

T.C.

**İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

**Klinik Şefi; Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI**

**HIV İNFEKSİYONLU OLGULARDA  
STANDART DOZ HEPATİT B AŞISINA  
SEROLOJİK YANITIN VE BU YANITA  
ETKİ EDEN DEĐİŐKENLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe İnci**

**İSTANBUL-2012**

## ÖNSÖZ

*Hastanemiz Başhekimini Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e;*

*Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük katkıları olan, her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya;*

*Rotasyon yaptığım Yedikule Eğitim Araştırma Hastanesi başhekimini Sayın Prof. Dr. Sedat ALTIN'a;*

*Klinik ve laboratuvarında çalışırken bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım uzmanlarıma;*

*Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum hemşire ve teknisyen arkadaşlarıma;*

*Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günleri birlikte geçirdiğim Dr. Cem YARDIMCI, Dr. Esra FERİSAN, Dr. Gökçe AŞIK YILMAZ ve diğer asistan arkadaşlarıma;*

*Hayatımın anlamı olan kızım Duru'ya, varlığı ile bana hep destek olan eşim Cenk'e ve aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Ayşe İnci*

*İstanbul 2012*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
TABLolar .....	iv
GRAFİKLER .....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. HIV İNFEKSİYONU KLİNİK SEYİR .....	3
2.2. HBV (HEPATİT B VİRÜS) İNFEKSİYONU .....	7
2.3. HEPATİT B AŞISI .....	8
2.4. HIV HEPATİT B KO-İNFEKSİYON .....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	13
4. BULGULAR .....	16
5. TARTIŞMA .....	22
6. SUMMARY .....	26
7. ÖZET .....	28
8. KAYNAKLAR .....	30

## TABLolar

Tablo 1. Erişkin ve bebeklerin antikor cevapları .....	10
Tablo 2. Olguların cinsiyet dağılımları .....	17
Tablo 3. Olguların yaş dağılımları .....	18
Tablo 4. Olguların ek hastalık durumları .....	18
Tablo 5. Olguların alkol, madde ve sigara kullanım durumları .....	19
Tablo 6. Olguların HCV ko-enfeksiyon durumu .....	20
Tablo 7. Olguların ART tedavi durumları .....	20
Tablo 8. Olguların aşı sonrası serolojik yanıtlarına bakılma süreleri (ay) .....	21
Tablo 9. Olguların CD4 ve HIV RNA düzeyleri .....	21

## GRAFIKLER

Grafik 1. Başvuru anındaki hastalarda seroloji sonuçlarının dağılımı .....	16
Grafik 2. Aşı sonrası serolojik yanıt oluşturma durumu değerlendirilmeye alınan hastalara ait veriler: .....	17

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV (Human Immunodeficiency Virus) (+) olgularda HBV (hepatitis B virus) ko-infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteden sorumludur.

Bulaş yolları benzer olduğundan ko-infeksiyon oranı yüksektir.

HAART(Highly Active Antiretroviral Therapy) HIV (+) olgular arasında sağkalım oranında artışa yol açmıştır.

Son yıllarda HIV(+) olgularda önde gelen mortalite nedenlerinden biri viral hepatit komplikasyonları olmaktadır.

HBV'nin aşılama yoluyla önlenmesi HIV(+) kişiler açısından büyük önem taşımaktadır yine de HIV (+) olgularda hala bağışıklama yetersizdir; dahası bozulmuş immün yanıt nedeniyle bu olgularda hepatit B aşısına karşı serolojik yanıt genel popülasyona göre daha düşük olmaktadır.

HIV ile enfekte olgular hepatit B enfeksiyonu riski altındadır ve mutlaka aşılanmalıdır.

HIV(+) olgularda HBV enfeksiyonunun aşı kullanarak etkili bir şekilde önlenmesi HIV(+) olgularda tıbbi yönetimin önemli bir yönüdür.

Çeşitli çalışmaların verilerine göre, standart HBV aşısı başarı oranları en iyi % 44-77 oranlarındadır.

Bazı çalışmalar ek doz veya standart dozun iki katına çıkarılması gibi modifiye HBV aşılama programları ile yanıt oranlarının artabileceğini önermektedir.

CDC (Centers for Disease Control) yüksek doz aşı tavsiye etmesine rağmen bu konuda sınırlı veriler olduğunu bildirmektedir.

ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices), HBV'ye karşı standart doz aşılama programı sonrasında yeterli serolojik yanıt elde edilmemiş HIV(+) olgular için 2 veya 3 ek doz önerir.

The Australian Immunization Handbook HIV(+) olgulara yüksek doz hepatit B aşısı önermektedir.

The Brazilian guideline yüksek doz rejiminin kullanılmasını önermektedir.

Bazı çalışmalarda CD4 sayısı ve yaş gibi faktörlerin serolojik cevabı etkilediğini bildirmiştir.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen HIV enfeksiyonlu olgularda standart doz hepatit B aşısına karşı oluşan serolojik cevabın ve bu cevabı etkileyen parametrelerin retrospektif olarak incelenmesi, serolojik cevabı olan ve olmayan olgular arasında demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

HIV/AIDS, (Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome) ilk olarak tanımlandığı 1981 yılından beri üzerinde en fazla çalışılan infeksiyon hastalıklarından biri olmuştur (1).

AIDS ilk kez 1981'de tanımlanan ve o tarihten itibaren milyonlarca insanın mücadele ettiği, çağımızın salgını olarak kabul edilen kronik bir infeksiyon hastalığıdır. Bu hastalık ilk defa Haiti'den ABD'ye gelen göçmenlerde tanımlanmış ve Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu adı verilmiştir (2,3).

Virus ilk defa 1983 yılında tespit edilmiş ve etkene farklı isimler verilmiştir. Bazı araştırmacılar lenfadenopati hastadan izole ettikleri etkene “lenfadenopati ilişkili virus (lymphadenopathy associated virus: LAV)” adını verdiler. Sonraları bu virusların T lenfositlerine tropizmi gözönüne alınarak “İnsan T lenfotropik virusu (human T lymphotropic virus: HTLV)” adı verildi. 1986 yılında Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi bu virusu İnsan İmmün Yetmezlik Virus (HIV) olarak adlandırdı.

HIV, retrovirus grubunun lentivirus genusuna mensup, tek sarmallı RNA içeren zarflı bir virusdur. Reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile viral RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çevirip konakçı genetik materyaline integre etme özelliği taşır. HIV, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp direkt füzyon ile hücre içine girer.(1).

