

# İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA AŞILANMA

*Uz. Dr. Hakan Emmungil  
Doç. Dr. Kenan Aksu*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir*

## ÖZET

İnflamatuar romatizmal hastalığı olanlarda sağlıklılara göre enfeksiyon riski iki kat fazladır. Bu artmış riskten sadece altta yatan hastalığın kendisi değil aynı zamanda kullanılan immünespresif tedavi de sorumludur. Aşılama, bu enfeksiyonların çoğu için bize korunma fırsatı sağlar. Bu derlemede kronik inflammatuar romatizmal hastalığı olanlarda aşılamanın immünojenite, etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmektedir.

Kronik romatizmal hastalıkların tedavisinde kortikosteroidler, metotreksat, azatiyoprin gibi ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu geleneksel tedavilere dirençli olan hastalara, hastalık aktivitesini baskılamak amacıyla biyolojik ajanlar (tümör nekrozis faktör (TNF)  $\alpha$  antagonistleri, rituksimab, abatacept, anakinra gibi) verilebilir. Biyolojik ajanların kronik romatizmal hastalıklardaki kullanım ve etkinlikleri tartışılmazdır, fakat bu ilaçların immün sistem üzerinde yaptıkları değişikliklerden dolayı enfeksiyon riskini artırabileceği de iyi bilinmektedir. Yakın zamanlı analizler bu hasta popülasyonunda 2 kat artmış ciddi enfeksiyon riski olduğunu göstermektedir (1, 2).

Romatoid artrit (RA) hastalarında kontrollere göre enfeksiyon riski daha yüksektir. Özellikle kemik, eklem, yumuşak doku ve solunum yolları enfeksiyonları görülür (3). Enfeksiyon riski temel etkili ilacın yaptığı immünespresyonun derecesine bağlıdır (4-5). Biyolojik ajanlar aktivitesi yüksek otoimmün hastalıklarda konvansiyonel temel etkili ilaçlarla beraber kullanılırlar. Bu ajanlar, geleneksel ilaçların immün sistem üzerindeki etkilerine ek olarak sitokin inhibisyonu, ve non-sitokin aktivasyon yollarının inhibisyonu ile immünespresif etkiyi belirgin olarak artırırlar. Bunun sonucunda enfeksiyon riski belirgin olarak artar. Örneğin Listing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Etanercept ve infliksimab tedavisi geleneksel temel etkili ilaç (TEİ) tedavisiyle enfeksiyon riski açısından karşılaştırılmış ve sonuçta TEİ tedaviye göre rölatif risk etanercept grubunda 2.2, infliksimab grubunda 2.1 bulunmuştur (6). Anti-TNF  $\alpha$  kullanımı tüberküloz ve Th1 disregülasyonu ile ilişkili diğer enfeksiyonlar için risk faktördür. Ayrıca pnömokok enfeksiyonlarında da mortaliteyi artırır.

Bazı araştırmalar enfeksiyon için asıl risk faktörünün bireysel tedavi rejiminden çok tedavi ile ilişkili lenfopeni olduğunu göstermiştir. Uzun süreli agresif immünespresif tedavi alan hastalarda ileri dönem "insan immün eksiklik virüs" (HIV) vakalarında olduğu gibi CD4 T hücre sayısı belirgin azalmaktadır. Bu hastalarda yüksek enfeksiyon riski vardır ve sadece fırsatçı enfeksiyonlar değil genel popülasyonda da sıkça görülen enfeksiyonların riski de belirgin olarak artmıştır (4).

Bu enfeksiyonların çoğu için aşı mevcuttur ve bu aşılama için bize fırsat sağlamaktadır. Fakat standart aşılamanın bu hasta grubunda immünojenite, etkinlik ve güvenilirliği tartışmalıdır.

## ABSTRACT

Risk of infection is two-folds frequent in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases, than that for healthy individuals. This increased risk is not only a result of the underlying disease but also can be attributed to the immunosuppressive therapy. Vaccination is an option for a substantial number of these infections. Immunogenicity, efficacy, and safety of vaccine preparations are evaluated for patients who have chronic rheumatic diseases in this review.

## PNÖMOKOK AŞISI

Pnömokok aşısı 65 yaş üstü tüm sağlıklı bireylere, kronik böbrek yetmezliği (KBY), diabetes mellitus (DM), siroz gibi kronik hastalığı olanlara, fonksiyonel veya anatomik asplenisi olanlara, pnömokok enfeksiyonu açısından yüksek riskli yerlerde yaşayanlara ve immünyetmezlikli bireylere endikedir.

