



## HEPATİT B AŞILAMA SONUÇLARI İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA TEK DOZ MU? ÇİFT DOZ MU?

Hepatitis B Vaccination Results  
Which dose is Sufficient for Immunosuppressive Patients? Single or Double?

Servet ÖZTÜRK <sup>ID</sup>, Merve KAÇAR EKER <sup>ID</sup>, Semra KAVAS <sup>ID</sup>, Onur ÇOLAK <sup>ID</sup>, Derya ÖZTÜRK ENGİN <sup>ID</sup>,  
Canan AĞALAR <sup>ID</sup>

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE.

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik kurulundan 27.08.2020 tarih 114 sayı ile onay alındı.

Mevcut çalışma verileri EKMUD (Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Derneği) 2020 kongresine sözlü sunum olarak gönderilmiş ve kabul edilmiştir. Ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle kongrelerin iptali nedeniyle sunulamamıştır. Kasım ayında düzenlenmesi planlanan EKMUD kongresinde sunulacaktır.

### Öz

**Amaç:** Hepatit B, etkin aşı ve aşılama programlarına rağmen Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre halen yılda bir milyona yakın ölüme neden olmaktadır. Sağlıklı popülasyonda özellikle genç yaşta hepatit B aşılanmasında bağışıklama oranları oldukça yüksektir. Ancak ileri yaş, komorbiditeler ve hastanın immün yetersizliği aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir. Özellikle immünsüpresif hastalarda hepatit B aşı dozu konusunda rehberler arasında görüş birliği yoktur. Hastanemizde hepatit B aşısı yapılan hastaları retrospektif olarak değerlendirilerek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri irdelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Hastanemiz aşı birimimizde hepatit B aşısı yapılan ve bağışıklaması takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, komorbiditeleri, hangi aşı şemasının yapıldığı, aşı dozu, immünsüpresif/biyolojik ajan kullanımı, aşılama sonrası bağışıklama başarısı, bağışıklık oluşmayan ve oluşan hastaların ortak özellikleri açısından irdelendi.

**Bulgular:** Anti-HBs titreleri 50 yaş üstü olgularda istatistiksel anlamlı şekilde düşüktü. Komorbiditesi olan ve immünsüprese tedavi alan hastalarda düşük Anti-HBs titreleri saptanmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda çift doz aşılama ile, tek doz aşılamaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek Anti-HBs titreleri belirlenmiştir. Aşılanmanın başarısız olduğu yedi hastanın tamamına tek doz aşı protokolü uygulandığı saptanmıştır. Altısı 50 yaş üstü iken, ikisinin diyabetik, beşinin romatizmal hastalık tanılı olduğu ve biyolojik ajan kullanmakta oldukları belirlenmiştir.

**Sonuç:** İmmünsüpresif tedavi alacak hastalarda tedavi öncesi aşılama yapılması, immünsüpresif tedavi altında olan hastalarda yüksek doz aşı uygulaması veya aşılama sırasında immünsüpresif tedavisinin ötelenmesi uygun alternatifler olarak değerlendirilebilir. Yüksek doz hepatit B aşısının, güvenilirliği ve maliyet-etkinlik göz önünde bulundurulduğunda immünsüpresif hasta grubunda tercih edilmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, aşı, yüksek doz, yanıt, immünsüpresyon, biyolojik ajan.

### Abstract

**Aim:** Despite effective HBV vaccine and vaccination programs, Hepatitis B still causes nearly one million deaths annually, according to the World Health Organization. The immunization rates are high by hepatitis B vaccination especially in young healthy population. However, advanced age, comorbidities and immune deficiency affect the rates of vaccine response negatively. We aimed to evaluate the factors affecting the vaccine response in the patients who received hepatitis B vaccine in our hospital retrospectively.

**Materials and Methods:** Patients who received hepatitis B vaccine and followed-up for immunization status were evaluated retrospectively in our vaccination unit. The patients were examined in terms of age, comorbidities, vaccine scheme, vaccine dose, utilization of immunosuppressive-biological agents, immunization success, and common characteristics of patients who did not develop immunity.

