

**POBOLJŠAVA LI UČINKOVITIJA HEMODIJALIZA  
ODGOVOR NA CIJEPLJENJE PROTIV VIRUSA HEPATITISA B?**

**DOES EFFICIENT HAEMODIALYSIS IMPROVE THE RESPONSE  
TO HEPATITIS B VIRUS VACCINATION?**

VEDRAN KOVAČIĆ, MILENKA ŠAIN, VALENTINA VUKMAN\*

**Deskriptori:** Hemodijaliza; Hepatitis B – prevencija; Hepatitis B vakcine – imunologija; Hepatitis B antitijela – u krvi

**Sažetak.** Bolesnici na kroničnoj hemodijalizi (BKHD) slabije odgovaraju na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv virusa hepatitisa B (HBV). Želeći pokazati koji čimbenici na to utječu, proveli smo ovu studiju. Ispitanici su bili 30 BKHD. Svi ispitanici su cijepljeni s 4×40 µg rekombinantnog cjepiva u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci. Ispitanici su podijeljeni u skupine prema razini stvorenih protutijela (HBsAt): nereaktori (<10 i.j./L), slabi reaktori (10–100 i.j./L) i dobri reaktori (>100 i.j./L). Između reaktora i nereaktora na cijepljenje nađena je statistički značajna razlika u učinkovitosti dijalize (Kt/V) (p=0,027). Multivarijatnom analizom varijanci nađena je značajna razlika među skupinama nereaktora, slabih i dobrih reaktora u vrijednostima Kt/V (p=0,028) i dobi ispitanika (p=0,080). Pokazana je pozitivna korelacija između razine HBsAt i Kt/V (r=0,46; p=0,006), a negativna između razine HBsAt i: dobi ispitanika (r=-0,40; p=0,026), postojanja šećerne bolesti (r=-0,32; p=0,041), broja leukocita u krvi (r=-0,31; p=0,050) i indeksa tjelesne mase (r=-0,42; p=0,011). Višestruka linearna regresija pokazala je najveću korelaciju između razine HBsAt i Kt/V (p=0,002) uz negativnu korelaciju između razine HBsAt i dobi ispitanika (p=0,047). Neučinkovita dijaliza i starija dob povezane su sa slabim odgovorom na cijepljenje protiv HBV-a u BKHD. Na razinu protutijela stvorenih cijepljenjem najviše utječe Kt/V.

**Descriptors:** Renal dialysis; Hepatitis B – prevention and control; Hepatitis B vaccines – immunology; Hepatitis B antibodies – blood

**Summary.** Patients on chronic haemodialysis (PCHD) elicit a weaker response to vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine. We conducted this study to demonstrate factors which could affect response to HBV vaccination. Subjects were 30 PCHD. All subjects were vaccinated with 4×40 µg recombinant HBV vaccine given i.m. at intervals 0, 1, 2, and 6 months. Subjects were divided into groups according to the level of antibody (HBsAb): nonresponders (<10 i.u./L), weak responders (10–100 i.u./L), and good responders (>100 i.u./L). A statistically significant difference was found between responders and nonresponders in the dialysis efficiency (Kt/V) (p=0.027). A multivariate analysis of variance unveiled a significant difference between the groups of nonresponders, weak and good responders in the Kt/V value (p=0.028), and the subject age (p=0.080). Positive correlation between HBsAb level and Kt/V (r=0.46; p=0.006), and negative correlations between HBsAb and: subject age (r=-0.40; p=0.026), existence of diabetes (r=-0.32; p=0.041), blood leukocyte number (r=-0.31; p=0.050), and body mass index (r=-0.42; p=0.011) were demonstrated. A multiple linear regression analysis demonstrated the most significant positive correlation between HBsAb level and the Kt/V values (p=0.002), and negative correlation between HBsAb level and the subject age (p=0.047). The HBV vaccination response was weaker in PCHD with inefficient dialysis and older age. Efficient haemodialysis most significantly improves the response to vaccination.

