



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ'NDE İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ NEDENLİ HEPATİT B
REAKTİVASYON RİSKİ OLAN HASTALARDA PROFİLAKTİK
TENOFVİR ALAFENAMİD KULLANIMININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Seray TÜRE AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2022



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ'NDE İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ NEDENLİ HEPATİT B
REAKTİVASYON RİSKİ OLAN HASTALARDA PROFİLAKTİK
TENOFVİR ALAFENAMİD KULLANIMININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Seray TÜRE AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Selim GÜREL

Bursa- 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET.....	ix
İNGİLİZCE ÖZET	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2.Önleme	5
2.3. Hepatit B virüsü	6
2.4. Hepatit B virüs enfeksiyonunun doğal seyri ve patogenezi.....	7
2.5. Tanı	8
2.5.1. Akut Hepatit B	8
2.5.2 Kronik Hepatit B.....	10
2.5.3. Hepatit B serolojik göstergeler	13
2.6. Kronik Hepatit B takip.....	15
2.7. Kronik Hepatit B tedavi.....	16
2.8. Antiviral ajanlar.....	19
2.8.1. İnterferonlar	19
2.8.2. Nükleozid veya nükleotid analogları.....	19
2.9. HBV reaktivasyon.....	21
2.9.1. HBV reaktivasyon fazları	23

2.9.2. HBV reaktivasyon için risk faktörleri.....	24
2.9.3. HBV reaktivasyon önleme, tanı ve tedavi.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1.Hastalar ve incelenen parametreler	32
3.2. İstatistiksel analiz.....	33
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	44
6.KAYNAKLAR.....	50
7.TEŞEKKÜR	58
8.ÖZGEÇMİŞ.....	59

KISALTMALAR

- AASLD** : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- AFP** : Alfa-fetoprotein
- AGA** : Amerikan Gastroenteroloji Birliği
- AHB** : Akut hepatit B
- ALT** : Alanin aminotransferaz
- anti-HBs** : Hepatit B yüzey antikoru
- anti-HBc** : Hepatit B çekirdek antikoru
- anti-HBe** : Hepatit B e antikoru
- APASL** : Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği
- ASCO** : Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
- AST** : Aspartat aminotransferaz
- ccc** : Kovalent kaplı dairesel
- CTL** : Sitotoksik T lenfosit
- DM** : Diyabetes mellitus
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- EASL** : Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
- GFR** : Glomerular filtrasyon hızı
- ETV** : Entekavir

FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	: Hepatit B çekirdek antijen
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBVr	: Hepatit B virüs reaktivasyonu
HCC	: Hepatosellüler kanser
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	:Düşük dereceli lipoprotein
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
HT	:Hipertansiyon
Ig	: İmmünglobulin
IU	: İnternasyonal ünite
KAH	: Koronerarter hastalığı
kb	: Kilobaz
KHB	: Kronik hepatit B
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	: Kalp yetmezliği
LDL	:Düşük dereceli lipoprotein
mg	: Miligram
ml	: Mililitre

- NA** : Nükleozid/ nükleotid analogları
- NÜS** : Normalin üst sınırı
- rcDNA** : Gevşek sirküler deoksiribonükleikasit
- RNA** : Ribonükleikasit
- TAF** : Tenofovir alafenamid
- TDF** : Tenofovir disoproksil fumarat
- TNF** : Tümör nekrozis faktör
- USG** : Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Dünyada HBV prevalansı

Şekil-2: Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler

Şekil-3: Kronik Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler

Şekil-4: HBV reaktivasyon tipleri

Şekil-5: Kemoterapiye bağlı immünsüpresyondan sonra haftalara göre hepatit B reaktivasyonu sırasında viral yük ve ALT dinamikleri

Şekil-6: Serolojik duruma göre tedavi ve takip durumları şeması

Şekil-7: Hastaların immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre dağılımı

Şekil-8: Hastaların verilen tedavi türüne göre dağılımı

Şekil-9: Hastaların serolojik risk sınıflandırmasına göre dağılımı

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Genel popülasyonda hepatit B yüzey antijen taşıyıcılığının coğrafi prevalansı ve olası bulaşma yolları

Tablo-2: : 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar

Tablo-3: : Kronik hepatit B'nin klinik evreleri

Tablo-4: Hepatit B virüsü serolojik ve viral parametreleri

Tablo-5: HBV enfeksiyonunun dönemlerine ait virolojik ve serolojik sonuçlar

Tablo-6: Hepatosellüler kanser gelişimi ile ilişkili risk faktörleri

Tablo-7: HBV tedavi hedefleri

Tablo-8: 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ve takip endikasyonları

Tablo-9: Kılavuzlara göre kronik HBV takip önerileri

Tablo 10: İmmünsüpresif ilaç sınıfları ve buna karşılık gelen hepatit B virüsü reaktivasyon risk tahminleri

Tablo-11: Risk gruplarına göre immünsüpresif tedaviler ve hepatit serolojisi

Tablo-12: Hepatit serolojisi göre risk durumu

Tablo-13: Kılavuzlara göre immünsüpresif tedavi sırasında HBVr tarama, önleme ve takip

Tablo-14: Hastaların demografik karakteristikleri ve komorbid hastalıklara göre dağılımları

Tablo-15: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg, anti-HBs ve HBV DNA sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-16: : Laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-17: Hastaların serolojik risk gruplarına göre immünsüpresif tedavi aldıkları tanıların dağılımı

Tablo-18: Hepatit B reaktivasyon riski dağılımları

ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş bireyler immünsüpresif veya antikanser tedavileri aldıklarında HBV reaktivasyonu (HBVr) riski artmaktadır. HBV reaktivasyonu ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde kanser tedavileri, monoklonal antikor tedavisi, steroid kullanımı, biyolojik ajanlarla tedavi olan hastaların sayısı giderek artmaktadır. İmmünsüpresif tedavi öncesi hepatit taraması yapılmalı, hepatit B reaktivasyon riskine göre profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır.

Çalışmamızda Ocak 2019-Mart 2022 tarihleri arasında immünsüpresif tedavi nedeniyle profilaktik tenofovir alafenamid fumarat (TAF) kullanan 211 hastanın retrospektif incelenmesi yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası hepatit serolojisi ve laboratuvar özellikleri, altta yatan hastalıkları, immünsüpresif tedavileri, serolojik riskleri, HBV reaktivasyon risk durumları değerlendirildi.

Tanı anında 26 (%12,3) hasta HBsAg pozitif olup, 185 (%87,7) hasta ise HBsAg negatif/ anti-HBc total pozitifliği vardır. Anti-CD20 monoklonal antikorları HBV reaktivasyonu için yüksek riskli immünsüpresif ajan olup, %23,70 hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs serolojisinde ve laboratuvar özelliklerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. HBV DNA ise tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır.

Sonuç olarak; retrospektif olarak analizi yapılan 211 hastada reaktivasyon gözlenmemiştir. Bu çalışmada TAF'ın da HBVr önlemede diğer antiviraller kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda renal doz ayarı gerektirmemesi ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmaması, HBV DNA'yı baskılaması, yan etki profilinin az olması gibi sebeplerle güvenle profilaksi tedavisinde de kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: HBV, reaktivasyon, immünosüpresyon, tenofovir alafenamid fumarat.

SUMMARY

Retrospective Investigation of Prophylactic Tenofovir Alafenamide Use in Patients at Risk of Hepatitis B Reactivation Due to Immunosuppressive Therapy In Bursa Uludag University Health Practice And Research Center

The risk of HBV reactivation(HBVr) increases when HBV-infected individuals receive immunosuppressive or anticancer treatments. HBV reactivation can cause serious morbidity and mortality. The number of patients receiving antineoplastic agents, monoclonal antibodies, steroids, and biological agents is increasing. Hepatitis screening should be performed prior to immunosuppressive therapy, and prophylactic antiviral therapy should be initiated according to the risk of hepatitis B reactivation.

Our study included 211 patients on immunosuppressive treatment and receiving prophylactic tenofovir alafenamide fumarate (TAF) between January 2019 and March 2022. Patients' demographic characteristics, hepatitis serology and laboratory results before and after treatment, underlying disease, immunosuppressive treatments, serological risks, and HBV reactivation risk status were evaluated.

At the time of diagnosis, 26 (12.3%) patients tested positive for HBsAg, whereas 185 (87.7%) patients were HBsAg negative and anti-HBc total positive 23.70% of patients received anti-CD20 monoclonal antibodies, which are immunosuppressive agents with a significant risk of HBV reactivation. No statistically significant difference was found between pre-and post-treatment values in HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs serology, or laboratory results. HBV DNA decreased significantly after treatment.

No reactivation was observed in the retrospective analysis of 211 patients. In this study, TAF was shown to be as effective as other antivirals in preventing HBVr. TAF suppresses HBV DNA, has a minimal side-effect profile,

and may be used safely in prophylactic therapy in patients with renal impairment since it does not require renal dosage adjustment and has no detrimental effect on renal functions.

Keywords: HBV, reactivation, immunosuppression, tenofovir alafenamide fumarate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

HBV hepadnavirüs ailesine bağlı çift iplikli DNA virüsüdür (1). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), çekirdek antijeni (HBcAg), e antijeni (HBeAg) ve ve onlara karşı üretilen hepatit B yüzey antijeni antikoru (anti-HBs), hepatit B e antikoru (anti-HBe) ve hepatit B kor antijeni antikoru (anti-HBcIgM/IgG) olmak üzere çok sayıda serolojik belirteci vardır (2). Hepatit B virüsü dünya çağında önemli bir halk sağlığı sorunu olup, dünya nüfusunun kabaca %30'u mevcut ya da geçmiş serolojik kanıtlı HBV ile enfektedir (3).

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun klinik belirtilerinin spektrumu hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklik gösterir. Akut faz sırasında klinik belirtiler subklinik, anikterik, ikterik hepatite ve bazı durumlarda fulminan hepatite kadar değişiklik gösterebilir. Kronik faz sırasında, belirtiler asemptomatik bir taşıyıcı durumundan kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) arasında değişir (2). HBV bulaşı vertikal, horizontal, cinsel veya parenteral olabilir (4). HBV serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların hepatosit nükleosunda kovalent olarak kapalı dairesel (ccc) DNA enfekte hücrelerde kalır ve viral replikasyon için bir şablon görevi görür (5).

Daha önce HBV öyküsü olan bireyler hematolojik veya onkolojik maligniteler, organ nakli, romatizmal ve dermatolojik hastalıklar gibi sebeplerle immünsüpresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk taşımaktadırlar. Bu durum artmış transaminaz seviyesi, fulminant hepatit ve/veya ölüme kadar yol açabilmektedir (6).

Rituksimab içerene tedavilerde HBsAg(+) hastalarda HBVr oranının %33-65, HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif olanlarda %6-24 arasında olduğu bildirilmektedir. İmmünsüpresif tedavi öncesinde HBsAg ve anti-HBc IgG taranmalıdır. Testlerden biri pozitifse immünsüpresif tedavinin risk durumu, riski, tedavi süresi değerlendirilmeli ve profilaktik antiviral tedavi

başlanmalıdır. İdeal yaklaşım, immünsüpresif tedaviden önce HBV profilaksisine başlamaktır. HBV DNA'yı güçlü bir şekilde baskılayan, direnç gelişimine karşı güçlü bir genetik bariyere sahip olan ve hızlı etki gösteren entekavir veya tenofovir profilaksi için tercih edilmelidir (7,8). Biz de bu çalışmamızda immünsüpresif tedavi nedenli proflaktik oral tenofovir alafenamid antiviral tedavisi kullanan erişkin hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif incelenmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

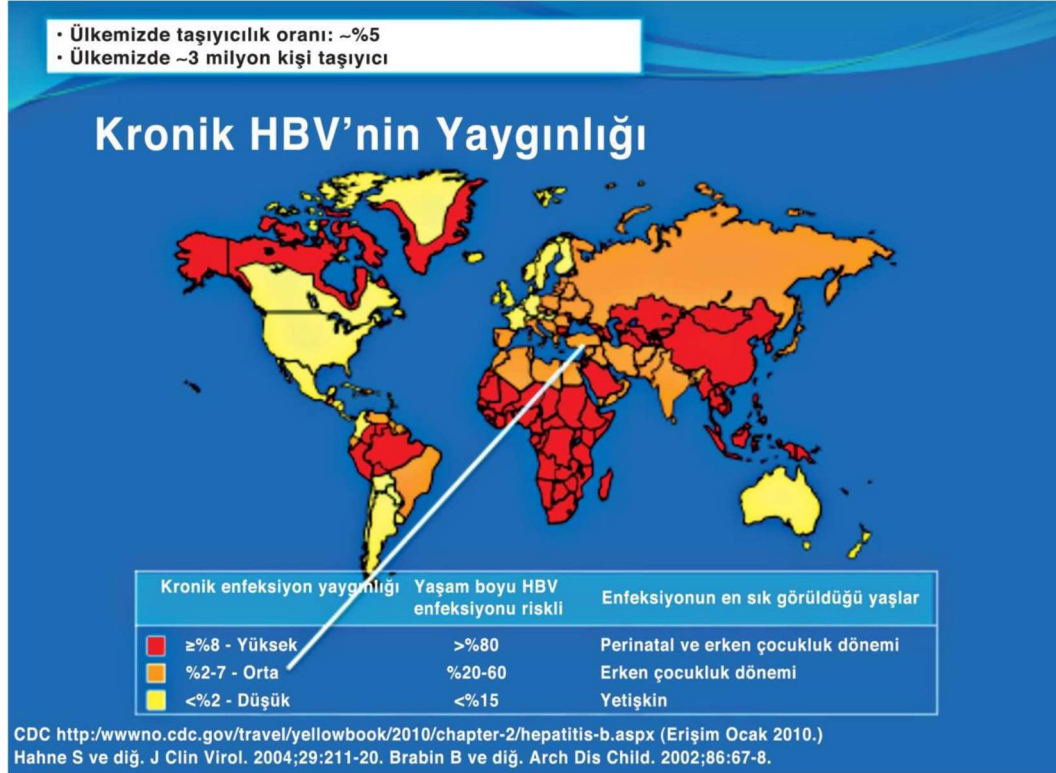
Kronik hepatit B virüsü (HBV) ile kronik hepatit C virüsü (HCV) en sık kronik hepatit sebepleridir (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5 milyar insanın HBV ile temas ettiğini, 2 milyar insanda serolojik HBV belirteçleri olduğunu tahmin ediyor. 350 milyon kişide HBV taşıyıcılığı olduğu; 65 milyon kişinin de HBV' ye bağlı kronik karaciğer hastalığından öleceği düşünülmektedir (10). Kronik HBV enfeksiyonunun (inaktif HBV taşıyıcılığı) prevalansı dünyada %5 olup; bölgeler arasında farklılık göstermektedir. 1)Düşük prevalans: hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) <%2 (Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda); 2)Orta prevalans: HBsAg %2-7 (Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ülkeleri, Japonya, Ortadoğu ve Latin Amerika); 3)yüksek prevalans: HBsAg ≥%8 (Güneydoğu Asya, Sahraaltı Afrika, Çin) (11).

