

HIV ile Infekte Hastalarda Standard Doz Hepatit B Aşısına Karşı Antikor Yanıtı

Antibody Response to a Standard Dose of Hepatitis B Vaccine in HIV-Infected Patients

Ayşe İnci¹, Muzaffer Fincancı²

¹Artvin Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Artvin, Türkiye

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı HIV/AIDS hastalarında standard doz hepatit B aşısına karşı antikor yanıtının retrospektif olarak incelenmesi, antikor yanıtı olan ve olmayanların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmasıdır. **Yöntemler:** Bu çalışmada, Ocak 2002 ve Nisan 2010 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nden HIV/AIDS tanısıyla izlenen tüm hastaların hepatit B virusu enfeksiyonu yönünden serolojik verileri retrospektif olarak tarandı. HBsAg-pozitif ya da anti-HBs-pozitif olanlar dışında kalan ve 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere toplam 3 doz standard doz hepatit B aşıları yapılan HBsAg-negatif ve anti-HBs-negatif olguların, aşı sonrası minimum 1 ay ya da daha uzun süre sonra bakılmış anti-HBs düzeyleri incelendi.

Bulgular: Serolojik verileri olan 112 hastadan seronegatif bulunarak hepatit B aşısı uygulanmış 56 hastanın 15 (%26.8)'inde anti-HBs düzeyleri 10 mIU/ml'nin üzerindeydi. Antikor oluşun ve oluşmayan iki grup arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık, alkol, madde, sigara kullanımı, antiretroviral tedavi alıp almama yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında CD4 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken; antikor oluşmayan olguların HIV RNA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuçlar: HIV ile infekte olgularda aşıya yanıt oranı düşüktür ve bu yanıtı etkileyen en önemli faktör HIV viral yüküdür. HIV ile infekte olgularda hepatit B aşısı yapıldıktan sonra antikor durumunun değerlendirilmesi ve aşı sonrası antikor yanıtı vermeyen hastalara rapel ya da daha yüksek dozda aşı yapılmasının düşünülmeli gerekmektedir. *Klinik Dergisi 2014; 27(1): 12-4.*

Anahtar Sözcükler: Hepatit B aşılı, HIV, edinsel immün yetmezlik sendromu, antikor yanıtı.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the antibody response to the standard dose of hepatitis B vaccine, retrospectively, and compare the demographic, clinical and laboratory characteristics between responders and nonresponders.

Methods: Data on serological markers of hepatitis B virus infection belonging HIV/AIDS patients followed in Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic, Istanbul Education and Research Hospital between January 2002 and April 2010 were reviewed in this retrospective study. Patients determined as HBsAg- or anti-HBs-positive during their serological evaluation before vaccination were not included in the study. Anti-HBs responses of HBsAg- and anti-HBs-negative patients, measured at least 1 month after a course of vaccination at 0, 1, and 6 months with a total of 3 doses, were evaluated.

Results: Among 112 patients who had complete serological data, 56 seronegative patients had vaccination, and 15 (26.8%) of them showed at least 10 mIU/mL of anti-HBs level. There was no statistically significant difference in age, sex, comorbidity, alcohol and drug use, smoking, and antiretroviral drug use among seroconverters and nonseroconverters ($p>0.05$). While there was no statistically significant difference in CD4 counts between seroconverters and nonseroconverters, HIV RNA viral load was significantly higher in nonseroconverters ($p<0.05$).

Conclusions: In our study, immune response rate to vaccine was low in HIV-infected patients, and this response was affected by HIV viral load most importantly. Seroconversion should be monitored after hepatitis B vaccination in HIV-infected patients and a booster shot or higher vaccine doses may be considered. *Klinik Dergisi 2014; 27(1): 12-4.*

Key Words: Hepatitis B vaccines, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, antibody response.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ayşe İnci, Artvin Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Artvin, Türkiye
Tel./Phone: +90 466 212 10 40 Faks/Fax: +90 466 212 34 23 E-posta/E-mail: ays.2004@yahoo.com.tr
(Geliş / Received: 11 Mart / March 2014; Kabul / Accepted: 26 Mart / March 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.04



Giriş

Bulaşma yollarının benzer olması nedeniyle HIV ve HBV enfeksiyonlarının birlikteliği sık görülmektedir ve HIV enfeksiyonu HBV enfeksiyonunun seyriyi olumsuz yönde etkilemektedir (1,2). HBV enfeksiyonu, aşıyla önlenilebilir bir hastalıktır ve hepatit B aşısı, yanıt oranı daha düşük olsa da, HIV ile infekte tüm hastalara önerilmektedir (3-5).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizden izlenen HIV/AIDS hastalarında standard doz hepatit B aşısına karşı oluşan antikor yanıtının retrospektif olarak incelenmesi, antikor yanıtı olan ve olmayan olgular arasında demografik, klinik ve laboratuvar parametreler açısından bir fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Yöntemler