**Results:** Anti-HBs titers were significantly lower in patients over 50 years old. In addition, lower Anti-HBs titers were detected in patients with comorbidity and who received immunosuppressive therapy. Statistically higher Anti-HBs titers were obtained with double dose vaccination than single dose vaccination in patients receiving immunosuppressive treatment. Moreover, it was documented that a single dose vaccination protocol was applied to all seven patients who failed vaccination. Six of these patients were over 50 years old, two were diabetic, five were diagnosed with rheumatic disease and all of them were using biological agents.

**Conclusion:** Vaccination before treatment in patients who will receive immunosuppressive therapy, administration of high dose vaccines in patients under immunosuppressive therapy or delaying immunosuppressive therapy during vaccination may be considered as appropriate alternatives. Considering the safety and cost-effectiveness of high-dose hepatitis B vaccine, it should be preferred in the immunosuppressive patient group.

**Keywords:** Hepatitis B, vaccine, high dose, response, immunosuppression, biological agent.

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Servet ÖZTÜRK

Adres: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul  
/TÜRKİYE

E-posta: serwetozturk@hotmail.com

### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 21.09.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 08.11.2020

## GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) karaciğerde kronik inflamasyon, siroz ve hepatosellüler kansere neden olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Ulusal aşı programlarının yoğun bir şekilde dünya genelinde uygulanmasına rağmen halen 250 milyon üzerinde Kronik Hepatit B hastası vardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre çoğu siroz ve hepatosellüler karsinoma nedeniyle her yıl bir milyona yakın ölüm meydana gelmektedir (1).

Ülkemizde rutin hepatit B aşılmasına 1998 yılında başlanmıştır. Güncel kullanımda olan rekombinant hepatit B aşılması % 90'ların üzerindeki bağışıklama oranına sahiptir (2). Güncel olarak kullanılan onaylanmış üç hepatit B aşısı mevcuttur. Mayadan üretilmiş ve üç doz şeklinde uygulanan 10 µg HBsAg içeren (Recombivax<sup>R</sup>) ve 20 µg HBsAg içeren (EngerixB<sup>R</sup>) ikinci nesil hepatit B aşıları olup dünya genelinde düşük yan etki ve yüksek bağışıklama oranları nedeniyle tercih edilmektedir (2). İki doz şeklinde uygulanan ve memeli hücresinden üretilen 20 µg HBsAg içeren adjuvanlı Hepatit B aşısının HBsAg-1018 (Hepsilav<sup>R</sup>) etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (3). Hatta daha yüksek antikor yanıtları elde edilmiştir. Ülkemizde 2. Nesil hepatit B aşıları kullanılmakta olup adjuvanlı hepatit B aşısı kullanıma girmemiştir. Özellikle 2. Nesil hepatit B aşılarının yanıt oranlarının düşük olduğu HIV/AIDS, immünsüpresif kullanımı, biyolojik ajan kullanımı gibi ek hastalıkları olan hastalarda aşı dozları konusunda görüş birliği yoktur (4, 5, 6). Hepatit B aşısı geleneksel ve en sık kullanılan 0-1-6 takvimi yanında 0-1-2-6, 0-1-12, 0-1-2-12 şeklinde farklı hepatit B aşı takvimleri mevcuttur ve sağlıklı yetişkinlerde aşı başarısı tüm takvimler için %90'ların üzerindedir (2).

