

# Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Aşılama

Ergin Ayaşlıoğlu

## Giriş

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda düzenli aşılama programları ile birçok infeksiyon hastalığının morbidite ve mortalitesinde belirgin azalma olmuştur. Özellikle hemodiyaliz hastalarında hepatit B, hepatit C ve HIV infeksiyonu gibi kan yolu ile bulaşabilen infeksiyonlar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu etkenlerden günümüzde sadece hepatit B virusu (HBV) için etkili bir aşı vardır. Diyaliz merkezlerinde HBV infeksiyonu önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda HBV infeksiyonu büyük bir olasılıkla semptom olmadan seyretmekte, diğer hastalara ve sağlık personeline kolayca bulaşabilmektedir. Bu nedenle üremik hastalarda yeterli antikor cevabı geliştirecek aşılama protokolleri geliştirilmesi için büyük çabalar harcanmış ve HBV infeksiyonu diyaliz hastaları için sorun olmaktan çıkmıştır. HCV ve HIV infeksiyonu için elimizde uygulanabilir bir aşı yoktur. Bu etkenler için aşı çalışmaları hızla sürmekte olup, belki de yakın bir gelecekte bu aşuların kullanıma girmesiyle hemodiyaliz hastaları için önemli bir gelişme kaydedilebilecektir. Pnömonokok aşısı ve grip aşısı da kronik böbrek yetmezlikli hastalara rutin olarak önerilmektedir. Bu hastalar diyaliz esnasında veya posttransplantasyon döneminde influenzavirus ve pnömokok infeksiyonları ile gelecekte komplikasyonlara daha duyarlı olmaktadır. Bu nedenle bu hastalar grip ve pnömokok aşısından büyük yarar görmektedirler (1,2).

## Kronik Böbrek Yetmezliğinde Konak Savunması

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda konak savunma mekanizmalarında bozulma vardır. Buna bağlı olarak infeksiyonların görülme sıklığı artmakta ve bazı aşılara karşı oluşan koruyucu cevapta bir azalma olmaktadır. Konak cevabında bozulmanın nedenleri üç ana başlık altında toplanabilir (Tablo 1) (3).

İmmün sistem fonksiyonlarında bozulma başlıca üç hücre grubunu ilgilendirmektedir (Tablo 2). Elimizdeki bulgular üremik hastalarda nötrofil fonksiyonlarında azalma, lenfosit fonksiyonlarında (hücre sel immünite ve antikor cevabında bozulma) ve antijen sunumunda bozukluklar olduğunu göstermektedir. Nötrofil en sık çalışılan hücre grubu olmuştur. Üremi sonucu nötrofil fonksiyonlarının her aşamasında persistan ve önemli değişiklikler oluşmaktadır. Nötrofiller ile ilgili bozuklukların en yıkıcı sonucu, piyojenik bakterilere karşı yanıtta bozulmaya bağlı olarak bu hastalarda sepsis mortalitesinde belirgin bir artış olmasıdır. Aşılamaya alınan cevapta bozulma ise lenfosit ve antijen sunan hücre fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlanabilir.

Üremik hastalar bilindiği gibi deri greft atılımında gecikme gösterirler. Sadece bu gözlem bile, bu hastaların hücre sel immün fonksiyonlarda bozulma olduğunu ve aşılama ile al-

**Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastaların Konak Savunma Mekanizmalarında Bozulmanın Nedenleri**

1. Böbrek yetmezliğine neden olan altta yatan hastalık. Diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları ve bu nedenle immünoşüpresif tedavi almak.
2. Üremik durumun getirdiği metabolik bir sonuç. Üremik plazmada biriken ve immün sistem hücreleri üzerine toksik olan bazı serum faktörleri.
3. Kronik renal yetmezlik nedeniyle kullanılan tedaviler. Hemodiyaliz, transplantasyon ve takiben immünoşüpresif tedavi almak, sık kan transfüzyonları.

