flora

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE

FLORA 2021;26(4):655-662 • doi: 10.5578/flora.20219610

Erişkin Aşı Polikliniğine Başvuran Romatoloji Hastalarının Hepatit B Virüsü ile Karşılaşma Durumları, Aşılanma, HBV Reaktivasyon ve Profilaksi Durumlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Exposure to Hepatitis B Virus, Vaccination, HBV Reactivation and Prophylaxis in Case Study Rheumatology Patients in the Adult Outpatient Clinic

Seichan CHOUSEIN MEMETALİ[1] (İD), Figen YARGUCU ZİHNİ[2] (İD), Dilşah BAŞKOL[1] (İD), Tansu YAMAZHAN[1] (İD), Hüsnü PULLUKÇU[1] (İD), Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN[1] (İD)

[1] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atıfı: *Chousein Memetali S, Yargucu Zihni F, Başkol D, Yamazhan T, Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M. Erişkin Aşı polikliniğine başvuran romatoloji hastalarının hepatit b virüsü ile karşılaşma durumları, aşılanma, HBV reaktivasyon ve profilaksi durumlarının retrospektif değerlendirilmesi. FLORA 2021;26(4):655-62.*

ÖZ

Giriş: *Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede halk sağlığı hizmetlerinden sonra, en etkili ve güvenli koruyucu sağlık hizmetidir. Erişkinlerde aşılama bu nedenle çocukluk çağı aşılamaları kadar önemlidir. Tüm erişkinlerin risk grubuna bakılmaksızın olması gereken (tetanoz/difteri aşısı) dışında risk gruplarına göre bazı hastalıklarda bağışıklama ihtiyacı acil ve önemlidir. Romatolojik hastalığı olan kişiler de riskli grupta yer almaktadır. Romatolojik hastalarda aşılama ile ilgili en önemli nokta, hastanın başvuru anında bağışıklık durumunun değerlendirilmesidir. Aşının, yeterince güvenli olabilmesi ve yeterli immün yanıt oluşturabilmesi için romatolojik hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde, immünsüpresif tedaviler başlanmadan ya da düşük dozda uygulanırken yapılması tavsiye edilmektedir. Bu çalışmada romatolojik hastalığı olan kişilerde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşma durumları, aşı uygulaması, HBV reaktivasyon ve profilaksi durumlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.*

Materyal ve Metod: *Hastanemiz erişkin bağışıklama polikliniğine Eylül 2017 ile Kasım 2020 tarihleri arasında romatoloji polikliniğinden yönlendirilmiş olan hastaların, HBV ile karşılaşma durumları, aşı uygulaması ve HBV reaktivasyonunun önlenmesi açısından uygulanan profilaksiler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etik kurul onayı, Ege Üniversitesi etik kurulundan 22.07.2020 tarih ve 99166796-050.06.04 sayılı kararı ile alınmıştır.*

Bulgular: *Çalışmaya 370 (%76.8)'i kadın olmak üzere toplam 482 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 55.31 (22-84)'dir. Yaşların standart sapması 12.88 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 44 (%9.1)'ünde spondiloartrit, 26 (%5.4)'sında Behçet/vaskülit tanısı olup kalan 412 (%85.5) hasta bağ doku hastalığı tanısı ile izlenmiştir. Hastaların 299 (%62)'unda başka ek hastalık da (hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, hipotiroidi, kalp hastalığı, diyabet, ostoporoz, migren, fibromiyalji, kanser, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalıkları) bulunmaktadır. Biyolojik ajan ya da yüksek doz steroid tedavisi öncesinde 385 (%79.9) hastanın, tedavi sırasında ise 97 (%20.1) hastanın HBV ile karşılaşma durumları değerlendirilmiştir. Hastaların 342 (%71)'si HBV ile daha önce karşılaşmamış ve*

Geliş Tarihi/Received: 25/10/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 01/12/2021

©Telif Haklı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 03.01.2022

aşılanmamıştır. Sadece 63 (%13.1) hastanın başvuru anında HBV'ye karşı aşı ile bağışık olduğu saptanmıştır. Geçirilmiş HBV serolojisi olan 63, izole anti-HBc total pozitifliği olan 11 hasta saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde HBV reaktivasyonu görülmemiştir.