Liječ Vjesn 2004;126:133–137

Bolesti jetre izazvane virusom hepatitisa B (HBV) veliki su problem u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (BKHD). Zaraza HBV-om nastaje na dijalitičkim odjelima prijenosom s bolesnika na bolesnika, zatim transfuzijama krvi te zbog ponovne uporabe dijalizatora.<sup>1</sup> Iako je incidencija hepatitisa B površinskog antigena (HBsAg)-pozitivnih BKHD sve manja zbog bolje procijepljenosti, boljih mjera zaštite i manje uporabe transfuzija, ona ipak u razvijenim zemljama iznosi oko 0,1%, uz prevalenciju HBsAg-pozitivnih BKHD oko 1,2%.<sup>2</sup> Dodatni je problem postojanje okultnih zaraza HBV-om koje ostaju serološki neprepoznate unatoč postojanju genoma HBV-a u krvnim mononuklearnim stanicama. Procjenjuje se da je takvih zaraza među BKHD oko 7,5%.<sup>3</sup> Zato je preporučeno cijepljenje svih BKHD, kao i osoblja u dijalitičkim odjelima. Cijepljenje se provodi u pravilu rekombinantnim cjepivom.<sup>4,5</sup> BKHD se cijepi dvostruko većim količinama cjepiva nego opća populacija: 40 µg rekombinantnog cjepiva u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci uz dodatna cijepljenja u slučaju pada razine protutijela.<sup>6</sup>

U odnosu na opću populaciju, uremički su bolesnici slabiji reaktori na to cjepivo. Tako na cijepljenje protiv HBV-a odgo-

vori oko 98% opće populacije, a samo do 70% BKHD, unatoč dvostrukim količinama cjepiva.<sup>7</sup> Oni pak BKHD koji odgovore na cjepivo imaju nižu razinu i kraće održavanje razine protutijela dostignute cijepljenjem nego opća populacija.<sup>4</sup> Razina protutijela (HBsAt) u krvi smatra se zaštitnom ako je veća od 10 i.j./L, iako ima stavova da je kod BKHD zaštitna razina HBsAt iznad 100 i.j./L. Tako visoku razinu protutijela dosegne tek oko 54% BKHD.<sup>8</sup> Slab odgovor na cijepljenje protiv virusa hepatitisa B u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem treba tražiti u općoj slabosti imunskog sustava koja postoji u takvih bolesnika, a osobito u smanjenju stanične imunosti, što je povezano s defektom stanica koje predočavaju antigen (osobito je važna funkcionalna i ekspresijska manjkavost B7-2 (CD 86) kostimulacijske molekule na površini monocita) te smanjenjem lučenja citokina (osobito IL 2).<sup>9,10</sup> Girdt

\* Centar za domicilnu i turističku hemodijalizu, Dom zdravlja Trogir (mr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.; mr. sc. Milenka Šain, dr. med.; Valentina Vukman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Kovačić, Dom zdravlja, 21220 Trogir  
Primljeno 24. rujna 2002., prihvaćeno 27. studenoga 2003.

i sur.<sup>11</sup> dokazali su da je snižena razina B7-2-molekule kod BKHD povezana s oslabljenom proliferacijom limfocita T i sa slabijim odgovorom na cijepljenje protiv virusa hepatitisa B.

Nereaktori na cjepivo protiv virusa hepatitisa B (BKHD) cijepljeni s najmanje 4×40 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a, a nakon cijepljenja imaju manje od 10 i.j./L HBsAt) u stalnoj su opasnosti od zaraze virusom hepatitisa B. Predložen je niz postupaka koji kod takvih bolesnika dovode do serokonverzije.<sup>12</sup>

Kako bismo pokazali koji čimbenici utječu na odgovor na cijepljenje protiv HBV-a, proveli smo ovu studiju na skupini BKHD.

### Ispitanici i postupci

Ispitanici su bili 30 BKHD, 20 muškaraca i 10 žena, koji se liječe kroničnom hemodijalizom duže od jedne godine (4,20±3,61 godina). Ispitanici prije cijepljenja nisu imali HBsAg, HBsAt, HCVAt (protutijela na hepatitis C virus) i HIV At (protutijela na virus humane imunodeficijencije), a vrijednost transaminaza u krvi bile su im normalne. Svi ispitanici cijepljeni su s 4×40 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a (*Engerix B*, SmithKline Beecham Biologicals s.a., Rixensart, Belgija) u deltoidni mišić u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci. Ispitanici kojima je 3 mjeseca nakon tako provedenog cijepljenja razina protutijela (HBsAt) bila niža od 10 i.j./L dobili su dodatnu dozu cjepiva (40 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a im.). Ispitanici koji su 3 mjeseca nakon dodatne doze imali i dalje razinu protutijela nižu od 10 i.j./L smatrani su nereaktorima na cjepivo. Reaktori su podijeljeni na skupinu slabih reaktora (oni kojima je razina HBsAt 3 mjeseca nakon posljednje doze cijepljenja bila 10–100 i.j./L) i u skupinu dobrih reaktora (oni kojima je razina HBsAt 3 mjeseca nakon posljednje doze cijepljenja bila viša od 100 i.j./L).

