.53 ± 8.87	38.60 ± 7.55	26.60 ± 9.01	1.61+ 0.61	Bakılmadı	1515.60+ 507.98
1	6361.54 ± 2298.38	1506.31 ± 459.56	62.86 ± 6.26	37.86 + 12.72	32.21 ± 15.32	1.51 ± 0.98	Bakılmadı	1481.50 ± 625.10
2	5950.00 ± 1532.97	1539.73 ± 337.33	62.29 ± 12.61	33.79 ± 14.34	30.67 + 15.20	1.20+a 0.56	Bakılmadı	1574.33 + 932.84
6	5638.46 ± 1566.07	1544.62 + 298.29	61.46 ± 9.84	32.62 + 12.67	22.46 +b 8.71	1.77 + 1.37	Bakılmadı	1504.27 + 861.65
12	6700.00+e 2368.12	1667.55 ± 403.19	59.60 ± 4.72	29.70 ±c 7.44	18.90 +d 4.65	1.66 ± 0.54	16.81 ± 6.75	1600.64 ± 847.40
Kontrol	Bakılmadı	Bakılmadı	64.69 ± 8.06	41.31 ± 6.36	27.31 ± 27.31	1.64 ± 0.47	14.80 ± 3.92	1371.06 ± 472.77

a Bazal ve 6. aydaki değerlere göre $p<0.05$, b 1. aydaki değerlere göre $p<0.05$, 2. aydaki değerlere göre $p=0.057$
c 2. aydaki değerlere göre $p<0.05$, d 1. ve 2. aydaki değerlere göre $p<0.05$, e 2. aydaki değerlere göre $p<0.05$

H: Hücre, Sİ: Stimülasyon indeksi

Tablo 5: Serokonversiyon gösteren ve göstermeyen hastaların beyaz küre, total lenfosit, CD3, CD4, CD8, blastik transformasyon ve total IgG düzeyleri (X± SD)

	Aylar	Beyaz küre (H / mm3)	Tot lenfosit (H / mm3)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	T4/T8	SI	Total IgG (mg/dl)
*									
Serokonversiyon gösteren hastalar									
	2	5416.67 ± 1374.65	1762.00 ± 317.35	57.89 ± 13.37	26.33 i 9.27	24.13 i 9.52	1.22 i 0.56	Bakılmadı	1680.86 i 1181.84
	6	5737.50 i 1710.42	1688.50 i 254.46	65.25 ± 7.63	34.00 i 11.94	23.00 i 9.90	1.96 i 3.15	Bakılmadı	1535.25 i 1118.10
	12	5560.43 i 2104.40	1747.43 ± 417.26	58.67 ± 4.63	30.83 i 9.20	19.83 i 5.67	1.65 i 0.58	18.52 i 10.76	1717.71 i 941.24
Serokonversiyon göstermeyen hastalar									
	2	5690.00 ± 1092.43	1299.60 ± 218.97	70.20 ± 6.14	47.20 i 12.11	43.75 i 17.13	1.16 i 0.64	Bakılmadı	1425.20 i 500.25
	6	5480.00 ± 1478.85	1294.40 ± 180.24	59.00 i 14.83	30.40 i 14.91	21.60 i 7.40	1.38 i 0.50	Bakılmadı	1588.00 i 321.75
	12	7375.00 ± 3889.62	1477.75 ± 385.42	62.00 + 5.16	28.00 + 4.32	17.50 i 2.65	1.66 i 0.54	12.95 i 6.52	1395.75 i 730.59
Kontrol									
		Bakılmadı	Bakılmadı 8.06	64.69 i 6.36	41.31i 7.76	27.31 i 0.47	1.64i 3.92	14.80 i 472.77	1371.06 i

H: Hücre, Tot lenfosit: Total Lenfosit, SI: Stimülasyon indeksi

fosit sitümlasyon indeksleri (sırasıyla 8.3 ve 6.4) düşüktü. Altıncı ayda zayıf bir seropozitiflik gösterip, daha sonra yeterli anti-HBs cevabı olmayan 6 No'lu hastanın T hücreleri sayısal ve fonksiyonel olarak normal bulunurken total IgG düzeyleri tüm çalışma boyunca düşük kalmıştır (**Tablo 6**).

