

Araştırma Makalesi | Research Article

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA HEPATİT AŞILARINA KARŞI BAĞIŞIKLIK YANITI

IMMUNE RESPONSE TO HEPATITIS VACCINES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS

 Yunus Emre Bayrak^{1*},  Selim Öncel²,  Ali Öksel³,  Nihal Şahin¹,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ³VM Medical Park Kocaeli Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Kocaeli, Türkiye.



Öz

Amaç: Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağıının en sık görülen kronik artrit türüdür. On altı yaşından önce başlayan, altı haftadan uzun süren ve diğer nedenlerin dışlandığı artrit vakalarının tanısıdır. Uzun süreli immünomodülatör/immünsupresif tedavi alan bu hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık artar; bu nedenle, enfeksiyonları önlemeye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri, özellikle aşılama, JİA hastalarının yönetiminde kritik önem taşır. Bu çalışmanın amacı, JİA tanılı çocuk hastaların tanı anında ve izlem süresince hepatit A ve hepatit B aşılarına karşı geliştirdikleri bağışıklık yanıtlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma, Ağustos 2020-Haziran 2024 aylarında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen JİA hastalarını kapsamaktadır. Hastaların demografik ve klinik verileri, aşı geçmişleri, hepatit A ve B serolojileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) titresinin 10 IU/L ve üzerinde olması anlamlı kabul edilmiştir. Eksik bağışıklığı olanlara üç doz hepatit B virüsü (HBV) ve iki doz hepatit A virüsü (HAV) aşısı uygulanmıştır.

Bulgular: Toplamda 190 (98 kız, 92 erkek) hastanın hepatit serolojisi incelendi. Hastaların ortalama semptom başlama yaşı 111 (6-217) ay, tanı alma yaşı 113 (6-218) ay ve değerlendirme sırasındaki yaşları 150 (9-232) aydı. Hastaların %50,5'inde anti-HBs pozitif ve HAV immünoglobulin (Ig) G ise %51,1'inde pozitif. Anti-HBs negatif olan 94 hastanın %47,8'i yeniden aşılandı ve bu grubun %33,3'ünde seropozitivite sağlandı. Anti-HAV IgG negatif olan 93 hastanın 24'üne (%25,8) rapel aşı uygulandı ve 10'unda (%41,6) aşılama sonrası seropozitif yanıt sağlandı.

Sonuç: JİA hastalarında seropozitivite oranı normal popülasyona göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bu hasta grubunda aşılama stratejilerinin daha etkili hale getirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoloji, hepatit, aşılama

ABSTRACT

Objective: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most prevalent chronic arthritis in childhood, manifesting as arthritis that commences before the age of 16, persists for more than six weeks, and excludes other potential etiologies. Patients receiving long-term immunomodulatory/immunosuppressive therapies exhibit an augmented susceptibility to infections. Consequently, preventive healthcare services, particularly vaccination, assume a pivotal role in the management of JIA patients. The aim of this study is to evaluate the immune responses to hepatitis A and hepatitis B vaccines at the time of diagnosis and during follow-up in children diagnosed with JIA.

Method: This study included patients with JIA, who were followed between August 2020 and June 2024 at the Department of Pediatric Rheumatology. Patients' demographic and clinical data, vaccination history, and hepatitis A and B serologies were retrospectively reviewed. An anti-hepatitis B surface antibody (anti-HBs) titer of ≥ 10 IU/L was considered significant. Patients with inadequate immunity were received three doses of the hepatitis B virus (HBV) vaccine and two doses of hepatitis A virus (HAV) vaccine.

Results: The hepatitis serology of a total of 190 patients (98 girls, 92 boys) was analyzed. The median age at symptom onset was 111 months (6-217), the median age at diagnosis was 113 months (6-218), and the median age at the time of evaluation was 150 months (9-232). The results indicated that 50.5% of the patients were positive for anti-HBs, while 51.1% were positive for hepatitis A virus immunoglobulin G antibody (anti-HAV IgG). Among the 94 patients who were negative for anti-HBs, 47.8% had received vaccination, and 33.3% of this group subsequently became seropositive. Of the 93 patients who were anti-HAV IgG negative, 24 (25.8%) received a booster vaccine, and 10 of them (41.6%) developed a seropositive response after vaccination.