**Tablo 2. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Fonksiyonlarında Bozukluk Saptanan Hücre Grupları**

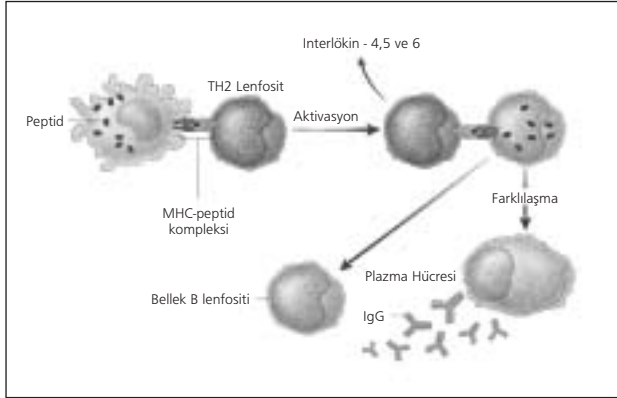
- Nötrofil	
- Lenfosit*	T lenfosit B lenfosit
- Monosit/makrofaj*	

\*Aşılamaya karşı cevapta bozulma lenfosit ve monosit/makrofaj hücre fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkilidir. Nötrofil fonksiyonlarındaki defektler ise başlıca infeksiyon görülme sıklığı ve ciddiyetini artırmaktadır.

nan cevaplarda bozukluk gelişebileceğini göstermektedir. Aşı cevabının bozulması, lenfositler, makrofajlar ve dentritik hücrelerde gelişen kalitatif ve kantitatif bozukluklara bağlıdır (3).

## Konak Yanıtı

Periferik kanda bulunan monositler, değişik organ ve dokulara migrasyonla geçerek doku makrofajlarını oluştururlar. Makrofajlar antijen sunumu yapan hücreler (antigen presenting cell, APC)'dir. Bir yabancı etkenin immün cevap oluşturabilmesi için öncelikle T ve B lenfositlere sunulması gerekir. APC, yabancı bir antijenle ilk karşılaşan hücredir. Antijenin fagositozu, işleme sokulması (küçük peptidlere ayrılması), T ve B lenfositlerine sunumu bu hücreler ile yapılır. Hepatit B aşısı veya tetanos toksoidi aşılamalarında olduğu gibi T hücre bağımlı aşılarda daha güçlü bir cevap alınmaktadır (Şekil 1) (4). Bu tür aşılarda B lenfositin antikor yapımı için T hücre desteğine ihtiyacı vardır. Ancak APC, antijenin T hücresine sunumunu üstlenerek aşıya cevap gelişmesinde önemli bir yer



**Şekil 1.** T hücrelerine bağımlı aşılarda immün cevabın gelişimi\* (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır).

\* *Aşılama yolu verilen antijen APC tarafından işleme sokulur, küçük peptidlere ayrılarak MHC molekülleri eşliğinde T hücrelerine sunulur. Th-2 hücresi antikor yapımı için hümmoral immüniteye katkı sağlar. Th-2 hücresinden interlökin-4,5 ve 6 salgılanır. Bunu takiben B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek yüksek afinite gösteren IgG sınıfı antikorlar sentezler; aynı zamanda bellek B hücreleri oluşur.*

almaktadır. Bu yolla gelişen bir aşı cevabında kompleman bağlayan, nötralizasyon yapabilen, yüksek afiniteli IgG sınıfı antikorlar oluşur. Pnömonok polisakarid aşısında olduğu gibi bazı aşılarda ise direkt olarak B hücrelerini uyarırlar. Bu yolla B lenfosit afinitesi daha düşük, kısa sürede azalan IgM sınıfı antikorlar salgırlar.

Son yıllarda deride, lenf nodlarında ve diğer bazı dokularda bulunan dentritik hücreler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu hücreler primer olarak antijen sunumu yapan hücrelerdir. Ancak aşılara cevabın azaldığı bilinen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda literatür tarandığında bu grup hücre ile ilgili çalışma görülmemektedir. Bazı bulgular indirekt olarak bu hastalarda dentritik hücre aktivitesinde bir azalma olduğunu göstermektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda hepatit B aşılama sırasında aşı dozunun yüksek tutulması veya aşının intradermal olarak verilmesi ile aşı etkinliği artırılmaktadır. Bu durumda muhtemelen deride bulunan bu hücrelerin antijeni tanınması kolaylaştırılmaktadır. Levamizol veya granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'in hepatit B aşısı ile birlikte verilmesi kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aşı etkinliğini artırmaktadır. Bu immünomodülatör etkili ajanlar monosit, dentritik hücreler ve lenfositler üzerine, özellikle GM-CSF monositlerin matürasyonu, çoğalma ve hatta dentritik hücrelere dönüşümü üzerinde etkili olarak aşı cevabını etkilemektedirler (3).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aşılara cevapta bozulma yalnızca antijen sunumundaki defektle açıklanamaz. Üremik hastalar hem yeni bir antijene suboptimal cevap verirler; hem de daha önce karşılaşılmış bir antijene karşı azalmış bellek cevabı gösterirler. Bu hastalarda hücresele immünitenin bir göstergesi olan PPD gibi deri testleri, HIV ile infekte hastalardaki gibi negatif bulunmaktadır. Bu bulgu, CD4+ T lenfosit (T helper, Th) fonksiyonlarında bir bozulma olduğunu göstermektedir.