Biz de hastanemizde hepatit B aşısı yapılan hastaları retrospektif olarak değerlendirerek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri irdelemeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

### Hasta popülasyonu

Ocak 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında hastanemiz aşı birimimizde hepatit B aşısı yapılan ve aşılama sonrası 6 ay süreyle bağışıklaması takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, komorbiditeleri, aşı için yönlendirilen klinik, hangi aşı şemasının yapıldığı, aşı dozu, immünsüpresif/biyolojik ajan kullanımı, aşılama sonrası bağışıklama başarısı, bağışıklık oluşmayan ve oluşan hastaların ortak özellikleri açısından irdelendi. Hastanemizde 20 µg HbsAg içeren rekombinan hepatit B aşısı kullanılmaktadır. Yüksek doz (çift doz) aşılama 40 µg şeklinde uygulanmıştır. Hastanemizde aşı şeması tamamlanan hastalarda son aşıdan 1 ay sonra antikor yanıtı kontrol edilmektedir. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik kurulundan 27.08.2020 tarih 114 sayı ile onay alındı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile

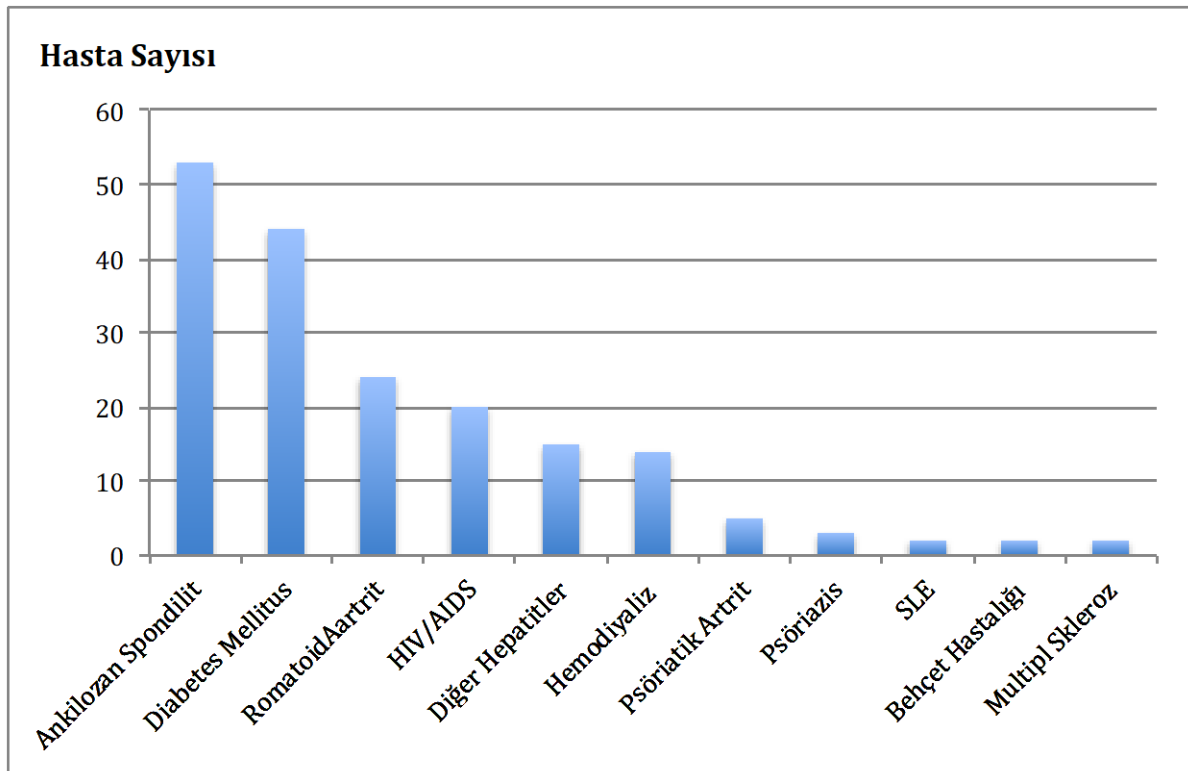
çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Analizinden elde edildi. Sonuçlar  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortanca  $41,64 \pm 13,33$  (Dağılım aralığı=18-87 yaş) yıl olan toplam 301 olgu dahil edilmiştir. Olguların %47,8'i enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmiş olup, %32,9'u iş yeri hekimi ve %11,6'sı ise FTR kliniğinden hepatit B aşısı için yönlendirilmiştir. Hastaların 145'i (%48) kadın olup kadınlarla erkekler arasında aşı yanıtı açısından fark saptanmamıştır ("P:0,39").

