



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE  
RİTÜKSİMAB ALAN HASTALARDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE  
ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**Dr. Çiğdem AKDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2023**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE  
RİTÜKSİMAB ALAN HASTALARDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE  
ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**Dr. Çiğdem AKDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat KIYICI**

**BURSA-2023**

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET .....	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hepatit B Virüsünün Yapısı ve Yaşam Döngüsü.....	2
2.2 HBV Genotip ve Serotipleri .....	3
2.3 HBV Epidemiyolojisi .....	4
2.4 HBV Bulaş Yolları .....	5
2.4.1 Parenteral/Perkütan Bulaş.....	5
2.4.2 Cinsel Yolla Bulaş .....	5
2.4.3 Vertikal/Perinatal Bulaş .....	5
2.4.4 Horizontal Bulaş .....	5
2.5 HBV Enfeksiyonundan Korunma Yöntemleri .....	6
2.5.1 Aktif İmmünizasyon .....	6
2.5.2 Pasif immünizasyon .....	7
2.6 HBV enfeksiyonunda tanı ve tedavi .....	8
2.6.1 HBV Enfeksiyonu Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler .....	8
2.6.2 Akut HBV Enfeksiyonu ve Tedavisi.....	9
2.6.3 Kronik HBV Enfeksiyonu .....	10

2.6.4 Kronik HBV Enfeksiyonu Komplikasyonları.....	12
2.6.5 Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi .....	13
2.6.5.1 Pegile İnterferon Alfa .....	13
2.6.5.2 Nükleozid ve Nükleotid Analogları .....	13
2.7 HBV Reaktivasyonu .....	15
2.7.1 İmmünsüpresif Tedavi Alan Hastalarda HBV reaktivasyonu .....	15
2.7.2 HBV Reaktivasyonunda Tanı .....	16
2.8 Güncel Kılavuzlara Göre Antiviral Profilaksi Önerileri .....	22
2.9 Ritüksimab Tedavisi ve HBV reaktivasyonu .....	25
2.9 HBV reaktivasyonu tedavisi .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1 Hastalar ve İncelenen Parametreler.....	27
3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	28
3.3 Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. KAYNAKLAR .....	50
7. TEŞEKKÜR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ .....	59

## KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Birliği

ALT: Alanin aminotransferaz

anti-HBs : Hepatit B yüzey antikoru

anti-HBc: Hepatit B çekirdek antikoru

anti-HBe: Hepatit B e antikoru

anti-CTLA-4: anti-sitotoksik T-lenfosit antijeni-4

anti-PD-1: anti-programlanmış hücre ölümü antikoru-1

anti-PD-L-1: anti-programlanmış hücre ölümü-ligandı antikoru-1

APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

AST: Aspartat aminotransferaz

cccDNA: Kovalent olarak kapalı dairesel deoksiribonükleik asit

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ETV: Entekavir

FDA: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

HBIG: Hepatit B hiperimmünglobulini

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 karsinom

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

Ig: İmmünglobulin

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

IU: İnternasyonal ünite

kg: Kilogram

LAM: Lamivudin

mg: Miligram

ml: Mililitre

NA: Nükleozid/ nükleotid analogları

R-Benda: Ritüksimab- Bendamustin

R- CHOP: Ritüksimab- Siklofosfamid-Hidroksidaunorubisin-Vinkristin-  
Prednizon

R-CVP: Ritüksimab- Siklofosfamid- Prednizon

R-HyperCVAD: Ritüksimab- Siklofosfamid -Vinkristin- Adriamisin-  
Deksametazon

RNA: Ribonükleikasit

TAF: Tenofovir alafenamid

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TNF: Tümör nekrozis faktör

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** İmmünsüpresif tedavi başlangıcından sonra HBV reaktivasyonu süreci

**Şekil 2:** Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği immünsüpresif tedavi ilişkili HBV reaktivasyonu kılavuzu profilaksi önerileri

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 1:** İmmünsüpresif ilaçların HBV reaktivasyonu açısından risk düzeyleri

**Tablo-2:** Hastaların demografik özellikleri, primer hastalık ve tedavi rejimlerine ilişkin özellikleri, takip süreleri ve sağkalım bakımından dağılımı

**Tablo-3:** Hastaların Ritüksimab tedavisi öncesi laboratuvar tetkikleri bakımından dağılımı

**Tablo-4:** Hastaların Ritüksimab tedavisi öncesi viral serolojik özellikleri, HBV aşısı ve Ritüksimab ilişkili HBV reaktivasyonu durumu bakımından dağılımı

**Tablo-5:** HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastaların antiviral profilaksi kullanım durumu, süresi ve HBV reaktivasyonu gelişme oranı bakımından dağılımı

**Tablo-6:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş, cinsiyet ve primer hastalık grubu bakımından karşılaştırılması

**Tablo-7:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi rejimine ilişkin faktörler bakımından karşılaştırılması

**Tablo-8:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar tetkikleri bakımından karşılaştırılması

**Tablo-9:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların hepatit B serolojileri ve aşı durumları bakımından karşılaştırılması

**Tablo-10:** Profilaksi alan ve almayan hastaların HBV serolojilerine göre HBV reaktivasyon oranlarının karşılaştırılması

**Tablo-11:** Hastaların HBV serolojisi ve profilaksi durumlarına göre HBV reaktivasyonu görülme oranları



**Tablo-12:** HBsAg pozitif veya HbsAg negatif, anti-HBc total pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının profilaksi kullanımı açısından karşılaştırılması

**Tablo-13:** HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubunda HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların profilaksi kullanımı açısından karşılaştırılması

**Tablo-14:** HbsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubunda HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların profilaksi kullanım süreleri açısından karşılaştırılması

**Tablo-15:** HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubu içinde HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların anti-HBs durumları açısından karşılaştırılması

**Tablo 16:** HBV reaktivasyonu gelişen hastaların özellikleri

## ÖZET

Ritüksimab gibi B hücrelerini hedef alan immünsüpresif tedaviler hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Çalışmamızda Ritüksimab tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu sıklığının ve reaktivasyona etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında Ritüksimab tedavisi alan 702 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, primer hastalıkları, Ritüksimab ile eş zamanlı aldıkları immünsüpresif tedavileri, Ritüksimab tedavisi öncesi HBV serolojileri ve biyokimyasal parametreleri, HBV aşı durumları, antiviral profilaksi kullanımları, HBV reaktivasyonu gelişme durumları değerlendirildi.

Tüm hastalar arasında HBV reaktivasyonu gelişme sıklığı %0,7 idi. Yaş, cinsiyet, primer hastalık, Ritüksimab ile eş zamanlı antrasiklin veya steroid kullanımı açısından HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Anti-HBc total pozitifliği HBV reaktivasyonu gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,001$ ). Profilaksi almayan hastalar arasında HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta oranı, HBV reaktivasyonu gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,021$ ). HBV reaktivasyonu gelişen grupta platelet sayısı ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla  $p=0,017$ ;  $p=0,028$ ), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,008$ ) olduğu görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda Ritüksimab alan hastalarda uygun antiviral profilaksi kullanımının HBV reaktivasyonunu büyük oranda engellediği ve HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubunda antiviral profilaksi kullanımının serolojik takibe tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** HBV reaktivasyonu, immünsüpresif tedavi, Ritüksimab, antiviral profilaksi

## SUMMARY

### **Retrospective Investigation of Hepatitis B Reactivation and Associated Factors in Patients Receiving Rituximab in Bursa Uludag University Medical Faculty Hospital**

B cell targeted immunosuppressive therapies such as Rituximab, significantly increase the risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation. In our study, it was aimed to determine HBV reactivation rates and the factors associated with HBV reactivation in patients receiving Rituximab therapy.

Total of 702 patients who received Rituximab between January 2018 and January 2023 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics of the patients, primary diseases, immunosuppressive treatments received simultaneously with Rituximab, HBV serology and biochemical parameters before Rituximab treatment, HBV vaccination status, use of antiviral prophylaxis and HBV reactivation development status were evaluated.

The rate of HBV reactivation among all patients was 0.7%. There was no statistically significant difference between the groups with and without HBV reactivation in terms of age, gender, primary disease and concomitant anthracycline or steroid use with Rituximab. Anti-HBc total positivity was significantly higher in the group with HBV reactivation ( $p=0.001$ ). Among the patients who did not receive prophylaxis, the rate of HBsAg negative, anti-HBc total positive patients was significantly higher in the group with HBV reactivation ( $p=0.021$ ). Platelet counts and alanine aminotransferase (ALT) levels were significantly lower (respectively  $p=0.017$ ;  $p=0.028$ ) and international normalized ratio (INR) values were significantly higher ( $p=0.008$ ) in the group with HBV reactivation.

In conclusion; it was observed that the use of appropriate antiviral prophylaxis in patients receiving Rituximab largely prevented HBV

reactivation and antiviral prophylaxis should be preferred to serological follow-up in HBsAg negative, anti-HBc total positive patients.

**Keywords:** HBV reactivation, immunosuppressive therapy, Rituximab, antiviral prophylaxis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesi içinde yer alan kısmi çift sarmallı bir DNA virüsüdür (1). Akut ve kronik Hepatit B enfeksiyonunun yanı sıra, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Etkin aşılama programlarına rağmen dünyada yaklaşık 300 milyon kronik hepatit B hastası olduğu ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (2). Hepatit B virüsü konak genomuna entegre olmakta ve hepatositlerde kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) olarak varlığını sürdürmektedir. (3). Günümüzdeki etkin antiviral tedavilerle replikasyon kontrol altına alınabilmekle beraber, henüz kısa sürede viral eradikasyonu sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. İmmün sistemin baskılanması durumunda hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilmektedir (4).

İmmünsüpresif tedavilerin kullanım alanlarının yaygınlaşması sonucunda HBV reaktivasyonu konusunun önemi artmıştır, özellikle Ritüksimab gibi B hücreleri hedef alan anti-CD20 monoklonal antikörlerle tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonunun sık geliştiği gözlenmiştir ve bu ilaçların HBV reaktivasyonu açısından yüksek olduğu riskli kabul edilmiştir (5). Uluslararası kılavuzlarda Ritüksimab tedavisi başlanmadan önce hastaların hepatit serolojisi açısından taranması; HBsAg pozitif ya da HBsAg negatif olup izole anti-HBc pozitif olan hastalara antiviral direnç gelişimi düşük olan potent nükleozid ve nükleotid analoglarıyla antiviral profilaksi verilmesi önerilmektedir (4,6–8). Çalışmamızda Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında çeşitli hastalıklar nedeniyle Ritüksimab tedavisi alan hastaların retrospektif olarak incelenerek merkezimizdeki Ritüksimab ilişkili HBV reaktivasyonu sıklığının ve reaktivasyona etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı ve Yaşam Döngüsü

HBV, Hepadnavirüs ailesine bağlı, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür (1). 3.2 kilobaz uzunluğunda olan, bir negatif komplet ve bir pozitif inkomplet iplikçikten oluşan kısmen çift sarmallı DNA ile DNA molekülünü çevreleyen bir ikozahedral çekirdek ve hepatit yüzey antijenini (HBsAg) içeren bir dış glikoprotein zarftan oluşur (9). HBV genomu dört adet açık okuma bölgesi içerir, bunlar HBsAg, hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), hepatit B e antijeni (HBeAg), viral polimeraz ve yapısal olmayan X proteinini kodlar (10).

Hepatit B virüsü hepatotropik bir virüs olup hepatositlerde replike olmaktadır. Virüsün konak hepatositlerine girişi aşamalar halinde gerçekleşir. Başlangıçta virüs, heparan sülfat proteoglikanlar gibi faktörlere spesifik olmayan ve düşük afiniteli olarak bağlanarak konakçı hücre yüzeyine tutunur, sonrasında reseptörlerle spesifik ve yüksek afiniteli bir etkileşime girer (11). Spesifik olarak karaciğerde eksprese edilen ve safra tuzlarını hepatositlere alma işlevi gören sodyum taurokolate kotransporting polipeptit, 2012'de bir HBV ve hepatit D virüsü (HDV) giriş reseptörü olarak tanımlanmıştır (12). Virüs-reseptör etkileşiminin virüsün endositoz aracılığıyla hücre içine girişini sağladığı düşünülmektedir (13). HBV nükleokapsidinin vezikülden sitoplazmaya hangi mekanizmayla salındığı henüz aydınlatılamamıştır. Sitoplazmaya gelen nükleokapsid, mikrotübüllerle çekirdeğe ilerler ve importin-aracılı yolla çekirdeğe alınır (14,15). Kısmen çift sarmallı HBV DNA, viral RNA pregenomunun sentezinde şablon görevi görebilmesi için cccDNA'ya dönüştürülür (16). Yarı ömrü 40 güne kadar ulaşan cccDNA nükleusta kararlı bir yapıda bulunur ve viral replikasyon için şablon olarak uzun süre görev yapar (3). Enfekte hepatositlerdeki cccDNA stabilitesi kronik

HBV enfeksiyonunun tedavisindeki zorluğun en önemli nedenlerinden biridir (1).

## 2.2. HBV Genotip ve Serotipleri

HBV replikasyonu sırasında yüksek viral kopya sayısı ve ters transkriptaz enziminin hata düzeltme ("proofreading") aktivitesinden yoksun olması nedeniyle HBV genotipleri, subgenotipleri, mutantlar ve rekombinantlar meydana gelmektedir (17). HBV genotipleri; aralarında %8'i aşan nükleotid dizi farklılıkları olan HBV genomlarıdır, subgenotipler arasında bu fark %4-8 düzeyindedir (18). Günümüze kadar A'dan J'ye kadar isimlendirilen birçok HBV genotipi ve 40'a yakın subgenotip karakterize edilmiştir. Subgenotipler genotipi temsil eden harfin yanında bir rakamla gösterilir. HBV genotip ve subgenotip dağılımı coğrafyaya göre değişiklik gösterir. Genotip A esas olarak Avrupa'da (A2 çoğunlukta olmak üzere) ve Afrika'da (A1) bulunur. Genotip B ve C Asya'da yaygındır. Türkiye'de en sık görülen genotip olan Genotip D, Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan'da yaygındır. HBV genotip ve subgenotipleri coğrafi dağılım dışında virolojik özellikler ve bulaşma yollarında da farklılık gösterirler. Subgenotip A1 transmisyonu daha çok perinatal yolla olmaktadır, subgenotip A2 ise daha çok parenteral ve cinsel yolla bulaşmaktadır. Subgenotip A1de kronik karaciğer hastalığına ve hepatoselüler karsinoma hızlı ilerleme daha sık görülmektedir. HBV genomundaki bu farklılıklar nedeniyle genotip-subgenotipe göre klinik ve virolojik parametreler, hastalık seyri ve tedavi yanıtı değişiklik gösterebilmektedir (19,20).