***Sonuç:** Erişkin bağışıklama, özellikle romatolojik hastalar ve diğer immünsüpresif tedavi alan hastalar gibi yüksek risk gruplarında hayati önem taşımaktadır. Bu hastalar tanı aldıkları zaman HBV serolojileri değerlendirilip aşılama ya da profilaksiye en kısa sürede başlanmalıdır.*

***Anahtar Kelimeler:** Romatolojik hastalıklar; Hepatit B; Bağışıklama*

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Exposure to Hepatitis B Virus, Vaccination, HBV Reactivation and Prophylaxis in Case Study Rheumatology Patients in the Adult Outpatient Clinic

Seichan CHOUSEIN MEMETALİ[1], Figen YARGUCU ZİHNİ[2], Dilşah BAŞKOL[1], Tansu YAMAZHAN[1], Hüsnü PULLUKÇU[1], Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN[1]

[1] Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey
[2] Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

***Introduction:** Vaccination is the most effective and safe preventive health service after public health services in preventing infectious diseases. Vaccination in adults is therefore as important as childhood vaccinations. The need for immunization is urgent and important in some diseases according to risk groups, except for the tetanus/diphtheria vaccine, which should be given to all adults regardless of their risk group. People with rheumatological diseases are also in the risk group. The most important point regarding vaccination in rheumatic patients is the evaluation of the immune status of the patient at the time of admission. In order for the vaccine to be safe enough and to create an adequate immune response, it is recommended to be administered during the lowest period of rheumatological disease activity before starting immunosuppressive treatments or while being administered at low doses. In this study, it was aimed to review the cases encountering hepatitis B virus (HBV), vaccination, HBV reactivation and prophylaxis in people with rheumatological diseases.*

***Materials and Methods:** The prophylaxis applied in terms of exposure to hepatitis B virus (HBV), vaccination and prevention of HBV reactivation in patients who were referred from the rheumatology outpatient clinic of our hospital between September 2017 and November 2020 were evaluated retrospectively. Ethics committee approval was obtained from the ethics committee of Ege University with the decision dated 22.07.2020 and numbered 99166796-0500.06.04.*

***Results:** A total of 482 patients, 370 (76.8%) of whom were women, were included in the study. Mean age of the patients was 55.31 (22-84) years. Standard deviation of the ages was calculated as 12.88. Of the patients, 44 (9.1%) were diagnosed with spondyloarthritis, 26 (5.4%) with Behçet's/vasculitis, and the remaining 412 (85.5%) patients were followed up with a diagnosis of connective tissue disease. Two hundred and ninety-nine (62%) of the patients had other comorbidities (hypertension, chronic lung disease, hypothyroidism, heart disease, diabetes, osteoporosis, migraine, fibromyalgia, cancer, hyperlipidemia, cerebrovascular diseases). The cases encountering hepatitis B virus were in 385 (79.9%) patients before biologic agent or high-dose steroid treatment and in 97 (20.1%) patients during treatment. Three hundred and forty-two (71%) of the patients have not been exposed to hepatitis B virus before and have not been vaccinated. It was determined that only 63 (13.1%) patients were immunized against hepatitis B virus at the time of admission. There were 63 patients with previous HBV serology and 11 patients with isolated anti-HBc total positivity. HBV reactivation was not observed in any of these patients.*

***Conclusion:** Adult immunization is especially vital in high-risk groups such as rheumatologic patients and patients receiving other immunosuppressive therapy. When these patients are diagnosed, hepatitis B virus serology should be evaluated and vaccination or prophylaxis should be started as soon as possible.*

***Key Words:** Rheumatological diseases; Hepatitis B; Immunization*

GİRİŞ

İnfeksiyon hastalıklarının bir bölümü önlenebilir hastalıklar olup, bu hastalıklardan korunmanın en önemli yollarından biri bağışıklamadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşılama, çocukluk yaş grubuna özel bir uygulama gibi algılanmış ve erişkin aşılama ihmal edilmiştir. Ancak son yıllarda, yaşam sürelerinin uzaması, transplantasyonlar, HIV/AIDS hastalığı veya kanser hastalarında yeni tedavilerin kullanılması gibi durumlar; bağışıklama

için özel hasta gruplarının oluşmasına neden olmuştur ve erişkin bağışıklaması önem kazanmıştır.