Türkiye'de HBV prevalans çalışması sonuçlarına göre HBV taşıyıcılığı oranı %4, HBV ile karşılaşma oranı %30,6 olarak bulunmuştur. Türkiye'de viral hepatit üzerine yapılan bir metaanalizde, 2000 yılında morbidite oranı 6,07/100.000 olan 4115 yeni vaka/yıl ve 2011'de 3,79/100.000 morbidite oranı ile ilişkili 2835 vaka/yıl rapor etmiştir (12).

Hepatit B virüsü 8 ayrı genotip (A-H) olarak tanımlanmış olup coğrafi dağılımları farklıdır. Genotip A kuzeybatı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, genotip B ve C Asya'da ve genotip D Akdeniz havzası, orta Doğu ve Hindistan'da yaygındır (13–15).

HBV'nin bulaşma yolu öncelikle enfekte kan ve vücut sıvıları ile olan perkütan (parenteral) bulaşma; anneden yenidoğana (vertikal) bulaş, enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasa bağlı (horizontal) ve semen ve vajinal sekresyonlara bağlı cinsel yolla da olmaktadır (11).

Şekil-1'de Dünyada kronik HBV enfeksiyon yaygınlığı gösterilirken; **Tablo-1'**de hepatit B yüzey antijen taşıyıcılığının coğrafi prevalansı ve olası bulaşma yolları gösterilmiştir.



Şekil-1: Dünyada kronik HBV prevalansı

Tablo-1: Genel popülasyonda hepatit B yüzey antijen taşıyıcılığının coğrafi prevalansı ve olası bulaşma yolları (16)

Prevelas	Coğrafi Bölge	Enfeksiyon Yaşı	Olası Bulaş Yolları
Düşük (<%2)	Kuzey Amerika, Batı Avrupa	Erken yetişkinlik	Seksüel, peruktan ve diğer yollar
Orta(%2-8)	Asya, Doğu Avrupa	Çocukluk	Horizontal
Yüksek(>%8)	Doğu Asya, Afrika	Doğum, okul öncesi	Perinatal, horizontal

2.2.Önleme

HBV enfeksiyonunu önlemenin iki yolu enfekte kişileri etkin şekilde tedavi etmek ve enfeksiyona karşı bağışıklık sağlamaktır. 1981'de ilk plazma kaynaklı aşı ruhsat alırken, 1986 ve 1989'da rekombinant hepatit B aşuları ortaya çıkmıştır (17). İlk aşılama programı 1984'te Tayvan'da başlatıldı. DSÖ 1991 yılında tüm ulusal aşılama programlarına HBV aşısının eklenmesini tavsiye etmiştir (18). Hepatit B aşısı ile (doğum dozu ve artı ilave iki ek doz) aşılanmış bebeklerin %95'inden fazlasında koruyucu miktarlarda anti-HBs antikorları mevcuttur (17).

Türkiye'de 1998'de HBV aşısı ulusal aşı takvimine girmiş ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaktadır. HBV ile bebeklik ve erken çocukluk döneminde enfekte olduğunda kronikleşme %95'tir. Bu nedenle konjenital geçişi önleyebilmek adına 2010 yılında hazırlanan Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi ile tüm gebelerde HBsAg taraması zorunlu hale getirilmiştir (19).

Tüm yenidoğanlar, adolesanlar ve genç erişkinler, HBV ile temas riski yüksek olanlar aşılanmalıdır. Aşı 0,1 ve 6 aylarda veya 0,1, 2. ve 12. aylarda bebeklerde uyuluğa kas içine, erişkinlerde ise deltoid bölgeye uygulanır. Aşılama sonrası antikor düzeyi HBV ile bulaş riski olanlarda kontrol edilmeli, koruyucu antikor düzeyi olanlarda (>10 IU/ml) üzerinde ise ilave hatırlatma dozu yapılmasına gerek yoktur (20). Hepatit B aşısı ile ilgili yapılan çalışmalarda ciddi advers olaylar (Gullian-Barre sendromu, diyabetes mellitus, otoimmün bozukluklar, demyelinizan hastalıklar, astım, lösemi) ile ilgili nedensellik ilişki gösterilmemiştir. Gebelerde ve emziren kadınlarda güvenle kullanılabilir (21). **Tablo-2'**de Türkiye 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar gösterilmiştir.

Tablo-2: 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar (20)

- HBsAg pozitif kişilerin 1.derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle cinsel temasta bulununlar
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulununlar
- Kan kardeşliği, alın, dilaltı, ense kestirme ve hacamat öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olanlar
- Homoseksüeller
- Kronik ALT ve AST yüksekliği olanlar
- Diyaliz hastaları
- Gebe kadınlar
- Hapishanede bulunan ve buralarda çalışan kişiler
- Kan ve kan ürünleri alanlar
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği gereği sık temas eden meslek sahipleri
- Riskli diş tedavisi görenler
- HCV veya HIV ile enfekte olanlar
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar ve immünsüpresif biyolojik ajanlar, kemoterapi dahil) tedavi olanlar ve görmesi muhtemel kronik hastalar
- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması)
- Bakım ve huzurevinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler

HBV: Hepatit B virüsü, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni, HCV: Hepatit C virüsü, HIV: Human immunodeficiency virus

2.3. Hepatit B virüsü

HBV, Hepandaviridae ailesine ait zarflı bir virüstür. Virüsün karaciğer parankim hücreleri olan hepatositlere tropizmi vardır. HBV'nin enfeksiyöz virionu (Dane paritükülü) 42 nm çapında, küresel, çift kapuklu yapıda olup; viral DNA genomu ile kompleks haline getirilmiş hepatit B çekirdek antijeninden (HBcAg) oluşan bir iç nükleokapsidi ve onu çevreleyen lipit yapılı yüzey antijenle (HBsAg) çevrili DNA'sı vardır. Virüsün genomu yaklaşık 3,2 kilobaz (kb) çiftinden oluşan kısmet çift sarmallı dairesel DNA'dır (22). HBV'nin transkripsiyon olarak kullandığı şablon hepatosit içinde bulunan cccDNA'dır. CccDNA korunması virüsün kalıcılığı için esastır (3).

2.4. Hepatit B virüs enfeksiyonunun doğal seyri ve patogenezi

HBV enfeksiyonunun doğal seyri konakçı immün yanıt ve virüsün replikasyonu arasındaki etkileşim ile ilişkilidir. Bu nedenle çok değişken klinik spektrumlara sahiptir. Akut, fulminant veya kronik hale gelerek siroza ve HCC'ye gidebilirken, kalıcı viremiye rağmen aminotransferaz enzimlerinin ve karaciğer histolojisinin normal olduğu taşıyıcı olarak adlandırılan tabloda da kalabilir (23). HBV ile alakalı karaciğer hastalığı gelişmesinde yaş, cinsiyet, alkol, obezite ve diğer hepatit virüsleri ile enfeksiyon gibi faktörlerde yer alır (24).

HBV ile karşılaşmayı takiben 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkübasyon dönemi vardır. Bu dönemde HBV hepatosit membranında sodyum taurokolat kotransporter polipeptite bağlanarak zarından ayrılır, nükleokapsit içerisinde hücre sitoplazmasına girer. Bu nükleokapsit içerisinde bulunan gevşek sirküler DNA (rcDNA) hücre çekirdeğine girer ve cccDNA'ya dönüşür. cccDNA nükleusta transkripsiyona uğrayarak viral proteinlerin sentezinde kullanılacak pregenomik ve subgenomik RNA'lar sentezlenir ve sitoplazmaya çıkar. Sitoplazmada bulunan pregenomik RNA'lar kapsid içine alınarak reverstranskripsiyon ile negatif ve pozitif zincir DNA'lar sentezlenir ve ortaya rcDNA'lar tekrar çıkar. Nükleokapsid içerisindeki bu yapı yeniden cccDNA oluşumu için nükleusa taşınabilir veya golgi cisimciği ile paketlenerek diğer hücreleri enfekte etmek üzere dışarı çıkarlar (25,26).

HBV sitopatik bir virüs değildir, karaciğer hasarını immün mekanizmalar ile ortaya çıkarır. Sağlıklı bireylerde akut hepatit B'de (AHB) hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt "doğal immün yanıt" olup hepatosit hasarına neden olmaz. İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından "kazanılmış immün yanıt" sorumludur. HBV enfeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtıdır. AHB'de konakçı immün yanıtı iyi ve yeterliyse hastalık iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür. Vücudun verdiği şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir. Enfeksiyondan sonra iyileşen ve anti-HBs pozitif hale gelmesine rağmen bazı konakçılarda virüsün tam olarak eradike edilemeyebileceği, immün sistem tarafından baskılanmış olarak kalabileceği de gösterilmiştir (25).

2.5. Tanı

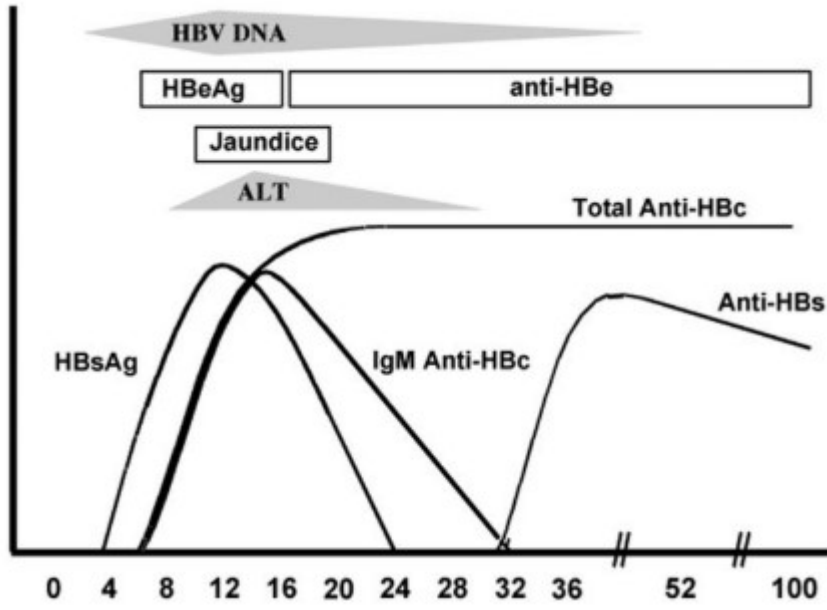
2.5.1. Akut Hepatit B

Akut hepatit B hastalarının yarısından çoğu asemptomatik, hafif semptomatik ve subklinik olarak hastalığı geçirmektedir. 1/3'ünde ise mide bulantısı, halsizlik, yorgunluk, sarılık ve az sıklıkla karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik hepatit semptom ve bulguları gelişmektedir. HBV'nin inkübasyon süresi 1-6 ay arasında değişmekte olup, ortalama 2-3 aydır. Kuluçka döneminden sonra yorgunluk, ateş, iştahsızlık, mide bulantısı gibi konstitüsyonel semptomların görüldüğü kısa bir preikterik veya prodromal dönem vardır. Prodromal dönemde HBsAg ile birlikte serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselir, HBV DNA saptanabilir. Bu dönem birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişmekte olup; ardından sarılık ve koyu renkte idrarın başladığı ikterik dönem başlar (21,27,28). İkterik dönem ortalama 1-2 hafta sürmekte olup, viral yük azalmaya başlar. Bu dönemde hastaların %50-80'inde hepatomegali, %5-15 inde splenomegali spider nevüs ve palmar eritem görülebilir ALT seviyeleri 1000-2000 arasında olması tipik olup, ALT seviyesi aspartat aminotransferaz (AST) seviyesinden daha yüksektir (23). İyileşme döneminde ise HBsAg ve HBV DNA temizlenir, sarılık düzelir fakat yapısal semptomların düzelmesi haftalar hatta ayları bulabilir Protrombin zamanı artabilir, prognoz için en güvenilir testtir. ALT düzeyinin normalleşmesi 1-4 ay içinde gerçekleşirken, 6 aydan uzun süre yüksek kalması kronik hepatite gidişi gösterebilir. Akut hepatit B tanısı HBsAg ve anti HBc IgM pozitif saptanması ile koyulabilir. Başlangıç döneminde HBV

replikasyonu, HBV DNA, HBeAg mevcuttur. Enfeksiyon iyileşme döneminde ise HBV DNA azalırken, HBeAg'nin anti-HBe serokonversiyon olur, ardından HBsAg kaybolması ve anti-HBs oluşması gerçekleşir (29). **Şekil-2'**de akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik değişimler gösterilmiştir.

Akut hepatit geçirmekte olan hastaların yaklaşık %1'inde fulminan hepatit görülebilir. Fulminan hepatitte ani başlangıçlı ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ardından oryantasyon bozukluğu, konfüzyon ve koma ortaya çıkabilir (21). Fulminan hepatitli hastalar mutlaka yoğunbakım ünitesinde takip edilmesi, karaciğer transplantasyonu yapılabilmesi için en yakın merkeze sevk edilmelidir (20).

Akut hepatit B de antiviral tedavisi önerilmemektedir, semptomatik tedavi önerilir. Hastaneye yatışlar koagülopatisi olan, derin sarılığı ve ensefalopatisi olanlarda düşünülmalıdır. Ancak fulminan hepatit B ile komplike olan hastalarda; hepatikensefalopati, bilirubin $>10,0$ mg/dl; ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) $>1,6$ den iki kriter sağlanıyorsa, 4 haftadan uzun süredir semptomatik olup ve/veya bilirubin $>10,0$ olanlarda tedavi verilebilir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olanlarda, immünsüprese kişilerde HCV veya Hepatit D virüs (HDV) ile koinfeksiyon varlığında tedavi verilmesi uygun görülmektedir. Nekroinflamasyonu artırabileceğinden dolayı interferon tedavisinden kaçınılmalıdır. Tedavide entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) monoterapi olarak kullanılabilir (29).