Türkiye'de %92,9'a ulaşan oranlarda D genotipi görülmektedir (21). Genotip D klinik olarak akut karaciğer yetmezliğine daha çok neden olmakta ve prognozu kötü seyretmektedir (22,23).

### 2.3. HBV Epidemiyolojisi

Kronik Hepatit B, tüm dünyada yaygın olarak görülen bir halk sağlığı problemidir (24). HBV akut ve kronik enfeksiyon oluşturarak karaciğere zarar vermekte, kronik enfeksiyon uzun dönemde siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleyerek ciddi hastalık yükü ve komorbiditelere neden olmaktadır (25). Yaşamının ilk yılında HBV ile enfekte olan bebeklerin %80-90'ında, yaşamının ilk 5 yılında enfekte olan çocukların %30-50'sinde kronik enfeksiyona ilerleme görülmektedir. Buna karşın HBV ile enfekte olan yetişkinlerde yaklaşık %5 oranında kronikleşme görülmektedir (26)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada yaklaşık 300 milyon kişide kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmaktadır ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon kişi HBV ile enfekte olmaktadır. 2019 yılında HBV ilişkili nedenlerle 820.000 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (2). Dünyada HBV enfeksiyonu görülme sıklığı yaygın aşılama programları sayesinde azalma göstermektedir. 2019'da yapılan bir çalışmada (27) dünya genelinde HBsAg seroprevalansı yaklaşık %4,1 olarak bildirilmiştir, prevalansın en yüksek olduğu bölge olan Batı Pasifik'te HBsAg pozitifliği %6,3-7,9 arasındayken, prevalansın en düşük olduğu bölge olan Avrupa'da pozitiflik oranı %1-1,2 arasındadır. Türkiye HBV prevalansı açısından orta (intermediate) risk bölgesindedir. 2010'da %4 olarak tahmin edilen HBsAg seroprevalansı yıllar içinde azalma göstermiştir ve 2019 itibariyle ülkemizdeki HBsAg seroprevalansının tüm yaş gruplarında %2,3-2,6 arasında olduğu, 5 yaş altı çocuklarda HBsAg pozitiflik oranının %0,2 oranında olduğu tespit edilmiştir. HBV ilişkili yıllık ölüm hızı ise 100.000'de 4,3 olarak hesaplanmış olup her yıl yaklaşık 3530 hasta HBV ile ilişkili sorunlar nedeniyle kaybedilmektedir (27).



## **2.4. HBV Bulaş Yolları**

HBsAg ve HBV DNA kan ve seröz sıvılarda en yüksek oranda bulunmaktayken; tükürük, vajinal salgılar ve semende de az miktarda bulunmaktadır. En sık görülen 4 bulaş yolu vardır:

### **2.4.1. Parenteral/Perkütan Bulaş**

HBV'ye karşı bağışık olmayan bir bireyin bütünlüğü bozulmuş cilt dokusunun veya müköz membranlarının enfekte sıvı ile teması hastalığın bulaşına zemin hazırlar. Direkt yaralanma ve kan teması olan ortak enjektör kullanımı, diyaliz, dövme, manikür gibi işlemler bulaş için risk faktörleridir. Ayrıca tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan hastalar ve sağlık personelleri de perkütan yolla bulaş açısından risk altındadır (28).

### **2.4.2. Cinsel Yolla Bulaş**

Hepatit B virüsü, semen ve daha az oranda vajinal salgılarda da bulunmaktadır. Düşük ve orta prevalans bölgelerindeki ülkelerdeki adölesan yaş grubunda cinsel temas yoluyla bulaş en sık bulaş yollarındandır (28).

### **2.4.3. Vertikal/Perinatal Bulaş (Anneden Yenidoğana Bulaş)**

Hepatit B enfeksiyonunun anneden bebeğe bulaşma biçimidir. Gebelik esnasında inutero bulaş nadirdir. Hepatit B virüsünün yüksek derecede endemik olduğu ülkelerde Hepatit B enfeksiyonu asıl olarak doğum esnasında anneden bebeğe bulaş şeklinde olmaktadır. Daha az oranda doğum sonrası bulaş da görülebilmektedir. Enfekte anneden yenidoğana bulaş ihtimali %90'a ulaşmaktadır. Sezaryen doğum bulaştan korumamaktadır. Anne sütü yoluyla bulaşın olmadığı düşünülmektedir (28).

### **2.4.4. Horizontal Bulaş**

HBV'nin yüksek ve orta endemik olduğu bölgelerde özellikle küçük çocuklar arasında sık görülen bulaş yoludur (29). Genellikle ev içi yakın temaslı enfekte bireylerden, deri bütünlüğü bozulmuş cilt yoluyla veya kişisel

temizlik malzemelerinin ortak kullanımıyla geçiş olmaktadır. Horizontal bulaş ülkemizde hala önemli bulaş yollarından biridir (30).

## **2.5. HBV Enfeksiyonundan Korunma Yöntemleri**

Günümüzde akut karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen HBV enfeksiyonundan korunma yolları; yüksek riskli davranışlardan (korunmasız cinsel ilişki, damar içi ilaç kullanımı gibi) kaçınmak, kan ve vücut sıvılarına temastan korunmak, gebelerin HBV enfeksiyonu açısından taranması ve temas öncesi ya da sonrası aktif veya pasif immünizasyon olarak sıralanabilir (28,31).

### **2.5.1. Aktif İmmünizasyon**

Kronik hepatit B enfeksiyonu ve ilişkili komplikasyonları önlemek için tüm yaş gruplarında aşılama stratejilerinin oluşturulması gereklidir. Geçmişte Hepatit B virüsü aşısı özellikle prevalansın yüksek olduğu toplumlardaki yenidoğanlara uygulanmaktayken 1997'den itibaren prevalanstan bağımsız olarak tüm dünyada yenidoğan aşılama programlarına dahil edilmiştir. Yetişkin bireylerde hepatit B enfeksiyonu açısından yüksek riskli grupların da (homoseksüel erkekler, hepatit B virüsü ile enfekte taşıyıcılarının aynı evi paylaştığı kişiler ve cinsel partnerleri, intravenöz ilaç kullanıcıları, hemodiyaliz hastaları, hepatit B virüsü açısından yüksek endemik bölgelere uzun süre seyahat edecek olan kişiler, hepatit B virüsü bulaş riski açısından yüksek riskli işlerde çalışan görevliler) aşılama programına alınması önerilmektedir.

Hepatit B aşısının yetişkinler için olan formu 20 mikrogram, çocuklar için olan formu 10 mikrogram yüzey antijeni içerir. Aşı 2 yaş altı çocuklar ve bebeklere uyluk anterolateral bölgesinden intramüsküler olarak uygulanmalıdır. 2 yaş üzeri çocuklar, adölesan ve yetişkinlere deltoid kastan intramuskuler olarak uygulanmalıdır. Diğer aşılarla eş zamanlı uygulandığında inokülasyon bölgeleri arasında en az 1,5 santimetre

bulunmalıdır (28). Hepatit B aşısı genelde 0., 1. ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanır. Dozlar arasında gecikme meydana gelmişse aşı programına birinci dozdan başlanması gerekmez, 2. doz en kısa sürede uygulanmalı ve 2. doz ile 3. doz arasında en az 2 ay süre bulunacak şekilde 3. doz da tamamlanmalıdır (32). Sağlıklı yetişkinlerde aşı sonrası serolojik test önerilmemektedir. Ancak enfeksiyon açısından riskli birimlerde çalışan sağlık çalışanları için aşı programı tamamlandıktan 1-2 ay sonra antikor testi yapılabilir.

1. aşılama programı tamamlandıktan sonra Anti-HBs yanıtının 10 mIU/ml'den az olması yanıtızsızlığı göstermektedir. Yanıtızsız hastalarda öncelikle tek doz olacak şekilde ek aşı dozu uygulanması, 1-3 ay sonra anti-HBs (hepatit B yüzey antikor) düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Bu güçlendirici dozdan sonra hala seronegatif olan kişiler için 2. ve 3. doz yapılarak 2. kez 3 dozluk aşılama programının tekrarlanması %50-60 oranında serokonversiyon sağlanmaktadır. Toplamda 6 doz aşı sonrası hala istenen anti-HBs düzeyine ulaşamamış kişiler için ek aşılama programı önerilmemektedir, hepatit B virüsüne maruz kalmaları durumunda hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) uygulanması önerilir (28).

### **2.5.2 Pasif İmmünizasyon:**

HBIG; yüksek titrelerde anti-HBs içeren insan plazmasından hazırlanır, temastan hemen sonrasında uygulanması durumunda hepatit B enfeksiyonundan korumaktadır. Perinatal, perkütan, cinsel yolla maruziyet veya müköz membranların enfekte vücut sıvılarına teması sonrası profilakside önerilmektedir. Ayrıca karaciğer nakli sonrası tekrarlayan hepatit B enfeksiyonu riskini azaltmak için de kullanılır (33). Aşılanmamış yetişkinlere perkütan, cinsel veya mukozal yolla maruziyet sonrasında HBIG 0.06 ml/kg standart dozundan (maksimum doz: 5 ml olacak şekilde) intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanır. Ayrıca maruziyet sonrası ilk 24 saat içinde ilk doz aşı uygulaması da yapılmalıdır (8).

HBsAg pozitif olan annelerden doğan bebeklere doğumdan hemen sonra HBIG uygulanması ve eş zamanlı olarak hepatit B aşısı şemasının

başlatılması durumunda yenidoğana perinatal hepatit B bulaşı %95'e varan oranlarda engellenebilmektedir (34).

## 2.6 HBV Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

### 2.6.1 HBV Enfeksiyonu Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler

**HBsAg:** Virüs yüzeyinde eksprese edilen bir zarf proteinidir. Hepatit B enfeksiyonunda ilk tespit edilen serolojik markerdir. Hepatit B enfeksiyonu ve HBsAg tespiti arasındaki süre ortalama 38 gündür, ancak bu süre kullanılan ölçüm yönteminin analitik duyarlılığına, hastanın immünite durumuna ve virüs kinetiğine göre değişebilmektedir. HBsAg'nin serumda 6 haftadan uzun süre pozitif kalması kronik enfeksiyon göstergesidir. İmmünolojik pencere döneminde HBsAg düzeyi hızlı bir şekilde serumda tespit edilemeyecek seviyelere inebilir. Bu dönemde anti-HBc IgM (immünglobulin M tipi hepatit B çekirdek antikoru) enfeksiyonun serumda saptanabilen tek belirteçidir.

**Anti-HBs:** Enfeksiyona karşı bağışıklığı gösteren nötralizan antikordur. Spontan HBsAg klerensini takip eden süreçte oluşur. Serokonversiyon döneminde HBsAg ile birlikte tespit edilebileceğinden akut enfeksiyonu dışlamaz. Anti-HBC IgG (immünglobulin G tipi hepatit B çekirdek antikoru) yokluğunda anti-HBs'nin pozitif tespit edilmesi aşıyla kazanılmış bağışıklığın göstergesidir.

**Anti-HBc IgM:** Hepatit B bulaşından 6-8 hafta sonra serumda tespit edilebilir. Akut enfeksiyon sürecinde serumda yüksek seviyelerde izlenir, serumda 6 aya kadar pozitif kalabilmektedir. Geçmişte akut ve kronik hepatit B enfeksiyonunun ayırımında kullanılmıştır, ancak kronik hepatit B enfeksiyonunun akut alevlenme dönemlerinde de tekrar pozitifleşebildiğinden günümüzde akut-kronik ayırımında tek başına kullanılmamaktadır.

**Anti-HBc IgG:** Enfeksiyondan yaklaşık 3 ay sonra belirir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda ve hastalığı geçirerek bağışıklık sağlamış

bireylerde pozitif saptanır. Anti-HBs ile birlikte pozitif tespit edilmesi geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc IgG pozitifliği, bu bireylerde (anti-HBs durumundan bağımsız olarak) immünsüpresyon durumunda reaktivasyon riski varlığını göstermektedir.

**HBeAg (Hepatit B e antijeni):** Hepatit B virüsünün karaciğerde aktif replikasyon döneminde saptanır. Yüksek seviyelerde viremiyle ilişkilidir ve yüksek enfektivite göstergesidir.

**Anti-HBe (Hepatit B e antikoru):** HBeAg'ye karşı konak cevabını yansıtmaktadır ve genellikle viral replikasyonunda ve enfektivitede azalmayı gösterir. HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyon sürecinde serumda HBeAg ile birlikte bulunabilir.

**HBV DNA:** Hepatit B viral replikasyonunun direkt ve güvenilir ölçümünde kullanılır. Nükleik asit testi yöntemiyle serum HBV DNA düzeyi kantitatif şekilde ölçülebilmektedir. Sonuçlar internasyonel ünite (international unit/ IU) şeklinde bildirilmektedir. Serumdaki düzeyi hastalık progresyonu ve enfektivite düzeyi ile ilişkilidir. Akut enfeksiyonda HBsAg'den önce saptanabilir ve bu nedenle riskli gruptaki hastalarda erken tanıda faydalı olabilir, ancak erken süreçte tespit edilebilmesi ölçüm yönteminin özgüllüğüne bağlıdır. HBV DNA düzeyi, antiviral tedavi ihtiyacını saptamada ve tedaviye yanıtı izlemede de kullanılmaktadır (35).

### **2.6.2 Akut HBV Enfeksiyonu ve Tedavisi**

Akut HBV enfeksiyonu ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkmakta ve ilerleyen süreçte sarılık bu tabloya eşlik etmektedir. Nadiren akut karaciğer yetmezliğine gidiş görülür. Akut enfeksiyon döneminde serumda ilk tespit edilen viral belirteçler HBsAg ve HBeAg'dir. Viral belirteçlerin tespitini izleyen birkaç hafta içinde serum alanin ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST) seviyeleri yükselmeye başlar ve sarılık ortaya çıkar. HBeAg genellikle erken dönemde serumdan temizlenirken, HBsAg ve HBV DNA genellikle hastalık süresinde pozitif kalır ve iyileşme dönemiyle birlikte serumdan kaybolur.