En sık saptadığımız komorbiditeler arasında Ankilozan Spondilit (%17), Romatoid Artrit (%7) gibi romatolojik hastalıkları yanında Diabetes Mellitus (%15) ve HIV/AIDS (%7) sayılabilir. Hastaların komorbiditeleri Grafik-1'de verilmiştir. Ayrıca olguların %27,9'unun biyolojik ajan aldığı saptanmıştır.

**Grafik 1.** Alta yatan hastalıkların dağılımları



Hastalara verilen aşı şeması incelendiğinde %79,4 ile en sık tek doz 0-1-6 protokolünün, takiben ise %9,3 oranı ile çift doz 0-1-2-6 protokolünün uygulandığı gözlenmiştir (Tablo 1).

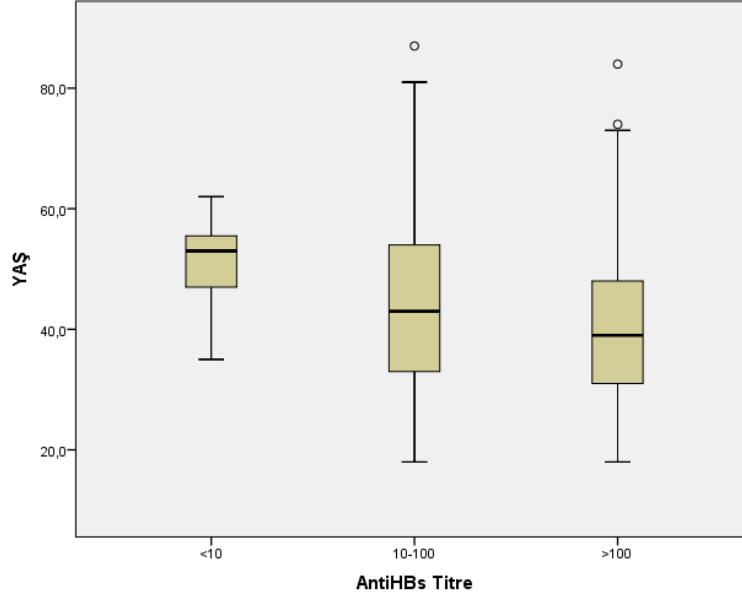
**Tablo 1.** Hastalarda ilk seri aşı protokolü dağılımı

| İlk Aşı Şeması    | n   | %    |
|-------------------|-----|------|
| Tek Doz 0-1-6     | 239 | 79,4 |
| Tek Doz 0-1-2-12  | 3   | 1,0  |
| Çift Doz 0-1-6    | 25  | 8,3  |
| Çift Doz 0-1-2-6  | 28  | 9,3  |
| Çift Doz 0-1-2-12 | 4   | 1,3  |
| Tek Doz 0-1       | 2   | 0,7  |

Aşılamanın başarısız olduğu yedi hastanın sadece birine tek doz aşı protokolü uygulandığı diğer altı hastaya çift doz aşı protokolü uygulandığı saptanmıştır. Altısı 50 yaş ve üstü iken, ikisinin diyabetik, beşinin romatizmal hastalık tanılı olduğu ve biyolojik ajan kullanmakta oldukları belirlenmiştir. Bu yedi hastaya 2. kez aşılama prosedürü uygulanmıştır (Tablo 2). Bu hastaların tümünde antikor yanıtı elde edilmiştir.

