

Son Dönem Böbrek Hastalarında Aşılama *Vaccination in Chronic Renal Failure Patients*

Rümeysa Kazancıoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Sağlıklı bireylerde sık karşılaşılan patojenlere yönelik aşılama programları yürütülmektedir. Ne yazık ki böbrek hastalığı olanlarda bu uygulama, yan etki riski, etkinlik ve güvenilirlik konusundaki şüpheler nedeniyle tam olarak yerine getirilememektedir. Böbrek hastalığındaki hücrel ve humoral immünite bozukluğu aşılama sonrasında seroconversion oranını azaltmakta ve korunma süresi de kısalmaktadır. Diğer yandan da bu immünite bozukluğu hastaların enfeksiyöz olaylara duyarlı kılmaktadır. Bu nedenle en az standart dozla aşılamalar yapılmalı ve antikor tayini ile rapel doz konusunda karar verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: *Aşılama, böbrek hastalığı, aşılama*

SUMMARY

Patients with chronic kidney disease are immunocompromised and are at high risk for several infections. Renal patients present impaired cell-mediated and humoral immunity, reducing activities of the immune system cells leading to a lower seroconversion rate, a lower peak of antibody titers and a quicker decline of antibody levels in these patients as compared with healthy subjects. Thus, usual schedules of vaccination may be ineffective so after the routine programmes the antibody titres should be measured and a booster dose should be given when necessary.

KEY WORDS: *Vaccination, chronic renal failure, vaccine*

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında enfeksiyöz hastalıklar mortalitenin önemli nedenlerinden biridir.¹ 1998-2000 USRDS verilerine göre de böbrek hastalarında kardiyovasküler nedenlerden sonra en ciddi morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır. Öyle ki 1000 hasta-yılında 25 ölüm enfeksiyon nedeniyle gerçekleşmiştir.² Türk Nefroloji Derneği 2006 yılı verilerine göre, ülkemizde de hemodiyaliz hastalarındaki ölümlerin %7.2'sini enfeksiyonlar oluşturmaktadır.³ Enfeksiyonlara bağlı ölümlerin yüzdesinde son 10 yıl içinde bu-

yük değişiklik olmaması da dikkat çekicidir. Bu oran %7.2 ile %11.6 arasında değişmiştir.³ Hastaneye yatma oranını da böbrek yetmezliğinin hangi döneminde olursa olsun etkileyen durumlardan biri de yine enfeksiyonlardır. Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre, 2006 yılında ülkemizdeki hemodiyaliz hastalarında en önemli hastaneye yatış nedeni, %25.2 oranı ile enfeksiyonlar olmuştur.³

Hücrel ve humoral immünitenin bozulması sonucunda kronik böbrek yetmezliği olan hastaların enfeksiyonlara yakalanma riski de artmıştır. Ancak immün cevaptaki bu azalmaya neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Sağlam nefronların azlığı sonucu böbrek fonksiyonlarında yetersizlik oluşmaktadır. Bilinmeyen toksinlerin ve süpresif maddelerin azalmış klirensi, muhtemel beslenme eksikliklerinin gelişmesi ve immün-süpresif tedavilerin verilmesi gibi faktörler, immün cevapta kilit rol oynayan fagositik hücrelerde, lenfositlerde ve antijen sunan hücrelerde immüniteyle ilişkili de-

Yazma Adresi:

Dr. Rümeysa Kazancıoğlu
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, 34096 Haseki, İstanbul
Telefon: (0212) 529 44 00/1920
Faks: (0212) 529 44 53
E-posta: drkazancioglu@yahoo.com

fektlere neden olmaktadır. Bunun sonucunda da özellikle enfeksiyonlara karşı azalmış bir immün cevap gözlenmektedir.^{4,6} Bu yüzden kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, toplumda sıkça karşılaşılan hastalıklara ya daha sık yakalanmakta, ya da bu hastalıklar onlarda ağır seyretmektedir.