Th lenfositler bilindiği gibi immün sistemin merkez hücresi olup, salgıladığı sitokinler yolu ile diğer hücrelerin fonksiyonlarını yapmasını sağlamaktadır. Th hücre fonksiyonlarındaki bir yetersizlik diğer hücreleri de etkileyerek antijenin tanınması ve immün cevabın gelişmesini tümüyle etkilemektedir (5). Bu belki de kronik böbrek yetmezlikli bir hastayı aşılarken göz önünde bulundurmanız gereken en önemli pratik bilgi olabilir.

Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezlikli hastaların immün fonksiyonları baskılanmıştır. Buna bağlı olarak aşılama karşı suboptimal bir cevap gelişmektedir. Bu hastalarda aşı ile gelişen serokonversiyon oranında azalma, antikor düzeylerinde daha düşük bir pik ve alışılmamış hızlı bir düşüş saptanmaktadır (1,3).

### Böbrek Yetmezliğinde Aşılama Stratejisi

Böbrek yetmezlikli hastalar için optimum aşılama stratejisini belirlerken hastaları diyaliz öncesi dönem, hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz olmak üzere diyaliz altındaki dönem ve transplantasyon olmak üzere üç ayrı grupta düşünmek gereklidir (1). Üremi ile birlikte, böbrekler tarafından kandan atılamayan bazı serum faktörlerinin immün sistem hücrelerine toksik etkisi sonucu immün fonksiyonları bozulmaktadır. Diyaliz ile bozulan fonksiyonların bir kısmı düzelebilmektedir. Ancak hemodiyalizin bizzat kendisi de, özellikle nötrofil fonksiyonlarında olmak üzere bazı defektlere yol açmakta ve bu girişim esnasında immün fonksiyonlardaki bozulma artmaktadır. Diyalize giren hastaların aşılama sırasında optimum stratejiyi belirlemek için, peritoneal diyaliz ve hemodiyalizde alınan aşı cevabını ayrı ayrı düşünmek önemlidir. Ancak her iki tür hemodiyalizde de immün fonksiyonlardaki bozulma devam etmektedir ve ancak transplantasyonu takiben düzelebilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinden hangisi olursa olsun immün fonksiyonlardan bazısı bozulmakta, bazısı ise düzelmektedir. Hemodiyalizden transplantasyona giden bir hastada immün fonksiyonların bir kısmında önemli bir düzelmeye gözlenmektedir. Ancak bu hasta grubunun immünosüpresif tedavi alması, bu dönemde immün fonksiyonların daha da bozulmasına neden olmaktadır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aşılama düşünüldüğünde, özellikle transplantasyon öncesi dikkat gerektirmektedir (2,6). Solid organ transplant yapılacak hastalar transplantasyondan önce aşılmalıdır. Transplantasyondan sonraki ilk 6-12 ay içinde greft atılımı için risk olabileceği ve hastaların bu dönemde yüksek doz immünosüpresif tedavi altında olmaları nedeniyle aşılama yapılması önerilmemektedir. Aşılama transplantasyondan dört hafta önce bitirilmelidir. İmmünosüpresyon altındaki transplantasyon hastalarında kızamık, kaba kulak, kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği gibi canlı aşılama yapılması güvenliği tam olarak gösterilmediğinden önerilmez. Bu nedenle transplantasyondan önce bütün çocuklarda KKK ve suçiçeği aşılama karşı antikor cevabı mutlaka bakılmalı ve hastalarda antikor düzeyi yeterli değilse transplantasyondan önce aşılmalıdır. İmmünosüpresif tedavide de çok hızlı gelişmeler olmakla birlikte, bu tedavi rejimleri altında aşı cevabının nasıl olacağı konusunda yeterli veriler yoktur. Bu nedenle transplantasyon hastalarında günümüzde kullanılan aşılama uygulanması açısından henüz çözülmemiş sorunlar vardır. Ne yazık ki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite ve morbitate nedeni olan ve CMV enfeksiyonu için elimizde kullanımda olan bir aşı yoktur; ancak yakın bir gelecekte geliştirilmesi beklenmektedir.

