



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMUNSUPRESİF İLAÇ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE
ANTİVİRAL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem Doğru

TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan

HATAY - 2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMUNSUPRESİF İLAÇ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE
ANTİVİRAL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem Doğru

TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMUNSUPRESİF İLAÇ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE ANTİVİRAL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Özlem DOĞRU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

İmza).....

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezin “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ümit Bige DOĞAN
2. Doç. Dr. Gül İLHAN
3. Doç. Dr. Adnan TAŞ

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	I
IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	III
V. KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	IV
VI. TEŞEKKÜR.....	VI
VI. ÖZET.....	VII
VII. ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sınıflandırılması.....	3
2.2 Morfolojik Özellikleri.....	4
2.2.1 S Geni.....	4
2.2.2 C geni.....	4
2.2.3 P Geni.....	5
2.2.4 X Geni.....	5
2.3 Epidemiyolojisi.....	5
2.4 Bulaşma Yolları.....	6
2.5 Hepatit B enfeksiyonu için klinik bulgular.....	7
2.5.1 İmmün tolerans dönemi.....	8
2.5.2 İmmün klerens dönemi.....	8
2.5.3 İnaktif taşıyıcılık.....	8
2.5.4 Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB).....	9
2.6 Hepatit B enfeksiyonundan korunma yolları.....	12
2.6.1 Pasif immünizasyon.....	13
2.6.2 Aktif immünizasyon.....	13
2.7 Hepatit B enfeksiyonunda tanı.....	14
2.8 Hepatit B enfeksiyonunda tedavi.....	15
2.8.1 Nükleozid ve nükleotid analogları.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı.....	21
3.2 Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	21
3.3 Araştırma Değişkenleri.....	21

3.4	Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	22
3.5	İstatistiksel Analiz.....	22
3.6	Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	23
4.	BULGULAR	24
5.	TARTIşMA	40
6.	SONUÇ	49
7.	KAYNAKLAR	51
8.	ÖZGEÇMİş	66



IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit B reaktivasyonunu kolaylaştırıcı etkenler	10
Tablo 2. HBV reaktivasyon risk tahminleri	11
Tablo 3. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun fazları ve bazı özellikleri	12
Tablo 4. Hastaların cinsiyet, yaş, hepatit B reaktivasyon riski ve altta yatan hastalıklarının dağılımı	24
Tablo 5. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumu ve kullanılan ilacın dağılımı ...	25
Tablo 6. Hastaların ilk ve son kan değerlerinde hepatit marker pozitifliğinin dağılımı	26
Tablo 7. Hastaların ilk ve son kontrollerdeki kan değerlerinin dağılımı	27
Tablo 8. Hastaların antiviral kullanma durumuna göre cinsiyet, yaş, HBV reaktivasyon riski ve altta yatan hastalıklarının dağılımı	28
Tablo 9. Hastaların hepatit marker pozitifliğinin dağılımı.....	29
Tablo 10. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumuna göre bazı kan değerlerinin dağılımı	31
Tablo 11. Hastaların HBV reaktivasyon riskine göre hepatit marker pozitifliğinin dağılımı	33
Tablo 12. Hastaların HBV reaktivasyon risk grubuna göre kontrol kan değerlerinin dağılımı	35
Tablo 13. Antiviral kullanan hastaların kullandığı antiviral preparatına göre hepatit marker pozitifliğinin dağılımı.....	37
Tablo 14. Hastaların kullandığı antiviral ilaç preparatına göre kan değerlerinin dağılımı	38
Tablo 15. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumuna göre HBV reaktivasyon ve mortalite sıklığının dağılımı	39

V. KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
AntiHBc	Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
AntiHBc IgM	IgM sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBs	Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor
BT	Bilgisayarlı Tomografi
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBeAg	Hepatit B Zarf Antijeni
AntiHBe	Hepatit B Zarf Antijenine Karşı Antikor
HBVr	Hepatit B Virüs Reaktivasyonu
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
RT	Revers Transkriptaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
KHB	Kronik Hepatit B
TNF	Tümör Nekroz Faktör
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
PT	Protrombin zamanı
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit

HBV DNA	Hepatit B Virüsü Deoksiribo Nükleik Asidi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HBIG	Hepatit B Immunglobulini
GGT	Gama Glutamil Transferaz
IFN	Interferon
KH	Kronik Hepatit
HSK	Hepatosellüler Karsinom
TDF	Tenofovir disoproksil Fumarat
TAF	Tenofovir alafenamide
R-CHOP	Rituksimab siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin artması için bana sabırla emek gösteren, yetişmemde büyük katkıları gördüğüm ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum başta tez danışmanım Prof. Dr Ümit Bilge Doğan'a ve tez çalışmamızın her aşamasında desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Öğretim Üyesi Dr Serdar Doğan'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkıları esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA olmak üzere değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK'e, Sayın Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT'a, Sayın Prof. Dr. Edip UÇAR'a, Sayın Dr. Öğr.Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ'a, Sayın Dr. Öğr.Üyesi Eren GÜRKAN'a, Sayın Doç. Dr. Gül İLHAN'a, Sayın Dr. Öğr.Üyesi Gezmiş KİMYON'a ve Sayın Dr. Öğr.Üyesi İsa DEDE'ye teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık Eğitimimin başında yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum Öğretim Üyesi Dr İsmail Ekizoğlu ve Dr Aslan Çelebi'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Bütün yaşamım süresince daima benden desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan maddi ve manevi her zaman sürekli yanımda hissettiğim yakınlarıma teşekkür ederim.

Dr. Özlem DOĞRU

HATAY 2019

VI. ÖZET

İmmünesupresif ilaç tedavisi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonu ve antiviral tedavinin etkinliği

Amaç: Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde immün baskılayıcı tedaviler alan hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ile HBV reaktivasyon oranları ve antiviral tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmada örneklem seçilmemiş olup 2010-2019 yılları arasında belirtilen polikliniklerde rutin olarak takip edilen immünesupresif hastalar, antiviral kullanan ve kullanmayan olarak gruplanmış ve hepatit B reaktivasyonu açısından değerlendirilmiştir. Veriler için uygun analizler SPSS 21.0 programı ile yapılmış ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %55,0'ı (n=83) erkek, %45,0'ı (n=68) kadın, yaş ortalaması $54,5 \pm 12,0$ 'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %68,9'unun (n=104) HBV reaktivasyon riski orta derecede, %23,8'inin (n=36) yüksek derecededir. Hastaların %79,5'i (n=120) antiviral ilaç kullanan kişilerden oluşmaktadır (%60,8'i Tenofavir, %37,5'i Entekavir). HBV reaktivasyon riski daha fazla olan kişiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta antiviral ilaç kullanmaktadır ($p=0,008$). Antiviral kullanmayan kişilerin ilk kan değerlerinde HBV DNA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta pozitifdir ($p=0,03$). Tenofavir kullanan hastaların kan direkt bilirubin değeri Entekavir kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$). Antiviral kullanan ve kullanmayan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi ve çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı halen yaşantısını sürdürmektedir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları göz önünde bulundurularak yapılacak çok merkezli, mümkünse randomize kontrollü ya da kohort çalışmaları bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda oluşabilecek HBV reaktivasyonunun nedenlerine ve sonuçlarına yönelik bilgi seviyesini arttırarak, gerekli önlemlerin alınması ve tedavi protokollerinin şekillenmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gastroenteroloji; İmmünesupresif Tedavi; Hepatit B Reaktivasyonu; Antiviral Tedavi Etkinliği.

VII. ABSTRACT

Hepatitis B reactivation and efficacy of antiviral therapy in patients receiving immunosuppressive drug therapy

Aim: The aim of this study was to determine some sociodemographic characteristics, HBV reactivation rates and the effectiveness of antiviral therapy in patients receiving immunosuppressive therapies in a university hospital.

Method: The sample was not selected in the study and immunosuppressive patients who were followed up routinely in the outpatient clinics between 2010-2019 were grouped as antiviral and non-antiviral and evaluated for hepatitis B reactivation. SPSS 21.0 program was used for data analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: 55.0% (n=83) of the patients were male, 45.0% (n=68) were female and the mean age was 54.5 ± 12.0 . 68.9% (n=104) of the patients included in the study had moderate HBV reactivation risk and 23.8% (n = 36) had a high risk. 79.5% (n=120) of the patients were using antiviral drugs (60.8% Tenofovir, 37.5% Entecavir). People with a higher risk of HBV reactivation use antiviral drugs at a significantly higher frequency ($p = 0.008$). HBV DNA was significantly more positive in the first blood values of the non-antiviral users ($p=0.03$). HBV reactivation was not observed in patients receiving antiviral and non-antiviral treatment, and all patients included in the study are still alive.

Conclusion: This study will increase the level of knowledge about the causes and consequences of HBV reactivation in immunocompromised patients and help to take necessary precautions and shape treatment protocols.

Keywords. Gastroenterology; Immunosuppressive Treatment; Hepatitis B Reactivation; Antiviral Treatment Efficacy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) kısmi çift sarmal hepatotropik bir virüstür. HBV enfeksiyonu bütün Dünya’da yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %30’unun mevcut ya da geçirilmiş HBV enfeksiyonu serolojisine sahip olduğu bilinmektedir (1). Ek olarak Dünya genelinde 350 milyon kronik taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (2,3). Kronik enfeksiyon ilerleyici karaciğer hasarına yol açabilmesine rağmen, çoğu hasta asemptomatiktir (%60-85). Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı ya da sirozun belirti ve semptomları ortaya çıkana kadar enfeksiyon tanısı koymak oldukça zordur (4,5). HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, enfeksiyon genellikle yaşamın erken dönemlerinde meydana gelir ve yaşam boyu kronik enfeksiyona ve taşıyıcılığa neden olur. İleri yaşlarda HBV ile karşılaşıldığında ise genellikle akut, kendini sınırlayan bir hastalığı takiben iyilik hali ya da nadir olarak fulminan hepatit ve karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir. Enfeksiyondan sonra 6 haftadan daha fazla serum hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg; viral glikoprotein) tespit edilmesi kronik hepatit olarak tanımlanmaktadır (6). HBV esas olarak kan ve vücut sıvıları ile bulaşmakla beraber, perinatal (anneden çocuga transmisyon), cinsel ve parenteral bulaş olduğu da bilinmektedir (6).

Daha önce HBV bulaşı olan hastaların oldukça az bir kısmında muhtemel farklı hastalıkların tedavisi (malignite, otoimmün hastalıklar, kronik romatizmal hastalıklar) ya da nakil sonrası reddi önlemek amacıyla immünsüpresif tedavi seçeneği kullanılabilir (7). Bu gibi nedenlerle verilen immünsüpresif tedavi HBV reaktivasyonu (HBVr) riskini arttırmaktadır. Bu durum özellikle daha önce tanı konmamış kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için geçerli olmakla beraber tedavi edilmiş ya da tanı konmamış hastalar için de önemlidir (HBsAg- negatif, hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor (antiHBc) – pozitif olması, sadece bu kriterler ya da bu kriterlere ek olarak hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (antiHBs) - pozitif seroloji) (8–11). İlk olarak HBVr yaklaşık 40 yıl önce böbrek transplantasyonu ve kanser kemoterapisinin bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. Günümüze gelindiğinde ise HBVr birçok immünsüpresyon tedavisi için iyi şekilde

tanımlanmıştır. Bu etkili tanımlamaya, HBV için geliştirilen etkili aşılarla, ucuz ve kolay bir şekilde yapılabilen testlere, etkili ve güvenilir antiviral tedavilere rağmen, immünsüpresyona bağlı HBVr ciddi hepatit, karaciğer yetmezliği ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Bu ciddi klinik durumun Dünya çapında görülme sıklığının artması endişe vericidir (12). Bu artışın olası nedenleri arasında immünsüpresif ajanların çeşitli kemoterapi rejimlerinde değişken dozlarda kullanımı, tarama, tanı ve tedavi kılavuzlarındaki uyumsuzluklar ve mevcut çoklu tedavi seçeneklerinden kaynaklanıyor olabilir (13).

İnaktif hepatit B taşıyıcısı olan hastalarda HBV replikasyonunda ani artış, morbidite ve hatta mortalitenin önemli bir nedenidir. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin uygulamalarının her geçen gün genişletilmesi, son on yılda bildirilen yeniden aktivasyon vakalarının sayısını artırmıştır (7). Literatür incelendiğinde immünsüpresif ilaç tedavisi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonu ve antiviral tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenlerle bu çalışmada bir üniversite hastanesinin romatoloji, hematoloji, onkoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji kliniklerinde immün baskılayıcı tedaviler alan hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ile HBV reaktivasyon oranları ve antiviral tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sınıflandırılması

Hepatit B virüsünün çoğalması sırasında meydana gelen replikasyon hatalarından kaynaklanan A ile J arasında olmak üzere birçok genotipi tanımlanmıştır (14). Farklı coğrafik ve etnik dağılım gösteren genotipler arasında en az %8 kadar birbirinden farklılık bulunmaktadır (15).