Romatolojik hastalığı olan erişkinlerin birçoğu, Türkiye İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) erişkin bağışıklama rehberinde belirtilen risk grupları içerisinde yer almaktadır[1]. Bu hastalarda, aşı ile korunulabilen hastalıklardan özellikle influenza, hepatit A ve B virüsü ile gelişen infeksiyonlar ciddi seyirli olabilmektedir. Yine invaziv pnömokok infeksiyonları sepsise yol açabilmektedir[2,3]. Romatolojik hastalık nedeni ile biyolojik ajan tedavisi alan kronik hepatit B bulunan hastalarda ciddi hepatit reaktivasyonları görülmektedir[4,5]. Bu nedenle biyolojik ajan, (tümör nekroz faktör-TNF-inhibitörleri, rituksimab, tosiluzumab, abatasept, tofasitinib, ustekinumab, sekukinumab vb) yüksek doz steroid gibi tedaviler planlanan tüm hastalara, mutlaka HBV ile karşılaşma durumu açısından serolojik tarama testleri yapılmalıdır.

Bu çalışmada, erişkin bağışıklama polikliniğimize gönderilen romatoloji hastalarının HBV ile karşılaşma durumları, bağışıklama uygulamaları ve aşı yanıtlarının retrospektif olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Eylül 2017-Kasım 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı, erişkin aşı polikliniğine bağışıklama durumlarının değerlendirilmesi amacıyla yönlendirilen romatoloji hastaları dahil edilmiştir.

Hastane elektronik dosya sisteminden ve erişkin bağışıklama poliklinik defterinden hastalara ait sosyodemografik özellikler, altta yatan hastalıklar, almakta oldukları antiromatizmal tedaviler, laboratuvar sonuçları, HBV serolojileri, aşılanma programları ve antiviral profilaksi alma durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etik kurul onayı, Ege Üniversitesi etik kurulundan 22.07.2020 tarih ve 99166796-050.06.04 sayılı kararı ile alınmıştır.

Hastanemiz erişkin bağışıklama polikliniğine başvuran tüm hastalardan bağışıklama durumlarının ve laboratuvar sonuçlarının daha sonra kullanılabilmesi için "veri kullanım izni" alınmaktadır.

Hasta gruplarının tanımlanması:

Hastalar tanıları ve aldıkları tedavilere göre iki farklı şekilde gruplandırılmıştır:

Hastalık tanılarına göre:

Grup I: Spondiloartrit hastaları

Grup II: Behçet/vaskülit hastaları

Grup III: Otoimmün bağ dokusu hastalıkları (Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, skleroderma ve inflamatuar miyozit)

Aldıkları tedavi modellerine göre:

Grup A: Temel etkili ilaç kullananlar (hidroksiklorokin, metotreksat, leflunomid, sülfasalazin vb)

Grup B: Kortikosteroid kullananlar (bir aydan fazla kullananlar)

Grup C: Biyolojik ajan (TNF alfa blokerleri, antiCD20, interlökin 17 antagonistleri, interlökin 17/23 antagonistleri, interlökin 6 blokerleri, sitotoksik T lenfosit antijen-CTLA4- antagonistleri vb) kullananlar

Grup D: İmmünsüpresif ilaç (azathiopürin, siklosporin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid vb.) kullananlar.

HBV bağışıklama ve profilaksi uygulaması:

Hepatit B virüsü serolojisi taranan hastalardan; HBV'ye duyarlı (HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc total negatif) olanlara 0, 1, 6. aylarda erişkin dozu hepatit B aşısı uygulanmaktadır. Son aşı dozundan en erken bir ay sonra antikor yanıtı değerlendirilmektedir.

Geçirilmiş hepatit B (HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HBc total pozitif) serolojisine sahip olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından değerlendirilmektedir. Gerekli durumlarda (yüksek risk grubuna giren hastalar) tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) veya entekavir etken maddelerinden biriyle profilaksi uygulanmaktadır. HBV açısından aşılı (HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HBc total negatif) olan hastaların antikor düzeyleri kayıt edilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programın-

da oluşturulan veri tabanına girilmiş ve tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlere ait ortalama ve standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler halinde sunulmuştur. P< 0.05 değeri anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 370 (%76.8)'i kadın, 112 (%23.2)'si erkek olmak üzere toplam 482 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 55.31 (22-84), yaşların standart sapması 12.88 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 44 (%9.1)'ünde spondiloartrit, 26 (%5.4)'sında Behçet/vaskülit tanısı olup; kalan 412 (%85.5) hasta bağ doku hastalığı tanısı ile izlenmiştir. Toplam 299 (%62) hastada başka ek bir hastalık (hipertansiyon, diyabet vb.) bulunmaktadır.