**Tablo 3. Hemodiyaliz Hastalarında HBV Aşısı ile Serokonversiyon Oranları\***

	Hasta Sayısı	Serokonversiyon Oranı %
Guesry <i>et al.</i> 1982	43	60.0
Kohler <i>et al.</i> 1984	99	56.0
Steketee <i>et al.</i> 1988	444	47.0
Albertoni <i>et al.</i> 1991	236	58.5
Fleming <i>et al.</i> 1991	83	32.5
Bruguera <i>et al.</i> 1990	80	80.0

\*Kaynak 9'dan alınmıştır. İlk 4 çalışmada plazma kaynaklı, son 2 çalışmada rekombinant hepatit B aşısı kullanılmıştır. Aşılamaya için sağlıklı bireyler için uygulanan aşı şeması uygulanmıştır.

Konjenital immün yetmezlik sendromları, HIV enfeksiyonu, lösemi, lenfoma, yaygın maligniteler veya kemoterapi, radyoterapi uygulanması gibi durumlar ciddi bir immün baskılanmaya neden olmakla birlikte, kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki immün baskılanma bu kadar şiddetli olmamaktadır. Bu kişilerin bağışıklık sisteminde orta derecede/sınırlı derecede yetersizlik mevcuttur (7). Bu nedenle herhangi bir aşının kullanımı için aslında kontraindikasyon yoktur. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda mümkün olabildiğince tüm standard ve özel aşılar, rutin önerilen zaman aralıkları ile yapılmalıdır. Bu hastalarda standard aşı şemaları ve bazı özel aşıların uygulanması konusunda iyi tanımlanmış öneriler elimizde vardır. Ancak bu aşılar karşı cevap yeteneği normal bireylere göre daha az olmaktadır. Bu hastalarda hepatit B aşılması ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar vardır. Aşı cevabının bu hastalarda azaldığı artık bilinmektedir. HBV aşısında olduğu gibi tetanos/difteri, kızamık/kabakulak/kızamıkçık, pnömokok ve grip aşıları gibi diğer enfeksiyonları önlemek için yapılan aşılamalarda da benzer olarak aşı cevabında bir azalma görülmüştür. Ancak bu konuda birbiriyle çelişkili sonuçlar olup, bu aşılar için aşı cevabını tahmin etmek zor olacaktır.

#### Hepatit B Aşısı

Hepatit B aşısının kullanıma girmesini takiben, 1982'den beri hemodiyaliz hastalarına hepatit B aşısı önerilmektedir. Hepatit B aşısı hemodiyaliz hastaları için önemli bir uygulamadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz ve transplantasyon sonrası döneminde güvenle verilebilen bir aşıdır (8).

Diyaliz hastalarında hepatit B aşısının etkinliğini belirlemek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Diyaliz ve transplantasyon hastalarında hepatit B aşısına karşı zayıf bir cevap gelişmektedir. Tablo 3'te normal doz ve şema uygulanan hemodiyaliz hastalarında HBV aşısı ile elde edilen serokonversiyon oranları görülmektedir (9). Değişik çalışmalarda HBV aşısına cevap oranları %32-80 arasında değişmektedir. Bu hastalarda

aynı zamanda antikor titreleri aşılama yapılan sağlıklı kontrollerle göre daha düşük bulunmuştur.

Bu hastalarda aşı cevabını etkileyen önemli faktörlerden biri, sağlıklı bireylerde olduğu gibi yaştır. Obezite, sigara kullanımı, genetik faktörler, aşıya cevabı etkileyen diğer faktörlerdir. Sağlıklı kişilerde aşı cevabının %90-95 olduğu düşünülürse diyaliz hastalarında HBV aşısına karşı cevap oldukça düşük oranda gelişmektedir. HBV aşılması transplantasyonu takiben yapılırsa, aşı cevabı daha da azalmaktadır. Bu hastalarda HBV aşısına cevap %9-10 oranında saptanmaktadır. Transplantasyon hastalarında yüksek doz (40 g) ve doz sayısının artırılması ile (0,1,2 ve 6. aylarda) aşı cevabı ancak %36 olabilmektedir. Eğer primer HBV aşılması transplantasyondan önce yapılmışsa, transplant hastaları rapel dozuna iyi cevap vermektedirler (6).