Hepatit B antikorları akut hepatit B enfeksiyonu sırasında farklı dönemlerde yükselirler. Anti-HBc IgM genellikle klinik semptomlar başlamadan hemen önce yükselir, serumda anti-HBc IgG nin yükselmeye başlamasıyla anti-HBc IgM düzeyi düşmeye başlar. Anti-HBe genellikle HBeAg'nin temizlenmesinden hemen sonra ortaya çıkar ve bu genellikle klinik semptomların arttığı döneme denk gelmektedir. HBeAg'nin kaybı ve anti-HBe'nin ortaya çıkması akut hepatit B seyri esnasında istenen cevaptır. Anti HBs genellikle iyileşme döneminde, HBsAg'nin serumdan temizlenmesinden sonra ortaya çıkar. İyileşmeden sonra serumda kalarak HBV'ye karşı immünitede görev alır. Ancak hastaların %10-15'lik bir kısmında akut enfeksiyonun iyileşmesi sonrasında serumda anti-HBs oluşumu görülmez ve geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak sadece anti-HBc bulunur. Bu nedenle anti-HBc geçirilmiş HBV enfeksiyonunu değerlendirmek için en güvenilir testtir. Anti-HBs testi immüniteyi ve HBV aşısına yanıtı değerlendirmek için kullanılmaktadır (36).

Akut hepatit B enfeksiyonu gelişen hastaların yaklaşık %95'inde spontan olarak iyileşme gözlenmekte ve anti-HBs serokonversiyonu ile bağışıklık sağlanmaktadır. Bu nedenle akut hepatit B'de spesifik tedavi gerekmemektedir. Koagülopatinin eşlik ettiği veya uzamış (4 haftadan uzun süren) ağır akut hepatit B olguları nükleozid veya nükleotid analogları ile tedavi edilmeli ve karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (4).

### **2.6.3 Kronik HBV Enfeksiyonu**

Kronik hepatit B enfeksiyonu, HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalması olarak tanımlanır (37). Kronik hepatit B enfeksiyonu, HBV replikasyonu ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. 2017'de Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından yayınlanan HBV kılavuzunda kronik hepatit B enfeksiyonu 5 evrede incelenmektedir (4):

**Evre 1: HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu:** Serumda HBeAg, yüksek düzeyde HBV DNA varlığı ve normal sınırlarda ALT ile karakterizedir. Geçmişte immün toleran evre olarak adlandırılmıştır. Bu evrede karaciğerde

nekroinflamasyon veya fibrozis görülmez ya da minimal düzeyde görülür. Ancak yüksek düzeyde HBV DNA'nın hepatositlere integrasyonu ve klonal hepatosit artışı hepatokarsinogenezin enfeksiyonun erken evresinde dahi başlamış olabileceğini düşündürmektedir. Perinatal bulaşla enfekte olan bireylerde daha sık ve uzamış olarak görülür. Spontan HBeAg kaybı nadirdir. Hastalar yüksek HBV DNA düzeyleri nedeniyle yüksek derecede bulaştırıcıdır.

**Evre 2: HBeAg-pozitif kronik hepatit B:** Serum HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve artmış serum ALT düzeyi ile karakterizedir. Karaciğerde orta-ağır düzeyde nekroinflamasyon ve fibrozis progresyonunda artış mevcuttur. 1. evreden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Yetişkinlikte enfekte olmuş bireylerde daha sık görülür ve bu hastalarda 1. evre ile arasındaki süre daha kısadır. 2. evre sonunda hastaların büyük kısmında HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu gelişmiş olur ve HBeAg negatif enfeksiyon evresi başlar. HBV kontrolünün sağlanamadığı hastalar uzun süreçte HBeAg negatif kronik hepatit B evresine progrese olurlar.

**Evre 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu:** Serum anti-HBe pozitifliği, negatif ya da düşük (<2000 IU/ml) HBV DNA düzeyi ve normal ALT seviyesi ile karakterizedir. Geçmişte inaktif taşıyıcılık olarak nitelendirilmiştir. Bazı hastalarda HBV DNA seviyesi 2.000-20.000 IU/mL düzeylerinde olabilmekle beraber ALT seviyeleri normaldir. Karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük seviyede fibrozis görülür. Bu evredeki hastalar siroz veya hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi açısından düşük risklidir ancak kronik hepatite ilerleme görülebilmektedir.

**Evre 4: HBeAg negatif kronik hepatit B:** Negatif HBeAg, pozitif anti-HBe, orta-yüksek düzeylerde serum HBV DNA pozitifliği ve yüksek ALT düzeyi ile karakterizedir. Serum HBV DNA ve ALT seviyesi dalgalanma gösterebilir. Karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon ve fibrozis görülür. Bu evrede spontan remisyon nadirdir.

**Evre 5: HBsAg negatif evre:** Negatif HBsAg ve pozitif anti-HBc ile karakterizedir. Anti-HBs pozitif veya negatif saptanabilir. Bu evre okült HBV

enfeksiyonu olarak da bilinmektedir. Hastaların ALT seviyeleri normaldir ve HBV DNA düzeyi genellikle ölçülemeyecek seviyededir. HBV DNA, cccDNA olarak karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz başlamadan önce HBsAg kaybı olursa; siroz, dekompanse ve HCC gelişimi açısından risk minimaldir ve sağkalım artmıştır. Ancak siroz HBsAg kaybından önce gelişirse HCC riski daha yüksektir ve HCC açısından düzenli takip gerekmektedir. Bu hastalarda immünsüpresyon HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir.

#### **2.6.4 Kronik HBV Enfeksiyonu Komplikasyonları**

HBV'nin hepatositler üzerinde doğrudan sitopatik etkinliği yoktur, virüsle enfekte hepatositlere karşı konağın immün yanıtının karaciğer hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Uzun dönem kronik inflamasyon ve yetersiz viral klirens siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimine yol açmaktadır (38). Tedavi almayan kronik hepatit B hastalarında 5 yıllık kümülatif siroz gelişim insidansı %8-%20 arasında değişmektedir. Siroz gelişen ve antiviral tedavi almayan hastalar arasında 5 yıl içinde dekompanse karaciğer hastalığı gelişme riski %20'ye ulaşmaktadır (39). Hepatik dekompanse; kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde yeni gelişen sarılık, assit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati ile karakterizedir. Dekompanse sirozu olan hastalar, karaciğer nakli için adaydır. Karaciğer nakli sağlanamadığında son dönem karaciğer hastalığı mortal seyretmektedir (40).

Kronik hepatit B'nin uzun dönemde en ciddi komplikasyonu HCC gelişimidir. HCC gelişimi için risk faktörleri; siroz gelişmiş olması, hepatik nekroinflamasyon varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, Afrika kökenli olmak, alkol kullanımı, diğer hepatit virüsleri ya da insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile kronik koenfeksiyon durumu, diyabet veya metabolik sendrom komorbiditelerinin mevcut olması, sigara kullanımı, aile öyküsü, yüksek HBV DNA veya HBsAg düzeyleri, HBV genotipinin genotip C olması olarak tanımlanmıştır (41).



### **2.6.5 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi:**

Tedavinin asıl amacı sağkalımı iyileştirmek, hastalık progresyonunu önleyerek HCC gelişimini önlemek ve hayat kalitesini artırmaktır. Güncel tedavi seçeneklerinin ana hedefi hepatit B virüsünün replikasyonunu uzun süre boyunca baskılamaktır. Optimal hedef HBsAg kaybını sağlamak olsa da mevcut tedavi seçenekleri hepatit B enfeksiyonunun eradikasyonunu kısa dönemde sağlayamamaktadır (4,42).

Tedavi endikasyonları; 2.000 IU/ml ve üzeri HBV DNA düzeyi, artmış ALT düzeyi ve/veya karaciğerde en az orta derecede histolojik bulgu varlığıdır. Ayrıca HBV DNA değeri ölçülebilir düzeyde olan tüm sirotik hastalar da tedavi edilmelidir. Ayrıca yüksek viremisi olan gebelerde anneden bebeğe geçişi önlemek için ve immünsüpresif tedavi ya da kemoterapi alacak hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla antiviral profilaksi endikasyonu vardır (4). Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaç grupları nükleozid ve nükleotid analogları (NA) ile Pegile Interferon alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) (43).

#### **2.6.5.1 Pegile İnterferon Alfa**

İnterferonlar viral enfeksiyona yanıt olarak immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen immünmodülatör endojen sitokinlerdir. Viral DNA sentezini inhibe ederek ve antiviral enzim aktivasyonu yaparak etki gösterirler (44). Standart interferon alfanın yarılanma ömrünün az olması ve serumdan hızlı temizlenmesi nedeniyle kovalent konjugasyon yolu ile pegile edilerek Pegile-interferon alfa üretilmiştir (45). Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde nükleozid veya nükleotid analogları tercih edilmekte olup Pegile-interferon alfa artık kullanılmamaktadır.

#### **2.6.5.2 Nükleozid ve Nükleotid Analogları**

Nükleozid ve nükleotid analogları, HBV polimerazın reverse transkripsiyon aktivitesini hedef alarak ve HBV DNA sentezini engelleyerek viremiyi baskılar. Nükleozid analoglarından olan entekavir (ETV) ve nükleotid analogları grubundan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile tenofovir

alafenamid (TAF) direnç gelişme riski düşük olan etkili antivirallerdir. Pegile interferon alfa, nükleozid ve nükleotid analogları serum HBV DNA seviyesini düşürmekle beraber serum HBsAg'nin seroklirens oranı düşüktür. (Pegile interferon alfa için %3-7; nükleozid ve nükleotid analogları için %1-12 arasında) HBV eradikasyonunun sağlanabilmesi için daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (43).

**Lamivudin:** Pegile interferon alfa kullanan hastalarda görülebilen sitopeni, nöropsikiyatrik semptomlarda artış gibi yan etkiler ve parenteral kullanım gerektirmesi nedeniyle spesifik antiviral ilaçlara duyulan ihtiyaç artmış ve nükleozid analogları keşfedilmiştir. İlk kullanıma giren nükleozid analogu 1998'de Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alan lamivudin (LAM) olmuştur (46,47). Ancak zayıf antiviral etkiye sahip olması ve direnç gelişme oranının yüksek olması nedeniyle günümüzde uzun dönem tedavide öncelikli olarak tercih edilmemektedir.

**Entekavir:** Entekavir 2005 yılında kronik Hepatit B tedavisi için kullanım onayı almıştır. HBV revers transkriptaz enziminin çalışmasını ve viral DNA sentezini üç ayrı basamakta inhibe ederek etki gösterir. Direnç gelişimi lamivudin ve adefovire göre düşüktür, lamivudin ve adefovire dirençli olan Hepatit B virüsü suşlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Vücuttan primer atılım yolu renal eliminasyon şeklindedir, bu nedenle renal yetmezliği olan bireylerde renal doz ayarı gerekmektedir (48).

**Tenofovir disoproksil fumarat:** Tenofovir disoproksil fumarat; tenofovirin ön ilaç formu olup Hepatit B enfeksiyonu ve HIV tedavisinde kullanılan bir asiklik adenin nükleotid analogudur, direnç gelişme riski oldukça düşüktür (52). Yapılan çalışmalarda (53,54) HBV DNA süpresyonunda ve histolojik inflamasyonun tedavisinde adefovire göre daha başarılı olduğu gösterilmiş olup HBV'ye bağlı siroz ile takip edilen hastalarda uzun dönem TDF tedavisinin karaciğer sirozunda %74'e varan oranda gerileme sağladığı, nonsirotik hastalarda ise hepatoselüler karsinom gelişme riskini azalttığı tespit edilmiştir.

**Tenofovir Alafenamid:** Tenofovir alafenamid, tenofovirin daha düşük molekül ağırlıklı bir ön ilaç formudur ve henüz direnç gelişimi gösterilememiştir (55). Kronik hepatit B enfeksiyonunda kullanımı onaylanmış olup renal toksisite ve kemik mineral dansitesinde düşüşün TAF tedavisi alan hastalarda daha az görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle uzun dönem TDF tedavisi alan hastalarda renal hasar ve azalmış kemik mineral yoğunluğu gibi yan etkilerin görülmesi nedeniyle TAF tedavisine geçiş tercih edilmektedir. Farmakokinetik çalışmalarda (56,57) 25 mg TAF, 300 mg TDF'ye göre daha düşük sistemik konsantrasyona rağmen daha yüksek intrasellüler konsantrasyon sağladığı bildirilmiştir. HBV DNA süpresyon oranı TDF ve TAF'ta benzerdir ancak ALT süpresyon oranı TAF tedavisinde daha yüksek bulunmuştur.

## **2.7. HBV Reaktivasyonu**

### **2.7.1 İmmünsüpresif Tedavi Alan Hastalarda HBV Reaktivasyonu**

HBV reaktivasyonu (HBVr), HBV enfeksiyonu geçirmiş bireylerde veya kronik hepatit B ile takipli hastalarda enfeksiyonun tekrarlaması olarak tanımlanabilir (58). HBV DNA, kronik hepatit B ile takip edilen ve serum HBV DNA seviyesi ölçülemeyecek düzeyde olan hastalarda dahi hepatositlerde sebat etmektedir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalarda HBV DNA dolaşımında nadiren saptanır ancak karaciğerde genellikle eser miktarda HBV DNA bulunmakta olup immünite baskılandığında reaktivasyon görülebilmektedir (59). HBV enfeksiyonu açısından yüksek endemik bölgelerde yapılan bazı çalışmalarda (60,61) HBsAg negatif, anti-HBc negatif hastalarda da HBV reaktivasyonu gelişebildiği belirtilmiştir, bu hastalarda reaktivasyon gelişiminde rol alan olası mekanizmanın seronegatif okült hepatit B enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir.

HBV reaktivasyonu spontan gelişebilmekle beraber sıklıkla immün yetmezlikli bireylerde veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülür. Temel patofizyolojik faktörler cccDNA ve konak immünsüpresyonudur, cccDNA immünitesi baskılanmış konakta hızlı viral yayılım için rezervuar

görevi görmektedir (58,62). 1975 yılında Wands ve arkadaşları, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar nedeniyle kemoterapi alan hastalarda seri HBsAg ve ALT ölçümleri yaparak HBV reaktivasyonunu tanımlamışlardır (63). 1982'de Hoofnagle ve arkadaşları sitotoksik kemoterapi almakta olan ve HBsAg pozitif olup asemptomatik kronik hepatit olarak takip edilen iki hastada kemoterapi sürecinde HBV reaktivasyonu geliştiğini bildirmişlerdir (64).

İmmünsüpresif tedavilerin kullanımının artmasıyla HBV reaktivasyonu ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında artış izlenmiştir. Maligniteler, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli gibi nedenlerle immünsüpresif tedavi almakta olan hastalar için HBV reaktivasyonu ve potansiyel komplikasyonları önemli bir konu haline gelmiştir (65). HBV reaktivasyonu, tedavide kullanılan immünsüpresif tedaviye ara verilmesine veya kesilmesine neden olarak, karaciğer ilişkili komplikasyonlar dışında primer hastalığın progresyonu ile ilişkili morbidite ve mortalitede artışa da neden olabilmektedir (66).

Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan Ritüksimab gibi hedefe yönelik ve daha potent immünsüpresif tedavilerin kullanımı arttıkça HBV reaktivasyonu ilişkili fulminan karaciğer yetmezliği olguları HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda da görülmeye başlanmıştır. 21. yüzyıl başlangıcında nükleozid ve nükleotid analoglarının kullanıma girmesi üzerine bu ilaçlar koruyucu amaçla da kullanılmaya başlanmış ve bu ilaçların HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif olup sitotoksik kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonu gelişmesini önlemede ve sonuç olarak karaciğer kaynaklı morbidite ve mortalitenin azalmasında etkili oldukları gösterilmiştir (7).

### **2.7.2 HBV Reaktivasyonunda Tanı**

HBV reaktivasyonunun tanımlanmasında henüz üzerinde uzlaşıya varılmış ortak bir kriter yoktur, tanı ve tedavide farklı rehberlerin yayınlanmış olduğu farklı tanımlamalar kullanılmaktadır.

Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (APASL) 2021'de yayınladığı HBV reaktivasyonu kılavuzu kriterlerine göre;

- HBsAg pozitif olan hastalar için; bazal HBV DNA değeri pozitif olan hastalarda HBV DNA düzeyinde  $\geq 2$  log artış veya bazal HBV DNA tespit edilemez düzeyde olan hastalarda HBV DNA düzeyinin 100 IU/mL'nin üzerine çıkmış olması;
- HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda ise HBsAg'nin pozitifleşmesi veya HBsAg yokluğunda HBV DNA'nın serumda pozitif saptanması HBV reaktivasyonu olarak kabul edilmektedir (7).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD), 2018'de yayınlamış olduğu HBV kılavuzuna göre;

- HBsAg pozitif olan hastalarda; bazal seviyeye göre HBV DNA düzeyinde 100 kat veya üzerinde artış, bazal HBV DNA düzeyi negatif olan hastalarda HBV DNA'nın 1.000 IU/ml'nin üzerine çıkması veya bazal HBV DNA düzeyi bilinmeyen hastalarda HBV DNA düzeyinin 10.000 IU/ml ve üzerinde saptanması kriterlerinden en az 1 tanesinin karşılanması;
- HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda; HBsAg'nin pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın serumda pozitif tespit edilmesi HBV reaktivasyonu olarak tanımlanmaktadır (8).

Farklı rehberlerde ortak olarak HBV DNA'da belirgin artış ve HBsAg'nin tekrar pozitifleşmesi HBV reaktivasyonunu göstermektedir. HBV reaktivasyonu şu şekilde evrelendirilebilir:

**1. evre:** İmmünsüpresif tedavi başlanmasından sonra hepatit B viral replikasyonunda bazal seviyeye göre artış görülür. Erken dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların çoğunda HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit gelişmez.

**2. evre:** Serum ALT ve AST artışı görülür. HBV DNA seviyesinde artıştan sonraki birkaç hafta içinde ALT ve AST seviyeleri artmaya başlar, bazı hastalarda bu artış günler içinde gelişebilmektedir. Bu evre HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit ya da hepatik alevlenme olarak da sınıflandırılmaktadır. Serum ALT AST seviyeleri genellikle bazal değerlerin

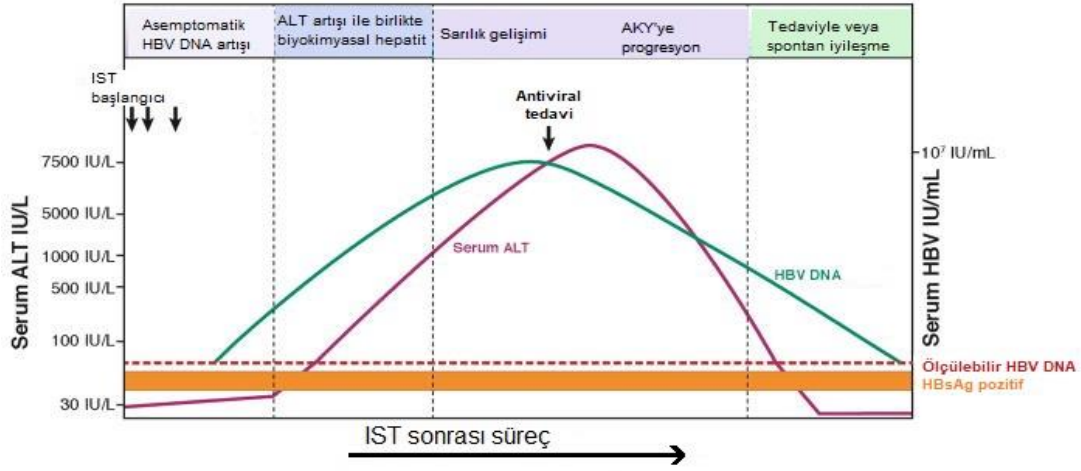
(ya da normalin üst sınırının) 5 ile 10 katı kadar artış gösterir. Hastaların çoğunda semptom görülmez ancak az miktarda hastada ağır hepatik alevlenme olabilir, sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık gibi semptomlar görülebilir.

**3. evre:** Spontan olarak ya da tedavi ile iyileşme/rezolüsyon görülür. Bir grup hastada immünsüpresif tedavi tamamlanmasından sonra ALT ve AST düzeylerinde spontan gerileme izlenirken, bazı hastalarda tedavi esnasında HBV reaktivasyonu tespit edilerek antiviral tedavi başlanması sonucu hepatit alevlenmesinde iyileşme ve serum HBV DNA seviyelerinde gerileme sağlanır.

**4. evre:** Akut karaciğer yetmezliği / persistan karaciğer hasarı ile karakterizedir. Hastaların küçük bir kısmında karaciğerin sentez fonksiyonlarında progresif bozulma, serum bilirubinlerinde artış, protrombin zamanında uzama izlenir ve akut karaciğer yetmezliği gelişir, bu tabloya portal hipertansiyon bulguları ve mental fonksiyonlarda değişiklik gibi komplikasyonlar eşlik edebilir. Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastaların bazılarında antiviral tedaviye başlanmasına rağmen karaciğer nakli ihtiyacı gelişebilir. Bu hastalarda HBV reaktivasyonu tanısı konulmaması veya tedavi edilmemesi durumunda karaciğer yetmezliği nedeniyle mortalite riski yüksektir.

**5. evre:** İmmünite aracılı iyileşme ile karakterizedir. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların çoğunda antiviral tedavi başlanması sonrasında ya da immünsüpresif tedavinin durdurulmasıyla iyileşme gözlenir.

HBV reaktivasyonunda evreler birbirini takip etmek zorunda değildir. Hastaların çoğunda ALT artışı ile birlikte veya ALT artışı olmaksızın geçici HBV viremisi görülür ancak klinik bulgu görülmez (Şekil 1).



**Şekil 1:** İmmünsüpresif tedavi başlangıcından sonra HBV reaktivasyonu süreci (65) HBV: Hepatit B virüs, ALT: Alanin aminotransferaz, AKY: akut karaciğer yetmezliği, IST: immünsüpresif tedavi, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV reaktivasyonunun şiddetini belirleyen faktörler günümüzde net olarak belirlenememiştir ancak hem hasta ilişkili faktörlere hem viral faktörlere bağlı olarak bireyler arasında HBV reaktivasyonu şiddetinin değiştiği düşünülmektedir. HBV reaktivasyonunun gelişme süresi de bireyler arasında farklılık göstermekte olup immünsüpresif tedavinin ilk haftalarından immünsüpresif tedavi kesildikten 55 ay sonrasına kadar geniş bir zaman aralığında gelişebilmektedir. Bu süre hastayla, viral faktörlerle veya immünsüpresif tedaviyle ilişkili risk faktörlerine göre değişmektedir (65,67).

HBV reaktivasyonu için risk faktörleri şu şekilde özetlenebilir:

- **Hasta kaynaklı faktörler:** Erkek cinsiyet, ileri yaş, karaciğer sirozu varlığı, immünsüpresif tedavinin hematopoetik kök hücre nakli ya da solid organ nakli nedeniyle verilmesi
- **Virolojik faktörler:** HBsAg seropozitifliği, bazal HBV DNA düzeyinin yüksek olması, HBeAg seropozitifliği, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda anti-HBs negatifliği ve hepatit C virüsü (HCV), HDV veya HIV ile koenfeksiyon

HBsAg pozitif hastalarda HBVr riskinin HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalara göre 5 ile 8 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.

- **İmmünsüpresif tedavinin çeşidi ve derecesi ile ilgili faktörler:** B hücreleri hedef alan tedaviler (rituksimab, ofatumumab gibi), antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin gibi), 4 hafta veya daha uzun süreyle orta (10-20 miligram/gün) veya yüksek (20 miligram/gün ve üzerinde) prednizon tedavisi, steroid içeren kemoterapi ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa inhibitörleri (7).

İmmünsüpresif tedavinin çeşidi, süresi ve hastaların hepatit B serolojilerine göre düşük risk (<%1), orta risk (%1-10) ve yüksek risk (>%10) olmak üzere HBV reaktivasyonu için risk sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 1) (68).



**Tablo 1:** İmmünsüpresif ilaçların HBV reaktivasyonu açısından risk

Risk kategorisi	HBV serolojisi	
	HBsAg pozitif	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif
<b>Yüksek risk (HBVr riski&gt;%10)</b>	*Anti-CD20 monoklonal antikörler (Ritüksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab) *Yüksek dozda (>20 mg/gün prednizon ve eşdeğeri) ve ≥4 hafta süreyle steroid kullanımı *Antrasiklin deriveleri *Yüksek potense sahip anti TNF'ler (Adalimumab, Infiksimab, Golimumab, Sertolizumab) *Hematopoetik kök hücre nakli (Allojenik veya otolog)	*Anti-CD20 monoklonal antikörler (Ritüksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab) Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
<b>Orta risk (HBVr riski %1-10)</b>	*Antrasiklinler dışındaki sitotoksik kemoterapiler *Düşük potense sahip anti TNF ajanlar (Etanersept) *Orta doz (10–20 mg/gün prednizon veya eş değeri) ve ≥4 hafta süreyle steroid kullanımı *Proteazom inhibitörleri (Bortezomib, Ustekinumab)	*Antrasiklin deriveleri *Otolog hematopoetik kök hücre nakli *Yüksek potense sahip anti-TNF ajanlar (Adalimumab, Infiksimab, Golimumab, Sertolizumab) *Proteazom inhibitörleri (Bortezomib, Ustekinumab)
<b>Düşük risk (HBVr riski &lt;%1)</b>	*Metotreksat *Azatioprin *Düşük doz (<10 mg), 4 haftadan az süreyle steroid kullanımı	*Antrasiklinler dışındaki sitotoksik kemoterapiler *Düşük potense sahip anti TNF ajanlar (Etanersept) *Yüksek doz (>20 mg/gün prednizon veya eş değeri) kullanımı *Tirozin kinaz inhibitörleri (İmatinib, Nilotinib, Dasatinib) *Anti- PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), anti-PD-L1 (Atezolizumab), anti-CTLA-4 (İpilimumab) tedavileri
Not: HBsAg pozitif hastalarda anti- PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), anti-PD-L1 (Atezolizumab), anti-CTLA-4 (İpilimumab) tedavileri ve tirozin kinaz inhibitörleri (İmatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib) kullanımı HBVr açısından orta- yüksek riskli kabul edilmektedir.		

düzeyleri(7)

HBV: Hepatit B virüsü, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, anti-HBc: Hepatit B çekirdek antikoru, HBVr: Hepatit B virüs reaktivasyonu, TNF: tümör nekrozis faktör, anti-PD-1: anti-programlanmış hücre ölümü antikoru -1 anti-PD-L-1: anti-programlanmış hücre ölümü-ligandı antikoru -1 anti-CTLA-4: anti-sitotoksik T-lenfosit antijeni-4

## 2.8. Güncel Kılavuzlara Göre Antiviral Profilaksi Önerileri

2017 EASL kılavuzunda kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alacak tüm hastaların tedavi öncesi HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc testleri ile taranması, HBV seronegatif hastaların aşılama programına alınması önerilmektedir. HBsAg pozitif olan ve immünsüpresif tedavi başlanacak olan tüm hastalarda ETV, TDF veya TAF ile profilaksi başlanması önerilmektedir. Profilaksi immünsüpresif tedavi bitiminden sonra en az 12 ay, Ritüksimab içeren rejim alan hastalarda en az 18 ay boyunca devam etmelidir. HBV reaktivasyonlarının çoğu antiviral profilaksinin kesilmesinden sonra görülmektedir; bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA, profilaksi kullanımı süresince ve profilaksi kesildikten sonra en az 12 ay boyunca 3-6 aylık aralıklarla izlenmelidir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalara HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli immünsüpresif tedavi başlanacaksa ETV, TDF veya TAF ile profilaksi başlanmalıdır; orta ve düşük riskli tedavi almaları durumunda HBV DNA pozitifliği varsa profilaksi önerilmektedir. HBV DNA'nın negatif olması durumunda preemtif tedavi tercih edilebilir. Preemtif tedavi; HBsAg ve/veya HBV DNA'nın immünsüpresif tedavi boyunca ve sonrasında 1-3 aylık aralıklarla izlenmesi, HBV DNA'da veya HBsAg'de pozitifleşme durumunda ETV, TDF veya TAF ile tedavi başlanmasıdır. HBsAg'nin seroreversiyonu ağır hatta ölümcül olabilecek akut hepatite yol açabileceğinden antiviral tedavi ALT düzeyinden bağımsız olarak en kısa sürede başlanmalıdır. Özellikle uzun süreli immünsüpresif tedavi durumlarında ve düzenli takibin yapılamayacağı durumlarda profilaksi, preemtif tedaviye tercih edilmelidir (4).