Antiromatizmal tedavi alanlardan temel etkili ilaç kullanan (hidroksiklorokin, metotreksat, leflunomid, sülfasalazin) 371 (%77), kortikosteroid kullanan 193 (%40), biyolojik ajan (TNF alfa blokerleri, antiCD20, interlökin 17 antagonistleri, interlökin 17/23 antagonistleri, interlökin 6 blokerlerleri, CTLA4 antagonistleri vb) kullananlar 81 (%16.8) ve immünsüpresif ilaç (azathiopürin, siklosporin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid vb) kullanan 54 (%11.2) kişi olarak saptanmıştır.

Ek hastalıklar sırasıyla; hipertansiyon (%31.7), kronik akciğer hastalığı (%14.9), hipotiroidi (%13.5), kalp hastalığı (%8.7), diyabet (%8.1), osteoporoz (%7.3), migren (%2.3), fibromiyalji (%1.5), kanser (%1.5), hiperlipidemi (%1.2), serebro-vasküler hastalıklardır (%1.2).

HBV serolojisi değerlendirilen 482 olgunun 385 (%79.9)'i antiromatizmal tedavi öncesinde, 97 (%20.1)'si tedavi sırasında değerlendirilmiştir. Hastaların 342 (%71)'si HBV'ye karşı duyarlı (HBsAg negatif, anti-HBc total negatif, anti-HBs negatif) olup, 279 (%57.9)'una hepatit B aşı şeması planlanmıştır. Ancak 63 (%13.1) hastanın, B hücre delesyonu yapan biyolojik ajan başlanması nedeniyle ya da kontrole gelmedikleri için bağışıklamasının yapılmadığı tespit edilmiştir. Çalışmadaki 63 (%13.1) hastanın başvuru anında hepatit B'ye karşı aşılı olduğu saptanmıştır. Hepatit B aşısı uygulanan 279 hastadan sadece 59'unda aşı yanıtı değerlendirilebilmiş olup, 32 hastada anti-HBs pozitif, 27 hastada da anti-HBs negatif olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan dördünün kronik hepatit B tanılı olduğu ve bu hastalardan üçünün kronik hepatit B nedeniyle tedavi almakta olduğu saptanmıştır.

Geçirilmiş HBV serolojisine sahip yüksek risk grubuna giren 15 (%3.1) hastaya ve izole anti-HBc total pozitifliği olan iki (%0.4) hastaya antiviral profilaksi başlandığı belirlenmiştir. Kullanılan antiviraller bakıldığında yedi hastaya tenofovir disoproksil (TDF), yedi hastaya tenofovir alafenamid (TAF) ve üç hastaya entekavir başlandığı görülmektedir. Profilaksi alan hastaların 6-12 aylık tedavileri sonrasında yapılan bir yıllık takiplerinde hiçbir hastada HBV'ye bağlı hepatit reaktivasyonu gelişmemiştir.

Geçirilmiş HBV serolojisi olan 63, izole anti-HBc total pozitifliği olan 11 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 57'si HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli gruba girmediği için profilaksi almamıştır. Bu hasta grubunda da HBV'ye bağlı hepatit reaktivasyonu görülmemiştir.

Tablo 1. Hepatit B serolojilerine göre hastaların dağılımı

	Sayı	Yüzde
Hepatit B'ye duyarlı (aşı şeması planlananlar)	279	57,9
Önceden aşılanmış	63	13,1
Geçirilmiş enfeksiyon/Profilaksi gerekmiyor	48	10,0
Geçirilmiş enfeksiyon/Profilaksi alıyor	15	3,1
İzole anti-HBc total+/Profilaksi almıyor	9	1,9
İzole anti-HBc total +/Profilaksi alıyor	2	0,4
Kronik HBV/Tedavi alıyor	3	0,6
Kontrole gelmeyen ya da B hücre delesyonu yapan ajan aldığı için aşılanamayan	63	13,1
Toplam	482	100,0

