T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMAVE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE HEPATİT B AŞILAMASINA KARŞI GELİŞEN ERKEN DÖNEM İMMUN YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esin Nagihan Benlice

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMAVE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE HEPATİT B AŞILAMASINA KARŞI GELİŞEN ERKEN DÖNEM İMMUN YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esin Nagihan Benlice

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek Yıldız Sevgi

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim, insan ilişkilerine verdiği önemle bizlere örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Tüm eğitim sürecim boyunca olduğu gibi tezimin her aşamasında da büyük emeği olan, eğitici her faliyete destek veren ve teşvik eden, tecrübe, bilgi ve şefkatiyle yol gösteren, zamanını bizlere harcamaktan hiçbir zaman çekinmeyen ve her türlü sıkıntımda manevi olarak desteğini üzerimde hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Bilgi birikimleri ve güleryüzleriyle hatırladığım, birlikte çalışmış olmaktan dolayı mutlu olduğum Doç. Dr. Hüsrev Diktaş, Uzm. Dr. Alper Gündüz'e,

Bilgilerine her başvurduğumda severek yol gösteren, hoşgörü ve samimi cevap vermekten hiçbir zaman çekinmeyen saygıdeğer uzmanlarım Uzm. Dr. Ahsen Öncül, Uzm. Dr. Nuray Uzun, Uzm. Dr. Okan Derin, Uzm. Dr. Özlem Gül, Uzm. Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal, Uzm. Dr. Nazife Duygu Demirbaş, Uzm. Dr. Ayşe Yavuz, Uzm. Dr. Cemal Yıldırım'a,

Kısa süre çalışsak da beraber çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu, Uzm. Dr. Mustafa İsmet Zeren'e,

Görevlendirme ile başladığım kısa süreli Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi serüvenini sayesinde çok keyifle hatırladığım değerli hocam Prof. Dr. Özlem Altuntaş Aydın'a,

Rotasyonlarım sırasında bana sundukları destek ve hoşgörüden ötürü S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinden Prof. Dr. Banu Bayraktar ve Prof. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, Radyoloji Kliniğinden Prof Dr. Ahmet Mesrur Halefoğlu'na, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Nazan Dalgıç'a, İç Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Canan Alkım'a, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Ayşe Bahadır'a, Prof. Dr. Cemil

Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinden Prof. Dr. Namigar Turgut'a,

Eğitimim süresince birlikte huzur ve uyum içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Sinan Çetin, Dr. Merve Bedir, Dr. Safiye Nur Özcan, Dr. Emine Çelik Tellioğlu, Dr. Yıldız Olçar, Dr. İrem Genç Yaman, Dr. Hakkı Meriç Türkkan, Dr. Nurgül Yıldırım, Dr. Ahmet Doğukan Bayrak, Dr. Kübra Saka, Dr. Sevde Kart Altay, Dr. Elanur Turan, Dr. Gözde Kuran, Dr. Gizem Çal, Dr. Edip Koç, Dr. Umut Özgür, Dr. Banu Çiçek Aktaş, Dr. Serenay Aytan, Dr. İsmail Işıktaş, Dr. Elif Barin, Dr. Merve Erdem, Dr. Betül Bedir, Dr. Ayşe Özcan, Dr. Elif Arslantürk, Dr. Rasih Tan, Dr. Beyza Yüksel'e,

Her zaman saygı ve sevgi çerçevesi içerisinde özenli çalışan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Elif Karayel Bilgili ve sekreterimiz sevgili Nuray Özmeral olmak üzere tüm Enfeksiyon Kliniği hemşireleri ve personeline,

Varlığıyla hızır gibi yetişen, süreç boyu desteğiyle araştırma sürecimi kolaylaştıran sevgili Uzm. Dr. Seda Özmen Sever'e,

Tezimin istatiksel analizinde yardımcı olan sevgili Uzm. Dr. Çiğdem Benlice'ye,

Beni yetiştiren ve sevgilerini her daim gösteren aileme,

Hayatımı her açıdan kolaylaştıran, çoğu zaman kapıldığım stresimi azaltan, en büyük destekçim sevgili eşim Tahsin Benlice'ye teşekkürü borç bilirim.

Dr. Esin Nagihan Benlice

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HIV ENFEKSİYONU 3

2.1.1. HIV Tarihçe ve Epidemiyolojisi 3

2.1.2.Virüsün Genom Yapısı ve Replikasyonu 4

2.1.3. HIV Bulaş Yolları 6

2.2. HBV ENFEKSİYONU 7

2.2.1. Tarihçe ve Epidemiyolojisi 7

2.2.2. HBV Genom Yapısı ve Replikasyonu 8

2.2.3. HBV Bulaş Yolları 10

2.3. HIV VE HBV KOENFEKSİYONU 10

2.4. HBV AŞILAMA 11

2.5. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE AŞILAMA 15

2.6. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE HBV AŞILAMASI 18

3.GEREÇ VE YÖNTEM **19**

4.BULGULAR **22**

5.TARTIŞMA **36**

6.SONUÇ **45**

7.KAYNAKLAR **46**

KISALTMALAR

3TC: Lamivudin

ABC: Abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

Anti HBc: Hepatit B kor antikoru

Anti HBs: Hepatit B yüzey antikoru

ART: Antiretroviral tedavi

BIC: Biktegravir

c : Kobisistat

CccDNA: Covalently closed circular DNA

CCR5: C-C Motif kemokin reseptörü 5

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CXCR4: C-X-C kemokin reseptör tip 4

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DtaP: Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca

DTG: Dolutegravir

EASC: Europian AIDS Clinical Society

ENV: Zarf

ESE: Erkeklerle seks yapan erkekler

EVG: Elvitegravir

FDA: Food and Drug Administration

FTC: Emtrisitabin

GAG: Grup antijeni

GP120: Zarf glikoprotein 120

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HAV: Hepatit A Virüsü

HBe Ag: Hepatit B e antijeni

HBs Ag: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HepA: Hepatit A

HepB: Hepatit B

HIV: Human Immunodeficiency Virus

Hib: Haemophilus influenzae Tip b

HPV: Human Papillomavirus

HT: Hipertansiyon

HTLV-3: Human Lymphotropic Virus-3

IPV: İnaktif çocuk felci aşısı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

LAV: Lymphadenopathy-associated Virus

MHC: Major Histocompatibility Complex

NEF: Negative Regulatory Factor

NPC: Nükleer por kompleks

NTCP: Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide

ORF: Açık okuma çerçevesi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCV13: 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı

pg RNA: Pregenomik RNA

POL: Polimeraz

PPSV23: 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı

rcDNA: Gevşek dairesel DNA

REV: Regulator of expression of virion proteins

RNA: Ribonükleik asit

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

S.B.Ü.: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TAT: Trans-Aktivator of transcription

Td: Tetanoz, difteri

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

UNAIDS: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VIF: Viral Infectivity Factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

VPR: Viral Protein R

VPU: Viral Protein U

VZV: Varicella Zoster Vırus

WHO: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Ülkemizde HIV/AIDS vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıllık dağılımı…….....**4**

Tablo 2: HIV ile yaşayan kişilerde önerilen aşılar…….……..…..**16**

Tablo 3: Hastaların demografik ve genel verileri……..…..…….**23**

Tablo 4: Hastaların laboratuvar parametreleri……...**26**

Tablo 5. HBV aşılamasına yanıt oluşturan ve oluşturmayan kişilerin demografik verilere göre karşılaştırılması……..……**28**

Tablo 6. HBV aşılamasına yanıt oluşturan ve oluşturmayan kişilerin laboratuvar verilerine göre karşılaştırılması……...…**30**

Tablo 7. Aşı yanıtını etkileyen faktörlerin incelenmesi ……..…...**31**

Tablo 8. Aşı yanıtını predikte edebilecek sınır değerin belirlenmesi ……..**31**

Tablo 9. Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyleri ile demografik verilerin karşılaştırılması ……..….**33**

Tablo 10. Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ……..……**34**

Tablo 11. Aşı yanıtı oluşan kişilerde yüksek düzey antikor oluşmasını etkileyen faktörlerin incelenmesi ……..…..…**35**

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: HIV'in yapısı……...**5**

Şekil 2: HIV replikasyon döngüsü……**6**

Şekil 3: HBV yaşam döngüsü ve cccDNA biyogenezi……**9**

Şekil 4. Aşı başlangıç HIV RNA düzeyinin aşı yanıtını öngörmede sınır değerini belirleyen ROC eğrisi……..…**31**

Şekil 5. Aşı başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranının aşı yanıtını öngörmede sınır değerini belirleyen ROC eğrisi……...……**32**

ÖZET

Amaç: Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan kişiler bulaş yollarının benzer olması nedeniyle Hepatit B Virüsü (HBV) koenfeksiyonu riski altındadır. HIV ile yaşayan kişiler HBV ile enfekte olduklarında kronik hepatit B enfeksiyonuna ilerleme riski, karaciğer ilişkili mortalite ve morbidite HIV negatif kişilere kıyasla önemli ölçüde artmaktadır. HBV, aşılama ile önlenebilir bir enfeksiyon etkeni olup HBV aşı şeması Hepatit B'ye karşı bağışıklığı olmayan tüm HIV ile yaşayan bireylerde önerilmektedir. Bu çalışmada HIV ile yaşayan, HBV bağışıklığı olmayan kişilerde HBV aşılama sonrası gelişen immun yanıtın ve bu immun yanıtı etkileyen olası faktörlerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.11.2022- 31.12.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü.) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran HIV ile yaşayan kişiler dahil edildi, retrospektif, gözlemsel bir çalışma gerçekleştirildi. 18 yaş üstü, CD4+ T lenfosit sayısı>200 hücre/µl olan, kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmayan ve HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan (HBsAg negatif, Anti HBs<10 IU/L, Anti HBc total negatif) hastalara standart doz (20 mcg) ile üç doz HBV aşılama şeması uygulandı. Son doz aşıdan en az dört hafta sonra kontrol Anti HBs düzeyi bakıldı. Hastaların demografik verileri ile HIV RNA, CD4+ T lenfosit sayısı, CD4+/CD8+ T lenfosit oranları kaydedildi. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Aşı yanıtını etkileyen faktörler Binary Logistic Regresyon Analizi ile incelendi. Yapılan istatistik testlerde güven aralığı %95, alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 68 kişi dahil edildi, %88,2'si (n:60) erkek, %11,8'i kadındı (n:8). Katılımcıların yaş ortalaması 39±10,7 olarak görüldü. Tanı ile aşılama arası geçen süre ortalama 16,8±24,8 ay olup tanı anında aşılama şeması başlatılan kişi sayısı 11 (%16,2) idi.

Çalışmaya katılan HIV ile yaşayan kişilerin %69,1'inde (n:47) HBV aşısına karşı koruyucu düzey antikor yanıtı (Anti HBs≥10 IU/L) oluştuğu görüldü. Oluşan antikor düzeyi ortalaması 388,3±429 IU/L idi. Antikor yanıtı gelişen 47 kişiden 36'sında (%76,6) Anti HBs≥100 IU/L görüldü, 11 kişide (%23,4) antikor düzeyi 10-99 IU/L olarak görüldü. Aşılama başlangıç HIV RNA düzeyleri ortalama 56796,6±217900 kopya/ml görüldü. Katılımcıların CD4+T lenfosit sayısı ortalaması 605,6±327,8 hücre/µl, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı ortalama 0,7±0,4 idi. 40 yaşın altında olmak, düşük HIV RNA düzeyi ve yüksek CD4+/CD8+ T lenfosit oranı koruyucu düzey aşı yanıtı gelişimi ile ilişkili bulundu. Tanı anında aşılama başlanan bireylerde aşı yanıtı daha düşük saptandı, komorbidite varlığı ile aşı yanıtı arasında ilişki gösterilemezken diyabetes mellitus varlığının aşı yanıtını olumsuz etkilediği saptandı. Aşı yanıtı gelişen kişilerde yüksek düzey antikor (Anti HBs ≥100 IU/L) gelişme oranı sigara ve alkol kullanıcılarında daha düşük bulundu.

Sonuç: HIV ile yaşayan kişilerde standart doz HBV aşılaması ile yüksek oranda bağışıklık sağlanmıştır. Yüksek düzey viremi ve düşük CD4+/CD8+ T lenfosit oranı aşı yanıtsızlığı ile ilişkilidir. Tedavi altındaki kişilerde aşı yanıtı daha yüksek saptanmıştır ancak HBV bulaşı için risk grubunda olan, HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşılaması ertelenmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklık, HBV aşısı, HIV

ABSTRACT

Objectives: Individuals living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) are at risk of Hepatitis B Virus (HBV) coinfection due to similar routes of transmission. Compared to HIV-negative individuals, progression to chronic hepatitis B infection, liver-related mortality and morbidity risk significantly increase when individuals living with HIV become infected with HBV. HBV is a preventable infectious agent with vaccination so this vaccine is recommended for all individuals living with HIV who do not have immunity to Hepatitis B. This study aims to investigate the development of the immune response following HBV vaccination in individuals living with HIV who do not have HBV immunity and the potential factors affecting this immune response.

Materials and Methods: Individuals living with HIV who presented to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University (HSU), between 01.11.2022 and 31.12.2023, were included in the study, a retrospective, observational study was conducted. Standard-dose (20 mcg) HBV vaccination regimen was administered in three doses to individuals aged 18 years and older with CD4+ T lymphocyte count >200 cells/µl, without chronic hepatitis B infection, and without immunity to HBV (HBs Ag negative, Anti HBs <10 IU/L, Anti HBc total negative). Anti HBs level was checked at least 4 weeks after the last dose of vaccine. Demographic data of patients, HIV RNA, CD4+ T lymphocyte count, and CD4+/CD8+ T lymphocyte ratios were recorded. Categorical variables were compared using the Chi-square test. Mann-Whitney U test was used for evaluating variables that did not show normal distribution. Factors influencing vaccine response were examined using Binary Logistic Regression Analysis. In statistical tests, a confidence interval of 95% and an alpha significance level of $p<0,05$.

Results: A total of 68 individuals were included in this study, with 88.2% (n: 60) being male and 11.8% (n: 8) female. The mean age of the participants was 39 ± 10.7 years. The average time between diagnosis and vaccination was 16.81 ± 24.78

months and the number of individuals who started the vaccination regimen at the time of diagnosis was 11 (16.18%).

It was observed that 69.12% (n: 47) of individuals living with HIV who participated in this study developed a protective level of antibody response to HBV vaccination (Anti HBs ≥10 IU/L). The average antibody level was 388.29 ± 428.98 IU/L. Among the 47 individuals who developed an antibody response, 36 (76.6%) had Anti HBs ≥100 IU/L, while 11 individuals (23.4%) had antibody levels between 10-99 IU/L. The average HIV RNA level at the start of vaccination was 56796.6 ± 217900 copies/ml. The mean CD4+ T lymphocyte count of participants was 605.6 ± 327.8 cells/µl, and the CD4+/CD8+ T lymphocyte ratio was 0.7 ± 0.4. Being under 40 years old, having a low HIV RNA level, and having a high CD4+/CD8+ T lymphocyte ratio were found to be associated with the development of a protective level of vaccine response. Individuals who started vaccination at the time of diagnosis had a lower vaccine response. While the presence of comorbidities did not show a relationship with vaccine response, the presence of diabetes mellitus was found to negatively affect the vaccine response. The rate of developing a high-level antibody (Anti HBs ≥100 IU/L) in individuals who developed a vaccine response was lower in smokers and alcohol users.

Conclusion: High levels of immunity have been achieved with standard dose HBV vaccination in individuals living with HIV. High-level viremia and a low CD4+/CD8+ T lymphocyte ratio are associated with vaccine unresponsiveness. Vaccine response is found to be higher in individuals under treatment, but HBV vaccination should not be deferred in individuals living with HIV who are at risk for HBV transmission.

Keywords: HBV vaccine, HIV, Immunity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus; HIV) bir kapsid ve lipit zarf içerisinde yer alan tek sarmallı RNA genomuna sahip, retrovirüs ailesinden bir lentivirüstür. Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) etiyolojik etkeni olup bu sendrom hastalığın en ileri ve ağır klinik evresidir. CD4+ T lenfositlere ve monositlere tropizmi olan HIV hücre içinde replike olur, T hücre sayısında azalma ve işlev bozukluğu sonucu bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur. Bu durum bazı enfeksiyonlar ve malignitelerin gelişimini kolaylaştırır (1).

1996 yılında yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin (HAART) ortaya çıkışı ile özellikle gelişmiş ülkelerde HIV ile yaşayan kişilerin yaşam beklenti süresi uzadı ve yaşam kalitesi belirgin düzeyde arttı (2). HAART ile tedavi edilen, HIV ile yaşayan kişilerde immun restorasyon meydana gelir. Bu durum AIDS'e bağlı ölüm sayısında görülen dramatik düşüş ile ilişkilidir (3).

Dünyada ilk vakalar 1980'li yılların başında bildirilmiş olup The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) verilerine göre salgının başlangıcından günümüze 85,6 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş ve 40,4 milyon kişi AIDS'e bağlı hastalıklar nedeniyle ölmüştür (4).