Seropozitiflik elde edilemeyen hastaların major histokompatibilite antijenlerine bakıldığında dört hastanın hepsinde A₂ ve üçünde DR₂ antijenleri tesbit edildi. Serokonversiyon gösteren 9 hastanın üçünde (%33) A₂ ve yine üçünde (%33) DR₂ antijenleri vardı (**Tablo 7**).

TARTIŞMA

Diyalize bağlı olarak gelişen hepatit-B kronik hemodiyaliz tedavisinin en sık görülen infeksiyöz komplikasyonlarında biri olup; insidansı hemodiyaliz hastalarında %4-16, hemodiyaliz ünitesi çalışanlarında %3-15 arasında değişmektedir. RHT'deki hastalarda HBV belirleyicilerinin oranı ise 1. yılda %36.6 iken 10. yılda %69.2'e kadar yükselmektedir (7). Buna karşılık 1970'li yılların sonlarında uygulamaya konulan HBV aşısı ile kronik hemodiyaliz hastalarında HB insidan-

sının azalacağı düşünülmüş; ancak bu hastalarda serokonversiyon oranının (%32-80) ve ortalama antikör titrlerinin sağlıklı kişilerden düşük olduğu görülmüştür (6,7,9). Bu nedenle bu hastalarda HBV aşısı uygulaması çok değişik dozlar ve şemalarda yapılmıştır (1,8,10-16).

RHT'deki hastalarda gözlenen düşük immün cevabın nedeni tam olarak anlaşılammıştır. HBV aşısına immün cevabı etkileyen faktörler aşılama ve konağa ait faktörler olarak sınıflandırılmaktadır. Aşılama ait faktörler aşının hazırlanması ve saklanması, inokülasyonun yeri, doz ve şemayla ilgili faktörlerdir. Konağa ait faktörler ise genetik (cinsiyet ve HLA tipi), fiziksel özellikler (obezite), hayat alışkanlıkları (sigara içme) ve immunokompetans (T hücre subgrupları) olarak bildirilmektedir (7).

HBV aşısına immün cevapta cinsiyet önemli bir faktör gibi görünmektedir. Kadınlarda serokonversiyonun düşük olduğunu bildiren yayınlar (17) olmakla birlikte yüksek olduğunu bildiren yayınların sayısı daha fazladır (10,18,19). Bizim hastalarımızda da kadınlarda serokonversiyon oranı erkeklere göre daha yüksek bulundu. Kadınlardaki daha yüksek olan immün cevap genetik nedenlere bağlanmakla birlikte, bir

Tablo 6: Hastaların Anti-HBs,beyaz küre, lenfosit, CD3, CD4,CD8, T4 / T8, Blastik transformasyon ve total IgG düzeyleri

Hasta No	Yaş	Cins	Anti HBs (mIU/ml)		BK (H/mm ³)	Tot Lenfosit (H/mm ³)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	T4 / T8	SI	Total IgG (mg/dl)
			2. ay	6. ay								
1	16	K	114.7	159	4800	2496	71	36	26	1.38	13.8	1380
2	41	K	Negatif	Negatif	4800	1040	56	28	15	1.87	8.3	1680
3	22	E	Negatif	8	5900	2596	52	45	30	1.50	18.9	1560
4	60	E	Negatif	Negatif	7100	1136	39	40	21	1.90	21.7	1930
5	20	E	Negatif	Negatif	7800	1872	57	20	29	0.69	6.4	1320
6	12	E	7.9	14	3800	1682	63	42	14	3.00	18.2	695
7	23	E	129.9	70	7600	2128	54	37	23	1.61	15.8	1320
8	45	K	45	43	6800	1360	64	32	36	0.89	9.8	1200
9	45	K	34.8	Negatif	5500	1870	67	46	47	0.98	20.1	2500
10	20	K	266.8	500	3300	1254	68	42	28	1.5	10.4	989
11	16	E	117.2	39	5100	1632	68	44	27	1.63	18.5	1740
12	16	E	91	874.8	9000	2493	66	41	32	1.28	11.7	1150
13	47	E	59.6	Bakılmadı	10200	2244	60	34	13	2.6	44.9	1150
14	22	K	112.8	742	4200	2016	64	46	34	1.35	Bakılmadı	1620
15	24	E	46.7	206	8000	1872	74	46	24	1.92	Bakılmadı	2500