Tablo 2. Hastaların klinik tanılarına göre HBV ile karşılaşma durumu

	Spondiloartrit	Behçet/vaskülit	Otoimmün bağ dokusu hastalığı*	Toplam
Hepatit B'ye duyarlı	10	8	261	279
Önceden aşılanmış	11	3	49	63
Geçirilmiş enfeksiyon/Profilaksi gerekmiyor	10	8	30	48
Geçirilmiş enfeksiyon/ Profilaksi alıyor	0	1	14	15
İzole Anti-HBc total+/ Profilaksi almıyor	1	0	8	9
İzole Anti-HBc total +/ Profilaksi alıyor	0	0	2	2
Kronik HBV/ Tedavi alıyor	1	0	2	3
Kontrole gelmeyen ya da B hücre delesyonu yapan ajan aldığı için aşılanamayan	11	6	46	63
Toplam	44	26	412	482

* Romatoid artrit, SLE, Sjögren sendromu, skleroderma ve inflamatuvar miyozit.

Tablo 3. Kullanılan tedavi sınıflarına göre HBV ile karşılaşma durumları

	Temel Etkili İlaç Alan Hastalar	Kortikosteroid Alan Hastalar	Biyolojik Ajan Alan Hastalar	Diğer İmmünsüpresan İlaç Alan Hastalar
Hepatit B'ye duyarlı	221	124	50	42
Önceden aşılanmış	62	30	8	5
Geçirilmiş enfeksiyon/Profilaksi gerekmiyor	64	16	4	5
Geçirilmiş enfeksiyon/ Profilaksi alıyor	2	5	14	1
İzole Anti-HBc total+/ Profilaksi almıyor	8	8	3	0
İzole Anti-HBc total +/ Profilaksi alıyor	2	2	1	0
Kronik HBV/Tedavi alıyor	1	1	1	0
Kontrole gelmeyen ya da B hücre delesyonu yapan ajan aldığı için aşılanamayan	11	7	0	1
Toplam	371	193	81	54

Tablo 1'de hepatit B serolojilerine göre hastaların dağılımı yer almaktadır. Tablo 2'de hastaların klinik tanılarına göre HBV ile karşılaşma durumu Tablo 3'te kullanılan tedaviye göre HBV ile karşılaşma durumları özetlenmiştir.

Hepatit B bağışıklama şemasını tamamlamış ve anti-HBs kontrolü yapılabilmiş olan 59 hasta irdelendiğinde anti-HBs oluşan hasta oranı %54 (32/59)'tür. Hastalık grubuna göre beş hastanın 1. gruba, dört hastanın 2. gruba, 50 hastanın da 3. gruba girdiği görülmektedir. Gruplar arasında hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Birinci grupta yer alan beş hastanın tümünde, 2. grupta yer alan dört hastanın üçünde, 3. grupta yer alan 50 hastanın 24 (%48)'ünde anti-HBs pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4).

Almakta oldukları tedavilere göre hastalar irdelendiğinde 27 hastanın A grubunda, 28 hastanın B grubunda, üç hastanın C grubunda, bir hastanın D grubunda yer aldığı görülmektedir (Tablo 4). Anti-HBs oluşumu A, B ve C gruplarında sırasıyla 15/27 (%55), 16/28 (%57), 1/3'tür. D grubunda yer alan tek hastada anti-HBs negatiftir. anti-HBs oluşmayanlarda ise 12 hasta A grubunda, 12 hasta B grubunda, iki hasta C grubunda, bir hasta D grubundadır. A ve B grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=

Tablo 4. Hepatit B aşı sonrası anti-HBs oluşumu

	Anti-HBs (+)	Anti-HBs (-)	Toplam
Hastalık grubu			
Grup I	5	0	5
Grup II	3	1	4
Grup III	24	26	50
Toplam	32	27	59
Tedavi grubu			
Grup A	15	12	27
Grup B	16	12	28
Grup C	1	2	3
Grup D	0	1	1
Toplam	32	27	59

Grup I: Spondiloartrit, Grup II: Behçet/Vaskülit, Grup III: Bağ doku hastalığı, Grup A: Temel etkili ilaç, Grup B: Kortikosteroid, Grup C: Biyolojik ajan, Grup D: Diğer immunsüpresifler.