Hepatit B aşısına cevap diyaliz öncesi dönemde ve böbrek yetmezliği hafif veya orta şiddette olan hastalarda daha iyi olmaktadır. Kreatinin seviyesi 4.0 mg/dl altında olan ve henüz diyaliz almayan hastalarda aşı cevabı %86, kreatinin seviyesi 4.0 mg/dl üstünde olan çoğu diyaliz altında olan hastalarda aşı cevabı %37 olarak bulunmuştur (11). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu diyalizi gerektirecek duruma gelmeden önce, mümkün olduğu kadar erken dönemde hepatit B aşısı ile aşılanmalıdırlar. Hatta böbrek fonksiyonları ileri düzeyde bozulmamış olan hastalar normal bireylere uygulanan aşılama şemasını alabilirler.

Ülkemizde hepatit B aşısı çocukluk çağı aşılama programına son yıllarda alınmıştır. Bu nedenle henüz erişkin kronik böbrek yetmezlikli hastaların çoğuna HBV aşılması yapılmamıştır. Birçok hasta diyaliz döneminde aşılanmaktadır. Diyaliz hastalarında aşının etkinliğini artırmak için değişik girişimler uygulanmıştır. Diyaliz hastaları için sağlıklı bireylerden daha yüksek doz ve daha fazla sayıda hepatit B aşısı önerilir. Aşı içinde antijen miktarı arttıkça, aşılama ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalar kadar antikor cevabı oluşturmak mümkün olacaktır. Aşı dozunun ve verilmiş sıklığının artırılması ile serokonversiyon oranı artmaktadır. Yüksek doz (40 g) ve

**Tablo 4. Hemodiyaliz Hastaları ve Sağlık Personeli İçin Önerilen Hepatit B Aşı Şeması**

	Doz	Hacim	Şema
<b>≥ 20 yaş hastalar</b>			
Diyaliz öncesi dönem*	20 g	1.0 ml	0,1, ve 6. aylar
Diyaliz altındaki.	40 g	2-1.0 ml	0,1,2 ve 6. aylar
<b>&lt; 20 yaş hastalar**</b>	10 g	0.5 ml	0,1, ve 6. aylar
<b>Sağlık Personeli</b>	20 g	1.0 ml	0,1, ve 6. aylar

\* Diyaliz öncesi dönemdeki hastalar için aşının etkinliği böbrek yetmezliğinin derecesine bağlıdır.  
\*\*Pediatrik hastalar için özel bir öneri getirilmemiştir. Ancak aşı dozunun artırılması ile aşı cevabının daha iyi olacağı bilinmelidir.

doz sayısının artırılması (0,1,2 ve 6. aylarda olmak üzere 4 doz verilmesi) ile aşı cevabı artmaktadır. Bu şema ile %40-98 arasında aşı cevabı alındığını gösteren çalışmalar vardır. Diyaliz hastalarında rutin aşılama şeması ile ortalama %64'ünde aşıya cevap alınırken, bu şema ile ortalama %86 oranında aşı cevabı gelişmektedir (8). Aşıya cevap vermeyen diyaliz hastalarında ise sağlıklı bireylerde olduğu gibi ilave doz önerilir. Aşıya cevap vermeyen diyaliz hastalarında 2 veya 3 ilave doz (40 g) ile %40-50 oranında aşıya cevap alınmaktadır.

Diyaliz hastalarında HBV aşısının etkinliğini artırmak üzere intradermal uygulama gibi aşının farklı yollarla veya levamizol, GM-CSF gibi bir immünomodülatör ajanla birlikte verilmesi gündeme gelmiştir. Bu yolla kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aşı cevabı artığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, genellikle düşük serokonversiyon oranları saptanmıştır. Elimizdeki veriler hemodiyaliz hastaları için bu uygulamaları önermek için yeterli değildir (3,8).