Hepatit B genotip A'nın 3 majör subgenotipi bulunmaktadır. Afrika'da A1 ve A3 subgenotipi, Kafkasyalılarda ise A2 subgenotipi daha sık görülmektedir. Hepatit B genotip B Japonya ve Asya olmak üzere iki kola ayrılır. Japonya genotipinin saf hali olup 2 ayrı subgenotipi tanımlanmıştır. HBV genotip C'nin en az dört subgenotipi mevcut olup Doğu Asya, Güney Pasifik adaları ve Batı Sibirya'da bulunur. HBV genotip D tüm dünya genelinde dağınık olarak bulunur. Genotip E Sahra-altı Afrika'da, Genotip G dünyanın bir çok farklı bölgesinde, Genotip F ve H merkez ve Güney Amerika yerlilerinde bulunur (15). Kişinin kliniği açısından hangi HBV genotipinin hastalığa neden olduğu önemli olup karaciğer hastalığının ciddiyeti, progresyonu ve antiviral tedavi yanıtına etkileri mevcuttur (16). Hepatit B virüsü, Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) a, d ve y antijenik bölgelerine göre subtiplere ayrılır. Bu üç bölgenin farklı şekilde bir araya gelmesi ile adw, ayw, adr, ayr olmak üzere dört ana subtip oluşur. 2002 yılında yeni bir subtip olan adw3 tanımlanmıştır (14). Serolojik olarak tespit edilen HBV'nin subtipleri enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önemlidir. Genotip ve subtipler arasında ilişki bulunamamıştır. Serolojik subtipler bir veya daha fazla genotipte olabilir. Ülkemizde genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (17).

Hepatit B hastalarında süre ilerledikçe, virüsler arasında mutant virüslerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Mutasyon hızı diğer DNA virüslerinden 10-100 kez fazla olup, HBV'nin RNA aracısı kullanarak revers transkripsiyonla replike olmasına bağlıdır (17). Hepatit B virüs mutantları hastalığın klinik seyri ve progresyonunu etkiler. Ayrıca kişiye verilen tedaviye direnç ile ilişkilidir (18). Antiviral tedavi verilmesi durumunda, replikasyon üstünlüğü olan mutant virüslerin seleksiyonu ile virüs yeni koşullara hızla uyum sağlayabilmektedir (17). İlaçlara dirençli virüsler halk sağlığı ve tedavi başarısı açısından problem olabilmektedir (19). En iyi

tanımlanmış mutasyonlar Hepatit B zarf antijeni (HBeAg) kaybı ile seyreden kor öncesi bölge mutasyonları ile virüste antijenik değişikliğe neden olan HBcAg ve HBsAg'yi oluşturan genlerdeki mutasyonlardır (18).

2.2 Morfolojik Özellikleri

Hepatit B virüsü Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus sınıfında yer almaktadır. Çapı 42 nm, sferik yapıda zarflı bir virüs olan HBV hepatositlerde replike olmaktadır (20). Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda olup DNA virusları içinde bilinen en küçük, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücrelerin yüzeyinden alınmış lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır (büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri). Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; HBcAg, HBeAg ve viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (21)

Sadece insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Serumda üç farklı partikül olarak bulunmaktadır. Viral yapının tamamını oluşturan Dane partikülü küresel görünümlü olup 42 nm çapındadır. Dane partikülü, infektif viral bir partiküldür. Her üç partikül de hastaların serumunda yüksek miktarda saptanabilir. Üç partikül de immünojenik özelliktedir (22). Dane partikülünün iç kısmında HBcAg, genom ve viral DNA polimeraz içeren nükleokapsid bulunur. Bunu dışta HBsAg çevreler. Kor içindeki genom insan DNA virusları içinde bilinen en küçük genomdur. HBV'nin dört major geni mevcuttur (23).

2.2.1 S Geni

Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur. Virusun yüzey veya zarf antijeni bu gen bölgesinde kodlanır (HBsAg). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir ve viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur (24)

2.2.2 C geni

Kor veya nükleokapsid genidir. Sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilen kor partikülü içinde toplanan HBcAg'yi kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler

alandaki HBeAg çözülebilir formdadır. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir (25).

2.2.3 P Geni

En uzun gen bölgesi olup virusun DNA Polimerazını kodlar. Viral genomun büyük bir kısmını kaplamaktadır. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz (RT) aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar (26).

2.2.4 X Geni

Hepatit B virusunun en küçük gen bölgesidir. HBxAg' yi kodlar. Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. (27).

2.3 Epidemiyolojisi

Hepatit B virüsüne karşı yürütülen başarılı aşılama programları ile akut HBV enfeksiyonu görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. Henüz rutin aşılama programı dışında kalmış olan toplumlarda Hepatit B virüsü morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yılda yaklaşık 450 000 000 yeni HBV hastasının ortaya çıkması ve bunların yaklaşık dörtte birinin kronikleşmesi, bu sürecin önümüzdeki yıllarda da devam edeceğini göstermektedir (28).

HBV'ye bağlı enfeksiyon dünya genelinde yaygın bir dağılım göstermektedir. İki milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 240 milyon kişide kronik enfeksiyon geliştiği ve yaklaşık yılda 686.000 kişinin HBV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir (29). Ülkeler KHB enfeksiyonunun prevalansına göre yüksek (\geq %8), orta-yüksek (%5-7), düşük-orta (%2-4) ve düşük (<%2) olarak gruplandırılabilir. Gelişmiş ülkelerde, yüksek-orta prevalanslı ülkelerden göç ile gelenler arasında ve yüksek riskli davranışı olanlar arasında HBV prevalansı daha yüksektir (15). Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i, Asya ve Afrika'nın bir çok ülkesini kapsayan yüksek endemite gösteren bölgelerde

yaşamaktadır. Enfekte kişilerin yaklaşık %75'i Asya ve %12'si Afrika'da yaşamaktadır (30).

Türkiye orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. 2011 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada ülke genelinde HBsAg prevalansı %4,6 saptanmış olup KHB enfeksiyonu olan tahmini hasta sayısı 3,3 milyon olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre dağılımda en düşük prevalans 0-14 yaş arasında %2,8, en yüksek prevalans 25-34 yaş arasında görülmüş olup %6,36 saptanmıştır. HBsAg pozitifliği Batı illerinde %3,47, Orta Anadolu'da %4,86, Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde %6,72 oranında bildirilmiştir (31). Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 2008-2011 yılları arasında HbsAg pozitifliği en yüksek %4,1 sıklığı ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, en düşük %1.4 ile Ege Bölgesi'nde saptanmıştır (32).

2.4 Bulaşma Yolları

İnsan ve bazı primatlar HBV'nin tek konağıdır (15). Bulaş, sperm ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması yolu ile gerçekleşir. Düşük prevalanslı bölgelerde riskli davranışların artışına paralel olarak daha çok erken erişkin dönemde görülürken, yüksek prevalanslı bölgelerde HBV bulaşı daha çok perinatal dönemde anneden bebeğe vertikal geçişle ve erken çocukluk döneminde olur. Perinatal bulaş daha çok doğum sırasında gelişir; in-utero geçiş nadirdir ve perinatal enfeksiyonların %2'den daha azını kapsar. Hepatit B zarf antijeni pozitif annelerden perinatal bulaş riski daha yüksektir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası ilk iki ayda akut HBV enfeksiyonu geçirenlerde perinatal bulaş riski daha yüksektir (33). HBV'nin emzirme ile bebeğe geçtiğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Yüksek prevalanslı bölgelerde çocuklar arasında bulaş yakın temas yoluyla da gelişir. Bu bulaş şekli muhtemelen açık yara veya mukozaların enfekte kişinin sekresyonu ile karşılaşması sonucunda gelişir (horizontal bulaş) (34).

Erişkin yaşta HBV enfeksiyonu gelişenlerin %5'ten daha azında kronik hepatit gelişmektedir. Perinatal enfeksiyonda (6. aya kadar) bu oran %90'ın

üzerinde, 6 ay-5 yaş arasında %20-60 civarındadır (33). İmmunsuprese bireylerde HBV ile akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski daha yüksektir (5).

HBV virüsü birçok vücut sıvısında saptanmış olmakla birlikte tükürük, sperm ve serumda enfeksiyöz dozda bulunur. Fakat tükürük ile karşılaşma ile bulaş gösterilememiştir. HBsAg pozitif kişilerin hepsi bulaştırıcıdır. Fakat bu kişiler içinde HBeAg pozitif olanlar serumda yüksek seviyede HBV virüsü taşıdığından daha çok bulaştırıcıdır (15).Cinsel temas yoluyla bulaş özellikle homoseksüel erkeklerde, heteroseksüel çok partneri olan bireylerde ve seks işçisi ile cinsel temasta bulunanlarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir (33).

Kişiden kişiye bulaş yakın, nonseksüel temasın sürekli veya sık olduğu yerlerde örneğin aynı evde yaşayanlarda ve uzun dönem bakım evlerinde kalan engelli bireyler arasında yüksek oranda görülür. HBV ile enfekte kişilerle beraber yaşayan bireyler indirekt olarak kan ve vücut sıvılarına temas yoluyla (ortak diş fırçası kullanımı, açık yara veya cilt lezyonundan gelen eksudaya temas, HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas veya insan ısırığı gibi) bulaş riski taşırlar. Bebek ve çocukların yüksek oranda hepatit B aşısı ile aşılanmış olduğu ülkelerde okul ve kreşlerde bulaş oranı düşük saptanmıştır (35)

Hepatit B virüsünün bulaşı tıbbi, cerrahi ve dental işlemler sırasında az miktarda kan veya sıvının kazara inokülasyonu yoluyla, kan ile enfekte olmuş traş malzemeleri ve benzerlerinin ortak kullanımı ile, intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı ile, dövme, piercing ve akupunktur gibi perkütan işlemler yolu ile gelişebilmektedir (33). Bulaş sağlık bakımı esnasında aseptik tekniğe uymadan yapılan enjeksiyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerine düşük uyum sonucu çapraz kontamine olmuş medikal aletlerin kullanılması ile de görülür. Dünya genelinde her yıl 21 milyon kişide sağlık bakımında güvenilir olmayan enjeksiyon uygulamaları nedeniyle bulaş saptanmaktadır (36).

2.5 Hepatit B enfeksiyonu için klinik bulgular

Akut HBV enfeksiyonunu takiben HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon olarak kabul edilir. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir

(37). Ancak hastaların %40-50'inde sarılık hikayesi vardır. KHB enfeksiyonunun doğal seyri virus-konak etkileşimine göre 4 ayrı dönemde incelenebilir:

2.5.1 İmmün tolerans dönemi

İmmün-toleran faz genellikle hastalığı perinatal dönemde veya erken çocukluk yıllarında edinen çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Bu faz genellikle perinatal enfeksiyondan sonra 10-20 yıl devam edebilir. Tipik olarak HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek (genellikle 200.000 IU/ml'den yüksek) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal veya hafif yüksek gözlenir. Karaciğerde minimal enflamasyon gözlenirken fibrozis yoktur veya yavaş ilerleme gösterir ve spontan HBeAg kaybı oranı düşüktür (33).

2.5.2 İmmün klerens dönemi

Bu fazda konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerde HBV ile ilişkili immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Her ne kadar karaciğerde viral replikasyon devam ediyor ve viremi süreklilik gösteriyorsa da serum HBV DNA düzeyleri immün tolerans dönemine göre daha düşüktür (38). Bu evrede serum transaminaz düzeyleri yüksektir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitif devam etmektedir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktiviteye rastlanır (39). HBeAg pozitif hastalarda 1 yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı %10-20 civarında olup spontan serokonversiyon oluşumu HBV enfeksiyonunda doğal gidişin önemli bir köşe taşıdır. Bununla birlikte HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı için risktir. Bu hastalarda 5 yıl içinde siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı kronik hepatitin süresi ile alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyetine bağlı olarak % 12-20'dir (38).

2.5.3 İnaktif taşıyıcılık

HBeAg'nin anti-HBe'ye başarılı serokonversiyonunu takiben gelişir ve HBeAg pozitif vakaların yılda yaklaşık %10-15'inde bu faza geçilir. HBeAg temizlendikten sonra hastalık hafifleyebilir ve HBV DNA'da düşmeyle birlikte

(2000 IU/ml'nin altı) ALT değeri normalleşebilir. HBeAg'nin genç yaşta belirgin karaciğer hasarı gelişmemişken serokonversiyonu, siroz ve HSK riskinin azalması nedeniyle iyi prognoz göstergesidir. Fakat bu kişilerin bir kısmında aktif viral replikasyon tekrar ortaya çıkabilir (33).

2.5.4 Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB)

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu dönem HbeAg yokluğu ve antiHBe antikoru varlığı, saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığı, yüksek serum ALT düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığı formudur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların %50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibrozis, %25-40'ında siroz bulunur (38).

HBVr herhangi bir destekleyici durum olmadan meydana gelebileceği gibi, HBV tedavisinin sona ermesi, tedaviye karşı direnç oluşması ve immünsüpresyona neden olabilecek bazı hastalıklar, ilaç kullanımı gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. (40). HBV ile daha önce temas eden hastaların bir kısmı farklı hastalıkların tedavisinde (kanserler, otoimmün hastalıklar, kronik romatizmal hastalıklar) veya nakil sonrası rejeksiyondan kaçınmak için immünosüpresif tedaviye gereksinim duymaktadır. Bu tür ajanlar ile tedavi HBVr riskini artırır. Bu durum özellikle daha önceden saptanamayan KHB enfeksiyonu olan hastalarda gözlenebilir ama enfeksiyonun düzeldiği veya "occult" HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda da reaktivasyon oluşabilir (8). HBVr birçok immünosüpresif durumda ortaya çıktığı bildirilmiştir. İmmünosüpresyona bağlı HBV reaktivasyonu, etkin HBV aşılara ve risk altındaki hastaları belirleyecek ucuz testlere, güvenli ve etkin antiviral tedavilere rağmen şiddetli hepatite, karaciğer yetmezliğine hatta ölüme neden olmaya devam etmektedir (40).

