

HEMODİYALİZ HASTALARINDA DEĞİŞİK İKİ DOZ REKOMBİNANT HEPATİT B AŞISI UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

IMMUNE RESPONSE TO DIFFERENT DOSE RECOMBINANT HEPATITIS B VACCINE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. A. Koşar, M. Yeksan, Dr. M. Dalmaz, M. Koşar

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi, KONYA

ÖZET

Bir çok çalışmada hemodiyaliz hastalarında hepatit B profitaksisinde değişik doz ve değişik aşılama programları önerilmektedir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında çift ve tek doz rekombinant hepatit B aşısının antikor cevaplarını karşılaştırdık. Araştırmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Konya Devlet Hastanesi'nde düzenli olarak diyalize giren 56 hasta dahil edildi. Birinci grupta 36 hasta, ikinci grupta 20 hasta vardı. Hastalar haftada 2 veya 3 kez düzenli olarak diyalize 4 saat süre ile polisulfony membranlı diyalize giriyorlardı. Birinci gruptaki hastalara 20 µg rekombinant hepatit B aşısı (Gen-Hevac B, Pasteur - Merieux France) 0,1 ve 6'ncı aylarda intramuskuler olarak yapıldı. İkinci gruptaki hastalara aynı dönemde 40 mikrogram aşı aynı yolla uygulandı. Kan örnekleri 1,2, 7'nci aylarda diyaliz öncesi alındı. Anti HBs seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. 10 IU/ml'nin üzeri koruyucu olarak kabul edildi. Sonuçlar APPS bilgisayar istatistik programında Chi-square ve Student's t testi ile değerlendirildi. 7'nci ayın sonunda birinci gruptaki hastaların % 69'unda, ikinci gruptaki hastaların % 85'inde anti-HBs düzeyi koruyucu düzeyi olan 10 IU/ml'nin üzerinde idi. Çift doz aşı uygulanan hastalarda koruyuculuk oranı daha yüksek olup iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hemodiyaliz hastalarında tek doz aşı uygulaması yerine çift doz aşı yapılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

SUMMARY

Hepatitis B vaccine is recommended different dose and different way from the allot of study in hemodialysis patients. We aim to investigate the effect of single and double dose hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. In this study there was 56 HD patients. Patients were divided into groups. There was 36 patients in the first and 20 patients in the second group. Patients were dialysed twice or three times weekly 4 hours with poly-sulphane membrane. 20 µgr dose of vaccine at 0, 1 and 6th months were given intramuscularly (IM) in the first group. 40 mgr dose of vaccine at the same time and route in the second group. Anti-HBs levels were measured before dialysis at 1,2 and 7 th months. Anti-HBs 10 > WI ml was accepted as a protective level using for hepatitis B virus infection. The data were analysed the APPS computer statistic programme with chi-square test, Student's t test. The level of anti-HBs was greater than 10 IU/ml 69 percent in first group, 85 percent in the second group at end of the seventh month. In the second group level of anti-HBs was higher than the first group and was significant statistically ($p < 0.05$). In conclusion, we that recommended double dose hepatitis B vaccine in hemodialysis patients.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz hastası, hepatit B aşısı

Key Words: Hemodialysis patients, hepatit B vaccine

GİRİŞ

Tüm dünyada hepatit B önemli sağlık sorunlarından birisidir. Her geçen gün sıklığı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hepatit B taşıyıcılığı sıklığı

6.9/100.000 olarak bildirilmiştir (1, 2). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda bu oran % 3.1 ile 19.1 arasında değişmektedir (3). Sağlıklı kişilere göre kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B, hepatit C, CMV ve

EBV başta olmak üzere viral enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Bunun sebebi hastaların uzun süre diyalize girmesi, intravenöz ilaç kullanmaları, sık olarak kan ve ürünleri almaları ve immun sistemlerinin baskılanmış olmasıdır (4). Hemodiyaliz hastalarında HBsAg sıklığı ile ilgili değişik çalışmalar bulunmaktadır. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada (5) diyaliz hastalarında HBsAg sıklığı % 17.8, İran'da yapılan bir çalışmada ise % 68 olarak bildirilmiştir (6). Türkiye'de bu oran % 5.4 - % 28.5 olarak verilmiştir (3).

Hepatit B enfeksiyonu taşıma riski olan herkese aşı yapılmalıdır. Aşının bilinen belli bir kontraendikasyonu yoktur. Aşı genellikle iyi tolere edilir. Yan etki olarak lokal reaksiyonlar, genel yorgunluk, asteni, bulantı, ishal, baş ağrısı ve nadiren anafilaksiye neden olabilmektedir. Aşı 0, 1, 6'ncı aylarda veya 0, 1, 2'nci aylarda veya 0, 1, 2, 6 ve 12'nci aylarda gibi değişik protokollerle 20 veya 40 mikrogram dozunda genellikle intramusküler (deltoid adalesine) olarak yapılmaktadır. Bunun yanında subkutan intravenöz, intrakütan yoldan uygulamalar üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Sağlıklı kişilerde her 5 yılda bir rapel yapılması tavsiye edilmekte, hemodiyaliz hastalarında ise antikor cevabı 6 aylık aralıklarla ölçülmesi ve antikor titresi düşme eğiliminde olan hastalara rapel yapılması önerilmektedir (7, 8, 9,10,11,12).