HIV, enfekte kişinin kan, meni ve vajinal sıvılar dahil olmak üzere vücut sıvıları yoluyla bulaşır. Hepatit B virüsü (HBV) bulaş yolları da benzer olup bu etkenlerin koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. 2020 yılında yapılan bir meta analize göre HIV-HBV koenfeksiyon oranı HIV ile yaşayan bireyler arasında %7,6'dır (5). Kronik HBV enfeksiyonu olan HIV ile yaşayan kişilerde ilerleyici karaciğer fibrozu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişme riski HIV negatif bireylere kıyasla daha yüksektir (6). Bu nedenle HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan HIV ile yaşayan tüm kişilere HBV aşılaması önerilmektedir ancak bu populasyonda HBV aşı yanıt oranı nispeten düşüktür. Aşılama sonrası HBV yüzey antikoru (Anti HBs) bakılması tavsiye edilir, aşıya yanıt vermeyen kişilere tam seri aşı tekrarlanmalıdır (7).

Bu çalışmada HIV ile yaşayan kişilerde HBV bağışıklık durumunun serolojik olarak değerlendirilmesi, bağışıklığı olmayan hastalarda standart doz aşılama sonrası gelişen immun yanıtın ve bu immun yanıtı etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda genel popülasyonda HBV aşı yanıtına etki eden faktörlerin HIV pozitif bireylerdeki aşı yanıtı üzerindeki etkisi ve aşı yanıtı oluşan kişilerde antikor titresini etkileyen faktörler irdelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU

2.1.1. HIV Tarihçe ve Epidemiyolojisi

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1981 yılında Los Angeles ve Orange County'de daha öncesinde sağlıklı olan eşcinsel erkek bireylerde biyopsi ile doğrulanmış Kaposi Sarkomu ve Pneumocystis carinii pnömonisi vakalarında artışa ilişkin raporlar aldı (8). Eylül 1982'de hastalık AIDS olarak isimlendirildi ve daha çok eşcinsel erkeklerde ve damar içi madde kullanıcılarında görülmesi üzerine hastalığın farklı yaşam tarzı olan kişilerde geliştiği düşünüldü (9). 1983'te Pasteur Enstitüsü'nde virüs lenf bezinden izole edildi ve Lenfadenopati İlişkili Virüs (Lymphadenopathy-associated virüs; LAV) adı verildi (10). Aynı yıl ABD'de bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen İnsan T Lenfotropik Virüsü (Human Lymphotropic Virus; HTLV-3) izole edilse de 1986 yılında Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından bu virüsün yeni bir retrovirüs olduğu belirtildi, etken HIV olarak yeniden adlandırıldı (11).

HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışından sonra kökenine yönelik çok sayıda araştırmalar yapıldı. HIV yapısı ve kökenine ilişkin yapılan filogenetik analizler sonucu virüsün primat lentivirüslerinden olduğu ve birkaç yüz yıl önce Afrika'da evrimleşerek geliştiği düşünülmektedir. Virüsün Afrika'dan uluslararası seyahatler sonucu tüm dünyaya yayıldığı varsayılmaktadır (12).

UNAIDS verilerine göre salgının başlangıcından bu yana 85,6 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş ve 40,4 milyon kişi AIDS'e bağlı hastalıklar nedeniyle ölmüştür (4). 2022 yıl sonu itibariyle dünya genelinde 39 milyon kişi HIV ile yaşamakta olup bu kişiler arasında 1,5 milyon çocuk (0–14 yaş) bulunmaktadır. HIV ile yaşayan insanların %53'ü kadın ve kız çocuklarıdır. 2022 yılı içerinde ise 1,3 milyon insan HIV ile enfekte olmuş olup 630.000 kişi AIDS'e bağlı hastalık ve komplikasyonlar nedeni ile ölmüştür (13). 2022'de HIV ile yaşayan bireylerin %86'sı HIV durumlarını biliyordu. Enfekte olduklarını bilen kişilerin %76'sı tedaviye erişebildi. Tedaviye

erişimi olan kişilerin ise %71'i 2022'de viral olarak baskılandı. Dünya genelinde HIV ile yaşayan kişi sayısı azalma eğilimindedir (13).

Türkiye'de HIV ile enfekte ilk vaka 1985'te bildirilmiş olup etken bildirimi zorunlu hastalıklar arasına alındı (14). Ülkemizde bu tarihten 08 Kasım 2023'e kadar bildirimi yapılan 39.437 HIV ile enfekte kişi ve 2.295 AIDS olgusu mevcuttur. Bu kişilerin %81,5'i erkek, %18,5'i kadın olup %16,1'i yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakalar en fazla 25-34 yaş aralığında görülmektedir. 01 Ocak 2023 – 08 Kasım 2023 tarihleri arası yaklaşık 10 aylık sürede toplam 1728 HIV ile enfekte kişi doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiş olup bu kişilerden 51'i AIDS olgusu olarak raporlanmıştır. Bu süre içerisinde AIDS ilişkili hastalıklara bağlı ölen hasta sayısı 17'dir. Ülkemiz istatistik verilerine göre yıllar içerisinde vaka sayısında artış eğilimi görülmekle beraber 2023 verileri bir önceki yıllara kıyasla vaka sayısının belirgin azaldığını göstermektedir (15).

Tablo 1: Ülkemizde HIV/AIDS vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıllık dağılımı* (15)

Yıllar	**HIV (+)**	**AIDS**	**Toplam**	**Ölüm**
2019	4159	139	4298	40
2020	3128	75	3203	47
2021	4182	103	4285	52
2022	5591	119	5710	67
2023	1677	51	1728	17

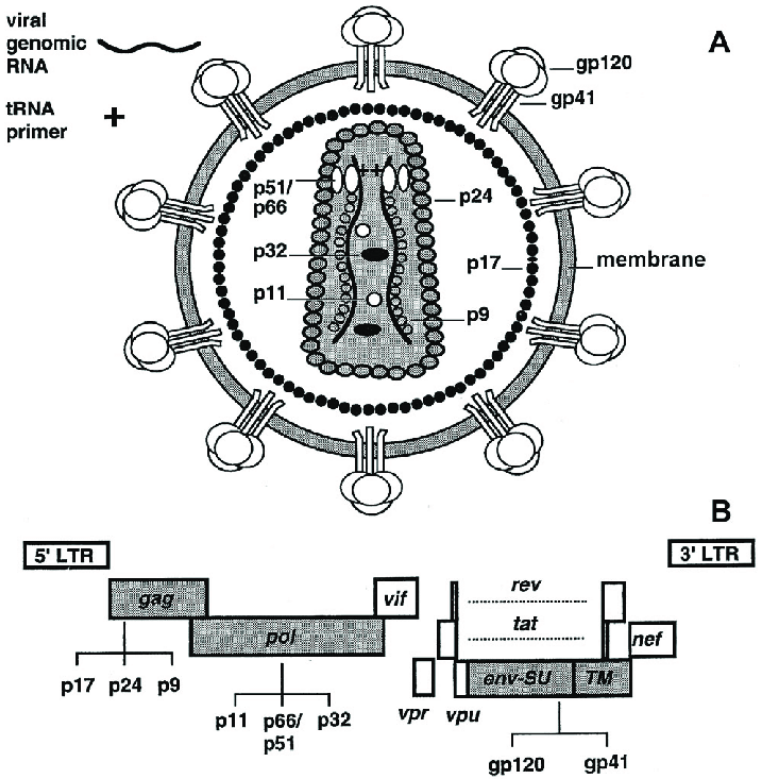
*08 Kasım 2023 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif saptanıp bildirilen olgular

2.1.2.Virüsün Genom Yapısı ve Replikasyonu

HIV pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Retroviridae ailesinden olup reverse transkriptaz aktivitesi göstermekte, proviral DNA'sının dizilimi nedeniyle de Lentivirüs cinsinde sınıflandırılmaktadır. 1986'da Batı Afrika' da yeni bir HIV alt tipi izole edilerek buna HIV-2 adı verilmiştir. HIV-1 ve HIV-2' nin biyolojik özellikleri benzerdir ve bazı yapısal proteinleri arasında çapraz reaksiyon görülebilir (16). HIV-1 M (main/ major), O (outlier), N (non-M, non-O) olarak isimlendirilen üç genetik subtipte toplanmıştır. Grup M, A-J arası isimlendirilen 10 subgruptan oluşmuş olup tüm dünyada izole edilen suşların büyük bölümünü oluşturmaktadır (17). Global

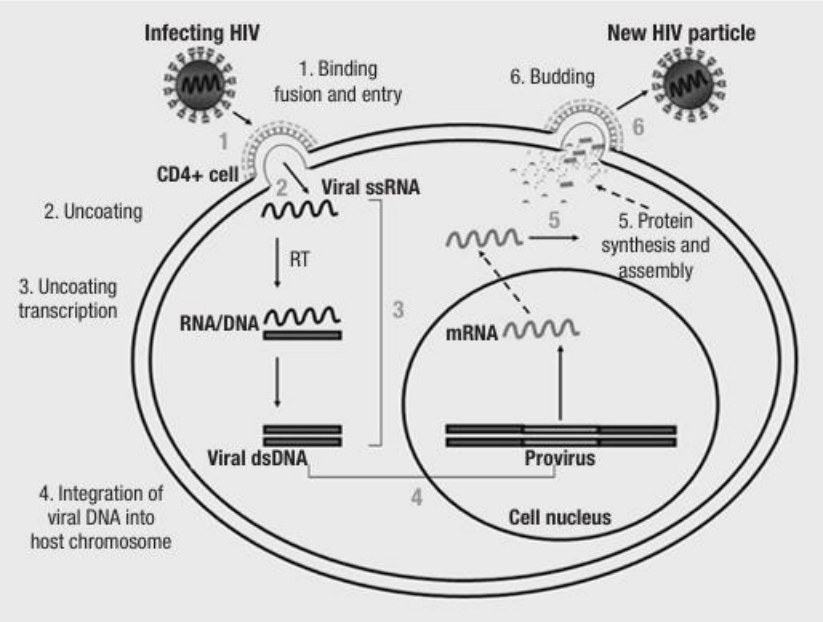
epidemide baskın olan subtip C olmakla birlikte ülkemizde B subtipi daha sık görülmektedir (16).

HIV virionları 100-110 nm çapındadır. Virüsün yapısını çift tabakalı lipid yapılı, 72 peplomer içeren bir viral zarfın çevrelediği koni şeklinde nükleokapsid ve içinde bulunan genomik RNA molekülleri; çeşitli enzim ve proteinler oluşturur. HIV genomunu pozitif polariteli, birbirine eş iki adet tek iplikli RNA oluşturur. Genom gag (grup antijeni), pol (polimeraz) ve env (zarf) gen bölgelerini içerir. Bu bölgeler genomun proteine dönüştürülen kısımlarından olup gag virion kapsid proteinlerinin öncüllerini, pol virion enzimlerinin öncüllerini ve env zarf glikoproteinlerinin öncüllerini kodlar (18). HIV'in altı tane düzenleyici proteini vardır: Tat, Rev, Nef, Vif, Vpu, ve Vpr. Tat ve Rev viral gen transkripsiyonunu düzenler, HIV replikasyonu için gereklidirler. Vif HIV enfeksiyonunun in vitro etkinliğini arttırır. Vpu giriş sürecine müdahale eder, Vpr viral genomun nükleer transportunda görev alır. Nef virion enfektivitesinin arttırılmasını yüzey CD4 ve MHC sınıf I moleküllerinin down-regülasyonu yoluyla ve kemokin bağımlı yolla hücre içine girişe yardımcı olarak sağlar (1).



Şekil 1: HIV'in yapısı (19)

HIV replikasyon döngüsü, virüsün zarf proteini gp120 ile T lenfosit veya makrafajlardaki CD4 moleküllerine tutunması ile başlar. Gp120'nin reseptör ve CCR veya CXCR4 gibi bir koreseptör ile sıkıca bağlanması, füzyon proteini olan gp41'de yapısal değişikliğe neden olur, viral zarfla füzyon gerçekleşir ve virüs hücre sitoplazmasına geçer. Virüs hücreye girdikten sonra sitoplazmada reverse transkriptaz enzimi tarafından negatif polariteli DNA ipliğini sentezlenir ve proviral DNA oluşmuş olur. Oluşan bu proviral DNA integraz enziminin etkisiyle hücre kromozumuna entegre olur. Bütünleşmiş HIV DNA kopyaları viral RNA sentezi için kalıp oluşturur, bunu takiben gp160 Env öncülü ile Gag ve Gag-Pol proteinlerinin translasyonu gerçekleşir. Son olarak Env proteinleri plazma membranına yerleştirilir, diğer proteinler virion çekirdeğine tutunur, plazma membranından tomurcuklanma başlar ve olgunlaşmamış virion ayrılmış olur (19,20).



Şekil 2: HIV replikasyon döngüsü (20)

2.1.3. HIV Bulaş Yolları

En önemli bulaş yolu HIV ile enfekte kişi ile korunmasız oral, vajinal veya anal cinsel ilişkidir. Hastalık ilk tanımlandığında erkek homoseksüellerde sık görüldüğü saptanmıştır ancak son yıllarda dünya genelinde heteroseksüel cinsel temas bulaş yolu olarak ön plana çıkmaktadır. Viral yük, HIV bulaş riskinin başlıca belirleyicisidir ve 1500 kopya/mlden daha az HIV RNA düzeyine sahip kişilerde bulaş nadirdir (21).

Diğer bulaş yolları ortak enjektör paylaşımı, HIV ile enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, enfekte anneden yenidoğana transplasental, doğum sırasında veya emzirme sırasında sütle bulaştır. Tükürük, gözyaşı gibi vücut sıvılarında virüs az miktarda da olsa saptanabilir ancak bu sıvıların bulaşta rolünün olmadığı düşünülmektedir (22).

Türkiye istatistik verilerinde vakaların bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında %57'sinde bulaş yolu bilinmemektedir. Bulaş yolu bildirilen vakalar arasında cinsel yolla bulaş %95,6 saptanmış olup bulaşın büyük oranda cinsel yolla olduğu kabul edilebilir. Damar içi madde kullanımı ile bulaş %2 ve anneden bebeğe geçiş ise %1,2 olarak belirtilmiştir (15).

HIV; sosyal ortamda tokalaşma veya sarılma, aynı ortak alanda bulunma, yüzme havuzu, banyo, genel tuvalet paylaşımı, tabak, çatal, kaşık paylaşımı, sivrisinek veya böcek ısırığı, evcil hayvanlarla aynı ortamda bulunma ile bulaşmamaktadır (14).

2.2. HBV ENFEKSİYONU

2.2.1. Tarihçe ve Epidemiyolojisi

HBV karaciğerde hem akut hem kronik enfeksiyona sebep olan, mortal karaciğer hastalıkları için risk oluşturan önemli bir enfeksiyon etkenidir. Baruch Blumberg tarafından 1965 yılında yayımlanan bir makalede HBV ilk defa tanımlanmıştır. Bu çalışmada lösemi tanılı bir hastanın serumunda HBV yüzey antijeni gösterilmiştir. Araştırmacılar tarafından "Avustralya antijeni" olarak isimlendirilen bu antijen kan yoluyla bulaşan hepatit etkeni olarak tanımlanmıştır (23). Ardından David Dane ve arkadaşları tarafından bu antijeni yüzeyinde sunan viral partiküller elektron mikroskobunda gösterilmiş ve "Dane partikülü" olarak adlandırılmıştır. Dane partikülünün HBV olduğu, Avustralya antijeni olarak daha önce isimlendirilmiş olan yüzey antijenine ek olarak çekirdek antijeni de içerdiği gösterilmiştir (24). 1980'li yılların başlarında viral genom sıralanmış ve aşı çalışmaları başlamıştır (25).

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) verilerine göre 2019 yılı itibariyle 296 milyon insan kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşamakta olup her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon vakası görülmektedir. 2019 yılında 820.000 kişinin HBV kaynaklı siroz

veya hepatoselüler karsinom sebebiyle öldüğü tahmin edilmektedir. Dünyada Hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag) pozitifliği bölgesel değişiklik göstermekte olup genel popülasyona bakıldığında %3.5 saptanmıştır (26). Dünyada HBs Ag prevalans dağılımı üç grupta incelenebilir. HBs Ag<%2 düşük prevalans, %2-7 orta prevalans, >%8 yüksek prevalans olarak sınıflandırılır (27). HBV aşılama ile önlenebilen bir hastalık olmasına rağmen toplum ve birey sağlığı açısından problem olmaya devam etmektedir.

Ülkemizde 1999-2009 arasında yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede HBs Ag pozitifliği %4,6 saptanmış olup yaklaşık 3.3 milyon kişinin kronik HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmiştir. 0-14 yaş grubunda %2,8 ile en düşük prevalansta görülürken en yüksek prevalansın 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu görülmüştür (28). Türkiye'de 23 ilden 18 yaş üstü gönüllülerin alındığı 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada HBs Ag pozitifliği %4, Hepatit B kor antikoru (Anti HBc) total pozitifliği %30,6 saptanmıştır (29). Ülkemiz bu veriler ışığında orta prevalanslı bölgeler içerisine dahil edilebilir. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1990-2017 arasında akut HBV insidansında azalma görülmekle birlikte çocukluk çağı aşılamanın yaygınlaşmasıyla beraber hastalık daha ileri yaş gruplarında saptanmaya başlamıştır. Akut HBV insidansı 100.000'de 1.9'a kadar gerilemiş olup özellikle 5 yaş altı çocuklarda insidans 100.000'de 1'in altına düşmüştür (30).