Hemodiyaliz hastalarında HBV aşılmasını takiben oluşan antikor düzeyleri hızla düşmektedir. Aşı cevabı gelişen diyaliz hastalarının ortalama %50'sinde 12 ay sonra anti-HBs 10 mIU/ml'nin altına veya belirlenemeyecek düzeylere düşmektedir (12,13). HBV aşılması ile cevap alınmış sağlıklı bireylerde, koruyucu antikor düzeyleri belirlenemeyecek düzeylere düşse bile HBV'e karşı koruyuculuk devam etmektedir. Ancak primer aşılama ile koruyucu antikor düzeyi oluşmuş hemodiyaliz hastalarında, antikor titreleri koruyucu düzeyin altına indiğinde HBV'ye karşı koruyuculuk devam etmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan aşı etkinlik çalışmalarında, primer aşılama ile aşı cevabı gelişmiş daha sonra antikor titreleri koruyucu düzeyin altına inmiş 3 hemodiyaliz hastasında HBV enfeksiyonu gelişmiştir (14). Bu nedenle bu hastalarda her yıl anti-HBs ölçümü önerilmekte ve bu değer 10 mIU/ml altına düştüğünde hastanın yeniden aşılanması gerekmektedir.

Diyaliz hastalarında hepatit B aşılması gündeme geldiğinde diyaliz merkezinde çalışan sağlık personelinin de hatırlamak gereklidir. Hemodiyaliz ünitelerinde çalışan sağlık personeli HBV açısından önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta HBV enfeksiyonu için duyarlı bireylere HBV aşısı yapılmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları ve sağlık personeli için önerilen hepatit B aşısı şeması Tablo 4'te görülmektedir (8). Diyaliz öncesi dönemdeki hastalar için aşının etkinliği böbrek yetmezliğinin derecesine bağlıdır. Pediyatrik hastalar için özel bir öneri getirilmemiştir. Ancak aşı dozunun artırılması ile aşı cevabının daha iyi olacağı bilinmelidir.

Diyaliz öncesi dönemde HBV aşısı ile primer aşılama başlatılan, ancak bir süre sonra diyaliz ihtiyacı doğan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, aşılama şeması aşı dozu yükseltilerek devam ettirilir. İlk aşı dozunu aldıktan sonra ara vermiş hastalar ikinci doz mümkün olduğunca erken verilir. Primer aşılması tamamlanmış ve diyalize başlayacak hastalarda ise anti-HBs düzeyi 10 mIU/ml altında ise, yeniden hepatit B aşısı şeması uygulanmalıdır (8).

Transplantasyon yapılacak hastalara eğer transplantasyondan önce yeterli zaman yoksa, hepatit B aşısı için hızlandırılmış aşı şemasının uygulanması tercih edilir (0,7,21. günler) (6).

### Hepatit A Aşısı

Ülkemizde 15 yaş ve üstündekilerin yaklaşık %90'u hepatit A geçirmiştir. Akut viral hepatit A'nın seyrinde fulminan he-

patit sıklığı %0.1-1 arasında değişmekte ve bu olguların çoğunluğu kaybedilmektedir. Bu açıdan hepatit A için immün olmayan transplantasyon bekleyen tüm erişkinlere hepatit A aşısı yapılabilir. Başlangıçta ve 6-12 ay sonra olmak üzere toplam iki doz olarak 1 ml dozunda, İM olarak uygulanır (6).

### Tetanos-Difteri Aşıları

Böbrek yetmezlikli kişilerde diyaliz ve transplantasyon sonrası dönemde güvenle verilebilen bir aşıdır. Sağlıklı çocuklar ve erişkinlerde uygulanan şemanın aynısı uygulanmalıdır. Bu aşının dozaj ve uygulaması ile ilgili öneriler hepatit B aşısı için olan öneriler kadar net değildir. Primer aşılması yapılmış kişiler transplantasyon sonrada yeterli antikor düzeylerine sahip olmaktadır (1,2). Primer aşılması yapılmış kişilerde rapel dozuna cevabın iyi olduğu görülmüştür.

