

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**DİYALİZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA CORONAVİRÜS
İNAKTİVE VERO HÜCRE AŞISININ (CORONAVAC)
İMMÜNOJENİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Proje No: TGA-2021-7136

Genel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Ülver DERİCİ

İç Hastalıkları/Nefroloji

Araştırmacılar

Galip GÜZ, İç Hastalıkları/Nefroloji

Murat DİZBAY/Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Kayhan ÇAĞLAR/ Tıbbi Mikrobiyoloji

Murat DURANAY, İç Hastalıkları/Nefroloji

Ebru GÖK OĞUZ, İç Hastalıkları/Nefroloji

Ezgi COŞGUN YENİGÜN, İç Hastalıkları/Nefroloji

Asiye UĞRAŞ DİKMEN/Halk Sağlığı

Yeşim YILDIZ/Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Emre YAŞAR, İç Hastalıkları/Nefroloji

Aralık 2022

ANKARA

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde maddi olanak sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	6
2. GENEL BİLGİLER	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	7
4. BULGULAR	8
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	10
REFERANSLAR	13
EKLER	15
(1) TABLO 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	15
(2) TABLO 2. Çalışma süresi boyunca hastaların antikor düzeyleri ve seropozitiflik oranları	17
(3) TABLO 3. Üçüncü kan örneği alındıktan sonra COVID-19 pozitifliğinin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	17
(4) ŞEKİL 1. Çalışma akış şeması	19
(5) ŞEKİL 2. HD ve PD hastalarında 42. günden 90. güne antikor düzeyleri ve seropozitiflik oranlarındaki değişiklikler	20
(6) ŞEKİL 3. Üçüncü doz olan ve olmayan HD ve PD hastalarında antikor düzeylerinin seyri	21

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, iki doz CoronaVac aşısı sonrası rapel doz olarak BNT162b2 alan ve almayan hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarında aşı yanıtını değerlendirmek ve rapel dozun COVID-19 pozitifliği üzerine etkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM: Bu prospektif çok merkezli gözlemsel çalışma, iki doz CoronaVac uygulanmış, PD uygulan 80 ve HD uygulanan 163 hastayı içermektedir. Antikor düzeyleri, ilk dozdan sonraki 42. ve 90. günlerde ölçüldü. Bu ölçümler, sadece iki aşı dozu alan hastalarda ilk dozdan sonraki 181. günde, rapel doz alan hastalarda üçüncü dozdan sonraki 28. günde tekrarlandı. Antikor düzeyleri, kemilüminesan mikropartikül immunoassay yöntemi kullanılarak incelenmiştir. 50 AU/ml'nin altındaki sonuçlar negatif, 50 AU/ml'nin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edildi.

BULGULAR: 42. günde seropozitiflik oranı HD grubunda %92.0 ve PD grubunda %96.3 ($p=0.212$) ve 90. günde sırasıyla %85.3 ve %88.1 ($p=0.720$) idi. Seropozitiflik oranı rapel doz olmayan grupta % 60.9 iken, rapel doz uygulanan hastaların tamamı seropozitif. HD ve PD hastalarında BNT162b2 uygulananlara kıyasla rapel olarak CoronaVac uygulanan hastalarda antikor düzeyi daha düşüktü (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$). Yedisi rapel doz olmayan, dördü rapel doz CoronaVac uygulanan 11 hastada COVID-19 pozitifliği tespit edildi. Rapel doz olarak BNT162b2 uygulanan hastaların hiçbirinde COVID-19 pozitifliği saptanmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, yaş arttıkça COVID-19 pozitifliğinin arttığını (olasılık oranı:1,080, %95 güven aralığı:1,017-1,146, $p=0,012$), rapel doz uygulamasının bu pozitifliği azalttığını (olasılık oranı:0,113, %95 güven aralığı:0,028-0,457) $p=0,002$) gösterdi.

SONUÇ: Sonuçlarımız, HD ve PD hastalarında ek aşılama dozlarına ihtiyaç olduğunu gösterebilir. Bulgularımız, heterolog aşının daha etkili olduğunu, homolog inaktive aşı ile ek aşılarda da tedarik sorunu olan ülkelerde bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyaliz, rapel doz, COVID-19 aşı yanıtı, inaktif aşı, mRNA aşısı

ABSTRACT

Objective: To evaluate vaccine response in hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients, who did and did not receive BNT162b2 as a booster dose after two-dose CoronaVac vaccination and determine the effect of the booster dose on COVID-19 positivity.

Method: This prospective multi-center observational study included 80 patients receiving PD and 163 patients receiving HD, who had been administered two doses of the CoronaVac. Antibody levels were measured on days 42 and 90 after the first dose. These measurements were repeated on day 181 after the first dose in the patients that only received two vaccine doses and on day 28 after the third dose in those that also received the booster dose. Antibody levels were examined using the chemiluminescent microparticle immunoassay method. Results below 50 AU/ml were considered negative and those above 50 AU/ml as positive.

Results: The seropositivity rate was 92.0% in the HD group and 96.3% in the PD group on day 42 ($p=0.212$) and 85.3% and 88.1%, respectively on day 90 ($p=0.720$). The seropositivity rate was 60.9% in the non-booster group, while all the patients that received the booster dose were seropositive. The antibody level was lower in the patients that received CoronaVac as the booster compared to those administered BNT162b2 in HD and PD patients ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively). COVID-19 positivity was detected in 11 patients, of whom seven had not received the booster dose and four had received the third dose of CoronaVac. COVID-19 positivity was not detected in any of the patients that received BNT162b2 as the booster. The multivariate logistic regression analysis revealed that as age increased, COVID-19 positivity also increased (odds ratio:1.080, 95% confidence interval:1.017-1.146, $p=0.012$), while booster dose administration decreased this positivity (odds ratio:0.113, 95% confidence interval:0.028-0.457) $p=0.002$).

Conclusions: Our results may indicate the need for additional vaccination doses in patients with HD and PD. Our findings suggest that the heterologous vaccine was more effective, booster shots with a homologous inactivated vaccine may also be an option in countries with supply problems.