Şekil-2: Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler (22)

2.5.2 Kronik Hepatit B

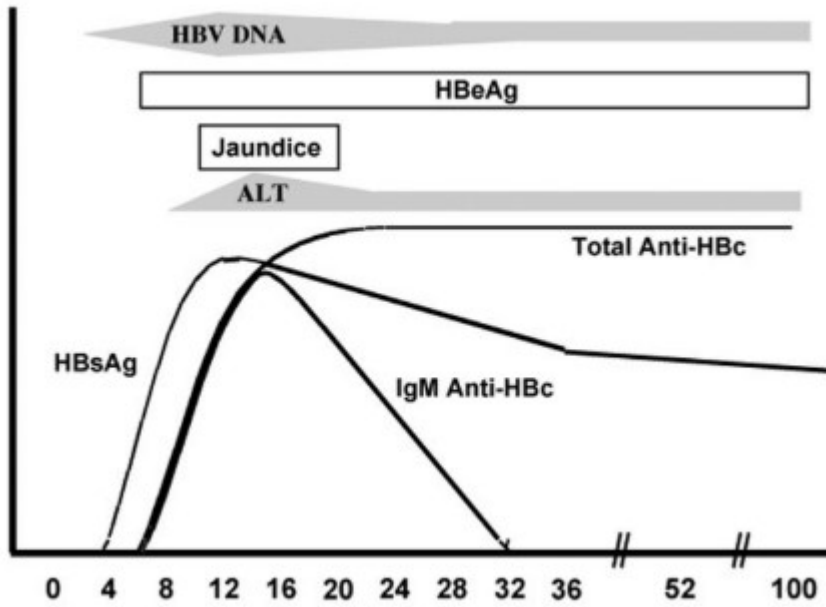
Kronik HBV teşhisi HBsAg antijeninin 6 aydan uzun süre serumda devam etmesine denir. Kronik HBV enfeksiyonunun yönetiminde birçok parametre vardır. Hastanın yaşı, ailede hepatosellüler kanser öyküsü, immünolojik yanıtı, siroz varlığı veya yokluğu, HBV genotipi ve viral yükü gibi değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır (30). Akut HBV enfeksiyonundan sonra, bebeklerde %90 yetişkinlerde ise %5-10 oranında kronik HBV gerçekleşir. Tedavi edilmeyen kronik HBV'li hastalarda %40 kadar karaciğer sirozu gelişirken, sirozlu hastaların %30'unda 10 yıllık takiplerde HCC gelişebilir (31). Hepatit B enfeksiyonu daha önce viral replikasyon ve transaminaz değerlerine göre; immün toleran faz, immün yanıt, inaktif kronik hepatit ve reaktivasyon dönemi olarak birbirini takip etme şartı olmadan 4 döneme ayrılmıştır (26). 2017 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) çıkardığı kılavuzunda kronik hepatiti HBeAg pozitifliği ve hepatit bulgularına göre beş ayrı döneme ayırmıştır. **Tablo-3**'te kronik HBV'nin klinik evreleri özetlenmiştir.

- **Evre 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (immüntoleran dönem):** Hastalar HBV enfeksiyonunu doğumda ya da yaşamın ilk yıllarında (vertikal veya horizontal) yol ile edinirse HBeAg'nin pozitif olduğu bu dönem ile başlar. HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitif, yüksek seviyelerde HBV DNA ve normal ALT değerleri mevcuttur. Karaciğerde nekroinflamasyon ve/veya fibrozis ya hiç yok ya da hiç yok denecek kadar azdır (32). Bu faz karaciğerde nekroinflamasyon olmadan HBeAg pozitif HBV olarak tanımlanabilir (32). Bebeklerde ve küçük çocuklarda anneden geçen HBeAg ve HBcAg'ine karşı T hücrelerinde yeterli sitotoksik yanıt sağlanamaması ve hepatositlerde yıkım yapamadığı düşünülmektedir (33).
- **Evre 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B (İmmün temizlenme fazı):** Bu faz sıklıkla perinatal enfeksiyonlardan sonra yaşamın 3. ve 4. dekadında görülmektedir. HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA kalıcı veya aralıklı ALT yükselmeleri ve karaciğerde nekroinflamasyon ile karakterizedir. HBeAg serokonversiyonu yıllık %8-12 arasındadır. Bu faz normal ALT seviyesi ve HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonun gerçekleşmesi ile son bulabilir. HBeAg serokonversiyonu sırasında karaciğerde immün aracılı yıkıma bağlı yüksek ALT düzeyleri ve HBV DNA artışları olur. Her alevlenme serokonversiyona neden olmazken, tekrarlaması durumunda siroz ve hepatosellüler kanser riski artar (34,35).
- **Evre 3: HBeAg negatif kronik enfeksiyon (İmmün kontrol fazı):** HBeAg negatif, ALT seviyeleri normal ve HBV DNA <2000 IU/ml altındadır. Karaciğerde minimal nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis mevcuttur. Daha önceleri inaktif taşıyıcılık olarak isimlendirilmiştir. Bu hastaların siroza ilerleme riski düşük olup, yıllık HBsAg kaybı ise %1-3 olarak değişmektedir (36).
- **Evre 4: HBeAg negatif kronik hepatit B:** Bu fazda HBeAg negatif olup anti-HBe serumda saptanır ve yüksek HBV DNA (>2000 IU/ml) seviyeleri mevcuttur. HBV DNA seviyesi HBeAg pozitif bireylerden daha düşüktür. Kalıcı ALT yüksekliği ve karaciğerde nekroinflamasyon ve

fibroz görülmektedir. Bu hastalarda genetik varyasyonlardan dolayı HBeAg serokonversiyonu gelişmesine rağmen viral replikasyon karaciğerde devam eder (30,36).

- **Evre 5: HBsAg negatif faz:** Serumda HBsAg negatif olup, anti-HBc pozitifliği ve/veya HBeAg'ye karşı antikor (anti-HBs) vardır. Bu faz okült enfeksiyon olarak da bilinmektedir. Serum ALT seviyeleri normal olup, HBV DNA tespit edilemez. Ancak karaciğerde HBV DNA (cccDNA) tespit edilebilir. HBsAg kaybından sonra siroz başlangıcı mevcut ise siroz gelişimi ve HCC riski düşük olup, HBsAg kaybından önce başlayan bir siroz var ise HCC riski mevcuttur. Bu hastalar gözetim altında kalmalı ve takip edilmelidir. İmmünsüpresyon durumunda HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir.

Şekil-3'te Kronik Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik değişimler gösterilmiştir.



Şekil-3: Kronik Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler (22)

Tablo-3: Kronik hepatit B'nin klinik evreleri (26)

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBV DNA	>10 ⁷ iu/ml	10 ⁴ -10 ⁷ iu/ml	<2000 iu/ml	>2000 iu/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Nekroinflamatuvar aktivite	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

HBeAg:Hepatit B e antijeni. HBsAg:Hepatit B yüzey antijeni. ALT:Alanin aminotransferaz HBV:Hepatit B virüsü

2.5.3. Hepatit B serolojik göstergeler

- **HBsAg:** HBsAg, virüsün yüzeyinde bulunan antijendir. HBV'ye maruziyetten 1-10 hafta sonra, klinik semptomların ortaya çıkmasından ve kandaki ALT yükselmesinden önce ortaya çıkar. Genellikle 4-6 ay sonra ortadan kaybolur. HBsAg'nin 6 aydan daha uzun sürelerde tespit edilmesi kronik enfeksiyon anlamına gelmektedir (37).
- **Anti- HBs:** HBsAg'nin kayboluşunu hepatit B yüzey antikorunun (anti-HBs) ortaya çıkması izler. Birçok hasta anti-HBs yaşam boyu devam ederken, bazı hastalarda kaybolabilir ve kanda sadece izole hepatit B çekirdek antijeni (anti –HBc) tespit edilebilir(37).
- **HBcAg:** HBcAg hepatositlerde eksprese edilen hücre için antijendir. Serumda labarotuvuar tetkikleri ile tespit edilemez (2).
- **Anti-HBc:** Anti-HBc, HBV maruziyetinin göstergesidir. HBV enfeksiyonunda HBsAg ortaya çıktıktan sonra yaklaşık 1 ay sonra anti-HBc IgM kanda ilk yükselen antikor olup 6 ay içinde kaybolur. Düşük titrede değerlerde %10-20 kronik HBV hastalarının yeniden alevlenmesinde ortaya çıkabilir. Anti-HBc IgG nötralizan bir antikor değildir, iyileşmiş akut HBV hastalarında ve kronik HBV hastalarında ömür boyu pozitif kalır. İzole anti-HBc IgG yüksekliği akut enfeksiyonun pencere döneminde ve kronik HBV hastalarında yıllar sonra gözükabilir (2).

- **HBeAg:** HBsAg ile birlikte serumda ortaya çıkar ve iyileşen hastalarda HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatif olur. Hem akut hem de kronik evrede enfektivite göstergesidir (38).
- **HBV-DNA:** HBV DNA viral replikasyonun bir belirteci olup; tedavi yanıtını değerlendirmek ve tedaviyi yönlendirmek için önemlidir. Yüksek HBV DNA ile siroz ve hepatosellüler kanser gelişimi arasında ilişki vardır. HBV DNA'nın tedavi ile baskılanamaması, terapötik direnç ile alakalı olup, daha güçlü bir ajanın kullanılması tavsiye edilir (22).

Tablo-4: Hepatit B virüsü serolojik ve viral parametreler (2)

Seroloji	Tanım/Yorum
HBsAg	HBV enfeksiyonu, akut ve kronik
HBeAg	Yüksek düzey HBV replikasyonu ve enfektivite, tedaviye yanıt
HBV DNA	HBV replikasyonu, tedaviye yanıtı değerlendirme primer marker
Anti-HBc (IgM)	Akut enfeksiyon, kronik enfeksiyonun pencere dönemi
Anti-HBc(IgG)	İyileşmiş ya da kronik enfeksiyon
Anti-HBs	İyileşmiş HBV, aşılama (titresi aşılamanın değerlendirilmesinde kullanılır)
Anti-HBe	Düşük seviyelerde HBV replikasyonu ve enfektivite, tedaviye yanıt
Anti-HBc(IgG) ve anti-HBs	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu
Anti-HBc(IgG) ve HBsAg	Kronik HBV enfeksiyonu
Anti-HBc(IgG) ve/veya anti-HBs ve HBV DNA	Latent veya okkült enfeksiyon

HBeAg:Hepatit B e antijeni. HBsAg:Hepatit B yüzey antijeni anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru HBc: Hepatit B kor antijen HBV: Hepatit B virüsü Ig: immünglobulin

Tablo-5: HBV enfeksiyonunun dönemlerine ait virolojik ve serolojik sonuçlar (20)

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (İÜ/ml)
AVH	+	+	+	-	-	-	-/+
AVH-Pencere Dönemi	-	+	+	-	-	-	-/+
Geçirilmiş enfeksiyon ve bağışıklık	-	-	-	+	+	+	-
HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu	+	-	-	+	+	-	<2000
HBeAg pozitif KHB	+	+	-	+	-	-	>2000
HBeAg negatif KHB	+	-	-	+	-/+	-	>2000
İzole anti-HBc pozitifliği+	-	-	-	+	-	-	-
							+(occult hepatit)
Aşı bağışıklığı	-	-	-	-	-	+	-

AVH: Akut viral hepatit, HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru HBc: Hepatit B kor antijen, HBV: Hepatit B virüsü

2.6. Kronik Hepatit B takip

HBV hastalarında %1-10 arasında değişen oranlarda ekstrahepatik belirtiler ortaya çıkabilir. Serum hastalığı benzeri sendrom, akut nekrozitan vaskülit (poliarteritis nodosa), membranöz glomerülo nefrit, çocukluk çağında papüler akrodermatitini (Gianotti-Crosti sendromu), esansiyel mikst kriyoglobulinemi ve aplastik anemi görülebilir. Ekstrahepatik belirtilerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks aracılı hasar olduğu düşünülmektedir (26,39).

Kronik HBV ile takipli hastalar en az 6 ayda bir fizik muayene, anamnez, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, HBsAg, HBV DNA, HBeAg ile değerlendirilmelidir. Hepatosellüler karsinom hücrelerinin 4-6 ayda bir ikiye katlanma zamanı vardır, ALT normal bile 6 ayda bir alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmelidir (31,40,41). **Tablo-6**'da HCC gelişimi ile ilişkili konak, viral ve çevresel faktörler gösterilmiştir.

Tablo-6: Hepatosellüler kanser gelişimi ile ilişkili risk faktörleri (3)

Konak Faktörleri	Viral Faktörler	Çevresel Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• 50 yaş üstü bireyler• Erkek Cinsiyet• Siroz varlığı• HCC aile öyküsü• Asya ve Afrika köken• Obezite• Diyabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none">• Hepatit B virüsünün yüksek replikasyon seviyeleri• Genotip (C> B)• Bazal Çekirdek Promotör Varyanti	<ul style="list-style-type: none">• HCV ve/veya HDV ile eş zamanlı enfeksiyon• Alkol• Aflatoksin

HCC: Hepatosellüler karsinom, HCV: Hepatit C virüsü, HDV: Hepatit D virüsü

2.7. Kronik Hepatit B tedavisi

KHB'de tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesiyle oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonları önlemek, hastanın yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini artırmaktır. Eğer HBV replikasyonu sürekli baskılanabilirse tedavinin amacına ulaşılabilir (42). Ancak KHB'de hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın kalması nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir (43). Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenезin sürmesine ve HCC gelişimine yol açabilmektedir (44). Hepatit B tedavisinde hedefler karaciğer enzimlerinin normalleşmesi, HBV replikasyonunun baskılanması ve karaciğerde olan nekroinflamatuvar aktivitenin sonlandırılmasıdır (16). **Tablo-7'de** HBV tedavi hedefleri ve amaçları özetlenmiştir.

Tablo-7: HBV tedavi hedefleri (26)

Hedefler	Amaçlar
HBV DNA baskılanması	Hastalığın ilerlemesini engellemek
HBeAg kaybı	Siroz gelişimi ve dekompanseasyonu engellemek
ALT normalizasyonu	HCC gelişim riskini azaltmak
HBsAg kaybı	Gelişmiş sirozun gerilmesini sağlamak ?
cccDNA kaybı	

HBV: Hepatit B virüsü. HBeAg: Hepatit B e antijeni. ALT: Alanin aminotransferaz HCC: Hepatosellüler kanser

Siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisi (Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)≥6 veya Fibrozu≥2) veya inzavif olmayan

(transiyent elastografi, USG) yöntemlerle koyulmuş olan ve HBeAg +/- ve saptanabilir HBV DNA'sı olan hastaları ALT düzeylerine bakılmaksızın tedavi etmek gerekir. Siroz olmayan hastalarda HBV DNA ≥ 2000 IU/ml olan ve ALT normalin üstünde olup veya ALT normal olup 30 yaş üzerinde ya da karaciğer hastalığı kuşkusu olanları karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir. **Tablo-8** ve **Tablo 9**'da kılavuzlara göre kronik HBV enfeksiyonu tedavi ve takip endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo-8: 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ve takip Endikasyonları (20)

1) Tedavinin hemen başlanması gereken olgular

- * Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalar
- * Dekompanse siroz hastaları
- * Kompanse siroz olup yüksek HBV DNA'sı olan karaciğer yetmezliği riski taşıyan hastalar
- * İmmünsüpresif tedavi planı olan HBsAg ve/veya antiHbc-IgG (+) hastalar
- * Kronik HBV nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar
- * İlerleyici karaciğer hastalığı olanlar

2) Tedavi endikasyonu olan olgular

- * İmmün aktif fazda olup ileri fibroz ya da siroz olmayan hastalar
- * 2017 EASL kılavuzuna göre HBV DNA > 20000 IU/ml ve ALT $> 2 \times \text{NÜS}$ olan hastalarda fibroz derecesi gözetilmeksizin tedavi verilebilir

3) Tedavi hemen başlanmayacak ve izlenmesi gereken olgular

- * İmmüntoleran hastalar
- * İnaktif HBV taşıyıcıları
- * İzole anti-Hbc IgG pozitifliği olanlar
- * Gizli (occult) HBV enfeksiyonu

Tablo-9: Kılavuzlara göre kronik HBV takip önerileri (26)

HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2000-20000 IU/ml	ALT>NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilir. Orta ve ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA >20000 IU/ml	ALT>1-2* NÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>50 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT>2*NÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2000-20000 IU/ml	ALT>1-2* NÜS	AASLD	Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
	ALT>2*NÜS	APASL	Tedavi
	ALT>1-2* NÜS		1-3 ayda bir takip 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
	ALT>2*NÜS	EASL	Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA >20000 IU/ml	ALT>2*NÜS	AASLD, APASL, EASL	Tedavi et Biyopsi opsiyonel

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. NÜS: Normalin üst sınırı, AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği, APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği. EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, HCC: Hepatosellüler kanser.