**Tablo 2.** İlk seri aşılama sonrası yanıtız hastalarda aşı protokolü dağılımı

| Yanıtızlarda aşı şeması | n | %   |
|-------------------------|---|-----|
| Tek Doz 0-1-6           | 1 | 0,3 |
| Tek Doz 0-1-2-12        | 0 | 0,0 |
| Çift Doz 0-1-6          | 4 | 1,3 |
| Çift Doz 0-1-2-6        | 1 | 0,3 |
| Çift Doz 0-1-2-12       | 1 | 0,3 |
| Tek Doz 0-1             | 0 | 0,0 |

**Grafik 2.** Anti-HBs titresinin yaşa göre dağılımları

Olguların antikor yanıtı ve yaşları değerlendirildiğinde; 50 yaş ve üstü olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük antikor yanıtı (%57) saptanmıştır “P=0,018” (Grafik 2).

Çalışmamızda 11 hemodiyaliz hastasına standart olarak çift doz aşı uygulaması yapılmış ve tamamında aşı yanıtı oluşmuştur.

Ayrıca beraberinde komorbid hastalığı olan ve immünsüpresif tedavi\* alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük antikor yanıtı saptanmıştır (sırasıyla “P=0,042 ve 0,034”) (Tablo 3).

\*İmmünsüpresif tedavi olarak hastalar Rituxumab, Adalimumab, İnfliximab, Etanercept, Tofacitinib, Golimumab, Sekunimumab, Sertolizumab, Fingolimod, Tosilizumab ve yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadırlar.

**Tablo 3.** Hastaların Anti-HBs titresine göre klinik karakteristikleri

| Klinik Değişken   | Anti-HBs < 10<br>n (%) | Anti-HBs 10-100<br>n (%) | Anti-HBs >100<br>n (%) | p-değeri    |        |
|-------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------|--------|
| Yaş               | < 50                   | 1 (%14,3)                | 54 (%66,7)             | 167 (%78,4) | 0,018* |
|                   | > 50                   | 6 (%85,7)                | 27 (%33,3)             | 46 (%21,6)  |        |
| Komorbidite       | Yok                    | 2 (%28,6)                | 41 (%50,6)             | 128 (%60,1) | 0,042* |
|                   | Var                    | 5 (%71,4)                | 40 (%49,4)             | 85 (%39,9)  |        |
| Aşı Protokolü     | Tek Doz                | 7 (%100,0)               | 68 (%84,0)             | 169 (%79,3) | 0,289  |
|                   | Çift Doz               | 0 (%0,0)                 | 13 (%16,0)             | 44 (%20,7)  |        |
| İmmüsupreseTedavi | Almıyor                | 2 (%28,6)                | 59 (%72,8)             | 156 (%73,2) | 0,034* |
|                   | Alıyor                 | 5 (%71,4)                | 22 (%27,2)             | 57 (%26,8)  |        |

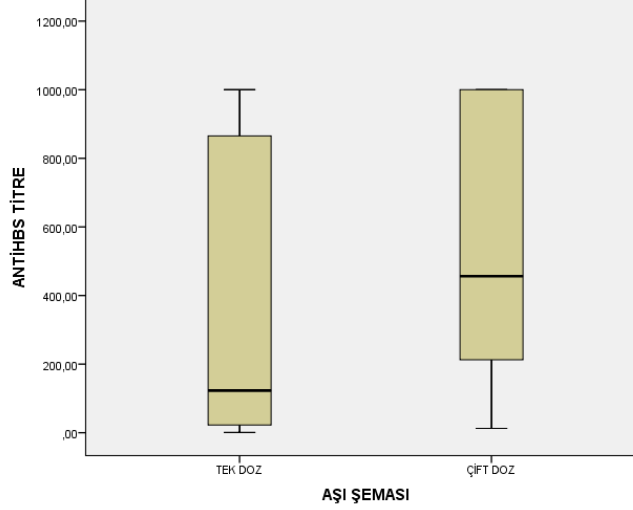
\*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Bunlara ek olarak Anti-HBs titresini < 100 mIU/ml olan hasta grubu ile ileri yaş anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. (Tablo 3).