Conclusion: It has been observed that the seropositivity rate is lower in JIA patients compared to healthy population. These findings suggest that vaccination strategies need to be strengthened for this patient group.

Keywords: Rheumatology, hepatitis, vaccination

* İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Yunus Emre Bayrak; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kabaoglu Mahallesi, 41001 Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (537) 573 84 01, e-mail/e-posta: yeb6141@gmail.com

Başvuru/Submitted: 20.01.2025

Kabul/Accepted: 27.06.2025

Online Yayın/Published Online: 30.06.2025

Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağında en sık karşılaşılan kronik artrit nedenidir. Tanı, 16 yaşından küçük bireylerde, en az altı hafta süren artrit diğer olası nedenler dışlanarak değerlendirilmesiyle koyulur. Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) sınıflamasına göre JİA, yedi alt gruba ayrılmaktadır: Sistemik, romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler, RF negatif poliartiküler, oligoartiküler form, psöriyatik artrit, entezit ilişkili artrit ve sınıflandırılmayan artrit.¹ Türkiye'de yapılan bir çalışmada, JİA alt tiplerinin dağılımı şu şekilde bildirilmiştir: %14,5 sistemik, %40 oligoartiküler, %3,2 RF pozitif poliartiküler, %20,3 RF negatif poliartiküler, %18,9 entezit ilişkili artrit ve %2,1 psöriyatik artrit.² Aynı çalışmada üveit sıklığı %15,7 olarak saptanmıştır.² JİA'nın prevalansı dünya genelinde 100.000 çocukta 16 ile 150 arasında değişmektedir.³

JİA hastalarının tedavisinde hastalık modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar (DMARD), kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar (BA) gibi immunomodulator/immunsupresif özelliklere sahip ilaçlar kullanılabilmektedir.⁴ Bu ilaçlar bağışıklık sistemi etkileyerek JİA'lı hastaların enfeksiyonlara duyarlılığını artırabilirler. Hepatit B virüsü (HBV), hepatotropik bir virüs olup, insanlarda akut ve kronik hepatite neden olabilir. HBV'nin tüm dünya nüfusunun üçte birini (2 milyar) enfekte ettiği bilinmektedir. Bu vakaların yaklaşık 400 milyonunda kronik enfeksiyon sonucunda hepatosellüler karsinom, siroz ve karaciğer yetmezliği gelişmiştir.⁵

Aşı ve standart tedavi ile hepatit B enfeksiyonu insidansı ve ölüm oranı, enfekte kişilerde önemli oranda azalmıştır.⁶ Türkiye'de de ulusal aşılama programı ile HBV enfeksiyonu insidansı çarpıcı biçimde azalmıştır.^{7,8} Çocukluk çağında uygulanan aşı programı sayesinde, 2009'dan bu yana %95 civarında yüksek aşı kapsamı sağlanmış ve bunun sonucu olarak 1990-2019 döneminde HBV insidansı yıllık %1,81, Türkiye'de prevalans ise %2,52 yıllık azalma göstermiştir.⁹ İmmünomodulator tedavi gören veya bağışıklık yanıtını etkileyen bir hastalığı olan bireylerin aşıya verdikleri yanıt, sağlıklı popülasyona kıyasla genellikle daha düşüktür.^{10,11} Bu hastalarda, rapel doz uygulamasına rağmen aşıya karşı yeterli immün yanıt oluşmayabilir.¹² İmmünomodulator tedaviye başlamadan önce, klinisyenlerin hastaların aşılanma durumunu dikkatlice değerlendirmesi önemlidir.