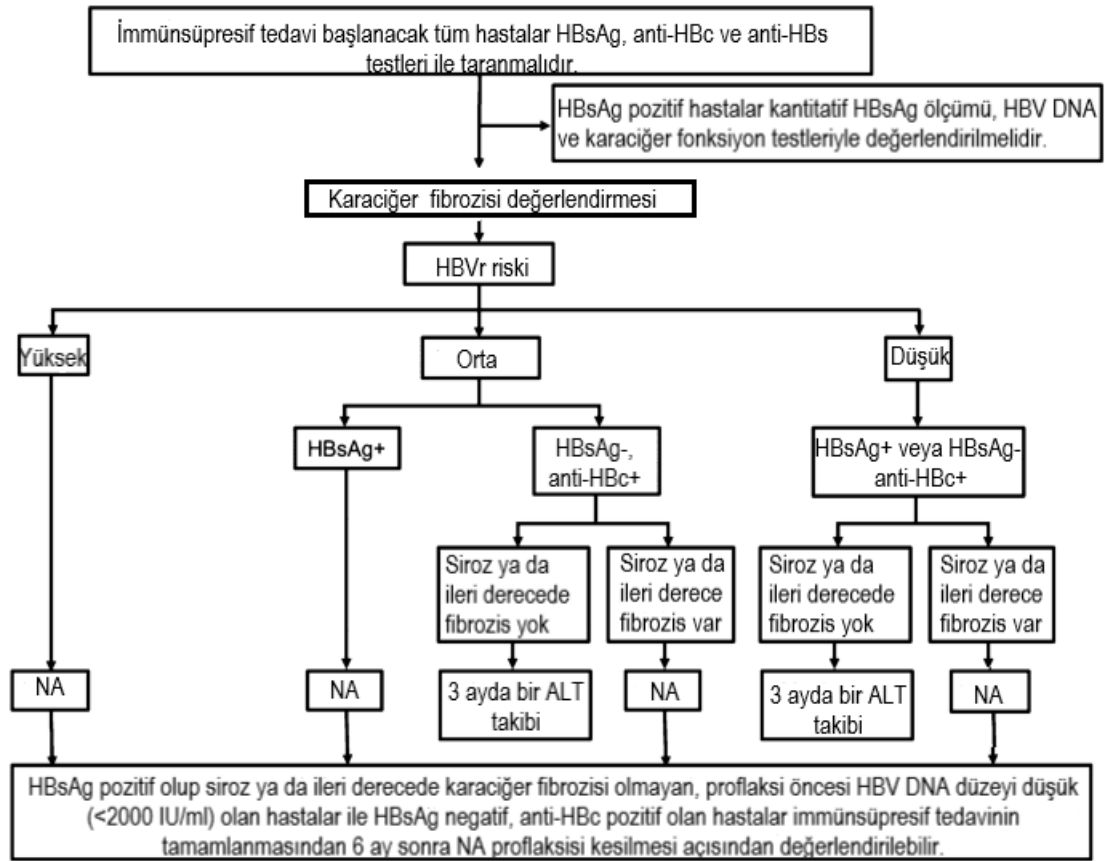
2017'de ülkemizde yayınlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda HBsAg pozitif hastalarda immünsüpresif tedavi başlanmadan 1 hafta önce veya eşzamanlı antiviral profilaksi başlanması, immünsüpresif tedavi bitiminden sonra profilaktik tedaviye en az 12 ay daha devam edilmesi önerilmektedir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalarda HBV DNA pozitif ise profilaktik tedavi verilmesi, HBV DNA negatif ise HBV reaktivasyonu riskinin yüksek olduğu bir immünsüpresif tedavi

başlanması halinde profilaktik tedavi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kılavuzda HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immünsüpresif tedavileri alacak olan hastaların ise 3 ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmesi önerilmiştir (69).

2021'de APASL tarafından yayınlanmış olan immünsüpresif tedavi ilişkili HBV reaktivasyonu kılavuzunda ise önceki kılavuzlarda da belirtildiği gibi HBV reaktivasyon riski olan tüm hastaların immünsüpresif tedavi başlamadan önce HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc testi ile HBV serolojisi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. Önceki kılavuzlara ek olarak hastaların hepatologlar tarafından invaziv ya da noninvaziv yöntemlerle karaciğer fibrozisi açısından da değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli immünsüpresiflerle tedavi planlanan HBsAg pozitif ve HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalara tedavi başlangıcından önce direnç gelişme riski düşük olan nükleozid veya nükleotid analoglarından biriyle (ETV, TDF veya TAF ile) profilaksi başlanması önerilmektedir. HBV reaktivasyonu açısından orta riskli immünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg pozitif ve HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda, ileri karaciğer fibrozu veya siroz varsa immünsüpresif tedavi başlangıcından önce NA profilaksisi başlanması önerilmektedir. Bu grupta HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan, ileri karaciğer fibrozu veya sirozu olmayan hastalarda serum ALT seviyesinin 3 aylık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. ALT seviyesinin bazal seviyenin 2 katının üzerine çıkması durumunda HBsAg ve HBV DNA düzeyi bakılmalı, herhangi birinin pozitif çıkması sonucunda NA tedavisi başlanması önerilmektedir. HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli immünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg pozitif ve HBsAg negatif, anti HBc pozitif hasta gruplarında ileri karaciğer fibrozu veya karaciğer sirozu olan hastalarda NA profilaksisi başlanmalıdır. Serum ALT seviyesi 3 ayda bir izlenmelidir (Şekil-2) (7).

2021 APASL HBV reaktivasyonu kılavuzuna göre HBsAg pozitif ve ileri karaciğer fibrozu/karaciğer sirozu olmayan, düşük bazal HBV DNA seviyesine (<2000 IU/ml) sahip olan hastalarda immünsüpresif tedavi sonlandıktan 6 ay sonra hepatolog rehberliğinde antiviral profilaksinin

kesilmesi düşünülebilir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalar da immünsüpresif tedavi sonlanmasından 6 ay sonra profilaksinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidir. Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA), AASLD ve EASL antiviral profilaksinin immünsüpresif tedavi bittikten sonra en az 6 ay daha devam etmesini, B hücreleri hedef alan immünsüpresif tedaviler sonlandıktan sonra ise en az 12 ay daha profilaksi devamını önermektedir (7).



**Şekil-2:** APASL immünsüpresif tedavi ilişkili HBV reaktivasyonu kılavuzu profilaksi önerileri (7) HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, anti-HBc: Hepatit B çekirdek antikor, anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor, HBV: Hepatit B virüsü, HBVr: Hepatit B virüs reaktivasyonu, NA: Nükleozid/ nükleotid analogları, ALT: alanin aminotransferaz

## 2.9. Ritüksimab Tedavisi ve HBV reaktivasyonu

Ritüksimab, B hücreli lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kimerik anti-CD20 monoklonal antikorudur. CD20 pozitif B hücrelerini hedef alarak çeşitli mekanizmalarla hücre ölümüne neden olur. Geleneksel kemoterapi rejimlerine Ritüksimab eklenmesi üzerine non-Hodgkin lenfomalarda sağkalımda artış izlenmiş ve Ritüksimab içeren kemoterapi rejimleri non-Hodgkin lenfomada standart tedavi haline gelmiştir (70). Ritüksimab ayrıca CD20 pozitif B hücreleri hedef alarak çeşitli otoantikörlerin üretimini inhibe etmesi nedeniyle immün trombositopenik purpura, romatoid artrit, multiple skleroz, çeşitli vaskülitler gibi geniş bir otoimmün hastalık grubunda da etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (71). İyi tolere edilebilen bir ilaç olmasıyla beraber tedavi esnasında viral enfeksiyonlara yatkınlık ve ilişkili komplikasyonlar görülebilmektedir, bunlardan önemli bir tanesi de HBV reaktivasyonudur.

B hücreleri nötralizan antikorlar yoluyla viral yayılımı önleyerek HBV klerensini sağlamaktadır. Geçmişte T lenfositlerin HBV replikasyonunu baskılamada baskın rol oynadığı düşünülse de, B hücre aracılı immünitinin baskılanmasının HBV reaktivasyonuna yol açtığına gösterilmesi B hücrelerinin büyük ihtimalle HBV immün kontrol mekanizmasında önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (65). 1997 ile 2009 arasında 118 Ritüksimab ilişkili HBV reaktivasyonu vakası FDA'ya bildirilmiş ve bunun üzerine Ritüksimab ilaç etiketine yüksek HBV reaktivasyonu riski taşıdığını bildiren bir siyah kutu uyarısı eklenmiştir (72). 2017 yılında yayınlanan bir meta analizde ise Ritüksimab içeren rejimlerle tedavi edilen lenfoma hastalarında, Ritüksimab içermeyen tedaviler alan gruba göre HBV riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Antiviral profilaksi olmaksızın Ritüksimab tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu riski HBsAg pozitif hastalarda %30'un üzerine çıkabilmekte; HBsAg negatif, anti-HBc pozitif grupta ise %10 gibi yüksek rakamlara ulaşabilmektedir (7). Güncel EASL, APASL, AASLD ve AGA kılavuzlarında Ritüksimab HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli tedavi grubunda değerlendirilmektedir ve Ritüksimab tedavisi başlanacak tüm

hastaların tedavi öncesi HBV serolojisi açısından taranması; HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalara antiviral direnç gelişim oranı düşük olan ETV, TAF veya TDF gibi ajanlarla profilaksi başlanması önerilmektedir (4,6–8).

## **2.10. HBV reaktivasyonu tedavisi**

HBV reaktivasyonu tanısı konulduğunda immünsüpresif tedavi durdurulmalı ya da ara verilmeli ve hastanın almakta olduğu hepatotoksik ilaçlar kesilmelidir (74). Bazı hastalarda spontan iyileşme görülebilmekle beraber ivedilikle ETV ya da tenofovir ile antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (67). Literatürde profilaksinin tedaviye üstün olduğu belirtilmektedir (75). Ağır vakalarda tedavide antiviral tedavi ile birlikte plazmaferez de kullanılabilir (76,77). Ayrıca hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen bir fulminan HBV reaktivasyonu vakasında acil canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirildiği de bildirilmiştir. Diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda karaciğer nakli bir seçenek olarak değerlendirilebilir (78).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.03.2023 tarih, 2023-6/15 no'lu etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yürütülmüştür.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları'nda 01.01.2018-01.01.2023 tarihleri arasında Ritüksimab tedavisi alan 736 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenerek 702 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 34 hasta veri yetersizliği nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

#### 3.1 Hastalar ve İncelenen Parametreler

Hastaların bilgileri; arşiv kayıtlarından ve/veya Miamed Elektronik Kayıt Sistemi'nde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar verileri, Ritüksimab tedavisi almasını gerektiren primer hastalıkları, Ritüksimab kullanım süreleri, ek immünsüpresif kullanım durumları, Ritüksimab tedavisi öncesi hepatit B serolojik durumları ve biyokimyasal parametreleri, profilaktik antiviral tedavi kullanım durumları, HBV reaktivasyonu gelişme durumları, takip süreleri incelendi.

HBV aşısı Türkiye'de 1998 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na alınmış ve rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmamızda epikriz ve poliklinik izlem kayıtlarından HBV aşısı bilgisine ulaşılamayan hastalardan 1998 öncesinde doğanlar HBV aşısız, 1998 ve sonrasında doğan hastalar HBV aşılı kabul edilmiştir.

HBsAg pozitif olan hastalar için; başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası HBV DNA düzeyinin  $2 \log_{10}$  IU/ml

ve üzerinde artışı veya başlangıç HBV DNA düzeyi bilinmeyen hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası HBV DNA düzeyinin >100 IU/ml tespit edilmesi; HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar için ise immünsüpresif tedavi sonrası HBsAg'nin ters serokonversiyonu (HBsAg negatifken pozitifleşmesi) veya başlangıç HBV DNA negatifken immünsüpresif tedavi sonrası HBV DNA düzeyinin serumda saptanabilir düzeye ulaşması HBV reaktivasyonu olarak tanımlandı.

### **3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri**

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Klinik ve Poliklinikleri, Romatoloji Bilim Dalı Klinik ve Poliklinikleri, Nefroloji Bilim Dalı Klinik ve Poliklinikleri'nden herhangi birinde son 5 yıl içinde Ritüksimab içeren tedavi rejimi almış olmak,
2. Ritüksimab içeren tedavi rejimi başlanmadan önce HBV serolojik belirteçleri açısından değerlendirilmiş olmak
3. Tedavi esnasında 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri :

1. Ritüksimab içeren tedavi rejimi öncesi HBV serolojik belirteçleri açısından değerlendirilmemiş olmak
2. 18 yaşın altında olmak



### 3.3. Kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri:

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının test edilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama± standart sapma ile, uymayanlar ise medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 28.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 702 hastanın 358'i (%51,00) kadın, 344'ü ise (%49,00) erkekti. Hastaların medyan yaşı 56 (minimum-maksimum: 18-89) yılıdır. 385 (%54,84) hasta hematolojik malignite, 12 (%1,71) hasta otoimmün hematolojik hastalık, 237 (%33,76) hasta otoimmün romatolojik hastalık, 61 (%8,69) hasta otoimmün glomerülonefrit ve 7 (%1,00) hasta renal transplant reddi nedeniyle Ritüksimab tedavisi almıştı. Hastaların medyan Ritüksimab kullanım süresi 2 (minimum-maksimum: 1-249) hafta idi. Hastalarda Ritüksimab ile eş zamanlı steroid kullanım oranı %73,90 (n=518), antrasiklin kullanım oranı %31,48 (n=221) idi. Medyan takip süresi 17 (minimum-maksimum: 0,5-60) ay, exitus oranı %25,07 (n=176) idi. Hastaların demografik özellikleri, primer hastalık ve tedavi rejimlerine ilişkin özellikleri, takip süreleri ve sağkalım oranları Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** Hastaların demografik özellikleri, primer hastalık ve tedavi rejimlerine ilişkin özellikleri, takip süreleri ve sağkalım bakımından dağılımı

Değişkenler		Betimleyici istatistikler
Yaş (yıl)*		56 (18-89)
Cinsiyet#	Kadın	358 (51,00)
	Erkek	344 (49,00)
Primer hastalık#	Hematolojik malignite	385 (54,84)
	Otoimmün hematolojik hastalık	12 (1,71)
	Otoimmün romatolojik hastalık	237 (33,76)
	Otoimmün glomerülonefrit	61 (8,69)
	Renal transplant reddi	7 (1,00)
Ritüksimab kullanım süresi (hafta)*		2 (1-249)
Steroid#	Yok	183 (26,11)
	Düşük	191 (27,25)
	Orta-yüksek	327 (46,65)
	Pulse	0 (0,00)
Antrasiklin#		221 (31,48)
Takip süresi (ay)*		17 (0,5-60)
Sağkalım	Sağ	526 (74,93)
	Exitus	176 (25,07)

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n (%) olarak verilmiştir.

Hastaların Ritüksimab tedavisi öncesi laboratuvar tetkikleri bakımından dağılımı Tablo-3'te verilmiştir.