Uzorci krvi uzeti su 3 mjeseca nakon posljednje doze cjepiva (primarne ili dodatne). Krv je uzimana prije priključenja ispitanika na stroj za dijalizu i davanje heparina, a uzorak krvi

na kraju dijalize uzet je tako da je protok krvi smanjen na 50 ml/min te je nakon 2 minute uzet uzorak krvi iz arterijskog dijela sustava. Mjere ishoda bile su: razina HBsAg u krvi (u i.j./L), hemoglobin (g/L), ureja prije i poslije hemodijalize, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza, kalij (sve u mmol/L), ukupni proteini i albumini u serumu (u g/L), leukociti u krvi (×10<sup>9</sup>/L krvi). Sekundarna mjera ishoda bila je učinkovitost pojedine dijalize izražena kao Kt/V (Keshaviah) računana kao  $Kt/V = 1,162 \times \ln(\text{koncentracija ureje u krvi prije/koncentracija ureje u krvi nakon hemodijalize})$ , u izrazu je ln prirodni logaritam.<sup>13</sup> Za pojedinog ispitanika promatrani su: spol, dob, postojanje šećerne bolesti, količina konvencionalnog heparina po postupku dijalize (u i.j.), tjedna količina supkutano danog eritropoetina (u i.j.), tjelesna masa nakon hemodijalize (u kg) i indeks tjelesne mase (BMI) računana kao  $BMI = \text{tjelesna masa/tjelesna visina}^2$  (u kg/m<sup>2</sup>). Među ispitanicima bilo je sedmero dijabetičara (4 tipa II, 3 tipa I).

Ispitanici su dijalizirani tri puta na tjedan na niskoprotočnim dijalizatorima Plivadial 18, Plivadial 15 (»Pliva d.d.«, Zagreb, Hrvatska) i Idemsa 28 H (»Idemsa«, Segovia, Španjolska).

Trajanje pojedine dijalize bilo je 3,5–5 sati, srednja doza sustavne heparinizacije po dijalizi 4950±1282,17 i.j., temperatura dijalizne tekućine bila je 35,5–36,6°C, a sastav dijalizne tekućine ovakav: bikarbonat 32–35, Na 138–145, K 2, Ca 1,25–1,75 mmol/L, kod pet bolesnika i glukoza 5,5 mmol/L. Uvjeti dijalize tijekom trajanja studije bili su za svakog ispitanika nepromijenjeni.

Nijedan ispitanik nije uzimao imunosupresive, H1-antihistaminike, kortikosteroide ili druge lijekove koji mogu promijeniti imunoreaktivnost. Nitko od ispitanika nije imao nuspojava na cjepivo.

Uspoređene su međusobno skupine slabih reaktora, dobrih reaktora i nereaktora. Sve mjere ishoda i parametri dijalize uspoređeni su s razinom HBsAt.

Koristili smo se spektrofotometrijskim enzimskim laboratorijskim metodama.

Tablica – Table 1. Razlike među skupinama ispitanika / Differences between subject