Keywords: Dialysis, booster dose, COVID-19 vaccine response, inactivated vaccine, mRNA vaccine

1. GİRİŞ

Dünya çapında yarım milyardan fazla insan COVID-19 salgınından etkilendi ve milyonlarca insan öldü. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalar, komorbiditeler, immünosupresif durum ve diyaliz için sık hastane ziyaretleri nedeniyle COVID-19'a oldukça duyarlıdır. SDBH hastalarında COVID-19 ile ilişkili ölüm oranı, bu durumu olmayanlara göre daha yüksektir (1). SDBH ile ilişkili riskler ve mortalitedeki artış göz önüne alındığında, bu hasta grubunda bağışıklığın sağlanması ve sürdürülmesi COVID-19 hastalığından korunmak açısından büyük önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

COVID-19 aşıları ortaya çıkmadan önce sosyal mesafe ve maske kullanımı gibi önleyici tedbirler viral yayılımın azaltılmasında çok önemliydi. Aşı çalışmalarının hızla başlamasıyla farklı aşı türleri, örneğin inaktive (CoronaVac) ve viral vektör bazlı (ChAdOx1-nCoV-19/Astra Zeneca) veya haberci bazlı ribonükleik asit (mRNA) (BNT162b2/Pfizer ve mRNA-1273/Moderna) aşıları dünya çapında kullanılabilir hale gelmiştir (2). Ülkemizde inaktive CoronaVac aşısı Ocak 2021'de, mRNA BNT162b2 aşısı ise Nisan 2021'de uygulanmaya başlandı.

Üremik toksinler, yetersiz beslenme ve immünolojik işlev bozukluğuna yol açabilen kronik inflamasyon gibi çeşitli durumlar nedeniyle SDBH hastalarında aşı yanıtı azalabilir [3]. Pandemi öncesi dönemden edinilen klinik deneyimler, diyaliz hastalarının genellikle influenza ve hepatit B gibi aşılarla düşük yanıtı olduğunu, ek veya daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduklarını göstermektedir [4, 5]. Dolayısıyla COVID-19 pandemisinin ortaya çıkması, aşı platformlarının bu hassas hasta grubunda ne kadar etkili olacağı sorusunu gündeme getirdi. Çeşitli aşı türleri uygulanmış HD ve/veya PD hastalarını değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir [6-8]. Uzun süreli takipli çalışmalardan elde edilen veriler, diyaliz kohortundaki antikor düzeylerinin aşılama dozunun üç ile altı ay sonra düştüğünü göstermektedir [9-11]. Bu bulgular ışığında rapel dozun gerekliliği tartışılmaya başlandı ve CoronaVac veya BNT162b2 aşısı ülkemizde Temmuz 2021 itibarıyla rapel doz olarak kullanıma sunuldu.

Bu prospektif gözlemsel çalışma, antikor yanıtlarını ve aşılama sonrası seyrini değerlendirmek için HD ve PD hastaları ile yürütülmüştür. Özellikle iki doz CoronaVac uygulanan ve üçüncü dozu almayan hastalarda uzun dönem antikor düzeylerini araştırmayı, rapel doz olarak CoronaVac ve BNT162b2 alan hastaların antikor düzeylerini karşılaştırmayı ve rapel dozun COVID-19 pozitifliğine etkilerini belirlemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, çok merkezli gözlemsel çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve iki özel diyaliz ünitesi (Özel Meltem ve Özel Ankara Diyaliz Merkezi) olmak üzere 6 merkezde yürütüldü. İki doz CoronaVac uygulanan HD veya PD uygulanan bireyler, araştırmacılar tarafından çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı. 18 yaş ve üzeri, iki doz CoronaVac uygulanmış ve üç aydan uzun süredir diyaliz tedavisi gören bireyler çalışmaya dahil edildi. Böbrek nakli öyküsü olan ve ilk aşılama dozundan önce SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif çıkan COVID-19 hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 328 tarih: 24.02.2021).

Aşılanmanın ilk dozundan sonra 42. günde hastalardan serum örnekleri alındı. Takipte COVID-19 pozitifliği saptanan hastalar ileri analize alınmadı. Çalışmaya devam eden hastalardan ilk doz aşılanmadan 90 gün sonra ikinci bir serum örneği alındı ve takipte COVID-19 pozitif bulunanlar benzer şekilde ileri analizlerden dışlandı. Takiplerine devam eden hastaların aşı tercihine müdahale edilmedi. Sadece iki doz aşı uygulanan hastalarda ilk dozdan ortalama 181 ± 7 gün sonra tekrar serum örnekleri alındı. Rapel doz olarak hastalara CoronaVac veya BNT162b2 aşısı yapılmıştı ve bu grupta rapel doz uygulamasından 28 ± 2 gün sonra 3. serum örneği alındı. Takip sırasında COVID-19 pozitifliği, nazofaringeal sürüntü örneğinde pozitif PCR testi olarak tanımlandı. Semptom varlığında ve pozitif vaka ile temas öyküsü olan hastalarda enfeksiyon taraması yapıldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan antikor düzeyi tayini için alınan kan örnekleri uygun taşıma koşullarında laboratuvara ulaştırıldı. Kan örnekleri 5.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri analize kadar -80°C 'de saklandı. Serumlardaki antikor seviyeleri, kemilüminesan mikropartikül immunoassay yöntemiyle (Architect i1000sr, Abbott Diagnostics, Chicago, ABD) analiz edildi. Bu yöntem kullanılarak virüsün spike proteininin (S1) reseptör bağlanma bölgesine karşı gelişen IgG sınıfındaki antikorların seviyesi kantitatif olarak ölçüldü. Üretici firmanın talimatlarına göre cut-off indeksi olarak 50 AU/ml kabul edildi, bu değerin altındaki sonuçlar negatif, bu değerin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar, böbrek hasarına neden olan birincil hastalıkları ve ilk aşı dozu sırasındaki laboratuvar bulguları elektronik olarak toplandı ve kaydedildi. Rezidüel renal fonksiyon >100 cc/gün idrar çıkışı olarak tanımlandı. Olası COVID-19 sürüntü sonuçları, hastaların kimlik numaraları da dahil olmak üzere tüm COVID-19 test sonuçlarını dijital olarak depolayan ulusal COVID-19 veri tabanı kullanılarak tarandı.

3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS v.20 kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi. Antikor seviyeleri geometrik ortalama (min-maks) olarak verildi. İstatistiksel farklılığa neden olan gruplar post-hoc Tukey analizi ile belirlendi. İki bağımsız grup arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t-testi, parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri karşılaştırmak için Pearson ki-kare veya Fisher'in kesin testi yapıldı. Bağımlı gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varken Paired Sample T testi, normal dağılım yokken Wilcoxon testi kullanıldı. COVID-19 pozitifliğinin bağımsız belirleyicileri, lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 163 hasta HD ve 80 hasta PD olmak üzere toplam 243 hasta dahil edildi. %39,1'i kadındı ve yaş ortalaması $54,4 \pm 14,4$ idi. HD grubunda 115 (%70,6) hastada damar yolu olarak arteriyovenöz fistül kullanıldı. PD grubunda 43 (%53,8) hastaya otomatik PD uygulandı. Tablo 1'de hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri, böbrek hasarına neden olan primer hastalıkları, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar ve ilk aşı yapıldığı andaki laboratuvar bulguları yer almaktadır. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 2, ilk aşı dozundan sonraki 42. ve 90. günlerde HD ve PD gruplarındaki hastaların antikor düzeylerini, seropozitiflik oranlarını ve karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir. 42. günden 90. güne kadar antikor seviyelerindeki ve seropozitiflik oranlarındaki değişiklikler, iki grup için Şekil 2a ve b'de özetlenmiştir. 42 ila 90. günlerde, PD grubunda üç (%4) hastada ve HD grubunda dokuz (%6) hastada, ilk dozdan 70 ± 13 gün sonra COVID-19 pozitifliği saptandı ($p=0,549$). 90. gün ile üçüncü kan örneğinin alınması arasında ilk dozdan 140 ± 21 gün sonra PD grubunda beş (%7) ve HD grubunda 15 (%10) hastada COVID-19 pozitifliği saptandı ($p=0,431$).