Juvenil idiyopatik artrit tanılı hastalar, hastalığın seyri, bozulmuş bağışıklık yanıtı, bağışıklık baskılayıcı tedaviler, sık hastaneye yatışlar ve çeşitli invaziv terapötik ve teşhis prosedürleri (intravenöz tedaviler, periferik kateterizasyon vb.) nedeniyle enfeksiyon riski altındadırlar.¹³ Juvenil idiyopatik artrit tanılı hastalar, sağlıklı yaşlılarına göre enfeksiyonlara daha yatkın olduklarından aşılanmaları büyük önem taşır; ancak hastalığın kendisi ve kullanılan ilaçlar, hastaların aşı yanıtını ideal olmaktan uzaklaştırabilir. Bu çalışmanın amacı, JİA tanısı almış hastalarda tanı anında ve izlem sürecinde uygulanan hepatit A ve hepatit B aşılarına karşı gelişen bağışıklık yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Yöntem

Çalışmaya Ağustos 2020-Haziran 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen JİA tanılı hastalar dahil edildi. JİA tanısı ILAR kriterlerine göre belirlendi.¹ Tanı anında, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ulusal aşılama programına (primer aşılama) uygun olarak ilk aşılarını tamamlamamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik verileri ve klinik bulguları, aşı geçmişleri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların tanı anında, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) durumu ve titresi, hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) düzeyleri, ayrıca anti-hepatit A virüs (HAV) immünoglobulin (Ig) M ve anti-HAV IgG düzeyleri kaydedildi. Anti-HBs titresi ≥ 10 IU/L olan hastaların yeterli bağışıklığa sahip oldukları kabul edildi. Klinik rutinde Anti-HBs titresi <10 IU/L olan hastalara üç ek doz HBV aşısı uygulanmaktadır ve bu koşulu sağlayan hastaların verileri de ek olarak kaydedildi. Anti-HAV IgG titresinin sinyal-kesim (S/CO) değeri ≥ 1.0 olan hastalar pozitif olarak kabul edildi. Aynı şekilde klinik pratikte Anti-HAV IgG titresi negatif olan hastalara da iki ek doz HAV aşısı uygulanmaktadır, bu koşulu sağlayan hastaların verileri de not edildi. Romatoid faktör (RF) için cut-off değeri <14 IU/ml olarak kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (Onay numarası ve tarihi:2022/279-17.10.2022).

İstatistiksel Yöntem

SPSS yazılımı kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada, 336 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi ve 190 hastanın hepatit serolojisi sonuçlarına ulaşıldı. Analiz, bu 190 hasta üzerinden yapıldı. Bu hastaların 98'i (%51,6) kız, 92'si (%48,4) erkekti. Hastaların ortanca semptom başlama yaşları, tanı yaşları ve şu anki yaşları sırasıyla 111 (6-217), 113 (6-218) ve 150 (9-232) aydı.

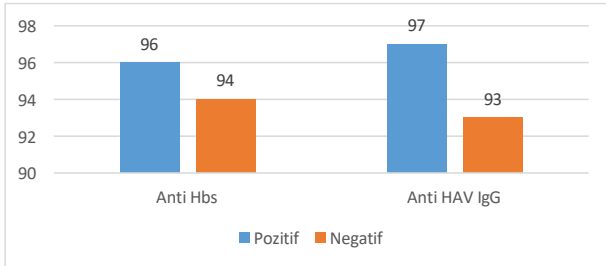
ILAR sınıflanmasına göre; hastaların 82'si (%43,2) oligoartiküler JİA, 64'ü (%33,7) entezit ilişkili artrit, 20'si (%10,5) RF negatif poliartiküler JİA, 11'i (%5,8) psöriyatik artrit, 8'i (%4,2) sistemik JİA, 2'si (%1,1) RF pozitif poliartiküler JİA olarak sınıflamaktaydı, kalan 3 (%1,5) hasta ise sınıflanamayan JİA grubuna dahil edildi. Hastaların 154'ü (%81,1) DMARD, 89'u (%46,8) BA ile tedavi edilmekteydi.