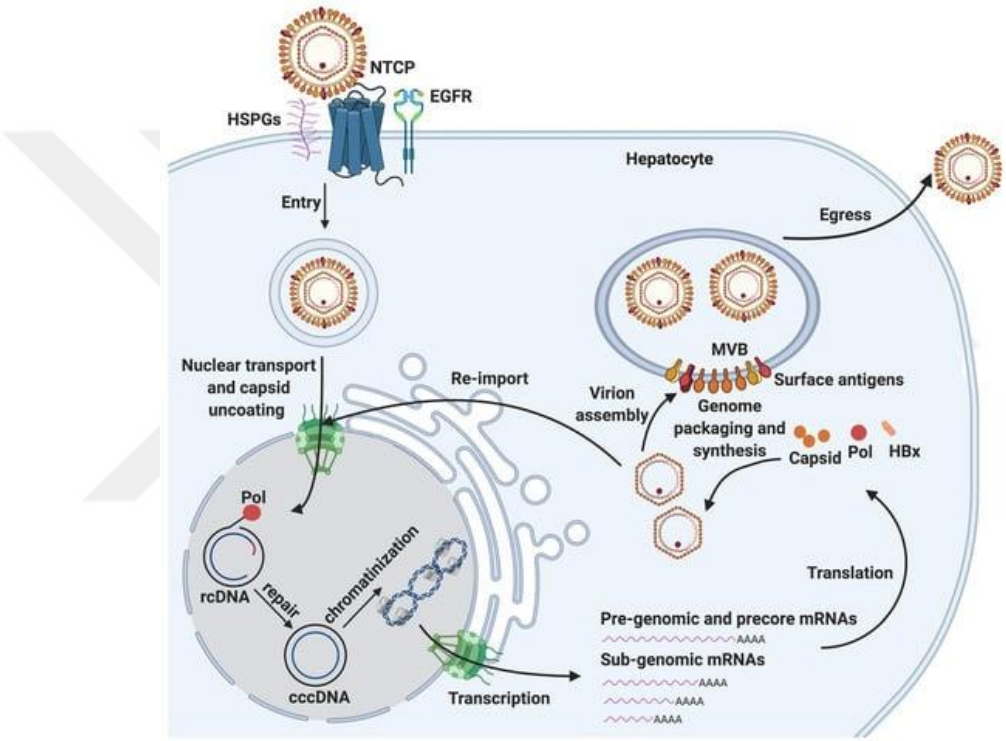
HBs Ag pozitif hastaların %25-40'unda HBV'ye bağlı siroz veya hepatoselüler karsinom gelişebilmekte ve her yıl HBV'ye sekonder siroz gelişen hastaların %2,5-3'ü hepatoselüler karsinom tanısı almaktadır (30). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010-2019 yılları arasında yaklaşık 11.500 karaciğer nakli yapılmış olup, bunların yarısından fazlasının sebebi HBV'ye bağlı gelişen karaciğer hastalıklarıdır (31).

2.2.2. HBV Genom Yapısı ve Replikasyonu

HBV yaklaşık 42 nM çapında, kısmi çift sarmallı, gevşek dairesel DNA (rcDNA) genomuna sahip, zarflı, hepatotropik bir virüstür. Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus cinsinde yer alır (32). HBV en küçük virüslerden biridir ve çok sınırlı kodlama kapasitesine sahip, kompakt bir DNA genomuna sahiptir. Genom, kısmen örtüşen dört açık okuma çerçevesi (ORF) halinde düzenlenmiştir. Bunlar dört ana gen ürününü kodlar;

1. Viral replikasyon ve paketlemede rol oynayan viral polimeraz (POL)

2. Üç adet HBV yüzey polipeptidi (HBs Ag'ler), bunlar küçük (S), orta (M) ve büyük (L) yüzey antijenleri olup viral zarfa dahil edilir ve viral girişe aracılık ederler.
3. HBV çekirdek proteini (HBc); viral kapsid, HBe ag ve pre-core proteinleri gibi çekirdekle ilişkili çeşitli proteinleri içerir.
4. Viral genom transkripsiyonunun düzenlenmesi gibi işlevlere sahip olduğu gösterilen X proteini (HBx) (33)



Şekil 3: HBV yaşam döngüsü ve cccDNA biyogenezi (33)

Hedef hücrelere HBV girişi, viral zarf proteini PreS1 ile hepatositlerin plazma zarı üzerindeki NTCP gibi spesifik hücre reseptörleri arasındaki etkileşimlerle başlar. Reseptör aracılı endositoz ile sitoplazmaya girdikten sonra nükleer por kompleks (NPC) aracılığıyla çekirdeğe yönelir. Buraya girişte kapsid parçalanır ve viral genomik rcDNA çekirdeğe salınır. Çekirdekte kısmi çift iplikli genom kovalent bağlarla kapanmış halkasal DNA (cccDNA -covalently closed circular DNA) oluşturur. CccDNA viral pregenomik RNA (pg RNA) için kalıp görevi görür. PgRNA ve diğer mRNA'lar sitoplazmaya aktarılır ve sitoplazmada viral proteinlerin translasyonu

gerçekleşir. Gen ürünleri sitoplazmada nükleokapsit oluşturur. Enkapsidasyonun ardından reverse transkriptaz enzimi ile pg RNA'dan çift iplikli doğrusal HBV DNA sentezi olur. Nükleokapsidin etrafı yüzey antijenleri ile çevrilerek virion oluşur. Bu nükleokapsidlerden bir kısmı zarf kazanmadan tekrar çekirdeğe göç eder ve çekirdekte cccDNA havuzunun devamlılığını sağlar. CccDNA yaşam boyu hepatositte bulunur, viral persistanstan sorumludur (33,34).

2.2.3. HBV Bulaş Yolları

HBV, enfekte kan veya diğer vücut sıvıları ile perkütan veya mukozal temas yoluyla bulaşır. Perinatal/anneden çocuğa geçiş, ev içi günlük temas, cinsel ilişki, iğne paylaşımı ve mesleki/sağlık bakımıyla ilgili bulaş bildirilmiştir. Enfeksiyöz HBV serumda yüksek düzeyde bulunur ancak meni ve tükürük gibi diğer vücut sıvıları da bulaştırıcıdır. HBV dış yüzeylerde yaklaşık 7 gün stabil ve enfekte edici olarak kalabildiğinden, kontamine yüzeyler ve nesneler yoluyla dolaylı olarak bulaş ev içinde bireyler arasında olabilmektedir. Kronik olarak enfekte bir kadından doğum sırasında bebeğe bulaş HBV enfeksiyonunun bulaş yollarından biridir. HBs Ag pozitif annelerden doğan bebeklerde perinatal enfeksiyon riski % 5-20 iken anne HBe Ag pozitif ise bu oran %70-90'dır (35).

2.3. HIV VE HBV KOENFEKSİYONU

Bulaş yollarının benzer olması nedeniyle bu iki enfeksiyon etkeninin koenfeksiyon riski mevcuttur. WHO verilerine göre HIV ile yaşayan kişilerde HBV enfeksiyonunun prevalansı %7,4'tür. Kronik hepatit B hastalarının ise yaklaşık %1'i (2,7 milyon kişi) aynı zamanda HIV ile koenfektedir (26). 2020 yılında yapılan bir meta analize göre saptanan koenfeksiyon prevalansı WHO verileri ile benzer olup (%7,6) Sahra altı Afrika'da prevalans daha yüksek görülmüştür. Dünya genelinde nüfus gruplarına göre koenfeksiyon prevalansı arasında genel olarak belirgin bir fark saptanmamakla beraber damar içi (IV) madde kullanıcıları arasında ise %11.8 gibi bir oranla daha yüksek seyretmektedir (5).

Ülkemizde HIV ile yaşayan kişilerin %40'ının HBV ile karşılaştığı, yalnızca %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu geliştiği gösterilmiş olup bu oran genel populasyon ile benzerdir (36).

HBV patogenezinde hasar sitopatik etki kaynaklı değil immün aracılı gelişmektedir. Spontan olarak iyileşen hastalar, HBV epitoplarına karşı T hücre yanıtı geliştirmiş olur ancak kronik hepatit B infeksiyonu gelişen hastalarda gelişen yanıt daha zayıftır. Spontan iyileşme sonrası ömür boyu koruyucu bağışıklık gelişmekle birlikte PCR ile az miktarda da olsa virus saptanabilir. Bu düşük düzeyli virus immun sistem tarafından kontrol edilmekte olup immünsüpresyon durumunda HBV replikasyonunun yeniden aktivasyonu ve akut alevlenmelere sebep olur (37).

HIV ile yaşayan bireylerde HBV enfeksiyonu seyri daha hızlı olup daha yüksek serum HBV DNA polimeraz aktivitesi, daha düşük HBe Ag kaybı görülmektedir (38). HIV ile koenfekte olan kişilerde hepatit B viremisi daha yüksek düzeydedir, yalnızca HBV ile enfekte olmuş kişilere göre yaklaşık beş kat daha hızlı kronik hepatit B'ye ilerleme görülür, siroz ve hepatoselüler karsinom riski daha yüksektir. HIV immünosupresyonu, Anti HBs kaybına ve kronik hepatit B'nin reaktivasyonuna neden olabilir (39). Ayrıca CD4+T lenfosit sayısı düşük hastalarda hepatoselüler karsinom riskinin arttığı gösterilmiştir (40).

HBV'ye etki eden yüksek etkili aktif antiretroviral tedavi (HAART) alan HIV pozitif hastalarda CD4+T lenfosit artışı ve HIV RNA baskılanmasıyla ölçülen HAART yanıtı HBV ile koenfekte olan ve olmayan HIV pozitif hastalar arasında benzerdir. Tedavi yanıtı HBV koenfeksiyonundan etkilenmemekle beraber AIDS'e bağlı ölüm oranının HBV ile enfekte olmayan gruba kıyasla daha yüksek olması dikkat çekicidir. Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonu HIV ile yaşayan kişilerde karaciğere bağlı mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır ancak AIDS'e ilerleme veya HAART'a viral ve immunolojik yanıtı etkilememektedir (41,42).

2.4. HBV AŞILAMA

Aşılama ile önlenebilir hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, yaşadığımız yüzyıldaki en önemli halk sağlığı başarılarından biridir. Hepatit B aşısı bu yoldaki en önemli köşetaşlarından birisidir. Aşı kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatoselüler karsinoma yol açabilen HBV enfeksiyonunu önlemek için endikedir.

İlk HBV aşısı, 1981 yılında ABD'de kullanım için FDA onayını aldı, daha sonrasında plazma kökenli aşının yerini 1986'da piyasaya çıkan rekombinan aşılar aldı. Rekombinant HepB aşısı, HBs Ag genini içeren bir plazmitin mayaya (Saccharomyces cerevisiae veya Hansenula polymorpha) eklenmesiyle üretilir; HepB

aşılarında HBs Ag, alüminyum hidroksit veya alüminyum fosfata adsorbe edilir, aşılar lateks içerebilir. Memeli hücresinden yararlanılarak üretilen aşılarda ise fare over hücresi kullanılmaktadır. Rekombinant sistemde potansiyel olarak enfeksiyöz viral DNA veya tam viral partiküller üretilmediği için rekombinant aşının kullanımından sonra HBV gelişmesi görülmez. Bu aşıların pediatrik ve erişkin formları mevcuttur, aşı dozu çocuklarda 10 mcg, erişkinlerde ise 20 mcg'dir. HBV aşısı içeren kombinasyon aşılar da mevcuttur. DTaP-HepB-IPV (Pediarix), HepA-HepB (Twinrix) ve DTaP-IPV-Hib-HepB (Vaxelis) ABD'de lisanslıdır (40,43). 1991 yılında ABD'de doğumdan itibaren bebeklerin HBV'ye karşı evrensel olarak aşılanmasını sağlamak için bir kampanya başlatıldı (44).

Ülkemizde HBV aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine alındı ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaya başlandı. Aşının ilk dozu 1998-2001 arasında doğumdan sonra 2. ayda yapılmakta iken 2003'ten itibaren doğumda uygulanmaya başlandı. Ülkemizde 2005-2009 arasında ilk ve orta öğretimde okuyan çocuklara yönelik yapılan yakalama aşılamaları uygulandı. Sonuç olarak 1991 ve sonrası doğan kişilerin büyük bir bölümünün primer aşılamasının tamamlandığı düşünülebilir (30). Ülkemizde bulunan ve 18 yaş üzerine yapılması önerilen ticari hepatit B aşıları Engerix-B (Glaxo Smith Kline), Euvax- B (Berk İlaç), HB-VAX (Merck Sharp & Dohme) ve GenHevac-B (Sanofi Pasteur)'dir (45).

Tüm HBV genotipleri ve serotipleri, ana hidrofilik bölge içinde 124-149 aminoasidi kapsayan ortak belirleyici bölgeye sahiptir ve aşılamayla indüklenen nötralizan antikorlar, dış protein kaplamasında veya HBs Ag'de bulunan bu ortak belirleyici bölgeyi hedefler. Bu bölge hepatit B aşılamasının sağladığı geniş bağışıklıktan sorumludur ancak yüzey antijeninin bu bölgesinde meydana gelen değişiklikler, aşılanmış kişilerde mutasyona uğramış virüslerin replikasyonuna izin verebilecek konformasyonel değişikliklere sebep olabilir. Bu tür mutasyona uğramış virüsler, mevcut tanı yöntemleriyle tespit edilemeyebilir ve bu da kan tedarikinin güvenliğine yönelik potansiyel bir tehdit oluşturabilir. Bu potansiyel risklere rağmen yapılan çalışmalara göre aşılardan kaçan mutantların olumsuz etkisi düşük görünmekte, bunlar bir halk sağlığı tehdidi oluşturmamakta ve yerleşik hepatit B aşılama programlarında değişiklik yapılmasına gerek duyulmamaktadır (46).

Genel olarak hepatit B aşısının ömür boyu koruma sağladığı kabul edilmektedir. Başlangıçta koruyuculuğun yalnızca sekiz yıl kadar süreceği düşünülse de yeni araştırmalar aşı serileri sonrası yeterli bağışıklık yanıtı gösteren kişilerde uzun süreli bağışıklığın sağlandığını ve immünolojik hafızanın antikor kaybından daha uzun süre devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, başarılı bir şekilde aşılanmış immunkompetan kişilerde uzun süreli korumayı sürdürmek için rutin takviye dozlarının kullanılması gerekli görülmemektedir (47). Üçüncü doz aşı sonrası 10 IU/L veya daha üzerinde Anti HBs yanıtı elde edilmesi durumunda uzun süreli koruyuculuk sağlandığı düşünülebilir. Anti HBs >100 IU/L olmasını ideal olarak değerlendiren yayınlar da mevcuttur (48). Birincil üç doz aşı serisi, sağlıklı çocukların, ergenlerin ve yetişkinlerin >%95'inde koruyucu antikor konsantrasyonlarını indükler (40,44). Aşıdan yeterli yanıt alınamayan hastalar 40 yaş üzeri bireyler, erkekler, obezler, çölyak hastaları, immunsupreseler (kronik böbrek yetmezliği, HIV/AIDS, diyabetes mellitus (DM) , inflamatuvar bağırsak hastalıkları, organ nakli, malignite gibi) ve sigara veya alkol kullanımı olanlardır (49). İmmunsuprese kişilerde çift doz aşılama ya da rapel aşılama yapılması gerekebilir (43).

Kas içi enjeksiyon tercih edilen uygulama yöntemi olup tercihen deltoid kas kullanılmalıdır. İntradermal yol önerilmez (49). Türkiye'de HBV aşılaması 0-1-6. aylarda birer doz (20 mcg) şeklinde uygulanmaktadır. Birinci ve ikinci doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında en az sekiz hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hızlı aşılama gereken durumlarda ve özel hasta gruplarında 0-1-2-12. ay veya 0-1-2-6. ay şemaları uygulanabilir. Hepatit B aşısı için 0,7,21-28. gün ve 12. ay şeması şeklinde dört dozluk hızlı aşılama önerisi de bulunmaktadır (50).

Tam doz aşılama sonrası Anti HBs titre kontrolü yapılması rutin olarak önerilmemektedir. Ancak kronik hemodiyaliz hastaları, immünosüpresif bireyler, HIV ile yaşayan kişiler, HBs Ag pozitif anneden doğan bebekler, HBs Ag pozitif kişiyle cinsel ilişkide bulunanlar ve sağlık personeli gibi bazı özel gruptaki kişilerde antikor titre kontrolü bakılabilir (45).