Polisakkarit yapıdaki pnömokok aşısına immün yanıt bazı küçük çalışmalarla test edilmiştir (7-12). Genel olarak geleneksel immünespresif tedavi ve/veya kortikosteroid alan hastalarda kontrollere göre or-

talama antikor titresi eşit veya hafif daha az olarak bulunmuştur. En geniş kapsamlı çalışma Elkayam ve ark. tarafından yapılmıştır (13). Geleneksel tedavi alan RA ve Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) hastalarında tedaviden bağımsız olarak aşılama sonrası ortalama antikor titresi benzer bulunmuştur. Fakat RA hastalarının %33 (14/42) ve SLE hastalarının %21 (5/24)'inde koruyucu antikor düzeyi oluşmamıştır. Aynı çalışmada pnömokok aşısının hastalık aktivitesi üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda prednizolon tedavisinin pnömokok aşısı yanıtı üzerine olan etkisi araştırılmamıştır.

Fakat kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve ya astımlı hastalarda prednizolon tedavisinin aşı yanıtını zayıflatmadığı görülmüştür (14). De Roux ve ark. KOA hastaları ve sağlıklı kontrollerle yaptığı çalışmada her iki grupta %16-21 aşı yanıtı gözlenmiştir (15).

Romatizmal hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanların kullanmaya başlanmasından sonra bu hastalarda pnömokok aşı yanıtını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Elkayam ve ark. yaptığı çalışmada 16 infliksimab veya etanercept+metotreksat (MTX) alan RA ve ankilozan spondilit (AS) hasta 17 MTX monoterapisi alan RA hastayla pnömokok aşısına yanıt açısından karşılaştırılmıştır (16). Bir ay sonunda sadece MTX alan grupta %17 anti-TNF alan grupta ise %31 oranında yetersiz antikor artışı saptanmıştır ve sonuç olarak yazarlar anti-TNF tedavisine başlamadan önce pnömokok aşısının yapılmasını önermişlerdir (16).

Kepatonovic ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada pnömokok aşı yanıtı sadece MTX alan ve ya anti-TNF ile kombinasyon tedavisi alan RA hastalarında değerlendirilmiştir (17). Antikor yanıtı sadece anti-TNF veya MTX hariç kombinasyon tedavisi alan gruplarda sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. MTX alan gruplarda daha düşük yanıt oranları alınmıştır. Sonuç olarak anti-TNF ve düşük doz steroid aşı yanıtını etkilemezken metotreksatın azalttığı sonucu bulunmuştur (17).

Mease ve ark. 184 Psöriatik artrit hastası ile yapılan çalışmada ise MTX'ı, MTX+etanercept kombinasyon tedavisi ile karşılaştırmış ve her iki grupta %20 oranında aşırı yetersiz yanıt bulunmuştur. **MTX kullanımını ve ileri yaş** aşırı yetersiz yanıt için risk faktörleri olarak bulunulmuştur. İlginç olarak etanercept yetersiz immün yanıt için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (18). Visvanathan ve ark. RA hastaları ile yaptığı çalışmada ise infliksimab+MTX kombinasyon tedavisi ile MTX karşılaştırılmış ve her iki grupta benzer oranlarda aşı yanıtı bulunmuştur. Her iki grupta da sağlıklı kontrollere göre daha düşük immün yanıt geliştiği gözlenmiştir (19). Kaine ve ark. yaptığı çalışmada ise geleneksel TEİ ve adalimumab tedavisi alan RA hastaları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Yanıt oranı, tedavi alan grupta %37.4, plasebo grubunda %40.4 olarak bulunmuştur. Yine koruyucu antikor oranı tedavi alan grupta %81.7 ve plasebo grubunda %85.6 olarak bulunmuştur (20).

Rituximab tedavisinin pnömokok aşısı üzerine olan etkisi geniş olarak araştırılmamıştır. Rituximab

ile tedavi edilen lenfomalı olgularda azalmış aşı yanıtı gösterilmiştir. Ön bilgiler 24 haftalık periyotta mevcut olan pnömokok, influenza ve tetanoz antikorlarını azaltmadığı yönündedir (21). Abatacept bir kostimülasyon yol inhibitörüdür. Bu yol özellikle peptid ve protein antijenlere immün yanıt için kritik bir yoldur. Bu yüzden abataceptin pnömokok gibi polisakarit antijenleri etkilememesi beklenir. Fakat gönüllülerde yapılan çalışmada tetanoz ve pnömokok aşısı sonrası immün yanıtın zayıfladığı gözlenmiştir (22).