	Svi ispitanici All subjects (x±SD)	Svi reaktori All responders (x±SD)	Nereaktori Nonresponders (x±SD)	Dobri reaktori Good responders (x±SD)	Slabi reaktori Weak responders (x±SD)
Broj ispitanika/Subjects number	30	22	8	13	9
Dob/Age	60,33±9,16	60,45±10,31	60,00±5,29	56,85±8,91	65,67±10,42
Razina HBsAt/Level of HBsAb	277,23±374,74	377,09±393,38	2,63±3,89	616,08±345,50	31,89±17,16
Godine liječenja dijalizom Years on dialysis treatment	4,20±3,61	4,64±3,96	3,00±2,20	5,31±4,19	3,67±3,61
Heparinizacija po hemodijalizi Heparinisation per dialysis (i.u.)	4950,00±1282,17	4909,09±1359,59	5062,50±1116,04	4500,00±1384,44	5500,00±1145,64
Eritropoetin na tjedan Erythropoietin per week (i.u. s.c.)	3733,33±2049,95	3500,00±2017,78	4375,00±2133,91	3461,54±2183,86	3555,56±1878,24
Ureja prije dijalize Urea before dialysis (mmol/L)	29,37±7,34	29,07±7,39	30,31±7,65	29,15±7,10	28,96±8,23
Ureja nakon dijalize Urea after dialysis (mmol/L)	11,23±4,06	10,56±3,73	13,08±4,61	9,80±3,08	11,67±4,47
Kt/V	1,15±0,27	1,21±0,23	1,00±0,32	1,29±0,24	1,09±0,18
Ukupne serumske bjelančevine Total serum protein (g/L)	65,7±6,11	65,43±5,51	65,58±7,97	65,04±5,15	65,99±6,28
Albumin (g/L)	38,91±6,55	38,18±6,47	40,93±6,79	38,69±6,28	37,44±7,06
Hemoglobin (g/l)	107,10±14,74	106,00±15,62	110,13±12,39	105,15±17,31	107,22±13,73
Kalcij/Calcium (mmol/L)	2,40±0,25	2,39±0,24	2,44±0,28	2,44±0,26	2,33±0,21
Fosfor/Phosphorus (mmol/L)	1,78±0,69	1,77±0,72	1,82±0,61	1,64±0,71	1,97±0,74
Alkalna fosfataza (i.j./L) Alkaline phosphatase (IU/L)	108,70±71,68	112,91±61,24	97,13±99,14	117,31±61,76	106,56±63,61
Leukociti/Leukocytes (×10 <sup>9</sup> /L)	6,22±1,68	6,14±1,54	6,46±2,12	5,80±1,26	6,62±1,84
Kalij/Potassium (mmol/L)	5,90±0,67	5,91±0,74	5,85±0,45	5,91±0,84	5,92±0,60
Suha masa/Dry weight (kg)	72,31±11,83	71,45±12,33	74,66±10,73	69,09±11,43	74,87±13,45
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,98±3,17	24,75±3,32	25,63±2,83	24,43±3,51	25,21±3,17

Razina HBsAt određivana je ELISA-tehnikom (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), modifikacijom s mikročesticama. Tjelesna masa i visina mjerene su antropometrijskim mjernim instrumentima.

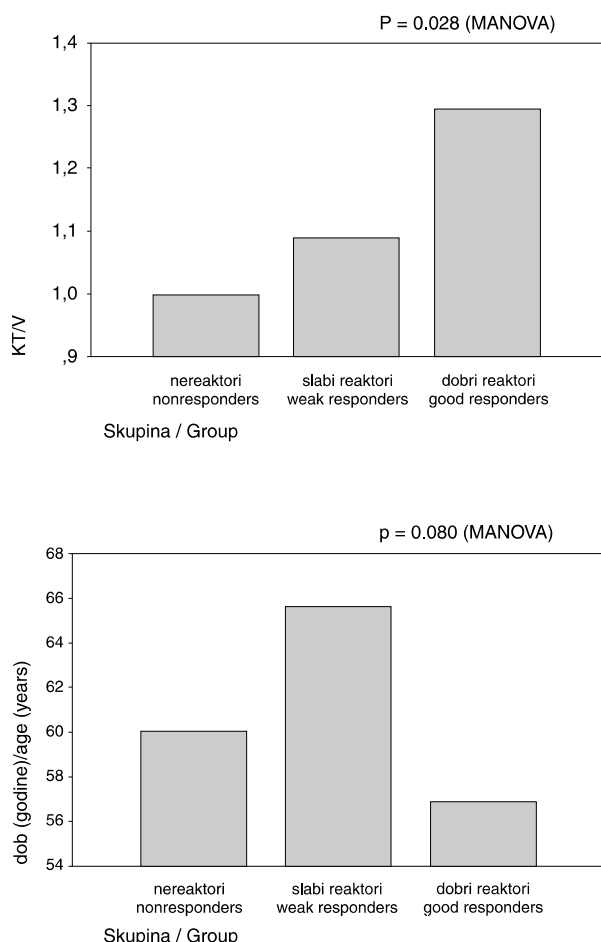
Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Normalnost raspodjele kušana je Shapiro-Wilkovim W-testom. Statističke metode bile su jednostrana multivarijatna analiza varijanci (MANOVA), višestruka linearna regresija, test značajnosti Pearsonova koeficijenta korelacije i parcijalne korelacije, Studentov t-test aritmetičkih sredina za neovisne uzorke, odnosno Mann-Whitneyev U-test te opisna statistika. Nalazi su smatrani statistički značajnima ako je  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Mjere ishoda i obilježja svih ispitanika prikazani su na tablici 1. Od 30 cijepljenih bilo je 8 nereaktora (26,67%) i 22 reaktora (73,33%), od toga slabih 9, a dobrih 13.