Toplam 243 hastanın 32'si (%13) COVID-19 pozitifliği nedeniyle ileri analizden çıkarıldı. Ayrıca bu dönemde HD grubunda beş, PD grubunda bir hasta COVID-19 dışı nedenlerle hayatını kaybetti. On HD ve yedi PD hastası, çeşitli nedenlerle (diyaliz merkezi değişikliği, böbrek nakli, başka nedenlerle hastaneye yatış gibi) ileri analizlerin dışında bırakıldı.

Çalışmaya 64'ü PD, 124'ü HD olmak üzere toplam 188 hasta ile devam edildi. Kırk altı (%24) hasta rapel doz almamıştır. Kalan 142 hastaya rapel doz ilk dozdan 148 ± 21 gün sonra uygulandı. Üçüncü dozu alan 142 hastanın 81'inde (%57) aşı tipi BNT162b2 ve 61'inde (%43) CoronaVac bulundu. Üçüncü doz, rapel olarak CoronaVac alanlarda birinci dozdan ortalama 147 ± 22 gün sonra, rapel olarak BNT162b2 alanlarda birinci dozdan ortalama 148 ± 20 gün sonra uygulandı ($p=0,789$). Tablo 2'de her iki diyaliz grubunun rapel aşı tipine göre antikor seviyeleri, seropozitiflik oranları ve karşılaştırma sonuçları verilmektedir. HD ve PD grupları arasında rapel aşı tipi açısından fark yoktu ($p=0,559$).

Üçüncü aşı dozu uygulanmayan HD ve PD gruplarındaki hastaların 181. gündeki antikor düzeylerinin 42. ve 90. günlere göre seyri Şekil 3a'da gösterilmektedir. HD ve PD gruplarında 42. ve 90. güne kıyasla rapel dozdan sonraki 28. günde antikor düzeylerinin seyri Şekil 3b ve c'de gösterilmektedir. PD ve HD gruplarında rapel doz uygulanan hastalarda, rapel doz uygulanmayanlara göre antikor düzeyleri daha yüksekti (sırasıyla, $p=0,049$ ve $p<0,001$).

188 hastanın 11'inde (8 HD ve 3 PD) COVID-19 pozitifliği tespit edildi. Rapel doz almayan 46 hastanın yedisinde (%15), rapel doz olarak CoronaVac uygulanan 61 hastanın dördünde (%7) COVID-19 pozitifliği saptandı. BNT162b2 uygulanan hastaların hiçbirinde COVID-19 pozitifliği saptanmadı. Rapel doz olarak CoronaVac uygulananlarda BNT162b2 uygulananlara göre daha yüksek oranda COVID-19 pozitifliği saptandı ($p=0,019$).

Üçüncü kan örneği alındıktan sonra COVID-19 pozitifliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Yaş, vücut kitle indeksi, komorbidite olarak hipertansiyon tanısı, seropozitiflik dahil olmak üzere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. 90. gün ve COVID-19 pozitifliğini öngören bağımsız faktörleri değerlendirmek için rapel aşı dozu uygulamasının varlığı. Bu analize göre, artan yaş bağımsız olarak COVID-19 pozitifliğini artırırken rapel doz uygulaması bağımsız olarak COVID-19 pozitifliğini azaltmıştır. Lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prospektif gözlemsel çalışmamızda, HD ve PD uygulanan hastalar arasında fark gözlenmeden, iki doz CoronaVac aşılamasından sonra antikor yanıtı ve serokonversiyon sağlandığını bulduk. Ayrıca rapel doz uygulanmayan hastalarda antikor düzeylerinin düştüğünü, rapel doz uygulanan hastaların tamamında serokonversiyon sağlandığını tespit ettik. Rapel doz olarak BNT162b2 uygulanan hastaların antikor düzeyleri, CoronaVac uygulananlara göre daha yüksekti. COVID-19 pozitiflik olasılığının yaş arttıkça arttığını ve rapel doz uygulaması ile azaldığını gözlemledik.

Pandemi öncesi dönemde hepatit B aşısına karşı antikor yanıtını değerlendiren bir çalışmada HD ve PD grupları arasında fark bildirilmemiş ve serokonversiyon oranı yaklaşık %70 olarak saptanmıştır [12]. HD hastalarında PD hastalarına göre daha yüksek veya daha düşük serokonversiyon oranı gösteren çalışmalar da vardır [13, 14]. COVID-19'un ortaya çıkmasıyla birlikte, HD ve PD hastalarında çeşitli aşı türlerinin ürettiği antikor yanıtlarının kinetiği ile ilgili sorular ortaya çıktı. Hepatit B çalışmaları tarafından bildirilen çelişkili deneyimler, COVID-19 aşıları için benzer endişelere yol açmıştır. İki doz CoronaVac alan HD ve PD hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, ikinci dozdan iki hafta sonra antikor düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük saptandı ve antikor yanıtı HD ve PD grupları arasında benzerdi. Aynı çalışmada serokonversiyon oranı HD hastalarında %94, PD hastalarında %83 olarak bulunmuştur [7]. Başka bir çalışmada CoronaVac'ın iki dozuna yanıt, ikinci dozun uygulanmasından 21-28 gün sonra değerlendirilmiş, seropozitiflik oranı PD hastalarında %95,6, HD hastalarında ise %80,3 olarak bildirilmiştir. Yazarlar, PD hastalarının antikor düzeyinin HD hastalarına göre daha yüksek olduğunu ancak seropozitiflik açısından iki grup arasında fark olmadığını belirtmişlerdir [8]. Başka bir çalışmada BNT162b2'nin ikinci dozundan 14-21 gün sonra PD ve HD gruplarının serokonversiyon oranları sırasıyla %100 ve %97 olarak hesaplanmıştır. Antikor düzeyi HD hastalarında PD hastalarına göre daha düşük bulunmuştur [6]. Mevcut çalışmamızda, ikinci aşı dozundan iki hafta sonra, seropozitiflik oranı HD grubunda %92 ve PD grubunda %96.3 idi. Antikor seviyeleri de iki grup arasında benzerdi. Bulgularımızı destekleyen bir meta-analizde, COVID-19 aşıları ile seropozitiflik elde etme olasılığının HD ve PD hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu, ancak diyaliz gruplarında benzer seviyelerde antikor gelişimi saptandığı gösterilmiştir [15]. Orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin daha etkin uzaklaştırılması ve devam eden rezidüel diürezin daha etkili olması PD'de immünolojik durumun daha iyi olduğunu düşündürse de diyaliz grupları arasında rezidüel böbrek fonksiyonu, yaş ve komorbiditeler açısından fark olmaması çalışmamızda iki modalite arasında neden bir fark elde edemediğimizi açıklayabilir