Bu çalışmada, 2002-2010 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nden izlenmiş olan HIV/AIDS hastalarının bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek, HBV enfeksiyonu yönünden seroloji sonuçları değerlendirildi. HBsAg-pozitif ya da anti-HBs-pozitif olanlar dışında kalan ve 0, 1 ve 6. ayda toplam 3 doz standard doz hepatit B aşısı yapılan HBsAg-negatif ve anti-HBs-negatif olguların, aşı sonrası minimum 1 ay ya da daha uzun süre sonra bakılmış anti-HBs düzeyleri incelendi. Anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde olanlar seropozitif olarak kabul edildi.

Olgular, aşı sonrası antikor yanıtı verenler ve vermeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu grupların demografik özellikleri, CD4 sayıları ve HIV RNA düzeyleri ayrı ayrı kaydedildi. Bu özelliklerin hepatit B aşısına karşı antikor yanıtıyla bir ilişkisinin olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı.

Verilerin analizinde, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanıldı. Karşılaştırmalarda Student *t* testi, Mann-Whitney *U* testi, χ^2 ve Fisher kesin testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için *p* değeri <0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Poliklinikten izlenen hepatit B serolojisi verileri kaydedilmiş 112 HIV/AIDS hastasından HBsAg-pozitif ya da anti-HBs-pozitif olan 56'sı çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya HBV enfeksiyonu yönünden seronegatif bulunarak hepatit B aşısı uygulanmış 56 hasta alındı.

Hastaların 42 (%75.0)'si erkek, 14 (%25.0)'ü kadındı. İki hastada diabetes mellitus (%3.6) vardı. Hiçbirinde kronik böbrek hastalığı yoktu. Dokuz (%16.1) hasta alkol, 1 (%1.8) hasta madde ve 23 (%41.8) hasta sigara kullanıyordu. Toplam 42 (%75.0) hasta antiretroviral tedavi (ART) almaktaydı.

Seronegatif 56 hastanın 15 (%26.8)'inde aşılama sonrası anti-HBs düzeyleri 10 mIU/ml'nin üzerindeydi. Antikor yanıtı olmayanların yaş ortalaması 37.7 iken, antikor yanıtı olanların yaş ortalaması 40.0 yıl olarak bulundu. Hepatit B aşısı uygulanmış erkeklerin 11 (%73.3)'inde, kadınların 4 (%26.7)'ünde antikor yanıtı oluşmuştu. Antikor oluşan ve oluşmayan iki grup arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık, alkol, madde, sigara kullanımı, ART alıp almama durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (*p*>0.05).

Antikor yanıtı oluşmuş olgularda CD4 düzeyi ortalaması 273 hücre/mm³, yanıt oluşmamış olgularda CD4 düzeyi orta-

laması 390 hücre/mm³ idi. Yanıt oluşmuş olgularda HIV RNA düzeyi ortalaması 460 144.27 kopya/ml, yanıt oluşmamış olgularda HIV RNA düzeyi ortalaması 1 728 911.80 kopya/ml olarak belirlendi.

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında CD4 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken; antikor oluşmayan olguların HIV RNA düzeylerinin, antikor oluşan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (*p*<0.05).

İrdeleme

Epidemiyolojik verilere göre ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta, HIV enfeksiyonu açısından düşük endemik bölge olarak değerlendirilmektedir. HIV ile infekte hastalarda ortak bulaşma yollarından dolayı HBV koenfeksiyonları sık görülmektedir (6,7).

Kılavuzlara göre HIV/HBV koenfeksiyonu olan hastalar her iki enfeksiyonun tedavisi açısından değerlendirilmeli ve tedavi gereken olgularda uygun rejimler seçilmelidir. Bu hastalarda tedavinin zor olmasının nedenleri, antiviral tedaviye yanıt oranının düşük olması, antiretroviral ilaç toksisitesi ve ilaç etkileşiminin sık olmasıdır (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda HIV ile infekte olgularda normal popülasyona göre hepatit B aşısına yanıt oranı düşük bulunmuştur. Konuyla ilgili yapılmış çalışmalardaki oranlar Tablo 1'de yer almaktadır. Bu çalışmalardaki aşı yanıtı incelendiğinde yanıt oranının %17-71 arasında değişmekte olduğu ve tüm bu yanıt oranlarının çalışmamızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada antikor oluşan ve oluşmayan bu iki gruba bakıldığında, yaş, cinsiyet, ek hastalık, alkol, madde, sigara kullanımı, ART alıp almama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Overton ve arkadaşları (14), antikor oluşan ve oluşmayan bu iki grup karşılaştırıldığında, yaş, sigara kullanımı, ART alıp almama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirirken, cinsiyet açısından anlamlı fark olduğunu bildirmiştir. Tedaldi ve arkadaşları (16), yanıtlı ve yanıtız olgularda ART kullanım oranında fark saptamış; ancak Bailey