Raktivasyon için çeşitli kriterler bulunmaktadır;

- ✓ HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif kişilerde HBV DNA seviyesinin 10 kat yükselmesi
- ✓ HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif kişilerde HBV DNA pozitifleşmesi

- ✓ HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif kişilerde HBsAg pozitifleşmesi (ters serokonversiyon) ya da HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitif olması (41).

Hepatit B reaktivasyonunu kolaylaştırıcı etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir (7)

Tablo 1. Hepatit B reaktivasyonunu kolaylaştırıcı etkenler

Hastaya ait özellikler	Hastalığa ait özellikler	Kullanılan ilaçlar
Hastanın erkek olması	HBV DNA değeri artışı	Uzun süre ve yüksek dozda immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı
Yaşın küçük olması	HBsAg pozitifliği	Rituksimab kullanımı
Diğer hastalıklar	HBeAg pozitifliği	Steroidin uzun süre ve yüksek dozda kullanımı
İmmün supersyon öncesinde ALT seviyesinde artış	“Precore/Core promoter” mutant	Antrasikin türevleri
	Anti-HBs seviyesinin yeterli olmaması	Kemik iliği nakli

Tablo 2. HBV reaktivasyon risk tahminleri (13)

Reaktivasyon riski	HBVr ilaç risk grubu	HBsAg(+) veya anti-HBc(+)	Görülen Hastalıklar
Yüksek Risk (HBVr>%10)	B hücre deplasyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %30-60 HBsAg(-)/antiHBc(+): >%10	Lenfoma, lösem, romatoid artrit, idiyopatik trombositopenik purpura, kriyoglobulin
	Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, eprubicin)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %15-30	Meme, over, Rahim ve akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
	Ortalama doz (10-20 mg/gün) veya ≥4 hafta kortikosteroid tedavi; (20 mg/gün üzeri) prednizon	HBsAg(+)/antiHBc(+): >%10	İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
Orta dereceli risk (HBVr %1-10)	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %1-10 HBsAg(-)/antiHBc(+):%1	İnflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit
	Sitokin ve integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %1-10 HBsAg(-)/antiHBc(+):%1	Plak sedef hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı
	Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %1-10 HBsAg(-)/antiHBc(+):%1	Kronik myeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümör
	Ortalama doz (10-20 mg/gün) veya ≥4 hafta kortikosteroid tedavi (<20 mg/gün) prednizon	HBsAg(+)/antiHBc(+): %1-10 (düşük doz) HBsAg(-)/antiHBc(+):%1 (orta/yüksek doz)	İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
	Atrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin)	HBsAg(+)/antiHBc(+): %1-10	Meme, over, rahim ve akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
Düşük risk (HBVr<%1)	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)	HBsAg(+)/antiHBc(+): <%1 HBsAg(-)/antiHBc(+):<<%1	İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
	İntra-artiküler kortikosteroidler	HBsAg(+)/antiHBc(+): <%1 HBsAg(-)/antiHBc(+):<<%1	Artrit
	≤1 hafta herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	HBsAg(+)/antiHBc(+): <%1 HBsAg(-)/antiHBc(+):<<%1	Astım, kontakt dermatit
	≥4 hafta herhangi bir dozda kortikosteroid tedavisi	HBsAg(+)/antiHBc(+): <%1 (düşük doz)	İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun fazları ve özellikleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir (42).

Tablo 3. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun fazları ve bazı özellikleri

	İmmun Tolerant faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HbsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑ - dalgalı
HBV DNA	>10 ⁶ kopya/mL	>10 ⁶ kopya/mL	<10 ⁶ kopya/mL	>10 ⁶ kopya/mL
Histoloji	Normal/Hafif	Aktif	Aktif	Aktif

Kronik Hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif ise hastalık ilerleyicidir. Bu ilerlemenin en önemli sonuçları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HCC olarak sıralanabilir. Progresif hastalığı olanların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişir. Sirozlu hastaların da %20'sinde HCC saptanır. KHB'de diğer ileri evre karaciğer hastalıklarında görülen sarılık, örümcek nevüs, splenomegali ve asit gibi bulgular da saptanabilir. İmmun kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir (43).

2.6 Hepatit B enfeksiyonundan korunma yolları

Siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açan HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmayı daha önemli hale getirmektedir (44).

Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler gibi davranış değişiklikleri enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili yöntemlerdir. Kan ve kan ürünlerinin

HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (45).

Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemik bölgelerinde ise aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (46).

2.6.1 Pasif immünizasyon

Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek titrede anti-HBs içermektedir (47). Anti-HBs pozitif bireylerin plazmasından elde edilmektedir. Hepatit B hiperimmünglobulini 100 000-200 000 IU/ml anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0,06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100 000 IU yapılması önerilmektedir. HBV aşısı ile aynı anda uygulanması durumunda farklı bölgelerden yapılmalıdır. Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3-6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (48).

2.6.2 Aktif immünizasyon

Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 µg, erişkinlere 20 µg dozlarında kas içine (deltoid) yapılması önerilmektedir. Enfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda mümkündür. Üç doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, immünosupresif hastalıklar serokonversiyon oranını düşürmektedir. Serokonversiyon, erkeklerde kadınlardan az görülmektedir (49).

Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemektedir. Ancak sağlık çalışanları, kronik hemodiyaliz hastaları ve immun baskın hastalar gibi bazı gruplarda antikor bakılması ve 10 mUI/ml'den daha az antikor titreleri tespit edilenlere koruyuculuk sağlanamadığı için ikinci 3 dozluk aşı yapılması önerilmektedir. İkinci üç dozluk tekrar aşılama serisi ile % 44-100 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir. Tekrar aşılamaya en iyi yanıt, ilk aşılama serisi

sonrasında ölçülebilir ancak yetersiz (<10 mUI/ml) seviyede antikor yanıtı oluşan bireylerde elde edilmektedir (50).

2.7 Hepatit B enfeksiyonunda tanı

Hepatit B virüsünün (HBV) özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe'dir (51).

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu anti-HBs ve anti-HBc pozitifliği ile karakterizedir. Aşı sonrası HBV'ye karşı bağışıklık tek başına anti-HBs pozitifliği ile belirlenir. Kronik Hepatit B ise HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif saptanması ile belirlenir. Son zamanlarda inaktif HBsAg taşıyıcılığı ile aktif hastalık ayırımında kantitatif HBsAg bakılmasının faydalı olacağı bildirilmiştir (52).

Kronik Hepatit B hastalarında HBeAg pozitifliği genellikle aktif HBV replikasyonu ve yüksek enfektiviteyi gösterir. HBeAg pozitif hastada serokonversiyon gelişmesiyle HBV DNA'nın kalıcı olarak saptanamaz seviyede olması tedavinin sonlandırılmasında potansiyel bir durak olarak kabul edilebilir (52).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçülen serum HBV DNA seviyesi hastalığın progresyonu ile ilişkili olup aktif veya inaktif hastalığın tespitinde, tedavi endikasyonunda ve tedavinin takibinde kullanılır. HBV DNA'nın birkaç ay veya daha uzun süre aralarla seri ölçülmesi önerilir (5). HBV DNA seviyesi antiviral tedavinin optimal takibi için kullanılır ve tedavi altında HBV DNA seviyesindeki artış dirençli varyantların göstergesi olabilir (53).

Aminotransferazlar (ALT ve AST), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT) karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülinde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir (54).

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi geleneksel olarak altın standart kabul edilmektedir (55). Perkütan karaciğer biyopsisi ilk kez 1883 yılında Paul Erlich tarafından uygulanmıştır (56). Zaman alıcı ve zor olması nedeniyle yöntem ilk etapta tutulmamış fakat 1956 yılında Menghini'nin

eliştirdiği teknik ile yeniden yaygınlaşmıştır (57). Günümüzde karaciğer dokusundan örnek almak için perkütan, laparoskopik ve transjuguler olmak üzere üç yöntem uygulanmaktadır. Bunlar arasında en çok perkütan karaciğer biyopsisi uygulanmakta olup ultrason eşliğinde veya perküsyonla kör bir şekilde işlem yapılabilir. Bu yöntemde mid-klaviküler hatta 8.-9. interkostal aralıktan lokal anestezi yapılarak cilde küçük bir insizyon yapılır. Hastanın ekspiriyumu sonunda nefesini tutması söylenerek insize edilen bölgeden iğne interkostal aralığa ilerletilip işlem uygulanır. İşlem sonrasında hasta sağ yanına veya supin pozisyonda yatırılır. Olası komplikasyonları erken fark etmek için kan basıncı ve kalp hızı düzenli takip edilir (58).

2.8 Hepatit B enfeksiyonunda tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda tedavi klinik seyir üzerine etki etmez ancak tüm ataklar mortalite riskini azaltabileceği için istirahat önerilir. Destek tedavisi uygulanır. Alkol ve hepatotoksik ilaçların alımı durdurulmalıdır (59). Kortikosteroidler hastalık seyrini kısaltmadığı ve fulminan hepatit riskini azaltmadığı için kullanılmamalıdır. Akut dönemde antiviral tedavi uygulanmaz. Antiviral tedavi endikasyonu kronik aktif hepatitte vardır (60). Egzersize, biyokimyasal testler normale dönene ve hasta kendini tam olarak iyi hissedene kadar izin verilmemelidir. Akut hepatit döneminde bulantı ve kusmanın yaratacağı sıvı kaybı yerine konulmalıdır. Protein oranı düşük, kalori oranı yüksek bir diyet uygulanmalıdır. Fulminan hepatitte; diyetin, iyileşme üzerine bir etkisi olmamaktadır (61).

Kronik hepatitlerde tedavi etiyojolojiye yönelik olarak erken dönemde siroz gelişimi başlamadan yapılmalıdır. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen dekompanse sirozlu hastalarda ülkemizde de uygulamaya başlayan karaciğer transplantasyonu tek tedavi alternatifidir. KH'lerde özellikle siroz gelişen, erkek ve 45 yaşın üstündekilerde yılda bir alfa-fetoprotein ve ultrasonografi ile HSK'nın erken tanısı için tarama maliyet/etkinlik oranı yüksek olsa da önerilmektedir (62).

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar interferonlar (IFN), lamivudin, adefovir ve entekavirdir. Tedavi süresi HBeAg negatif olgularda en az 1 yıl, HBeAg pozitif olgularda 4-12 aydır. IFN olguların yaklaşık %20-30'unda kalıcı yanıt oluşturlar. Tedavi maliyeti fazla olup, yan etkileri fazladır. Nükleozid

analoglarının avantajları oral kullanımları ve yan etkilerinin azlığıdır. Fakat tedavi süreleri konusunda henüz belirlenmiş bir süre söz konusu değildir. Etkinlikleri çok iyi olup kesildiklerinde olguların çoğunluğunda alevlenmeler görülmemektedir. Uzamış tedavileri de beraberinde dirençli virüslerin gelişimine zemin hazırlamaktadır (32).

KHB'li hastalar tedavi edilmezse hepatik fibrozisde ilerleme, siroz ve HSK gelişebilir. KHB tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HSK'ya ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (63). Tedavide ilk basamakta direnç bariyeri ve potansiyeli yüksek bir ajan seçilmelidir. Bu seçilen ajan viremiyi hızlıca saptanamayacak seviyeye düşürmeli ve HBV DNA'nın saptanamayacak seviyede sürekli kalmasını sağlamalıdır. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir (64).

Günümüzde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modulatorler (IFN alfa ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları)

2.8.1 Nükleozid ve nükleotid analogları

Nükleozid ve nükleotid analogları HBV'nin replikasyonunu engelleyerek etki etmektedir. Viral "reverse" transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapmaktadırlar. Polimeraz inhibitörü olarak etki gösterebilmeleri için fosforile edilerek aktive olmaları gereklidir. Bu ilaçlar önce hücrel kinazlarla nükleozid monofosfatlara, daha sonra da yine hücrel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına dönüşmektedir. Günümüzde nükleozid analogu olarak Lamivudin, Telbivudine ve Entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir, Tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid HBV tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır (65).

2.8.1.1 Adefovir dipivoxil

Bir nükleotid analogu olup adenzin monofosfat analogu ön ilacıdır. Aktif formu, HBV DNA zincirinin sonlanmasına; hem reverz transkriptazı hem de DNA

polimerazı inhibe ederek neden olmaktadır (66). Alınış şekli aç-tok fark etmez. Erişkin dozu 10 mg/gün'dur. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi<50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir. HBeAg (-) olgularda, 10 mg/gün/48 hafta kullanıldığında, %64 histolojik yanıt, %72 ALT normalizasyonu, %51 DNA negatifleşmesi gösterilmiştir (67). HBeAg (+) olgularda, plaseboya göre; histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA süpresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bir yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun %12 olduğu faz III çalışmaları ile gösterilmiştir (68),

Etkinliğinin yavaş, genetik bariyerinin düşük, nefrotoksisite riskinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girdikten sonra ilk seçenekler arasından çıkmıştır.

2.8.1.2 Telbivudin

Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir Antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır (69). Telbivudin, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır. Lamibudin'e göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif olgularda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık aralıklarla direnç açısından takip edilmesi gerekir (70,71).

2.8.1.3 Lamivudin

Lamivudin, 1998'de Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration; FDA) onayı alarak kronik hepatit B tedavisinde ilk kullanıma giren, L-nükleozid analogudur (72). İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. Virüsün pregenomik RNA'sı ve mRNA'larının sentezini sağlayan kapalı, kovalen ve ccc DNA yapısına etkisi olmamaktadır (73).

Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirmektedir, bu durum tedavi kesimi sonrası HBV DNA artışının sebebi olabilir. Nüks ve direnç potansiyelinin yüksek olmasına rağmen ucuz olması

sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır. Lamivudin ile sürekli tedavi, kronik hepatit B ve ileri fibrozis veya sirozlu olgularda hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom riskini önemli ölçüde azaltarak klinik ilerlemeyi geciktirir. HBV tedavisinde önerilen doz, oral 100 mg/gün'dür. Pediatrik olgularda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok alınabilir (74).

2.8.1.4 Entekavir:

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviraldir. 2005 yılında FDA tarafından onay almıştır. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saat olup, HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir. Bunlar HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı şeklindedir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karnına alınmalıdır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Ancak lamivudin tecrübeli olgularda doz yüksek tutulmalıdır ve yüksek doza rağmen direnç gelişme olasılığı sebebiyle takip gerektirir. Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif olgularda bir yıllık tedavi sonu HbeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifliği ise %69-82 arasında bildirilmektedir (75). Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv olgularda beş yılda %1-2 arasında bildirilmekteyken, lamivudin dirençli olgularda kullanıldığı zaman birinci yıl %6, ikinci yıl %14, üçüncü yıl %30'u aşan direnç görülmektedir (76). Bu farkın nedeni; entekavir direnç oluşum aşamasında, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkması olduğu gösterilmiştir. İyi tolere edilir ancak baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilir. Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir. Erişkin dozu, nükleozid analogu almamış olgularda 0,5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gündür (75). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması yapılır (73).

2.8.1.5 Tenofovir disoproksil fumarat (TDF):

FDA onayını 2008'de alan tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilirdi için daha güçlü bir antiviraldir. Retrovirüsler ve hepadnaviruslara seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile koenfekte olgularda da iyi tolere edilir. Tenofovirin dozu KHB'ye bağlı dekompanse siroz olanlarda da iyi tolere edilir. Tenofovirin dozu HBV enfeksiyonunda perioral 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğerdir. Tenofovir disoproksil fumarat oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire, sonrasında T hücrelerinde fosforilasyon reaksiyonu ile metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder, DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Böbrek aracılığı ile %70-80'i değişmeden atılır, dolayısı ile kreatinin klirensi <50 ml/dk ise doz ayarlanmalıdır. Yedi yıllık kullanımı süresince TDF'ye direnç saptanmamıştır. Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüz kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (77).

2.8.1.6 Tenofovir alafenamide (TAF):

TAF, tenofovir difosfatın (TDF) antiviral etkinliğini ve klinik güvenliğini geliştirmek için geliştirilen TDF'nin ön ilacıdır. Selektif nükleozid "revers" transkriptaz inhibitörüdür. Özellikle HIV tedavisinde kombine ilaç olarak kullanılmaktadır (78). Tek basma KHB tedavisinde kullanılan FDA onayı alan formu da mevcuttur. TAF'ın günlük dozu 25mg'dır ve eliminasyonunun %1'i idrar ile olur ve böbrek rahatsızlıklarında doz ayarlanması gerekmez. Tok olarak alınması önerilir, hafif yağlı diyetle plazma konsantrasyonu %65 oranında artar. Plazma proteinlerine bağlanması %80 oranındadır ve TDF'ye göre çok yüksektir (65). TDF'ye göre sistemik dolasında daha az oranında bulunur (%90 oranında daha az). Bu nedenle TAF böbrek ve kemik toksisitesi açısından daha güvenilirdir. Bir yıllık tedavi süresince antiviral etkinliğinin TDF'den daha az olmadığı ve ALT seviyesini düşürmede TDF'den daha etkili olduğu bildirimidir. İki yıllık tedavilerde direnç geliştiği bildirilmemiştir. Genellikle iyi tolere edilir. Yan etkiler arasında diyare, üst

solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, bulantı ve cilt döküntüleri bulunmaktadır. Henüz yeterli bilgi bulunmadığından TAF gebelerde kullanılmamalıdır (65,78).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma 2010-2019 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi romatoloji, hematoloji, onkoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji kliniklerinde anti-kanser ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile birlikte hepatit B'ye yönelik antiviral ilaçlar alan ve almayan hastalar ile gerçekleştirilmiştir

3.2 Araştırma Evreni ve Örnekleme

Araştırmada örneklem seçilmemiş olup 2010-2019 yılları arasında belirtilen polikliniklerde rutin olarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 Araştırma Değişkenleri

Hastaların izlemleri hepatit serolojisi (HBsAg, AntiHBs, AntiHBe, HBeAg, AntiHBc, AntiHBc 1gM), HIV, HCV, PCR ölçümleri, trombosit sayısı, karaciğer transaminaz (ALT, AST), total bilirubin, direk bilirubin, albumin, total protein ve uluslararası normalize oran (INR) düzeylerinden oluşmaktadır.

Biyokimyasal parametreler için ALT, AST, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, Albumin, Total protein sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne, Hemogram için EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren mor kapaklı hemogram tüpüne, PT, aPTT ve INR(uluslararası normalize oran) için mavi kapaklı sodyum sitrat içeren koagülasyon tüpüne, HBV DNA için mor kapaklı tüpe, seroloji için sarı kapaklı biyokimya tüpüne örnekler alınmıştır. Örnekler kan alma ünitesinde alınmıştır. Biyokimya tüplerine alınan örneklerin pıhtılaşması 20 dk beklendikten sonra 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edilerek numuneler çalışılmıştır. Hemogram örnekleri direk olarak çalışılmıştır. HBV DNA için alınan örneklerde aynı şekilde çalışılmıştır. Ulusal sağlık politikası nedeniyle takip edilen HBV-DNA PCR seviyeleri ölçümleri en az 3 aylık olarak ölçülmüştür.

3.4 Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Hastane politikası gereği, immün baskılayıcı tedavi başlanacak hastalara, hepatit serolojisi, hemogram ve karaciğer enzimleri rutin bakılmaktadır. Bu çalışmada bakılan rutin tetkiklerin sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya üçüncü basamak bakım merkezinin onkoloji, hematoloji, romatoloji, fizik tedavi, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji kliniklerinde anti-kanser ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaç tedavisi alan 18-85 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Hamileler, imza yetkisi olmayan engelliler, bilinci kapalı hastalar dahil çalışma dışı bırakılmıştır. Bu değerlendirme hastanedeki işleyişe herhangi bir ek yük, ek maliyet ve engel oluşturmamıştır.

- ❖ Otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı veya hepatit C virüsü, hepatit D virüsü veya insan immün yetmezlik virüsü pozitif belirteçleri varsa hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.
- ❖ HBV reaktivasyonu tipik olarak immün baskılayıcı tedavinin ilk altı ayında ortaya çıkar (79). Bu nedenle, HBV ile ilişkili olmayan nedenlerden dolayı tedaviyi kesen ve / veya 6 aylık takip eşliğinden önce kaybedilen hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan sosyodemografik veri formu ve bazı kan değerleri ile tedaviye ait özelliklerin sorgulandığı veri toplama formu kullanılmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 22.0 for Windows ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden, kategorik değişkenler arasındaki farkın tespitinde ise Pearson Ki-kare, McNemar ve Fisher'in Kesin testinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik olarak (Shapiro Wilk) test edilmiştir. Normal dağılımın sağlandığı bağımsız sayısal verilerin karşılaştırmasında

student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki grup arasındaki farkın saptanmasında Mann Whitney U testi, bağımlı iki grupta ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grupta Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde tip 1 hata payı α : 0,05 olarak belirlenmiştir, "*p*" değerinin. 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı (14.02.2019 tarihli, 25 karar nolu) alınmıştır (Ek-1). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2010- Aralık 2018 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi romatoloji, hematoloji, onkoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji kliniklerinde anti-kanser ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile birlikte hepatit B'ye yönelik antiviral ilaç alan ve almayan toplam 151 hasta dahil edildi. Hastaların %55,0'ı (n=83) erkek, %45,0'ı (n=68) kadın, yaş ortalaması $54,5 \pm 12,0$ 'dır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %68,9'unun (n=104) HBV reaktivasyon riski orta derecede, %23,8'inin (n=36) yüksek derecededir. Altta yatan hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta %49,7 (n=75) romatolojik hastalık, %19,9 (n=30) hematolojik hastalık, %13,2 (n=20) dermatolojik hastalık, %8,6 (n=13) solid organ kanseri yer almaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların cinsiyet, yaş, hepatit B reaktivasyon riski ve altta yatan hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Sayı (n=151)	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	83	55,0
Kadın	68	45,0
Yaş (yıl)	Ort±SS=54,5±12,0, Ortanca=55,0, Min-Max=16-79	
Hepatit B Reaktivasyon Riski		
Düşük derece risk	11	7,3
Orta derece risk	104	68,9
Yüksek derece risk	36	23,8
Altta yatan hastalık grubu		
Romatolojik	75	49,7
Hematolojik	30	19,9
Dermatolojik	20	13,2
Solid organ kanseri	13	8,6
GİS hastalıkları	7	4,6
Diğer	6	4,0

Tablo 5. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumu ve kullanılan ilacın dağılımı

Değişkenler	Sayı (n=151)	Yüzde
Antiviral kullanma durumu		
Kullanmayan	31	20,5
Kullanan	120	79,5
Tenofovir*	73	60,8
Entekavir*	45	37,5
Lamivudin*	2	1,7

*Yüzdeler antiviral ilaç kullanan hastalar üzerinden belirtilmiştir.

Hastaların %79,5'i (n=120) antiviral ilaç kullanan kişilerden oluşmaktadır. İlaç kullanan kişilerin %60,8'i (n=73) tenofovir, %37,5'i (n=45) entekavir kullanmaktadır (Tablo 5).

Tablo 6. Hastaların ilk ve son kan değerlerinde hepatit marker pozitifliğinin dağılımı

Değişkenler	İlk kontrol		Son kontrol	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
HBsAg pozitifliği	32	21,2	31	20,5
Anti-HBc pozitifliği	120	79,5	122	80,8
Anti-HBs pozitifliği	74	49,0	77	51,0
HBeAg pozitifliği	3	2,0	5	3,3
Anti-HBe pozitifliği	45	29,8	86	57,0
HBV DNA* pozitifliği	30	19,9	18	11,9
Anti HBV IG M	2	1,3	2	1,3

*Saptanabilir HBV DNA ≥ 10 IU/ml

Kan değeri kaydedilen kişiler arasında ilk kontrollerde %21,2'sinin (n=32) HBsAg, %49'unun (n=74) Anti-HBs, %19,9'unun (n=30) HBV DNA'sının pozitif olduğu gözlemlendi. Son kontrol değerlerinde ise kişilerin %20,5'inin (n=31) HBsAg, %51,0'ının (n=77) Anti-HBs, %11,9'unun (n=18) HBV DNA pozitif olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların ilk ve son kontrollerdeki kan değerlerinin dağılımı

Değişkenler	İlk kontrol		Son kontrol	
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca
Trombosit (bin/mm ³)	279±111	262	255±96	244
ALT (Ü/l)	19,3±8,9	18,0	26,1±35,7	20,0
AST (Ü/l)	21,1±8,3	20,0	24,8±14,3	22,0
INR	1,02±0,39	1,0	1,12±1,32	1,0
Total Bilirubin (g/dl)	0,78±1,36	0,5	0,85±2,36	0,5
Direkt Bilirubin (g/dl)	0,36±0,99	0,20	0,36±0,12	0,12
Albümin (g/dl)	7,67±40,04	3,90	4,04±0,75	4,22
Total protein (g/dl)	6,49±1,57	6,7	6,81±1,28	7,0

Hastaların ilk kontrollerinde ve alınan son kan değerlerinde saptanan bazı kan değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların antiviral kullanma durumuna göre cinsiyet, yaş, HBV reaktivasyon riski ve altta yatan hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Antiviral kullanan (n=120)		Antiviral kullanmayan (n=31)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Erkek	66	55,0	17	54,8	0,99*
Kadın	54	45,0	14	45,2	
Yaş (Ort±SS yıl)	55,0±11,2		52,9±15,0		0,40**
HBV reaktivasyon riski					
Düşük derece risk	5	4,2	6	19,5	0,008*
Orta derece risk	83	69,2	21	67,7	
Yüksek derece risk	32	26,7	4	12,9	
Altta yatan hastalık grubu					
Romatolojik	59	49,2	16	51,6	-
Hematolojik	24	20,0	6	19,4	
Dermatolojik	19	15,8	1	3,2	
Solid organ kanseri	6	5,0	7	22,6	
İnflamatuvar barsak hastalığı	6	5,0	1	3,2	
Diğer	6	5,0	-	-	

*Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Independents Samples t test kullanılmıştır. p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalın olarak belirtilmiştir.

Antiviral kullanan kişilerin %26,7'si (n=32) HBV reaktivasyonu açısından yüksek riske, antiviral kullanmayanların %19,5'i (n=6) düşük riske sahiptir. HBV reaktivasyon riski daha fazla olan kişiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta antiviral ilaç kullanmaktadır (p=0,008, Tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit marker pozitifliğinin dağılımı

Değişkenler	Antiviral kullanan		Antiviral kullanmayan		p
	n	%*	n	%*	
HBsAg pozitifliği					
İlk kontrol	27	22,9	5	16,1	0,42**
Son kontrol	27	22,7	4	13,8	0,45**
Anti-HBc pozitifliği					
İlk kontrol	96	92,3	24	82,8	0,16***
Son kontrol	96	88,9	16	57,1	<0,001***
Anti-HBs pozitifliği					
İlk kontrol	61	55,0	13	43,3	0,26**
Son kontrol	67	58,3	10	35,7	0,03**
HBeAg pozitifliği					
İlk kontrol	2	4,1	1	14,3	0,34***
Son kontrol	4	5,2	1	11,1	0,43***
Anti-HBe pozitifliği					
İlk kontrol	38	92,7	7	87,5	0,52***
Son kontrol	76	98,7	10	100,0	1,0***
HBV DNA pozitifliği					
İlk kontrol	25	24,8	5	62,5	0,03**
Son kontrol	14	12,2	4	33,3	0,07**
Anti HBc IG M					
İlk kontrol	1	1,3	1	4,0	0,44***
Son kontrol	1	1,3	1	4,0	0,44***

*Yüzdeler değerleri olan kişiler arasında pozitif kişiler için verilmiştir.