Erişkinlerde HBV aşısı seronegatif veya eksik aşılı tüm bireylere önerilmektedir. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018 yılında

yürürlüğe girmiş olup HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli bazı gruplar tanımlanmıştır. Öncelikli olarak aşılama önerilen özel hasta grupları şunlardır;

- Hasta ile temas riski bulunan tüm sağlık çalışanları,
- Sağlık çalışanlarının yetiştirildiği tıp ve diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulları vs. öğrencileri,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Solid organ nakli ve kemik iliği transplant adayları ve alıcıları,
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler,
- Madde bağımlıları, damar içi uyuşturucu kullananlar,
- Hepatit B taşıyıcılarının/hastalarının aile içi temaslılarından aşısız ve seronegatif olanlar,
- HBs Ag pozitif annelerin çocukları,
- Aynı evde yaşamasalar bile HBs Ag pozitif kişilerin anne-baba-kardeş ve diğer yakınları,
- Çok sayıda cinsel partneri olan ve seks işçileri ile para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar,
- Eşcinsel/biseksüel erkekler,
- Hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olan kişiler,
- Cezaevlerinde ve ıslahevlerinde bulunan hükümlüler ve çalışanlar,
- Piercing, dövme yaptırmayı planlayan kişiler,
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler,
- Zihinsel engelli bakımevlerinde ve yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler,
- Güvenlik personeli (kolluk kuvvetleri, itfaiye personeli vb. arasında kan ve hasta çıkartıları ile temas riski yüksek olanlar),
- Kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler,
- HBV endemisitesinin yüksek olduğu bölgelerden gelen göçmenler ve onlarla temas riski yüksek olan kişiler (30,50).

2.5. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE AŞILAMA

HIV enfeksiyonu T hücre deplesyonu sonucu hücresel immunitede azalma, B hücre fonksiyonlarında bozukluk ve yetersiz humoral immün cevap sonucu gelişen immunsupresyon tablosu ile karakterizedir. İmmünsupresyon ilerledikçe enfeksiyonlara yatkınlık gelişir. HAART sonrası ortalama yaşam süresinin artması ve genel iyilik durumunun yeniden sağlanması, HIV ile yaşayan kişilerin seyahat, meslek veya sosyal etkileşimle ilgili maruziyete yatkın faaliyetlerde bulunma olasılığının artması nedeniyle bu kişileri aşılama ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı korumak önemlidir. HIV ile yaşayan kişilerin aşılanmasına yönelik yaklaşımlar aynı zamanda önemli bir halk sağlığı amacına da hizmet ederek duyarlı kişi havuzunu azaltmakta, yaygın ve yeniden ortaya çıkan enfeksiyonların kontrolüne katkıda bulunmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerin aşılara karşı immun yanıtı HIV negatif bireylere göre genellikle optimalin altında kalmakta, bazı durumlarda ek doz veya daha sık aşı dozları uygulanması gerekmektedir. Yayınlanan çalışmalar, HAART'ın aşının immünojenitesini yeniden sağladığını, bağışıklık yanıt düzeyleri ve kalıcılığını iyileştirdiğini, aynı zamanda aşıya bağlı olumsuz olay riskini azalttığını göstermektedir (51).

HIV ile yaşayan kişilerde aşılama planlanırken mevcut immunsupresyonun derecesi önemlidir. Tercihen viremi baskılanmış hastalarda CD4+T lenfosit sayısı ≥200 hücre/μL veya ≥%14 görüldükten sonra aşılama planlanmalıdır. CD4+T lenfosit sayısı <200 hücre/μL (veya <%15) veya viral supresyon sağlanmadan aşılanan hastalar immun rekonstriksiyon sonrası tekrar aşılama açısından değerlendirilmelidir. Cansız aşıların HIV ile yaşayan bireylerde uygulanması güvenlidir. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak, varisella zoster ve sarı humma aşıları gibi canlı aşılar CD4+T lenfosit sayısı<200 hücre/μL olan hastalarda hastalık oluşturabilme riski nedeniyle kontraendikedir. CD4+T lenfosit sayısı 200-350 hücre/μL arası olan bireylerde canlı aşılar için risk devam etmekte olup hasta özelinde kar/zarar değerlendirmesi ve aşı yanıtının takip edilmesi şartıyla uygulama yapılabilir. Aynı anda birden fazla canlı aşı uygulaması önerilmemektedir, aşı dozları arasında dört hafta süre bırakılmalıdır. Hiperimmunglobulin uygulanan HIV ile yaşayan kişilerde canlı aşı uygulanacaksa üç ay sonraya ertelenmelidir (22,52).

HIV ile yaşayan kişilerde daha düşük serokonversiyon oranları, aşılama sonrası daha hızlı titre düşüşü görülebilir. Aşı yanıtları önemli ölçüde daha düşük

olabileceğinden hızlı aşılama programları önerilmemektedir. Hastalarda antikor titre takibi özellikle CD4+T lenfosit sayısı <200 hücre/µL olan grupta önemlidir ve tekrarlayan aşı dozları uygulanabilir (53).

HIV ile yaşayan kişilerde aşılama sonrası hücresel bağışıklıkta aktivasyon sonucu kısa süreli viral replikasyonda artış görülebilir ancak bu blipler klinik olarak anlamlı değildir ve viral yük takibi gerektirmez (50).

Ülkemiz kılavuzlarına göre HIV ile yaşayan erişkin bireylerde önerilen aşılar tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2: HIV ile yaşayan kişilerde önerilen aşılar (22,36,50)

Etken/Aşı	**Endikasyon**	**Doz sayısı**	**Aşılama önerileri**
HBV	Bağışık olmayan kişiler	3 doz, 0-1-6. ay	Aşıya yanıt vermeyenlerde, CD4+ T lenfosit sayısı düşük, viremisi yüksek olanlarda çift doz (40 µg) aşılama önerilir.
HAV	Bağışık olmayan kişiler	2 doz, 0-6. ay	CD4+T lenfosit sayısı <350 hücre/µL olan hastalada 3 doz (0-1-6. Ay)
İnfluenza	HIV pozitif tüm bireyler	1 doz	Her yıl tekrarlanması önerilir.
Pnömokok	HIV pozitif tüm bireyler	1 doz +1 doz	Bir doz PCV13 en az sekiz hafta sonra bir doz PPSV23 uygulanmalıdır. Önceden PPSV23 yapılmışsa, PCV13 için en az 12 ay geçmiş olmalıdır. PCV13 herhangi bir CD4+T lenfosit sayısında yapılabilir, PPSV23 CD4+T lenfosit sayısı ≥200/mm3 olana kadar ertelenebilir. PPSV23'ün beş yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır. Eğer bu iki doz aşı 65 yaşından önce

			tamamlanmışsa ikinciden en az beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.
HPV	9-45 yaş HIV pozitif tüm bireyler	3 doz, 0-2-6. ay	4 veya 9 valanlı aşı önerilir.
Meningokok	Genel populasyonla aynı endikasyon	2 doz, 0-2. ay	Mümkünse konjuge aşı kullanılmalıdır, polisakkarit aşı önerilmez.
Boğmaca	Gebeler	1 doz	dTaP/IPV olarak kombine aşı önerilir. Tüm bireylere dTaP aşısının erişkin yaşta bir kez yapılması önerilmektedir.
Tetanoz-Difteri	Yaralanma	1 doz	Tüm erişkinlere Td tek doz uygulama,10 yılda bir rapel önerilir.
Kızamık-kızamıkçık-kabakulak	Bağışık olmayan kişiler	2 doz, 0-1. ay	CD4+T lenfosit sayısı ≥200 hücre/µL olmalıdır.
VZV	Bağışık olmayan kişiler	2 doz, 0-1 veya 2. ay	CD4+T lenfosit sayısı ≥200 hücre/µL olmalıdır.
Zona	VZV IGG pozitif, >60 yaş kişiler	1 doz	CD4+T lenfosit sayısı ≥200 hücre/µL olmalıdır.
SARS-CoV-2	HIV pozitif tüm bireyler	1 doz	CD4+T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyinden bağımsız tüm bireylerin aşılanması önerilir.

2.6. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE HBV AŞILAMASI

HIV ile yaşayan kişilerde kronik hepatit B'nin sık eşlik etmesi ve bu kişilerde daha ağır seyretmesi nedeniyle bu hastalarda tanı anında ve sonrasında yıllık olarak HBV koenfeksiyonuna yönelik testler bakılmalıdır. HBs Ag, Anti HBs, Anti HBc IgG negatif olan tüm HIV ile yaşayan kişilere HBV aşılaması başlatılmalıdır (36).

Avrupa AIDS Klinik Cemiyeti (EASC) 2023 rehberine göre HIV ile yaşayan kişilere önerilen aşı şeması standart doz (20 µg) ile 3 doz aşılamadır. Standard doz aşılamanın intramuskuler uygulanması önerilir, intradermal aşı uygulamasının üstünlüğü yoktur (52). Aşılama tamamlandıktan 1-2 ay sonra bakılan Anti HBs seviyesi en az 10 IU/L ise koruyucu kabul edilmektedir. Anti HBs<10 IU/L görülmesi durumunda aşılama tekrarı uygundur. İkinci kez aşılama 3-4 kez (0-1-6. ve/veya 12. aylarda) çift doz (40 µg) uygulandığında daha etkili olabilmektedir, bu aşılama serisi için CD4+ T lenfosit düzeyi >200 hücre/ mm3 olmasının beklenmesi tavsiye edilir. Aşı yanıtı yetersiz olan kişilerde korunma için tenofovir içeren bir tedavi rejimi başlanmalıdır. HIV ile yaşayan kişilerde koruyucu immünitenin, serokonversiyonu takip eden her yıl yaklaşık %30 azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle HIV ile yaşayan bireylerde Anti HBs tetkikinin her yıl tekrar edilmesi ve özellikle tenofovir bazlı ART kullanmayan hastalarda Anti HBs<10 IU/L saptandığında ek doz aşılama planlanması önerilir (36).

İzole Anti HBc total pozitifliği olan kişilerde rutin HBV DNA kontrolü önerilmez. Standart doz HBV aşı şeması tamamlanmalı ve aşılamadan 1-2 ay sonra antikor titreleri kontrol edilmelidir. Bu kişilerde antikor düzeyi >100 IU/L olması koruyucu düzey aşı yanıtı olarak kabul edilmeli ve Anti HBs<100 IU/L saptandığında tam seri aşılama önerilmelidir (36).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi önerilerine göre ise 0-1-2-6. Aylarda 4 doz olmak üzere 40 µg aşılama uygulanabilir (22). Diğer kılavuzlara bakıldığında ise genel populasyona benzer öneriler görülmektedir, standart 20 µg aşılama dozu ile 0-1-6. aylarda 3 doz aşılama önerilmektedir. 1-2 ay sonra Anti HBs bakılmalı ve sonuç negatifse tekrarlayan doz standart veya çift doz aşılama serileri önerilebilir (36,50). Aşılama şeması tamamlandıktan sonra bakılan Anti HBs düzeyleri 10-100 IU/L gibi düşük seviyelerde gelişen hastaları daha yakın izleme almak gerekebilir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 01.11.2022-31.12.2023 tarihleri arasında S.B.Ü. Seyrantepe Hamidiye Etfal E.A.H. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran yeni tanı almış hastalar ile daha öncesinde tanı alıp takibi devam eden HIV ile yaşayan kişiler incelendi. Bu kişiler arasında CD4+ T lenfosit sayısı>200 hücre/µl olan, kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmayan ve aynı zamanda HBV'ye karşı bağışıklığı olmayıp (HBs Ag negatif , Anti HBs<10 IU/L, Anti HBc total negatif) HBV aşılaması için Seyrantepe Hamidiye Etfal E.A.H. Aşı Polikliniğine yönlendirilen hastalar saptandı. Güncel rehberler doğrultusunda 0-1 ve 6. aylarda olmak üzere standart üç doz (20 mcg) HBV aşısı uygulananlar belirlendi ve en az dört hafta sonra Anti HBs kontrolü bakılan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar aşağıda belirtildi;

- 18 yaş altı hastalar,
- Gebe hastalar,
- HIV enfeksiyonu doğrulama testi ile gösterilmemiş hastalar,
- HIV ve HBV koenfekte hastalar,
- Daha önce aşılama şeması tamamlanıp immun yanıt oluşmamış hastalar,
- Çift doz aşılama (40 mcg) uygulanan hastalar,
- HIV ile yaşayan kişilerde CD4+T hücre sayısı<200 hücre/µl olanlar
- Anti HBc total pozitif olan kişiler.

Hastanemizde uygulanan HBV aşısı Serum Institute of India Hepatitis B vaccine (rDNA) idi. HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşılaması sonrası antikor düzeyi takibi güncel rehberlerce önerilmekte olup Anti HBs≥10 IU/L görülmesi durumunda aşı yanıtı oluşmuş kabul edilmektedir. Antikor düzeyine bakılmış olan poliklinik vizit kontrol muayenesi olarak isimlendirildi.

Hastaların poliklinik kayıtları üzerinden bilgileri not edildi.

- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim durumu
- Cinsel yönelim
- Komorbid hastalıklar
- Sigara, alkol,madde kullanım durumu
- Boy, kilo ve VKİ
- HIV tanı süresi
- Kullanılan ART
- Aşı başlangıç günü ve aşı sonrası kontrol HIV RNA, CD4+T lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranı
- Son aşı dozu ile kontrol tarihi arasındaki süre
- Kontrol Anti HBs düzeyleri

T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Takip Sistemi üzerinden hastaların HBV aşılama dozları ve zamanlarına ulaşıldı, standart doz aşılama (20 mcg) yapılan hastalar çalışmaya alındığından aşılama şeması çift doz olarak yapılanlar dahil edilmedi. Hastaların sisteme kayıtlı görülen diğer aşılamaları da not edildi.

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, retrospektif vaka çalışması olarak gerçekleştirildi. Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2154 numaralı karar ile onaylandı.

İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Aşı yanıtını etkileyen faktörler Binary Logistic Regresyon Analizi ile incelendi. Aşı pozitifliğini predikte edebilecek anlamlı sınır değerleri ROC analizi ile incelendi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 68 kişi çalışmaya alındı. Bu kişilerin %88,2'si (n:60) erkek, %11,8'i kadındı (n:8). Katılımcıların yaşları 19-74 aralığında olup yaş ortalaması 39±10,7 olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen 40 yaş altı 39 kişi (%57,4) var iken 40 yaş üstü 29 kişi (%42,7) vardı. Cinsel yönelim anamnezi veren katılımcılardan heteroseksüel olan 29 kişi (%42,7), erkeklerle seks yapan erkek (ESE) 30 kişi (%44,1) görüldü, cinsel yönelim bildirmeyen dokuz kişi (%13,2) vardı. Eğitim durumları incelendiğinde ilkokul-ortaokul mezunu olan 21 kişi (%30,9), lise mezunu olan 19 kişi (%28) ve lisans-yüksek lisans mezunu olan 28 kişi (%41,2) görüldü.

WHO obezite sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi (VKİ) <18.5 olan kişiler zayıf, 18.5 - 24.9 arası normal kilolu, 25.0 – 29.9 arası fazla kilolu ve >30.0 obez olarak sınıflandırıldı (54). Çalışmaya katılan kişilerden VKİ <18.5 olan 2 kişi (%2,9), 18.5 - 24.9 arası 32 kişi (%47,1), 25-29.9 arası olan 24 kişi (%35,3) ve ≥30 olan 10 kişi (%14,7) saptandı.

Komorbid hastalığı olan 15 kişi (%22,1) vardı, diyabetes mellitus ve hipertansiyon dörder kişide, kronik böbrek hastalığı üç kişide, koroner arter hastalığı, lenfoma ve migren ikişer kişide, depresyon, bening prostat hiperplazisi, epilepsi, hiperlipidemi, hipotiroidi, ülseratif kolit birer kişide görüldü. Üç kişinin immunsupresif durumu mevcuttu.

Sigara kullanan 31 kişi (%45,6), hiç kullanmayan 33 kişi (%48,5) ve bırakmış olan 4 kişi (%5,9) vardı. Katılımcıların alkol kullanımı CDC kriterlerine göre sınıflandırıldı, alkol tüketimi <3 ünite/gün olan kişiler hafif alkol kullanıcıları olup ≥ 3 ünite/gün orta-ağır kullanıcı olarak tanımlandı (55). Katılımcıların %51,5'i (n:35) alkol kullanmamakta olup %45,6'sının (n:31) alkol tüketimi <3 ünite/gün, %2,9'unun ise (n:2) ≥ 3 ünite/gündü. Madde kullanım anamnezi veren olan üç kişi (%4,4) vardı, bunlar IV kullanılan maddeler değildi. Başlanan ART tenofovir tabanlı rejim olan 57 kişi (%83,8) görüldü.