**Tablo-3:** Hastaların Ritüksimab tedavisi öncesi laboratuvar tetkikleri bakımından dağılımı

Değişkenler	Betimleyici istatistikler
Trombosit sayısı * (10 <sup>9</sup> /L) (n=702)	242 (4,6-875)
INR* (n=607)	0,95 (0,76-3,29)
ALT* (U/l) (n=702)	16 (6-871)
AST* (U/l) (n=702)	18 (4-622)
Total bilirübin* (mg/dl) (n=683)	0,49 (0,07-15,10)
Albumin* (g/dl) (n=698)	4 (1,30-5,50)

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. INR: uluslararası düzeltme oranı ALT: alanin aminotransferaz AST: aspartat aminotransferaz

Hastalar Ritüksimab öncesi HBV serolojilerine, aşı durumlarına ve Ritüksimab sonrası HBV reaktivasyonu gelişme durumlarına göre incelendiklerinde; hastaların %3,13'ünde (n=22) HBsAg, %31,65'inde (n=219) Anti-HBs, %27,17'sinde (n=188) Anti-HBc total, %0,15'inde (n=1) Anti-HBc IgM pozitif. Hastaların %84,47'si (n=593) aşısız, %15,53'ü (n=109) aşılı idi. Tüm hastaların %0,71'inde (n=5) HBV reaktivasyonu saptanmıştı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Hastaların Ritüksimab tedavisi öncesi viral serolojik özellikleri, HBV aşısı ve Ritüksimab ilişkili HBV reaktivasyonu durumu bakımından dağılımı

Değişkenler	Betimleyici istatistikler	
Bazal HBV DNA* (n=163)	0 (0-21906540)	
HBsAg#	Negatif	680 (96,87)
	Pozitif	22 (3,13)
Anti-HBs#	Negatif	473 (68,35)
	Pozitif	219 (31,65)
Anti-HBc total#	Negatif	504 (72,83)
	Pozitif	188 (27,17)
Anti-HBc IgM#	Negatif	648 (99,85)
	Pozitif	1 (0,15)
HBV aşı durumu#	Aşısız	593 (84,47)
	Aşılı	109 (15,53)
HBV reaktivasyonu#	Yok	697 (99,29)
	Var	5 (0,71)

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n (%) olarak verilmiştir.

Güncel HBV kılavuzları tarafından HBVr açısından riskli kabul edilen HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalar HBVr gelişme oranı ve antiviral profilaksi kullanımını açısından incelendiğinde; HBVr gelişimi oranı %2,63 olarak saptandı. 179 (%94,21) hastada antiviral profilaksi kullanımı mevcuttu. Profilaksi alan hastalardan 92 (%51,40) tanesi ETV, 56 (%31,28) tanesi TAF, 22 (%12,29) tanesi TDF, 2 (%1,11) tanesi LAM profilaksisi kullanmıştı, 2 (%1,11) hastada TAF'den ETV'ye, 1 (%0,56) hastada TDF'den ETV'ye, 3(%1,68) hastada TDF'den TAF'e, 1 (%0,56) hastada ETV'den TAF'a geçiş izlendi. Profilaksi almış olan hastaların medyan profilaksi kullanım süresi 14 (minimum-maksimum: 0,5-79) aydı (Tablo-5).

**Tablo-5:** HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastaların antiviral profilaksi kullanım durumu, süresi ve HBV reaktivasyonu gelişme oranı bakımından dağılımı

Değişkenler		Betimleyici İstatistikler
Antiviral profilaksi#	Yok	11 (5,79)
	Var	179 (94,21)
Kullanılan antiviral profilaksi türü#	ETV	92 (51,40)
	TAF	56 (31,28)
	TDF	22 (12,29)
	LAM	2 (1,11)
	TAF → ETV	2 (1,11)
	TDF → ETV	1 (0,56)
	TDF → TAF	3 (1,68)
	ETV → TAF	1 (0,56)
Profilaksi kullanım süresi (ay)*	14 (0,5-79)	
HBV reaktivasyonu	Yok	185(97,37)
	Var	5 (2,63)

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n (%) olarak verilmiştir. ETV: Entekavir, TAF: Tenofovir alafenamid, TDF: Tenofovir disoproksil fumarat, LAM: Lamivudin

Hastalar yaş, cinsiyet ve primer hastalıkları açısından karşılaştırıldıklarında; HBV reaktivasyonu gelişen gruptaki hastaların medyan yaşı 57,00 (minimum-maksimum: 51-65) yıl iken, HBV reaktivasyonu gelişmeyen gruptakilerin medyan yaşı 56,00 (minimum-maksimum:18-89) yıl idi. İki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,883). Gruplar arasında cinsiyet (p=0,208) ve primer hastalık türleri (p=0,356) bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Primer hastalık tipleri hematolojik malignite ve diğer türler olmak üzere iki gruba ayrıldığında; HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bu iki grup bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,067) (Tablo-6).

**Tablo-6:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş, cinsiyet ve primer hastalık grubu bakımından karşılaştırılması

Değişkenler		HBV reaktivasyonu		p-değeri
		Yok (n=697)	Var (n=5)	
Yaş*		56,00 (18-89)	57,00 (51-65)	0,883
Cinsiyet#	Kadın	357 (51,22)	1 (20,00)	0,208
	Erkek	340 (48,78)	4 (80,00)	
Primer hastalık#	Hematolojik malignite	380 (54,52)	5 (100,00)	0,356
	Otoimmün hematolojik hastalık	12 (1,72)	0 (0,00)	
	Otoimmün romatolojik hastalık	237 (34,00)	0 (0,00)	
	Otoimmün glomerülonefrit	61 (8,75)	0 (0,00)	
	Renal transplant reddi	7 (1,00)	0 (0,00)	
Hematolojik malignite/ Diğer#	Hematolojik malignite	380 (54,52)	5 (100,00)	0,067
	Otoimmün hastalıklar ve renal transplant reddi	317 (45,48)	0 (0,00)	

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n (%) olarak verilmiştir.

Tedavi rejimine ilişkin faktörler açısından HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo-7).

**Tablo-7:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların tedavi rejimine ilişkin faktörler açısından karşılaştırılması

Değişkenler		HBV reaktivasyonu		p-değeri
		Yok	Var	
Ritüksimab kullanım süresi* (hafta)		24 (1-249)	14 (3-94)	0,922
Steroid#	Yok	180 (25,86)	3 (60,00)	0,126
	Düşük	191 (27,44)	0 (0,00)	
	Orta-yüksek	325 (46,70)	2 (40,00)	
Antrasiklin#		219 (31,42)	2 (40,00)	0,652

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n (%) olarak verilmiştir.

Hastalar laboratuvar tetkikleri bakımından karşılaştırıldığında, trombosit sayısı ve ALT değerlerinin HBV reaktivasyonu gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırasıyla p=0,017; p=0,028), INR değerlerinin ise HBV reaktivasyonu gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p=0,008) görülmüştür. AST, total bilirubin ve albümin değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo-8).

**Tablo-8:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar tetkikleri bakımından karşılaştırılması

Değişkenler	HBV reaktivasyonu				p-değeri
	Yok		Var		
	n	Medyan (minimum- maksimum)	N	Medyan (minimum- maksimum)	
Trombosit sayısı (10 <sup>9</sup> /L)	697	242,5 (4,6-875)	5	119 (51,8-234)	<b>0,017</b>
INR	602	0,95 (0,76-3,29)	5	1,1 (1,00-1,21)	<b>0,008</b>
ALT (U/l)	697	16 (6-871)	5	8 (6-21)	<b>0,028</b>
AST (U/l)	697	18 (4-622)	5	13 (10-38)	0,479
Total bilirubin (mg/dl)	678	0,49 (0,07-15,1)	5	0,70 (0,43-1,28)	0,207
Albumin (g/dl)	693	4 (1,3-5,50)	5	4,1 (2,9-4,2)	0,463

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. INR: uluslararası düzeltme oranı  
ALT: alanin aminotransferaz AST: aspartat aminotransferaz

Hastalar hepatit serolojisi ve aşı durumları bakımından karşılaştırıldığında, Anti-HBc total pozitif olan hasta oranının HBV reaktivasyonu gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001). Diğer serolojik değişkenler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo-9).

**Tablo-9:** HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların hepatit B serolojileri ve aşı durumları bakımından karşılaştırılması

Değişkenler		HBV reaktivasyonu		p-değeri
		Yok	Var	
Bazal HBV DNA düzeyi (IU/mL)		0,00 (0-21906540)	5,00 (0-9,99)	0,442
Bazal HBV DNA pozitifliği		17 (10,56)	1 (50,00)	0,209
HBsAg	Negatif	675(96,84)	5(100,00)	1,000
	Pozitif	22(3,16)	0(0,00)	
Anti-HBs	Negatif	470(68,41)	3(60,00)	0,654
	Pozitif	217(31,59)	2(40,00)	
Anti-HBc total	Negatif	504(73,36)	0(0,00)	<b>0,001</b>
	Pozitif	183(26,64)	5(100,00)	
Anti-HBc IgM	Negatif	644(99,84)	4(100,00)	1,000
	Pozitif	1(0,16)	0(0,00)	
Aşı durumu <sup>#</sup>	Aşısız	588 (84,36)	5 (100,00)	1,000
	Aşılı	109 (15,64)	0(0,00)	

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

Hastalar antiviral profilaksi alma durumlarına göre alt gruplarına ayrıldığında, profilaksi alan ve almayan gruplarda, hastaların HBV serolojilerine göre reaktivasyon oranları Tablo-8’de verilmiştir. Buna göre, profilaksi alan hastalar arasında; HBsAg negatif, anti-HBc pozitif; HBsAg pozitif, anti-HBc negatif ve HBsAg pozitif, anti-HBc pozitif hasta oranları açısından HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=1,000). Profilaksi almayan hastalar arasında ise; HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hasta oranı, HBV reaktivasyonu gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,021) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Profilaksi alan ve almayan hastaların HBV serolojilerine göre HBV reaktivasyon oranlarının karşılaştırılması

HBV serolojisi		HBV reaktivasyonu		p-değeri	
		Yok	Var		
Profilaksi alanlar	HBsAg negatif, anti-HBc pozitif	N	153	4	1,000
		%	%97,45	%2,55	
	HBsAg pozitif, anti-HBc negatif	N	2	0	
		%	%100,00	%0,00	
	HBsAg pozitif, anti-HBc pozitif	N	20	0	
		%	%100,00	%0,00	
Profilaksi almayanlar	HBsAg negatif, anti-HBc negatif	N	502	0	0,021
		%	%100,00	%0,00	
	HBsAg negatif, anti-HBc pozitif	N	10	1	
		%	%90,91	%9,09	

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.



Hastalar HBV serolojisi ve profilaksi durumları açısından alt gruplara ayrıldıklarında, HBsAg negatif, anti-HBc total negatif olan 502 hastanın hiçbirinin profilaksi almadığı ve bu grupta HBVr gelişmediği görülmüştür. HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif olan 168 hastadan 11 hastanın profilaksi almadığı, profilaksi almayanlar içinde 1 (%9,09) hastada HBVr geliştiği, 157 hastanın profilaksi aldığı ve 4 (%2,55) hastada HBVr geliştiği görülmüştür. HBsAg pozitif, anti-HBc negatif olan 2 hastanın profilaksi aldığı ve HBVr gelişmediği, HBsAg pozitif, anti-HBc pozitif olan 20 hastanın da tamamının profilaksi aldığı ve HBVr gelişmediği görülmüştür (Tablo-11).

**Tablo-11:** Hastaların HBV serolojisi ve profilaksi durumlarına göre HBV reaktivasyonu görülme oranları

HBV serolojisi ve profilaksi durumu		HBV reaktivasyonu		Total	
		Yok	Var		
HBsAg negatif, anti-HBc total negatif	Profilaksi yok	n	502	0	502
		%	%100,0	%0,0	%100,0
	Profilaksi var	n	0	0	0,0
		%	%0,0	%0,0	%0,0
HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif	Profilaksi yok	n	10	1	11
		%	%90,9	%9,1	%100,0
	Profilaksi var	n	153	4	157
		%	%97,45	%2,55	%100,0
HbsAg pozitif, anti-HBc total negatif	Profilaksi yok	n	0	0	0,0
		%	%0,0	%0,0	%0,0
	Profilaksi var	n	2	0	2
		%	%100,0	%0,0	%100,0
HbsAg pozitif, anti-HBc total pozitif	Profilaksi yok	n	0	0	0,0
		%	%0,0	%0,0	%0,0
	Profilaksi var	n	20	0	20
		%	%100,0	%0,0	%100,0

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

Uluslararası kılavuzlar tarafından HBVr riski açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında profilaksi kullanımı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0,260$ ) (Tablo-12).

**Tablo-12:** HBsAg pozitif veya HbsAg negatif, anti-HBc total pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının profilaksi kullanımı açısından karşılaştırılması

Değişkenler			HBV reaktivasyonu		Total	p-değeri
			Yok	Var		
Antiviral profilaksi durumu	Profilaksi yok	n	10	1	11	0,260
		%	%90,9	%9,1	%100	
	Profilaksi var	n	175	4	179	
		%	%97,77	%2,23	%100	

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

Çalışmamızda HBVr saptanan tek serolojik alt grup olan HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; HBV reaktivasyonu gelişen grupta profilaksi almayan hasta oranının daha yüksek izlenmesi ile birlikte, HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında profilaksi kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0,290$ ) (Tablo-13).

**Tablo-13:** HBsAg negatif, Anti-HBc total pozitif hasta grubunda HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların profilaksi kullanımı açısından karşılaştırılması

Değişkenler			HBV reaktivasyonu		Total	p-değeri
			Yok	Var		
Antiviral profilaksi durumu	Profilaksi yok	N	10	1	11	0,290
		%	%90,9	%9,1	%100	
	Profilaksi var	N	153	4	157	
		%	%97,45	%2,55	%100	

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubunda, HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında antiviral profilaksi kullanım süresi bakımından anlamlı fark yoktur (p=0,202) (Tablo-14).

**Tablo-14:** HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hasta grubunda HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların profilaksi kullanım süreleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	HBV reaktivasyonu		p-değeri
	Yok	Var	
Antiviral profilaksi kullanım süresi (ay)	14(0,5-79)	7,5 (1-20)	0,202

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hastalar profilaksi durumlarına göre alt gruplara ayrılarak anti-HBs durumları açısından incelendiklerinde, HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anti-HBs durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo-15).