**Pearson Ki-kare testi

Fisher's Exact test kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler **kalın olarak belirtilmiştir.

Antiviral ilaç kullanan kişilerin ilerleyen dönemde %88,9'unun (n=96), antiviral kullanmayanların %57,1'inin (n=16) Anti-HBc pozitif olduğu saptandı. Antiviral ilaç kullanan kişiler ilerleyen kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla Anti-HBc pozitiftir ($p<0,001$)

Son kontrollerinde, antiviral kullananların %58,3'ünün (n=67), kullanmayanların %35,7'sinin (n=10) Anti HBs pozitif olduğu gözlemlendi. Antiviral kullanan kişiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta Anti HBs pozitiftir ($p=0,03$).

İlk kan değerlerinde, antiviral kullanmayan kişilerin %62,5'inde (n=5), antiviralkullananların ise %24,8'inde (n=25) HBV DNA pozitiftir. Antiviral kullanmayan kişilerin ilk kan değerlerinde HBV DNA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta pozitiftir ($p=0,03$, Tablo9).

Tablo 10. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumuna göre bazı kan değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Antiviral kullanan Ort±SS	Antiviral kullanmayan Ort±SS	p*
Trombosit (bin/mm³)			
İlk kontrol	275,30±102,52	293,55±149,89	0,42
Son kontrol	256,50±94,83	248,88±101,71	<0,001
ALT (Ü/l)			
İlk kontrol	20,47±9,00	14,94±7,13	0,002
Son kontrol	28,46±39,34	16,59±8,17	0,11
AST (Ü/l)			
İlk kontrol	21,86±8,27	18,17±8,08	0,03
Son kontrol	25,46±12,63	21,79±20,02	0,22
INR			
İlk kontrol	1,03±0,42	1,00±0,26	0,75
Son kontrol	1,14±1,44	0,98±0,29	0,64
Total Bilirubin (g/dl)			
İlk kontrol	0,73±1,29	0,96±1,65	0,49
Son kontrol	0,86±2,54	0,80±1,34	0,91
Direkt Bilirubin (g/dl)			
İlk kontrol	0,34±1,02	0,44±0,87	0,67
Son kontrol	0,16±0,13	0,34±0,80	0,04
Albümin (g/dl)			
İlk kontrol	3,91±0,76	3,15±1,37	0,01
Son kontrol	4,13±0,62	3,64±1,11	0,009
Total protein (g/dl)			
İlk kontrol	6,75±1,11	5,64±2,43	0,03
Son kontrol	6,94±1,11	6,22±1,81	0,03

*Independent Samples t Test kullanılmıştır. p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalı**n olarak gösterilmiştir.

Antiviral ilaç kullanan hastaların kullanmayanlara göre son alınan kan trombosit ve albümin değeri, ilk alınan ALT, AST değeri, hem son hem de ilk total protein değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$, Tablo 10).



Tablo 11. Hastaların HBV reaktivasyon riskine göre hepatit marker pozitifliğinin dağılımı

Değişkenler	HBV reaktivasyon riski						p*
	Düşük risk		Orta risk		Yüksek risk		
HBsAg pozitifliği	n	%*	n	%*	n	%*	
İlk kontrol	3	27,3	13	12,6	16	45,7	<0,001
Son kontrol	2	20,0	12	11,8	17	47,2	<0,001
Anti-HBc pozitifliği							
İlk kontrol	7	77,8	92	92,0	21	87,5	-
Son kontrol	9	90,0	82	84,5	21	72,4	0,26
Anti-HBs pozitifliği							
İlk kontrol	5	45,5	58	60,4	11	32,4	0,02
Son kontrol	6	60,0	60	60,6	11	32,4	0,02
HBeAg pozitifliği							
İlk kontrol	-	-	2	5,7	1	6,3	-
Son kontrol	-	-	4	6,8	1	5,3	-
Anti-HBe pozitifliği							
İlk kontrol	3	75,0	28	96,6	14	87,5	-
Son kontrol	9	100,0	56	98,2	21	100,0	-
HBV DNA pozitifliği							
İlk kontrol	3	42,9	11	15,5	16	51,6	0,001
Son kontrol	2	22,2	8	9,3	8	25,0	-
Anti HBc IG M							
İlk kontrol	-	-	2	2,9	-	-	-
Son kontrol	-	-	2	2,9	-	-	-

*Yüzdeler değerleri olan kişiler arasında pozitif kişiler için verilmiştir.

Pearson Ki-kare testi kullanılmış, p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler **kalin olarak belirtilmiştir.

HBV reaktivasyon açısından yüksek riske sahip hastaların %45,7'si (n=16) ilk, %47,2'si (n=17) son kan değerlerinde HBsAg pozitifdir. Orta riske sahip kişilerin %12,6'si (n=13) ilk, %11,8'i (n=12) son kan değerlerinde HBsAg pozitifdir. HBV reaktivasyonu açısından yüksek riske sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla HBsAg pozitifliğine sahiptir ($p<0,001$). Benzer şekilde yüksek riske sahip kişilerin HBV DNA pozitif olma sıklığı (%51,6), düşük (%42,9) ve orta (%15,5) riske sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$).

Son kan değerlerinde HBV reaktivasyon riski düşük olan kişilerin Anti-HBs pozitifliği %60,0 (n=5), riski orta olanların %60,6 (n=11), yüksek riske sahip olanların %32,4'ü (n=11) Anti-HBs pozitifdir. Yüksek riske sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük sıklıkta Anti-HBs pozitifdir ($p=0,02$, Tablo 11).

Tablo 12. Hastaların HBV reaktivasyon risk grubuna göre kontrol kan değerlerinin dağılımı

Değişkenler	HBV reaktivasyon riski			p*
	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Trombosit (bin/mm³)				
İlk kontrol	259,18±111,1	292,36±10,7,9	247,31±117,0	0,07
Son kontrol	231,45±67,3 ^a	269,30±92,5 ^b	221,89±105,1 ^a	0,008
ALT (Ü/l)				
İlk kontrol	15,55±6,3	19,53±9,1	19,91±9,1	0,29
Son kontrol	19,40±9,9	24,20±14,9	33,50±67,9	0,60
AST (Ü/l)				
İlk kontrol	18,20±9,0	21,20±7,7	21,68±9,8	0,21
Son kontrol	20,22±8,4	25,36±15,6	24,19±11,4	0,60
INR				
İlk kontrol	1,03±0,12	1,04±0,41	0,98±0,40	0,28
Son kontrol	1,04±0,11	1,00±0,40	1,40±2,39	0,101
Total Bilirubin (g/dl)				
İlk kontrol	0,54±0,88	0,78±1,16	0,87±1,87	1,0
Son kontrol	0,67±0,43	0,68±0,86	1,28±4,27	0,74
Direkt Bilirubin (g/dl)				
İlk kontrol	0,20±0,13	0,32±0,63	0,49±1,56	0,74
Son kontrol	0,19±0,17	0,21±0,44	0,16±0,11	0,94
Albümin (g/dl)				
İlk kontrol	3,54±1,38	3,79±0,97	3,73±0,84	0,93
Son kontrol	3,99±0,37	4,04±0,75	4,04±0,85	0,49
Total protein (g/dl)				
İlk kontrol	6,26±0,88	6,59±1,73	6,36±1,39	0,08
Son kontrol	6,69±0,79	6,98±1,26	6,58±1,41	0,05

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalin** olarak gösterilmiştir. ^{ab} farkın hangi gruptan kaynaklandığını göstermektedir.

HBV reaktivasyonu açısından orta riske sahip kişilerin sonraki kontrollerinde trombosit ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur ($p=0,008$, Tablo 12).



Tablo 13. Antiviral kullanan hastaların kullandığı antiviral preparatına göre hepatit marker pozitifliğinin dağılımı

Değişkenler	Kullanılan antiviral ilaç				p
	Tenofovir		Entekavir		
	n	%*	n	%*	
HBsAg pozitifliği					
İlk kontrol	19	26,8	6	13,3	0,09**
Son kontrol	19	26,4	6	13,3	0,09**
Anti-HBc pozitifliği					
İlk kontrol	57	93,4	39	90,7	0,72***
Son kontrol	56	88,9	39	88,6	1,0***
Anti-HBs pozitifliği					
İlk kontrol	36	52,2	25	62,5	0,30**
Son kontrol	40	55,6	27	65,9	0,28**
HBeAg pozitifliği					
İlk kontrol	2	7,4	-	-	0,50****
Son kontrol	3	7,0	1	3,1	0,63****
Anti-HBe pozitifliği					
İlk kontrol	18	94,7	18	90,0	1,0***
Son kontrol	44	97,8	31	100,0	1,0***
HBV DNA pozitifliği					
İlk kontrol	15	26,3	8	19,0	0,40**
Son kontrol	9	12,7	4	9,5	0,76****
Anti HBc IG M					
İlk kontrol	1	2,2	-	-	1,0***
Son kontrol	1	2,2	-	-	1,0***

*Yüzdeler değerleri olan kişiler arasında pozitif kişiler için verilmiştir.

**Pearson Ki-kare testi

***Fisher's Exact test kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Antiviral ilaç kullanan hastaların kullandıkları preparata göre kan hepatit marker pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p > 0,05$, Tablo 13).

Tablo 14. Hastaların kullandığı antiviral ilaç prepatna göre kan değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Kullanılan antiviral ilaç		p*
	Tenofovir	Entekavir	
Trombosit (bin/mm³)			
İlk kontrol	265,72±98,69	294,77±107,75	0,14
Son kontrol	246,74±98,37	274,14±88,28	0,13
ALT (Ü/l)			
İlk kontrol	21,36±8,48	19,24±9,88	0,22
Son kontrol	32,22±39,31	23,00±12,89	0,22
AST (Ü/l)			
İlk kontrol	22,09±8,73	21,27±7,67	0,61
Son kontrol	27,25±49,31	22,84±12,89	0,07
INR			
İlk kontrol	1,04±0,45	1,02±0,35	0,80
Son kontrol	1,25±1,82	0,97±0,08	0,37
Total Bilirubin (g/dl)			
İlk kontrol	0,88±1,66	0,53±0,24	0,24
Son kontrol	1,07±3,19	0,50±0,21	0,53
Direkt Bilirubin (g/dl)			
İlk kontrol	0,46±1,34	0,18±0,09	0,24
Son kontrol	0,19±0,15	0,12±0,06	0,001
Albümin (g/dl)			
İlk kontrol	3,92±0,86	3,87±0,55	0,77
Son kontrol	4,10±0,75	4,17±0,34	0,59
Total protein (g/dl)			
İlk kontrol	6,68±1,28	6,83±0,77	0,57
Son kontrol	6,87±1,34	7,03±0,58	0,53

*Independent Samples t Test kullanılmıştır. p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı p değerleri **kalınlık** olarak gösterilmiştir.

Tenofovir kullanan hastaların sonraki kontrollerinde kan direkt bilirubin seviyesi $0,19\pm 0,15$, entekavir kullanan hastaların $0,12\pm 0,06$ 'dir. Tenofovir kullanan hastaların kan direkt bilirubin değeri entekavir kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$, Tablo 14).

Tablo 15. Hastaların antiviral ilaç kullanma durumuna göre HBV reaktivasyon ve mortalite sıklığının dağılımı

Değişkenler	Antiviral kullanan (n=120)		Antiviral kullanmayan (n=31)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
HBV reaktivasyonu				
Olan	-	-	-	-
Olmayan	120	100,0	31	100,0
Mortalite				
Exitus	-	-	-	-
Yaşayan	120	100,0	31	100,0

Antiviral kullanan ve kullanmayan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi ve çalışmaya dahil edilen hastaların %100'ü (n=151) halen yaşantısını sürdürmektedir (Tablo 15).