KHB tedavisinde onaylanmış tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil ve tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid) Hepatit B virüsünün ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre nükleozid analogları/nükleotid analogları (NA) yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç

bariyerine sahip iken, entekavir ve tenofovir ise yüksek direnç bariyerine sahiptir. KHB tedavisinde yan etkilerinin düşük olması ve HBV DNA'yı uzun süre baskılamalarından dolayı ilk tercih olarak yüksek direnç bariyerine sahip olan entekavir veya tenofovir seçilir (26).

2.8. Antiviral ajanlar

2.8.1. İnterferonlar

İnterferonlar (alfa, beta ve gama) vücutta viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi tarafından endojen üretilen sitokinler olup, hepsinin immünmodölatör etkisi vardır, fakat alfa ve beta olanların daha fazladır. HBV tedavisinde etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak cccDNA'nın ve virüsün haberci RNA'sının bozulması ve viral DNA'nın baskılanmasını sağlarken, konakçının da immünomodölatör etkisinin artırılmasını sağlar. Enfekte karaciğer hücrelerinin yanıtını artırıp viral klerensi hızlandırır. Pegile interferon alfa formülasyonları (pegile interferonalfa-2a ve alfa-2b) formları vardır, haftada 1 kez 48 hafta boyunca subkutan uygulanır. Sitopeni, depresyon, uykusuzluk, tiroid otoantikolarının indüksiyonu gibi yan etkileri vardır. Ancak yeni tedavilerle karşılaştırıldığında daha az HBsAg ve HBeAg kaybı, hepatosellüler kanser ve siroz gelişimini daha az azaltması nedeni ile tercih edilememektedir (31).

2.8.2. Nükleozid veya nükleotid analogları

Oral antiviral ajanlar olup, hepatit B virüs polimerazı ve ters transkriptaz aktivitesi üzerine hızlı ve güçlü antiviral etkileri vardır. ALT normalizasyonu ve histolojik iyileşme için güvenli ve etkilidir. Nükleozid analoglarının uzun dönem tedavide kullanılması ile ilaç direnci ortaya çıkar. HBV genotipi mutasyonları nedeni ile ortaya çıkan ilaç direncinde HBV DNA ilk yanıtta 10 kat daha fazla artar ve ALT yükselmeleri görülür. Sırasıyla lamuvidin, telbuvidin, adefovirde sık görülürken entekavir ve tenofovirde daha az görülür (45). Yüksek direnç bariyerleri, uygun güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri nedeni ile birinci basamak tedavide artık entekavir ve iki tenofovir ön ilacı (tenofovir disoproksil ve tenofovir alafenamid) bulunur (17).

- **Entekavir:** ABD'de 2005, Türkiye ise 2007 yılından beri hepatit B virüs enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. HBV replikasyonunu diğer nükleozid analoglarından farklı olarak 3 ayrı basamakta inhibe eder; aktif formu entekavir trifosfattır bu nedenle viral direnç gelişme riski düşüktür (46). Entekavir günlük kullanım dozu 0,5 mg olup, lamuvidin dirençli hastalarda ise 1 mg kullanılabilir. Yan etkileri doz bağımlı değildir; baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, öksürük, nazofarenjit gibi hafif yan etkilerdir ve ilaç kesilmesi gerektirmez (26). Dekompansé karaciğer sirozu olan hastalarda entekavir birinci basamak tedavide kullanılması önerilirken, yapılan bir çalışmada laktik asidoz artışı sıklığı gösterilmiştir (47).
- **Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) :** 2001 yılında HIV tedavi için endikasyon almıştır, 2008 yılında hem ABD'de hem Türkiye kronik hepatit B tedavisinde ruhsat almıştır ve kullanıma girmiştir (48). TDF tenefovirin fumarat tuzudur, ön ilaç olup oral alım sonrasında emilir ve hücre içinde plazma esterazları ile tenofovire çevrilir. Tenofovir intrasellüler kinazlar tarafından tenofovir difosfata dönüşür. KHB tedavisinde önerilen doz 245 mg/gün olup, düşük yan etki profiline sahiptir (48). Yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve bulantıdır. Genellikle ilaç kesilmesini gerektirmez (49). Fakat uzun süreli TDF kullanan hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma saptanan çalışmalar vardır. Tenofovirin kemik mineral dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Buna yönelik 2 ayrı sebep gösterilmiştir; (1) Tenofovirin osteoblast gen ekspresyonu ve fonksiyonlarını değiştirerek kemik ve mineral dansitesini azalttığı , (2) tenofovire bağlı gelişen proksimal tübül hasarı sonucu ortaya çıkan hipofosfateminin kemik mineralizasyonunu engellediği yönündedir (50–52). TDF karaciğer yetmezliğinde kullanılabilir, ancak dolaşımında TDF'in çoğunluğu renal yol ile atılır ve kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması yapılmalıdır (36).
- **Tenofovir alafenamid fumarat (TAF):** 2015 yılında Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yetişkinlerde HIV tedavisinde onaylandı (53). TAF 2'-

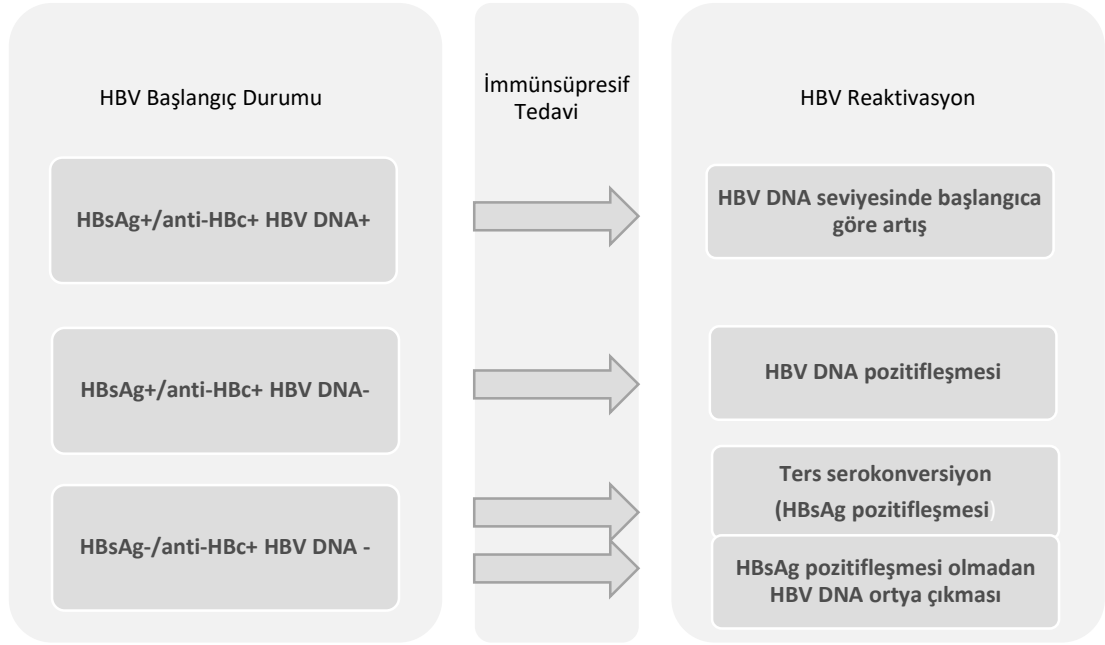
deoksiadenozin monofosfat analogu olan tenofovirin (TFV) bir fosforamidat ön ilacıdır (54). TAF pasif difüzyon ve hepatik alım taşıyıcıları organik anyon taşıyıcı polipeptit OATP 1B1 ve OATP 1B3 ile primer hepatositlere girer. TAF primer hepatositlerde esas olarak karboksil esteraz 1 tarafından hidrolizlenmesiyle TFV oluşur (55) . İntrasellüler TFV fosforillenerek aktif metaboliti olan TFV difosfata dönüşür ve HBV ters transkriptaz ile viral DNA'nın yapısına girerek replikasyonu inhibe eder. (56). TAF metabolize edilmeden hepatositlere taşınır ve böylelikle TFV'nin sistemik birikimini en aza indirilmiştir. Ekstrasellüler olarak metabolize edilen ve hepatositlere görece küçük konsantrasyonlarda taşınan tenofovir disopoksil fumaratın etki mekanizmasından farklıdır. HIV tedavisinde kombinasyon olarak, HBV tedavisinde ise tek başına 25 mg günlük doz olarak kullanılır, renal atılımı %1'dir ve renal doz ayarı gerekmez (57). TDF ile karşılaştırıldığında düşük plazma konsantrasyonlarında 5-6 kat yüksek intrasellüler konsantrasyonlara ulaşabilmekte ve yüksek doz TDF ile benzer terapötik etki oluşturabilmektedir (58). TAF günlük dozunun düşük olması ve plazma düzeylerininin daha az olması nedeni ile renal ve kemik toksisitesi gibi riskler TDF'e oranla daha azdır. Bu sebep ile 60 yaş üzerinde, kemik hastalıkları (osteoporoz, fraktür, steroid ve kemik dansitesini bozan ilaçlar) , renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (eGFR< 60 ml/dk, albuminüri 30 mg /24 saat idrar, hipofosfatemide(<2,5 mg/dl),hemodiyaliz) TDF yerine TAF kullanımı önerilmektedir (36).

2.9. HBV reaktivasyon

HBV kronik karaciğer hastalıkları ve hepatosellüler karsinomun ana nedenlerinden biridir. DSÖ'ye göre 260 milyondan fazla HBV ile enfekte ve 2 milyar insan virüse maruz kalmıştır. Kronik veya gizli HBV enfeksiyonu olan çoğu insan enfekte olduğunun farkında değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı

HBV ile enfekte edilmiş bireyler immünsüpresif veya antikanser tedavileri aldıklarında HBV reaktivasyonu riski artmaktadır. Enfeksiyonun bağışıklık kontrolü üç mekanizmaya dayanmış olup bunlar; HBV'ye özgü etkili CD4 ve CD8 hücre yanıtı, B hücreleri tarafından antikor sentezi ve doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarıdır. HBV enfeksiyonu sırasında bu mekanizmalar bağışıklık kontrolünü sağlar, ancak viral DNA ve proteinlerin sentezi için şablon görevi gören enfekte hepatositlerin çekirdeklerinde yıllarca varlığını sürdüren cccDNA'nın varlığı nedeni ile HBV'yi vücuttan tamamen elimine etmek imkansızdır (59). HBsAg ve/veya anti-HBc'si pozitif olan hastalar kemoterapi, immünsüpresif tedaviler, steroidler ve kök hücre nakli aldıklarında HBV reaktivasyonu gerçekleşebilir (60). Asemptomatik, şiddetli, hepatosellüler hasarlanma, karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir.

2013 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) toplantısında, HBV reaktivasyonu daha öncesinde sabit düzeylerde veya negatif HBV DNA'ya sahip hastalarda HBV DNA'nın bazal düzeylerine göre 2 log artış veya 100 IU/ml düzeylerinde yeniden ortaya çıkışı olarak tanımlanmıştır (61). Uluslararası rehberlerde ortak bir tanım yapılamamıştır; EASL HBV için tanı kriteri olarak HBsAg ters serokonversiyonunu (HBsAg'nin yeniden ortaya çıkışı) ve HBV DNA düzeylerinin artışını kullanırken, AASLD inaktif HBsAg taşıyıcısı olan veya düzelmiş hepatiti bulunanlarda aktif nekroenflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışını kriter olarak almıştır (30,36). **Şekil-4**'te HBV reaktivasyon tipleri gösterilmiştir.



Şekil-4: HBV reaktivasyon tipleri (61)

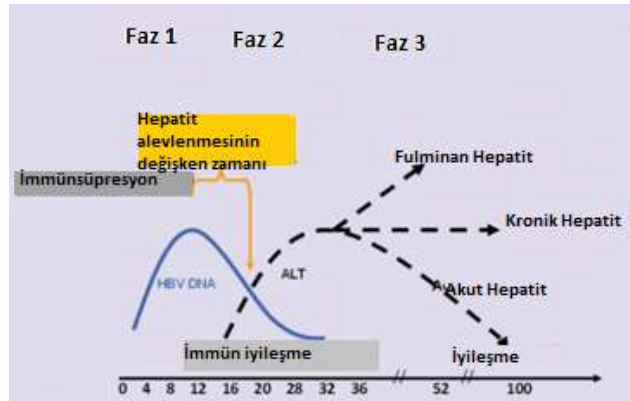
Tüm immünsüpresif tedavi alma planı olan hastalar hepatit B açısından değerlendirilmelidir (26). 2017 Türkiye Viral Hepatitler Kılavuzuna göre bu hastalarda mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG anti-HBs tetkik edilmesi, HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitif gelenlerde HBV DNA ileri tetkik olarak değerlendirilmelidir. Ancak anti-HBs'nin profilaktik tedavideki rolü tam olarak bilinmemekte ve rutin olarak bakılması önerilmemektedir (62).

2.9.1. HBV reaktivasyon fazları

HBsAg pozitifliği ve/veya anti-HBc total pozitifliği olan bireylerde kemoterapi, biyolojik ajanlar ile konakçı bağışıklığının süpresyonu gerçekleşir; sonuç olarak HBV reaktivasyonu gözlenebilir. HBV reaktivasyonunun klinik evrimi hem bağışıklık yanıtı hem de viral replikasyon arasındaki dereceden etkilenir ve üç aşamaya bölünebilir.

- Faz 1- Viral replikasyon artışı: Bu faz immünsüpresyondan sonraki ilk dönem olup viral replikasyon ile karakterizedir; klinik sessizdir. HBV yükü artar, zirveye ulaşır bu sırada ALT normal seviyededir. Anti- HBc IgM ve HBeAg saptanabilir.