Hastaların hepatit serolojileri incelendiğinde, 96 hastada (%50,5) Anti-HBs pozitif olarak bulundu. Hastaların

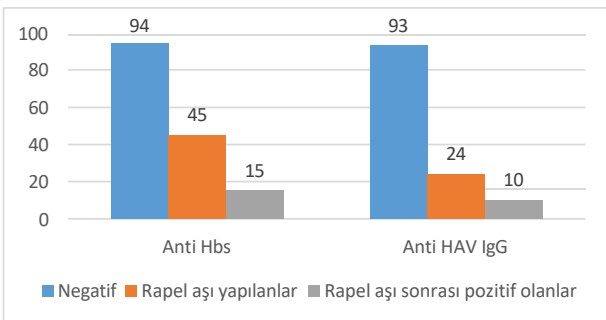
sadece birinde HBsAg pozitif ve bu hastaya kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı koyularak antiviral tedaviye başlandı. Doksan yedi (%51,1) hastada Anti-HAV IgG pozitif (Şekil 1). Elli yedi hastada ise hem anti-HBs hem de anti-HAV IgG pozitif. Anti-HBs negatif olan 94 hastanın 45'i (%47,8) yeniden aşılandı. Rapel aşı olan hastaların 36'sı DMARD, 24'ü BA ile tedavi edilmekteydi. Aşılanan 45 hastadan 15'inde (%33,3) kontrolde Anti-HBs titresi 10'un üzerinde saptandı. Anti-HAV IgG negatif olan 93 hastadan 24'ü (%25,8) yeniden aşılandı ve bu hastaların 10'unda (%41,6) kontrolde Anti-HAV IgG pozitif bulundu (Şekil 2).

Hastaların 164'ünün 63'ünde (%33,2) ANA pozitif bulundu. Ayrıca, RF düzeyi ölçülen 156 hastanın 8'inde (%4,2) hastada RF pozitif olarak saptandı. ANA pozitif olan 31 hastanın anti-HBs değeri pozitifken, 35'inde ise anti-HAV IgG pozitif. ANA negatif olan grup ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.816$ ve $p=0.129$). RF pozitif hastaların beşinde Anti-HBs değeri pozitifken dördünde anti-HAV IgG pozitif. RF negatif olan grup ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.583$ ve $p=0.778$).

Anti-HBs titrelerinin ortancası 11 (0-1000) IU/L iken, yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekteydi. Anti-HBs titrelerinin ortanca değeri beş yaş altındaki hastalarda 36,3 (0,5- 1000) IU/L, 5-10 yaş arası hastalarda 12,4 (0-1000) IU/L ve 10 yaş üzeri hastalarda 18,2 (0- 1000) IU/L idi ($p<0,001$).



Şekil 1. Hastaların tanı anındaki aşı yanıtları.



Şekil 2. Hastaların rapel doz aşılamaya sonrası aşı yanıtları.

Tartışma

Bu çalışmada JİA tanılı 190 hastanın hepatit serolojisi incelenmiş olup, hastaların %50,5'inde anti-HBs pozitifliği, %51,1'inde ise HAV IgG pozitifliği saptanmıştır. Anti-HBs negatif olan 94 hastanın %47,8'i yeniden aşılanmış ve bu grubun %33,3'ünde seropozitivite sağlanmıştır. Anti-HAV IgG negatif olan 93 hastanın

24'üne (%25,8) rapel aşı uygulanmış ve bunların 10'unda (%41,6) aşılamaya sonrası seropozitif yanıt elde edilmiştir. Romatizmal hastalığı bulunan veya immünoşüpresif tedavi gören çocuklarda tedavi öncesi aşı durumunun belirlenmesi ve buna göre aşılamaya yapılması, HBV gibi enfeksiyonları önlemek açısından kritik bir öneme sahiptir; çünkü bu enfeksiyonlar romatizma hastalarında, normal popülasyona göre daha ağır klinik bulguların gelişmesine ve romatizmal hastalıkların alevlenmesine neden olabilir. Bu nedenle, JİA'lı çocukların hepatit seropozitifliği durumlarının bilinmesi ve aşı yanıtı negatif olan hastaların yeniden aşılanması, potansiyel enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazanmalarını sağlayarak yaşam kalitelerini artıracaktır. Böylece enfeksiyonların neden olduğu mortalite ve morbiditedeki azalmanın yanı sıra sağlık harcamalarında da azalma sağlanması beklenmektedir. Bu nedenle, romatizmal hastalığı olan bireylerde tedavi öncesi hepatit markerlarının taranmasını önerilmektedir.