5. TARTIŞMA

İmmünoşpresyon, hem malign hastalığı olan hem de malign olmayan inflamatuvar veya otoimmün hastalıklarda, HBV'nin reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (80). Çeşitli immünoşpresif ilaçlar ve ilaç sınıfları HBV reaktivasyonunu tetikleyebilmektedir. Literatürde yapılan çalışmaların çoğunda HBV reaktivasyon tanımlamasının farklı kriterlerden oluşması ya da küçük vaka serileri olması nedeniyle geniş bir yelpazede HBV reaktivasyonu prevalansı bildirilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların kronik hepatit B ve HBV maruziyet prevalansının farklı olduğu toplumlarda yapılması nedeniyle bu farklı sıklıklar bildiriliyor olabilir. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, çeşitli çalışmalar değerlendirilmiş ve HBV profilaksisi almayan solid organ tümürlü hastalar arasında kemoterapi alanlarda HBV reaktivasyonu sıklığının % 4-68 (ortanca% 25) arasında değiştiği gözlenmiştir (81). Literatürde bu çalışma gibi birçok farklı sıklıkların bildirilmesi ve Türkiye'de bu konuda yapılmış çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle bu çalışmada çeşitli hastalıklar nedeniyle immünoşpresif tedavi alan kişilerin HBV reaktivasyon ve antiviral kullanımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

İmmünoşpresyonun hepatit B reaktivasyon riskini arttırıcı etkisi en iyi hematolojik malignite tedavisi nedeniyle immünoşpresif tedavi alan hastalar için bilinmektedir. HBV'nin reaktivasyonu, lenfoma (82–84), lösemi (85–87) ve multipl miyelom (88–90) gibi hematolojik hastalıkların tedavisi sırasında çeşitli sıklıklarda bildirilmiştir. HBV'nin kendisi, Hodgkin dışı lenfoma oluşumu için bir risk faktörü olabilir ve bu nedenle özellikle bu alt grupta HBV reaktivasyonu riski fazladır (91). Lenfoma hastalarının değerlendirildiği bir kohortta kronik hepatit B sıklığı %26 olarak tespit edilmiştir fakat endemik bölgelerde kronik hepatit B'nin daha yüksek sıklıkta olduğu belirtilmiştir (92). HBV reaktivasyonu, lenfoma tedavisi gören HBsAg pozitif hastaların %18-73'ünde meydana gelebilir (93,94). Yapılan çalışmalarda yüksek doz kortikosteroid ve/veya rituximab kullanılan tedavi rejimleri alan hastalarda yüksek HBV reaktivasyon oranları gözlenmiştir (93). Akut veya kronik lösemi formları için tedavi edilen hastalar arasında, imatinib ve erlotinib (tirozin kinaz inhibitörleri) içeren tedavi rejimlerinin HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95–97). Miyelom vakalarında tirozin kinaz inhibitörü

bortezomib ile HBV reaktivasyonu arasında benzer ilişki gözlenmiştir (88,98). Çalışmamızda da hematolojik hastalıkların tedavisinde HBV reaktivasyon riskini değerlendirmek amacıyla 30 hasta (%19,9) değerlendirilmiş, antiviral tedavisinden bağımsız herhangi aktivasyon gerçekleşmediği saptanmıştır. Hematopoetik kök hücre ve kemik iliği transplantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda da HBV reaktivasyonu (HBsAg pozitif hastalarda ve HBsAg negatif / anti-HBc pozitif hastalarda fatal HBV reaktivasyonu) bildirilmiştir (99,100). Hem otolog hem de allojenik kök hücre transplantasyonu alan kronik hepatit B'li 33 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada, nakil sonrası 2 yılda HBV reaktivasyon oranlarının %66-81 olduğu; reaktivasyonların çoğunluğunun nakil sonrası ilk 12 ay içinde meydana geldiği bildirilmiştir (99). Daha önce HBV enfeksiyonu geçiren hastalarda (HBsAg negatif / anti-HBc pozitif) HBV reaktivasyonun daha düşük sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Mikulska ve arkadaşları kök hücre nakli olan 137'si (% 18) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, toplam 764 hastayı değerlendirdiği çalışmalarında, kök hücre transplantasyonundan sonraki 19 ay içerisinde 14 vakada (% 10) HBV reaktivasyonu olduğunu rapor etmiştir (101).

İmmünsüpresyon tedavisi alan diğer bir hasta grubu solid organ tümörlü kişilerdir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların 13'ü (%8,6) solid organ tümörü nedeniyle tedavi edilmekteydi. Yapılan değerlendirmede kişilerin tedavileri ve takipleri süresince hepatit B reaktivasyonu gelişmediği belirlendi. Yeo ve arkadaşları onkoloji hastaları arasında, solid organ tümörlere sahip olanların %12'sinde kronik hepatit B görüldüğünü bildirmiştir (92). Antiviral profilaksi olmadan, malignite nedeniyle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarının yaklaşık %20'si HBV reaktivasyonu ile karşılaşmaktadır (102). Çalışmada meme kanseri nedeniyle tedavi gören kadınlar arasında tedavi öncesi HBsAg pozitif olanlar arasında %41 sıklığında HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir (102). Diğer taraftan, HBV enfeksiyonu nazofarenks karsinomu için kanserojen bir risk faktörü olabilir, bu nedenle potansiyel olarak onkoloji hastalarının bu alt grubunda HBV'ye maruz kalma ve kronik enfeksiyon prevalansının daha yüksek olmasına neden olabilir (103). Nazofarenks karsinomu için kemoterapi alan hastalarda yapılan çalışmalarda, bazıları fatal seyreden HBV reaktivasyonu olguları bildirilmiştir (104,105). Nazofarenks karsinoması olan 1301 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında,

kronik hepatit B prevalansı %10,9 olarak rapor edilmiştir (105). HBV ile ilişkili hepatoselüler kanser nedeniyle tedavi edilen hastalar da HBV reaktivasyonu riski altındadır ve yapılan çalışmalarda çeşitli sıklıklarda reaktivasyon bildirilmiştir (106,107).

Çalışmamızda değerlendirilen immünsüpresif tedaviye maruz kalan diğer bir hasta grubu romatolojik hastalığı olan kişilerdir. Çalışmaya katılan kişilerin %49,7'si (n=75) romatolojik bir hastalık nedeniyle tedavi almakta olup kişilerin hiçbirinde hepatit B reaktivasyonunun gelişmediği tespit edildi. Yapılan çalışmalarda romatoid artrit için immünosupresyon alan hastalarda çeşitli sıklıklarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Romatoid artritli HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastaların değerlendirildiği bir kohortta, kişilerin %5'inin tedavi sırasında HBV reaktivasyonu yaşadığı ve etanersept alan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek sıklıkta reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir (%86'ya %36, p=0,008). Metotreksat, B hücresi baskılayıcı ajanlar ve tümör nekroz faktör (TNF) -alfa inhibitörlerinin kullanımıyla birçok HBV reaktivasyonu (bazıları ölümcül karaciğer yetmezliği olan) vaka bildirmişlerdir. Son yapılan çalışmaların sonuçları HBV reaktivasyonunun büyük çoğunluğunun diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardan kaynaklandığını ileri sürmektedir (108,109). Bu hastaların hala HBV reaktivasyonu riski altında olduğu düşünülmeli, mevcut kılavuzlara göre taranmalı ve tedavileri bu doğrultuda yönetilmelidir. Çalışmamızda otoimmün romatizmal hastalığı olan kişilerde de aktivasyon gözlenmemiştir. Sistemik lupus eritematozus, vaskülit, polimiyozit / dermatomyozit, idiyopatik trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalar immünsüpresif tedavi aldıklarında HBV reaktivasyonu açısından risk altına girmektedirler. Bir B hücre baskılayıcı ajan olan Rituximab'ın kullanımı HBV reaktivasyonu için önemli bir kolaylaştırıcıdır (110). Otoimmün hastalıklar nedeniyle tedavi alan 35 hastanın dahil edildiği bir kohortta hastaların 6'sında (%17) immünsüpresyon tedavisi başladıktan 4-8 hafta sonrasında HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir (111). Literatürde sınırlı verilere rağmen immünsüpresif tedavi alan otoimmün hastaların HBV reaktivasyonu açısından risk altında olduğu belirtilmiştir ve otoimmün hastalık tedavisinde bu doğrultuda önlem alınması önerilmektedir (80).

Tedavisi için immünsüpresif ilaçların kullanıldığı diğer bir hastalık grubu crohn ve ülseratif kolitin yer aldığı inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Çalışmamızda değerlendirilen kişilerin %5,0'ı (n=6) inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle immünsüpresif tedavi almaktaydı. Hastaların takipleri sırasında HBV reaktivasyonu gelişmediği gözlemlendi. Literatürde yapılan çalışmalarda inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde HBV prevalansının; HBsAg pozitif hastalarda %0,6-17, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda %1,6-42 arasında değiştiği bildirilmektedir (112–114). İmmünsüpresif tedavi alan inflamatuvar barsak hastalarının çok merkezli bir çalışmada, HBsAg pozitif hastalarda %36 HBV reaktivasyon sıklığı saptanırken, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda ise %0 reaktivasyon olduğu bildirilmiştir (115). Farklı bir çalışmada anti-TNF- alfa ajanları ile tedavi edilen hastaların %7'sinde HBsAg negatif/anti-HBc pozitif iken tedavi sırasında HBV DNA'nın saptanabilir seviyeye yükseldiği bildirilmiştir (116). İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisi yüksek doz kortikosteroid ve/veya anti-TNF-alfa ajanları gibi her ikisi de HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiş ilaçları içermektedir (116). İnflamatuvar barsak hastalığı olan ve HBV serolojik belirteçleri pozitif hastaların, diğer hastalıklar ve maligniteler nedeniyle tedavi altında olan hastalara göre immünsüpresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu açısından daha az riske sahip oldukları literatürde netlik kazanmayan bir konudur. İnflamatuvar barsak hastalarında bildirilen HBV reaktivasyon sayısının sınırlı olması bu durumun nedenlerinden biridir. Literatürde hemfikir olunan konu ise hastalık ayırt etmeksizin tedavi sürecinde immünsüpresif olan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin arttığıdır (80). Bu nedenle, inflamatuvar barsak hastaları, hastalığın teşhisi sırasında HBV'nin serolojik belirteçleri açısından ve mevcut kılavuzlara göre immünoşüpresyondan önce tavsiye edilen HBV reaktivasyonu için bir profilaktik tedavi ve / veya izleme planı için taranmalıdır.

Çalışmalarda konak faktörlerinin, altta yatan hastalığın, uygulanan immünoşüpresif tedavi tipinin ve bazal HBV durumunun HBV reaktivasyonunda risk oluşturduğu bildirilmektedir (41). Erkek cinsiyet, daha genç olmak, immünoşüpresif tedavi öncesi yüksek ALT seviyesi ve altta yatan hastalık HBV reaktivasyonu gelişmesindeki konak faktörleri olarak suçlanmaktadır (117). Literatürde en sık lenfomalı ve kök hücre nakli yapılan hematolojik kanserli hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (118). Çalışmamızda hastaların %55,0'ı

(n=83) erkek, %45,0'ı (n=68) kadın, yaş ortalaması 54,5±12,0'dır. HBV reaktivasyonu açısından risk faktörleri olan erkek, genç ve lenfomalı hastalarda HBV reaktivasyonu gelişmemiştir.

Viral risk faktörleri olarak yüksek HBV DNA yükü, HBsAg pozitifliği, HBeAg pozitifliği ve düşük anti-HBs titresi HBV reaktivasyonunda önemsenmektedir (117). Bu faktörler arasında HBV DNA düzeyinin yüksek olması ve HBsAg pozitifliği en yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (119). Çalışmamızda ilk kontrollerde kişilerin %21,2'sinin (n=32) HBsAg, %49'unun (n=74) Anti-HBs, %19,9'unun (n=30) HBV DNA'sının pozitif olduğu gözlemlendi. Son kontrol değerlerinde ise kişilerin %20,5'inin (n=31) HBsAg, %51,0'mının (n=77) Anti-HBs, %11,9'unun (n=18) HBV DNA pozitif olduğu saptandı. Çalışmamızda HBV reaktivasyonu ve hepatit markerları arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Hepatit markerları ve reaktivasyon ilişkisi HBV reaktivasyonu gelişmediği için sağlıklı olarak değerlendirilememiş olabilir. HBsAg pozitif olup, antiviral profilaksi almayan 424 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde HBV reaktivasyonu oranı ortalama %50 bulunmuş olup, %24 ile %88 arasında değişen sıklıklar bildirilmektedir (120). Yapılan başka bir çalışmada HBsAg pozitif hastaların yaklaşık yarısında (%48) kemoterapi sırasında veya hemen sonrasında HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir (121).

İmmünoşüpresyonun süresi ve yoğunluğu, rituksimab, yüksek doz steroid, antrasikin türevlerinin kullanımı ve kök hücre nakli nedeniyle immünoşüpresif ajan kullanımı bilinen diğer yüksek risk faktörlerindedir (117). HBV reaktivasyonu açısından risk sınıflaması yapılabilmesi için hastaların serolojik durumu ve alınan immünoşüpresif ajanların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (117). Literatürde risk sınıflaması için farklı görüşler ve tartışmalı durumlar vardır. Perrillo ve arkadaşlarının sınıflamasına göre (40) antrasiklinler, anti-CD20 ve anti-CD 52 ajanları dışında sitotoksik kemoterapitik ilaçlarla ilgili görüş bildirmemiştir. Hwang ve arkadaşları (41) ise HBsAg pozitif hastalarda kemoterapi uygulamasını yüksek risk olarak sınıflandırmıştır. Di Bisceglie ve arkadaşları (122) kortikosteroidsiz sitotoksik kemoterapi alan, HBsAg pozitif hastaların orta risk grubunda değerlendirilmesini önermiştir. HBsAg negatif hastalarda ise kök hücre nakli, anti-TNF kullanımı ve sitotoksik kemoterapi için farklı görüşler bulunmaktadır

(41,122). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %68,9'unun (n=104) HBV reaktivasyon riski orta derecede, %23,8'inin (n=36) yüksek derecededir.