- Faz 2- Hepatik hasar dönemi: İmmünsüpresyonun azalmasından veya kesilmesinde sonra 5-7 gün gecikme sonrasında ortaya çıkar. HBV DNA seviyeleri düşmeye başlarken, bu fazda daha önce baskılanmış olan hücresel bağışıklık sistemi iyileşmeye çalışır ve enfekte karaciğer hücrelerinin membranlarına saldırır ve karaciğerde sellüler hasar oluşur. ALT seviyeleri başlangıca göre 3 kat artmıştır. Halsizlik, yorgunluk, bazen sarılık semptomları ortaya çıkabilir.
- Faz 3- İyileşme dönemi: İmmünsüpresyon kesilmesinden sonra kendiliğinden iyileşme olurken, HBVr nedeni ile başlanan antiviral tedavi ile HBV DNA seviyeleri düşmeye başlar. Ancak bu fazda HBVr üç şekilde sonuçlanabilir. (1) Bağışıklığın yeniden ortaya çıkmasıyla HBV DNA seviyeleri azalır, ALT düzeyleri düşer. Nadiren anti-HBs serokonversiyonu gelişir. (2) ALT yüksek ve hepatosellüler hasar devam eder kronik hepatit ve siroz gelişebilir. (3) Fulminan karaciğer yetmezliği ve klinik belirtileri ortaya çıkar (63,64).



Şekil-5: Kemoterapiye bağlı immünsüpresyondan sonra haftalara göre hepatit B reaktivasyonu sırasında viral yük ve ALT dinamikleri (65)

2.9.2. HBV reaktivasyon için risk faktörleri

HBVr için üç ana kategoride risk faktörü vardır. Konağa bağlı faktörler, viral faktörler ve immünsüpresyonun tipi ve derecesidir (60).

2.9.2.1. Konağa bağı risk faktörleri

Erkek cinsiyette reaktivasyon oranı kadınlara göre daha yüksektir (66). Yaş da bağımsız bir risk faktörü olup , >50 yaş üstü bireylerde yaşa bağı bağıklık yaşlanması veya diğeri bir açıklamada HBsAg (-) ve anti-HBc pozitif olan hastaların 50 yaş civarında HBsAg serokleransının da gerçekleştirmiş olması risk faktörüdür (60). Hematolojik malignitesi olan hastalarda risk faktörünün daha çok olduğu gösterilmiştir (67). Özellikle lenfoma hastalarında kemik iliği ve kök hücre nakli yapılanlarda reaktivasyon riski en fazladır. Solid organ tümörleri için meme kanseri ve hepatosellüler kanserlerde artan sıklıkla HBVr vardır (65).

2.9.2.2. Viral risk faktörleri

HBsAg pozitif bireylerin HBsAg negatif/anti-HBc pozitif serolojiye sahip bireylere göre reaktivasyon riski daha fazladır. HBeAg pozitif ve/veya yüksek HBV DNA seviyeleri olan HBsAg pozitif hastalar yüksek HBVr riskine sahiptir. HBV DNA'si 10^5 kopya/ml 'den fazla olanlarda risk en fazladır (67). Anti-HBs' nin HBVr karşı koruculuğu tam olarak belli değildir, ancak tespit edilebilir düzeyde anti-HBs'si olan hastalarda daha düşük reaktivasyon olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Yüksek düzey anti-HBc ve düşük düzey anti-HBs'si olan hastalarda yüksek reaktivasyon olduğu gösterilmiştir (68). Genotip B ve genotip C'nin reaktivasyon riski genotip A'ya göre daha yüksektir (69).

2.9.2.3. İmmünsüpresif tedavi tipi

İmmünsüpresyon tipi ve yoğunluğu HBVr için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada tedavi rejiminde rituksimab ve kortikosteroid alan ve almayan lenfoma hastaları karşılaştırıldığında rituksimab ve/veya kortikosteroid alanlarda HBVr daha yüksek oranda gözlenmiştir(70). Hastalar HBVr riskine göre 3 gruba ayrılmıştır; (1) yüksek risk grubu > %10, (2) orta risk grubu > %1-10 ve (3) düşük < %1 olarak ayrılmıştır.

Anti-CD20 ve anti-CD52 ilaçlar, antrasiklin türevi ve yüksek doz steroid kullananlar yüksek risk grubunda iken, sitokin, integrin, tirozin kinaz inhibitörleri, TNF- α inhibitörleri, diğeri sitotoksik kemoterapiler orta risk grubundadır. Eklem içi steroid uygulamaları, düşük doz steroid ve geleneksel

immünsüpresif ilaçlar düşük HBVr riski içerir (70,71). **Tablo-10 ve 11**'de hepatit serolojisi ve immünsüpresif tedavilere göre yapılan risk gruplamaları gösterilmiştir.

Tablo-10: İmmünsüpresif ilaç sınıfları ve buna karşılık gelen hepatit B virüs reaktivasyon risk tahminleri (61,69)

İmmünsüpresif İlaç Sınıfı	İlaçlar	HBsAg + HBVr Riski	HBsAg - /anti-HBc + HBVr Riski	Profilaksi
B hücre inhibisyonu yapan ajanlar	Ritüksimab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20)	Yüksek (%30-60)	Yüksek (>%10)	Profilaksi
Antrasiklin grubu	Dokсорobusin Epibusin	Yüksek (%15-30)	Yüksek (>%10)	Profilaksi
TNF-α İnhibitörleri	İnfliksımab Etanercept Adalimumab	Orta (%1-10)	Orta (%1)	Profilaksi/ preemptif tedavi
Sitokin ve integrin İnhibitörleri	Abatasept (anti-CD80-86) Ustekinumab (anti-IL12-23) Natalizumab (bind α4-integrin) Vedolizumab (bind integrin α4β7)	Orta (%1-10)	Orta (%1)	Profilaksi/ preemptif tedavi
Tirozinn kinaz inhibitörleri	İmatinib Nilotinib	Orta (%1-10)	Orta (%1)	Profilaksi/ preemptif tedavi
Kortikosteroid	Yüksek doz prednison>20 mg >4 hafta	Yüksek(>%10)	Veri yok	Profilaksi/ preemptif tedavi
	Orta doz prednison<20 mg >4 hafta	Orta (%1-10)	Orta (%1-10)	Profilaksi/ preemptif tedavi
	Düşük doz prednison<1 hafta İntraartiküler steroid	Düşük(<%1) Düşük(<%1)	Düşük(<%1) Düşük(<%1)	Profilaksi önerilmiyor
Geleneksel İmmünsüpresyon	Azatiyopürin Metotreksat 6-merkaptopürin	Düşük(<%1)	Düşük(<%1)	Profilaksi önerilmiyor

TNF-α: Tümör nekrozis faktör-α HBsAg: Hepatit B yüzey antijen, anti-HBc: Hepatit B kor antikor, HBVr: Hepatit B virüs reaktivasyonu

Tablo-11: Risk gruplarına göre immünsüpresif tedaviler ve hepatit serolojisi (71)

Risk Grupları	İmmünsüpresif Tedaviler	Hastalıklar
Yüksek Risk Grubu > %10	B hücre süpresyonu yapan ajanlar (rituksimab, ofatumumab) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif :%30-60 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif :>%10 	Lenfoma/lösemi, romatoid artrit, kriyoglobulinemi, idiyoatik trombositopenik purpura
	Antrasiklin türevi ilaçlar (doksorobusin, epibusin) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif :(%15-30) 	Meme, over, rahim, akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
	Kortikosteroid ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif :>%10 (orta/yüksek doz) 	İnflamatuvar eklem hastalıkları, vaskülit, sarkoidoz, otomimmün hastalıkları
Orta Risk Grubu %1-%10	TNF-α İnhibitörleri (etanersept, adalimumab, certolizumab, infliksimab) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif :%1-10 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : >%1 	Romatoid artrit, inflamatuvar eklem hastalıkları, ankilozan spondilit
	Diğer sitokin inhibitörleri (abatesept, ustekimab, natalizumab, vedolizumab) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif :%1-10 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : >%1 	Psöriazis, inflamatuvar eklem hastalıkları
	Tirozin kinaz inhibitörleri (imantinib, nilotinib) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif :%1-10 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : >%1 	Kronik myeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümör
	Kortikosteroid ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif:%1-10 (düşük doz) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif:%1-10(orta/yüksek doz) 	İnflamatuvar eklem hastalıkları, vaskülit, sarkoidoz, otomimmün hastalıkları
	Antrasiklin türevi ilaçlar (doksorobusin, epibusin) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg negatif /anti-HBc pozitif:%1-10 	Meme, over, rahim, akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
Düşük Risk Grubu <%1	Geleneksel İmmünsüpresif ajanlar (azatiyopürin, 6-merkkaptopürin, metotreksat) <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif : <%1 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : <<%1 	İnflamatuvar eklem hastalıkları, psöriazis, sarkoidoz, otomimmün karaciğer hastalıkları, artrti
	Intraartiküler Steroid <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif : ><%1 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : <<%1 	Artrit
	Kortikosteroid ≤ 1 hafta <ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif /anti-HBc pozitif : <%1 HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : <<%1 	Astım, kontakt dermatit
	Kortikosteroid ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none"> HBsAg negatif /anti-HBc pozitif : <%1 	İnflamatuvar eklem hastalıkları, vaskülit, sarkoidoz, otomimmün hastalıkları

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni anti-HBc: Hepatit B kor antikor, TNF-α: Tümör nekrozis faktör-α

2.9.3. HBV reaktivasyon önleme, tanı ve tedavi

HBVr önlenmesi için immünoşüpresif tedaviye başlamadan HBV enfeksiyonu taraması yapılmalıdır. Hastalar HBsAg, anti-HBc, anti-HBs antikor yönünden taranmalı, HBsAg ve anti-HBc pozitifliği saptanması üzerine HBV DNA tetkik edilmelidir. HBVr açısından yüksek risk taşıyan ve özellikle B hücre tüketimi yapan tedavilerden önce mutlaka tarama yapılmalıdır. Tarama önerileri için kılavuzlarda farklı tarama önerileri mevcuttur(72). EASL kemoterapi ve immünoterapi gibi tedavi öncesinde HBsAg ve anti-HBc için taranmasını tavsiye eder (73). AASLD ve Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC), HBsAg'nin ve anti-HBc testleri, HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk altında olan kişilerde, kemoterapi veya immünoterapi başlamadan önce yapılmalıdır (74,75). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ise immünoşüpresif tedaviye aday olan veya halihazırda almakta olan kanser hastalarında HBV için rutin tarama yapmanın net yararını ve zararlarını belirlemek için yeterli kanıt bulunmadığını belirten bir klinik görüş yayınladı (76).

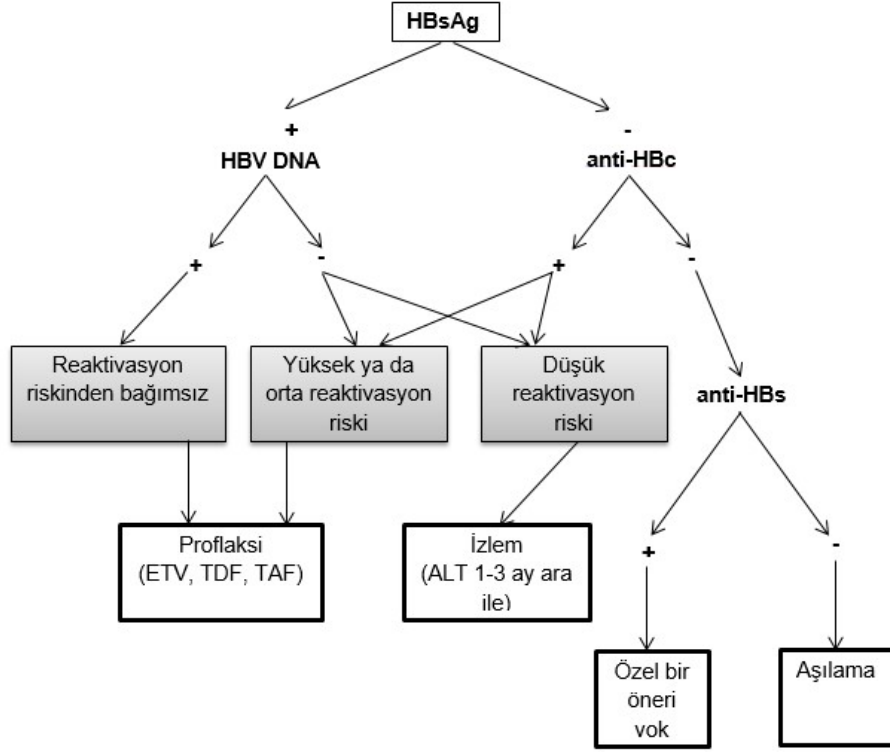
Reaktivasyon tahmini yapabilmek için öncesinde hem hepatit serolojisi hem de uygulanacak immünoşüpresif tedavi bilinmelidir. Yalnızca serolojik duruma göre risk grupları **Tablo-12'de** gösterilmiştir.

Tablo-12: Hepatit Serolojisi göre risk durumu (78)

Risk	Seroloji
Yüksek	HBsAg pozitif, HBeAg pozitif veya negatif, HBV DNA>2000 IU/ml
Orta	HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, Anti-HBs negatif
Düşük	HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, Anti-HBs pozitif

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor anti-HBc: Hepatit B kor antikor, HBV: Hepatit B virüsü, Ig: İmmünglobulin, DNA: Deoksiribonükleotid

Şekil-6'da hepatit serolojisine göre risk belirleme, tedavi ve takip durumlarının gösterilmiştir.



Şekil-6: Serolojik duruma göre tedavi ve takip durumları şeması(59)

HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs negatif olup, daha önce hepatit B virüsü ile karşılaşmamış bireyler mümkünse tedavi öncesi, mümkün değilse tedavi bitiminden sonraki 3 ay içinde 0-1-6 aylık aşı takvimi uygulanmalıdır (59). Tedavi öncesinde risk seviyesini belirlemek, hastanın proflaksi, preemtif tedavi, ya da tedavisiz izlenmesi, tedavinin süresi, tedavi sürecinde monitorizasyon konusunda yol gösterici olacaktır. Tedavi proflaktik ve preemtif olarak ikiye ayrılmakta; (1) proflaktik tedaviye immünsüpresif tedavi ile eş zamanlı veya tedavi öncesinde başlanır, (2) preemtif tedavi ise immünsüpresif tedavi sırasında ve sonrasında HBV DNA ve ALT düzeyleri yükselip, henüz karaciğer bulguları ortaya çıkmadan uygulanan tedavidir (59). 2015 yılında Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin (AGA) yayınladığı kılavuzda

düşük riskli hastalara profilaksi önerilmezken, orta ve yüksek riskliler profilaktik antiviral tedavi önerilmiştir (71).

HBV reaktivasyonunun profilaksisinde ve/veya immünsüpresyon sırasında teşhis edilen HBV alevlenmesinde yüksek potensli nükleosid veya nükleotit analogları entekavir (ETV) , tenofovir disoproksil fumarat (TDF), ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF) kullanılır. Lamuvudin, adefovir, telbivudin antiviral etkilerinin zayıf ve direnç gelişmesi nedeni ile önerilmez (77). **Tablo-13'de** kılavuzlara göre risk grupları, HBVr yönetim stratejileri, antiviral tedavi süresi, profilaksi sürecinde ve sonrasında tedavi yönetimi özetlenmiştir.