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında çift doz ve tek doz rekombinat hepatit B aşısının antikor cevaplarını karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi ve Konya Devlet Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde düzenli diyaliz programına bağlı, son dönem böbrek hastalarında yapıldı. Araştırmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Konya Devlet Hastanesi'nde düzenli olarak diyalize giren 56 hasta dahil edildi. Birinci grupta 35 hemodiyaliz hastası (22 erkek, 14 kadın, yaş ortalaması 35 ± 2.6) vardı. İkinci grupta 20 hasta olup, 11'i erkek, 9'u kadın, yaş ortalaması 34 ± 3.4 idi. Birinci gruptaki hastalara 20 pg recombinant hepatit B aşısı (Gen-Hevac B, Pasteur-merieux) 0,1 ve 6'nci aylarda intramuskuler yapıldı. İkinci gruptaki hastalara aynı dönemde 40 mikrogram aşı aynı yolla uygulandı. Çalışmaya HBsAg, Anti-HBs ve anti-HBc'si pozitif hastalar ve 3 aydan daha kısa süre diyalize giren hastalar dahil edilmedi. İmmünespresif tedavi alan hastalar da araştırmaya dahil edilmedi. Hastalar düzenli olarak haftada

2-3 kez diyalize giriyorlardı. Hemodiyaliz işlemi bir seansta 4 saat olmak üzere hollow - fiber tip 1 m² yüzeyli polisulfon ve kuprofan diyalizörler ile yapıldı. Hastalar 40-50 mg/gün proteinli kronik böbrek yetmezliği diyeti, kalsiyum 2 g/gün, aktif D₃, alüminyumlu fosfor bağlayıcıları, B grubu vitamin preparatlarını, hipertansiyonu olanlar alfa-metil dopa ve ACE inhibitörü gibi ilaçları düzenli olarak kullanıyorlardı. HBsAg Tayini: Çerez 900 HDI ELISA cihazı ile Wellcozyme HBsAg kiti kullanılarak yapıldı. Sonuçlar negatif veya pozitif olarak değerlendirildi. Anti-HBs tayini: Çerez 900 HDI ELISA cihazı ile Wellcozyme Anti-HBs kiti kullanılarak yapıldı. 0.830 cut off değerinin üzeri 10 IU/ML olan koruyucu düzey olarak kabul edildi.

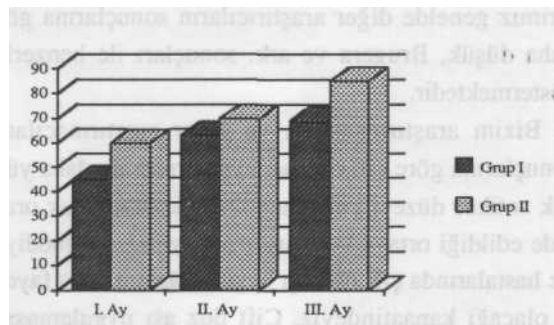
APPS/Minitap bilgisayar programında Student-t testi ve korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Ortalamalar $X \pm SD$ olarak alındı. $P < 0.05$ ve daha küçük değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grupta 1.2 ve 7'nci ayın sonunda elde edilen anti-HBs düzeylerinin koruyuculuk yüzde dağılımları **tablo I**'de verilmiştir. Her iki gruptaki anti-HBs düzeyleri grafik I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Her iki grupta elde edilen Anti-HBs seviyesinin koruyucu düzey olan 10 IU/MPnin üzerine olan hastaların yüzde dağılımları

Gruplar	n	Lay (%)	2.ay (%)	7.ay (%)	P Değeri
Grup I	36	45	63	69	<0.05
Grup II	20	60	70	85	<0.05
P değeri		>0.05	>0.05	>0.05	



Grafik 1. Her iki gruptaki anti-HBs düzeylerinin yüzde dağılımı

Tablo I'de ve grafik I'de görüldüğü gibi her iki grupta da anti-HBs düzeylerinde artış olduğu görülmektedir. Birinci grupta anti-HBs düzeyi birinci ayın sonunda % 45, ikinci ayın sonunda % 63, 7'nci ayın sonunda % 69 oranında koruyucu düzeyin üzerinde iken ikinci grupta birinci ayın sonunda % 60, ikinci ayın sonunda % 70, 7'nci ayın sonunda % 85 oranında koruyucu düzeyin üzerinde idi. Çift doz aşı uygulanan hastalarda koruyuculuk oranı daha yüksek olup iki grup arasındaki fark bir, iki ve 7'nci ayın sonunda istatistik olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında değişik çalışmacılar tarafından bildirilen hepatit B aşısının koruyuculuk oranları **tablo II'de** gösterilmiştir. Buna göre oranlar % 53-68 arasında değişmektedir (11,13-17). Bizim çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında koruyuculuk oranı tek doz aşı uygulananlarda % 69, çift doz aşı uygulananlarda % 85 olarak bulundu.