Çalışmalarda anti-HBs varlığının reaktivasyonu engellemede koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir. İmmünoşüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs saptanmayan hastalar veya immünoşüpresif tedavi sırasında anti-HBs kaybı olan hastalarda HBV reaktivasyon riski yüksektir (123). Perrillo ve arkadaşları (40) lenfoma nedeniyle kemoterapi alan hastaları incelediği bir meta-analizde, 252 anti-HBs pozitif hastanın 11 (%4,3)'inde HBV reaktivasyonu gözlemlendiği ve bu oranın anti-HBs negatif hastalara göre daha düşük olduğunu vurgulamıştır. Yeo ve arkadaşları (124) lenfoma nedeniyle kemoterapi alan 21 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, anti-HBs pozitif 5 hastada reaktivasyon gözlenmediğini, anti-HBs negatif 16 hastanın 5'inde reaktivasyon gözlemlendiğini rapor etmiştir. Matsue ve arkadaşları (125) B hücreli lenfoma nedeniyle rituksimab alan hastalarda yaptığı çalışmada 37 anti-HBs pozitif hastanın 1'inde reaktivasyon gözlemlendiğini, anti-HBs negatif 19 hastanın 4'ünde reaktivasyon gözlemlendiğini belirtmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada başlangıçtaki anti-HBs titresinin düşük olmasının anti-HBs negatifleşmesindeki tek bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir (126). Çalışmamızda son kan değerlerinde HBV reaktivasyon riski düşük olan kişilerin Anti-HBs pozitifliği %60,0 (n=5), riski orta olanların %60,6 (n=11), yüksek riske sahip olanların %32,4'ü (n=11) Anti-HBs pozitifdir. Yüksek riske sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük sıklıkta Anti-HBs pozitifdir (p=0,02). Reaktivasyon risk sınıflamasına göre reaktivasyon durumunda bir değişiklik olmamıştır.

Kılavuzlar HBsAg pozitif, immünoşüpresif tedavi alacak tüm hastalara antiviral profilaksi önermektedir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği, immünoşüpresif tedavi süresi 12 aydan kısa olan hastalarda Lamivudin veya Telbivudin, uzun süreli immünoşüpresif tedavi alacak hastalarda Tenofovir veya Entekavir kullanılmasını önermektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği ise genetik bariyeri yüksek antiviral ajanların kullanılmasını önermektedir. Buna karşılık, viral yükü düşük ve 6 aydan kısa süreli antiviral profilaksi verilmesi

planlanan hastalarda Lamivudin kullanılabilceğine vurgu yapılmıştır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği kılavuzu düşük viremi durumlarında bile Lamivudin kullanımıyla HBV reaktivasyonu görülebileceği için potent antiviraller ile profilaksi önermektedir (127–129). Çalışmamızda HBsAg pozitif yüksek ve orta riskli hastaların hemen hepsine potent antiviraller olan Tenofovir ve Entekavir profilaksileri verildi; Değerlendirilen hastaların %79,5'i (n=120) antiviral ilaç kullanan kişilerden oluşmaktadır. İlaç kullanan kişilerin %60,8'i (n=73) Tenofavir, %37,5'i (n=45) Entekavir kullanmaktadır

Hepatit B reaktivasyonunun önlenmesinde en çok deneyim sahibi olunan antiviral Lamivudin'dir. Lau ve arkadaşları (130) HBsAg pozitif lenfomalı hastalarda yaptığı çalışmada, profilaksi almayan 15 hastada reaktivasyon oranını %53 olarak bildirmişlerdir. Lamivudin profilaksisi verilen 15 hastada ise reaktivasyon gözlenmemiştir. Hsu ve arkadaşları (131) HBsAg pozitif CHOP tedavisi alan lenfomalı hastalarda yaptığı bir başka çalışmada, profilaksi verilmeyen 25 hastada reaktivasyon oranı %56 olarak bildirilirken, Lamivudin profilaksisi alan 26 hastada bu oran %11,5 olarak rapor edilmiştir. Long ve arkadaşları (132). meme kanserli HBsAg pozitif hastalarda yaptığı çalışmada profilaksi almayan 21 hastanın 8 (%28,6)'inde reaktivasyon gözlendiğini, Lamivudin profilaksisi verilen hastalarda reaktivasyon olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların %1,7'si (n=2) Lamivudin kullanmaktadır. Lamivudin'in HBV reaktivasyonuna etkisinin değerlendirilebilmesi için hasta sayısı sınırlıdır. Her 2 hastada da herhangi reaktivasyon gelişmemiştir. Uzun dönem Lamivudin tedavisiyle ilgili en önemli sorun HBV polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç gelişmesidir. İmmünoşüprese olmayan hastalarda bile 1 yıl Lamivudin kullanımında ilaç direnci %20 civarında iken, 2 yıl ve daha fazla süreyle kullanımda bu oran %30 civarında olmaktadır (129). Direnç oranının immünoşüprese hastalarda daha yüksek olması olasıdır. Lamivudin'in HBV reaktivasyonunu ve ilişkili morbidite ile mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir, fakat düşük HBV DNA seviyelerinde bile reaktivasyon oranı %10 seviyelerindedir. Bu oran daha yüksek HBV DNA seviyelerinde daha fazla olmaktadır. Güncel çalışmalarda yüksek HBV DNA seviyesi olan hastalarda reaktivasyonu önlemede Entekavir ve Tenofovir profilaksileri daha başarılı bulunmuştur (127). Bu nedenle çalışmamızda potent antiviraller olan Tenofovir ve

Entekavir profilaksileri tercih edilmiştir; . ilaç kullanan kişilerin %60,8'i (n=73) tenofovir, %37,5'i (n=45) entekavir kullanmaktadır.

Li ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada HBsAg pozitif lenfoma hastalarında Tenofovir ve Entekavir profilaksilerinin etkinliği karşılaştırılmış; Entekavir profilaksisi alan 34 hastada, Lamivudin profilaksisi alan 89 hastaya kıyasla belirgin derecede daha düşük hepatit, HBV reaktivasyon ve kemoterapiye ara verme oranları bildirilmiştir (133). Huang ve arkadaşları'nın (134) diffüz büyük B hücreli lenfoma nedeniyle R-CHOP tedavisi alan HBsAg pozitif, 61 hastada yaptıkları çalışmada, Entekavir profilaksisi alan grupta reaktivasyon oranı %6,6 iken, Lamivudin profilaksisi alan 60 hastada %30 bulunmuştur. Kim ve arkadaşları (135) çalışmalarında HBsAg pozitif lenfomalı ve Lamivudin profilaksisi alan 28 hastada reaktivasyon oranını %39,3, Entekavir profilaksisi alan 16 hastada ise %6,3 olarak bulmuştur. Watanabe ve arkadaşları (136) HBV profilaksisinde Entekavir kullandıkları çalışmalarında, immünosüpresif tedavi alan 16 HBsAg pozitif hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmediğini bildirilmişlerdir. Koskinas ve arkadaşlarının (137) immünosüpresif tedavi alan, HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu üzerine Tenofovir'in etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında (25 hastada profilaksi ve 13 hastada HBV reaktivasyon tedavisi) profilaktik Tenofovir tedavisi alan 25 hastanın hiçbirinde immünosüpresyon esnasında HBV reaktivasyonu görülmediği ve serum HBV DNA seviyelerinin takip süresince tespit edilemediği bildirilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen hastalar arasında antiviral kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında ya da Tenofovir/Entekavir kullanan ya da antiviral kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında reaktivasyon açısından herhangi risk farkı saptanmamıştır. Çalışmamızda değerlendirilen hastalar arasında reaktivasyon gelişmemiş olması antiviral ilaçların reaktivasyon üzerine olan etkisini değerlendirme açısından sınırlılık oluşturmuştur.

İmmünosüpresiflerle birlikte ya da immünosüpresif tedaviden önce hastaya antiviral tedavi verilmesi reaktivasyon riskini azaltmaktadır. Birçok çalışma profilaktik tedavinin yararını göstermiştir (131,140,141). Profilaktik antiviral tedavi verilince reaktivasyona bağlı hepatit veya reaktivasyon nedeniyle kemoterapinin kesilmesi azalır. Profilaktik antiviral verilmesine reaktivasyon risk düzeyine göre karar verilmektedir. Bu noktada, birçok ortak konsensus sonucu oluşan kılavuzlar

kullanmaktadır. Bizim çalışmamızda da değerlendirilen hastalarda riski olan hastalara antiviral tedavi verilmiş, antiviral tedavi alan ve almayan hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu gelişmediği gözlenmiştir.

Literatürde immünsüpresif tedavi alan hastaların tedavi sürecinde HBV reaktivasyonu açısından risk altında olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların aksine çalışmamızda antiviral kullanan ve kullanmayan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi ve çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı halen yaşantısını sürdürmektedir. Bu çalışma sınırlı bir bölgede ve tek hastanede yapılmıştır. Ek olarak çalışmada değerlendirilen hasta sayısının sınırlı olması gibi nedenlerden dolayı immünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyon riski ve antiviral ilaçların etkinliği tam olarak değerlendirilememiş olabilir. Bu çalışma ve literatürde yapılan benzer çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurularak yapılacak çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalar; mümkünse randomize kontrollü ya da kohort çalışmaları bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda oluşabilecek HBV reaktivasyonunun nedenlerine ve sonuçlarına yönelik bilgi seviyesini arttırarak, gerekli önlemlerin alınması ve tedavi protokollerinin şekillenmesine yardımcı olacaktır.

Halen HBV reaktivasyonu ile ilgili hem ülkemizde hem de dünya da yeterince çalışma yapılmamış ya da yapılamamıştır. Literatürdeki bu yetersizlik ve vakaların benzer tipte olması, kemoterapi alan kronik HBV enfekte bireylerde HBV reaktivasyonu ile ilgili ortak bir konsensus oluşmamasına neden olmuştur. Bu durum, hekimlerdeki reaktivasyon farkındalığını etkiliyor olabilir. Hekimlerin hepatit B reaktivasyon farkındalığı ile ilgili Türkiye’de ve yurtdışı kaynaklı birçok merkezde yapılan çalışmalarda yeterli farkındalığın olmadığı belirtilmiştir (142–144). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde immünsüpresyona maruz kalabilecek hastaların hepatit B reaktivasyonu açısından değerlendirilmesi ve gerekli ise profilaksi uygulanması açısından hekimler ve diğer sağlık çalışanlarında farkındalık oluşturulması önemlidir.

6. SONUÇ

Çeşitli nedenlerle immünsüpresif durumda olan kişilerde daha önce karşılaşmış olan HBV'nin reaktivasyon riski artmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin giderek artması ile “immünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyonu” incelenmesi ve önlem alınması gereken önemli başlıklar arasında yer almıştır. Bu gerekçelerle Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin romatoloji, hematoloji, onkoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji kliniklerinde immün baskılayıcı tedaviler alan hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ile HBV reaktivasyon oranları ve antiviral tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada saptanan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

- ✓ Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların %55,0'ı (n=83) erkek, %45,0'ı (n=68) kadın, yaş ortalaması 54,5±12,0'dır.
- ✓ Çalışmaya dahil edilen hastaların %68,9'unun (n=104) HBV reaktivasyon riski orta derecede, %23,8'inin (n=36) yüksek derecededir. Altta yatan hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta %49,7 (n=75) romatolojik hastalık, %19,9 (n=30) hematolojik hastalık, %13,2 (n=20) dermatolojik hastalık, %8,6 (n=13) solid organ kanseri yer almaktadır.
- ✓ Hastaların %79,5'i (n=120) antiviral ilaç kullanan kişilerden oluşmaktadır. İlaç kullanan kişilerin %60,8'i (n=73) tenofavir, %37,5'i (n=45) entekavir kullanmaktadır.
- ✓ Kan değeri kaydedilen kişiler arasında ilk kontrollerde %21,2'sinin (n=32) HBsAg, %49'unun (n=74) Anti-HBs, %19,9'unun (n=30) HBV DNA'sının pozitif olduğu gözlemlendi. Son kontrol değerlerinde ise kişilerin %20,5'inin (n=31) HBsAg, %51,0'ının (n=77) Anti-HBs, %11,9'unun (n=18) HBV DNA pozitif olduğu saptandı.
- ✓ Antiviral ilaç kullanan kişiler ilerleyen kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla Anti-HBc ve Anti-HBs pozitif aynı zamanda kan trombosit ve albümin değeri, ilk alınan ALT, AST değeri, hem son hem ilk total protein değerleri anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05). Antiviral

kullanmayan kişilerin ilk kan değerlerinde HBV DNA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta pozitifdir ($p=0,03$). HBV reaktivasyonu açısından yüksek riske sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla HBsAg ve HBV DNA, daha düşük sıklıkta Anti-HBs pozitifliğine sahip ve daha fazla antiviral ilaç kullanmaktadır ($p<0,001$). Antiviral kullananların son kontrollerinde %58,3'ü ($n=67$), kullanmayanların %35,7'sinin ($n=10$) Anti HBs pozitif olduğu gözlemlendi. Antiviral kullanan kişiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta Anti HBs pozitifdir ($p=0,03$).

- ✓ Son kan değerlerinde HBV reaktivasyon riski düşük olan kişilerin Anti-HBs pozitifliği %60,0 ($n=5$), riski orta olanların %60,6 ($n=11$), yüksek riske sahip olanların %32,4'ü ($n=11$) Anti-HBs pozitifdir. Yüksek riske sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük sıklıkta Anti-HBs pozitifdir ($p=0,02$).
- ✓ HBV reaktivasyonu açısından orta riske sahip kişilerin sonraki kontrollerinde trombosit ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur ($p=0,008$).
- ✓ . Tenofavir kullanan hastaların kan direkt bilirubin değeri entekavir kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$).
- ✓ Antiviral kullanan ve kullanmayan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi ve çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı halen yaşantısını sürdürmektedir.