[16]. Sadece COVID-19 aşıları için değil, diğer aşilar ve gelecekteki olası pandemiler için de bu bulguların aydınlatılması için her modalite için daha fazla hasta sayısı ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Bu tür çalışmalar, diyaliz modalitesine özgü aşı algoritmalarının oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada ilk CoronaVac dozundan sonra 90. günde seropozitiflik oranının HD grubunda %85,3 ve PD grubunda %88,1 olduğunu bulduk. 90. günde ölçülen antikor seviyeleri 42. güne göre azaldı. Ancak hastaların büyük bir yüzdesi hala seropozitif. Bu, HD hastalarında iki doz CoronaVac'tan sonra üçüncü ayda %86.5 seropozitiflik oranı bildiren önceki bir çalışma ile tutarlıdır [9]. HD hastalarında BNT162b2 yanıtını değerlendiren bir çalışmada seropozitiflik oranı ilk dozdan 6 hafta sonra %96.6, 12.haftada %91.5 ve 6.ayda %79.7 olarak saptanmıştır [10]. Benzer şekilde BNT162b2 aşısı yapılmış HD ve PD hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada altı ayda serokonversiyon oranının HD grubunda %78,8, PD grubunda %81,3 olduğu ve antikor düzeyleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir. [11]. Çalışmamızda rapel doz almayan hastalar değerlendirildiğinde 6. ayda seropozitiflik oranı HD grubunda %61.8, PH grubunda %58.8 idi. Bulgularımızla birlikte değerlendirildiğinde bu sonuçlar, bu hassas hasta grubunda rapel dozun etkileri konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Zamanla antikor düzeylerinde görülen azalmaya paralel olarak rapel dozlara olan ihtiyaç netlik kazanmış ve tüm dünyada ek doz aşılama önerilmiştir. Bu gereklilik ayrıca rapel dozun nasıl ve ne zaman uygulanacağı ile ilgili bazı soruları gündeme getirmiştir. Sağlık çalışanları ile yapılan bir çalışmada, iki doz CoronaVac aşısından sonra rapel doz olarak CoronaVac veya BNT162b2 alan tüm hastaların rapel dozdan ortalama 50 gün sonra serokonversiyona ulaştığı belirlenmiştir. Ek olarak, aynı çalışma, CoronaVac alanlara kıyasla rapel doz olarak BNT162b2 alan hastalarda antikor düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [17]. CoronaVac ve BNT162b2 aşısı yapılan PD ve HD hastalarını değerlendiren başka bir çalışmada seropozitiflik oranı altıncı ayda %44'e düşmüş ve rapel dozundan sonra tüm hastalarda seropozitiflik sağlanmıştır [18]. Bruminhent ve arkadaşları, iki doz CoronaVac aşısı aldıktan sonra üçüncü doz olarak ChAdOx1 nCoV-19 uygulanan PD ve HD hastalarının antikor düzeylerinin arttığını ve hepsinin seropozitifliğe ulaştığını bildirmiştir [19]. İki doz BNT162b2 alan HD hastalarını ve üçüncü dozu rapel BNT162b2 olarak alan HD hastalarını karşılaştıran başka bir çalışmada, rapel doz almayanlarda antikor seviyeleri düşmeye devam ederken, rapel doz alanlarda artmıştır [20]. Çalışmamızda hem homolog hem de heterolog rapel aşılama yapılan tüm hastalarda seropozitifliğin sağlandığını saptadık. Ancak heterolog ve homolog rapel dozlarını karşılaştırdığımızda rapel doz olarak BNT162b2 alan hastalarda her iki diyaliz yönteminde de CoronaVac alanlara göre daha yüksek antikor seviyeleri bulduk. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Heterolog aşılama karşı daha yüksek antikor tepkisi, aşı platformlarının farklı hedefleri farklı şekillerde etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. HD ve PD hastalarında iki doz inaktive aşılama sonra mRNA aşısı ile rapel aşılamanın daha yüksek antikor yanıtı ile sonuçlandığını göstermiş olmamıza rağmen, inaktive aşilar, mRNA aşılarının bulunmadığı ülkelerde seropozitifliği sağlamak için rapel olarak hala bir seçenek olabilir.

Çalışmamızda rapel doz uygulamasının COVID-19 enfeksiyonunu önlemede bağımsız bir belirleyici olduğunu bulduk. Ayrıca yaş arttıkça COVID-19 pozitiflik olasılığının arttığını tespit ettik. COVID-19 aşılarının hastaneye yatışı önlemedeki yararlı etkisinin, diyalize giren en genç hastalar arasında daha belirgin olduğu daha önce gösterilmiştir [21]. Ayrıca çalışmamızda rapel doz olarak BNT162b2 alan hastaların hiçbirinde COVID-19 pozitifliği saptanmazken, CoronaVac alan dört hastada COVID-19 pozitifliği. HD hastalarında iki doz BNT162b2 aşılmasının COVID-19 pozitifliği ve ölüm oranlarını CoronaVac aşılmasından daha fazla azalttığı daha önce bildirilmişti [22]. HD ve PH hastalarında rapel dozlardan sonraki üçüncü ve altıncı aylarda antikor düzeylerinde bildirilen düşüşler, pandemi ile mücadelenin sürekli ve dinamik bir şekilde etkin bir şekilde sürdürülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır [23, 24].