Romatolojik hastalığı olan 50 yaşın üzerindeki hastalarda aşılama sonrası Anti-HBs düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Aşılanan tüm hasta grubunda tek doz ile çift doz aşı

şemaları Anti-HBs düzeyleri açısından kıyaslandığında, her ne kadar başarısız aşılama hepsi tek doz şema ile uygulanmış olsa da istatistiksel olarak fark gösterilemedi. Ancak immünsüpresif tedavi alan grupta çift doz aşılama ile (551,75±406,41) (n=41), tek doz aşılama ile (366,90±412,15) (n=43) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek Anti-HBs titreleri elde edildiği belirlenmiştir (p=0,017) (Grafik 3).

**Grafik 3.** İmmünsüpresif tedavi alan grupta tek doz ve çift doz aşılama göre Anti-HBs titrelerinin karşılaştırılması.



## TARTIŞMA

Aşı ile engellenebilen tüm hastalıklarda olduğu gibi Hepatit B aşısında da yanıtı etkileyen birçok etken vardır. Yaş, cinsiyet, ırk, obezite, komorbiditeler, aşının türü, hastanın immün durumu, immünsüpresif kullanımı en sık etkenler olarak sıralanabilir (2, 7, 8, 9).

Sağlıklı, komorbiditesi ve immünsüpresif durumu olmayan hastalar için hepatit B aşı dozları standart hale gelmiştir. Hemodiyaliz hastaları gibi özel hasta gruplarında yüksek doz hepatit B aşısı standart hale gelmişken HIV/AIDS, immünsüpresif durum veya immünsüpresif ilaç kullanımı durumlarında aşı dozları konusunda rehberler arasında görüş birliği yoktur. Avrupa HIV/AIDS Derneği (EACS) standart doz hepatit B aşılması, aşı başarısızlığında yüksek doz aşılama önermektedir (4). CDC ise HIV/AIDS gibi immünsüpresif koşullarda yüksek doz hepatit B aşılması önermektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin rehberi de HIV/AIDS tanılı hastalarda çift doz hepatit B aşısı önermektedir (5).

Çalışmamızda 301 olgunun %97,6'sında ilk seri aşılama sonrası antikor yanıtı saptandı. Mevcut aşılama başarısı literatür ile uyumlu bulundu (10).

Olgularımızdan sadece yedi tanesinde birinci seri aşılama sonrası başarısızlık (Anti-Hbs<10 mIU/ml) saptandı. Yedi olgunun altısı 50 yaş üzerindedir. 50 yaş üstü olgularda, 50 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düşük Anti-HBs (<10 mIU/ml) titreleri (%85,7) saptandı. Bunlara ek olarak hastalarda ileri yaş ile Anti-HBs titresini <100 mIU/ml bulunması arasında anlamlı ilişki izlendi (p-değeri=0,014). Diğer aşılarda olduğu gibi hepatit B immünojenitesinde de yaş bağımsız risk faktörüdür. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde ileri yaş istatistiksel olarak düşük aşı yanıtıyla ilişkili bulundu (11).