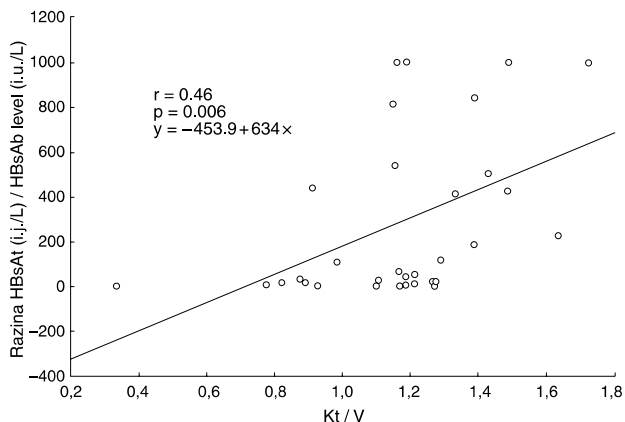
Između svih reaktora (dobrih i slabih) i nereaktora na cijepljenje nađena je statistički značajna razlika aritmetičkih sredina jedino u učinkovitosti dijalize izraženoj kao Kt/V ( $1,21 \pm 0,23$  prema  $1,00 \pm 0,32$ ;  $t = 2,02$ ;  $p = 0,027$ ).

Jednostranom multivarijatnom analizom varijanci (MANOVA) ispitali smo razlike u mjerama ishoda i osobinama ispitanika među skupinama nereaktora, slabih i dobrih reaktora. Značajna razlika između tih skupina postojala je jedino u vrijed-



Slika 1. Razlike u učinkovitosti dijalize (Kt/V) i dobi među skupinama ispitanika

Figure 1. Differences in dialysis efficiency (Kt/V) and age between subject groups



Slika 2. Pravac linearne regresije između razine HBsAt i Kt/V  
 Figure 2. Regression line between HBsAb level and Kt/V values

nostima Kt/V ( $F = 4,10$ ;  $p = 0,028$ ) i dobi ispitanika ( $F = 1,162$ ;  $p = 0,080$ ). Raspodjela vrijednosti Kt/V i dobi ispitanika među skupinama vidljiva je na slici 1. Skupine se nisu značajno razlikovale u drugim obilježjima i mjerama ishoda ispitanika.

Pearsonovom korelacijom nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između razine HBsAt i Kt/V ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,006$ ), a statistički značajna negativna korelacija između HBsAt i dobi ispitanika ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,026$ ), postojanja šećerne bolesti ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,041$ ), broja leukocita u krvi ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,050$ ) i BMI-a ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,011$ ). Zbog mogućeg međuodnosa varijabla napravili smo niz parcijalnih korelacija između razine HBsAt s jedne strane te Kt/V, dobi, BMI, broja leukocita i postojanja dijabetesa s druge strane, pri čemu smo našli značajnu pozitivnu korelaciju jedino između Kt/V i HBsAt ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,002$ ) te negativnu između dobi ispitanika i HBsAt ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,02$ ) (ostale navedene varijable u parcijalnoj korelaciji bile su kontrolne).

Kako bismo procijenili koja mjera ishoda ili obilježje ispitanika najviše utječe na razinu HBsAt, primijenili smo višestruku linearnu regresijsku analizu sa spolom, dobi, šećernom bolešću, tjednim eritropoetinom, hemoglobinom, Kt/V, albuminima, leukocitima i BMI-om kao nezavisnim varijablama u regresijskom modelu. Regresijski model bio je statistički značajan ( $r = 0,75$ ;  $F = 3,43$ ;  $p = 0,011$ ). Najveću i statistički značajnu pozitivnu korelaciju s razinom HBsAt u regresijskom modelu imao je Kt/V ( $\beta_{st} = 0,75$ ;  $p = 0,002$ ), a značajnu negativnu korelaciju s HBsAt imala je dob ispitanika ( $\beta_{st} = -0,42$ ;  $p = 0,047$ ). Druge mjere ishoda i obilježja ispitanika u regresijskom modelu nisu značajno utjecali na razinu HBsAb. Pravcem linearne regresije na slici 2. prikazan je međuodnos Kt/V i razine HBsAg.