Sınırlamalar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri kontrol grubunun olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışma süresince ülkemizde delta ve omikron gibi COVID-19 varyantları ortaya çıktı ancak çalışmamızda COVID-19 pozitifliği olan hastalarda varyantları tespit etmedik. Ayrıca çalışma sırasında semptomları olan veya pozitif vaka ile temas öyküsü olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu taraması yaptık; bu nedenle asemptomatik enfeksiyonu olanları gözden kaçırmış olabiliriz. Diğer bir kısıtlılık olarak, hastaları çalışmaya dahil ettiğimizde, daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmediıklarını belirlemek için tıbbi kayıtlarını kullandık, ancak geçmiş COVID-19 enfeksiyonunu belgelemek için herhangi bir test yapmadık. Son olarak, klinik uygulamada hücresel bağışıklığın rutin kullanımının zorluğu nedeniyle hücresel yanıtı değil, sadece humoral yanıtı değerlendirdik.

Çalışmamızın gücü takip süresinin uzun olmasıdır. Ayrıca çalışmanın çok merkezli tasarımı, aşı tercihi ve enfeksiyon gelişimi üzerindeki olası merkez kaynaklı etkileri en aza indirdiğini düşünüyoruz. Ayrıca, sadece homolog ve heterolog rapel dozlar arasında değil, rapel ve rapel olmayan gruplar arasında da karşılaştırmalar yaptık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde HD ve PD hastalarında iki doz CoronaVac aşısı sonrası homolog CoronaVac ile heterolog BNT162b2 aşısının rapel dozunu karşılaştıran ve değerlendiren bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak, bu çalışmada rapel doz almayan hastalarda antikor düzeyinin daha düşük, COVID-19 enfeksiyon oranının daha yüksek olduğunu saptadık. Ek dozların zamanlamasına, antikor seviyeleri belirlenerek ve izlenerek karar verilebilir. Bulgularımız heterolog rapel aşının daha etkili olduğunu gösterse de, homolog inaktive aşılarla rapel aşılar tedarik sorunu olan ülkelerde bir seçenek olabilir. Devam eden pandemi dalgaları ve ortaya çıkabilecek yeni pandemiler göz önüne alındığında, bulgularımız literatüre katkıda bulunacaktır, ancak ek aşı dozlarının optimal zamanlaması ve gerekliliğini araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1530-39.
2. Haidere MF, Ratan ZA, Nowroz S, Zaman SB, Jung YJ, Hosseinzadeh H, et al. COVID-19 Vaccine: Critical Questions with Complicated Answers. *Biomol Ther (Seoul).* 2021 Jan 1;29(1):1-10.
3. Kim JU, Kim M, Kim S, Nguyen TT, Kim E, Lee S, et al. Dendritic Cell Dysfunction in Patients with End-stage Renal Disease. *Immune Netw.* 2017 Jun;17(3):152-62.
4. Fabrizi F, Cerutti R, Garcia-Agudo R, Bellincioni C, Porata G, Frontini G, et al. Adjuvanted recombinant HBV vaccine (HBV-AS04) is effective over extended follow-up in dialysis population. An open-label non randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Nov;44(6):905-12.
5. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2020 Mar;75(3):417-25.
6. Tylicki L, Piotrowska M, Biedunkiewicz B, Zieliński M, Dąbrowska M, Tylicki P, et al. Humoral response to COVID-19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Oct 27;131(10).
7. Boongird S, Chuengsaman P, Setthaudom C, Nongnuch A, Assanatham M, Phanprasert S, et al. Short-Term Immunogenicity Profiles and Predictors for Suboptimal Immune Responses in Patients with End-Stage Kidney Disease Immunized with Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *Infect Dis Ther.* 2022 Feb;11(1):351-65.
8. Murt A, Altiparmak MR, Yadigar S, Yalin SF, Ozbey D, Yildiz Z, et al. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccines in hemodialysis patients: Is inactivated vaccine effective? *Ther Apher Dial.* 2022 Aug;26(4):769-74.
9. Dheir H, Tocoglu A, Toptan H, Pinar M, Demirci T, Koroglu M, et al. Short and mid-term SARS-CoV-2 antibody response after inactivated COVID-19 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *J Med Virol.* 2022 Jul;94(7):3176-83.
10. Jahn M, Korth J, Dorsch O, Anastasiou OE, Krawczyk A, Brochhagen L, et al. Decline of Humoral Responses 6 Months after Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines (Basel).* 2022 Feb 18;10(2).

11. Nacasch N, Cohen-Hagai K, Benchetrit S, Zitman-Gal T, Einbinder Y, Erez D, et al. Comparison of long-term antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Feb 25;37(3):602-04.
12. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine*. 2005 Jun 10;23(30):3957-60.
13. Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1996 Jul-Aug;16(4):370-3.
14. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron*. 1996;73(3):417-20.
15. Ma BM, Tam AR, Chan KW, Ma MKM, Hung IFN, Yap DYH, et al. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines in Patients Receiving Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:827859.
16. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Mar 20;32(2).
17. Çağlayan D, Süner AF, Şiyve N, Güzel I, Irmak Ç, Işık E, et al. An analysis of antibody response following the second dose of CoronaVac and humoral response after booster dose with BNT162b2 or CoronaVac among healthcare workers in Turkey. *J Med Virol*. 2022 May;94(5):2212-21.
18. Murt A, Dinc HO, Altiparmak MR, Yalin SF, Yadigar S, Parmaksiz E, et al. Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Response over 6 Months in Peritoneal Dialysis Patients and the Role of a Booster Dose in Maintaining Seropositivity. *Nephron*. 2022 May 20:1-5.
19. Bruminhent J, Setthaudom C, Kitpermkiat R, Kiertiburanakul S, Malathum K, Assanatham M, et al. Immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine after a two-dose inactivated SARS-CoV-2 vaccination of dialysis patients and kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2022 Mar 4;12(1):3587.
20. Shashar M, Nacasch N, Grupper A, Benchetrit S, Halperin T, Erez D, et al. Humoral Response to Pfizer BNT162b2 Vaccine Booster in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2022;53(2-3):207-14.