**Tablo-15:** HBsAg negatif, Anti-HBc total pozitif hasta grubu içinde HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların anti-HBs durumları açısından karşılaştırılması

Anti-HBs durumu			HBV reaktivasyonu		p-değeri
			Yok	Var	
Profilaksi alanlar	Anti-HBs negatif	n	43	3	0,079
		%	28,5	75,0	
	Anti-HBs pozitif	n	108	1	
		%	71,5	25,0	
Profilaksi almayanlar	Anti-HBs negatif	n	5	0	1,000
		%	50,0	0,0	
	Anti-HBs pozitif	n	5	1	
		%	50,0	100,0	

Veriler #n (%) değerler ile verilmiştir.

HBV reaktivasyonu gelişen hastaların özellikleri Tablo-16'da verilmiştir.

**Tablo 16:** HBV reaktivasyonu gelişen hastaların özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Yaş	54	51	58	57	65
Primer hastalık	NHL	NHL	KLL	KLL	KLL
Aldığı tedavi rejimi	R-CHOP/ R-CVP	R-CHOP/R- HyperCVAD	R-Benda	R-Benda	R-Benda
Ritüksimab öncesi HBV serolojisi	HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (-)	HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (-)	HBsAg (-) Anti-HBc(+) Anti-HBs(+)	HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (+)	HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (-)
Bazal HBV DNA	Bakılmamış	Negatif	Pozitif (<10 IU/ml)	Bakılmamış	Bakılmamış
Antiviral profilaksi	TAF	ETV	TAF	-	TAF
Antiviral kullanım süresi	7,5 ay	20 ay	1 ay	-	8 ay
HBVr zamanı	Profilaksi kesildikten sonra	Profilaksi kesildikten sonra	Profilaksi kesildikten sonra	Profilaksi almamış	Profilaksi altında
Profilaksi kullanım durumu	Profilaksiyi erken bırakmış	Düzenli	Profilaksiyi erken bırakmış	Profilaksi almamış	Profilaksi Ritüksimab başlandıktan 1,5 ay sonra başlanmış
Son Ritüksimab dozu-HBVr arası süre	11 ay	22 ay	7,5 ay	2 ay	7 ay
Pik HBV DNA (IU/ml)	6.500.860	709.628.151	21.302.249	127.238.296	173.864
Pik ALT (U/L)	643	923	2122	35	355
HBVr tedavisi	TAF	ETV+ plazmaferez	TAF	Spesifik tedavi almamış.	TAF
Son kontrol HBV DNA (IU/ml)	390	64200	3511	Kontrol görülmemiş.	Kontrol görülmemiş.
Son kontrol ALT	16	101	10	30	12

HBVr sonrası hepatik fibrozis /siroz durumu	Siroz yok	Şiddetli hepatik Fibrozis	Orta düzeyde hepatik fibrozis	Siroz yok	Siroz yok
Klinik son durum	Sağ	Septik şok nedeniyle exitus	Sağ	Exitus (dış merkez-nedeni bilinmiyor)	Sağ

NHL: non-Hodgkin lenfoma, KLL: kronik lenfositik lösemi, R- CHOP: Ritüksimab-Siklofosamid-Hidroksidaunorubisin-Vinkristin-Prednizon, R-CVP: Ritüksimab- Siklofosamid-Prednizon, R-HyperCVAD: Ritüksimab- Siklofosamid -Vinkristin- Adriamisin-Deksametazon, R-Benda: Ritüksimab- Bendamustin HBV: hepatit B virüsü, TAF: Tenofovir alafenamid, ETV: Entekavir, HBVr: HBV reaktivasyonu, ALT: alanin aminotransferaz

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 2018-2023 yılları arasında Hematoloji, Romatoloji ve Nefroloji anabilim dalı klinik ve polikliniklerinde Ritüksimab tedavisi almış olan hastalarda HBV reaktivasyonu gelişme sıklığının ve reaktivasyona etki eden faktörlerin geçmişe yönelik olarak değerlendirilmesi amaçlandı. İncelenen 702 hastanın Ritüksimab tedavisi gerektiren primer hastalıklarına göre dağılımı incelendiğinde; 385 (%54,84) hasta hematolojik malignite, 12 (%1,71) hasta otoimmün hematolojik hastalık, (%33,76) hasta otoimmün romatolojik hastalık, 61 (%8,69) hasta otoimmün glomerülonefrit ve 7 (%1,00) hasta renal transplant reddi nedeniyle Ritüksimab tedavisi almıştı.

Hastalar HBV serolojilerine göre incelendiklerinde; HBsAg pozitifliği %3,13, anti-HBc pozitifliği %27,17 olarak saptanmıştır. Sheena ve ark.'nın (27) çalışmasında 2019 yılında Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı %2,4 (%2,3-%2,6) olarak belirtilmiştir. Tozun ve ark.'nın (79) seroprevalans çalışmasında ise anti-HBc pozitifliği %30,6 olarak tespit edilmiş olup çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda tüm hastalar arasında HBV reaktivasyonu gelişme oranı %0,7 olarak saptanmıştır. Hastalar profilaksi kullanımı açısından incelendiğinde, güncel HBV kılavuzları tarafından antiviral profilaksi önerilen yüksek riskli grup olan HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastaların %94,21'inin antiviral profilaksi aldığı izlenmiştir. Antiviral profilaksi kullanan hastaların %1,1'i LAM profilaksisi almakta iken %98,9'unun antiviral direnç gelişim oranının çok düşük olduğu ETV, TAF veya TDF profilaksilerini almakta olduğu tespit edilmiştir. HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar arasındaki HBVr oranı %2,6 olarak tespit edilmiştir. Türe ve ark.'nın (80) hematopoetik kök hücre nakli olan 107 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, HBVr açısından yüksek riskli hasta grubunda antiviral profilaksi kullanım oranı %52,6 olup, çalışmadaki tüm hastalar arasında HBVr oranı %3,7 olarak izlenmiştir. Çalışmamızdaki düşük HBVr oranı, immünsüpresif tedavi ilişkili HBVr

konusunda artmış farkındalık ve etkin antiviral profilaksi kullanımının sonucu olarak değerlendirilebilir.

2021 APASL HBVr kılavuzunda (7) ileri yaş ve erkek cinsiyet HBVr gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir, ancak çalışmamızda HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kim ve ark.'nın (81) Ritüksimab ile tedavi edilen lenfoma hastaları ile yaptıkları çalışmada da çalışmamıza benzer olarak ileri yaş ve cinsiyetin HBVr ile ilişkisi saptanamamıştır. Ancak Tsai ve ark.'nın (82) Ritüksimab alan lenfoma hastaları arasında yaptıkları çalışmada ve Lan ve ark.'nın (61) otoimmün hastalıklar nedeniyle Ritüksimab alan hasta grubu ile yaptıkları çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalarda HBVr gelişimi oranı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaları Ritüksimab tedavisi almalarını gerektiren primer hastalıklarına göre değerlendirdiğimizde, HBVr görülen tüm hastaların hematolojik malignite nedeniyle Ritüksimab tedavisi almakta olduğu tespit edilmiştir. Ancak primer hastalık çeşitleri hematolojik malignite ve immün ilişkili hastalıklar olmak üzere iki gruba ayrıldığında; HBVr gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında primer hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bu durum HBVr gelişen hasta sayısının düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Hayashi ve ark.'nın (83) yapmış oldukları çalışmada hematolojik malignite nedeniyle immünsüpresif tedavi veya kemoterapi alıyor olmak artmış HBVr riski ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu sonuç hematolojik malignitesi olan hastaların HBVr açısından yüksek riskli olan anti-CD20 monoklonal antikorlarla daha sık tedavi edilmesi ile ilişkili olabilir. Literatürde Ritüksimab alan hastalarda HBVr risk belirleme çalışmaları çoğunlukla hematolojik malignitesi olan hastalar arasında yapılmış olup, hematolojik malignitesi olan hastalar ile hematolojik olmayan nedenlerle Ritüksimab tedavisi alan hastalar arasındaki risk farkını değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Perrillo ve ark.'nın (84) derlemesinde Ritüksimab tedavisi alan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda HBVr riski %16,9 olarak bildirilmiştir, ancak bu derleme Hematoloji ve Onkoloji alanlarında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Lan ve ark.'nın

(61) yapmış olduğu çalışmada otoimmün hastalıklar nedeniyle Ritüksimab tedavisi almakta olan HBsAg negatif hastalarda HBVr gelişme oranı %2,3 olarak saptanmıştır. Barone ve ark.'nın (85) HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan ve otoimmün romatolojik hastalıklar nedeniyle Ritüksimab alan 1963 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise hiç HBV reaktivasyonu görülmemiş olup çalışmamızda otoimmün nedenlerle Ritüksimab alan hasta grubunda da benzer sonuç izlenmiştir.

Çalışmamızda toplam Ritüksimab kullanım süresiyle HBVr ilişkisi değerlendirildiğinde HBVr gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ritüksimab ile eş zamanlı steroid veya antrasiklin kullanımı açısından da HBVr gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Lan ve ark.'nın (61) otoimmün hastalıklar nedeniyle Ritüksimab alan hastalar arasında yaptığı çalışmada da Ritüksimab ile eş zamanlı steroid kullanımının HBVr riskini istatistiksel olarak artırmadığı gösterilmiştir. Literatürde antrasiklin içeren rejimlerin HBVr riskini artırdığı belirtilmektedir (86,87) ancak Ritüksimab ile eş zamanlı antrasiklin kullanımının HBVr gelişimi üzerindeki etkisine dair çalışma mevcut değildir. Bu konuda ileri çalışmalar yapılmasına gerek vardır.

HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hasta grupları laboratuvar tetkikleri bakımından karşılaştırıldığında, trombosit sayısı ve ALT değerlerinin HBVr gelişen grupta anlamlı olarak düşük olduğu, INR değerlerinin ise HBVr gelişen grupta yüksek olduğu görülmüştür. Iannacone ve ark. (88), ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; trombositlerin virüs spesifik sitotoksik T lenfositlerin intrahepatik alanda toplanmasına aracılık ettiğini ve trombositopenik ratlarda sitotoksik T lenfositlerin viral klirensi sağlamakta yetersiz kaldığını göstermişlerdir. HBVr gelişen hasta grubunda trombosit sayısının daha düşük izlenmesi; bu hastalarda hem B lenfosit, hem T lenfosit yolağı üzerinden immün yanıtın azalmasına bağlı yetersiz viral klirensin HBVr gelişimine yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir.

HBVr gelişen ve gelişmeyen gruplar HBV serolojileri açısından karşılaştırıldığında, anti-HBc total pozitif hasta oranının HBVr gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Güncel kılavuzlarda HBsAg pozitifliği ve anti-HBc pozitifliği HBVr açısından risk faktörü olarak



değerlendirilmektedir (4,7) ancak çalışmamızda HBsAg pozitifliğinin HBVr gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu durumun HBsAg pozitif tüm hastaların profilaksi almış olması ve hiçbirinde HBVr görülmemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

2021 APASL HBVr kılavuzunda (7) bir diğer risk faktörü olarak değerlendirilen kriter ise yüksek bazal HBV DNA düzeyidir. Ancak çalışmamızda bazal HBV DNA pozitifliği ve bazal HBV DNA düzeyi bakımından HBVr gelişen ve gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Bazal HBV DNA düzeyinin kısıtlı sayıda hastada (n:164) ulaşılabilir olması bu sonucun nedeni olabilir. Literatürde bazal HBV DNA ve HBVr ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir, Kusumoto ve ark.'nın çalışmasında (89), Obinutuzumab veya Ritüksimab alan hastalarda bazal HBV DNA pozitifliğinin artmış HBVr riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak Kim ve ark.'nın (81) çalışmasında ise Ritüksimab ile tedavi edilen lenfoma hastalarında bazal HBV DNA düzeyi ile HBVr arasında ilişki tespit edilememiştir.

Hastalar HBV aşı durumlarına göre değerlendirildiğinde; HBVr gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Lan ve ark.'nın (61) yapmış olduğu çalışmada HBsAg negatif, anti-HBc negatif hastalar arasında HBV aşılı olan hastalarda HBVr gelişim oranının daha düşük olduğu gözlenmiş ve bu durum HBV aşısının endemik bölgelerde okült HBV enfeksiyonu riskini azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir, ancak çalışmadaki tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde HBV aşısının HBVr gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Hastalar profilaksi durumlarına göre alt gruplara ayrıldığında profilaksi alan hastalar arasında; HBsAg pozitif olan hastalarda HBVr görülmezken HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hasta grubunda 4 (%2,55) hastada HBVr gelişimi izlenmiştir. Huang ve ark.'nın (90) Ritüksimab alan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar arasında yaptıkları çalışmada 18.5 aylık takip süresince ETV profilaksisi altında HBVr görülme oranı %2,4 olarak tespit edilmiş olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Papadopoulos ve ark.'nın (91) çalışmasında ise Ritüksimab alan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalardan ETV veya TDF profilaksisi almakta olan grupta hiç

reaktivasyon izlenmemiştir. Suda ve ark.'nın (92) TAF profilaksisinin HBVr gelişimini önlemedeki etkinliğini araştırdıkları prospektif çalışmada, TAF profilaksisi alan hiçbir hastada HBVr gelişmediği görülmüştür. Çalışmamızda profilaksi almasına rağmen HBVr gelişen hasta grubunda 2 hastanın tedavi uyumunun yetersiz olması, 1 hastada ise profilaksiye Ritüksimab tedavisinden 1,5 ay sonra başlanmış olması HBVr oranının bahsedilen çalışmalara göre yüksek izlenmesinde hasta uyumunun ve profilaksi başlangıç zamanının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Mo ve ark. (93), romatoid artrit nedeniyle immünsüpresif tedavi almakta olan hasta grubunda yaptıkları çalışmada antiviral profilaksinin erken bırakılmasının HBVr riskini artırdığını göstermişlerdir. Ancak bu konuda daha geniş hasta popülasyonu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kılavuzlarda HBVr gelişimini önlemek için HBsAg veya anti-HBc pozitif olan hastalarda antiviral tedavi önerilmekle beraber; güncel çalışmalarda (60,61,94) özellikle HBV endemik bölgelerde HBsAg negatif, anti-HBc negatif hastalarda da immünsüpresif tedavi veya otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası HBVr geliştiği bildirilmekte ve bu durumun seronegatif okült HBV enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle HBV açısından seronegatif hastaların da immünsüpresyon durumunda HBVr açısından serolojik testlerle takip edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda profilaksi almayan hastaları kendi içinde değerlendirdiğimizde, HBsAg negatif, anti-HBc negatif 502 hastadan hiçbirinin antiviral profilaksi almadığını ve bu grupta HBVr gelişen hasta olmadığını; HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hasta oranının HBVr gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,021$ ) olduğunu saptadık. Çalışmamızda seronegatif okült HBVr gelişen hasta tespit edilmemesi ülkemizin HBV enfeksiyonu açısından orta-endemik bölgede olması ile ilişkilendirilebilir. Ancak Ritüksimab öncesi hepatit B serolojisi negatif olan hastaların tedavinin ilerleyen dönemlerinde serolojik açıdan rutin olarak takip edilmemesi nedeniyle belirgin ALT artışı izlenmeyen HBVr vakalarının tanı alamamış olabileceği de akılda bulundurulmalıdır. İmmünsüpresif tedavi alan ve hepatit B açısından seronegatif olan hastalarda düzenli hepatit serolojisi

takibiyle gerçekleştirilecek prospektif çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda hastalar HBsAg ve anti-HBc durumlarına göre serolojik alt gruplarına ayrıldığında, HBsAg pozitif olan hastaların tümünün antiviral profilaksi aldığı ve hiçbirinde HBVr gelişmediği görülmüştür. Kim ve ark.'nın (81) Ritüksimab alan lenfoma hastalarında profilaksinin HBVr riski üzerindeki etkisini değerlendirdiği çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamızdaki HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hasta grubunda ise 168 hastadan 157 hastanın profilaksi aldığı; profilaksi alanlardan 4 (%2,55) hastada, profilaksi almayan 11 hastadan ise 1 (%9,1) hastada HBVr geliştiği tespit edilmiştir. Kusumoto ve ark. (89), Ritüksimab veya Obinutuzumab alan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada profilaksi almayan hastalarda HBVr gelişimi sıklığını %10,8 saptamış olup çalışmamızda saptadığımız sıklıkla benzerlik göstermektedir.