Otoimmün hastalıklarda pnömokok aşısının etkinliğine dair veri yoktur. Beş yaşından küçük çocuklarda konjüge pnömokok aşısının invaziv pnömokok enfeksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (23-25). Yakın zamanda da yaşlılarda ki koruyucu etkisi gösterilmiştir (26).

## İNFLUENZA AŞISI

İnfluenza aşısı kronik kardiyopulmoner ve renal hastalığı olanlara, 50 yaş üstü tüm bireylere, edinilmiş ve konjenital immünyetmezlikli bireylere, kemoterapi, radyoterapi ve uzun dönem steroid tedavisi alan bireylere, ciddi enfeksiyon riski olan kişilerle yakın temasta olan bireylere (sağlık personeli gibi) ve bakım evlerinde kalan bireylere önerilmektedir.

Abu-Shakra ve ark. yaptığı çalışmada 24 SLE ve 20 sağlıklı kişi alınmıştır (27). Aşılanmadan 6 hafta sonra lupuslu hastalar 3 aşının ortalama yarısına yanıt vermiş ve %75'i en az birine yanıt vermiştir. Düşük immün yanıt 50 yaş üstü hastalarda, prednizolon 10 mg/günün üzerinde alanlarda ve Azatioprin (AZA) tedavisi alanlarda gözlenmiştir (27). Holvast ve ark. yaptığı çalışmada çeşitli TEİ tedavisi alan 56 SLE hastası 18 sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır (28). İnfluenza aşılanmasından sonra lupus hastalarının hastalık aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha az oranda serokonversiyon olduğu gözlenmiştir. Özellikle AZA alan grupta daha düşük serokonversiyon oranlarının olduğu gözlenmiştir (28). Fakat Chalmer, Fomin, Del Porto ve ark. yaptığı 3 çalışmada sırasıyla 126, 82, 48 RA ve SLE hastası incelenmiş ve influenza aşısından sonra hastalık aktivitesinde bir değişiklik saptanmamıştır. Sağlıklı kontrollere göre TEİ ve steroid tedavisi alanlarda immün yanıt açısından farklı bir yanıtta da rastlanmamıştır (29-31).

TNF antagonistlerinin influenza aşı yanıtına etkisi de araştırılmıştır. Kaine ve ark yaptığı çalışmada Adalimumab alan RA hastaları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Koruyucu antikor titresi plasebo grubunda %94, 5 ve adalimumab grubunda %98 olarak bulunmuştur (20). Kapetonovic ve ark. yaptığı çalışmada 149 RA hastası çalışmaya alınmış. Sadece MTX ve MTX+anti-TNF kombinasyonu alan iki grup influenza yanıtı açısından karşılaştırılmış ve sadece MTX alan grupta daha iyi serolojik yanıt oranları gözlenmiştir (32). Gelinck ve ark yaptığı çalışmada ise çeşitli otoimmün hastalıkları olan 112 hasta çalışmaya alınmış ve 64 anti-TNF alan, 48 geleneksel TEİ alan hastaya ve 18 sağlıklı kontrole influenza aşısı yapılmıştır. Sonrasında koruyucu antikor titre oranı ve geometrik ortalama açısından 3 grup karşılaştırılmış ve anti-TNF alan grupta daha düşük geometrik ortalama ve daha düşük koruyucu antikor oranı elde edilmiştir (33). Yine Gelinck ve ark. yaptığı çalışmada rituksimabın influenza aşısı üzerine olan etkisi incelenmiş ve aşı yanıtının belirgin azaldığı görülmüştür (34).

İki küçük çalışmada SLE ve RA hastalarında influenza aşısından sonra daha düşük enfeksiyon oranları görülmüştür (35, 36). Kemik iliği transplantasyonundan sonra aşılanmış kişilerde daha düşük enfeksiyon oranları gözlenmiş ve aşının etkinliği %80 olarak hesaplanmıştır. Fakat diğer hasta gruplarında aşının etkinliği açık olarak gösterilmiştir. Yaşlı hasta grubunda influenza aşısının etkinliği ve geçerliliği bir kaç meta-analizle gösterilmiştir. En iyi kanıt 713. 812 bireyin 10 yıl mevsimsel olarak izlendiği bir çalışmadan gelmiştir. Bu çalışmada gözlem periyodu boyunca mortalite de %48, hastaneye kabul oranında %27 azalma saptanmıştır (2).