Primer aşılama uygulanmamış tüm erişkinlerde difteri ve tetanos toksoidi (Td) ile primer seriler tamamlanır. İlk iki doz en az 4 hafta ara ile, üçüncü doz ikinciden 6-12 ay sonra uygulanır. Ancak yapılan çalışmalarda böbrek yetmezlikli kişilerde primer aşılama karşı aşı cevabının bozulduğu görülmüştür (15). Bu nedenle böbrek yetmezlikli bir hastanın çocukluk veya askerlikte primer aşılama şemasını alıp almadığı önemli olmaktadır. Günümüzde kronik böbrek yetmezlikli hastalar için tetanos ve difteri antitoksin düzeyinin rutin kontrolü ve her 5-10 yılda bir Td aşılması önerilmektedir.

### Poliovirus Aşısı

Kronik böbrek yetmezlikli hastalara inaktif poliovirus aşısı (IPV) önerilir. Oral poliovirus aşısı (OPV) canlı bir aşıdır, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara ve evdeki yakınlarına kullanılmaz (7). Dünya genelinde, parolitik poliovirus enfeksiyonlarının hızlı eradikasyonu nedeniyle erişkinlerde rutin olarak aşılama gerek yoktur. Ancak seyahat veya işi nedeniyle risk altında olan ve aşılama durumu bilinmeyen kişiler için primer seri aşı önerilmektedir.

### Pnömonok Aşısı

Bu hastalarda invazif pnömonok enfeksiyonu riski artmıştır. Pnömonoksik pnömoni, özellikle transplantasyon sonrası birinci yıl sık rastlanan bir komplikasyondur (2,6). Bu nedenle pnömonok aşısı tüm böbrek yetmezlikli hastalara yapılmalıdır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pnömonok aşısının etkinliği için net veriler yoktur. Diyaliz hastalarında polisakarid aşısına cevabı suboptimal olduğu, aşılama iki yıl sonra antikor seviyesinin hızla düştüğü saptanmıştır. Bu nedenle ilk dozdan beş yıl sonra yeniden rapel dozu yapılmalıdır.

Günümüzde konjuge pnömonok aşılar kullanıma girmiştir. Bu aşılarda çocuklarda daha immünojenik olduğu bilinmektedir. Transplantasyona hazırlanan hastalarda aşı cevabını artırmak için konjuge aşı ve polisakarid aşının birbirini takiben verilmesinin aşıya cevabı artıracağı konusunda görüşler vardır (6).

Pnömonok polisakarid aşısı tek doz olarak genellikle koruyucu olmaktadır. Transplant hastaları, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi pnömonok enfeksiyonu açısından risk oluşturan ve antikor seviyesi hızla azalan hastalara beş yıl sonra yeniden aşılama yapılmalıdır (16).

### Grip Aşısı

Grip, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda daha şiddetli seyrettiği ve komplikasyonlara yol açtığı için grip aşısı önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara grip mevsimi başlamadan önce her yıl grip aşısı yapılmalıdır (17). Kronik yetmezlikli hastalar grip aşısı genellikle rutin önerilerden bir değişiklik gerektirmez. Bir yıl içinde birden fazla doz aşı yapılması yanıtı artırmamaktadır.

Böbrek hastalığı olan kişilerde grip aşısına cevap konusunda farklı veriler vardır. Bazı gruplar özellikle hemodiyaliz alan hastalarda azalmış yanıtlar saptarken, normal aşı yanıtı rapor eden gruplarda olmuştur. Suboptimal yanıt alınmasına rağmen grip aşısı tavsiye edilmektedir. Çünkü aşı yapılan hastalarda hastaneye yatma ve ölüm oranı azalmaktadır. Transplant alıcılarında aşıya cevap suboptimal olacaktır. Yüksek risk durumlarında, örneğin aile içinde grip görüldüğünde, aşılama rağmen kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Aile bireylerinin aşılması da önem taşımaktadır (2).

### Suçiçeği Aşısı

1995'te atenüe canlı aşı oldukça immünojenik bulunmuştur. Suçiçeği geçirmemiş ve varisella zoster virusu (VZV) antikorunu negatif olan kişilere uygulanmalıdır. Elimizdeki veriler kronik böbrek yetmezlikli hastalarda suçiçeği aşısının güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. Aşılama ile bu enfeksiyonun ciddiyeti ve sıklığının azaltılması beklenmektedir.