### 2.1. HIV İNFEKSİYONU KLİNİK SEYİR

HIV infeksiyonu, ciddi immüno-supresyona yol açan kronik bir infeksiyon hastalığıdır. HIV infeksiyonunun seyri olgular arasında klinik farklılıklar gösterir. Bazı olgularda kısa sürede immüno-supresyon belirtileri ortaya çıkarken, bir kısmında 10-15 yıl

süreyle herhangi bir immüsupresyon belirtisi olmayabilir. Bu olgularda uzun bir latent dönem sonrası klinik ortaya çıkar.

CDC tarafından semptomlar, fırsatçı infeksiyonlar, CD4 sayıları ve neoplaziler değerlendirilerek HIV infeksiyonunun kategorileri belirlenmiştir (4).

### **A Kategorisi**

- ✓ Asemptomatik HIV infeksiyonu
- ✓ Persistant generalize lenfadenopati (PGL)
- ✓ Akut retroviral sendrom

### **B Kategorisi**

- ✓ Basiller anjiomatoz
- ✓ Oral ve rekürren vulvovajinal kandida
- ✓ Servikal displazi
- ✓ Konstitüsyonel semptomlar (ateş, diare)
- ✓ Oral hairy lökoplaki
- ✓ Herpes zoster
- ✓ Idiopatik trombositopenik purpura (ITP)
- ✓ Listeriyoz
- ✓ Pelvik inflamatuvar hastalık
- ✓ Periferel nöropati

### **C Kategorisi**

- ✓ CD4 sayısının 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olması
- ✓ Özefajial, bronşial ya da trakeal kandida
- ✓ Ekstrapulmoner koksidioidomikoz
- ✓ İnvaziv serviks kanseri



- ✓ Kronik intestinal kriptosporidioz
- ✓ Citomegalovirus (CMV) retiniti; karaciğer, dalak, lenf düğümleri dışında CMV'nin saptanması
- ✓ HIV'e bağlı ensefalopati
- ✓ Kronik Herpes simpleks virus (HSV) ülserleri, bronşiti, pnömonisi ya da özefajiti
- ✓ Ekstrapulmoner histoplazmoz
- ✓ Isosporiaz
- ✓ Kaposi sarkomu
- ✓ Lenfoma
- ✓ Ekstrapulmoner Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) veya Mycobacterium kansasii infeksiyonu
- ✓ Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu (pulmoner veya ekstrapulmoner)
- ✓ Pneumocystis jirovecii pnömonisi
- ✓ Rekürren pnömoni (12 ayda 2 ya da daha fazla epizod)
- ✓ Progresif multifokal lökoensefalopati
- ✓ Serebral toksoplazmoz
- ✓ HIV'e bağlı erime (wasting) sendromu

#### Primer HIV infeksiyonu (Akut Retroviral Sendrom)

Tüm hastaların %50-90'ında semptomatik primer HIV infeksiyonu görülür. Virus alındıktan semptomlar başlayana kadar geçen süre genellikle birkaç haftadır. Bu dönemde hastalarda ateş, farenjit, döküntü, miyalji veya artralji, diyare, bulantı, kusma görülür. Semptomlar nonspesifik olduğu için bu dönemde tanı koymak oldukça zordur(5,6)

Aseptomatik dönem:

Bu dönem hasta aseptomatiktir. Bu dönemin süresi ortalama 7-10 yıldır. Bulaş yolu, hastanın yaşı, gibi bazı faktörler bu süreyi belirler.

Plazmadaki virüsü PCR ile göstermek mümkündür (5,7).

Erken semptomatik dönem:

Bu dönemde ateş, kilo kaybı, tekrarlayan diyare, halsizlik semptomlar görülür. Ayrıca, folikülit, rekürren vajinal kandidiyazis, oral kandidiyazis, herpes zoster gibi bulguları ile sık karşılaşılır.

CD4 sayısı genellikle 200-500/mm<sup>3</sup>'tür. CD4 sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altına düşenlerde fırsatçı enfeksiyon riski artar.

Transaminazlarda yükselme, lökopeni, trombositopeni ve anemi bu dönemin diğer laboratuvar bulgularıdır.

CD4 sayımı ile beraber viral yük de bakılması ve tedavi planının buna göre yapılması önerilir (7).

Geç semptomatik dönem:

CD4 pozitif T lenfosit sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altına inince AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon ve malignite riski (PCP, dissemine MAC enfeksiyonu, özefageal kandidiyazis, lenfoma vb.) artar.

AIDS ile ilişkili, demans ve periferik nöropati geç dönemin özelliklerindedir.

Kullanılan ilaçlara, enfeksiyonlara bağlı olarak anemi, lökopeni, trombositopeni sık görülür. Laktat dehidrogenaz (LDH), globulin düzeyleri sıklıkla yüksektir.

Bu evrede fırsatçı enfeksiyonların profilaksisi, tanısı ve tedavisi önemlidir. Eğer tedavi almıyorsa hemen tedaviye başlanmalıdır. (5,7).

İleri evre:

CD4 sayısının 50/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğü dönem, hastaların ileri derecede immünsuprese olduğu dönemdir. Bu dönemde dissemine MAC infeksiyonu, CMV retiniti, progresif multifokal lökoensefalopati daha sık görülür.

Katabolizmada hızlanma ve malabsorbsiyon nedeniyle hastaların çoğunda erime sendromu gelişir. Tedavi yaklaşımı, geç semptomatik dönemdeki gibidir(6,7).

## **2.2. HBV (HEPATİT B VİRÜS) İNFEKSİYONU**

HBV infeksiyonu tüm dünyada 350 milyondan fazla insanı etkileyen önemli bir problemdir.

Akut hepatit, asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit, hepatoselüler karsinom ve sirozdan oluşan geniş bir hastalık grubundan sorumludur (8).

Hepatit B infeksiyonu küresel bir sağlık sorunu olup, aşuların 1980'li yılların başından beri kullanımında olmasına rağmen, halen tüm dünya için önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (9).

Hastalığın akut formu önemli mortalite ve iş gücü kaybına neden olurken, infeksiyonun ilerlemesi ise kronik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açmaktadır (10).

Ülkemizde bölgeden bölgeye değişmekle birlikte HBsAg prevalansı farklı yayınlarda % 4 - 13, Anti-HBs prevalansı % 20- 52 oranlarında bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik gruba girmektedir (11).