SI : Stimülasyon İndeksi

Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların klas-I ve klas-II doku antijenleri

Hasta No	İmmün Durum	Klas-I Doku Antijenleri	Klas-II Doku Antijenleri
1	Seropozitif	A ₁₁ A ₂₉ B ₇ BW ₆	DR ₂ DR ₅₁ DQ ₄
2	Seronegatif	A ₂ A ₁₁ B ₁₇ BW ₄ BW ₆	DR ₂ DR ₄ DR ₅₁ DR ₅₃ DQ ₁ DQ ₃
3	Seronegatif	A ₂ B ₅ B ₂₁ BW ₄ CW ₆	DR ₂ DR ₅₁ DQ ₁
4	Seropozitif	A ₂ A ₁₀ B ₅ B ₁₆ BW ₄	DR ₅ DR ₆ DR ₅₂ DQ ₁ DQ ₃
5	Seronegatif	A ₂ B ₅ B ₁₂ BW ₄ CW ₅	DR ₁ DR ₆ DRW ₅₂ DQ ₁
6	Seronegatif	A ₂ A ₃ B ₇ B ₃₈ BW ₄ BW ₆ CW ₇	DR ₂ DR ₆ DR ₅₂ DQ ₁
7	Seropozitif	A ₂₃ A ₁ B ₅ B ₂₁ CW ₄ +W ₆ BW ₄ BW ₆	DR ₃ DR ₄ DR ₅₂ DQ ₁ DQ ₂
8	Seropozitif	A ₂₄ A ₂₈ B ₇ B ₅₁ B ₄₀ BW ₄ BW ₆	DR ₅ DR ₅₂ DQ ₃ DQ ₇
9	Seropozitif (Zayıf)	A ₁ A ₃ B ₁₄ B ₃₅ BW ₆	DR ₂ DR ₅ DR ₅₁ DR ₅₂ DQ ₁ DQ ₃
10	Seropozitif	A ₂ A ₃ B ₃₅ BW ₆	DR ₄ DR ₅ DR ₅₂ DR ₅₃ DQ ₃ DQ ₄
11	Seropozitif	A ₁ B ₁₆ BW ₄ BW ₆	DR ₁₁ DR ₅₂ DQ ₃ DQ ₇
12	Seropozitif	A ₁ B ₅ B ₇ BW ₄ BW ₆	DR ₂ DR ₅ DR ₅₂ DQ ₁ DQ ₃
13	Seropozitif	A ₂₄ A ₂₈ B ₅₁ B ₄₀ BW ₄ BW ₆	DR ₅ DR ₅₂ DQ ₃ DQ ₇
14	Seropozitif	Bakılmadı	Bakılmadı
15	Seropozitif	Bakılmadı	Bakılmadı

çalışmada immün cevaptaki cinsiyet farkının ortalama vücut ağırlığı arasındaki farktan kaynaklandığı öne sürülmüştür (19). RHT'deki hastalarda HBV aşısına immün cevapta yaş da önemli bir faktör olarak rol oynar. HBV aşısına antikor cevabı yaşla ters orantılı olup; 30 yaşın altında serokonversiyon oranı % 86 iken, 70 yaş üzerinde %32'dir (18).