Bu çalışma ve literatürde yapılan benzer çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurularak yapılacak çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalar; mümkünse randomize kontrollü ya da kohort çalışmaları bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda oluşabilecek HBV reaktivasyonunun nedenlerine ve sonuçlarına yönelik bilgi seviyesi ve farkındalığı arttırarak, gerekli önlemlerin alınması ve tedavi protokollerinin şekillenmesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063.
2. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 235-244.
3. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 104-110.
4. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation: Defining and Grading HBV Reactivation. *Clinical Liver Disease* 2015; 5: 35-38.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539.
6. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4: 18035.
7. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016 March 18; 8(8): 385-394.
8. Etzion O, Ghany MG. Screening for hepatitis B virus to prevent viral reactivation - who and when? *Clinical Liver Disease* 2015; 5: 47-50.
9. Larrubia JR. Occult hepatitis B virus infection: a complex entity with relevant clinical implications. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1529-1530.
10. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigennegative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 888-889.
11. Wu JM, Huang YH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Fatal reactivation of hepatitis B virus in a patient who was hepatitis B surface antigen negative and core antibody positive before receiving chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 49.

12. Perrillo RP. Hepatitis B reactivation from immunosuppressive drug therapy: A global menace: Editor's comment for february issue of clinical liver disease. *Clinical Liver Disease* 2015; 5: 39-42 .
13. 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: 221-244.e3.
14. Rahman MA, Hakim F, Ahmed M, Ahsan CR, Nessa J, Yasmin M. Prevalence of genotypes and subtypes of hepatitis B viruses in Bangladeshi population. *SpringerPlus*. 2016;5:278.
15. Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJUhbgtbiW. *Viral Hepatitis*: Wiley; 2013.
16. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*.
17. Topcu AW. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ayşe Willke Topcu GS, Mehmet Doganay, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008.
18. Baumert TF, Barth H, Blum HE. Genetic variants of hepatitis B virus and their clinical relevance. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2005;51(1):95-108.
19. Echevarria JM, Avellon A. Hepatitis B virus genetic diversity. *Journal of medical virology*. 2006;78 Suppl 1:S36-42.
20. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.
21. Diestag JI. Chronic Viral Hepatitis: Chronic Hepatit B. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Disease* (6 th Ed). Churchill-Livingstone , New York 2005, pp. 1441-1464.

22. Kıyan M. Hepatit B Virusu. Viral Hepatit. Tekeli E, Balık İ (Editörler). İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, 2003: 86-120.
23. Hunt C, McGill J, Allen M, Condreay L. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*. 2000;31:1037-44.
24. Broderick A, Jonas MM. Hepatitis B and D. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds), *Textbook of Pediatric infectious diseases* (5 th Ed). WB Saunders Company, Toronto 2004; pp. 1863-1881.
25. Bilgic A, Ozacar T. Hepatit B Virusu. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M (editorler). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1350-70.
26. Tekeli A. Hepatit B Virusunde Mutasyon ve Onemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editorler). *Viral Hepatit 2005*. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle savaşım Derneği; 2005. 160-8.
27. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res*. 2004;106(2):199-209.
28. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30:2212.
29. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017.
30. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral research*. 2015;121:47-58.
31. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2011;11:337.

32. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y. Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, s.69, P01- 29, Antalya (2012).
33. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015. [Internet] <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>. Erişim: 6.11.17.
34. WHO. Preventing perinatal Hepatitis B virus transmission; A guide for introducing and strengthening Hepatitis B birth dose vaccination. 2015. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208278/1/9789241509831_eng.pdf. Erişim: 6.11.17.
35. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (.).
36. Institute of Medicine Committee on the P, Control of Viral Hepatitis I. In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Washington (DC): National Academies Press (US) Co.
37. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. K Kılıçturgay (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 76-7.
38. Köksal İ., Lelebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar:2009: 11-24.
39. Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted, 2003;12 (6), 211-214.
40. 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;148:221-44 e3.

41. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-19.
42. Pungpapong S, Kim W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007;82: 967-975.
43. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı 2007: 118-122.
44. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol.* 2008;48(1):2-19.
45. Özaçar T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1882-904.
46. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences.* 2005;2(1):50-7.
47. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B. [Internet] http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf. Erişim tarihi: 30.10.2017.
48. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı, Cilt 2, s 1882-1904, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
49. Aydın K. Hepatit B virüs aşılı. *ANKEM Derg.* 2007;21(ek 2):121-4.
50. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunizati.
51. Akıncı D. Kronik Hepatit B Hastalarında Oral Antiviral İlaçların Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Düzce; Düzce Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, 2015.
52. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et

- al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-490.
53. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV- 1 RNA (NIBSC code: 97/656). *Journal of virological methods*. 2004;118(1):69-72.
54. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
55. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(3):249-259.
56. van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Seminars in liver disease*. 1995;15(4):340-359.
57. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35(2):190-199.
58. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999;45(suppl 4).
59. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Intern Med*, 2000; 46: 723-731.
60. Felek S. Karaciger Ve Safra Yolları infeksiyonları. içinde: Felek S (Ed). *Sistemik infeksiyon Hastalıkları, Nobel Kitapevleri*, 2000: 195-212.
61. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktüel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)*, 2003; 8(5): 25- 31.
62. Savas C, Simsek H. Kronik Hepatitler. İçinde: Ömür U, Ünal S (Ed). *İnfeksiyon Hastalıkları II. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 2002; ss. 593-600.
63. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 Jul; 57(1): 167-85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. Epub 2012 Mar 20.
64. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the

- management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008; 6(12): 135-1341.
65. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir alafenamide: a review in chronic hepatitis B. *Drugs* 2017;77:1017-28.
 66. İltter T. Klinik gastroenteroloji ve atlas. cilt 1,946972. İzmir: İzmir Güven Kitabevi. 2011.
 67. Marcellin P. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 2003: 348(9), pp. 808–816. doi: 10.1056/NEJMoa020681.
 68. Fung SK. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B', *Journal of Hepatology*. 2006;44(2), pp. 283–290. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.018.
 69. Lai CL. Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 2007;357(25), pp. 2576–2588. doi: 10.1056/NEJMoa066422.
 70. Hsu CW. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at Week 24. *BMC Gastroenterology*, 2012;12(1), p. 178. doi: 10.1186/1471-230X-12-178.
 71. Wang Y. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. Wiley-Blackwell, 2013;20(4), pp. e37-46. doi: 10.1111/jvh.12025.
 72. Rudin D. Lamivudine and interferon versus lamivudine monotherapy for HBeAg-Positive hepatitis B treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials, *Advances in Therapy*, 2007;24(4), pp. 784–795. doi: 10.1007/BF02849971.
 73. Idilman R, Karakaya F. Latest updates on chronic viral hepatitis B. *Marmara Medical Journal* 29.Special Issue 2 (2016): 33-37.
 74. Liaw YF. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced

- Liver Disease', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. 2004;351(15), pp. 1521–1531. doi: 10.1056/NEJMoa033364.
75. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009, *Hepatology*, 2009;50(3), pp. 661–662. doi: 10.1002/hep.23190.
 76. Matthews S. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection, *Clinical Therapeutics*, 29(12), pp. 2647–2653. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.032.
 77. Reynaud L. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Therapeutics and clinical risk management*. Dove Press, 2009;5(1), pp. 177–85.
 78. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Research*, 2016;125, pp. 63–70. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.11.009.
 79. Mochida S. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *Journal of Gastroenterology*, 2016. 51(10): p. 999-1010.
 80. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Jun; 22(2): 219–237.
 81. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:30-40.
 82. Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, Lee JH, Kim TM, Heo DS, et al. High titers of anti-HBs prevent rituximab-related viral reactivation in resolved hepatitis B patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Med Virol* 2016;88:1010-1017.
 83. Liu WP, Wang XP, Zheng W, Ping LY, Zhang C, Wang GQ, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-1362.
 84. Pei SN, Chen CH. Risk and prophylaxis strategy of hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma undergoing chemotherapy with or

- without rituximab. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1611-1618.
85. Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, et al. High risk of hepatitis B reactivation among patients with acute myeloid leukemia. *PloS One* 2015;10:e0126037.
 86. Ando T, Kojima K, Isoda H, Eguchi Y, Honda T, Ishigami M, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2015;102:379-382.
 87. Türker K, Albayrak M, Öksüzoğlu B, Balç E, Oğan MC, Iskender G, et al. Entecavir as a first-line treatment for hepatitis B virus reactivation following polychemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:39-45.
 88. Li J, Huang B, Li Y, Zheng D, Zhou Z, Liu J. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1710-1017.
 89. Lee JY, Lim SH, Lee MY, Kim H, Sinn DH, Gwak GY, et al. Hepatitis B reactivation in multiple myeloma patients with resolved hepatitis B undergoing chemotherapy. *Liver Int* 2015;35:2363-2369.
 90. Han JW, Yang H, Lee HL, Bae SH, Choi JY, Lee JW, et al. Risk factors and outcomes of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen negative patients with hematological malignancies. *Hepatol Res* 2015 Oct 7.
 91. Dalia S, Suleiman Y, Croy DW, Sokol L. Association of Lymphomagenesis and the Reactivation of Hepatitis B Virus in Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Control* 2015;22:360-365.
 92. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
 93. Wu CY, Hsiao LT, Chiou TJ, Gau JP, Liu JH, Yu YB, et al. Lymphocyte/monocyte ratio and cycles of rituximab-containing therapy are

- risk factors for hepatitis B virus reactivation. 2015;56:2357-2364.
94. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab. *J Clin Oncol* 2014;32:3736-3743.
 95. Wang YD, Cui GH, Li M, Gowrea B, Xia J, Hu Y. Hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:2636-2637.
 96. Lai GM, Yan SL, Chang CS, Tsai CY. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World J Gastroenterol* 2013;19:1318-1321.
 97. Bui N, Wong-Sefidan I. Reactivation of hepatitis B virus after withdrawal of erlotinib. *Curr Oncol* 2015;22:430-432.
 98. Hussain S, Jhaj R, Ahsan S, Ahsan M, Bloom RE, Jafri SM. Bortezomib induced hepatitis B reactivation. *Case reports in medicine*. 2014;2014:964082.
 99. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for HBV/HCV positive recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:295-300.
 100. Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linassier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1243-1244.
 101. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1040-10.
 102. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
 103. Ye YF, Xiang YQ, Fang F, Gao R, Zhang LF, Xie SH, et al. Hepatitis B virus

- infection and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1766-1773.
104. Yeo W, Hui EP, Chan AT, Ho WM, Lam KC, Chan PK, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol* 2005;28:379-384.
 105. Liu X, Li X, Jiang N, Lei Y, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic value of chronic hepatitis B virus infection in patients with nasopharyngeal carcinoma: analysis of 1301 patients from an endemic area in China. *Cancer* 2014;120:68-76.
 106. Shao W, Zhang F, Cong N, Li J, Song J. The hepatitis B virus reactivation after transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients with low serum hepatitis B virus DNA level. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1367-1370.
 107. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-7685.
 108. Navarro R1, Concha-Garzón MJ, Castaño C, Casal C, Guiu A, Daudén E. Outcome of patients with serology suggestive of past hepatitis B virus infection during antitumor necrosis factor therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 2014;53:909-911.
 109. Sanz-Bueno J, Vanaclocha F, García-Doval I, Torrado R, Carretero G, Daudén E, et al. Risk of reactivation of hepatitis B virus infection in psoriasis patients treated with biologics: BIOBADADERM database. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:477-482.
 110. Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2009;6:13-19.
 111. Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol* 2011;38:2209-2214.

112. Huang ML, Xu XT, Shen J, Qiao YQ, Dai ZH, Ran ZH. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China. *J Crohns Colitis* 2014;8:282-287.
113. Kim ES, Cho KB, Park KS, Jang BI, Kim KO, Jeon SW, et al. Prevalence of hepatitis-B viral markers in patients with inflammatory bowel disease in a hepatitis-B-endemic area. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:553-558.
114. He Y, Xu P, Chen Y, Yang R, Chen B, Zeng Z, et al. Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:8078-8085.
115. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340-1346.
116. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sanchez-Montes C, Barrio J, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies. *J Crohns Colitis* 2014;8:1529-1538.
117. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: an update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016;8:385.
118. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013;33:167-77.
119. 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;90:1306-11.
120. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
121. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.

122. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-11.
123. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 4:S306-13.
124. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2008;27:605-11.
125. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-76.
126. Pei SN, Ma MC, Wang MC, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012;91:1007-12.
127. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
128. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
129. 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;148:215-9.
130. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
131. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non Hodgkin's lymphoma: A randomized trial. *Hepatology* 2008, 47: 844-53.

132. Long M, Jia W, Li S, et al. Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:705.
133. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877-83.
134. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *JAMA* 2014;312:2521-30.
135. 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;49:3486-96.
136. Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:333-7.
137. Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, et al. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *Eur J Intern Med* 2014;25:768-71.
138. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014, 59: 2092-100.
139. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009, 15: 1049-59.
140. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *British journal of haematology* 2001,

115: 58-62.

141. Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2006, 24: 1003-16.
142. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol and Therapeutics* 2009, 31: 240-6.
143. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *FNG ve Bilim Tıp Dergisi* 2016, 2(4): 256-9.
144. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Low Rates of Hepatitis B Virus Screening at the Onset of Chemotherapy. *Journal of Oncology Practise* 2012 Jul, 8(4): e32-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Özlem Doğru 20.08.1989 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini; Şükrü Kanadlı İlköğretim okulu (1996-2013), Hacı Ali Nurlu Lisesi'nde (2003-2007) tamamladı. 2014 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesinden Mezun oldu. Mecburi hizmetini Şanlıurfa Viranşehir Devlet Hastanesinde 2015 yılında yaptı. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesinde İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda görev yaptı (2015-2016). Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda 2016 yılından beri başladığı eğitimini hala sürdürmektedir.