## Rasprava

BKHD se zbog oslabjelog imunskog odgovora cijepa dvostrukim količinama cjepiva (40  $\mu$ g rekombinantnog cjepiva protiv HBV).<sup>14</sup> Dvostruke količine cjepiva daju se bolesnicima oslabljene imunosti, npr. kroničnim alkoholičarima.<sup>15</sup> Unatoč tomu, postotak BKHD koji odgovore na cijepljenje protiv HBV-a, a cijepljeni su intramuskularno s 40  $\mu$ g rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci, tek je oko 70%.<sup>16</sup> Samo 60% BKHD koji su cijepljeni kao i opća populacija s 20  $\mu$ g rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a intramuskularno u razmacima 0, 1 i 6 mjeseci odgovori na cijepljenje.<sup>17</sup> BKHD koji slabo odgovore na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a također slabo odgovore i na cijepljenje protiv tetanusa i influence.<sup>18</sup> U BKHD koji su slabije odgovorili na cijepljenje protiv HBV-a nađene su ove pro-

mjene imunskog sustava: smanjen broj receptora na CD4 T-limfocitima, njihov oslabljen proliferativni odgovor na izlaganje HBsAg i manji broj receptora za interleukin (IL)-1b i IL-6 te smanjena količina IL-2, interferona- $\gamma$ , IL-4 i athezijskih molekula u serumu.<sup>19</sup>

Danas su predložene mnoge inačice cijepljenja kojima se kod BKHD koji ne odgovore na uobičajen način cijepljenja protiv HBV-a pokušava poboljšati odgovor. Tako je predložen intradermalni put unošenja cjepiva (5–20  $\mu$ g u različitim vremenskim razmacima, od 1 $\times$  na mjesec do 1 $\times$  na tjedan, 5–12 puta) umjesto uobičajenog intramuskularnog načina unosa. Tako postignuta razina protutijela viša je i postojanija nego ona dobivena cijepljenjem intramuskularnim putem, a spol i dob utječu na takav način cijepljenja.<sup>2,20–23</sup> Taj način cijepljenja je jeftiniji jer se rabi manja količina cjepiva.<sup>21</sup> Dodavanjem imunomodulatora i citokina pokušava se također poboljšati odgovor na cijepljenje protiv HBV-a:  $\gamma$ -interferona,<sup>24</sup> timopentina,<sup>25</sup> interleukina 2<sup>26</sup> i faktora stimuliranja kolonija makrofaga i granulocita.<sup>27</sup> Odgovor na cijepljenje poboljšava i unošenje većeg dijela HBV-genoma koji sadržava pre-S2 bjelančevinu.<sup>28</sup> Predloženo je i cijepljenje uremičara na početku bolesti dok nije započeto s hemodijalizom s pretpostavkom boljeg odgovora.<sup>29</sup> Žene bolje odgovaraju na cijepljenje od muškaraca.<sup>8</sup> Stariji BKHD i oni s dijabetesom imaju slabiji odgovor u odnosu na bolesnike liječene hemodijalizom.<sup>32</sup> I tkivni antigeni imaju ulogu u odgovoru na cijepljenje: BKHD s HLA A2 bolje reagiraju na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a, a oni s HLA DR3, DR7 i DQ2 su slabiji reaktori.<sup>33</sup> Učestalost HLA A1, B8, DR3, DR7 i DQ2 veća je u nereaktora na cijepljenje.<sup>21</sup> Popratna zaraza HCV-om slabi odgovor na cijepljenje protiv HBV-a,<sup>8,34</sup> ali ima i proturječnih dokaza.<sup>35</sup> Na odgovor postignut cijepljenjem protiv HBV-a negativno djeluje i neuhranjenost (izražena kao koncentracija albumina, prealbumina i predijalizne ureje u krvi ili mjerena antropometrijski).<sup>31,36</sup>

Iako je već opisan povoljan učinak učinkovitosti dijalize izražene kao Kt/V na poboljšanje općeg imunskog stanja,<sup>37,38</sup> dosad nije opisan izravnan utjecaj učinkovitosti hemodijalize (Kt/V) na odgovor postignut cijepljenjem rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a. Uremički bolesnici pokazuju slabost funkcije pomoćničkih limfocita T uzrokovanu prije svega izmijenjenom funkcijom stanica koje predočavaju antigen i nastalu zbog smanjenja izražaja i djelovanja kostimulatorne molekule B7-2 (CD 86) na površini monocita.<sup>11</sup> Koncentracija i funkcija molekule B7-2 kod uremičara može se poboljšati visokoučinkovitim postupcima dijalize (Kt/V > 1,16).<sup>39</sup> Kod bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom postoji dodatni razlog nedostatne funkcije stanica koje predočavaju antigen nastale zbog njihove pretjerane upalne pobude izazvane samim postupcima hemodijalize. Pokazatelji ovakvog stanja su prekomjerna razina citokina (IL-1beta, IL-6), od kojih neki djeluju i na sazrijevanje pomoćničkih limfocita T (IL-12). Smatra se da na ovaj patofiziološki koloplet povoljno djeluje povećanje učinkovitosti postupaka hemodijalize, kao i uporaba biokompatibilnih dijalizatora.<sup>40</sup>