Genetik faktörlerden biri olan HLA tipinin de aşırı

olan immün cevapta rolü olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada HBV aşısına cevabı olmayan hastalarda HLA-A₁, B₈ ve DR₃'ün daha sık bulunduğu gösterilmiştir (20). Bizim çalışma grubumuzda serokonversiyon göstermeyen dört hastanın hepsinde HLA-A₂ ve üçünde HLA-DR2 tesbit edilmekle birlikte serokonversiyon gösteren hastalarda bu antijenlerin oranı sadece % 33 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte

hasta sayımızın az olması nedeniyle bu bulgunun önemi tam belirlenememiştir.

HBV aşısına immün cevabı etkileyen immün defektin tipi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların birinde monosit fonksiyonlarında bozukluk olduğu ve işaretlenmiş eritrositlerin makrofaj Fcy - reseptörle ilişkili klirensinin azaldığı gösterilmiştir (21). İmmün modulasyonda rol oynayan solubl faktörlerin rolü de araştırılmış, cevapsız hastalarda interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinin arttığı ve IL-2 düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir (22-24).

T hücre subgruplarının sayısal eksikliğinden de bahsedilmekte olup; Fanelli ve ark (25) cevapsız hastalarda CD4 oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Sennesael ve ark (5) ise cevapsız grupta helper hücreleri daha düşük, süpressör hücreleri daha yüksek bulunmuşlardır. Hastaların primer böbrek hastalıkları nedeniyle daha önce aldıkları immünsüpressif tedavi de aşya immün cevabı etkileyebilmektedir (26).

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle RHT programında olan hastalarda HBV aşısına karşı geliştirilen immün cevabın sağlıklı kontrollere oranla daha kısa sürdüğü bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda T hücre subgrupları anti-HBs cevabı ile eş zamanlı olarak değerlendirilip anti HBs titreleri negatifleşen hastalarda araya giren bir immün süpresyon durumunun varlığı araştırıldı. Ancak çalışma süresince hastalarımızda kesin bir immün defekt gösterilemedi. Bununla birlikte cevapsız olan üç hastada bir immün defekte işaret eden bulgular elde edildi. Hiç serokonversiyon göstermeyen 2 ve 5 No'lu hastaların lenfosit stimülasyon indeksleri diğer hastalara ve sağlıklı kontrollere göre düşük bulundu. Bu bulgu bu hastaların T hücrelerinin fonksiyonel olarak defektif olduğunu düşündürdü. Yeterli anti-HBs cevabı göstermeyen 6 No'lu hastanın T hücreleri sayısal ve fonksiyonel olarak normal olmasına karşın total IgG düzeyleri tüm çalışma boyunca düşük kaldı. Bu bulgu ise 6 No'lu hastada B hücre diferansiyasyonunu uyaran T₄ hücrelerin sayısal eksikliği olabileceğini düşündürdü. Yeterli anti-HBs cevabı göstermeyen 3 No'lu hastada ise herhangi bir immün defekt tesbit edilemedi.

RHT'deki hastalarda immün cevabın düşük olması nedeniyle bazı immün güçlendirici ve immünomodülatör maddelerin aşı ile birlikte verilmesi gündeme gelmiştir. IL-1 yapımını uyarar taurin, IL-1 gibi aktivitesi olan parotin ve lityum tuzları gibi immün sistemi aktive edici maddeler hayvan deneylerinde denetlenmektedir (7). İnsanlarda aşya ile birlikte verilen bazı immünmo-