Kronik HBV infeksiyonunda hastalığın gidişi viral replikasyon ve karaciğer hasarı düzeyi ile ilişkilidir. Bu olguların yaklaşık %20'sinde 5 yıl içinde siroz gelişir. Tüm dünyada her yıl 500.000 kişi hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle ölmektedir. HBV infeksiyonu, HCC gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. HBV ile kronik infekte kişilerde yaşam boyunca HCC gelişme riski yaklaşık %20'dir. Hastada siroz gelişmişse risk dahada artmaktadır. (12)

Değişik bölgelerden yapılan çalışmalar HBV'nin tüm siroz vakalarının %30'undan tüm hepatoselüler kanser vakalarının ise %53'ünden sorumlu olduğunu bildirmektedir.(13)

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), hedef kitleye yönelik hepatit aşısı uygulamasının enfeksiyonunun kontrolünde yetersiz olmasından sonra Aşı Uygulamaları Tavsiye Komitesi (ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices), bütün bebeklerin yenidoğan döneminden itibaren Hepatit B aşısı ile aşılmasını önermektedir. (14).

### **2.3. HEPATİT B AŞISI**

Çeşitli ülkelerde farklı tekniklerle çok sayıda plazma kaynaklı aşı geliştirilmiştir. Plazma aşısı, ABD'de 1981 yılında lisans almış ve rekombinant aşılardan geliştirildiği 1986 yılına kadar kullanılmıştır. Artık ABD'de orijinal olarak plazmadan üretilen aşılardan yapılmamakla birlikte, başka ülkelerde plazmadan üretilmiş aşılardan yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (15).

Kullanılmakta olan rekombinant hepatit B aşılardan en güvenli aşılar olarak söylenebilir. Aşılanan kişilerin yaklaşık % 22'sinde enjeksiyon yerinde hafif reaksiyon meydana gelebilir. Ateş gibi sistemik semptomların görülmesi son derece nadirdir. Anafilaktik reaksiyona yine nadiren rastlanabilir. Hepatit B aşısı uygulamasının tek kontrendikasyonu maya proteinlerine veya aşı içeriğindeki komponentlerden birine kişinin hipersensitivitesinin olmasıdır.

Aşı yapıldığı kişinin yaşına bağlı olarak uyluk anterolateraline ya da deltoid bölgesine kas içi yolla yapılır(15,16).

Üç doz intramusküler hepatit B aşısı uygulanan infant, çocuk ve genç erişkinlerin %95-99'unda koruyucu antikor düzeyi ( $\text{antiHBs} \geq 10 \text{ mIU/ml}$ ) sağlanır.

Aşılanan ve antikor titresi  $\geq 10 \text{ mIU/ml}$  olan kişilerin yaklaşık %50 sinde 5-10 yıl sonra antikor titresi saptanabilen düzeylerin altına inebilir ancak bu durumda bile anamnestic antikor cevabı ile hastalığa karşı koruyuculuğun devam edeceği bildirilmiştir (15, 17).

Doğumdan önce ve sonra hepatit B virüsüyle temas eden çocukların çoğu asemptomatik kalsa da ileri yaşlarda karaciğer sirozuna, hepatoselüler karsinomaya ve fulminan bir seyre sebep olabilmesi nedeniyle hepatit B virüs enfeksiyonu ve bunun önlenmesi önemli bir problem teşkil etmektedir (18).

Hepatit B enfeksiyonunun tanımlanmasından 10 yıl sonra aşısı üretilmiştir. Hepatit B aşısı ile ilgili ilk çalışmalar 1971 yılında Krugman'la başlar (19).

İki tip hepatit B aşısı mevcuttur:

1-Plazma kökenli HBV aşıları

2-Rekombinant HBV aşıları

Plazma-kökenli aşılar, kronik hepatit B'li hastaların plazmasından pürifiye edilen HBsAg'den hazırlanırlar. Bu aşılar 1982'den beri piyasadadırlar. ABD, Fransa, Kore ve Çin'de üretilmekte olup, bu aşıların oldukça etkin ve güvenilir olduğu çeşitli çalışmalarla ispatlanmıştır.

Bu aşılar, potansiyel rezidüel enfeksiyöz partiküllerinden arındırmak için inaktivasyon işlemine tabi tutulurlar.

Ancak HIV'in gündeme gelmesiyle yeni aşılar için uğraşlar başlamış ve bu aşamada rekombinan HBV aşıları geliştirilmiştir. Her iki aşı arasında reaktogenisite ve etki süresi açısından fark yoktur.

Rekombinant hepatit B aşıları, maya ya da memeli hücrelerinde HBsAg ekspresyonu gerçekleştirilerek elde edilen ve canlı virüs partikülü içermeyen aşılardır. Adjuvan olarak alüminyum ve koruyucu olarak tiomersal içerirler (20).

1998 Eylül tarihinden itibaren Türkiye'de rutin infant HBV aşılması yapılmaktadır.

Aşının Koruyuculuğu

Rekombinant HBsAg aşılarının koruyuculuğu % 95 (%80-%100) civarındadır, koruyuculuk süresi 15 yılın üzerindedir ve booster doz gerekmez. Aşı şeması 3 dozdur ve koruyucu antikor seviyesi 10mIU/ml'nin üzeri olarak kabul edilmektedir.(21).

Çocukluk çağının diğer aşılı ile birlikte aynı anda güvenle yapılabilir. Yapılan çalışmalarda aşı dozuna göre bebek ve erişkinlerin antikor cevapları tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1. Erişkin ve bebeklerin antikor cevapları**

Doz	Bebekler (%)	Erişkin (%)
1	16-40	20-30
2	80-95	75-80
3	98-100	90-95

#### Hepatit B Aşılması Önerilen Gruplar

1. Tüm bebekler
2. Önceden aşılanmamış 0-18 yaş grubu çocuklar
3. Sağlık çalışanları
4. Kronik hepatit C hastaları
5. İlaç bağımlıları
6. Heteroseksüeller
7. Cinsel partneri HBsAg pozitif olan veya altı ay içinde birden fazla cinsel partneri olan kişiler
8. Aile içinde HBsAg pozitifliği olanlar
9. Kan ve kan ürünleri ile temaslı işte çalışanlar Böbrek transplant hastaları ve erkendönem böbrek yetmezliği olanlar
10. Mahkumlar (22)

## Aşı Cevapsızlığı ve Özel Durumlar

Hepatit B aşılarının yüksek oranda başarısına rağmen bazı durumlarda immunizasyon başarısız olabilir.

Bu durumlar, 40 yaşın üzerinde olmak, erkek olmak, sigara içmek ve immün yetmezlik durumlarıdır.