Suçiçeği, özellikle transplant hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Böbrek transplantı yapılan kişilerin %2'si posttransplant dönemdeki bir yıl içinde suçiçeği enfeksiyonu ile başvurmuştur. Bu kişilerde enfeksiyon çok ciddi seyretmektedir. Bazı transplant alıcılarında ise allogreft rejeksiyonuna neden olmaktadır. Mortalite oranları %5-25 olarak bildirilmiştir. Suçiçeği aşısı canlı bir aşıdır; immünoşüpresyon durumlarında verilmemesi tercih edilir. Bu nedenle transplantasyondan önce uygulanmalıdır. Transplantasyon öncesi dönemde aşılama yapılan çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu sıklığı azalmakta ve eğer gelişirse daha hafif olmaktadır. Bu nedenle bu hastaların transplantasyondan önce aşılması ve böylece transplantasyon sonrası dönemde yeterli koruyucu antikor seviyelerine sahip olmaları sağlanmaktadır. Daha önce aşılanmış olanlarda transplantasyon sonrası dönemde VZV antikor titrelerinin yakın izlemi gerekir. Çünkü aşılanmış çocuklar bile transplantasyon sonrası dönemde klinik suçiçeği enfeksiyonu için risk altındadırlar (2,18).

Suçiçeği aşısı, aşı şemasına yeni eklenen bir aşıdır, muhtemelen ileride hastalar diyalize başladığında bu aşılama yapılması olacaktır. Ancak günümüzde çok sayıda hastaya diyaliz esnasında uygulanmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda suçiçeği aşısına cevaplarını değerlendiren çalışmalar sürmektedir. Tek doz aşılama ile %85 serokonversiyon geliştiği ve aşılama bağlı komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Ancak daha düşük cevap alan çalışmalar da olup, bu aşının diyaliz hastalarında etkinliğini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. İki doz suçiçeği aşısı uygulamasının uzun süreli koruma açısından daha etkili olduğu görülmüştür. Aşı genellikle iyi tolere edilmektedir. Bir çalışmada hastaların %11'inde hafif bir döküntü gelişmiştir. Ancak sağlıklı çocuklarda da %5-10 oranında bu gelişmektedir. Bu hastaların takibinde

herpes zoster gibi bir komplikasyon görülmemiştir (19).

### Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak Aşısı

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı koruma sağlayan önemli bir aşı kombinasyonudur. Bu aşının kızamık aşısının canlı bir aşı olduğu unutulmamalıdır. İmmünoşüpresyon altındaki hastalarda yapılmaması gereken bir aşıdır. Bu nedenle kronik böbrek yetmezlikli olan her çocuğa transplantasyondan önce yapılmalıdır. Bu çocuklar transplantasyondan önce kontrol edilmeli ve koruyucu antikor düzeyleri düşükse tekrar aşılanmalıdırlar. Sağlıklı popülasyonda serokonversiyon hızı %95'ten fazladır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda KKK aşı cevabı değişkenlik göstermektedir (2,6).

### Kaynaklar

1. Fivush BA, Neu AM. Immunization guidelines for pediatric renal disease. *Semin Nephrol* 1998;18(3):256-63
2. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Ulrich B. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-65
3. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(3):813-32
4. Ada G. Advances in immunology: vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1042-65
5. Vendetti S, Chai JG, Dyson J, et al. Anergic T cells inhibit the antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol* 2000; 265:1175-86
6. Molrine DC, Hibberd PI. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 5(1):273-305
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42:1-19
8. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 51(RR05):1-43
9. Rapicetta M. Hepatitis B vaccination in dialysis centers: advantages and limits. *Nephron* 1992; 61:284-6
10. Lefebvre AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993;11(4):397-9
11. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D, et al. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 1994;21:450-4
12. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989; 261:2362-6
13. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019-27
14. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunn W, and the Dialysis Vaccine Trial Study Group. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311:496-501
15. Krüger S, Seyfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine* 1999; 17:1145-50
16. Siriwardena A N. Targeting pneumococcal vaccination to high-risk groups: a feasibility study in one general practice. *Postgrad Med J* 1999;75(882):208-12
17. Gilbertson DT, Unruh M, McBean A M, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63:738-43
18. Buttery J P, Moxon E R. Varicella vaccine in renal failure. *Lancet* 2000; 355:1930
19. Furth S L, Hogg R J, Maulton L H, Fiush B A. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the southwest pediatric nephrology study group. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:33-8