dülatör ve timostimülan ilaçlardan olumlu sonuç alındığı bildirilmektedir. Quiroga ve ark (27) RHT'deki hastalarda HBV aşısına adjuvant olarak rekombinant γ interferon verilmesi ile serokonversiyon oranının %88'e çıktığını ve antikor titrelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Timostimülan olarak T hücre maturasyonunu uyaran timopentinin de cevapsız hastalarda aşya immün cevabı arttırdığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (2, 28, 29). Tüm bu uygulamaların maliyetinin yüksek olması nedeniyle hastaların HBV'a maruz kalmasını önleyecek uzun süreli infeksiyon kontrol yöntemlerinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak; kronik hemodiyaliz hastalarındaki HBV aşısına karşı oluşan düşük serokonversiyon oranından tek bir immün bozukluk değil birden fazla immün bozukluğun sorumlu olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Ono K, Kashiwagi S. Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 47-51.
2. Donati D, Gastaldi L. Controlled trial of thymopentine in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1988;50:133-136.
3. Van Geelen JA, Schalm SW, de Visser EM, Heijtkink RA. Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1987; 45:216-218.
4. Carletti P, Bibiano L, Baggi R, et al. HBV infection in hemodialysis patients: monitoring and prevention. *Nephron* 1992; 61:269-270.
5. Senneseal JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1990; 40:121-128.
6. Allegra V, Vasile A, Maschio M, Mengozzi G. Immune response after vaccination with recombinant hepatitis surface antigen in maintenance hemodialysis patients and healthy controls. *Nephron* 1992; 61:339-340.
7. Rapisetta M. Hepatitis B vaccination in dialysis centers: Advantages and limits. *Nephron* 1992; 61:284-286.
8. Bruguera M, Cremades M, Rodicio JL, et al. Immunogenicity of a yeast-driven hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Med* 87 (Suppl 3A):1989; S30-32.
9. Dentico P, Volpe A, Buongiorno R, et al. Immunogenicity and efficacy of anti-hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 61: 324-325.
10. Bruguera M, Cremades M, Mayor A, Sanchez Tapias JM, Rodes J. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Postgraduate Medical Journal* 1987; 63 (Suppl 2):155-158.
11. Marangi AL, Giordone R, Montanora A, et al. A successful two step integrated protocol of anti-HB V vaccination in chronic uremia. *Nephron* 1992; 61: 331-332.

12. Docci D, Cippoloni PA, Baldrati L, Capponcini C, Turci F, Feletti C. Immune response to a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*, 1990; 13: 451-453.
13. Docci D, Cippoloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: A two-year follow up. *Nephron* 1992; 61:352-353.
14. Bergia R, Pellerey M, Berto I, et al. Hepatitis B vaccine in uremic patients: comparison between recombinant and plasma-derived vaccine. *Nephron* 1992; 61:328.
15. Bruguera M, Rodicia JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl):S47-49.
16. Fujiyama S, Yoshida K, Sato T, Shimadad H, Deguchi T. Immunogenicity and safety of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients, *Hepato-gastroentero* 1990; 137 (Suppl H):140-144.
17. Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, et al. Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. *Nephron* 1992;61:266-268.
18. Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP. Seroreponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers, Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1988; 127:772-782.
19. Vagelli G, Calabrese G, Mazzotta A, Pratesi G, Gonella M. More about response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1988; 49:171.
20. Pol S, Legendre C, Mattlinger B, Berthelot P, Kreis H. Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in hemodialyzed patients. *J Hepatol* 1990; 11:385-387.
21. Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fcγ receptors in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1990; 322:717-722.
22. Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Büschenfelde KH, Köhler H. Low-dose interleukin 2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; 7:15-17.
23. Dumann H, Meuer SC, Meyer zum Büschenfelde KH, Köhler H. Hepatitis B vaccination and interleukin-2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;38:1164-1168.
24. Walz G, Kunzenddorf U, Haller H, et al. Factors influencing the response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 51:474-477.
25. Fanelli V, Sanna G, Solinas A. Expectation of impaired response to recombinant hepatitis B vaccination. *Nephron* 1992; 61:293-295.
26. Drachman R, Isacsohn M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:372-374.
27. Quiriga JA, Castillo I, Porres JC, et al. Recombinant *f* interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology* 1990; 12:661-663.
28. Meloppioni M, Baldassari M, Saldini S, Radicioni R, Pannichi M. Use of immunomodulators (Thymopentine) in hepatitis B vaccine in elderly patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 1992; 61:358-359.
29. Ervo R, Faletti M, Magni S, Cavatorta S. Evaluation of treatments for the vaccination against hepatitis B + Thymopentine. *Nephron* 1992; 61: 371-372.