U ovoj studiji pokazana je statistički značajna povezanost učinkovitosti dijalize (izražene kao Kt/V) na razinu protutijela na površinski antigen HBV-a nastalih cijepljenjem (slika 1. i 2). Štoviše, u regresijskom modelu pokazali smo kako razina HBsAt najviše ovisi o učinkovitosti dijalize izražene kao Kt/V. To pokazuje snažan utjecaj učinkovitosti dijalize na imunsko stanje kod BKHD, odnosno na odgovor postignut cijepljenjem *Engerixom B*. To nije čudno jer je vrijednost Kt/V vrlo važan pokazatelj stanja bolesnika na hemodijalizi i u izravnoj je ovisnosti s pobolom i smrtnošću tih bolesnika.<sup>41,42</sup> Vrijednost Kt/V koja pokazuje ostvarenu količinu pojedine dijalize dobije se iz Gotch-Sergentova urejnoga kinetičkog modela i računa se iz predijalizne i postdijalizne koncentracije ureje u

krvi.<sup>43</sup> Ona pokazuje ne samo dijaličko uklanjanje malih molekula kao što je ureja već i onih većih, poput  $\beta_2$ -mikroglobulina.<sup>44</sup>

Statistički značajna razlika među skupinama ispitanika u dobi, kao i značajna negativna korelacija između dobi i razine HBsAt u regresijskom modelu upućuje na poznatu činjenicu da stariji BKHD imaju lošiji odgovor na cijepljenje protiv HBV-a, vjerojatno kao posljedicu lošijeg imunskog stanja.

Zaključno, možemo očekivati slabiji odgovor na cijepljenje protiv HBV-a u onih BKHD koji imaju neučinkovitu dijalizu i starije su životne dobi. Na razinu protutijela stvorenih cijepljenjem najjači pozitivan učinak ima povećanje količine dijalize. Zato kod bolesnika koji pokazuju slab ili nikakav odgovor na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a treba prvo pokušati povećati učinkovitost hemodijalize, a tek onda razmotriti jednu od predloženih intradermalnih inačica cijepljenja.

#### LITERATURA

- Hung KY, Chen WY, Yang CS, Lee SH, Wu DJ. Hepatitis B and C in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 1995;24:135–9.
- Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041–5.
- Oesterreicher C, Hammer J, Koch U i sur. HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995;48:1967–71.
- Buti M, Viladomiu L, Jardi R i sur. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12:144–7.
- Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:434–46.
- Marangi AL, Giordano R, Montanaro A, De Padova F, Schiavone MG, Dongiovanni G. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994;23:537–42.
- Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J. Vaccination against hepatitis B: Results of the analysis of 2000 population members in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1994;10:541–7.
- Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996;16:95–7.
- Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KH, Kohler H. Hepatitis B vaccination and interleukin-2 receptor expression in chronic failure. *Kidney Int* 1990;38:1164–8.
- Girndt M, Kohler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 1993;44:359–65.
- Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001;59:1382–9.
- Zannoli R, Morgese G. Hepatitis B vaccine: Current issues. *Ann Pharmacother* 1997;31:1059–67.
- National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI): Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30:22–63.
- Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996;73:417–20.
- Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: A randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103:217–22.
- Rault R, Freed B, Nespore S, Bender F. Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO J* 1996; 41:717–9.
- Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: A two-year follow-up. *Nephron* 1992;61:352–4.
- Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995;26:454–60.
- Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: Association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:144–52.
- Vlassopoulos D, Arvanitis D, Lilis D, Hatjiyannakos D, Louizou K, Hadji-constantinou V. Complete success of intradermal vaccination against hepatitis B in advanced chronic renal failure and hemodialysis patients. *Renal fail* 1997;19:455–60.