Katılımcıların diğer aşılarına bakıldığında %80,9'unun (n:55) pnömokok, %32,4'ünün (n:22) HAV, %86,8'inin (n:59) SARS-CoV-2 , %22,1'inin (n:15)

tetanoz-difteri aşısı olduğu görüldü. Hepatit A bağışıklığı bulunan kişiler %88,1 (n:59) bulundu, hastaların hiçbirinde Anti HCV pozitifliği yoktu. Hastaların demografik ve genel verileri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların demografik ve genel verileri

		Min-Maks	**Median**	**Mean± s.s.**	**n**	**%**
Yaş		19-74	37	39,04±10,68		
	<40		34	31,9	39	57,35
	≥ 40		46	48,5	29	42,65
Cinsiyet	Kadın				8	11,76
	Erkek				60	88,24
Eğitim Durumu	İlkokul-ortaokul				21	30,88
	Lise				19	27,94
	Lisans-yüksek lisans				28	41,18
Cinsel Yönelim	ESE				30	44,12
	Heteroseksüel				29	42,65
	Bilinmiyor				9	13,24
Ağırlık (kg)		51-114	80	78,75 ±13,57		
Boy (cm)		156-190	175	175,22 ±7,26		
VKİ (kg/m2)		17,6-38,5	25,04	25,62 ±4,09		
	<18,5				2	2,94
	18,5-24,9				32	47,06
	25-29,9				24	35,29
	≥30				10	14,71

Tablo 3 (devam) : Hastaların demografik ve genel verileri

		n	%
Komorbidite Varlığı	Var	15	22,06
	Yok	53	77,94
Komorbiditeler	Diyabetes Mellitus	4	5,88
	Hipertansiyon	4	5,88
	Koroner Arter Hastalığı	2	2,94
	Kronik Böbrek Hastalığı	3	4,41
İmmunsupresyon Durumu	Var	3	4,41
	Yok	65	95,59
Sigara Kullanımı	Aktif İçici	31	45,59
	Bırakmış	4	5,88
	Kullanmıyor	33	48,53
Alkol Kullanımı	Kullanmıyor	35	51,47
	<3 ünite/gün	31	45,59
	≥ 3 ünite/gün	2	2,94
Madde kullanımı	Evet	3	4,41
	Hayır	65	96,59
Kullanılan ART	Tenofovir Tabanlı Rejimler	57	83,82
	Diğer Rejimler	11	16,18
	BIC/FTC/TAF	38	55,88
	LAM+DOL	8	11,76
	FTC/TDF+DOL	8	11,76
	EVG/COBI/FTC/TAF	7	10,29
	ABC/3TC/DOL	3	4,41
	FTC/TDF+RAL	3	4,41
	LOP/RTV+FTC/TDF	1	1,47
Diğer aşılamalar	Pnömokok	55	80,88
	Hepatit A	22	32,35
	SARS-CoV-2	59	86,76
	Tetanoz-difteri	15	22,06
Hepatit A bağışıklık durumu	Evet	59	88,06
	Hayır	8	11,94

Katılımcılardan son doz aşıdan sonra en erken birinci ayda olmak üzere ortalama 4,1 ayda (±3,6) kontrol Anti HBs bakıldığı görüldü. Tanı ile aşılama arası geçen süre ortalama 16,8±24,8 ay (min:0 maks:96) olup tanı anında aşılama şeması başlatılan kişi sayısı 11 (%16,2) idi.

Çalışmaya dahil edilen HIV ile yaşayan kişilerin %69,1'inde (n:47) HBV aşısına karşı koruyucu düzey antikor yanıtı (Anti HBs≥10 IU/L) oluştuğu görüldü. Oluşan antikor düzeyi ortalaması 388,3±429 idi. Antikor yanıtı gelişen 47 kişiden 36'sında (%76,6) Anti HBs≥100 IU/L görüldü, 11 kişide (%23,4) antikor düzeyi 10-99 IU/L olarak görüldü. Aşılama başlangıç HIV RNA düzeyleri ortalama 56796,6 ±217900 kopya/ml görüldü (min:<20 maks:1600000). Başlangıç viral yükü <50 kopya/ml olan kişi sayısı 39 (%57,4) idi. HBV aşılaması CD4+T lenfosit sayısı ≥200 hücre/µl olan kişilere uygulanmış olup katılımcıların CD4+T lenfosit sayısı ortalaması 605,6±327,8 hücre/µl olarak görüldü (min:202 maks:1815). CD4+ T lenfosit sayısı ≥ 350 hücre/µl olan 52 kişi (%76,5) mevcuttu. Aşılama başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı ortalama 0,7±0,4 idi (min:0,09 maks:2,5).

Kontrol muayene sırasında bakılan HIV RNA düzeyi ortalaması 856,6±6987,7 kopya/ml görüldü. Kontrol CD4+ T lenfosit düzeyi ortalama 711,4±361,9 hücre/µl iken CD4+/CD8+ T lenfosit oranı ortalama 0,9±0,5 görüldü. Katılımcıların aşılama başlangıç ve kontrol parametreleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların laboratuvar parametreleri

		Min-Maks	Median	Mean±s.s	n	%
Aşı yanıtı (Anti HBs>10)	**Var**				47	69,12
	Yok				21	30,88
Anti HBs düzeyi		2-1000	131	388,29±428,98		
	<10	2-9	2	3,2	21	30,88
	10-99	11-89	54	46,5	11	16,18
	≥100	102-1000	1000	717,5	36	52,94
Aşılama başlangıç HIV RNA (kopya/ml)		<20-1600000	23	56796,63 ±217900,02		
	<50				39	57,35
	≥ 50				29	42,65
Aşılama başlangıç CD4+T lenfosit sayısı (hücre/µl)		202-1815	546	605,63±327,84		
	200-349				16	23,53
	≥ 350				52	76,47
Aşılama başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı		0,09-2,5	0,61	0,69±0,44		
	<0,5				24	35,29
	0,5-0,99				29	42,65
	≥1				15	22,06
Tanı-aşılama arası geçen süre (ay)		0-96	3	16,81±24,78		
	Tanı anında aşılama başlananlar				11	16,18
	ART altında aşılananlar				57	83,82
Kontrol süresi (ay)		1-15	3	4,08±3,64		
Kontrol HIV RNA (kopya/ml)		<20-57631	0	856,57±6987,7		
	<50				63	92,65
	≥50				5	7,35
Kontrol CD4+T lenfosit sayısı (hücre/µl)		39-1743	648	711,42±361,91		
	<200				3	4,48
	200-349				5	7,46
	≥ 350				59	88,06
Kontrol CD4+/CD8+ T lenfosit oranı		0,08-1,92	0,92	0,88±0,45		
	<0,5				18	26,87
	0,5-0,99				23	34,33
	≥1				26	38,81

HBV aşılama sonrası antikor yanıtı gelişen katılımcılar ile yanıt oluşturmayanların demografik verileri karşılaştırıldı. Cinsiyet, cinsel yönelim, VKİ, sigara, alkol ve madde kullanımı ile aşı yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p>0,05). HBV aşısı sonrası serokonversiyon gelişen kişilerin yaş ortalaması 37,6±11 iken serokonversiyon olmayan kişilerin yaş ortalaması 42,3±9,5 bulundu (p:0,052). Katılımcılardan 40 yaş altı kişilerin %79,5'inde koruyucu düzeyde antikor gelişirken ≥40 yaş kişilerde bu oran %55,2 saptandı. Çalışmayan katılan 40 yaş altındaki kişilerde HBV aşı yanıtı gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,032).

Komorbid hastalığı bulunan 15 kişiden dokuzunda (%60) aşı yanıtı oluştuğu görüldü, aşı yanıtı ile komorbidite varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p:0,29). DM tanılı dört kişi çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların hiç birinde aşı yanıtı oluşmadığı görüldü (p:0,007). Kronik böbrek hastalığı olan üç hastadan birinde aşı yanıtı oluştuğu görüldü (p:0,22). Immunsupresif hastalık varlığı ile aşı yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p:0,27).

Tanı anında aşılama şeması başlatılan 11 kişinin yedisinde (%63,6) aşı yanıtı oluşmadığı görülürken tedavi altında aşılama başlatılan kişilerdeki aşı yanıtsızlık oranı %24,6 (n:14) olarak görüldü, aşılama öncesi tedavi başlanan hastalarda aşı yanıtı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0,016). Veriler aşağıda tabloda gösterilmektedir.

Tablo 5. HBV aşılamasına yanıt oluşturan ve oluşturmayan kişilerin demografik verilere göre karşılaştırılması

		Aşı Yanıtı Durumu				p[1]
		Aşı yanıtı yok (Anti HBs <10 IU/L)		Aşı yanıtı var (Anti HBs ≥ 10 IU/L)		
		N /(ort±s.s.)	%/Medyan (Min-Max)	N /(ort±s.s.)	%/Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	**Erkek**	20	33,33	40	66,67	0,221*
	Kadın	1	12,50	7	87,50	
Yaş		(42,29±9,48)	40 (28-67)	(37,6±10,96)	35 (19-74)	0,052[2]
Yaş Grup	**<40**	8	20,51	31	79,49	**0,032**
	≥ 40	13	44,83	16	55,17	
Cinsel yönelim	**Heteroseksüel**	8	27,59	21	72,41	0,750
	ESE	11	36,67	19	63,33	
	Bilinmiyor	2	22,22	7	77,78	
Komorbid hastalıklar	**Yok**	15	28,30	38	71,70	0,286*
	Var	6	40,00	9	60,00	
DM	**Yok**	17	26,56	47	73,44	**0,007***
	Var	4	100,00	0	0,00	
KBY	**Yok**	19	29,23	46	70,77	0,223*
	Var	2	66,67	1	33,33	
İmmunsupresyon durumu	**Yok**	20	30,77	45	69,23	0,265*
	Var	1	33,33	2	66,67	
Sigara	**Aktif içici**	11	35,48	20	64,52	0,433
	Kullanmıyor	8	24,24	25	75,76	
	Bırakmış	2	50,00	2	50,00	
Alkol	**Kullanmıyor**	8	22,86	27	77,14	0,318
	< 3 ünite/gün	12	38,71	19	61,29	
	≥ 3 ünite/gün	1	50,00	1	50,00	
Madde kullanımı	**Yok**	20	30,77	45	69,23	0,676*
	Var	1	33,33	2	66,67	
VKİ		(26,41±3,91)	27,1 (19,35-36,24)	(25,27±4,15)	24,61 (17,65-38,53)	0,207[2]
VKİ Sınıflaması (kg/m²)	**<24,9**	9	26,47	25	73,53	0,681
	25-29,9	8	33,33	16	66,67	
	≥ 30	4	40,00	6	60,00	
Kullanılan ART	**Tenofovir tabanlı rejim**	18	31,58	39	68,42	0,542*
	Diğer rejim	3	27,27	8	72,73	
Aşılama başlangıcı	**Tanı anı**	7	63,64	4	36,36	**0,016***
	Tedavi süresinde	14	24,56	43	75,44	

[1]Ki-Kare Testi, [2]Mann Whitney U Testi *Fisher's Exact Test

Aşı yanıtı oluşma oranı ile laboratuvar değerleri incelendiğinde koruyucu antikor yanıtı gelişen kişilerde antikor titresi ortalama 560,3±412,4 IU/L bulundu. Aşı başlangıç viral yük ortalaması aşı yanıtı olan kişilerde 19577,2±71176 kopya/ml iken yanıt gelişmeyen kişilerde 140097,3±369954,3 kopya/ml idi. Aşılama başlangıç HIV RNA düzeyi aşı yanıtı gelişen kişilerde istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (p:0,007). HIV RNA<50 kopya/ml olanlarda serokonversiyon oranı %82,1 iken ≥50 kopya/ml olan kişilerde %51,7 görüldü, HIV RNA<50 kopya/ml olanlarda

serokonversiyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0,007). Aşı başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı aşı yanıtı olanlarda ortalama 651,3±349,9 hücre/µl iken aşı yanıtı olmayanlarda ortalama 503,5±250,3 hücre/µl idi. CD4+ T lenfosit sayısı ile aşı yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,097). Aşı başlangıcında bakılan CD4+/CD8+ T lenfosit oranı aşı yanıtı gelişenler de ortalama 0,8±0,5 iken yanıtsız kişilerde ortalama 0,5±0,4 idi, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı aşı yanıtı pozitif olanlarda daha yüksek bulundu (p:0,007).

Antikor düzeyi görülen poliklinik viziti (kontrol muayene) sırasında bakılan HIV RNA düzeyi aşı yanıtı oluşmayan kişilerde ortalama 21,6±27,1 kopya/ml (medyan:0 min:0 maks:90) görüldü. Kontrol muayene sırasında bakılan CD4+ T lenfosit düzeyleri aşı yanıtı gelişenlerde 733,2±342,9 hücre/µl iken aşı yanıtı oluşmayanlarda 663,7±405,2 hücre/µl idi, kontrol muayenedeki CD4+ T lenfosit sayısı ≥350 hücre/µl olanlarda pozitiflik oranı daha yüksek görüldü (p:0,017). CD4+/CD8+ T lenfosit oranı aşı yanıtı gelişenlerde 0,95±0,4 iken yanıtsız kişilerde ortalama 0,7±0,5 idi.

Tablo 6. HBV aşılamasına yanıt oluşturan ve oluşturmayan kişilerin laboratuvar verilerine göre karşılaştırılması

	Aşı Yanıtı Durumu				p[1]
	Aşı yanıtı yok (Anti HBs<10 IU/L)		Aşı yanıtı var (Anti HBs>10 IU/L)		
	N /(ort±s.s.)	%/Medyan (Min-Max)	N /(ort±s.s.)	%/Medyan (Min-Max)	
Aşı başlangıç HIV RNA (kopya/ml)	(140097,29± 369954,28)	121 (0-1600000)	(19577,19± 71176,03)	0 (0-353000)	**0,007**[2]
<50	7	17,95	32	82,05	**0,007**
≥50	14	48,28	15	51,72	
Aşı başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/µl)	(503,48± 250,25)	489 (203-1143)	(651,28±349,89)	571 (202-1815)	0,097[2]
200-349	7	43,75	9	56,25	0,167*
≥350	14	26,92	38	73,08	
Aşı Başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	(0,5±0,35)	0,45 (0,09-1,31)	(0,78±0,45)	0,67 (0,17-2,5)	**0,007**[2]
<0,5	11	45,83	13	54,17	0,090
0,5-0,99	8	27,59	21	72,41	
≥1	2	13,33	13	86,67	
Kontrol HIV RNA (kopya/ml)	(21,62±27,1)	0 (0-90)	(1229,64±8405,84)	0 (0-57631)	**0,001**[2]
<50	18	28,57	45	71,43	0,167*
≥50	3	60,00	2	40,00	
Kontrol CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/µl)	(663,67±405,17)	582 (101-1632)	(733,22±342,91)	654,5 (39-1743)	0,317[2]
<200	2	66,67	1	33,33	**0,017**
200-349	4	80,00	1	20,00	
≥350	15	25,42	44	74,58	
Kontrol CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	(0,72±0,46)	0,78 (0,09-1,64)	(0,95±0,43)	0,94 (0,08-1,92)	0,078
<0,5	9	50,00	9	50,00	0,133
0,5-0,99	6	26,09	17	73,91	
≥1	6	23,08	20	76,92	

[1]Ki-Kare Testi, [2]Mann Whitney U Testi *Fisher's Exact Test

Aşı yanıtını etkileyen faktörler ikili lojistic regresyon analizi ile incelendi. 40 yaş altı olmanın aşı sonucu pozitifliğini 3,1 kat arttırdığı görüldü. Aşı yanıt oranı HIV RNA<50 kopya/ml olan kişilerde 4,3 kat, aşı başlangıcında tedavi altında olan kişilerde 5,4 kat artmış bulundu. Aşı başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranında bir birimlik artış aşı yanıt gelişme ihtimalini 7,8 kat artırmaktaydı.

Tablo 7. Aşı yanıtını etkileyen faktörlerin incelenmesi*

	Univariate		Multivariate	
	p	**O.R. (%95 C.I.)**	**p**	**O.R. (%95 C.I.)**
Yaş (<40)	**0,035**	3,15 (1,09-9,16)	0,259	0,49 (0,14-1,7)
Aşı başlangıç HIV RNA	0,125	1 (1-1)		
Aşı başlangıç HIV RNA < 50 kopya/ml	**0,009**	4,27 (1,42-12,75)	0,391	0,53 (0,12-2,27)
Aşı Başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	**0,018**	7,81 (1,42-43,08)	0,288	2,73 (0,43-17,3)
ART altında aşılama	**0,016**	5,38 (1,37-21,12)	0,282	0,4 (0,07-2,15)

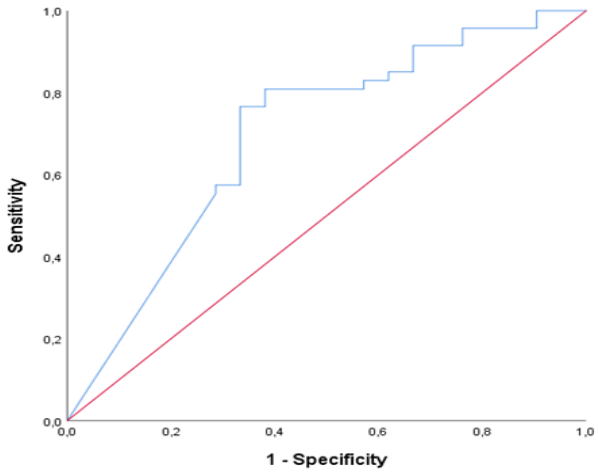
*Binary Logistic Regresyon Analizi

Aşılama başlangıç HIV RNA düzeyi ve CD4+/CD8+ T lenfosit oranı için aşı yanıtını predikte edebilecek anlamlı sınır değerler ROC analizi ile incelenmiştir. Aşılama başlangıç HIV RNA sınır değeri <50 kopya/ml olarak alındığında %68,1 sensitivite, %66,7 spesifisite elde edilmiştir. CD4+/CD8+ T lenfosit oranı için sınır değer>0,337 alındığında %91,49 sensitivite, %47,62 spesifisite elde edilmiştir.