21. Hundemer GL, Sood MM. Growing Understanding of the Clinical and Serologic Effects of COVID-19 Vaccines in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Mar;17(3):335-37.
22. Torres R, Toro L, Sanhueza ME, Lorca E, Ortiz M, Pefaur J, et al. Clinical Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2022 Oct;7(10):2176-85.
23. Boongird S, Setthaudom C, Kitpermkiat R, Prasongtanakij S, Srisala S, Chuengsaman P, et al. Durability of Humoral and Cellular Immunity after an Extended Primary Series with Heterologous Inactivated SARS-CoV-2 Prime-Boost and ChAdOx1 nCoV-19 in Dialysis Patients (ICON3). *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 1;10(7).
24. Housset P, Kubab S, Pardon A, Vittoz N, Bozman DF, Hanafi L, et al. Waning but persistent humoral response 6 months after the third dose of the mRNA BNT162b2 vaccine in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Nephrol*. 2022 Apr;35(3):783-85.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n=243)	Periton diyalizi (n=80)	Hemodiyaliz (n=163)	p*
Yaş	58,4±14,4	58,1±13,3	58,6±15,0	0.783
Cinsiyet, kadın, n (%)	95 (39,1)	36 (% 45,0)	59 (36,2)	0.209
KBH süresi, ay	116,8±74,5	106,8±66,4	121,6±77,9	0.146
Diyaliz süresi, ay	65,8±53,4	51,3±42,9	72,9±56,7	0.003
RRF, n (%)	83 (34,2)	38 (47,5)	45 (27,6)	0.002
Primer hastalık, n (%)				
Diabetes mellitus	65 (26,7)	15 (18,8)	50 (30,7)	0.048
Hipertansiyon	58 (23,9)	29 (36,3)	29 (17,8)	0.002
Bilinmiyor	33 (13,6)	10 (12,5)	23 (14,1)	0.731
Glomerulonefritler	16 (6,6)	6 (7,5)	10 (6,1)	0.784
Nefrolitiazis	15 (6,2)	7 (8,8)	8 (4,9)	0.242
PKBH	6 (2,5)	2	4	0.983
Comorbiditeler, n (%)				
Diabetes mellitus	76 (31,3)	19 (23,8)	57(35,0)	0.076
Hipertansiyon	164 (67,5)	67 (83,8)	97 (59,5)	<0.001
Kalp yetmezliği	24 (9,9)	7 (8,8)	17 (10,4)	0.680
Koroner arter hastalığı	57 (23,5)	20 (25,0)	37 (22,7)	0.691
Romatolojik hastalık	15 (6,2)	4 (5,0)	11 (6,7)	0.595
Malignite	19 (7,8)	6 (7,5)	13 (8,0)	0.897
KOAH	9 (3,7)	2 (2,5)	7 (4,3)	0.486
İlaçlar, n (%)				
ADEi'ler	35 (14,4)	15 (18,8)	20 (12,3)	0.176
ARB	14 (5,8)	6 (7,5)	8 (4,9)	0.415
KKB	99 (40,7)	34 (42,5)	65 (39,9)	0.696
NaHCO ₃	47 (19,3)	5 (6,3)	42 (25,8)	<0.001
Sevalemer	65 (26,7)	21 (26,3)	44 (27,0)	0.902
İmmüsupresif	9 (3,7)	2 (2,5)	7 (4,3)	0.287
ESA	122 (50,2)	29 (36,3)	93 (57,1)	0.002
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	26,1±4,5	27,4±4,6	25,4±4,3	0.001
Laboratuvar parametreleri, ortalama±SD				
BUN, (mg/dl)	58,8±19,2	52,2±18,0	62,1±19,1	<0.001
Kreatinin, (mg/dl)	8,0±2,6	8,4±3,0	7,8±2,4	0.105
Sodyum, (mEq/l)	137,7±3,1	136,3±3,1	138,4±2,8	<0.001
Potasyum, (mEq/l)	4,8±0,8	4,3±0,6	5,0±0,7	<0.001
Ürik asit, (mg/dl)	6,0±3,1	5,9±1,4	6,0±3,7	0.752
Albumin, (g/dl)	4,1±0,9	3,8±0,7	4,3±1,0	<0.001
Bikarbonat, (mEq/l)	22,0±3,1	23,7±2,8	21,1±2,8	<0.001
Hemoglobin, (g/dl)	10,9±1,7	11,0±1,7	10,8±1,7	0.549
Beyaz kan hücresi, (mm ³)	7433,1±2480,2	8137,3±2784,1	7087,5±2245,9	0.002
Nötrofil, (mm ³)	4987,2±2101,3	5536,4±2359,2	4717,7±1913,1	0.004
Lenfosit, (mm ³)	1743,6±698,9	1918,4±755,7	1657,8±654,8	0.006
Parathormon, (pg/ml)	534,1±478,8	446,8±338,0	576,9±530,2	0.046
C-reaktif protein, (mg/dl)	9,4±16,7	5,8±5,7	11,2±19,8	0.018
Kt/V _{üre}		2,1±0,5	1,6±0,3	<0.001

*HD ve PD hastalarının karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

KBH, kronik böbrek hastalığı; RRF, residü renal fonksiyon; PKBH, polikistik böbrek hastalığı KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ADEi, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, angiotensin reseptör blokleri; KKB, kalsiyum kanal blokleri; NaHCO₃, sodyum bikarbonat; ESA, erythroid stimulan ajan; BUN, Blood urea nitrogen

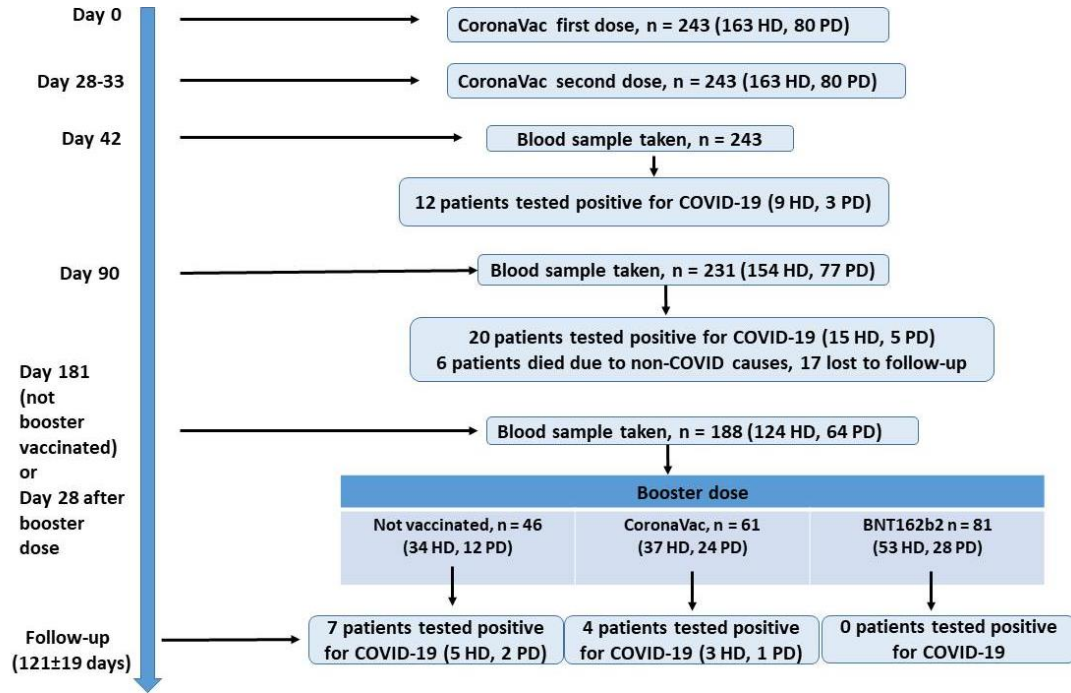
Tablo 2. Çalışma süresi boyunca hastaların antikor düzeyleri ve seropozitiflik oranları					
		Tüm hastalar	HD	PD	p*
Antikorların geometrik ortalamaları, (min-max), AU/mL					
42.gün (n=243; 163 HD,80 PD)		571 (1,3-37350)	514 (1,3-37350)	704 (9-22040)	0.406
90.gün (n=231; 154 HD,77 PD)		227 (0,6-20474)	219 (0,6-20474)	243 (11-6516)	0.365
Üçüncü doz aşılama (n=188; 124 HD,64PD)					
	Yapılmamış (n=46; 34 HD, 12 PD)	75 (1,2-1864)	72 (1,2-1864)	83 (9-905)	0.778
	Yapılmış (n=142; 90 HD,52 PD)	2797 (51-40000)	1998 (51-40000)	3383 (62-40000)	0.637
	CoronaVac (n=61; 37 HD, 24 PD)	793 (56-15753)	887 (117-12797)	659 (56-15753)	0.771
	BNT162b2 (n=81; 53 HD,28 PD)	7924 (62-40000)	9025 (62-40000)	6144 (577-40000)	0.725
Seropozitivite					
42.gün (n=243; 163 HD,80 PD)		93,4%	92,0%	96,3%	0.212
90.gün (n=231; 154 HD,77 PD)		86.2%	85.3%	88,1%	0.720
Üçüncü doz aşılama (n=188; 124 HD,64PD)					
	Yapılmamış (n=46; 34 HD, 12 PD)	60.9%	61.8%	58,3 %	0.834
	Yapılmış (n=142; 90 HD,52 PD)	100%	100%	100%	1.000
*HD ve PD hastalarının karşılaştırma sonuçları verilmiştir. HD, hemodiyaliz; PD, peritol diyalizi					