Aşı yanıtında yapılan aşının türü ve yaş faktörünün yanında sonra en önemli parametre hastanın immün durumudur. İmmün sistemi etkileyen komorbiditeler ve ilaçlar da aşı yanıtını etkilemektedirler. Hemodiyaliz hastalarında standart doz hepatit B aşı yanıtı normal sağlıklı popülasyona göre oldukça düşüktür (12). Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında yüksek doz hepatit B aşısı uzun yıllardır standart prosedür haline gelmiştir (13). Çalışmamızda çift doz aşı uygulaması yapılan 11 hemodiyaliz hastasının tamamında aşı yanıtı oluşmuştur ve literatüre göre yüksektir (11) ve hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar nedeniyle HIV/AIDS tanılı hastalarda güncel aşılama önerilerinde değişiklikler meydana gelmiştir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve İngiliz HIV Derneği (BHIVA) HIV/AIDS ile yaşayan hastalarda yüksek doz hepatit B aşısı yapılmasını önermektedir (5,6). Avrupa AIDS Derneği (EACS) standart doz aşığı, aşı yanıtısızlığında özellikle CD4 sayısı<200 ve viral replikasyonu devam eden hastalarda ise yüksek doz aşığı önermektedir (7). Standart doz aşı yapılan 19 HIV/AIDS hastamızın tamamında Anti-Hbs>10 iken 12 hastada antikor titresi>100 mIU/ml olarak gözlemlenmiştir. HIV viremisinin aşı yanıtını olumsuz etkilediği bilinmektedir (14). Bu nedenle tüm HIV/AIDS hastalarında aşılama sırasında HIV-RNA saptanamaz düzeydedir. Kliniğimizde takip edilen HIV/AIDS hastalarımızda başlangıç CD4 sayısı <200 olan hastalarda antiretroviral tedavi sonrasında CD4 sayısı >200 olduğu zaman aşılama yapılmaktadır. 19 HIV/AIDS hastası irdelendiğinde tüm hastalarda CD4 sayısı >500 olduğu ve tüm hastalarda aşı yanıtı sağlandığı için antikor yanıtı ile CD4 sayısı arasındaki ilişki incelenemedi. CD4 sayısı<200 olan ve hepatit B aşısının acilen yapılması gereken durumlarda EACS önerilerine uygun olarak çift doz aşılama düşünülebilir. Ancak HIV/AIDS hastalığında immün yeterlilik yelpazesi çok geniş olduğundan, başlangıç CD4 sayısı düşük, fırsatçı enfeksiyon ve AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü olan, ileri yaştaki immün yorgun hastalarda CD4 sayısından bağımsız olarak aşı yanıtını artırmak için yüksek doz aşılama yapılabilir.

Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda aşı yanıtları ile yapılan prospektif randomize çalışmalarda diabetik hastalar ile diabetik olmayan sağlıklı popülasyon arasında aşı yanıtları ve güvenlik profili açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmış (15,16) olup bizim çalışmamızda 44 DM hastasının 41'inde yeterli aşı yanıtının sağlandığı (aşı başarısı %93,1) ve 32 hastada da antikor oranı >100 olduğu saptandı. DM hastaları ile sağlıklı popülasyon kıyaslandığında aşı yanıtları açısından fark yoktu ve literatür ile uyumlu idi (15).

Biyolojik ajanların son yıllarda özellikle inflamatuvar hastalıklarda yoğun olarak kullanılmasının ardından bu hasta grubunda aşılama çalışmaları yoğunlaşmıştır. Ancak kullanılan ilaçların immünsüpresif etkilerinden dolayı birçok çalışmada hepatit B aşılama başarısında ciddi düşüşler saptanmıştır (17,18). Bu nedenle immünomodülatuar ilaç kullanan hastalarda hemodiyaliz ve HIV/AIDS hastalarında olduğu gibi yüksek doz hepatit B aşısı denenmeye başlanmıştır. Biyolojik ajan kullanan hastalarda birçok çalışmada aşı yanıtının sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir (19). Ancak bu hasta grubunda aşılama zamanı çok önemlidir. Hastalara biyolojik ajan başlamadan önce aşılamanın yapılması gerekmektedir. Yüksek doz hepatit B aşısının immunomodülatuar ilaç kullananlarda aşı yanıtını etkilemediğini gösteren bir çalışma (20) olmasına karşın çift doz aşılamanın aşılama başarısını artırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (21). Türk Romatoloji Derneği immünsüpresif tedavi almakta olan hastalar için ACIP'in immünsüpresif hastalardaki aşı önerilerine atıfta bulunarak yüksek doz 0,1,2,6 hepatit B aşılmasını önermektedir

(22). CDC immünsüpresif ilaç kullanan hastalarda yüksek doz (çift doz) hepatit B aşısı önermektedir. Bizim çalışmamızda romatizmal hastalığı olan, biyolojik ajan kullanan ve yüksek doz aşı uygulanan hastalarda standart doz aşı yapılanlara göre daha yüksek bağışıklama oranları ve yüksek antikor titreleri sağlandı. İlk seri aşılama sonrasında çalışmamızda yanıtızlık gelişen tüm hastalar standart doz aşı protokolü olan hastalar olmasına karşın, çift doz protokolü uygulanan hastalarda yanıtızlık meydana gelmemiştir. İmmünsüpresif tedavi alan grupta yüksek doz aşılamasının standart doz aşılamaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek Anti-HBs titreleri elde edildiği belirlenmiştir.