Tablo-13: Kılavuzlara göre immünsüpresif tedavi sırasında HBVr tarama, önleme ve takip (72)

Kılavuzlar	Tarama Grupları	HBVr yönetim stratejileri	Antiviral tedavi süresi	Profeksi süresince izlem	Profeksi sonrasında izlem
Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD, 2018)	Tüm hastalar	<ul style="list-style-type: none"> Kronik enfeksiyon: profeksi Anti-HBc pozitif hastalar profeksi ve preemtif tedavi anti-CD20 tedavilerinde profeksi 	İmmünsüpresif tedaviden sonra en az 6 ay (anti-CD20 tedavilerinden sonra 12 ay)	Öneri yok	HBV-DNA seviyeleri 1-3 ay arayla izlem
Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL, 2016)	Tüm hastalar	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg (+) hastalar: profeksi Anti-HBc pozitif ve HBV DNA pozitif profeksi Anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif: preemtif tedavi (Kök hücre nakilleri, anti-CD20 tedavileri) 	İmmünsüpresif tedaviden sonra en 12 ay	Anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif: ALT ve HBV DNA 1-3 ay arayla izlem	Öneri yok
Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA, 2015)	HBVr için orta ve yüksek riskli hastalar	<ul style="list-style-type: none"> Orta ve yüksek risk: Profeksi Düşük Risk: Rutin profeksi önerilmiyor 	İmmünsüpresif tedaviden sonra en az 6 ay (anti-CD20 tedavilerinden sonra 12 ay	Öneri yok	Öneri yok
Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL,2017)	Tüm hastalar	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif: Profeksi HBsAg negatif, anti-HBc pozitif yüksek risk: prolaksi HBsAg negatif, anti-HBc pozitif orta ve düşük risk: Preemtif (1-3 arayla HBsAg ve HBV DNA izlem) 	İmmünsüpresif tedaviden sonra en 12 ay (rutiksimab içeren tedavilerden sonra 18 ay)	Öneri yok	Karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA 3-6 arayla izlem
Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO,2020)	Tüm kanser hastaları	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg pozitif: Profeksi HBsAg negatif, anti-HBc pozitif yüksek risk: prolaksi HBsAg negatif, anti-HBc pozitif orta ve düşük risk: Preemtif (3 arayla HBsAg ve HBV DNA izlem) 	Antikanser tedavisinden sonra en 12 ay	ALT ve HBV DNA 6 ay arayla izlem	HBsAg(+) ve HBsAg negatif, anti-HBc negatif yüksek riskli hastalarda antiviral tedavi sonrasında 3 ay takip

AASLD: Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği, APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği, AGA: Amerikan Gastroenteroloji Birliği, EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor anti-HBc: Hepatit B kor antikor, HBV: Hepatit B virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit, HBV-R: Hepatit B virüs reaktivasyonu ALT: Alanin aminotransferaz

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.03.2022 tarih ve 2022-7/37 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için 01.01.2019 ve 31.05.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takipli olan immünsüpresif tedavi nedenli proflaktik tenofovir alafenamid kullanan 219 hasta dosyası geriye dönük olarak incelenmiş ve en az 6 ay boyunca proflaksi tedavisi alan 211 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 8 hasta kontrol verisinin yetersiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

3.1.Hastalar ve incelenen parametreler

Bu retrospektif çalışmada; hastaların gastroenteroloji yeniden değerlendirme notları, epikrizleri ve poliklinik izlem notları Miamed Elektronik Kayıt Sistemi'nden elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 211 hastanın demografik özellikleri (tedaviye başlama yaşı, cinsiyet), tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri (HBsAg, anti HBc total, anti-HBs, HBV DNA, üre, kreatinin, tGFR, ast, alt, total bilirubin, direkt bilirubin, protrombin zamanı, albümin, fosfor, trombosit sayısı, proteinüri, total kolesterol, trigliserit, LDL-K, HDL-K), ek hastalık varlığı, hastaların immünsüpresif tanı ve tedavileri, serolojik riskleri, HBVr risk durumları, ilaç yan etkileri, tedavi devam etme durumları değerlendirildi.

Hepatit serolojisi; risk durumuna göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak tanımlandı. HBsAg pozitif / negatif HBV DNA ise >2000 IU/ml yüksek riskli, HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif ve anti-HBs negatif olan hastalar orta

riskli ve HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs pozitif serolojiye sahip hastalar ise düşük riskli olarak belirlendi(78).

İmmünsüpresif tedavi aldıkları tanılar; solid organ tümörleri, hematolojik maligniteler, solid organ nakilleri, kemik iliği nakli, romatolojik hastalıklar, dermatolojik hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), nörolojik hastalıklar ve nefrotik sendrom olarak kategorize edildi.

İmmünsüpresif tedaviler; ritüksimablı kemoterapi rejimleri, sitotoksik kemoterapiler, biyolojik tedaviler (etanersept, adalimumab, golimumab, certolizumab, infliksimab, tosilizumab abatesept, ustekinumumab, sekinumumab), steroid tedavisi, MTOR inhibitörleri ve steroid kombinasyonu, CD20 inhibitörleri (rituksimab, okrelizumab, ofutumumab) olarak gruplandı.

Hepatit B virüsü reaktivasyon riski **Tablo-11** 'de gösterildiği gibi hepatit serolojisi ve tedavi rejimlerine göre düşük, orta, yüksek riskli olarak belirlendi. HBV reaktivasyonu; immünsüpresif tedavi sebebiyle ters serokonversiyon (HBsAg negatif / anti-HBc pozitif olup HBsAg pozitifleşmesi) , başlangıç HBV DNA'nın negatif iken saptanabilir HBV DNA'nın ortaya çıkması, başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda HBV DNA'nın $>2 \log_{10}$ IU/ml artışı olarak tanımlandı (61).

3.2. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı istatistik olarak raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerinin zamana bağlı olarak karşılaştırılması amacıyla ilgili ölçümlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda eşleştirilmiş örneklem için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda

ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin zamana bağlı olarak gerçekleşen karşılaştırmaları McNemar Bowker testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik karakteristikler ve komorbid hastalıklara göre dağılımı **Tablo-14'** de verilmiştir.

Tablo-14: Hastaların demografik karakteristikleri ve komorbid hastalıklara göre dağılımları

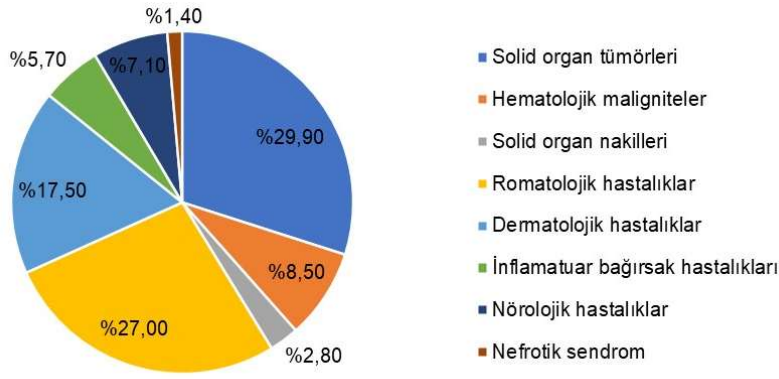
n=211	
Yaş (yıl)	55,54 ± 11,85
Cinsiyet	
• Kadın	93(%44,10)
• Erkek	118(%55,90)
Komorbid Hastalık	107(%50,70)
• HT	65(%30,80)
• DM	31(%14,70)
• Hiperlipidemi	19(%9)
• KY & KAH	15(%7,10)
• KRY	7(%3,30)
• Astım & KOAH	5(%2,40)
• Diğer Komorbidite	17(%8,10)

Veriler ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak raporlanmıştır. HT:Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KY: Kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 55,54 ± 11,85 yıl idi. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %44,10'u (n=93) kadın, %55,90'ı (n=118) ise erkekti. Hastaların %50,70'inde (n=107) komorbid hastalık mevcuttu. Hipertansiyon %30,80 (n=65) ile çalışmaya dahil edilen hastalar arasında en sık gözlenen komorbid hastalıktı. Diyabetes mellitusu görülen hasta oranı %14,70 (n=31), hiperlipidemi görülen hasta oranı %9 (n=19), kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı görülen hasta oranı %7,10 (n=15), kronik renal yetmezlik görülen hasta oranı %3,30 (n=7), astım & KOAH görülen hasta oranı %2,40 (n=5) ve bu hastalıklar dışında farklı bir komorbid hastalığı bulunana hasta oranı ise %8,10 (n=17) idi.

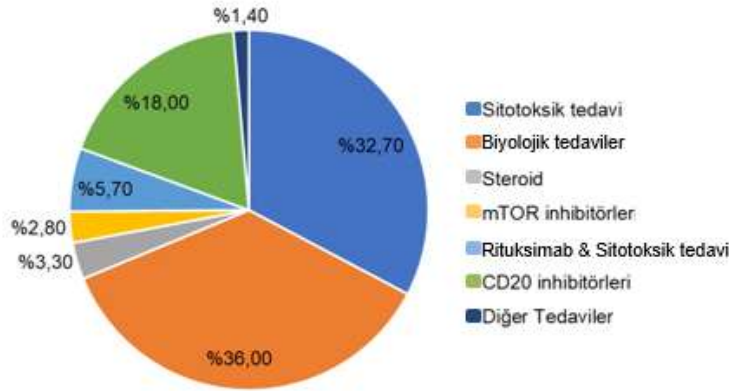
Çalışmaya dahil edilen hastalar immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre incelendiğinde sırasıyla %29,90'ının (n=63) solid organ tümörü,

%27'sinin (n=57) romatolojik hastalık, %17,50'sinin (n=37) dermatolojik hastalık, %8,50'sinin (n=18) hematolojik malignite, %7,10'unun (n=15) nörolojik hastalık, %5,70'inin (n=12) inflamatuvar bağırsak hastalığı, %2,80'inin (n=6) solid organ nakli ve %1,40'ının (n=3) ise nefrotik sendrom tanısı aldığı saptanmıştır. Hastaların immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre dağılımı **Şekil-7'** de verilmiştir.



Şekil-7: Hastaların immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilen tedavilerin dağılımı incelendiğinde sırasıyla, incelendiğinde %36'sına (n=76) biyolojik tedaviler, %32,70'ine (n=69) sitotoksik tedavi, %18'ine (n=38) CD20 inhibitörleri (rituksimab ve okrelizumab), %5,70'ine (n=12) rituksimab & sitotoksik tedavi, %3,3'üne (n=7) steroid, %2,80'ine (n=6) mTOR inhibitörleri & steroid ve %1,40'ına (n=3) farklı bir tedavi uygulandığı belirlenmiştir. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı **Şekil-8'de** verilmiştir.



Şekil-8: Hastaların verilen tedavi türüne göre dağılımı

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg, anti-HBs ve HBV DNA sonuçlarının karşılaştırılmasına ait bulgular **Tablo-15'** de verilmiştir.

Tablo-15: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg, anti-HBs ve HBV DNA sonuçlarının karşılaştırılması

Tedavi Öncesi			
Tedavi Sonrası	HBsAg (n=210)	Pozitif	Negatif
	• Pozitif	26(%12,40)	0
	• Negatif	5(%2,40)	179(%85,20)
	p-değeri		0,063 ^a
	Anti-HBs (n=159)	Pozitif	Negatif
	• Pozitif	105(%66)	5(%3,10)
	• Negatif	9(%5,70)	40(%25,20)
	p-değeri		0,424 ^a
	HBV DNA (n=149)	Pozitif	Negatif
	• Pozitif	5(%3,40)	0
• Negatif	24(%16,10)	120(%80,50)	
p-değeri		<0,001^a	

Veriler n(%) olarak raporlanmıştır.
a: McNemar Testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1 tanesinin tedavi öncesi HbsAg ölçümü bilinmemekte idi. HbsAg sonuçlarının tedavi ve öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına yönelik analiz n=210 hasta üzerinden

gerçekleştirilmiş olup hastaların %12,40'ının (n=26) tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında HBsAg sonuçlarının pozitif olduğu, tedavi öncesi sonucu negatif olup tedavi sonrasında pozitif dönen hasta bulunmadığı, tedavi öncesinde HBsAg sonucu pozitif olup tedavi sonrasında negatife dönen 5 (%2,40) hasta olduğu ve HBsAg sonucu tedavi öncesinde negatif olup tedavi sonrasında da negatif olarak saptanan hasta oranının ise %85,20 (n=179) olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg sonuçlarının farklılık göstermediği saptandı (p=0,063).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 13 tanesinin tedavi öncesi, 26 tanesinin tedavi sonrası 3 hastanın ise her iki döneme ait anti-HBs ölçümleri bilinmemekte idi. Anti-HBs sonuçlarının tedavi ve öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına yönelik analiz n=159 hasta üzerinden gerçekleştirilmiş olup hastaların %66'ının (n=105) tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında anti-HBs sonuçlarının pozitif olduğu, tedavi öncesi sonucu negatif olup tedavi sonrasında pozitif dönen 5 (%3,10) hasta olduğu, tedavi öncesinde anti-HBs sonucu pozitif olup tedavi sonrasında negatife dönen 9 (%5,70) hasta olduğu ve anti-HBs sonucu tedavi öncesinde negatif olup tedavi sonrasında da negatif olarak saptanan hasta oranının ise %25,20 (n=40) olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti-HBs sonuçlarının farklılık göstermediği saptandı (p=0,424).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 7 tanesinin tedavi öncesi, 45 tanesinin tedavi sonrası, 10 hastanın ise her iki döneme ait HBV-DNA ölçümleri bilinmemekte idi. HBV-DNA sonuçlarının tedavi ve öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına yönelik analiz n=149 hasta üzerinden gerçekleştirilmiş olup hastaların %3,4'ünün (n=5) tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında HBV-DNA sonuçlarının pozitif olduğu, tedavi öncesi sonucu negatif olup tedavi sonrasında pozitif dönen hasta olmadığı, tedavi öncesinde HBV-DNA sonucu pozitif olup tedavi sonrasında negatife dönen 24 (%16,10) hasta olduğu ve HBV-DNA sonucu tedavi öncesinde negatif olup tedavi sonrasında da negatif olarak saptanan hasta oranının ise %80,50 (n=120) olduğu

saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBV-DNA sonuçlarının farklılık gösterdiği saptandı (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi döneme ait anti-HBc total ölçümüne karşılık gelen medyan düzeyi 6,28 (minimum = 0,18 – maksimum =17) ve tedavi sonrası anti-HBc düzeyi ise 5,88 (minimum = 0 – maksimum =10,80) olarak saptanmış olup, tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti-HBc düzeyleri arasında farklılık olmadığı belirlendi (p=0,534). Hastaların tamamının tedavi öncesi anti-HBc total sonucu pozitif idi. Tedavi sonrası sonuçları incelendiğinde ise hastaların %94,60 ının (n=175) sonuçlarının pozitif olarak kaldığı ve 10 hastanın ise (%5,40) sonucunun negatife döndüğü belirlendi.

Laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası döneme ait karşılaştırmalarına ait bulgular **Tablo-16'** da verilmiştir.