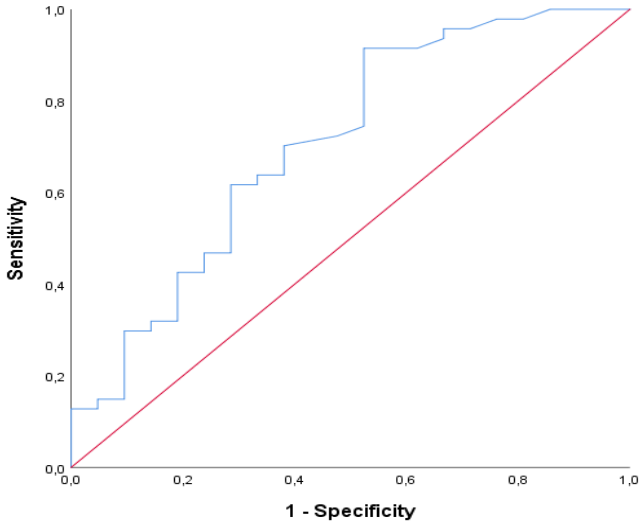
Tablo 8. Aşı yanıtını predikte edebilecek sınır değerin belirlenmesi*

	AUC	**p**	**Sınır değer**	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**PPD**	**NPD**
Aşı Başlangıç HIV RNA (kopya/ml)	0,70 (0,55-0,84)	**0,010**	<50	68,09%	66,67%	82,05%	48,28%
Aşı Başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	0,71 (0,57-0,85)	**0,007**	>0,337	91,49%	47,62%	79,63%	71,43%

*ROC Analizi



Şekil 4. Aşı başlangıç HIV RNA düzeyinin aşı yanıtını öngörmede sınır değerini belirleyen ROC eğrisi



Şekil 5. Aşı başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranının aşı yanıtını öngörmede sınır değerini belirleyen ROC eğrisi

Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyleri incelendiğinde cinsiyet, yaş, cinsel yönelim, komorbid hastalıklar, madde kullanımı ve VKİ ile antikor titreleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Sigara aktif içicilerde Anti HBs>100 IU/L olanların oranı %55 iken (n:11) hiç kullanmamış kişilerde %92 (n:23) olarak görüldü, sigara kullanıcılarında antikor titresi>100 IU/L olanların oranı hiç içmeyen veya bırakanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,010). Alkol kullanmayan kişilerin %88,9'unda (n:24) yüksek antikor titresi görülürken orta düzey alkol kullanıcılarında (< 3 ünite/gün) bu oran %63,2 (n:12) görüldü, yoğun alkol kullanıcısı (≥ 3 ünite/gün) olan üç kişiden birinde antikor yanıtı gelişmiş olup antikor titresi 10-100 IU/L aralığında bulundu. Alkol kullanmayanlarda antikor titresi>100 IU/L olma oranı orta düzey kullanıcılarına göre daha fazla görüldü (p:0,024).

Tablo 9. Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyleri ile demografik verilerin karşılaştırılması

		Antikor Titresi				p[1]
		10-100		>100		
		n/ort±s.s.	%/Medyan (Min-Max)	n/ort±s.s.	%/Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	**Erkek**	11	27,50	29	72,50	0,133*
	Kadın	0	,00	7	100,00	
Yaş		(36,36±9,32)	35 (22-50)	(37,97± 11,51)	35 (19-74)	0,940[2]
Yaş Grup	**<40**	8	25,81	23	74,19	0,438*
	>40	3	18,75	13	81,25	
Cinsel yönelim	**Heteroseksüel**	2	9,52	19	90,48	0,118
	ESE	7	36,84	12	63,16	
	Bilinmiyor	2	28,57	5	71,43	
Komorbid hastalıklar	**Yok**	11	28,95	27	71,05	0,069*
	Var	0	,00	9	100,00	
DM	**Yok**	11	23,40	36	76,60	***
	Var	0	,00	0	,00	
KBY	**Yok**	11	23,91	35	76,09	0,766*
	Var	0	,00	1	100,00	
İmmunsupresyon durumu	**Yok**	11	25,00	33	75,00	0,440*
	Var	0	,00	3	100,00	
Sigara grup	**Aktif içici**	9	45,00	11	55,00	**0,010**
	Kullanmıyor	2	8,00	23	92,00	
	Bırakmış	0	,00	2	100,00	
Alkol grup	**Kullanmıyor**	3	11,11	24	88,89	**0,024**
	< 3 ünite/gün	7	36,84	12	63,16	
	≥ 3 ünite/gün	1	100,00	0	,00	
Madde kullanımı	**Yok**	11	24,44	34	75,56	0,583*
	Var	0	,00	2	100,00	
VKİ (kg/ m²)		(25,24±5,57)	22,94 (19,41-38,53)	(25,28± 3,72)	24,98 (17,65-33,87)	0,514[2]
VKİ Sınıflandırma (kg/ m²)	**<24,9**	7	28,00	18	72,00	0,430
	25-29,9	2	12,50	14	87,50	
	≥30	2	33,33	4	66,67	
Kullanılan ART	**Tenofovir tabanlı rejim**	8	20,51	31	79,49	0,271*
	Diğer rejim	3	37,50	5	62,50	
Aşılama başlangıcı	**Tanı anı**	0	,00	4	100,00	0,330*
	Tedavi süresinde	11	25,58	32	74,42	

[1]Ki-Kare Testi, [2]Mann Whitney U Testi *Fisher's Exact Test

Anti HBs titresi ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendi. Anti HBs düzeyi 10-100 IU/L olan kişilerin HIV RNA ortalaması 27655±91653,3 kopya/ml iken >100 IU/L olan kişilerde ortalama 17109±65048,8 kopya/ml idi. Aşı başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı düşük düzey antikor geliştiren kişilerde 735,8±318 hücre/µl iken yüksek düzey antikor geliştirenlerde 625,4±359,3 hücre/µl görüldü. Aşı başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranları da iki grup arasında benzer görüldü. Antikor titresi ile

aşı başlangıcı ile kontrol muayenedeki HIV RNA sayısı, CD4+ T lenfosit düzeyi ve CD4+/CD8+ T lenfosit oranı arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 10. Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Antikor Titresi				**p[1]**
	10-100 IU/L		**>100 IU/L**		
	n/ort±s.s.	**%/Medyan (Min-Max)**	**n/ort±s.s.**	**%/Medyan (Min-Max)**	
Aşı Başlangıç HIV RNA (kopya/ml)	(27655±91653,27)	0 (0-304000)	(17108,97±65048,77)	0 (0-353000)	0,869[2]
<50	8	25,00	24	75,00	0,507*
>50	3	20,00	12	80,00	
Aşı başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/µl)	(735,82±318,01)	802 (260-1358)	(625,44±359,26)	541,5 (202-1815)	0,183[2]
200-350	1	11,11	8	88,89	0,313*
>350	10	26,32	28	73,68	
Aşı Başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	(0,77±0,51)	0,6 (0,22-1,75)	(0,78±0,44)	0,72 (0,17-2,5)	0,725[2]
<0,5	4	30,77	9	69,23	0,735
0,5-1	4	19,05	17	80,95	
>1	3	23,08	10	76,92	
Kontrol HIV RNA (kopya/ml)	(0±0)	0 (0-0)	(1605,36±9604,4)	0 (0-57631)	0,153[2]
<50	11	24,44	34	75,56	0,583*
>50	0	,00	2	100,00	
Kontrol CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/µl)	(778,91±386,68)	658 (397-1743)	(718,86±332,82)	648 (39-1653)	0,757[2]
<200	0	,00	1	100,00	0,720
200-350	0	,00	1	100,00	
>350	11	25,00	33	75,00	
Kontrol CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	(1±0,43)	0,96 (0,48-1,9)	0,94±0,43	0,92 (0,08-1,92)	0,767
<0,5	1	11,11	8	88,89	0,575
0,5-1	5	29,41	12	70,59	
>1	5	25,00	15	75,00	

[1]Ki-Kare Testi, [2]Mann Whitney U Testi *Fisher's Exact Test

Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor titresini etkileyen faktörler incelendi. Buna göre antikor titresi >100 IU/L olma oranı sigara kullanmayanlarda belirgin yüksek olup Anti HBs>100 IU/L olma ihtimalinin sigara aktif içicilerine göre 9,4 kat arttığı görüldü.

Tablo 11. Aşı yanıtı oluşan kişilerde yüksek düzey antikor oluşmasını etkileyen faktörlerin incelenmesi*

	Univariate		Multivariate	
	p	**O.R. (%95 C.I.)**	**p**	**O.R. (%95 C.I.)**
Sigara (Aktif içici)	**0,034**			
Sigara (Kullanmıyor)	**0,009**	9,41 (1,73-51,11)		
Alkol (Kullanmıyor)	0,139			
Alkol (Orta düzey)	0,047	0,21 (0,05-0,98)		

*Binary Logistic Regresyon Analizi

5. TARTIŞMA

HIV ile yaşayan kişiler, aşı ile önlenebilir hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite riski altındadır. Bu kişiler için HBV enfeksiyonu bulaş yollarının benzer olması nedeniyle önemlidir. HBV/HIV ile koenfekte bireylerde kronik hepatit B gelişimi daha sık görülmekte, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski ile morbidite ve mortalite oranları artmaktadır (56). Bu nedenle HIV ile yaşayan kişilerde HBV taraması ve bağışıklığı bulunmayan kişilerin aşılanması rehberlerce önerilmektedir (36,50,52).

Tam doz hepatit B aşısının genel populasyonda koruyuculuk oranının %84 olduğu tahmin edilmektedir (57). HIV, CD4+ T lenfositlerini enfekte ederek hem hücresel hem de humoral immunitede işlev bozukluğuna yol açar ve dolayısıyla viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinde artışa sebep olur. Aynı zamanda virusün replikasyonu B hücre aktivasyonunu indükler ancak paradoksal olarak oluşan uyarı yeterli düzeyde yanıt oluşturmaz, bu nedenle HIV ile yaşayan kişilerde aşı yanıtı da bozulmuştur (58). HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıt oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Standart üç doz aşılama ile yapılan çalışmalarda aşı yanıt oranları %44,3 ile %86,6 arasında değerler saptanmış olup bu oranlar normal populasyona göre daha düşüktür (59–62). 2001 yılında yayınlanan, 1821 katılımcıyla yapılan ve 17 girişimsel çalışmanın etkilerini inceleyen bir metaanalizde HBV aşısı olan HIV ile yaşayan kişiler arasında HBV aşısına genel yanıt oranı %71.5 olarak saptanmıştır (63). Veriler HBs antikor titrelerinin HIV ile yaşayan kişilerde HIV negatif yetişkinlere göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir (63,64). Bizim çalışmamızda HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıt oranı (Anti HBs≥10 IU/L) %69,1 olarak bulunmuştur.

Aşılama şeması tamamlandıktan sonra düşük düzey antikor titresine sahip olan kişilerde (Anti HBs<100 IU/L) antikor titrelerinin daha yakından izlenmesi düşünülebilir (53). Xu L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBV aşılama şeması tamamlandıktan sonra düşük Anti HBs seviyelerinde yanıt geliştiren kişilerin koruyucu Anti HBs düzeylerini uzun süre sürdüremediği gösterilmiştir (65). Yüksek titrede aşı yanıtı oluşumu ile (Anti HBs ≥100 IU/L) genç yaş, yüksek CD4+ T lenfosit

sayısı ve düşük düzey viral yük arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur (62,66). Bu çalışmada Anti HBs titre ortalaması 388 saptanmış olup koruyucu düzey aşı yanıtı oluşmuş kişilerde Anti HBs titresi ortalama 560 bulunmuştur. İmmun yanıt gelişen hastaların %23,4'ünde (n:11) antikor düzeyi <100 IU/L olarak bulunmuş olup bu hasta grubunda daha yakın antikor takibi gerekebilir. Antikor titresi düzeyi ile HIV RNA ve CD4+ T lenfosit sayısı arasında bir ilişki çalışmamızda saptanmamıştır.

İleri yaşlı kişilerde timus boyutunda küçülme sonucu T hücre sayısında azalma, B hücre ko-stimulasyonunda bozulma sonucu antikor üretiminde azalma, lenf noduna T hücre göçünün azalması sonucu T hücre aktivasyonunda bozulma görülür. Sonuç olarak HBV aşılama yanıtı ileri yaş ile birlikte belirgin azalmaktadır (67). HIV ile yaşayan kişilerde de ileri yaşlı kişilerde HBV aşılamasına karşı gelişen immun yanıtın azaldığı gösterilmiştir (59,62,68). 40 yaş altı HIV ile yaşayan kişilerde aşı yanıtının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (61,69). Başka bir çalışmada 45 yaş altı HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıtı ve gelişen antikor düzeyleri ileri yaştaki bireylere göre daha yüksek saptanmıştır (70). Çalışmamızda 40 yaş üstü bireylerde aşı yanıtı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p:0,032), ayrıca ikili lojistic regresyon analizi ile yapılan analize göre 40 yaş altı olmanın aşı sonucu pozitifliğini 3,1 kat arttırdığı görülmüştür. Antikor düzeyi üzerinde yaş ile ilişki saptanmamıştır.

HIV ile yaşayan kişilerde cinsiyetin HBV aşı yanıtına etkisi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Aşılama sonrası antikor düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71–73) ancak Valour ve arkadaşlarının HIV ile yaşayan bireylerin aşılama yanıtlarını değerlendirdiği bir çalışmada HBV aşılaması için erkek cinsiyet ile daha yüksek oranda aşı yanıtı geliştiği gösterilmiştir (74). Çalışmamızda cinsiyet ile aşı yanıtı ve antikor düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ancak çalışmaya dahil edilen kişilerin sadece %11,7'si (n:8) kadındır, daha fazla kadın katılımcıyı içeren çalışmalarda bu etki daha net değerlendirilebilir.

Aşı yanıtı ve cinsel yönelim arasındaki ilişki de net değildir. Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBV'ye karşı aşı yanıtının HIV ile yaşayan ve erkeklerle seks yapan erkeklerde belirgin olarak azaldığı gösterilmiş olup bu azalmış yanıtın mekanizması belirsizdir (75). Başka bir çalışmada ise ESElerde HBV aşı

yanıtının daha iyi olduğu belirtilmiştir (74). Bu çalışmaya katılan hastaların %44,1'i (n :30) ESE, %42,6'sı (n:29) heteroseksüel olduğunu belirtmiş olup %13,2'si (n:9) cinsel yönelim belirtmemiştir. Bu çalışmada aşı yanıtı ve antikor düzeyleri ile cinsel yönelim arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

WHO'nun normal VKİ olarak küresel tavsiyesi 18,5-24,9'dur. VKİ >30 olan kişileri obez olarak tanımlamaktadır (54). Obezite, genel populasyonda hepatit B aşılamasına yanıtsızlık ile önemli ölçüde ilişkilidir. VKİ 'de artış HBV aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir. Obez bireylerde bağışıklık yanıtlarının azalmasından sorumlu olan mekanizmalar, leptin kaynaklı sistemik inflamasyon ve B hücresi intrinsik inflamasyonununda artış, bozulmuş T hücre yanıtı, lenfosit proliferasyonunda bozulma ile açıklanabilir (76). Buna ek olarak obezitenin düzensiz sitokin üretimi, azalmış doğal öldürücü hücre aktivitesi, değişen CD4+ /CD8+ T hücre oranı dahil olmak üzere kronik bir inflamatuar duruma neden olduğu bilindiğinden hepatit B aşıları da dahil olmak üzere diğer virüs aşılarına karşı da gelişen immun yanıtın azalmasına sebep olmaktadır (77). Bandaru ve arkadaşlarının yaptığı, obez ve zayıf hayvanların HBV aşısına karşı geliştirdiği immun yanıtı karşılaştıran bir hayvan deneyinde obez mutant sıçanlarda zayıf muadili ile karşılaştırıldığında HBsAg'ye karşı daha düşük düzey dalak lenfosit proliferasyonu ve antikor yanıtı ile hepatit B aşısına karşı bozulmuş immun yanıt sergilediği gösterildi. Bu çalışmada aşılamayı takiben immünolojik hafıza kaybı, obeziteyle ilişkili metabolik ve hormonal değişikliklere bağlandı (78). Genel populasyona bakıldığında obez kişilerde HBV aşısına karşı daha düşük immun yanıt geliştiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (76,78–80). Ayrıca Dinelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada altı doz rekombinant HBV aşısına rağmen antikor yanıtı oluşmayan obez kadınlarda kilo verdikten sonra serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (81). HIV ile yaşayan bireyler arasında da obez kişilerde HBV aşı yanıt oranları daha düşük bulunmuştur (49,82,83). Bizim çalışmamıza katılan hastaların %14,7'si (n:10) obez olup altı kişide aşı yanıtının oluştuğu görüldü, bu hastaların dördünde Anti HBs >100 IU/L olarak saptandı. VKİ artışı ve obezite ile HBV aşı yanıtı arasında bizim çalışmamızda anlamlı bir fark bulunamadı.