Üremik toksinlere bağlı apoptozis, polimorfonükleer lökositler başta olmak üzere, lenfosit, monositlerde artmıştır. Polimorfonükleer lökositlerde, kemotaksis, endotelial hücrelere yapışma, fagositoz, antimikrobiyal enzim salınımının artması, bakteri öldürülmesinde serbest oksijen radikallerinin oluşumunun artması gibi hücre içi bakteri öldürme fonksiyonları bozulmuştur.^{5,7} CD14/CD16 pozitif monositler yüksek fagositik aktiviteye sahiptir, kronik böbrek yetmezliğinde bu hücrelerin seviyesi ve fagosit fonksiyonları azalmaktadır.^{4,7} IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-18 yardımcı T hücre fonksiyonlarını düzenler. Bakterinin hücre içi öldürülmesi ve bakteri yapılarına karşı antikor oluşumundan sorumludur. Serumda IL-18 bağlayan protein bulunmaktadır ve IL-18 kanda bu proteine bağlı şekilde taşınır. Bu proteinin, böbrek yetmezliğinde atılımı azaldığı için, serum IL-18 bağlayan protein seviyesi artmakta, IL-18 seviyesi düşmektedir.^{5,7}

IL-1 ve IL-6 hümeral immünitenin kilit sitokinleridir; kronik böbrek yetmezliğinde üremik toksinler nedeniyle bu sitokinlerde azalma gözlenmektedir. IL-10'un da anti-enflamatuvar sitokin olduğu belirtilmektedir, bu sitokinin böbrek yetmezliğinde fazla yapımı sonucu hümeral immünite baskılanmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde yardımcı T hücrelerindeki bozulmanın yanı sıra, antijen sunan hücrelerde de bozukluk olmakta ve hümeral immünite de bozulmaktadır. Bu olaylar B lenfosit hücre proliferas-

yonunun ve antikor yapımının azalmasına neden olur. Ayrıca B lenfositlerde sitozolde kalsiyum birikmesi de fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.^{5,7} Dolaylı olarak parathormon artmasına bağlı serum kalsiyum yüksekliği de immüniteyi bozan bir etkidir. Bu mekanizmalar dışında, genetik olarak sitokinlerin yapımında bozukluk olmasının da bir başka faktör olduğu düşünülmektedir.⁹⁻¹⁰

Sağlıklı bireylerde (çocuk veya yetişkin) sık karşılaşılan patojenlere yönelik aşılama programları yürütülmektedir. Ne yazık ki böbrek hastalığı olanlarda bu uygulama, yan etki riski ve etkinlik ve güvenilirlik konusundaki şüpheler nedeniyle tam olarak yerine getirilememektedir. Bahsettiğimiz immünite bozukluğu nedeniyle aşılama sonrasında serokonversiyon oranı azalmakta ve korunma süresi de kısalmaktadır.^{11,12} Bu nedenle en az standart dozla aşılamalar yapılmalı ve antikor tayini ile rapel doz konusunda karar verilmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki aşılama programına göz atacak olursak:

Hepatit B aşısı: 2001 yılında tüm dünyada hepatit B aşılması yaygın olarak yapılmaktaydı. Bu aşılamaların iyi uygulayıcılarından olan Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatit B virüsü (HBV) aşılması ve genel önlemlerin alınması ile diyaliz hastalarının HBV enfeksiyon insidansı 1976'dan 1997'ye kadar olan dönemde, %3'ten %0.05'e düşmüştür.¹³ Hepatit B aşılama düzenli olarak yapan ülkelerden biri olan Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında HBsAg pozitifliği 1991'de %15 iken, 2006 yılı sonunda %6.8'e gerilemiştir. Periton diyalizi hastalarında ise bu oran %3.9'a düşmüştür.³

Sağlıklı bireylerde HBV aşılması 10-20 µg dozunda 0, 1, ve 6 aylarda ya da 0, 1, 2 ve 12 aylarda uy-

gulanmaktadır.¹² HBV aşılması etkinliği SDBY'de düşük bulunmuştur.¹¹ Serokonversiyon oranı düşük, antikor titresini düşük bulunduğu gibi, antikor titrelerinde zaman içinde hızlı azalma da gözlenmiştir. Önerilen aşılama şekli, 40 µg'lık dozun dört kez yapılmasıdır. Bu şekilde aşılama yapıldığında serokonversiyon %60-90.5 olmuştur.¹⁴ Böbrek yetmezliği olan hastalarda HBV aşılması, bu grup hastaların yüksek riskli gruptan olmaları da göz önüne alınarak özenli bir şekilde mutlaka yapılmalıdır. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise hastaların kronik diyaliz programına başlamadan HBV aşılmasının tamamlanmasıdır.