Tablo 1. HIV ile İnfekte Olgularda Standard Doz Hepatit B Aşısına Yanıt Oranları

Araştırmacılar	Yıl	Yanıt (%)
Bruguera ve arkadaşları (9)	1992	23.8
Collier ve arkadaşları (10)	2001	37.1
Loke ve arkadaşları (11)	1990	33.3
Rodrigo ve arkadaşları (12)	1992	43.6
Landrum ve arkadaşları (13)	2009	35
Overton ve arkadaşları (14)	2005	17.5
Paitoonpong ve Suankratay (15)	2008	71.4
Tedaldi ve arkadaşları (16)	2004	37.2
Wong ve arkadaşları (17)	1996	42.9
Rey ve arkadaşları (18)	2000	55
Bu çalışma	2010	26.8

ve arkadaşları (19) bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve ART kullanımı açısından anlamlı bir fark olmadığını belirlemiştir.

Çalışmamızda CD4 düzeyinin aşı yanıtını etkilemediği görüldükçe, antikor oluşmayan olguların HIV RNA değerlerinin, antikor oluşturan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Konuyla ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında yanıtı ve yanıtı olmayan olgularda CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyinin etkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi etkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

Overton ve arkadaşları (14), CD4 değerinin aşı yanıtında anlamlı olmadığını; ancak lojistik regresyon analizinde HIV RNA düzeyinin <400 kopya/ml olmasının koruyucu antikor oluşumuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bir diğer çalışmada, yüksek CD4 ve düşük HIV RNA düzeyi, yüksek aşı yanıtıyla ilişkili olarak bulunmuştur (16). Bailey ve arkadaşları (19) aşı yanıtı için HIV viral yükünün CD4 düzeyinden daha önemli bir göstergesi olabileceğini, ancak ne düşük CD4 sayısı ne de yüksek HIV viral yükünün yüksek riskli kişilerin aşılmasını geciktirmek için bir gerekçe olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmiştir. Öte yandan Cornejo-Juárez ve arkadaşları (20), HIV ile enfekte bir gruba 10 µg, diğer gruba 40 µg aşı yapmış ve 30-50 gün sonra aşı yanıtı açısından iki doz arasında bir fark saptamazken, CD4 >200 hücre/mm³ olanlarda aşı yanıtının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada, HIV ile enfekte olgularda aşıya yanıt oranının düşük olduğu ve bu yanıtı etkileyen en önemli faktörün HIV viral yükü olduğu görülmüştür. HIV ile enfekte olgularda hepatit B aşısı yapıldıktan sonra antikor durumunun değerlendirilmesi ve aşı sonrası antikor yanıtı vermeyen hastalara rapel ya da daha yüksek dozda aşı yapılmasının düşünülmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- İnci A, Fincancı M. Hepatocellular carcinoma developing in HIV/ HBV co-infection: case presentation. *Viral Hepatitis Journal*. 2014; 20(1): 40-2. [Crossref]
- Thio CL, Netski DM, Myung J, Seaberg EC, Thomas DL. Changes in hepatitis B virus DNA levels with acute HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(7): 1024-9. [Crossref]
- Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003; 188(4): 571-7. [Crossref]
- Kim HN, Harrington RD, Crane HM, Dhanireddy S, Dellit TH, Spach DH. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS*. 2009; 20(9): 595-600. [Crossref]
- Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56(4): 325-32. [Crossref]
- Altınbaş A, Ergünay K, Çalık Başaran N, et al. HIV pozitif olgularda okült hepatit B varlığının araştırılması. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(2): 353-8.
- İnci A, Fincancı M, Soysal F. HIV/HBV koenfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. (Baskıda).
- Çalık Başaran N, Ünal S. HIV, hepatit C ve hepatit B koenfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007; 3(28): 45-53.
- Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol*. 1992; 14(1): 27-30. [Crossref]
- Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 1988; 109(2): 101-5. [Crossref]
- Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol*. 1990; 31(2): 109-11. [Crossref]
- Rodrigo JM, Serra MA, Aparisi L, et al. Immune response to hepatitis B vaccine in parenteral drug abusers. *Vaccine*. 1992; 10(11): 798-801. [Crossref]
- Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. *Vaccine*. 2009; 27(34): 4731-8. [Crossref]
- Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(7): 1045-8. [Crossref]
- Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40(1): 54-8. [Crossref]
- Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(10): 1478-84. [Crossref]
- Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996; 7(7): 490-4. [Crossref]
- Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000; 18(13): 1161-5. [Crossref]
- Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(6): e77-83. [Crossref]
- Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther*. 2006; 3: 9. [Crossref]