40 yaşından sonra primer aşılamaı takiben antikor seviyesi % 90'ın altına, 60'lı yaşlarda ise % 65–75'e kadar düşer.

2000 gram altı prematür bebekler aşılamaı etkin yanıt veremezler. Kronik hemodializ hastalarında rekombinant aşıları cevap oranı % 50-60 arasındır (23).

HIV'li hastalarda ise bu oran, %40-70 arasındadır. (24)

Centers for Disease Control (CDC), aşılama sonrasında anti-HBs titrelerinin ölçülmesini sadece hemodiyaliz ve immün yetmezlikli hastalarda önermektedir (25).

HIV enfeksiyon olguları arasında karaciğer bozuklukları yaygın olarak görülür ve genellikle bu durum karaciğer transaminaz ve alkalin fosfataz serum düzeylerinde artış olarak karşımıza çıkar.

Ko-enfeksiyonlu olgularda karaciğer hasarı ile mücadele çok daha zor olmaktadır. HIV(+) olgularda hepatit B enfeksiyonu HBsAg antijeni ve HBV DNA PZR(Polimeraz zincir reaksiyonu) bakılarak teşhis edilebilir.

HBV enfeksiyonunu engelleyebilecek bazı yöntemler şunlardır:

Sağlıklı bir ortam sağlamak, HBV bulaşması için mevcut olan risk faktörlerinden kaçınmak ve HIV(+) olguların ve risk gruplarının aşılmasını sağlamak.

Bazı çalışmalar aşı cevabının IV(intravenöz) ilaç kullanımı, HIV/HCV (Hepatit C virüs) ko-enfeksiyonu olup olmaması, alkolizm, CD4 sayısı ve HIV RNA düzeylerine bağlı olabileceğini belirtmektedir.(26)

HIV (+) olgularda akut ve kronik hepatit B görülme insidansının yüksek olması, morbidite ve mortalite oranında yüksek olması nedeniyle hepatit B ye karşı aşılama kesinlikle bu olgularda önerilmektedir.(27,28,)

CDC(Centers for Disease Control) immünsüprese hastalara ve dializ hastalarına yüksek doz aşı yada aşıya serolojik yanıt vermemiş olgulara ek doz önermektedir.

CDC yüksek doz aşı tavsiye etmesine rağmen bu konuda sınırlı veriler olduğunu bildirmektedir.(27)

## **2.4. HIV HEPATİT B KO-İNFEKSİYON**

HIV ve HBV infeksiyonlarının korunmasız cinsel ilişki, damar içi madde kullanımı, anneden bebeğe geçiş gibi ortak bulaşma yolları olduğu bilinmektedir.

HIV, hepatit B Ko-infeksiyon siroz ve son dönem karaciğer hastalığı riskini artırır(29). HBV tedavisi HBV DNA > 2.000 IU / ml anormal alanin aminotransferaz (ALT) değerleri olan hastalar için tavsiye edilir. Bazı kılavuzlar Hbe antijeni pozitif hastaların tedavisi için eşik olarak > 20.000 IU / ml önermektedir.(30)

HIV ile enfekte olan olgular hepatit B aşısı olmalıdır.Hepatit B aşısı cevabı, HIV ile enfekte olmayan yetişkinler ile karşılaştırıldığında enfekte olmayanlar için oran > % 90 iken HIV enfeksiyonu olan hastalar yanıt oranı % 18-71 düzeyindedir. HBV aşılama sonrasında koruyucu antikor geliştirme olasılığı normal popülasyona göre daha düşüktür. (31, 32)

Aşılama sonrası antikor geliştiren kişiler için, bazı uzmanlar, antikor titresi yeterli kalmasını sağlamak için yıllık test önermektedir. (33)



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Ocak 2002-Nisan 2010 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğini tarafından takip edilmiş olan HIV/AIDS (Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu) olguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu değerlendirme; bilgisayar kayıtları ve hasta takip dosyaları incelenerek yapıldı.

Kliniğimiz tarafından aşılanmış olgular tespit edildi.

Olguların Hepatit B seroloji sonuçları değerlendirildi. Anti HBs (+) olan olgular geçirilmiş enfeksiyon yada aşılanmış olarak kabul edilerek değerlendirme dışı bırakıldı.

HİV(+) ve HBsAg(+) olan ko-enfeksiyonlu olgular değerlendirme dışı bırakıldı.

Başvuru esnasında hastaların mikroelisa (Triturus Grifols Spain; General Biologicals kitleri) yöntemiyle bakılmış olan sonuçları değerlendirildi.

HBsAg (hepatitis B surface antigen) negatif ve anti HBs negatif olan olguların aşı yapılış zamanları, aşı dozları ve antikor sonuçlarının değerlendirildiği tarihler belirlendi.

Kliniğimizce 0,1 ve 6.ay olmak üzere toplam 3 doz standart doz hepatit B aşısı yapılmış olan olguların, aşı sonrası minimum 1 ay yada daha uzun dönem sonrası bakılmış anti HBs düzeyleri incelendi.

Yapılmış olan standart doz aşı sonrası olgular antikor yanıtı veren olgular ve yanıt vermeyen olgular olarak iki gruba ayrıldı.

Oluşan bu gruplar incelenerek demografik özellikleri,CD4 ve HIV RNA tetkik sonuçları kaydedildi.

Kaydedilen bu özelliklerin hepatit B aşısına karşı serolojik cevap ile bir ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Bu iki grup arasındaki farklılıklar kaydedilerek; hepatit B aşısına karşı oluşan serolojik cevabı etkileyen faktörler belirlenmeye çalışıldı.

Değerlendirmeye alınan değişkenler:

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Kronik böbrek yetmezliği olup olmaması
4. Diabetes mellitus olup olmaması
5. HIV ile birlikte Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olup olmaması
6. Alkol kullanımı
7. Sigara kullanımı
8. Madde kullanımı
9. Antiretroviral tedavi (ART)alıp almamaları
10. Serum CD4 düzeyi
11. Serum HIV RNA düzeyi

Serumda HIV RNA tespitinde kullanılan kantitatif yöntemler:

HIV-RNA-PZR(Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle saptandı.bu metod için kullanılan cihazların kantitatif değer sınırları:

- ✓ RT-PCR yöntemi:(Roche Amplicor),ölçüm aralığı<50 kopya/ml->100 000 kopya
- ✓ RT-PCR yöntemi:(Bioraid,USA),ölçüm aralığı<400 kopya/ml->12 000 000 000/ml

✓ RT-PCR yöntemi(Cobas Taqman 48 (Roche),<47 kopya/ml-10 000 000kopya/ml

Serum CD4 tespitinde kullanılan yöntemler:

✓ CD4 FITC monoklonal antikorlar,(Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose,USA)

İstatistik: İstatistiksel analiz; Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda student's t test, Mann Whitney u test, ki-kare ve Fisher exact test kullanılmıştır.  $p<0.05$  anlamlı kabul edilmiştir

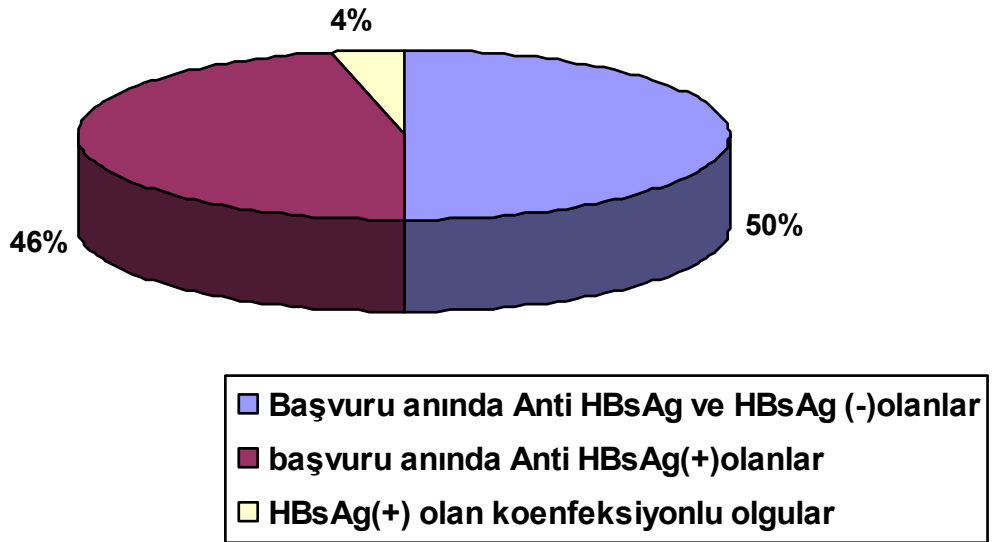
## 4. BULGULAR

Polikliniğe kayıtlı ve hepatit B serolojisi kaydedilmiş olan HIV/AIDS tanısı mevcut 112 hasta tespit edildi.

Bu hastalardan başvuru anında Anti HBs (+) olan olgular geçirilmiş enfeksiyon yada aşılanmış olarak kabul edildi.

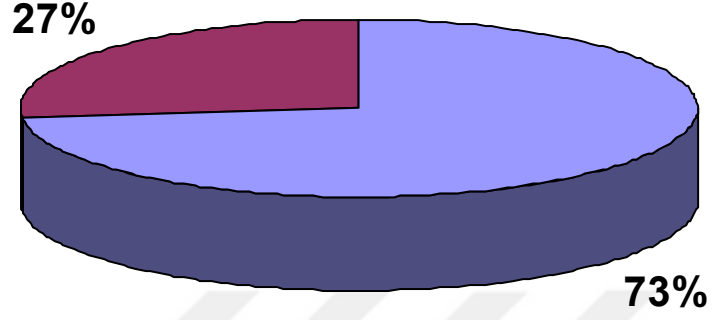
Sonuçlar değerlendirilerek Anti HBs(+) olan olgu sayısı 52 (%46.3), HBsAg(+) olan ko-infeksiyon olgu sayısı 4 (%3.6) olarak belirlendi ve toplam 56 (%50) olgu çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak çalışmaya alınan 112 olgunun 56'sının verileri incelendi. (Grafik 1).



**Grafik 1. Başvuru anındaki hastalarda seroloji sonuçlarının dağılımı**

56 olgudan 15'inde (%26.78) antikor yanıtı oluşmuştu.(Grafik 2).



■ antikor cevabı olmayanlar ■ antikor cevabı olanlar

**Grafik 2. Aşı sonrası serolojik yanıt oluşturma durumu değerlendirilmeye alınan hastalara ait veriler:**

Toplam erkek olgu sayısı 42 (%75), kadın olgu sayısı 14 (%25) ve erkeklerin 11'inde (%73,3), kadınların 4'ünde (%26,7) aşıya antikor yanıtı oluşmuş olduğu belirlendi.

Olguların cinsiyet dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Olguların cinsiyet dağılımları**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>CİNSİYET</b>							
Kadın	10	24,4	4	26,7	14	25,0	
Erkek	31	75,6	11	73,3	42	75,0	0,558

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$

Olgulardan antikor yanıtı oluşmamış olanların yaş ortalaması  $37,68 \pm 11,04$  antikor oluşmuş olguların yaş ortalamaları 40,00 olarak belirlendi

Olguların yaş dağılımları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3. Olguların yaş dağılımları**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	37,68	11,04	40,00	7,60	0,457

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p > 0,05$

Toplam 56 olgudan 2 olguda diabetes mellitus (DM) hastalığı (%3,6) mevcuttu.

Olguların hiç birinde kronik böbrek yetmezliği (KRY) hastalığı bulunmamaktaydı.

Olguların ek hastalık durumları Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4. Olguların ek hastalık durumları**

	ANTİKOR		Oluşmuş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>DM</b>							
Yok	41	100,0	13	86,7	54	96,4	
Var			2	13,3	2	3,6	0,068
<b>KRY</b>							
Yok	41	100,0	15	100,0	56	100,0	-

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında DM sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. $p>0.05$

Toplam 56 olgudan 9 olguda alkol kullanımını (%16,1) mevcuttu.

Toplam 56 olgudan 1 olguda madde kullanım (%1.8) mevcuttu.

Toplam 56 olgudan 23 olguda sigara kullanım (%41.8) mevcuttu.(Tablo 5)

**Tablo 5. Olguların alkol, madde ve sigara kullanım durumları**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>ALKOL</b>							
Yok	34	82,9	13	86,7	47	83,9	
Var	7	17,1	2	13,3	9	16,1	0,547
<b>MADDE</b>							
Yok	40	97,6	15	100,0	55	98,2	
Var	1	2,4			1	1,8	-
<b>SİGARA</b>							
Yok	21	52,5	11	73,3	32	58,2	
Var	19	47,5	4	26,7	23	41,8	0,163

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında Alkol kullanım sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. $p>0.05$

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında Madde kullanım sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. $p>0.05$

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında Sigara kullanım sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$

Olguların yalnızca birinde HCV ko-enfeksiyon bulunmaktaydı. (%1,8)

Olguların HCV ko-enfeksiyon durumu tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Olguların HCV ko-enfeksiyon durumu**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>HCV</b>							
Yok	41	100,0	14	93,3	55	98,2	
Var			1	6,7	1	1,8	0,268

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında HCV pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$

Toplam 56 olgudan 42 olgu (%75) antiretroviral tedavi (ART) almaktaydı.