## HEPATİT B AŞISI

Hepatit B aşısı birçok ulusal immünizasyon programınca önerilmektedir. Hepatit B immünite durumunun belirlenmesi özellikle immünsupresif tedavi başlamadan önce önemlidir. Çünkü immünsupresif tedavi başlanmasıyla latent hepatit B enfeksiyonu aktif hale gelebilir. Elkayam ve ark. tarafından RA hastalarında hepatit B aşısının güvenlik ve etkinliği araştırılmıştır (37). Aşılanan RA hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastalığın seyri açısından fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada aşılanan 22 hastanın 15'inde (%68) yedi ay sonunda 10 IU/L'in üzerinde

anti-HBs antikor düzeyi oluşmuştur. Kuruma ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve 28 SLE hastasına Hepatit B aşısının yapıldığı çalışmada hastalarda aşı sonrası hastalık aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır (38). Yine bir yıl önce aynı dönemdeki atak sayılarında da fark bulunmamıştır. Kasapçopur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 39 juvenil idiopatik artriti olan çocuk hastaya hepatit B aşısı yapılmış ve sadece bir hastada seroproteksiyonun olmadığı gözlenmiştir (39).

## VARİSELLA ZOSTER AŞISI

Varisella zoster aşısı (VZV) bazı ülkelerde yaşlılarda postherpetik nöraljiyi önleme açısından lisans almıştır (40). Uzun dönem immünsupresif tedavi alacak hastalar herpes zoster enfeksiyonu geliştirme açısından risk altındadır. SLE hastalarında herpes zoster enfeksiyonu en sık görülen enfeksiyonlardan biridir (41, 42). İmmünyetmezlikli hastalarda zayıflatılmış canlı aşı kullanımı sakıncalı olabilir ve böyle hastalarda canlı aşı kullanımı onaylanmamıştır. Fakat canlı aşılarla olan risk aslında immünyetmezliğin derecesine bağlıdır. Örneğin renal ve kemik iliği transplantlı çocuklarda VZV herpes zoster epizodlarının önlenmesinde immünojenik ve etkili bulunmuştur. Yine otolog kemik iliği transplantasyonu planlanan hastalara inaktive VZV uygulanmış ve etkili bulunmuştur (43).

## KIZAMIK-KABAKULAK-KIZAMIKÇIK AŞISI(KKK)

Canlı aşı olduğu için VZV aşısı için olan sorunlar bu aşı içinde geçerlidir. Fakat bir retrospektif çalışmada 314 juvenil idiopatik artriti olan çocuk alınmış ve aşılanan ve aşılanmayanlar arasında hastalık aktivitesi ve yan etki açısından anlamlı fark gözlenmiştir (44). Ciddi immünyetmezliği olan HIV hastalarında aşı sonrası kızamık, kabakulak ve kızamıkçık vakaları görülmüştür.

Romatizmal hastalıklarda aşılanmanın tehlikeli olabileceğine dair veri çoğunlukla olgu raporlarından gelmektedir (45). Bu vaka raporlarında daha önce sağlıklı bireylerin aşı sonrası romatizmal hastalık geliştirdiği bildirilmektedir. Bu durum genetik yatkınlığı olan kişilerde aşının sürekli otoimmün cevabın tetiğini çektiğini düşündürmektedir. Aşı antijenlerine

karşı immün yanıt sırasında salınan proinflatuar sitokinler veya moleküler benzerlik bunun nedeni olabilir. Bu sık denilen reaksiyonlar bile hastaların çok az bir kısmında görülmektedir. Aşılama sonrası sıkça rapor edilen otoimmün/romatizmal olaylar: hepatit B aşısı için artrit, vaskülit, ensefalit, multipl sklerozis, nöropati ve RA, Kızamık Kabakulak Kızamık-çık aşısı için reaktif veya kronik artrit, influenza aşısı için Guillian-Barre sendromu bildirilmiştir (46). Olgu sunumları immünizasyon ve romatizmal hastalıklar arasında nedensel ilişki kurulabilmesi için yeterli değildir. Ayrıca kontrollü, prospektif otoimmün hastalıkları olan hastalarda aşı güvenliği için yapılan çalışmalarda varolan otoimmün hastalığın kötüleştiğine veya yeni otoimmün rahatsızlığın ortaya çıktığına dair kanıt yoktur (7, 13, 29-32).