HIV enfeksiyonuna yönelik antiretroviral tedavi, HIV/AIDS'e bağlı komplikasyonları önlemekte ve yaşam süresini belirgin ölçüde uzatmaktadır ancak uzun süreli tedavi gören hastalar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, osteoporoz ve diğer uç organ hastalıkları dahil olmak üzere tipik olarak yaşlanmayla ilişkili bir dizi komplikasyon açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda HIV replikasyonu baskılanmasına rağmen devam eden immünolojik aktivasyon, kısmen kalıcı inflamasyon ve immunosenescence denilen bağışıklık yaşlanmasına neden olur. HIV ile ilişkili inflamasyon ve immün yaşlanmanın, diğer uç organ hastalıklarının erken başlamasıyla da nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (84). Bu hasta gruplarındaki aşı yanıt oranları çeşitli çalışmalarda değişik düzeylerde gösterilmiştir. Ahuja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV ile yaşayan ve son dönem kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerin yarısından fazlasında antikor yanıtının geliştiği gösterilmiş ve bu oran HIV negatif son sönem böbrek hastalığı olan hastalar ile benzer olarak bulunmuştur (85). Bizim çalışmamıza dahil edilen kişiler arasında üç kişide (%4,4) kronik böbrek hastalığı bulunmakla beraber son dönem böbrek hastalığı olan hasta yoktur. Bu üç hastanın ikisinde aşı yanıtı oluşmamıştır. Diyabetik hastaların HBV aşı yanıtının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber (86) güncel çalışmalar standart doz hepatit B aşılaması sonrası diyabetli çocuklar ve genç yetişkinlerde aynı yaş grubunda diyabeti olmayan kişiler ile benzer yanıtlar alındığını göstermektedir. Yaşlı yetişkinlerde aşıya karşı immun yanıt azalmıştır ve diyabetik yaşlı yetişkinlerde, özellikle de eşlik eden böbrek rahatsızlığı olanlarda aşı yanıtında daha fazla bozulma olduğu görülmektedir (87). HIV ile yaşayan kişilerde komorbidite ile HBV aşı yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan birinde diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve karaciğer sirozu olan hastalar değerlendirilmiş, bu kişilerde aşı yanıtında anlamlı fark saptanmamış olup bu faktörlerin etkisini belirlemek için yeterli sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmediği belirtilmiştir (61). Başka bir çalışmada ise HIV ile yaşayan kişilerden diyabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon hastalığı bulunanların HBV aşı yanıtı arasında bu hastalıkları bulunmayanlar ile anlamlı fark saptanmamıştır (88). Bizim çalışmamıza katılanların %22,1'inde (n:15) komorbidite saptanmış olup dörder kişide diyabetes mellitus ve hipertansiyon, üç kişide kronik böbrek hastalığı, iki kişide koroner arter hastalığı görülmüştür. Komorbiditesi olan kişilerde aşı yanıtı ve titre düzeyinde anlamlı

değişiklik çalışmamızda saptanmamıştır. Bununla birlikte diyabetes mellitus tanılı olan dört hastanın hiçbirinde aşılamaya karşı immun yanıt gelişmemiş olduğu görüldü (p:0,007). Kişi sayısı az olmakla beraber komorbiditesi olan HIV ile yaşayan kişilerdeki aşı yanıtını inceleyen çalışmaların artmasıyla klinik önem daha net anlaşılacaktır.

İmmün sistemi baskılanmış yetişkinler arasında HBV aşılamasına yanıtın azaldığı gösterilmiştir, immunsupresyon antikor yanıtını olumsuz etkilemektedir (89,90). HIV ile yaşayan kişilerde immunsupresyon varlığının düşük aşı yanıtı ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (91,92). Bu çalışmada katılımcıların üçünde immunsupresyon gözlenmiş olup (%4,41) aşı yanıtı üzerine anlamlı fark saptanmamıştır.

Sigara kullanımının HBV aşı yanıtını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarının dahil edildiği bir çalışmada sigara kullanıcılarında antikor yanıtının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (93). Sigara içme alışkanlığının ilk aşılamadan sonra uzun süreli (~20 yıl) bağışıklık üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada aşı yanıtı ve antikor titrelerinin sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (94). Sigara kullanıcılarında oluşan antikor titrelerinin daha düşük olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (95,96). HIV ile yaşayan kişiler arasında sigara kullanıcılarında HBV aşı yanıtının daha düşük olduğu gösterilmiştir (70,97). Fuster ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu kişilerde aşı yanıtıyla birlikte antikor titrelerinde de belirgin düşüklük gözlenmiştir (98). Sigara kullanımı ile HBV aşı yanıtı arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (60,61,92). Çalışmamıza katılan kişilerin %45,6'sı (n:31) aktif içici, %5,9 (n:4) kullanmayı bırakmış olup %48,5'i (n:33) hiç sigara kullanmamıştır. Sigara kullanımı ile aşı yanıtı arasında anlamlı bir fark saptanmamakla beraber aşı yanıtı oluşan kişiler arasında sigara kullanıcılarının daha düşük titrede (Anti HBs:10-100 IU/L) antikor yanıtı geliştirdiği gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,010). Ayrıca Anti HBs>100 IU/L olma ihtimalinin sigara hiç kullanmayanlarda aktif kullananlara göre 9,4 kat arttığı görülmüştür.

Alkolle ilişkili immün yetmezlik; alkol tüketimi ile T hücre aracılı antikor üretiminin doğrudan inhibisyonuna ek olarak alkoliklerde görülen yetersiz beslenme ve altta yatan olası karaciğer hastalığının dolaylı etkileri ile açıklanabilir (61). Önceki çalışmalar immunsupresyonu olmayan alkolikler arasında serokonversiyon oranları ve HBV aşı yanıtlarının azaldığını göstermektedir (99,100). HIV ile yaşayan kişilerde alkol kullanım bozukluklarının görülme oranı yüksektir. Bu kişilerde tıbbi ve psikiyatrik komplikasyonlar, HIV ilaçlarına uyumda zorluk ve daha kötü tedavi sonuçları görülebilir. Ek olarak alkol kullanımı, HIV bulaşında iki ana yol olan riskli cinsel davranışlar ve damar içi uyuşturucu kullanımıyla ilişkilidir (96). Bu gruptaki kişilerde HBV aşılaması da bulaş yollarının benzer olması nedeniyle önem taşımaktadır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma alkol kullanımının HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıtını olumsuz etkilediğini göstermiştir (61). Alkol kullanımı ile HBV aşı yanıtı arasında ilişki saptamayan yayınlar da mevcuttur (92). Çalışmaya dahil edilen hastaların alkol kullanımı CDC kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Katılımcıların %51,5'i (n:35) alkol kullanmamakta olup %45,6'nın (n:31) alkol tüketimi <3 ünite/gün, %2,9 (n:2) ≥ 3 ünite/gündür. Alkol kullanımı ile HBV aşı yanıtı arasında ilişki saptanmamış olmakla beraber alkol kullanan HIV ile yaşayan kişilerde daha düşük düzeyde (Anti HBs:10-100 IU/L) antikor yanıtı geliştiği çalışmamızda bulunmuştur (p:0,024).

IV madde kullanıcıları HIV ve HBV enfeksiyonu için risk altındadır, bu gruptaki kişilerin aşılanması önemlidir. HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıtını inceleyen çalışmalara bakıldığında IV ilaç kullanımı ile aşı yanıtı arasında bir ilişki gösterilememiştir (61,92,101). Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan sadece üç kişi (%4,4) madde kullanım anamnezi vermis olup bunlar IV uygulanan maddeler değildir. Ayrıca hastalar madde kullanmadıklarına yönelik öykü vermeye eğilimli olabilirler.

ART kullanımının, HIV viral yükünün ve CD4+ T lenfosit sayısının HBV aşısına karşı gelişen immun yanıta bağımsız katkısını belirlemek zordur. Seremba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV viral yükü ve ART süresinin aşı yanıtı üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir ancak bu parametrelerin bağımsız belirleyiciler olmadığı, daha yüksek CD4+ T lenfosit sayısı ile gösterilen yeniden yapılandırılmış bir immun systemin, etkili Anti HBs yanıtı oluşturmak için en önemli

etken olduğu yorumu yapılmıştır (66). Prospektif, çok merkezli bir çalışmada HAART kullanımının HBV aşısına yanıt geliştirme ile ilişkisi irdelenmiş, HAART'ın ileri immünsüpresyona sahip hastalara ek olarak daha yüksek CD4+ T lenfosit sayısına sahip hastalarda da HBV aşı yanıtına olumlu katkı sağladığı belirtilmiş, en yüksek aşı yanıtının ART tedavisi altında olup CD4+ T hücre sayısı>350 hücre/µl olan kişilerde saptandığı gözlenmiştir (68). Başka bir çalışmada HAART kullanımı koruyucu düzeyde Anti HBs titresinin gelişimi ile ilişkilendirilmiş ve daha uzun HAART kullanım süresi yanıt üzerinde olumlu etki göstermiştir. Bu durum antiretroviral tedavi sayesinde hücresel immunitenin restorasyonu ve poliklonal B hücresi aktivasyonunun azalmasıyla açıklanabilir. Devam eden HAART T hücre sayısındaki artışın yanı sıra hücresel immunitede niteliksel bir iyileşme ile de sonuçlandığından antikor titresi üzerinde olumlu etki oluşturmaktadır (73). ART kullanımı ile HBV aşı yanıtı arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (60,69,71). Çalışmamızda ART başlandığı gün ilk doz HBV aşılamasına yönlendirildiği görülen kişi sayısı 11 olup (%16,2) bu hastalarda aşı yanıtı anlamlı ölçüde düşük saptandı (p:0,016). Bu kişiler aşı başlangıcında tedavi almadıkları için viral yükleri saptanabilir düzeydedir, bu ilişkinin daha yüksek viral yük nedeniyle geliştiği düşünülebilir. Ayrıca serokonversiyon oranı aşı başlangıcında tedavi altında olan kişilerde tedavi almamış olanlara kıyasla 5,4 kat artmış bulundu.

İlaç rejimleri ile HBV aşı yanıtı arasında net bir ilişki bulunmamaktadır (71). Bizim çalışmamızda hastaların %83,8'i (n:57) tenofovir bazlı rejim kullanmakta, diğer rejimler kalan yüzdeyi oluşturmaktadır, aşı yanıtı ve antikor titresi ile ilişki saptanmamıştır.

Düşük HIV RNA düzeylerinin HBV aşı yanıtını olumlu etkilediği pek çok çalışmada gösterilmiştir (68,102–105). Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HIV RNA<10.000 kopya/ml olan kişilerde koruyucu antikor yanıtı belirgin olarak gelişmiş ve çalışmasında HIV viral yükünü HBV aşısına yanıtı belirlemede CD4+ T lenfosit sayısına göre daha iyi bir parametre olarak belirtmiştir (60). HIV RNA düzeyi <400 kopya/ml olan kişilerde HBV aşı yanıtının anlamlı ölçüde daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (61,106). HIV RNA düzeyinin <50 kopya/ml olası tam virolojik baskılanma olarak kabul edilebilir (22). EACS viral baskılanmayı 6 ay

boyunca HIV RNA düzeyinin <50 kopya/ml saptanması olarak tanımlamaktadır (52). Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %57,4'ünde (n:39) aşı başlangıcında bakılan HIV RNA düzeyi <50 kopya/ml olarak görülmüştür, bu hasta grubunda HBV aşı yanıtı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,007). Aşı yanıt oranı HIV RNA<50 kopya/ml olan kişilerde 4,3 kat daha fazladır. Aşı yanıtı gelişimi için sınır değer HIV RNA<50 kopya/ml olarak alındığında %68,1 sensitivite, %66,7 spesifisite elde edilmiştir. Aşı yanıtı oluşan ve oluşmayan kişilerdeki ortalama HIV RNA düzeylerine bakıldığında da aşı yanıtı oluşmayan grupta daha yüksek HIV RNA seviyeleri saptanmıştır (p:0,007). Potsch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada viral yükü tespit edilemeyen kişilerde Anti HBs titrelerinin 100 IU/L 'nun üzerinde olma olasılığı 3 kata yakın daha fazla bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda aşı yanıtı oluşan kişilerdeki HIV RNA düzeyi ile oluşan antikor titresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Yüksek CD4+ T lenfosit sayısı olumlu humoral yanıtın bir belirleyicisi olarak gösterilebilir. İmmünolojik olarak, HBV'ye karşı koruyucu antikor (Anti HBs) IgG sınıfına girer ve bu nedenle üretimi kritik bir CD4+ T lenfosit düzeyi gerektirir. HIV enfeksiyonu sırasında CD4+ T hücrelerinin tükenmesi antikor sekresyonunu bozabileceğinden, özellikle tedavisiz hastalarda görülen şiddetli immünosupresyon azalmış aşı yanıtı ile ilişkilidir (66). HIV ile yaşayan kişilerde aşılama CD4+ T hücre sayısı>200 hücre/µl olan kişilerde önerilmektedir, CD4+ T hücre sayısı düşük olan kişilerde immun yanıt yetersiz kalacaktır (52). HIV ile yaşayan kişilerde HBV aşı yanıtının incelendiği pek çok çalışmada CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/µl olan kişilerde aşı yanıtının anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (61,66,71). CD4+ T hücre sayısındaki artış ile aşı yanıt oranı artmaktadır (59,63,68,108). HIV ile yaşayan 32 katılımcının dahil edildiği prospektif bir çalışma yüksek CD4+ T hücre sayısına sahip, ART deneyimli hastaların koruyucu Anti HBs titrelerinin kalıcılığını korumada daha başarılı olduğu gösterilmiştir (65). Bu çalışmaya poliklinik hastaları dahil edilmiş olup katılımcıların CD4+T lenfosit düzeyleri ortalama 605,6±327,8 hücre/µl olarak görüldü (min:202 maks:1815). CD4+ T hücre sayısı>200 hücre/µl olan katılımcılara aşılama şeması başlatılmış olup CD4+ T lenfosit düzeyi ile aşı yanıtı ve antikor titresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diğer çalışmalara kıyasla bizim çalışmamızdaki katılımcıların CD4+T lenfosit ortalaması daha yüksek olduğundan bir ilişki gösterilemediği düşünüldü.

HIV ile yaşayan bireylerde yaşam tarzları (örn. intravenöz ilaç kullanımı veya sigara kullanımı), ART kullanımı sonrası viral supresyon sağlansa bile düşük seviyeli rezidüel HIV replikasyonunun devam etmesi gibi çeşitli durumların tetiklediği bir bağışıklık düzensizliği durumu söz konusudur. Her ne kadar CD4+T hücre sayısı AIDS'e klinik ilerleme için en önemli öngörücü faktör olsa da, hücre sayıları immün aktivasyonu ve AIDS tanımlayıcı olmayan hastalıkların riskini öngörmede yetersiz kalabilir. Risk altındaki hastaları belirlenmede CD4+/CD8+ T lenfosit oranı klinik değerlendirmeye katkı sağlamaktadır (109). CD4+/CD8+ T lenfosit oranı CD4+T hücre sayısından bağımsız olarak da T hücresi aktivasyonu ve yaşla ilişkili hastalık riskiyle ilişkilidir (110). HIV ile yaşayan kişilerde CD4+/CD8+ T lenfosit oranı immun aktivasyon ve inflamasyon biyobelirteci olup AIDS ile ilişkili olmayan morbidite ve mortaliteyi öngörmede kullanılabilir. CD4+T hücre sayısı > 200 hücre/µl olan, daha önce ART kullanmamış yeni tanı hastalarda ART başlangıcından önceki düşük CD4+ T lenfosit yüzdesi ve düşük CD4+/CD8+ T lenfosit oranı klinik ilerleme riskinin öngörebilir (111). CD4+/CD8+ T lenfosit oranının aşı yanıtı üzerine etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmamakla bereber son dönem böbrek hastalığı olan 57 hastanın dahil edildiği bir çalışmada CD4+/CD8+ T lenfosit oranı yüksek olan hastalarda HBV aşısına daha iyi antikor yanıtı oluştuğu gösterilmiştir (112). Fuster ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında 245 HIV ile yaşayan kişide HBV aşı yanıtını etkileyen faktörler incelenmiş, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı >0,4 olması serokonversiyon ile ilişkilendirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda katılımcıların ortalama CD4+/CD8+ T lenfosit oranı 0,7 olup aşı yanıtı gelişen kişilerde ortalama 0,8, yanıt gelişmeyen kişilerde ortalama 0,5'tir. Yüksek CD4+/CD8+ T lenfosit oranı ile HBV aşı yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,007). Aşı başlangıç CD4+/CD8+ T lenfosit oranında bir birimlik artış aşıya yanıt gelişme ihtimalini 7,8 kat artırmaktadır. Aşı yanıtı gelişimi için sınır değer %91,49 sensitivite, %47,62 spesifisite ele alındığında >0,337 olarak saptanmıştır. Aşı yanıtı oluşan kişilerdeki antikor düzeyi ile CD4+/CD8+ T lenfosit oranı arasında bir ilişki bu çalışmada saptanmamıştır.