0.0141). Olgu sayısının az olması nedeniyle diğer gruplarla istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak spondiloartritlerin bulunduğu 1. grupta hastaların, genellikle immünmodülatör tedavi almaları ve daha az immünsüpresif tedavi almaları anti-HBs oluşumunu kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Hepatit B aşılama şemasını tamamlayan hastalar Tablo 4'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Erişkin bağışıklama özellikle romatolojik ve onkolojik hasta grubu gibi risk gruplarında hayati önem taşımaktadır. Bağ dokusu hastalıklarında (SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, romatoid artrit, idiyopatik inflamatuar myozitler gibi) primer romatolojik hastalığın kendisine bağlı olarak normal bireylerde karşılaşılan immün sistem yanıtları görülmemektedir[1]. Diğer risk gruplarında olduğu gibi, romatolojik hasta gruplarında da aşılama ile ilgili en temel ilke; hastanın başvuru anında bağışıklık durumunun değerlendirilmesi, hasta ile fayda ve risklerin paylaşılması ve hastanın tedavi sürecini yöneten sorumlu hekimle birlikte aşı uygulanması ile ilgili kararların verilmesidir. Erişkin bağışıklama polikliniğimize romatoloji bölümünden ortalama üç yıl içinde toplam 482 hasta yönlendirilmiştir. Erişkin bağışıklama polikliniğimizin etkin olarak çalışmaya başlaması ve ilgili bölüme yapılan bilgilendirme ve bu bölümle yapılan seminerlerin, yönlendirilen hasta sayısının artışında önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Hepatit B virüsü aşısının çocukluk aşı şemasına 1998 yılında girdiği düşünülürse erişkin yaş grubunda HBV'ye duyarlı ciddi bir popülasyonun olduğu dikkat çekicidir[6]. Erdem ve arkadaşlarının yaptığı, solid organ malignitesi nedeniyle kemoterapi uygulanacak olan 225 erişkin hastanın dahil edildiği çalışmada, toplam 118 (%52.4) hastanın HBV duyarlı olarak saptanması da bunu desteklemektedir[7]. Bu sonuçlar ülkemizde risk gruplarında bile aşılama konusunda hasta ya da takip eden hekim kaynaklı yaşanan bilgi ve tutum eksikliğinin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların %79.9'unun antiromatizmal tedavi öncesinde hepatit B virüs serolojisi açısından değerlendirilmiştir. Polikliniğimize başvuran 482 hastanın %71'nin HBV'ye duyarlı olması dikkat çekicidir. Ancak duyarlı olan hastaların %57.9'una hepatit B aşı şeması başlanabilmiştir. Hastaların tekrar kontrole gelmemeleri ve bazı hastalarda ciddi immünsüpresif ilaçların kullanılmaya başlanmış olması tüm hastalara aşı yapılamamasının nedenidir. Hastaların %13.1'inin geçirilmiş HBV serolojisine sahip olduğu saptanmıştır. Dört hastada kronik hepatit B infeksiyonu olduğu saptanmıştır. İzole anti-HBs serolojisi olan hastalar (%2.3) da eklendiğinde HBV için profilaksinin değerlendirilmesi gereken hasta grubunun oran olarak (%15.4) yüksek olduğu önemli bir bulgudur. Bu hastaların erişkin bağışıklama polikliniklerinde değerlendirilmesinin, tedavi ve profilaksilerin uygulanmasında önemli bir rol oynayacağını düşünmekteyiz.

Başta biyolojik ajanlar olmak üzere, kullanılan tedaviler bağışıklığı baskılaması nedeniyle hem bazı hastalıkların aktivasyonuna yatkınlık yapmakta hem de hastanın aşıya verdiği immün yanıtı da değiştirmektedir. Bu sebeple erişkin risk grubu bağışıklama algoritması, romatolojik hastalığı sebebiyle immünsupresif tedavi alan hastalarda uygun yanıt gelişmesi için yeterli olmayabilir ve bu grup hastalarda ek doz aşılamalar, yakın takip ya da farklı aşılama şemaları uygulaması gerekebilir[1].