Tablo 3. Üçüncü kan örneği alındıktan sonra COVID-19 pozitifliğinin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

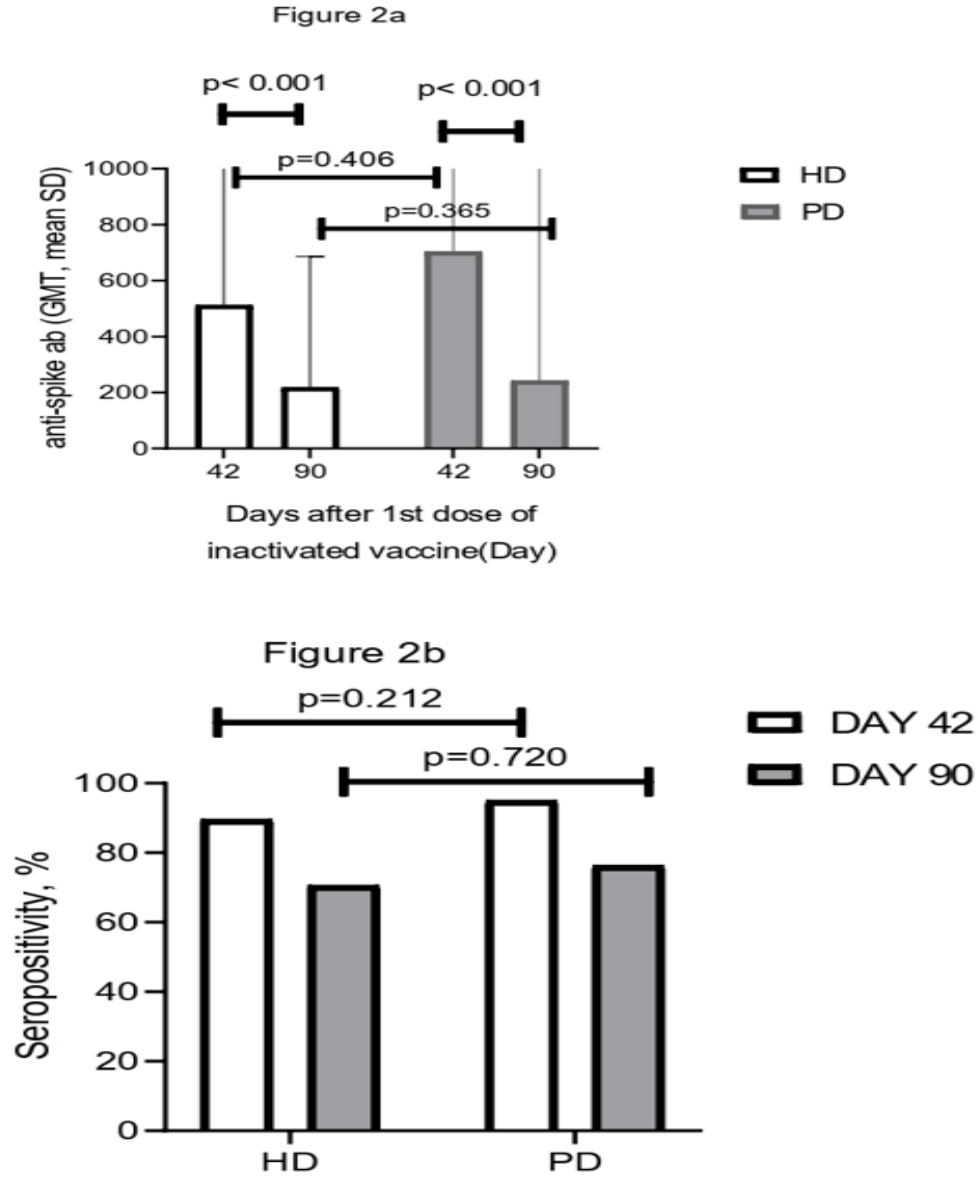
	COVID-19 pozitif (n=11)	COVID-19 negatif (n=177)	p	OR (95% CI)	p
Yaş	66,9±13,6	57,5±13,9	0.030	1.080 (1.017-1.146)	0.012
Rapel doz aşılama, n(%)	4 (36)	138 (78)	0.002	0.113 (0.028-0.457)	0.002
Cinsiyet, kadın n (%)	4 (36)	70 (40)	0.834		
KBH süresi, ay	95,3±41,2	119,4±77,0	0.306		
Diyaliz geçmişi, ay	56,7±36,7	64,9±55,7	0.632		
RRF, n (%)	5 (45)	61 (34)	0.459		
Primer hastalık, n (%)					
Diabetes mellitus	3 (27)	46 (26)	0.925		
Hipertansiyon	5 (45)	42 (24)	0.106		
Bilinmiyor	2 (18)	24 (14)	0.667		
Glomerülonefrit	0 (0)	12 (7)	0.372		
Nefrolitiazis	1 (9)	11 (6)	0.705		
PKBH	0 (0)	4 (2)	0.614		
Komorbiditler, n (%)					
Diabetes mellitus	3 (27)	51 (29)	0.913		
Hipertansiyon	10 (90)	118 (67)	0.094	3.617 (0.409-32.006)	0.248
Kalp yetmezliği	0 (0)	17 (10)	0.291		
Koroner arter hastalığı	1 (9)	38 (21)	0.326		
Romatolojik hastalık	1 (9)	11 (6)	0.705		
Malignite	0 (0)	12 (7)	0.372		
KOAH	0 (0)	8 (5)	0.471		
İlaçlar, n (%)					
ADEİ'ler	1 (9)	29 (16)	0.522		
ARB	0 (0)	13 (7)	0.352		
KKB	5 (45)	77 (44)	0.899		
NaHCO ₃	4 (36)	35 (20)	0.188		
Sevalemer	5 (45)	49 (28)	0.206		
İmmüsupresif	0 (0)	9 (5)	0.443		
ESA	6 (55)	89 (50)	0.784		
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	28,2±3,5	25,9±4,5	0.098	1.133 (0.989-1.297)	0.072
Laboratuvar parametreleri mean±SD					
BUN, (mg/dl)	66,7±11,2	58,8±19,4	0.185		
Kreatinin, (mg/dl)	7,6±1,6	8,3±2,7	0.410		
Sodyum, (mEq/l)	138,9±3,1	137,8±3,1	0.182		
Potasyum, (mEq/l)	4,4±0,5	4,8±0,7	0.135		
Ürik asit, (mg/dl)	6,1±1,0	5,7±1,1	0.240		
Albumin, (g/dl)	4,1±0,4	4,2±0,9	0.673		
Bikarbonat, (mEq/l)	22,4±4,8	22,0±3,0	0.719		
Hemoglobin, (g/dl)	10,5±1,2	11,1±1,7	0.224		
Beyaz kan hücresi, (mm ³)	7902,7±2914,6	7325,0±2458,9	0.759		
Nötrofil, (mm ³)	5615,5±2604,3	4871,2±2068,3	0.425		
Lenfosit, (mm ³)	1508,2±405,3	1758,1±717,7	0.255		
Parathormon, (pg/ml)	540,9±171,0	557,5±525,2	0.915		
C-reaktif protein, (mg/dl)	10,1±11,4	8,8±15,7	0.788		
42. gün seropozitiflik n (%)	9 (82)	165 (94)	0.162		
90. gün seropozitiflik n (%)	7 (64)	152 (86)	0.048	0.519 (0.120-2.232)	0.378