Uluslararası kılavuzlar tarafından HBVr riski açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, HBVr gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında profilaksi kullanımını açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda HBVr saptanan tek serolojik alt grup olan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hasta grubunu kendi içinde değerlendirildiğimizde; HBVr gelişmeyen grupta profilaksi kullanım oranı daha yüksek izlenmiştir, ancak HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında profilaksi kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu grupta antiviral profilaksi kullanım süresini değerlendirdiğimizde de HBVr gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında profilaksi kullanım süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Etkin ve yeterli sürede antiviral profilaksi kullanımının HBV reaktivasyonu riskini belirgin azalttığı bilinmekte olup çalışmamızda anlamlı fark saptanamamış olması HBVr gelişen hasta sayısının düşük olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde anti-HBs pozitifliğinin HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hastalarda HBVr açısından koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (73).

Çalışmamızda HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif hastalar profilaksi durumlarına göre alt gruplara ayrılarak anti-HBs durumları açısından incelendiğinde, profilaksi alan hasta grubunda HBVr gelişmeyen hastaların çoğunlukla anti-HBs pozitif olduğu görülmüştür. Ancak HBVr gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anti-HBs durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Huang ve ark.'nın (90) çalışmasında da ETV profilaksisi alan lenfoma hastaları arasında anti-HBs pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonunun daha az geliştiği belirtilmektedir ancak bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Bunun nedeni olarak reaktivasyon gelişen hasta sayısının az olması gösterilebilir, anti-HBs'nin HBV reaktivasyonuna etkisini değerlendirebilmek için daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antiviral profilaksi kullanan hastaların Covid-19 pandemisi sürecinde ilaç rapor sürelerinin uzatılması nedeniyle hastaların düzenli poliklinik kontrollerine gelmemesi, dolayısıyla ilaç uyumunun ve hepatit B serolojik belirteçlerinin düzenli aralıklarla değerlendirilememesi çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarındandır. Diğer bir kısıtlılık ise hastaların immünsüpresif tedavisi sonlandıktan sonra karaciğer enzimleri ve hepatit serolojisi takibinin düzenli yapılmamış olmasıdır. Literatürde Ritüksimab sonlanımından 55 ay sonrasında dahi HBVr görülebildiği bildirilmiştir (95), bu nedenle uzun dönemde HBVr gelişim riskini belirlemek için takip süresinin daha uzun olduğu prospektif araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda retrospektif olarak incelenen 702 hasta arasında 5 (%0,71) hastada Ritüksimab ilişkili HBVr gelişimi izlendi. HBVr gelişen hastaların hepsi hematolojik malignitesi olan hastalardı ve otoimmün hastalık nedeni ile Ritüksimab kullanan hastalarda HBVr görülmedi. HBVr açısından uluslararası kılavuzlar tarafından yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta grubuna baktığımızda; bu hastaların %94,21'inin antiviral profilaksi aldığı ve etkin profilaksi kullanımının sonucu olarak HBVr oranının düşük olduğu görülmüştür. Profilaksi almasına rağmen HBVr gelişimi izlenen hastaların çoğunluğunda tedavi uyumunda yetersizlik izlenmiş olup, bu durumun HBVr gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Güncel literatürle uyumlu olarak HBVr gelişen grupta anti-HBc total pozitifliği belirgin olarak yüksek saptanmış olup, bu durum HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda antiviral profilaksi kullanımının serolojik takibe tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda literatüre diğer bir katkı olarak ise düşük trombosit sayısı ve uzamış protrombin zamanının HBVr gelişimi ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Chuang YC, Tsai KN, Ou JHJ. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. *Virulence*. 2022;13(1):258–96.
2. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. *Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact*. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Ko C, Chakraborty A, Chou WM, et al. Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels. *J Hepatol*. 2018;69(6):1231–41.
4. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.
5. Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209–19.
6. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. 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.
7. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1031–48.
8. Terrault NA, Lok ASF, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99.
9. Romanò L, Paladini S, Galli C, et al. Hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):53–7.
10. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon*. 2011;11(2):86–91.
11. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology*. 2007;46(6):1759–68.
12. Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;1.
13. Hao X, Shang X, Wu J, et al. Single-Particle Tracking of Hepatitis B Virus-like Vesicle Entry into Cells. *Small*. 2011;7(9):1212–8.

14. Rabe B, Glebe D, Kann M. Lipid-Mediated Introduction of Hepatitis B Virus Capsids into Nonsusceptible Cells Allows Highly Efficient Replication and Facilitates the Study of Early Infection Events. *J Virol*. 2006;80(11):5465–73.
15. Rabe B, Vlachou A, Panté N, Helenius A, Kann M. Nuclear import of hepatitis B virus capsids and release of the viral genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(17):9849–54.
16. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*. 1986;47(3):451–60.
17. Guirgis BSS, Abbas RO, Azzazy HME. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(11): e941–53.
18. Zekri ARN, Hafez MM, Mohamed NI, et al. Hepatitis B virus (HBV) genotypes in Egyptian pediatric cancer patients with acute and chronic active HBV infection. *Virol J*. 2007;4(1):74.
19. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017;67(6):1281–97.
20. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64(1):S4–16.
21. Athamneh RY, Arkan A, Sayan M, Mahafzah A, Sallam M. Variable Proportions of Phylogenetic Clustering and Low Levels of Antiviral Drug Resistance among the Major HBV Sub-Genotypes in the Middle East and North Africa. *Pathogens*. 2021;10(10):1333.
22. Croagh CM. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol*. 2015;7(3):289.
23. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427.
24. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(7):395–403.
25. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529–38.
26. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
27. Sheena BS, Hiebert L, Han H, et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):796–829.
28. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol*. 2011;17(2):87.
  29. Knutsson M, Kidd-Ljunggren K. Urine from chronic hepatitis B virus carriers: Implications for infectivity. *J Med Virol*. 2000;60(1):17–20.
  30. Demirturk N, Demirdal T. Inactive hepatitis B surface antigen carriers and intrafamilial transmission: results of a 10-year study. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(1):56.
  31. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48:S2–19.
  32. Duval B, Deceuninck G, Middleman AB. Seroprotection Rates After Late Doses of Hepatitis B Vaccine. *Pediatrics*. 2002;109(2):350–1.
  33. Terrault NA, Zhou S, Combs C, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1996;24(6):1327–33.
  34. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1–98.
  35. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.
  36. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(S5):S13–21.
  37. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(2):93–159.
  38. Bengsch B, Chang KM. Evolution in Our Understanding of Hepatitis B Virus Virology and Immunology. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):629–44.
  39. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167–85.
  40. 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.
  41. Varbobitis I, Papatheodoridis G V. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(3):319–26.
  42. Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. *Hepatology*. 2013;57(1):399–408.
  43. Pan Y, Xia H, He Y, et al. The progress of molecules and strategies for the treatment of HBV infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.



44. Wong DKH. Effect of Alpha-Interferon Treatment in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Ann Intern Med.* 1993;119(4):312.
45. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther.* 2002;24(9):1363–83.
46. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis B in the United States. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(17):1256–63.
47. Rudin D. Lamivudine and interferon versus lamivudine monotherapy for HBeAg-Positive hepatitis B treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Adv Ther.* 2007;24(4):784–95.
48. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther.* 2006;28(2):184–203.
49. Lai CL, Lim SG, Brown NA, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40(3):719–26.
50. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-Year Trial of Telbivudine, Lamivudine, and the Combination in Patients With Hepatitis B e Antigen—Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2005;129(2):528–36.
51. Roediger R, Smyth EK, Dieterich D. Adefovir for lamivudine-resistant hepatitis B. *Antivir Ther.* 2022;27(2):135965352110676.
52. Lim YS. Management of Antiviral Resistance in Chronic Hepatitis B. *Gut Liver.* 2017;11(2):189–95.
53. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer.* 2015;121(20):3631–8.
54. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet.* 2013;381(9865):468–75.
55. Cathcart AL, Chan HLY, Bhardwaj N, et al. No Resistance to Tenofovir Alafenamide Detected through 96 Weeks of Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10).
56. Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):185–95.
57. 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.
58. Block PD, Lim JK. Chronic Hepatitis B Virus: What an Internist Needs to Know. *Medical Clinics of North America*. 2023;107(3):435–47.
  59. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B Virus Reactivation: Risk Factors and Current Management Strategies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(12):1190–203.
  60. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1051–6.
  61. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Receiving Rituximab for Autoimmune Diseases in HBV Endemic Areas. *Gut Liver*. 2023;17(2):288–98.
  62. Wang Y, Han SHB. Hepatitis B Reactivation. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(5):393–9.
  63. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68(1):105–12.
  64. Hoofnagle JH. Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection by Cancer Chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982;96(4):447.
  65. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297–309.
  66. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):219–37.
  67. Cao X, Wang Y, Li P, et al. HBV Reactivation During the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Management Strategies. *Front Oncol*. 2021;11.
  68. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):606–17.
  69. Tabak F, Yurdaydin C, Kaymakoglu S, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017;28(2):73–83.

70. Maloney DG. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):2008–16.
71. Tsutsumi Y. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*. 2015;7(21):2344.
72. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. 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.
73. Paul S, Dickstein A, Saxena A, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379–88.
74. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(14):3147–53.
75. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression- prevention is better than cure. *World J Hepatol*. 2015;7(7):954.
76. Murakami R, Amada N, Sato T, et al. Reactivation of hepatitis and lamivudine therapy in 11 HBsAg-positive renal allograft recipients: a single centre experience. *Clin Transplant*. 2006;20(3):351–8.
77. Matsue K, Aoki T, Odawara J, et al. High risk of hepatitis B-virus reactivation after hematopoietic cell transplantation in hepatitis B core antibody-positive patients. *Eur J Haematol*. 2009;83(4):357–64.
78. Au W, Lau G, Lie A, et al. Emergency living related liver transplantation for fulminant reactivation of hepatitis B virus after unrelated marrow transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(2):121–5.
79. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020–6.
80. Türe Z., Kalın ÜG, Kahveci HN, Keklik M, Ulu KA. Overlooked prophylaxis of Hepatitis B in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Erciyes Medical Journal*. 2021; 43(1): 31–6.
81. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: Analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3486–96.
82. Tsai YF, Yang CI, Du JS, et al. Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: a retrospective study. *PeerJ*. 2019;7:e7481.

83. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2016;51(11):1081–9.
84. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-244.e3.
85. Barone M, Venerito V, Paolillo R, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatic patients with previously resolved hepatitis B virus infection. *Intern Emerg Med*. 2022;17(2):475–80.
86. Ling WHY, Soe PP, Pang ASL, Lee SC. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(10):1931–5.
87. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1306–11.
88. Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte–induced liver damage. *Nat Med*. 2005;11(11):1167–9.
89. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood*. 2019;133(2):137–46.
90. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized Controlled Trial of Entecavir Prophylaxis for Rituximab-Associated Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Lymphoma and Resolved Hepatitis B. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2765–72.
91. Papadopoulos N, Deutsch M, Manolakopoulos S, et al. Efficacy of prophylactic antiviral therapy and outcomes in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(1):56–60.
92. Suda G, Baba M, Yamamoto Y, et al. Prophylactic tenofovir alafenamide for hepatitis B virus reactivation and reactivation-related hepatitis. *J Med Virol*. 2023;95(2).
93. Mo YQ, Liang AQ, Ma JD, et al. Discontinuation of antiviral prophylaxis correlates with high prevalence of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatoid arthritis patients with HBV carrier state: a real-world clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):449.
94. Park H, Kim DY, Kim SJ, et al. HBsAg-Negative, Anti-HBc–Negative Patients Still Have a Risk of Hepatitis B Virus–Related Hepatitis after Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma or Malignant Lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1121–9.

95. Hara T, Oka K, Iwai N, et al. Hepatitis B Virus Reactivation 55 Months Following Chemotherapy Including Rituximab and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Malignant Lymphoma. *Internal Medicine*. 2021;60(3):417–21.

## 7. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında vakit, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Murat Kıyıcı'ya, istatistiksel çalışmalarda bilgi ve desteği ile tezime katkı sağlayan Prof. Dr. Deniz Sığırlı'ya, asistanlık eğitimim sürecinde emeği geçen tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Yollarımız farklı şehirlere ayrılmış olsa da her zaman birbirimizin yanında olacağımızı bildiğim dostlarım Dr. Betül Seda Bozkurt, Dr. Meryem Şeyma Ak ve Dr. Şeyma Handan Akyön'e,

Eğitim hayatımın zorlu süreçlerinde motivasyon ve sağduyu kaynağım olan kız kardeşim başta olmak üzere sevgilerini ve desteklerini hayatımın her alanında hissettiğim sevgili aileme,

Bana kattıkları tüm değerler için içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Yozgat'ta doğdum. İlköğretimimi Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Ankara Fen Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında tıp eğitimime başladığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Orhangazi Devlet Hastanesi'nde 2 ay pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2 Ağustos 2019 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.