Tablo-16 incelendiğinde, tabloda yer verilen laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde elde edilen değerlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Tablo-16: Laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Üre mg/dl (n=208)	
• Tedavi Öncesi	31,60(12,40:169)
• Tedavi Sonrası	32(9:116)
• p- değeri	0,642 ^a
Kreatinin mg/dl (n=209)	
• Tedavi Öncesi	0,81(0,46:9,56)
• Tedavi Sonrası	0,80(0,45:8,91)
• p- değeri	0,767 ^a
Fosfor mg/dl (n=76)	
• Tedavi Öncesi	3,15(2:5,70)
• Tedavi Sonrası	3,25(1,30:7)
• p- değeri	0,437 ^a
GFR ml/dk/1.73m² (n=209)	
• Tedavi Öncesi	97(6:125)
• Tedavi Sonrası	96(6:127)
• p- değeri	0,426 ^a
Platelet 10³ (n=207)	
• Tedavi Öncesi (10 ³)	231(69,10:525)
• Tedavi Sonrası (10 ³)	233,80(46,20:547,90)
• p- değeri	>0,999 ^a

AST U/L (n=210)	
• Tedavi Öncesi	19(3:413)
• Tedavi Sonrası	20(10:279)
• p- değeri	0,156 ^a
ALT U/L (n=210)	
• Tedavi Öncesi	19(6:776)
• Tedavi Sonrası	19(6:246)
• p- değeri	0,499 ^a
Total bilirubin mg/dl (n=142)	
• Tedavi Öncesi	0,48(0,15:54)
• Tedavi Sonrası	0,47(0,16:7,59)
• p- değeri	0,841 ^a
Direkt bilirubin mg/dl (n=141)	
• Tedavi Öncesi	0,24(0,04:7,54)
• Tedavi Sonrası	0,21(0,09:5,80)
• p- değeri	0,934 ^a
Albumin (n=164) g/L	
• Tedavi Öncesi	4,30(2,50:5,10)
• Tedavi Sonrası	4,30(0,16:5,40)
• p- değeri	0,319 ^a
Total kolesterol mg/l (n=58)	
• Tedavi Öncesi	193,50(113:331)
• Tedavi Sonrası	197,50(89:339)
• p- değeri	0,809 ^a
LDL mg/dl (n=58)	
• Tedavi Öncesi	116,29±36,75
• Tedavi Sonrası	115,34±40,37
• p- değeri	0,852 ^b
HDL mg/dl (n=61)	
• Tedavi Öncesi	48(25:141)
• Tedavi Sonrası	47(19:184)
• p- değeri	0,081 ^a
Trigliserit mg/dl (n=59)	
• Tedavi Öncesi	120(46:676)
• Tedavi Sonrası	125(57:356)
• p- değeri	0,714 ^a
INR (n=92)	
• Tedavi Öncesi	0,91(0,76:3,80)
• Tedavi Sonrası	0,93(0,79:1,90)
• p- değeri	0,893 ^a

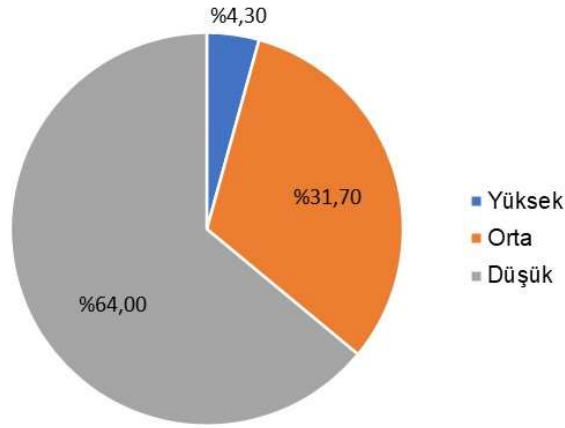
Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

a: Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein AST: aspartat aminotransferaz ALT: alanin aminotransferaz GFR: glomerül filtrasyon hızı, INR: uluslararası düzeltme oranı

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 166 hastanın proteinürisi analiz edilmiş; anlamlı farklılık (0,893) bulunmamıştır.

Hastaların serolojik risk sınıflandırmasına göre dağılımı **Şekil-9'** da verilmiştir.



Şekil-9: Hastaların serolojik risk sınıflandırmasına göre dağılımı

Hastaların serolojik risk sınıflandırmasına göre dağılımları incelendiğinde %4,30'unun (n=9) yüksek risk grubunda, %31,80'inin (n=67) orta düzeyde risk grubunda ve %64'ünün (n=135) ise düşük risk grubunda olduğu görülmektedir.

Serolojik risk grubundaki hastaların immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre dağılımı ise **Tablo-17'** de verilmiştir.

Yüksek risk grubunda olan 9 hasta içerisinde 2 tanesi solid organ tümörü, 3 tanesi hematolojik malignite, 3 tanesi romatolojik hastalık ve 1 tanesi de dermatolojik hastalık tanısı almıştı.

Orta düzey risk grubundaki hastaların tanı dağılımı incelendiğinde ise %32,80'inin (n=22) solid organ tümörü, %7,50'sinin (n=5) hematolojik malignite, %4,50'sinin (n=3) solid organ nakli, %20,90'ının (n=14) romatolojik hastalık, %11,90'ının (n=8) dermatolojik hastalık, %11,90'ının (n=8) inflamatuvar bağırsak hastalığı, %7,50'sinin (n=5) nörolojik hastalık ve %3'ünün (n=2) nefrotik sendrom tanısı aldığı belirlenmiştir.

Tablo-17: Hastaların serolojik risk gruplarına göre immünsüpresif tedavi aldıkları tanılarının dağılımı

	Serolojik Risk Grubu		
	Yüksek (n=9)	Orta (n=67)	Düşük (n=135)
• Solid organ tümörleri	2(%22,20)	22(%32,80)	39(%28,90)
• Hematolojik maligniteler	3(%33,30)	5(%7,50)	10(%7,40)
• Solid organ nakilleri	0	3(%4,50)	3(%2,20)
• Romatolojik hastalıklar	3(%33,30)	14(%20,90)	40(%29,60)
• Dermatolojik hastalıklar	1(%11,10)	8(%11,90)	28(%20,70)
• İnflamatuar bağırsak hastalıkları	0	8(%11,90)	4(%3)
• Nörolojik hastalıklar	0	5(%7,50)	10(%7,40)
• Nefrotik sendrom	0	2(%3)	1(%0,70)

Veriler n% olarak verilmiştir

Düşük düzey risk grubundaki hastaların tanı dağılımı incelendiğinde ise %28,90'ının (n=39) solid organ tümörü, %7,40'ının (n=10) hematolojik malignite, %2,20'sinin (n=3) solid organ nakli, %29,60'ının (n=40) romatolojik hastalık, %20,70'inin (n=28) dermatolojik hastalık, %3'ünün (n=4) inflamatuvar bağırsak hastalığı, %7,40'ının (n=10) nörolojik hastalık ve %0,70'inin (n=1) nefrotik sendrom tanısı aldığı belirlenmiştir.

Tablo-18: Hepatit B reaktivasyon riski dağılımları

HBV reaktivasyon risk grubu		
Yüksek >%10	Orta %1-10	Düşük <%1
48(%22,20)	162(%76,80)	1(%0,50)

Veriler n% olarak verilmiştir

HBV reaktivasyon risklerine göre incelendiğinde %22,70'inin (n=48) yüksek risk grubunda, %76,80'inin (n=162) orta düzeyde risk grubunda ve 1 (%0,50) hastanın ise düşük risk grubunda olduğu saptandı. Düşük riskli hastanın romatolojik hastalık nedeni ile tedavisinde metotreksat ve düşük dozda steroid kombinasyonu kullanıldığı için başlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda (n=211) hiçbir risk grubunda reaktivasyon saptanmamış olup, hastaların kontrollerinde %77,70'lik (n=167) bölümünün ise ilaca devam ettiği ve geriye kalan %22,30'unun (n=44) ilacının kesildiği saptandı. İlacın kesildiği hastaların; 23'ü eksitus nedeni ile, 7 hastanın

immünsüpresif tedavi sonrasındaki alması gereken proflaksi süresi bittiği için tedavisi kesilmiştir. 10 hastanın kontrol verilerde anti-HBc IgG negatifliği gelişmiş, yakın poliklinik takibi önerilerek proflaksisi kesilmiştir. Sadece 1 hasta başağrısı şikayeti ile başvurmuş, ilaç yan etkisi düşünülmüş, tedavi değişikliği yapılmıştır. 3 hastanın ise poliklinikte başka bir antiviral ajanla proflaksi tedavisine devam ettiği görülmüştür.

5.TARTIŞMA

HBV, dünyada ve ülkemizde yaygın görülen kronik bir enfeksiyondur. Virüs bulaşını engelleyen güvenli aşılar ve tedavisinde kullanılan etkili antiviral ilaçlar mevcuttur. Aynı zamanda akut hepatit enfeksiyonu virüsün doğal bağışıklığı ile de sonlanabilir. Antiviral tedavi sonrasında ve/veya doğal bağışıklık sonrasında hepatosit nükleositinde cccDNA varlığını sürdürmeye devam eder, uygun koşullar olduğunda reaktivasyon oluşabilir. Dünya nüfusunun yaşlanması, artan kanserler ve immüsupresif tedavi çeşitliliğinin artması nedeni ile daha önce HBV ile karşılaşmış hastalarda hepatit B reaktivasyon riski artmaktadır.

Çalışmamızda sıklıkla solid organ tümörleri, romatolojik ve dermatolojik hastalıklar, daha az sıklıkla hematolojik maligniteler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nörolojik hastalıklar, nefrotik sendrom sebebi ile immüsupresif tedavi altında HBVr riski olan hastalarda başlanan proflaktik tenofovir alafenamid antiviral tedavisinin retrospektif analizini yapmayı amaçladık. Hastaların tedaviye uyumunu, reaktivasyon gelişimini, yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametrelerini, immüsupresif tedavilerini, hepatit serolojilerini inceledik. 2019-2022 yılları arasında gastroenteroloji polikliniğe yönlendirilen en az 6 ay antiviral tedaviye devam eden daha önce belirtilen reaktivasyon kriterlerine göre 211 hastada reaktivasyon gözlenmedi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı $55,54 \pm 11,85$ yıl idi. 2017 yılında yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olup kök hücre nakli sonrasında takip edilen hastalarda hepatit B reaktivasyon riski yüksek bulunmuştur (79). Şenol Akar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada ise immüsupresif tedavi nedenli tenofovir alafenamid proflaksisi alan hastaların yaş ortalaması $67,9 \pm 22$ olup reaktivasyon gözlenmemiştir (8). Yeo ve arkadaşlarının sitotoksik kemoterapi alan kanser hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada ise erkek cinsiyetin

HBVr açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %44,10'u (n=93) kadın, %55,90'ı (n=118) ise erkekti.

Yapılan çalışmalarda altta yatan hastalık ve immünsüpresif tedavi ile HBVr arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar immünsüpresif tedavi aldıkları tanılara göre incelendiğimizde sırasıyla %29,90'ının (n=63) solid organ tümörü, %27'sinin (n=57) romatolojik hastalık, %17,50'sinin (n=37) dermatolojik hastalık, %8,50'sinin (n=18) hematolojik malignite, %7,10'unun (n=15) nörolojik hastalık, %5,70'inin (n=12) inflamatuvar bağırsak hastalığı, %2,80'inin (n=6) solid organ nakli ve %1,40'ının (n=3) ise nefrotik sendrom tanısı aldığı saptanmıştır. Şenol Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %69.6 (n=103)' sı hematolojik malignite veya hastalıklar, %20.3'ü (n=30) solid organ tümörü, %10.1'i (n=15) inflamatuvar veya romatolojik bir hastalık nedeniyle immünsüpresif tedavi almaktadır (8).

2018 yılında yayınlanan bir çalışmada altta yatan hemotolojik hastalığı olanlarda %10,6 olmayanlarda ise %3,6 HBVr gözlenmiştir. Rituksimab içeren immünsüpresif tedavilerin daha riskli olduğu gösterilmiştir (80). Yapılan bir metanalizde lenfoma hastalarının HBV reaktivasyonu için önemli bir risk taşıdığı, farklı çalışmalarla kıyaslandığında %0-41,5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada lenfoma hastalarında HBsAg den bağımsız olarak HBV reaktivasyon oranı 1312 hastada 121 kişi yani %9 olarak bildirilmiştir (81). Meme kanserli hastalarda da hepatit B reaktivasyon riskinin %15 olarak bildirilmiştir (82). Japonya'da ülke çapında retrospektif olarak yapılan çalışmada olog kök hücre naklinin HBVr için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. 2-5 yıl takip edilen hastalarda kümülatif HBVr %16-30,6 olarak bildirilmiştir (83). Romatizmal hastalıklar nedeni ile hastalık modifiye edici ilaç kullanan veya anti-TNF- α tedavisi alan hastalar incelendiğinde yüksek riskli HBsAg+ hastalarda HBVr %12,3 bulunmuştur (84). İnflamatuvar bağırsak hastalıklar ve diğer otoimmün hastalıklar için anti-TNF α ajanları ile tedavi edilen HBsAg pozitif taşıyıcılarda HBVr %39 ve HBsAg- / anti-HBc pozitif hastalarda %5 oranında HBVr oranı bildirmiştir. Ayrıca, diğer anti-TNF

α ajanlarına kıyasla reaktivasyon yüzdesinin antiviral profilaksi alanlarda daha düşük ve infliksimab ile tedavi edilenlerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (85). İtalya'da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 5096 kişinin değerlendirildiği infliksimab ve azatiyopürin tedavisi alan 6 HBsAg pozitif hastanın sadece birinde reaktivasyon gözlenmiştir (86). Loras ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı olan farklı immünsüpresif tedavi rejimleri uygulanan 162 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada HBsAg pozitif hastaların 9'unda (%36) HBVr saptanmıştır. Bu çalışmada eş zamanlı ikiden fazla immünsüpresif tedavi uygulanmasının tekli rejimlere kıyasla HBVr arttırdığı gözlenmiştir (87).

Hastalara verilen immünsüpresif tedaviler ve reaktivasyon arasında ilişki olduğunu bilmekteyiz. Çalışmamızda immünsüpresif tedavilerin dağılımı incelendiğinde sırasıyla, incelendiğinde %36'sına (n=76) biyolojik tedaviler, %32,70'ine (n=69) sitotoksik tedavi, %18'ine (n=38) CD20 inhibitörleri (rituksimab ve okrelizumab), %5,70'ine (n=12) rituksimab & sitotoksik tedavi, %3,3'üne (n=7) steroid, %2,80'ine (n=6) mTOR inhibitörleri & steroid ve %1,40'ına (n=3) farklı bir tedavi uygulandığı belirlenmiştir. Sitotoksik tedaviler içinde doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklinler yüksek HBVr riskine sahiptir. Kortikosteroid kullanımı ile HBVr arasında doz ve zamana bağlı ilişki vardır. 4 haftadan uzun süre yüksek doz (>20 mg/gün) kortikosteroid tedavisi alanlarda HBVr riski daha fazladır (88). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı 50 HBsAg (+) lenfoma hastası üzerinde randomize bir çalışma gerçekleştirdi ve kortikosteroid tedavisi alan veya olmayan aynı kemoterapötik rejim geçiren hastalarda HBVr hızı karşılaştırıldı. Sonuç olarak 9 ayda HBV-R'nin kümülatif insidansının kortikosteroid tedavi grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (89).