KBH, kronik böbrek hastalığı; RRF, residü renal fonksiyon; PKBH, polikistik böbrek hastalığı; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ADEİ, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, angiotensin reseptör blokörü; KKB, kalsiyum kanal blokörü; NaHCO₃, sodyum bikarbonat; ESA, erythroid stimulan ajan; BUN, Blood urea nitrogen

Şekil 1. Çalışma akış şeması



Şekil 2. HD ve PD hastalarında 42. günden 90. güne antikor düzeyleri ve seropozitiflik oranlarındaki değişiklikler



Şekil 3. Üçüncü doz olan ve olmayan HD ve PD hastalarında antikor düzeylerinin seyri

Figure 3a

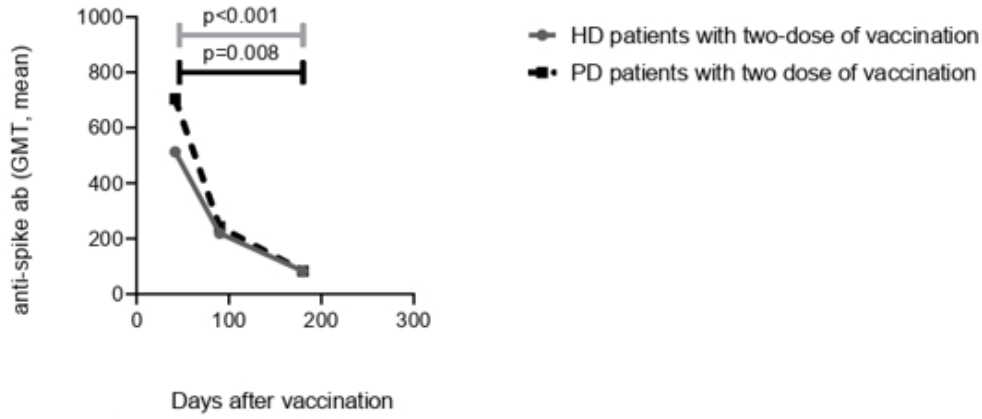


Figure 3b

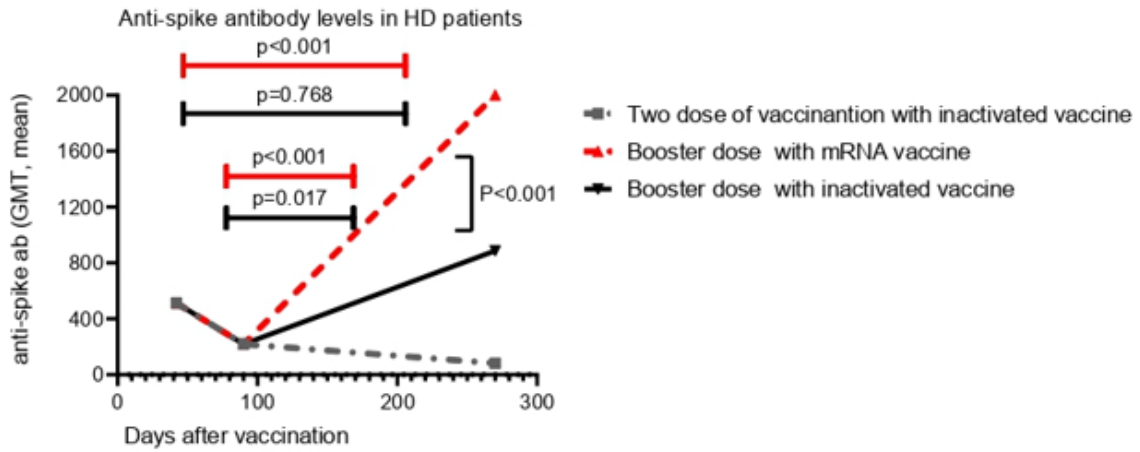


Figure 3c