Kırk µg'lık aşı ile 0., 1., 2. ve 6. ayda aşılama önerilmektedir. Antikor titresini 10 IU/L altına düşüğünde rapel doz uygulanmalıdır. Yeterli antikor cevabı oluşmaz ise intradermal aşılama yapılabilir.¹²

Hepatit A aşısı: Sağlıklı bireylerde Hepatit A aşılması rutin aşı takvimine girmiş olmasına rağmen SDBY hastalarında bu aşı ile ilgili detaylı bir çalışma yoktur. Ancak Uluslararası Aşılama Komitesi SDBY hastalarında 1440 ELU, 1 ml'lik aşının 0. ay ile 6-12. ay arasında iki doz şeklinde yapılmasını önermektedir.¹²

Varicella aşısı: Varicella sağlıklı çocuklarda belirgin bir enfeksiyöz hastalık olmamakla beraber immün direnci düşük SDBY çocuklarda ölümcül olabilir. Ayrıca erişkinlerde de Varicella'nın reaktivasyonu olarak düşünülen zona hastalığı gelişebilir. Etkin aşılama bu nedenle önemlidir. On üç yaşından büyüklerde 1350 PFU'lük iki doz aşı 4-8 haftada bir uygulanmalıdır.^{15,16} Gerisinde anti-VZV IgG düzeyi tayin edilerek bir doz rapel yapılabilir.

Influenza aşısı: Amerika Birleşik Devletleri'nde 1972-1992 arasında

influenza epidemileri nedeniyle 426 000 ölüm gerçekleşmiştir.¹⁷ Virüsün patojenik etkileri ve virülansı nedeniyle toplum genelinin tek doz aşı (15 µg) ile aşılması standart hale gelmeye başlamıştır. İmmün direnci düşük SDBY hastalarının da aşılması önerilmektedir. Özellikle aşılansız HD hastalarının hastaneye yatma sıklığı ve mortalitesi aşılansız hastalara göre daha düşüktür.¹⁸ Benzer veriler sürekli periton diyalizi hastalarında da elde edilmiştir.¹⁸ Erişkin hemodiyaliz hastalarının yıllık 15 µg'lık *influenza* aşısı ile aşılması gerekmektedir.

Kabakulak, kızamık, kızamıkçik aşısı: Diyaliz hastası olan çocuklar da dahil olmak üzere tüm çocukların bu aşısı olması gerekmektedir. Aşılanmanın birinci dozu 1 yaşında ve ikinci dozu ise 3-6 yaş arasında yapılmaz. Erişkin hastalarda tek doz yeterli olur.^{12,15}

Poliovirüs aşısı: İnaktif poliovirüs aşısı sadece özel gruplar için önerilir. Bu gruplardan biri de SDBY hastalarıdır. İnaktif poliovirüs aşısı ile 1-2 aylık aralarla 3 kez yapılan aşılama sonrasında yeterli antikor düzeyinin oluşmasını sağlar.^{15,19}

Staphylococcus aureus aşısı: Diyalize giren hastalarda cilt bariyerinin sürekli olarak bozulması *S. aureus* enfeksiyonlarına zemin hazırlar. Ancak klinik kullanım için geçerli bir aşı yoktur. Denenen aşılar ise hem tam antikor yanıtı oluşturamamış hem de oluşan antikor yanıtı kısa sürede kaybolmuştur.

Difteri ve tetanoz aşısı: Diyaliz hastalarında difteri ve tetanoz aşılması sonrasında serokonversiyon oranı sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle özellikle difteri aşılması sonrasında antikor düzeyi takibi gereklidir. Sıklıkla rapel doz uygulaması yapılmalıdır.