Sonuç olarak, kronik romatizmal hastalıklarında TEİ tedavisinin pnömokok, influenza aşılarının immunojenitesine olan etkisini araştıran sadece küçük çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalardan da net bir tablo oluşmamaktadır. MTX, AZA gibi geleneksel temel etkili ilaçların aşı sonrası titreler üzerine olan etkisi az görülmektedir. Genel olarak hastaların %20'inde (bazı çalışmalarda %50) koruyucu antikor oluşmadığı gözlenmiştir. Biyolojik ajanlardan anti-TNF'lerin aşı yanıtını azalttığı, abatacept ve rituksimab gibi ajanların ise immün yanıtı en aza indirerek aşı yanıtını ciddi olarak bozduğu saptanmıştır. Aşı sonrası otoimmün reaksiyonların ortaya çıkması ile ilgili birçok olgu sunumu olmasına rağmen prospektif veya kontrollü çalışmalarla bu öngörünün varlığı teyit edilememiştir. Bu yüzden risk-yarar oranı gözö-

nüne alındığında stabil otoimmün veya romatizmal hastalığı olanlarda aşı yapılması lehine bir sonuç çıkarılabilir (Tablo 1). Bu konuyla ilgili bazı sorunlar hala çözüm beklemektedir. Uzun dönem immunsüpresif tedavi alan/almak zorunda kalan hastalarda aşılamanın koruyucu etkisi ne kadar sürmektedir? Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda aşılama gerçekten koruyucu mudur? Bu soruların yanıtını verebilecek prospektif, gücü yeterli çalışmalar yapılmalıdır. Yapılacak bu çalışmalar, 'biyolojik çağı' yaşadığımız bu günlerde, klinikte enfeksiyonların tekrar, artan önemle karşımıza çıkmasını önleyebilir.

## KAYNAKLAR

1. Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1473-80.
2. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination, *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 419-24.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
4. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-60.
5. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000; 47: 63-83.
6. Listing J, Strangfeld A, Kary S, ve ark. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.

Tablo 1. SLE ve RA hastalarında aşı önerileri (47).

AŞI	SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	ROMATOİD ARTRİT
Influenza Güvenlik İmmunojenite	Öneriliyor* Güvenli Özellikle steroid ve immunsüpresif ajan alan hastalarda	Öneriliyor* Güvenli Sağlıklı kontrollere benzer
Pnömokok Güvenlik İmmunojenite	Öneriliyor* Güvenli Azalmış	Öneriliyor* Güvenli Azalmış
Hepatit B virüsü Güvenlik İmmunojenite	Olguya göre Henüz belirlenmedi Azalmış	Olguya göre Henüz belirlenmedi Azalmış

Advisory Committee on Immunization Practices recommendations (ACIP)'e göre (47)

7. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1321-5.
8. Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1294-8.
9. Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1287-93.
10. Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 1985; 12: 1118-21.
11. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, ve ark. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1828-34.
12. Elkayam O, Paran D, Caspi D, ve ark. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 147-53.
13. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 312-4.
14. De Roux, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients: the effect of systemic steroids. *Respir Med* 2004; 98: 1187-94.
15. Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorensen RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993; 70: 289-94.
16. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 283-8.
17. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 106-11.
18. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, ve ark. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 1356-61.
19. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34: 952-7.
20. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34: 272-9.
21. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, ve ark. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled dose ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-400.
22. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, openlabel, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R38.
23. Kaplan SL, Mason EO JR, Wald ER, ve ark. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113: 443-9.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-7.
25. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, ve ark. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668-74.
26. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, ve ark. Protective effects of the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 860-8.
27. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, ve ark. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2555-7.
28. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, ve ark. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 913-8.
29. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, ve ark. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol* 1994; 21: 1203-6.
30. Fomin I, Caspi D, Levy V, ve ark. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 191-4.
31. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, ve ark. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006; 24: 3217-23.
32. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 608-11.
33. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, ve ark. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on

- the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 713-6.
34. Gelinck LBS, Teng YKO, Rimmelzwaan GF, et al. Poor serological responses upon influenza vaccination inpatients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1402-3.
  35. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 373-5.
  36. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 589-94.
  37. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 623-5.
  38. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(5): 350-4.
  39. Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A, ve ark. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1128-30.
  40. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, ve ark. Prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults with a live attenuated varicella-zoster virus vaccine: results of Department of Veterans Affairs cooperative study #403 the Shingles Prevention Study. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
  41. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 528-34.
  42. Gladman DD, Hussain F, Iban D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 234-9.
  43. Hata A, Asanuma H, Rinki M, ve ark. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002; 347: 26-34.
  44. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, ve ark. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1384-7.
  45. Aksu K, Keser G, Doganavsargil E. Reactive arthritis following tetanus and rabies vaccinations. *Rheumatol Int*. 2006; 27: 209-10.
  46. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity- 'Vaccinosis': a dangerous liasion? *J Autoimmun* 2000; 14: 1-10.
  47. CDC. Recommended adult immunization schedule-United States, October 2005 September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: Q1-Q4.