21. *Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F.* Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: A prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1204–11.
22. *Chang PC, Schrander-van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E.* Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:191–3.
23. *Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB.* Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously non-responsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1930–4.
24. *Quiroga JA, Castillo I, Porres JC i sur.* Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology* 1990;12:661–3.
25. *Donati D, Gastaldi L.* Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1988;50: 133–6.
26. *Meuer SC, Dumann H, Buschenfelde KH, Kohler H.* Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989;1:15–8.
27. *Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *Viral Hepat* 1999;6:405–9.
28. *Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U, Hemmerling AE, Thoma HA.* Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1996;45:180–2.
29. *Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J.* Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988;157:332–7.
30. *El-Reshaid K, Al-Mufti S, Johny KV, Sugathan TN.* Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 12:223–8.
31. *Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J.* Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: Influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1559–63.
32. *Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B.* Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dial Int* 1996;16:370–3.
33. *Peces R, De La Torre M, Alcazar R, Urra JM.* Prospective analysis of the factor influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nefrologia* 1997;17:73–80 (sažetak).
34. *Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J.* Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994;41:113–6.
35. *Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC.* Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1994;15:1353–7.
36. *Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S.* Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. *Nephron* 1992; 61:266–8.
37. *Skroeder NR, Kjellstrand P, Holmquist B, Nilsson U, Jacobson SH.* Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: The relation with dialysis efficiency. *Nephron* 1996; 72:523–9.
38. *Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ.* Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:236–44.
39. *Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Kohler H.* Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2807–10.
40. *Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H.* Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S206–11.
41. *Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G.* Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994;23:661–9.
42. *Sobh MA, Sheashaa H, Tantawy AEH, Ghoneim MA.* Study of effect of optimization of dialysis and protein intake on neuromuscular function in patients under maintenance hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 1998; 18:399–403.
43. *Gotch FA.* Kt/V is the best dialysis dose parameter. *Blood Purif* 2000;18: 276–85.
44. *Gotch FA, Sargent JA, Keen ML.* Whither goest Kt/V? *Kidney Int Suppl* 2000;76:3–18.

## USPOREDBA OTVORENE I LAPAROSKOPSKE KOLECISTEKTOMIJE U LIJEČENJU AKUTNOG KOLECISTITISA

### COMPARISON OF OPEN AND LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS

LJUBO BEGIĆ, ŽELJKO GLAVIĆ, DAMIR ŠIMLEŠA, ANTUN RUKAVINA,  
DUJO GVERIĆ, SREČKO SABALIĆ\*

**Deskriptori:** Kolecistitis – kirurgija; Kolecistektomija – statistički podatci;  
Laparoskopska kolecistektomija – statistički podaci

**Sažetak.** U radu su analizirani i uspoređeni rezultati liječenja akutnog kolecistitisa otvorenim i laparoskopskim načinom u sedmogodišnjem periodu. U sedmogodišnjem periodu (od 1994. do 2000.) operirano je 311 bolesnika zbog kliničke slike akutnog kolecistitisa. Otvorena kolecistektomija učinjena je kod 162 (52,09%) bolesnika, a laparoskopska kod 149 (47,91%). U obje grupe bolesnika vrijeme od pojave kliničkih simptoma do operacije te prijeoperacijska obrada i priprema bili su jednaki. U grupi bolesnika operiranih otvorenom metodom operacija je trajala 93 (±SD) minute, a u grupi laparoskopski operiranih 114 (±SD) minuta. Bolesnici operirani otvorenom metodom primili su 5,83 (±SD) ampule i 3,75 (±SD) tableta analgetika, a laparoskopski operirani 3,2 (±SD) ampule i 2,1 (±SD) tabletu po bolesniku. Antibiotik je primalo 149 bolesnika operiranih otvorenom metodom 4,9 (±SD) dana i 68 laparoskopski operiranih bolesnika 2,29 (±SD) dana. Bolesnici operirani otvorenom metodom boravili su u bolnici 9,55 (±SD) dana i na bolovanju proveli 43 (±SD) dana, a laparoskopski operirani su u bolnici bili 4,35 (±SD) dana i na bolovanju 16 (±SD) dana. Bolji klinički rezultati i brži povratak svakodnevnim aktivnostima upućuju na značajnu prednost laparoskopske kolecistektomije. Analiza rezultata pokazuje da su ukupni troškovi liječenja zaposlenih i

\* Opća županijska bolnica Požega (Ljubo Begić, dr. med.; doc. dr. sc. Željko Glavić, dr. med.; Damir Šimleša, dr. med.; prim. dr. sc. Antun Rukavina, dr. med.; Dujo Gverić, dr. med.; Srećko Sabalić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Lj. Begić, Opća županijska bolnica, 34000 Požega  
Primljeno 24. ožujka 2003., prihvaćeno 20. ožujka 2004.