Maritsi ve ark.¹⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, JİA'lı 89 çocuğun HBV'ye karşı bağışıklık durumu değerlendirilmiş ve HBV seropozitiflik oranı sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur (%55'e karşı %92, $p<0.001$). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, tedavi başlanmamış 262 JİA tanılı hasta ile 276 sağlıklı akrasının hepatit B serolojileri karşılaştırılmıştır. JİA grubunda seropozitiflik oranı (%59,1), kontrol grubuna göre (%72,9) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Ayrıca, hasta grubunda anti-HBs titresi 14 (0- 1000) IU/L, kontrol grubunda ise 43,3 (0-1000) IU/L olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,01$).¹⁵ Bizim çalışmamızda, JİA tanılı 190 hastanın hepatit serolojisi incelenmiş ve Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmaya benzer şekilde, bu hastaların %50,5'inde anti-HBs pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HBs titresi ortancası 11 (0-1000) IU/L iken, beş yaş altındaki hastalarda anti-HBs titresi 36,3 (0,5-1000) IU/L, 5-10 yaş arası hastalarda 12,4 (0-1000) IU/L ve 10 yaş üzeri hastalarda ise 18,2 (0-1000) IU/L olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çakmak ve ark.¹⁵ çalışmasında ise, beş yaş altındaki hastalarda anti-HBs titresi 122,5 (0,8-1000) IU/L, 5-10 yaş arası hastalarda 25,4 (0-1000) IU/L, 10 yaş üzerindeki hastalarda ise 33,6 (0-1000) IU/L olarak bulunmuştur. HBV aşısının JİA hastalarında güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Nerome ve ark.¹⁷, aşısız 25 JİA hastasının 19'unda (%76) aşılamaya sonrası anti-HBV yanıtı geliştirdiğini rapor etmişlerdir. Bu hastaların 18'inin biyolojik tedavi aldığı ve anti-HBs titresinin biyolojik tedavi alan hastalarda tek başına DMARD tedavisi alan hastalardakine kıyasla daha düşük olduğu da gösterilmiştir. Çakmak ve ark.¹⁵ 18 hastaya güçlendirici aşı uyguladıktan sonra, dört hasta (%22,2) seronegatif kalmıştır. Bizim çalışmamızda ise, anti-HBs negatif olan 45 hasta yeniden aşılanmış ve bu 45 hastadan 15'inde (%33,3) anti-HBs titresinin 10 IU/L'nin üzerine çıktığı saptanmıştır.

Maritsi ve ark.¹⁸, JİA hastalarındaki hepatit A seropozitifliğine yönelik yaptıkları bir çalışmada, JİA tanılı 83 hasta ile 76 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmış ve seroproteksiyon oranlarının, JİA'lı

çocuklarda sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu belirlemişlerdir (%48,2'ye karşı %65; $p=0,05$). Ayrıca, anti-HAV-IgG titreleri, birinci, yedinci ve onsekinci aylarda JİA'lı çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda anti-HAV IgG, Maritsi ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde hastalarda %51,1 pozitif bulunmuştur.

Pediyatrik romatolojide daha iyi klinik sonuçlar elde etmek amacıyla hastaların erken ve yoğun bir şekilde tedavi edilmesi, giderek yaygınlaşan bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu kapsamda, inflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol altına almak için biyolojik ajanların kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır; ancak biyolojik tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu riskinin arttığına dair literatürde çeşitli raporlar bulunmaktadır.^{6,8,15} Bu durum, hastaların aşı yanıtlarının değerlendirilmesi ve tanı sırasında eksik aşılarda tamamlanması ya da rapel dozların uygulanmasının, olası enfeksiyonlardan korunmada etkili bir strateji olabileceğini ortaya koymaktadır.¹⁹⁻²⁵ Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği'nin (EULAR), romatizmal hastalığı olan bireylerde aşılama ile ilgili önerileri, kronik romatizmal hastalığa sahip bireylerin aşılama durumunun ve ek aşı gereksinimlerinin romatoloji ekipleri tarafından yıllık olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.²⁶