Olguların ART tedavi durumları tablo 7'de verilmektedir.

**Tablo 7. Olguların ART tedavi durumları**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>TEDAVİ</b>							
Yok	13	31,7	1	6,7	14	25,0	
Var	28	68,3	14	93,3	42	75,0	0,082

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında tedavi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$



Olguların son doz aşı sonrasında serolojik yanıtın değerlendirilme süreleri ay olarak tespit edilmiştir. Olguların son dozdan sonraki serolojik yanıtlarına bakılma süreleri Tablo 8’de verilmektedir.

**Tablo 8. Olguların aşı sonrası serolojik yanıtlarına bakılma süreleri (ay)**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
<b>Serolojik Yanıtın Değerlendirme Süresi (ay)</b>	14,20	10,77	13,73	9,46	0,717

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında son dozdan sonraki serolojik yanıtlarına bakılma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$

Cevap oluşmamış olguların CD4 düzeyi ortalaması 390,98 cevap oluşmuş olgularda CD4 düzeyi ortalaması 273,13 olarak belirlenmiştir.

Cevap oluşmamış olguların HIV RNA düzeyi ortalaması 1728911,80 kopya cevap oluşmuş olgularda HIV RNA düzeyi ortalaması 460144,27 kopya olarak belirlenmiştir. Olguların CD4 ve HIV RNA düzeyleri Tablo 9’da özetlenmiştir

**Tablo 9. Olguların CD4 ve HIV RNA düzeyleri**

ANTİKOR	Oluşmamış		Oluşmuş		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CD4	390,98	223,34	273,13	173,29	0,073
RNA	<b>1728911,80</b>	<b>6009469,52</b>	460144,27	494489,47	<b>0,033*</b>

Antikor oluşan ve oluşmayan olgular arasında CD4 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.  $p>0.05$

Antikor oluşmayan olguların RNA değerleri, antikor oluşan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.  $p<0.05$

## 5. TARTIŞMA

HBV (Hepatit B virüs) enfeksiyonu halen tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. 1965 yılında Avustralya Antijeni tanımlandığından bu yana virüsün patogenezi ile ilgili ciddi gelişmeler olmasına ve tedavi seçeneklerinin hızla artmasına rağmen halen hastalığın sağaltımında en etkili yolun korunma olduğu düşünülmektedir.

Aşılama, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını engellemede hayati bir rol oynamaktadır. HIV enfeksiyonlu hastalarda başarılı aşılama sağlanması ve bireylerin korunması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Hepatit B virüs enfeksiyonuna karşı aşılama tüm yüksek risk taşıyan yetişkinler için tavsiye edilmiştir. Benzer bulaşma yollarına sahip olmasından dolayı HIV ile enfekte olgular hepatit B enfeksiyonu riski altındadır ve mutlaka aşılanmalıdır.

Birçok çalışmada HIV(+) olgularda normal popülasyona göre hepatit B aşısına karşı yanıt oranı düşük bulunmuştur (31, 32).

Bizim yapmış olduğumuz retrospektif çalışmamızda HIV(+) olgularda Hepatit B aşısı sonrası koruyucu antikor geliştirme oranı % 26.8 olarak bulunmuştur.

HIV (+) olgularda Hepatit B aşısına karşı yanıt oranları ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde yanıt oranı % 18-71 düzeyindedir.

Bruguera M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %23.8 olarak bildirilmiştir.

Konuyla ilgili yapılmış olan diğer çalışmalardaki aşı yanıtı incelendiğinde yanıt oranı % 17.5-% 59 arasında değişmektedir ve tüm bu yanıt oranlarının bizim çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür. (34;35;36;37;38;39)

Bir çalışmada azalmış aşı yanıtının yaşla bağlantılı olduğunu öne sürülmüş, ancak başka bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi HIV ile enfekte kişilerde hepatit B aşısına yanıtta yaş ve cinsiyetin etkisinin olmadığını gösterilmiştir(40-41).

1601 olgunun incelenmiş olduğu Christina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, antiretroviral tedavi, sigara kullanımı ve hepatit C (+)'liği değerlendirilmiş; yaşın, cinsiyetin, sigara kullanımının, antiretroviral tedavinin ve hepatit C birlikteliğinin aşuya cevapta belirleyici faktörler içinde olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (42).

Bizim çalışmamızda bu faktörlerin aşuya karşı antikor oluşmasında etkili olmadığı istatistiksel olarak görülmüştür.

Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada son aşılardan 12 ay sonra antikor yanıtı oluşanlarda koruyucu titre oluşumu % 63 olarak belirlenmişken aynı olguların 2 yıllık takibinde sadece %32'sinde koruyucu düzeyde antikor titresini saptanmış olması; antikor yanıtına bakma zamanının önemli olabileceğini düşünmektedir. Bizim çalışmamızda son dozdan sonra antikor yanıtına bakılma süresini incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(43).

Serokonversiyon oranının CD4 sayısı ile bağlantılı olabileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi bağlantılı olmadığını öngören çalışmalarda bildirilmiştir (37,44,45,46).

Başka bir çalışmada düşük CD4 sayısı ile aşuya karşı oluşan yüksek serolojik cevap oranı arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir (47).

Benzer bir şekilde diğer yapılan çalışmalarda da CD4 düzeyinin bizim çalışmamızda olduğu gibi serolojik yanıt üzerine etkisi olduğu gösterilememiştir(37-48-49 ).

Valdez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aşuya karşı antikor oluşumu ile CD4 sayısı arasında korelasyon olmadığı ancak HIV RNA viral yük arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(50).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda da HIV viral yükünün düşük olması ile aşının cevabı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve cevapsızlık daha çok yüksek viral yük ile ilişkili bulunmuştur.

Başka bir çalışmada multi varyant analizde HIV viral yükünün immünolojik cevapta tatmin edici bir gösterge olduğu gösterilmiş ve bu çalışma HIV viral yükünün CD4 sayısına göre daha iyi bir prediktör olduğunu göstermiştir (37,44).

Aşılama sonucu başarılı cevap T cell bağımlı süreçle ilgilidir.