Tablo II. Değişik çalışma gruplarının diyaliz hastalarında kullandıkları hepatit B aşısı ve uygulama şekilleri ve bizim sonuçlarımız

Çalışma grubu	Kullanılan aşı türü	Uygulanan doz (g)	Veriliş zamanı (ay)	Bağışıklık yüzdesi (%)
Miguel ve ark.	Re	20	0,1,2,8	88
Desmyter ve ark.	Plazma	30	0,1,2,8	78
Stevens ve ark.	Plazma	40	0,1,2,5	78
Leijs ve ark.	Re	20"	0,1,6	80
Brugera ve ark.	Re	20	0,1,2,6	80
Bizim sonuçlarımız	Re	20	0,1,6	53*, 60**
	Re	40	0,1,6	69
	Re	40	0,1,6	85

* Kadın, ** Erkek

Tabloda da görüldüğü gibi bizim çift doz aşı uygulaması ile elde ettiğimiz sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile paralellik göstermekte, tek doz aşı sonuçlarının genelde diğer araştırmacıların sonuçlarına göre daha düşük, Brugera ve ark. sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Bizim araştırmamızda ve diğer araştırmacıların sonuçlarına göre çift doz aşı uygulaması ile daha yüksek antikor düzeyi ve daha yüksek koruyuculuk oranı elde edildiği ortaya konmuştur. Bu yüzden hemodiyaliz hastalarında çift doz aşı uygulamasının daha faydalı olacağı kanaatindeyiz. Çift doz aşı uygulamasına rağmen koruyucu antikor düzeyi sağlanamayan vakalarda rapel yapılması düşünülebilir. Buti ve ark. hemodiyaliz hastalarında 6 ay ara ile anti-HBs düzeyleri ölçülerek 10 IU/ml'nin altında olanlara tekrar 1 doz rapel yapılmasının uygun olduğunu bildirmişlerdir (12).

KAYNAKLAR

1. Geraldine M, Hward A, Polk F. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. Am J Med 1989; 87: 5-10.
2. Kane MA, Alter MJ, Stehpen C, Lorgalis HS. Hepatitis B infection in United States. The Am J Med 1989; 87: 11-13.
3. Kılıçturgay K, Badur S, Balık t, Bilgiç A. Türkiye'de viral hepatitler, HBV virolojik ve serolojik tanı, HBV epidemiyolojisi, HBV'den özgül korunma. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit. Tayf ofset. İstanbul 1992; ss 1-104.
4. Hollinger BF. Factors influencing the immune response hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. Am J Med 1989; 87: 36-40.
5. Gold CH. Hepatitis in haemodialysis unit; Baragwanath Hospital. S Afr Med J 1979; 11: 214-217.
6. Farzadegan H, Harbour C, Alfa A. The prevalence of hepatitis B surface antigen and Antibody in the blood donors and high risk groups in Iran. Vox Sang 1979; 37: 182-186.
7. Fujiyama S, Yoshida K, Sato T, et al. Immunogenicity and safety of recombinant yeast derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Hepatogastroenterology. 1990;37:140-144.
8. Horak W, Leither C, Kemenesi W, Pinggera W. Efficacy and tolerance of hepatitis B vaccination on medical personel and hemodialysis patients Wien Klin Wochenschr. 1984; 96: 141-165.
9. Demyster J, Colaert PJ, Groote G, et al. The efficacy of heat inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. Double blind placebo controlled trial. Lancet. 1983; 10: 132-1328.
10. Crosnier J, Jungers P, Courouce AM, et all. Randomised placebo controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. Lancet. 1981; 11:797-800.
11. Stevens CE, Szmunness W, Goodman Al, et al. Hepatitis B vaccine: Immune responses in haemodialysis patients. Lancet 1980; 6:1211-1213.
12. Buti M, Viladomiu L, Olmos A, et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1992; 12: 144-147.
13. Brugera M, Cramades M, Mayor A, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in HP. Postgrad Med J 1987; 63 (suppl 2): 155-158.
14. Leijs S, Kramer P, Heijtkink RA, et al. Hepatitis B vaccination of haemodialysis patients: Randomized controlled comparing plasma derived vaccine with and without

- pre S₂ antigen. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 540-545.
15. De-Graeff PA, Dankert J, De-Zeeuw D, et al. Immune response to two different hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Nephron* 1985; 40: 156-160.
 16. Miguel B, Manuel C, Jose M, Rafel E. Immunogenicity of a yeast derived Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *The Am J Med* 1989; 87 (suppl 3): 30-35.
 17. Pattison CP, Maynard JE, Webster HM. Serological and epidemiological studies of hepatitis B in hemodialysis unit. *Lancet* 1973; 27: 901-906.