Pnömonok aşısı: Kronik böbrek hastalarında pnömonok aşısına yanıt yeterli olarak alınmakla birlikte antikor düzeyi 6 ay-5 yıl içinde azalır. Bu hastalarda 23 polivalan pnömonok polisakarid aşısı standart dozda önerilir üç-beş yıl içinde rapel yapılmalıdır.

Asplenik SDBY hastaların aşılması: Asplenik hastalar sağlıklı bireylerden farklı olarak bazı mikroorganizmalara hassas hale gelirler ve aşılama cevapları da bozulur. Diyaliz hastası olup asplenik hastalarla ilgili özel bir aşılama önerisi yoktur. Bu hastaların splenektomi öncesinde sağlıklı bireylerde olduğu gibi aşılması önerilir.

Kronik böbrek hastalarında aşılamaya yanıtı artırmak için çeşitli adjuvan tedaviler önerilmektedir. Bunların arasında, levamizol, çinko, interlökin, interferon, timopentin ve eritropoetin vardır. Diğer bir ajan da granülosit makrofaj koloni-uyarıcı faktördür (GM-CSF).

Adjuvan tedaviler özellikle hepatit aşılması ile birlikte kullanılmıştır.^{20,21} Ancak daha detaylı çalışmalar tamamlanmadan HBV aşısı önerileri doğrultusunda tek başına yapılmamalıdır.

Aşılama programlarının diyaliz tipine göre etkinlikleri az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir.¹² Özellikle HBV ile *influenza* aşıları periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında değerlendirildiğinde aralarında antikor yanıtı oluşumu açısından bir fark saptanmamıştır.² Bu nedenle her iki diyaliz modalitesinde de aşılama takvimi aynıdır.

Ne yazık ki daha diyalize başlamamış kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan anlamlı çalışmalar yoktur. Kronik böbrek hastalığının evresine göre aşı dozu ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır. Genel yaklaşım Evre 3-4 böbrek yetmezliği olanlarda hepatit serolojisine göre hastaların aşılama programına alınmasıdır.

Diyaliz hastalarında canlı aşıların kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. *Varicella* ve *MMR* aşısı ile yapılan çalışmalarda başarı elde edilmiştir. Oral polio aşısı SDBY ve renal transplantlı hastalarda kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1120-9.
2. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 9-11.
3. Türkiye 2006 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul; 2007.
4. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 813-32.
5. Horl WH. Neutrophil function in renal failure. *Adv Nephrol* 2001; 31: 173-92.
6. Jaber BL, Cendoroglo M, Balakrishnan VS, et al. Apoptosis of leucocytes: basic concepts and implications in uremia. *Kidney Int* 2001; 78: S197-205.
7. Haag-Weber M, Horl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16: 192-201.
8. Dinarello CA, Novick D, Rubinstein M, et al. Interleukin 18 and interleukin 18 binding protein: possible role in immunosuppression of chronic renal failure. *Blood Purif* 2003; 21: 258-70.
9. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Lindholm B, et al. Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney Int* 2003; 84: S162-7.
10. Girmid M, Ulrich C, Kaul H, et al. Uremia-associated immune defect: the IL-10-CRP axis. *Kidney Int* 2003; 84: S76-9.
11. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 434-46.
12. Janus N, Vacher L-V, Karie S, et al. Vaccination and chronic kidney

- disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 800-7.
13. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *Asaio J* 1998; 44: 98-107.
 14. Kara IH, Yılmaz ME, Suter A, et al. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 3963-7.
 15. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 2000; 13: 101-7.
 16. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, et al. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 997-1011.
 17. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87: 1944-50.
 18. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738-43.
 19. Sipilä R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 352-5.
 20. Dumann H, Meuer SC, Renschin G, et al. Influence of thymopentin on antibody response, and monocyte and T cell function in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1990; 55: 136-40.
 21. Ervo R, Faletti P, Magni S, et al. Evaluation of treatments for the vaccination against hepatitis B + thymopentine. *Nephron* 1992; 61: 371-2.