## SONUÇ

Hepatit B aşısı sonrası bağışıklama oranlarımız çok yüksek olmasına rağmen, özellikle immün süpresif tedavi almakta olan hastalarda bağışıklama başarısının daha düşük olduğu saptanmıştır. İmmünsüpresif tedavi alacak hastalarda tedavi öncesi aşılama yapılması, immünsüpresif tedavi altında olan hastalarda yüksek doz aşı uygulaması veya aşılama sırasında immünsüpresif tedavisinin ötelenmesi uygun alternatifler olarak değerlendirilebilir. Ancak klinik pratikte biyolojik ajan tedavisinin başlanması, hastanın aşılama şemasının tamamlanmasını beklemeden gerçekleştiği için bu grup hastada yüksek aşı yanıtı elde etmek için yüksek doz hepatit B ile aşılama yapılabilir. Yüksek doz hepatit B aşısının güvenilirliği ve maliyet-etkinlik göz önünde bulundurulduğunda immünsüpresif hasta grubunda tercih edilmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva: World Health Organization; 2017 Feb. PMID: 28742301. Erişim: <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
2. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *SciRep*. 2016;6:27251.
3. Hyer R, McGuire DK, Xing B, Jackson S, Janssen R. Safety of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant in adults. *Vaccine*. 2018 May 3;36(19):2604-2611.
4. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR et al; EACS Governing Board. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020;21(10):617-24.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100.
6. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med*. 2016;17 Suppl 3:s2-s81.
7. Asan A, Demirhan H, Sorkun HÇ, Özkan S, Aydın M, Akin D et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *IntUrolNephrol*. 2017;49(10):1845-1850.
8. Okay G, Biberi Keskin E, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Betül Uslu A, MericKoc M. Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine nonresponse in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2020; doi: 10.1097/MEG.0000000000001849.
9. Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Hepatitis B vaccineresponse in obesity: A meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(40):4835-41.
10. Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, Bunge EM, De Moerlooze L. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. *ExpertRevVaccines*. 2017;16(8):811-32.
11. Weinberger B, Haks MC, de Paus RA, Ottenhoff THM, Bauer T, Grubeck-Loebenstien B. Impaired Immune Response to Primary but Not to Booster Vaccination Against Hepatitis B in Older Adults. *Front Immunol*. 2018;9:1035.
12. Guidelines for vaccination in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2016;26(Suppl 1):S15-8.
13. Elhanan E, Boaz M, Schwartz I, Schwartz D, Chernin G, Soetendorp H et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-Vac™, as compared to Engerix B®, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):151-158.
14. de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Springeling T, Evertsz NM, de Man RA et al. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2008;197(2):292-4.
15. Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2690-7.
16. Van Der Meeren O, Peterson JT, Dionne M, Beasley R, Ebeling PR, Ferguson M et al. Prospective clinical trial of hepatitis B vaccination in adults with and without type-2 diabetes mellitus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):2197-203.
17. Jiang HY, Wang SY, Deng M, Li YC, Ling ZX, Shao L et al. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(20):2633-41.
18. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(8):329-34.
19. Richi P, Alonso O, Martín MD, González-Hombrado L, Navío T, Salido M et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2751-6.

20. HaykirSolay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum VaccinImmunother.* 2019;15(5):1177-82.
21. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 201235(12):1379-85.
22. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M ve ark. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *J TurkSocRheumatol* 2015;7:28-32.

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik kurulundan 27.08.2020 tarih 114 sayı ile onay alındı.