Ritüksimab, antikora bağlı hücrel sitotoksisite ile B hücresi lizisini indükleyebilen, B-hücresi lenfoma hücrelerinin apoptozuna neden olabilen kimerik bir anti-CD20 monoklonal anti-gövdedir. Şu anda yaygın büyük B hücreli lenfoma için standart kemoterapi protokolü olarak R-CHOP (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon) kullanılmaktadır. HBV

reaktivasyonunun rituksimab kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İmmünoşüpresif veya sitotoksik kemoterapi alan HBsAg-pozitif hastaların önemli bir olasılığı olduğu iyi kabul edilmektedir (81). İmmünoşüpresif tedavi türleri Yazaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar, anti-CD 20 ajanlar ve immünoterapi olarak sınıflandırılmıştır. Anti-CD20 ajan kullanımı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde reaktivasyon risk artışı saptanmıştır (90). Çalışmamızdaki hastaların %18'i CD20 inhibitörleri ile %5,70 rituksimab ve sitotoksik kombine tedavisi olmakta olup; %23,70 hasta immünoşüpresif tedavi açısından yüksek risklidir ve reaktivasyon saptanmamıştır.

HBsAg'nin HBV reaktivasyon için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kılavuzlar immünoşüpresif tedavi öncesinde HBsAg taraması önermekte ve HBsAg pozitif olarak sonuçlanan hastalara profilaktik tedavi önerilmektedir(8) . Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg sonuçlarının farklılık göstermediği saptanmamış ($p=0,063$) olup, yine de çalışma verilerinde göre HBsAg sonucu tedavi öncesinde 5 hastanın pozitif olup, tedavi sonrasında negatifleşmesi antiviral tedavinin etkinliğini gösterebilir. Hastaların HBsAg sonuçlarına göre hem serolojik riski belirlemede, hem de reaktivasyon riski belirlemede bize yok gösterici olmuştur.

Güncel kılavuzlarda ise tedavi önce anti-HBs bakılması önerilmekle birlikte, tedavi endikasyonunun da rolü yoktur. Çalışmamızda 159 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada anti-HBs durumlarına göre reaktivasyon gelişen ve gelişmeler karşılaştırıldığında anlamlı fark ortaya çıkmış olup, pozitif anti-HBs'ye sahip hastalarda reaktivasyon açısından koruyucu olduğu görülmektedir (91). Robert Perillo ve arkadaşlarının yaptığı incelemede ise anti-HBs pozitif hastaların %4,3'ünde reaktivasyon geliştiği gözlenmiştir (78).

HBV-DNA sonuçlarının tedavi ve öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına yönelik analiz n=149 hasta üzerinden gerçekleştirilmiş olup 5 hastanın tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında HBV-DNA sonuçlarının pozitif

olduğu ancak HBV DNA'nın başlangıç değerine göre baskılandığı ve tedavilerine devam ettiği gözlenmiştir. Tedavi ncesi sonucu negatif olup tedavi sonrasında pozitive dönen hasta olmadığı, tedavi öncesinde HBV-DNA sonucu pozitif olup tedavi sonrasında negatife dönen 24 (%16,10) hasta olduğu HBV-DNA sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Chiun Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise başlangıç HBV DNA pozitifliği olanlarda olmayanlara göre HBVr açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar immünsüpresif tedavi nedeni ile başlanan TAF antiviral tedavisinin etkinliği konusunda bize yol gösterici olmuştur (91).

Hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti-HBc total düzeyleri arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p=0,534$). Hastaların tamamının tedavi öncesi anti-HBc total sonucu pozitif idi. Tedavi sonrası sonuçları incelendiğinde ise hastaların %94,60'ının ($n=175$) sonuçlarının pozitif olarak kaldığı ve 10 hastanın ise (%5,40) sonucunun negatife döndüğü belirlendi. İmmünsüpresif tedavi öncesi tarama önerilerinde kılavuzlara göre anti-HBc total tetkik edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-HBc pozitifliği başta hematolojik hastalıklar olmak üzere HBVr risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri de solid organ transplantı yapılan 400 hastanın olduğu analizde 3 HBVr vakası bulunmuş olup, istatikselsel olarak anti-HBc total pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (92).

Tedavi ncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık yoktur. Bilindiği zere TDF nefrotoksik yan etkisi olmakla beraber; tenofovir alafenamidin böyle bir toksik etkisi bildirilmemiştir. Çalışmamızda da üre, kreatinin, eGFR gibi renal fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Lipit proflinde de Pisagor çalışmasına benzer olup öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (93).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri prolaktik TAF tedavisi alan hastaların Covid-19 pandemisi döneminde ilaç raporlarının sresinin uzatılmasıdır. Hastaların kontrol HBV DNA'sı, ilaç altında serolojik ve

laboratuvar değerlendirilmesi yeteri kadar yapılamamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların primer takiplerinin immünsüpresif tedavi aldıkları poliklinikler tarafından yapılmasıdır. Karaciğer patolojisi olmadığı sürece veya ilaç raporu bitmemesi halinde gastroenteroloji poliklinik takiplerine yönlendirilmemiş olmalarıdır. Hastaların immünsüpresif tedavi süresince TAF profilaksisine devam etmesi, tedavi bitmesi ile birlikte ilacı bıraktığı ya da düzenli kullanmadığı görülmektedir. Kılavuzlara göre yüksek riskli hastalara profilaksi önerilirken, orta riskli hastalara yakın takip önerilmektedir. Tüm bu sebepler gözönünde bulundurulduğunda profilaksi tedavi şartı olmayan orta riskli hastalarda da profilaksi başlanması reaktivasyon önlenmesinde önemli olabilmektedir.

Sonuç olarak; retrospektif olarak analizi yapılan 211 hastada reaktivasyon gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak incelenen laboratuvar sonuçlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. İmmünsüpresif tedavi altında HBV serolojisi pozitifliği olanlarda reaktivasyon riski olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada TAF'ın da HBVr önlemede diğer antiviraller kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda renal doz ayarı gerektirmemesi ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmaması, HBV DNA'yı baskılaması, yan etki profilinin az olması gibi sebeplerle güvenle profilaksi tedavisinde de kullanılabilir.

6.KAYNAKLAR

1. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(8):531-40.
2. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(4):553-62.
3. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
4. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 2020;370.
5. Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):201-13.
6. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(5):562-8.
7. Hwang JP, Ferrajoli A, Lok AS. Hepatitis B reactivation after chemoimmunotherapy: screen before treatment. *Lancet*. 2021;397(10273):510.
8. Akar ŞŞ, Sönmez U, Demirdal T, Şen P, Özer D. İmmünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için tenofovir alafenamid profilaksisi: çok merkezli bir çalışma *Cukurova Medical Journal* 2022;47(1):446–54.
9. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):216-230.
10. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*. 1995;13 Suppl 1:S47-9.
11. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18035
12. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
13. Liaw Y-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver International* 2009;29:100–7.
14. Takkenberg RB, Weegink CJ, Zaaijer HL, Reesink HW. New

- developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Vox Sang.* 2010;98(4):481-94.
15. Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol.* 2010;52(3):441-9.
 16. Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):e00046-19.
 17. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2018;392(10161):2313-2324.
 18. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
 19. Beyazgül B, Öztürk E, Koruk İ, Koruk F. Bir doğum hastanesinde HBsAg tarama testi ve Hepatit B'yi önleme uygulamalarının değerlendirilmesi. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2020;6(3):332-7.
 20. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Klavuzu 2017.
 21. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S343-S351.
 22. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *HEPATOLOGY* 2009;49: 13-21.
 23. Geyik MF, Güçlü E. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg.* 2012;2012(2):54-8.
 24. Chan AWH, Wong GLH, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):667-76.
 25. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik Hepatit B Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg.* 2014;27(1):2-18.
 26. Saru M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji.* 2017;183-201.
 27. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: Clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology.* 1996;1448-1455.
 28. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151(4):599-603.

29. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1:164-75.
30. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2012, *Clinical Liver Disease.* 2018;1560–99.
31. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA.* 2018;319(17):1802-1813.
32. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
33. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol* 2015;12:258–63.
34. Kim HS, Kim HJ, Shin WG, Ki, et al. Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009;136(2):505-12.
35. Chang KM, Liu M. Chronic hepatitis B: Immune pathogenesis and emerging immunotherapeutics. *C, Current Opinion in Pharmacology.* 2016;93–105.
36. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, vd. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *C. 67, Journal of Hepatology.* 2017. s. 370–98.
37. Ray MB, Desmet VJ, Fevery J, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the liver of patients with hepatitis: a comparison with serological detection. *J clin Path* 1976;29:89–93.
38. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 1976 1;294(14):746-9.
39. Dienstag JL. Hepatitis B as an immune complex disease. *Semin Liver Dis.* 1981;1(1):45–57.
40. An C, Choi YA, Choi D, et al. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(3):279–86.
41. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6262–78.
42. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl J Med.*

- 2004;351(15):1521–31.
43. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49(4):652–7.
 44. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S56-61.
 45. Chang M-H. Hepatitis B virus infection: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children: Cambridge University Press; 2011; s. 276–94.*
 46. Yamazhan T. Kronik hepatit b tedavisinde güncel durum. 2011;25(Ek 2):18–22.
 47. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009;50(6):2001–6.
 48. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–2.
 49. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7169–80.
 50. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis.* 2015;211(3):374-82.
 51. Wong GL, Tse YK, Wong VW, et al. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology.* 2015;62(3):684-93.
 52. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2715-25.
 53. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. *AIDS Res Ther.* 2021;18(1):53
 54. Lee WA, He GX, Eisenberg E, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1898-906.
 55. Murakami E, Wang T, Park Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3563-9.

56. Birkus G, Hájek M, Kramata P, et al. Tenofovir diphosphate is a poor substrate and a weak inhibitor of rat DNA polymerases alpha, delta, and epsilon*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1610-3.
57. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol* 2016;119:1–7.
58. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196-206.
59. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(3):195-202.
60. Gentile G, Antonelli G. HBV Reactivation in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Narrative Review. *Viruses.* 2019;11(11):1049.
61. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):209-19.
62. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology.* 2015;61(2):703-11.
63. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis B Virus Reactivation: What Is the Issue, and How Should It Be Managed? *Clin Liver Dis* 2020;24(3):317–33.
64. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV Reactivation. *Liver Dis* 2013;33:167–77.
65. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013;33(2):167–77.
66. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.* 2000;62(3):299-307.
67. Chen CY, Tien FM, Cheng A, et al. Hepatitis B reactivation among 1962 patients with hematological malignancy in Taiwan. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):4–11.
68. Yang HC, Tsou HH, Pei SN, et al. Quantification of HBV core antibodies may help predict HBV reactivation in patients with lymphoma and resolved HBV infection. *J Hepatol.* 2018;69(2):286-292.
69. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and

- immunosuppression - prevention is better than cure. *World J Hepatol.* 2015;7(7):954-67.
70. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):605-11.
 71. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):215-9
 72. Cao X, Wang Y, Li P, et al. HBV Reactivation During the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Management Strategies. *Front Oncol.* 2021;11:685706.
 73. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-85
 74. Luo SQ, Zhang LX. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. *Chinese journal of hepatology.* 2007;15(6):477-80.
 75. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep. HEPATOLOGY* 2009; 49:S35-44
 76. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3199-202.
 77. Ozoya OO, Chavez J, Sokol L, Dalia S. Optimizing antiviral agents for hepatitis B management in malignant lymphomas. *Ann Transl Med.* 2017;5(3):39.
 78. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other Immunosuppressive Drug Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016;62(Suppl 4):S306–13.
 79. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al.. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Hepatology.* 2017;65(5):1451-1461.
 80. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(4):480-490.
 81. Tang Z, Li X, Wu S, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-

- negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatol Int.*;11(5):429-433.
82. Liu Z, Jiang L, Liang G, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A review and meta-analysis of prophylaxis management. *J Viral Hepat.* 2017;24(7):561-572.
 83. Tsukune Y, Sasaki M, Odajima T, et al. Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide retrospective study in Japan. *Blood Cancer J.* 2017;7(12):631
 84. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-31.
 85. Beaugerie L, Gerbes AL. Liver dysfunction in patients with IBD under immunosuppressive treatment: do we need to fear? *Gut.* 2010;59(10):1310-1.
 86. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. *J Viral Hepat.* 2013;20(3):200–8.
 87. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;90(6):359-371.
 88. Cao X, Wang Y, Li P, et al. HBV Reactivation During the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Management Strategies. *Front Oncol.* 2021;11:685706.
 89. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003;37(6):1320–8.
 90. Yazaki S, Yamauchi T, Higashi T. High hepatitis B virus screening rate among patients receiving systemic anticancer treatment in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(7):1327-1333.
 91. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Taiwan Cooperative Oncology Group. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology.* 2014:2092-100.
 92. Álvarez-López P, Riveiro-Barciela M, Oleas-Vega, et al. Anti-HBc impacts on the risk of hepatitis B reactivation but not on survival of solid-organ transplant recipients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19407.

93. Karasahin O, Kalkan IA, Dal T, et al. Real-life data for tenofovir alafenamide fumarate treatment of hepatitis B: The pythagoras cohort. *Hepat Mon.* 2021;21(2).

7.TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan yol gösteren tez danışmanım Prof.Dr. Selim Gürel, başasistanlığım süresince yardım ve destekleri ile yanımda olan başhekimimiz Prof.Dr. Rıdvan Ali ve eğitimim boyunca ilgi, bilgi ve desteğini benden esirgemeyen, tecrübesi ile bana yol gösteren başta ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr.Alparslan Ersoy olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında istatistiksel çalışmalarda destek ve bilgisi ile tezime katkı sağlayan Prof.Dr. Gökhan Ocakoğlu'na

Başasistanlığım süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Dr.Bahar Dakiki Korucu ve Dr.Abdülkerim Duran'a

Asistanlık eğitimim boyunca ilk günlerden beri yanımda olan başta Dr.Merve Buldu, Dr.Ayşenur Öztürk Arı ve Uzm. Dr. Elif Yiğit olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde kayıtsız şartsız daima yanımda olan, bu zorlu yolculukta bana eşlik eden, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve kardeşime,

Son olarak tüm zorluklarda yan yana olduğum biricik eşim, hayat arkadaşım Alihan Aydın ve ailesine,

Sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

8.ÖZGEÇMİŞ

20 Eylül 1992 tarihinde Bursa'nın Osmangazi ilçesinde doğdum. İlköğretimimi Gemlik 11 Eylül İlköğretim Okulunda tamamladım. 2006-2010 yıllarında Bursa Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesinde okudum. 2010-2017 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversite Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi tamamladım. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmetimi Gemlik Muammer Ağım Devlet Hastanesinde 7 ay pratisyen hekim olarak yaptım. Uzmanlık eğitimime Temmuz 2018'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak başladım.