Çalışmamızda 59 hastanın aşı yanıtı değerlendirilebilmiştir, 32 (%54.3) hastada anti-HBs pozitif, 27 (%45.7) hastada da anti-HBs negatif olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsi aşılama esnasında antiromatizmal tedavi alan hastalardır. Intongkam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antiromatizmal tedavi alan romatoid artrit hastalarında hepatit B aşısının etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş. Romatoid artrit tanılı hastalarda seroproteksiyon kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (64% vs. 100%)[8]. Bu grup hastalarda kullanılan antiromatizmal tedaviler aşı yanıtlarını doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızdaki hastaların alt gruplarına göre değerlendirme yapıldığında bağışıklama şemasını tamamlayan hastaların büyük çoğunluğunun 3. grupta (otoimmün bağ doku hastalığı vb.) ve A-B grubunda (modifiye edici ajanlar ve kortikosteroid alanlar) olduğu görülmektedir. Hastalık modifiye edici ajan kullanan hastalar ile steroid kullanan hastalar arasında anti-HBs oluşumu açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Öte yandan diğer gruplardaki hasta sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel bir çalışma yapılamamıştır. Bu sayıların azlığı nedenleri arasında, ciddi immünsüpresif tedavi ve biyolojik ajan başlanmış olan hastaların bağışıklanmalarının ertelenmesi ilk sırayı almaktadır. Zira bu tedavileri almakta olan hastalarda yapılan aşıların etkinliği oldukça düşük olmaktadır[9].

Çalışmamızda kontrole gelen hasta sayısı az da olsa elde edilen bu veriler oldukça önemlidir.

Bu hasta grubunun, çok uzun süre antiromatizmal tedavi alması gereken hastalar olduğunu düşünüldüğünde yüksek oranda antikor yanıtı oluşan hastaların olması yüz güldürücüdür ve bu hasta grubunda ısrarla aşılamanın devam etmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda izole anti-HBc total pozitif olan sadece iki hastaya hepatit B profilaksisi başlanmış olup 9 hastanın herhangi bir profilaktik ajan almadığı saptanmıştır. Bu iki hastanın yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalar olduğu birinin de rituksimab aldığı bilinmektedir. Diğer dokuz hasta HBV reaktivasyonu açısından düşük risk grubunda değerlendirilmiş ve aylık karaciğer enzim testleri ve gerekirse HBV yükünün takibi uygun görülmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde HBV reaktivasyonu görülmemiştir.

Hepatit B virüsü reaktivasyonu, inaktif HBV infeksiyonu olan veya iyileşmiş olan hastalarda, viral replikasyonda artışla birlikte nekroinflamatuvar bir karaciğer hastalığında klinik olarak ilerleyiş ile kendini göstermektedir. Özellikle immünsüpresyon altında (immünsüpresif tedaviler/kanser kemoterapisi, transplantasyon, HIV infeksiyonu), HBV reaktivasyonlarına gün geçtikçe daha sık oranlarda rastlanılmaktadır[10]. Steroid kullanımı ve HBV reaktivasyonu arasındaki ilişki nettir ancak anti-TNF ve rituksimab (anti-CD 20) ile HBV reaktivasyonları son yıllarda araştırılan bir konu olmuştur. Ülkemizde biyolojik ajan kullanan 278 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 29 hastada geçirilmiş HBV infeksiyonu veya izole anti-HBc total pozitifliği saptanmış olup, HBV reaktivasyonu beş hastada (%17.2) görülmüş, bu hastalardan üçünün adalimumab, birinin infliksimab, birinin ustekinumab kullandığı ve erken dönemde başlanan antiviral tedavi ile HBV reaktivasyonunun kontrol altına alındığı bildirilmiştir[4].

Rehberlerde çeşitli öneriler bulunmakla birlikte romatolojik hastalıklarda hangi tip romatolojik hastalığın ve/veya kullanılan hangi ilaçların aşı yanıtına ne derecede etki edeceği, rutin aşılama takviminin bu kişilerde yeterli koruyuculuk sağlayıp sağlamadığı ve yeterli koruyuculuk için hangi durumda nasıl bir aşı takviminin uygulanacağına dair daha net bilgilere ihtiyaç vardır. Romatolojik hastalığı olanların infeksiyon etkenlerine göre taranmaları ve aşılarının yapılması tedavi kılavuzlarında yer almasına rağmen tarama ve aşılama oranları ne yazık ki oldukça düşüktür. Bu hasta gruplarını takip eden hekimlerin özellikle tanı konulduğu zaman tedaviye başlamadan önce hastadan hepatit serolojisine ait testlerin istemesi, yorumlaması ve bu grup hastalarda eksik aşıların tamamlanması oldukça önemlidir. Etkin aşılama ile profilaksi ihtiyacı önlenebileceği gibi olası ilaç yan etkileri, direnç gelişimi gibi durumların da önüne geçilmesi