Yapılan çalışmalarda Hepatit B aşısına yanıt vermeyen sağlıklı yetişkinlerde HBsAg'e özgü memory T hücrelerinin düzeyinin düşüklüğü gösterilmiştir.

Hepatit B aşısı yapıp yanıt alınamamış HIV (+) bireylerde de HBsAg spesifik memory T hücre düzeyinde düşüklük mevcuttur.

HIV viremi sırasında memory T cell orantısız bir şekilde tüketilir, bu ilerleyici tüketim hepatit B aşısına yanıt oranını azaltır (51,52).

215 hasta ile yapılan bir çalışmada standart doz aşılama sonrası yanıt oranı, yüksek doz aşı yapıldığındaki sonuçtan daha düşük çıkmıştır.

Başka bir çalışmada standart doz aşılama sonrası yanıt oranı % 34 iken yüksek doz aşı yapıldığında % 47 başarı oranı tespit edildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmaların sonucu, HIV (+) olgularda HBV aşı yanıtı için mevcut en iyi stratejinin birincil bir dizi olarak çift doz aşı kullanmak olabileceğini düşündürmektedir (53,54,55,56).

Fonseca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD4 sayısı  $\geq 350$  ve düşük HIV viremi olan hastalarda çift doz aşının daha yüksek serokonversiyon oluşturduğu bulunmuş olup CD4  $<350$  cell /mm<sup>3</sup> hastalarda iki farklı doz aşı arasında hiçbir fark bulunamamıştır(57).

Yapmış olduğumuz bu retrospektif çalışmada HIV (+) olgularda aşıya cevap oranının düşük olduğu ve bu cevabı etkileyen en önemli faktörün HIV viral yük olduğu görüldü.

Bazı yazarlar aşı yapılması için HIV viral yük düşüşünü beklenebileceğini önermiştir.

Böyle bir durum öne sürülmesine rağmen HIV(+)-ogulardaki yüksek viral yük oranı, hastalarda aşığı geciktirmek için bir gerekçe olmamalıdır.

Bu çalışma, hepatit B aşılarında yanıt oranının düşük olduğunu ve Hepatit B aşısı yapıldıktan sonra HIV pozitif hastalarda antikor durumu değerlendirmek gerekliliğini düşündürdü.

Bu düşük serokonversiyon oranları ile, aşı sonrası cevap vermeyen hastalarda koruyucu antikorlar geliştirmek için rapel aşının yada yüksek doz aşının düşünülmesi ve dikkate alınması gerekliliği sonunca varıldı.



## **6. SUMMARY**

### **EVALUATION OF SEROLOGICAL RESPONSE OF STANDART DOSE HEPATİTİS B VACCİNE AND VARIABLES THAT AFFECT RESPONSE IN HIV PATIENTS**

Preventing HIV patients from acquiring hepatitis B infection is critical and public health concern. Vaccination against hepatitis B virüs(HBV) has been recommended for all high-risk adults.

The co-infection rate is high because ,both viruses share similar modes of transmission.

Human immunodeficiency virus(HIV)infected patients respond poorly to hepatitis B vaccination.

In this retrospective study all patients with HIV/AIDS diagnosis presented to MoH İstanbul Education and Research Hospital,Infectious Diseases Polyclinic between January 2002 and April 2010

A retrospective chart review of all patients who attended the HIV polyclinic was completed.

Information regarding hepatitis B vaccines, hepatitis B serologies and patient demographic characteristics were collected.

Medical records were reviewed for demographic characteristics,detection of hepatitis C virus antibody, CD4 cell count at the time of vaccine administration,plasma HIV RNA level at the time of administration and antiretroviral therapy received at the time of vaccination.

The medical records reviewed;112 patients had complete HBV serological data, a total of 52 had previous HBV infection or vaccination, 4 patients were determined as HIV and HBV co-infection.

56 patients had a negative hepatitis B serologies and were therefore eligible for vaccination.

Patients who developed an HBsAb titer of  $\geq 10\text{mIU/ml}$  were classified as responders and were regarded as having a protective antibody.

After the vaccination, the anti HBs seroconversion rate was %26.7.

In this study vaccine response was associated with viral load ( $p<0.05$ ) In our study we found that HIV viral load was statistically more significant indicator than the level of CD4 in HBV vaccine response.

We have determined that the higher HIV viral load is the lower was the vaccine response.

In our study the HIV viral load correlation with immune response level was significant, but other factors like CD4 count, antiretroviral therapy,age,sex,HCV co-infection , drug abusing were ineffective factors in immune response to HBV vaccine.

Key words: Hepatitis B Vaccination, HIV, Immune response

## 7. ÖZET

İnsan immün yetmezlik virüsü HIV (+) hastalarda hepatit B enfeksiyonunun önlenmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hepatit B virüsüne (HBV) karşı aşılama tüm yüksek risk taşıyan yetişkinler için tavsiye edilmiştir.

Her iki virüsün bulaşma yolları benzer olduğundan ko-enfeksiyon oranı yüksektir.

HIV enfekte hastalarda hepatit B aşısına karşı yanıt oluşumu zayıftır.

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2002 ve Nisan 2010 tarihleri arasında HIV / AIDS tanısı ile Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran tüm hastalar değerlendirilmeye alındı ve retrospektif olarak tarandı.

Hepatit B aşıları ile ilgili bilgiler, hepatit B serolojisi ve hasta demografik özellikleri değerlendirildi.

Tıbbi kayıtlar incelendi, hastaların demografik özellikleri, hepatit C virüs antikor tespiti, aşı uygulaması sırasındaki CD4 hücre sayımı, plazma HIV RNA düzeyi ve antiretroviral tedavi durumları ve aşı sonrası HBsAb titreleri değerlendirildi.

Tıbbi kayıtları incelenen 112 hastanın serolojik verileri vardı ve bunlardan 52'si aşılanmış veya geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirildi.

4 hasta HIV ve HBV koenfeksiyon olarak belirlendi.

56 hastada negatif Hepatit B serolojisi vardı ve bu nedenle aşılama için uygun görülüyordu.



Aşılama sonrası HBsAb titresi  $\geq 10\text{mIU/ml}$  gelişen hastalar serolojik yanıtı olan ve koruyucu antikor yanıtı gelişmiş olarak kabul edildi. Aşılamadan sonra, anti-HBs oluşma oranı % 26.7 idi.

Bu çalışmada aşı yanıtının viral yükü ile ilgili olduğu istatistiksel olarak belirlendi.

Çalışmamızda, Hepatit B aşısına cevapta HIV viral yükünün, CD4 düzeyinden istatistiksel olarak daha önemli bir belirleyici olduğunu bulduk.