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, tek merkezli olması ve verilerin geriye dönük olarak toplanmasıydı. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen tüm seronegatif hastalara güçlendirici aşı yapılmamış olması, diğer önemli bir kısıtlılık olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmamasıydı. Doğu Anadolu bölgesinde 0-16 yaş arasındaki çocuklarda anti-HBs pozitiflik oranı %71,3 olarak bildirilirken, İstanbul'da 1-6 yaş grubundaki aşılanmış çocuklarda bu oran %89,3'e kadar yükselmektedir.^{27,28} Bu oranlarla karşılaştırıldığında JİA hastalarının seropozitivite oranlarının normal popülasyona göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Gelecekteki çalışmalar, pediatrik romatoloji alanında aşılama konusunda farkındalığı artırmak ve bilgi eksikliğini gidermek için uluslararası iş birlikleriyle daha kapsamlı ve iyi planlanmış şekilde yürütülmelidir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay numarası ve tarihi: 2022/279-17.10.2022).

Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yoktur.

Yazar Katkısı

YEB, SÖ, AÖ, NŞ, HES: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı esnasında ortak çalışmıştır.

Bütün yazarlar yazının son halini okumuştur ve onay vermiştir.

Kaynaklar

1. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1566-1569.
2. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):111-116.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767-778.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
5. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):3-8.
6. Baymakova MP, Karcheva M. Trends in the acute hepatitis B and acute hepatitis C in Bulgaria. *Folia Med.* 2019;61(2):197-203.
7. Igde FA, Taskin H, Igde M, Yazici Z, Atilla A. Where we are in the fight against hepatitis B infection; trends in hepatitis B virus seroprevalence in the Black Sea Region of Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(1):87-92.
8. Acikgoz A, Cimrin D, Kizildag S, et al. Hepatitis A, B, and C seropositivity among first-year healthcare students in western Turkey: a seroprevalence study. *BMC Infect Dis.* 2020;20:529.
9. Derin O. Temporal dynamics of hepatitis B infection and relation of childhood vaccination program in Türkiye: a longitudinal study. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2024;6:195-205.
10. Okay G, Biberici Keskin E, Akkoyunlu Y, et al. Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine nonresponse in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi:10.1097/MEG.0000000000001849.
11. Ozisik L, Tanriover MD, Calik Basaran N, Oz SG, Unal S. Missed opportunities for hepatitis B vaccination among diabetic patients. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2806-2810.
12. Haykir Solay A, Eser F. High-dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1177-1182.
13. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2773-2780.
14. Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, et al. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunized children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):969-973.
15. Çakmak F, Çakan M, Demir F, et al. Hepatitis B vaccination response of treatment-naïve patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2022;42(7):1199-1205. doi:10.1007/s00296-021-04833-3.
16. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):532-543.
17. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile

- idiopathic arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):368-371.
18. Maritsi DN, Coffin SE, Argyri I, et al. Immunogenicity and safety of the inactivated hepatitis A vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis on methotrexate treatment: a matched case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):711-715.
 19. Aygun D, Sahin S, Adrovic A, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1025-1030.
 20. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1384-1389.
 21. Swart J, Giancane G, Horneff G, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):285.
 22. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol*. 2016;14:34.
 23. Bizjak M, Blazina S, Zajc Avramovic M, et al. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):164-170.
 24. Minden K, Horneff G, Niewerth M, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(4):471-481.
 25. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(4):533-544.
 26. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
 27. Erbey F, Acar MN, Güven A, Kaya A, Okur M. Van ili ve çevresinde 0-18 yaşları arasındaki çocuklarda hepatit a seropozitifliği. *Duzce Med J*. 2011;13:6-9.
 28. Topal E, Hatipoğlu N, Türel Ö, Aydoğmuş Ç, Hatipoğlu H, Erkal S. İstanbul ilinde 1-6 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı, aşı yaptıırma ve seroproteksiyon oranı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2011;20(3).