mümkün olacaktır ve maliyete olan etkiler de düşürülmüş olacaktır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif yapılmış olması hasta takibinde aşı yanıtlarının değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Ancak günlük pratikte asıl zorluğun bu hastaların bağışıklığı baskılayıcı tedavi almadan önce değerlendirilerek, gerek aşılama gerekse profilaksi açısından ivedilikle hareket edilmesinin gerekli olduğudur. Çalışmamızdaki bir eksiklik de veri kaybının büyük oranda olmasıdır, bu da özellikle pandemi nedeniyle birçok hastanın kontrole gelememesinden kaynaklanmaktadır. Verilerin eksikliği nedeniyle aşı yanıtı gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırılamamıştır ve aşı yanıtına etki eden nedenler yorumlanamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak immünsüpresif hasta grubunda yanıt oranları düşük olsa da aşılama çok önemlidir. Herhangi bir romatolojik hastalık tanısı konulduğu zaman hastanın bağışıklık durumu gözden geçirilmeli ve eksik aşıları tamamlanmalıdır. Hem hastaların bilgilendirilmesi hem de bu hasta grubunu takip eden hekimlerin farkındalığının arttırılması gerekmektedir. Aşı polikliniğimizin aktif olarak çalışması ve özellikle immünsupresif hasta gruplarını takip eden hekimlere yapılan farkındalık eğitimleri ile tarafımıza yönlendirilen hasta sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir. Başvuran hastaların çoğunun hepatit B virüsüne karşı duyarlı olduğu saptanmış olup, bu hastaların bağışıklamalarının zamanında yapılması önem taşımaktadır. Bu konuda mezuniyet sonrası eğitimlerin devam etmesi gerekmektedir. Öte yandan hastalık ve ilaç gruplarında yeni bağışıklama şemaları ve yeni dozların irdelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı, Ege Üniversitesi etik kurulundan 22.07.2020 tarih ve 99166796-050.06.04 sayılı kararı ile alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SCM, HP, MIT
Analiz/Yorum: SCM, FYZ, MT, HP
Veri sağlama: SCM, DB, FYZ
Yazım: SCM, DB, FYZ, HP
Gözden Geçirme ve Düzeltme: MIT, HP, TY
Onaylama: SCM, FYZ, DB, MIT, HPTY

KAYNAKLAR

1. *Türkiye İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi. Erişim tarihi: 09.09.2021. Available from: https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi*
2. *Solay AH, Acar A, Eser F, Kuşku F, Tütüncü EE, Kul G, et al. Reactivation rates in patients using biological agents, with resolved HBV infection or isolated anti-HBc IgG positivity. Turk J Gastroenterol 2018;29(5):561-5.*
3. *Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAgpositive and HBsAg-negative cohorts. J Gastroenterol 2011;46(4):556–64.*
4. *Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M, et al. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. Eur J Rheumatol 2016;3(1):25-8.*
5. *Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBVspecific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. Mol Immunol 2008;45(4):963-70.*
6. *T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. Türkiye'de Bağışıklama Programı. Available from: https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77802/turkiyede-bagisiklama-programi.html*
7. *Erdem HA, Pullukçu H, Taşbakan M, Sipahi OR, Ulusoy S, Sertöz R, et al. Solid organ malignitesi nedeniyle kemoterapi uygulanacak olan hastaların hepatit B infeksiyonu açısından izlemi. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.*
8. *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.*
9. *Thomas K, Vassilopoulos D. Immunization in patients with inflammatory rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30(5):946-63.*
10. *Shih C, Chen W. Prevention of hepatitis B reactivation in patients requiring chemotherapy and immunosuppressive therapy. World J Clin Cases 2021;9(21):5769-81.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir-Türkiye

E-posta: tasbakan@yahoo.com