HIV viral yükü ne kadar yüksekse aşıya cevabın okadar düşük olduğunu belirledik.

Bizim çalışmamız, aşıya karşı oluşan immün yanıt düzeyi ile HIV viral yükü korelasyonunun anlamlı olduğu, ancak CD4 sayısı, antiretroviral tedavi, yaş, cinsiyet, HCV ko-enfeksiyonu, uyuşturucu gibi diğer faktörlerin aşıya karşı oluşan yanıtta etkisiz olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B Aşısı, HIV, İmmün yanıt

## 8. KAYNAKLAR

1. Badur S. 2007 yılında AIDS: nereden nereye geldik? *AnkemDerg.* 2007; 21(Suppl. 2): 1-6
2. Ustaçelebi Ş. "İnsan İmmünyetmezlik Virusları" Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabından.* Güneş Kitabevi, Ankara; 1999:987-1001
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Diagnostic Microbiology*,5. baskı, Lippincott
4. Merson M.H. Piot P. " Acquired Immünodeficiency Syndrome". Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). " Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases " kitabında. New York, Livingstone; 6. baskı. 2005: 1465-1720
5. Uzun Ö, Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Kitabından.* Bilimsel Tıp, Ankara; 2002:903-999
6. Ünal S. Sain G. " Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu" Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sistemlere Göre İnfeksiyonlar Kitabından.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002: 441-464
7. Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS, Türk Eczacılar Birliği, Bilimsel Tıp Yayınları*
8. Maynard JE. Hepatitis B. Global importance and need for control. *Vaccination* 1990; 8: 18-20

9. Tosun S. Ulusal hepatit aşılmasının değerlendirilmesi. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı 2004: 11.
10. Akgün Y, Bolatlı T, Doğan T. Viral hepatit ön tanılı hastalarda Hepatit B virüs seromarkerlarının dağılımı. İnfeksiyon dergisi 1994; 8: 167–170.
11. Yenen O.Ş. Viral hepatitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds.). İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitabevleri İstanbul 1996: 642–700.
12. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds.). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002:1350–1367.
13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006 Oct;45(4):529-38.
14. Woodruff BA, Stevenson J, Yusuf H, et al. Progress toward integrating hepatitis B vaccine into routine infant immunization schedules in the United States, 1991 Through 1994. Pediatrics 1996; 97 (6): 798-803.
15. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: . American Academy of Pediatrics;2000
16. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336:
17. Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC. Immunization. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), Churchill Livingstone; New York 1995 p. 2770-2790
18. Demirören K, Koç H. Perinatal Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Genel Tıp Dergisi 2001;11(4):169-173.
19. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis type B:studies on active immunization. JAMA 1971; 217: 41-45.

20. McAleer WJ, Buynaack EB, Naigetter RZ et al: Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984;307:178-180.
21. Coates T, Wilson R, Patrick G et al: Hepatitis B vaccine. *Clin Ther* 2001; 23: 392-403.
22. Gardner P, Pickering LK, Orenstein WA et al: Guidelines for quality standards for immunization. *CID* 2002; 35; 503-511.
23. Propst T, Propst A, Lhotta K et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041-1045.
24. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA et al. 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;7: 490-494.
25. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR* April 27,2001/50:1-31. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(2): 92-8. [Özet]
26. Williams. Robinson; Hepatite B virüs; HIV infections in: mandell Douglas and principles and practice of infectious Diseases, fifthed Churcill Livingstone, Philedelphia 2000;1332-1500,1625-1685
27. (1)Centers for Disease Control and prevention Recommendations of the advisory commitee on immunization practices(ACIP):use of vaccines and immune globulins in person with altered immunocompetence.*MMWR Morb Mort Wkyl Rep* 1993;42(RR4):1-18
28. 2.Kellerman SE,Hanson DL,McNaghten AD,Fleming PL.Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodficiency virüs –infected subjects.*J.Infect Dis* 2003;188:571-7.

29. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1921-6.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2.
31. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Vaccine*. 2006 Jan 16;24(3):272-9.
32. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS*. 2009 Sep;20(9):595-600.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. April 10, 2009.
34. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, Wendling MJ, Vetter D, Nicolle M, Kempf-Durepaire G, Lang JM. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161-5
35. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, Holmberg SD. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1478-1484.
36. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa López M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902-8.

37. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005;41:1045-8.
38. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naïve) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1 positive subjects. *Vaccine* 2006;24:7124-8.
39. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J; Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 14: 27-30 Fernandes SJ, Shlessarenko N, Souto FJ.
40. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med.* 1989;87(3A):36S–40S
41. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults Christina L. Bailey, Vanessa Smith, Michael Sands  
*Int J Infect Dis.* 2008 Nov;12(6):e77-83. Epub 2008 Aug 23.
42. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults
43. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, Rimondo C, Bricolo F, Consolaro S, Trevisan M, Bosco O.
44. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1478–1484
45. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B injections augments anti-HBs

response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18:1161–1165

46. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 1988;109:101–105
47. High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects. Potsch DV, Oliveira ML, Ginuino C, Miguel JC, Oliveira SA, Silva EF, Moreira RB, Cruz GV, Oliveira AL, Camacho LA, Barroso PF
48. Sasaki MG, Focaccia R, de Messias-Reason IJ. Efficacy of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B virus in patients with HIV infection. *Vaccine* 2003; 21: 4545-9.
49. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B: Response to hepatitis B Vaccination in primary care Setting, Influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996 Nov-Dec; 7: 490-494
50. Valdez H, Smith KY, Landay A, et al. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. *AIDS* 2000; 14:11–21.
51. Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A, Leroux-Roels G. Characterization of the T cell recognition of hepatitis B surface antigen by good and poor responders to hepatitis B vaccines. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 390–9.
52. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:265–304.
53. Factors associated with seroconversion after standard dose hepatitis B vaccination and high-dose revaccination among HIV-infected patients. Pettit NN, DePestel DD, Malani PN, Riddell J 4th.

54. Fonseca MO, Pang LW, 2, Cavalheiro NP et al. Randomised trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. XV Intl AIDS Conference, Bangkok. Abstract MoPeB3312.
55. HBV vaccine, CD4 count and increasing response with double-dose Simon Collins,
56. Ly W,Nguyen D,Phengrasamy T,et al.Review of HIV positive patients immunological response rate to high dose hepatitis B revaccination series. In:Program and abstracts from CROI;February 8-11,2009
57. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M: Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005, 23:2902-2908.