6. SONUÇ

HIV ile yaşayan kişiler hem bağışıklık sistemlerinin zayıflaması hem de bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HBV enfeksiyonuna karşı daha savunmasız hale gelirler. Ancak HBV aşısı bu riski azaltarak, ciddi komplikasyonların önlenmesine ve virüsün yayılımın azalmasına yardımcı olur. Bu nedenle, HIV ile yaşayan her bireyin HBV serolojisinin taranması ve bağışıklığı olmayan kişilerin HBV aşısı olması önemlidir. Aşı, HIV pozitif bireylerin sağlığını korumak ve toplumsal sağlığı iyileştirmek için etkili ve önleyici bir tedbirdir.

Çalışmamızda standart doz HBV aşılaması ile HIV ile yaşayan kişilerde gelişen aşı yanıt oranı %69,1 bulunmuştur. Aşı yanıtını etkileyen faktörler incelendiğinde 40 yaş altında olmak, HIV RNA'nın düşük düzeyde bulunması ve <50 kopya/ml olması, yüksek CD4+/CD8+ T lenfosit oranı aşı yanıtı ile ilişkili bulunmuş olup bu veriler literatürü desteklemektedir. Bu çalışmada tanı anında aşılama başlanan hastalarda aşı yanıtı tedavi altında iken aşılananlara kıyasla daha düşük bulunmuştur ancak özellikle HBV bulaş riskinin yüksek olduğu hasta populasyonlarında aşılamanın geciktirilmemesi önerilmektedir.

Antikor titresini etkileyen faktörler incelendiğinde sigara ve alkol kullanımının düşük düzey antikor yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hasta gruplarında antikor takibinin yapılması önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;110(2):189–98.

2. Torti C, Paiardini M, Gori A. Immunity to Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. Clin Dev Immunol. 2012;2012.

3. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 5500/mm 3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration y The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord z. Int J Epidemiol [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 17];41:433–45. Available from: http://apps.who.int/

4. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023 [Internet]. Geneva; 2023 [cited 2023 Oct 7]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update_en.pdf

5. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2020 Mar 1;27(3):294–315.

6. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. J Hepatol. 2008 Feb;48(2):353–67.

7. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, Dhanireddy S, Dellit TH, Spach DH. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. Int J STD AIDS. 2009 Sep 1;20(9):595–600.

8. Centers for Disease Control (CDC). MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 1982 [cited 2023 Aug 5]. p. 305–7 A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001114.htm

9. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. Eur J Immunol. 2007;37(SUPPL. 1).

10. Wain-Hobson S, Vartanian JP, Henry M, Chenciner N, Cheynier R, Delassus S, et al. LAV Revisited: Origins of the Early HIV-1 Isolates from Institut Pasteur. Science (1979) [Internet]. 1991 [cited 2023 Aug 5];252(5008):961–5. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.2035026

11. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science (1979). 1983;220(4599):868–71.

12. Sauter D, Kirchhoff F. Key Viral Adaptations Preceding the AIDS Pandemic. Cell Host Microbe. 2019 Jan 9;25(1):27–38.

13. UNAIDS data 2023. UNAIDS data 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 28]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf

14. Irmak H, Yardım N, Keklik K, Temel F. Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı (2019-2024) [Internet]. Ankara: Artı6 Medya Tanıtım Matbaa ; 2019. Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr

15. HIV/AIDS İstatistikleri [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 10]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids-2023.pdf

16. Bayraktar B. HIV-Virüsün Genel Özellikleri. Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2016;9(1):1–5.

17. Hu DJ, Buvé A, Baggs J, van der Groen G, Dondero TJ. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. AIDS. 1999 May;13(8):873–81.

18. Ünal S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 4th ed. Ünal Serhat, Tümer Aygen, editors. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2016. 19–61 p.

19. Jennes W. Correlates of protective immunity among HIV-exposed seronegative female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. 2003 [cited 2024 Jan 7]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/27598064_Correlates_of_protective_immunity_among_HIV-exposed_seronegative_female_sex_workers_in_Abidjan_Cote_d'Ivoire

20. Fanales-Benasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5–14.

21. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. New England Journal of Medicine. 2000 Mar 30;342(13):921–9.

22. Akın L, Çelik G, Demirbilek Ekici M, Ersöz G, İnan D, İnan A. TC Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: TC SAĞLIK BAKANLIĞI.; 2019.

23. Blumberg BS. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1965 Feb 15;191(7):541.

24. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-Like Particles In Serum Of Patients With Australia-Antigen-Associated Hepatitis. The Lancet. 1970 Apr;295(7649):695–8.

25. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. Vaccine. 1990 Mar;8:S129–33.

26. Hepatitis B fact sheets [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

27. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. The Lancet. 2015 Oct;386(10003):1546–55.

28. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. BMC Infect Dis. 2011 Dec 12;11.

29. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. 2015 [cited 2023 Dec 2]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028

30. Irmak H, Yardım N, Keklik K, Temel F. Türkiye Viral Hepatit Önleme Ve Kontrol Programı (2018-2023) [Internet]. Ankara: Fersa Matbaacılık; 2018. Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr

31. Akarsu M. Karaciğer Nakli Sonrasi Hepatit B Nüksünü Önlemede Hepatit B İmmünglobülin Kullanim Önerileri. Ankara; 2021.

32. Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 4];6(1). Available from: /pmc/articles/PMC4691804/

33. Wei L, Ploss A. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation. Viruses 2021, Vol 13, Page 1463 [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2023 Dec 4];13(8):1463. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/13/8/1463/htm

34. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Dec 3];11(4):685. Available from: /pmc/articles/PMC2144742/

35. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiol Rev [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 5];28:112–25. Available from: https://academic.oup.com/epirev/article/28/1/112/570408

36. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı [Internet]. 3.0. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, editors. Vol. 3. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2024 [cited 2024 Mar 20]. Available from: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/02/HIV-AIDS.El_.Kitabi_Surum.3.pdf

37. Tekin S, Çınar G, Barkay O, Çelik İ. HBV and HCV Coinfection in Patients Living with HIV. KLIMIK Derg. 2023;36(1):3–9.

38. Piroth L, Sène D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). AIDS. 2007 Jun;21(10):1323–31.

39. Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV–HBV Coinfection — A Global Challenge. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 May 10;366(19):1749–52. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1201796

40. Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2015 Jul 24 [cited 2024 Feb 23];11(11):2582–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1055424

41. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS. 2005 Apr 8;19(6):593–601.

42. Charles R, Rinaldo ;, Kingsley ; James L, Becker T, Evans RW, Mellors J, et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in co-infected HAART recipients NIH Public Access. AIDS

[Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 23];23(14):1881–9. Available from: http://www.statepi.jhsph.edu/macs/macs.html.

43. Haber P, Schillie S. 14. 2021 [cited 2023 Dec 9]. p. 143–63 Pinkbook: Hepatitis B | CDC. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html

44. Hodgens A, Marathi R. Hepatitis B Vaccine [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554400/

45. Akhan S, Cagatay A, Asan A, Sener A. Hepatit B Rehber Güncelleme Uzlaşı Raporu [Internet]. 2021. Available from: https://www.researchgate.net/publication/351853863

46. Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 8];11(1):53–7. Available from: http://dx.doi.org/10.4161/hv.34306

47. Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. Vaccine [Internet]. 2007 Apr 20 [cited 2023 Dec 9];25(16):3129–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291637/

48. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What Level of Hepatitis B Antibody Is Protective? J Infect Dis. 1999 Feb;179(2):489–92.

49. Filippelli M, Lionetti E, Gennaro A, Lanzafame A, Rosa M La, Leonardi S, et al. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: An update. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 9];20(30):10383–94. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i30/10383.htmDOI:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10383http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk:http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx

50. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2023. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2023. 36–39 p.

51. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. Curr Opin Infect Dis. 2010 Feb;23(1):32–8.

52. EACS European AIDS Clinical Society 1 EACS Guidelines 12.0 [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 10]. Available from: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf

53. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2023 Dec 12];58(8):1130. Available from: /pmc/articles/PMC4761378/

54. A Healthy Lifestyle - WHO Recommendations [Internet]. [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations

55. National Health Interview Survey Alcohol Glossary [Internet]. [cited 2024 Mar 25]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/alcohol/alcohol_glossary.htm

56. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis. 2007 Jun;7(6):402–9.

57. WHO İmmunization Coverage [Internet]. [cited 2024 Apr 1]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage

58. El Chaer F, El Sahly HM. Vaccination in the Adult Patient Infected with HIV: A Review of Vaccine Efficacy and Immunogenicity. Am J Med. 2019 Apr;132(4):437–46.

59. Ungulkraiwit P, Jongjirawisan Y, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. Factors for predicting successful immune response to hepatitis B vaccination in HIV-1 infected patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007 Jul;38(4):680–5.

60. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. International Journal of Infectious Diseases. 2008 Nov;12(6):e77–83.

61. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Int J STD AIDS. 2008 Sep 1;19(9):600–4.

62. Chaiklang K, Wipasa J, Chaiwarith R, Praparattanapan J, Supparatpinyo K. Comparison of immunogenicity and safety of four doses and four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial. PLoS One. 2013;8(11):e80409.

63. Tian Y, Hua W, Wu Y, Zhang T, Wang W, Wu H, et al. Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine Among People Living With HIV: A Meta-Analysis. Front Immunol. 2021 Dec 22;12.

64. Chonwattana W, Raengsakulrach B, Holtz TH, Wasinrapee P, Tongtoyai J, Chaikummao S, et al. Hepatitis B vaccination uptake and correlates of serologic response among HIV-infected and uninfected men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. Vaccine. 2016 Apr;34(17):2044–50.

65. Xu L, Zhang L, Kang S, Li X, Lu L, Liu X, et al. Immune Responses to HBV Vaccine in People Living with HIV (PLWHs) Who Achieved Successful Treatment: A Prospective Cohort Study. Vaccines (Basel) [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Dec 12];11(2). Available from: /pmc/articles/PMC9967144/

66. Seremba E, Ocama P, Ssekitoleko R, Mayanja-Kizza H, Adams SV, Orem J, et al. Immune response to the hepatitis B vaccine among HIV-infected adults in Uganda. Vaccine. 2021 Feb;39(8):1265–71.

67. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018 Sep;121(3):320–7.

68. Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: Another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. Vaccine. 2009 Jul;27(34):4731–8.

69. Pettit NN, DePestel DD, Malani PN, Riddell IV J. Factors Associated With Seroconversion After Standard Dose Hepatitis B Vaccination and High-Dose Revaccination Among HIV-Infected Patients. HIV Clin Trials. 2010 Dec 6;11(6):332–9.

70. Fuster F, Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, Acuña P, Peirano F, et al. CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. Vaccine. 2016 Apr;34(16):1889–95.

71. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther. 2006 Dec 6;3(1):9.

72. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. Vaccine. 2009 Jan;27(1):17–22.

73. de Vries-Sluijs TEMS, Hansen BE, van Doornum GJJ, Kauffmann RH, Leyten EMS, Mudrikova T, et al. A Randomized Controlled Study of Accelerated Versus Standard Hepatitis B Vaccination in HIV-Positive Patients. J Infect Dis. 2011 Apr;203(7):984–91.

74. Valour F, Cotte L, Voirin N, Godinot M, Ader F, Ferry T, et al. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. Vaccine. 2014 Jul;32(35):4558–64.

75. Wong EKL, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. Int J STD AIDS. 1996 Nov 1;7(7):490–4.

76. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2017 May 4;13(5):1014–7.

77. Fan W, Chen X fang, Shen C, Guo Z rong, Dong C. Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. Vaccine. 2016 Sep;34(40):4835–41.

78. Bandaru P, Rajkumar H, Nappanveettil G. Altered or impaired immune response upon vaccination in WNIN/Ob rats. Vaccine. 2011 Apr;29(16):3038–42.

79. Estévez ZC, Betancourt AA, González VM, Baile NF, Silva CV, Bernal FH, et al. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. Biologicals. 2007 Apr;35(2):115–22.

80. Janssen JM, Jackson S, Heyward WL, Janssen RS. Immunogenicity of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in subpopulations of healthy adults 18–70 years of age. Vaccine. 2015 Jul;33(31):3614–8.

81. Dinelli MIS, Moraes-Pinto MI de. Seroconvertion to hepatitis B vaccine after weight reduction in obese non-responder. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008;50(2):129–30.

82. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B Vaccines. Infect Dis Clin North Am. 2006 Mar;20(1):27–45.

83. Wood RC. Risk Factors for Lack of Detectable Antibody Following Hepatitis B Vaccination of Minnesota Health Care Workers. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1993 Dec 22;270(24):2935.

84. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annu Rev Med. 2011;62:141–55.

85. Ahuja TS, Kumar S, Mansoury H, Rodriguez H, Kuo YF. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. Kidney Int. 2005 Mar;67(3):1136–41.

86. Pozzilli P, Arduini P, Visalli N, Sutherland J, Pezzella M, Galli C, et al. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1987 Oct;30(10).

87. Schillie SF, Spradling PR, Murphy T V. Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Persons With Diabetes. Diabetes Care. 2012 Dec 1;35(12):2690–7.

88. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Kotarathititum W, Wipasa J, Chaiklang K, Supparatpinyo K. Higher rate of long-term serologic response of four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: 4-year follow-up of a randomised controlled trial. AIDS Res Ther. 2019 Nov 11;16(1):33.

89. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. Postgrad Med J. 2002 Sep 1;78(923):538–40.

90. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? Int J STD AIDS. 2013 Feb 6;24(2):117–22.

91. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, Dhanireddy S, Dellit TH, Spach DH. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. Int J STD AIDS. 2009 Sep 1;20(9):595–600.

92. Rech-Medeiros AF, Marcon P dos S, Tovo C do V., de Mattos AA. Evaluation of response to hepatitis B virus vaccine in adults with human immunodeficiency virus. Ann Hepatol. 2019 Sep;18(5):725–9.

93. Winter A, Follette E, Mcintyre J, Stewart J, Symington I. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. Vaccine. 1994;12(9):771–2.

94. Fonzo M, Amoruso I, Serpentino M, Miccolis L, Baldovin T, Bertoncello C, et al. Effect of smoking on long-term immunity after hepatitis B vaccine in infancy. A 20-year cohort study. Eur J Public Health. 2023 Oct 24;33(Supplement_2).

95. Cardell K, Åkerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent Response Rate to a Double Dose of the Combined Hepatitis A and B Vaccine in Previous Nonresponders to Hepatitis B Vaccine. J Infect Dis. 2008 Aug;198(3):299–304.

96. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. Viral Immunol. 2015 May;28(4):217–21.

97. Launay O. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1. JAMA. 2011 Apr 13;305(14):1432.

98. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F, Sydow M Von, Weiland O. Intramuscular versus Intradermal Administration of a Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Comparison of Response Rates and Analysis of Factors Influencing the Antibody Response. Scand J Infect Dis. 1992 Jan 8;24(4):423–9.

99. Villanueva C, Enríquez J, Just J, Teixidó M, Méndez C, Rodrigo O. Vaccination Against the Hepatitis B Virus in Alcoholics. Med Clin (Barc). 1991 Feb 16;96(6):211–4.

100. Nalpas B, Thepot V, Driss F, Pol S, Courouce AM, Saliou P, et al. Secondary Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine in Alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 1993 Apr 11;17(2):295–8.

101. Birk NK, Monday L, Singh T, Cherabuddi M, Hojeij M, Ho B, et al. Vaccine coverage and factors associated with vaccine adherence in persons with HIV at an urban infectious disease clinic. Hum Vaccin Immunother. 2023 Jan 2;19(1).

102. Irungu E, Mugo N, Ngure K, Njuguna R, Celum C, Farquhar C, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccination among HIV-1 infected and uninfected adults in Kenya. J Infect Dis. 2013 Feb 1;207(3):402–10.

103. Deng H, Feng Q, Wu Y, Lin H, Cao X, Xiang F, et al. Immune response to hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients in China: A 2-year retrospective study. J Med Virol. 2022 Jun 21;94(6):2684–93.

104. Whitaker JA, Rouphael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. Lancet Infect Dis. 2012 Dec;12(12):966–76.

105. Veiga APR, Casseb J, Duarte AJS. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naïve) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. Vaccine. 2006 Nov;24(49–50):7124–8.

106. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfrieds W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. Clinical Infectious Diseases. 2005 Oct 1;41(7):1045–8.

107. Potsch DV, Camacho LAB, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuíno C, et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. Vaccine. 2012 Sep;30(41):5973–7.

108. Rock C, Barra E de, Sadlier C, Kelly S, Dowling C, McNally C, et al. Impact of a new vaccine clinic on hepatitis B vaccine completion and immunological response rates in an HIV-positive cohort. J Infect Public Health. 2013 Jun;6(3):173–8.

109. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet HIV. 2015 Mar;2(3):e98–106.

110. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad Fernández M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. Journal of Infection. 2013 Jan;66(1):57–66.

111. Davy-Mendez T, Napravnik S, Zakharova O, Kuruc J, Gay C, Hicks CB, et al. Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization After Antiretroviral Therapy Initiation. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2018 Dec 1;79(4):510–8.

112. Sari F, Taskapan H. Good response to HBsAg vaccine in dialysis patients is associated with high CD4+/CD8+ ratio. Int Urol Nephrol. 2012 Oct 2;44(5):1501–6.