



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTİ-TNF KULLANAN HBsAg (-)
ANTİ-HBc (+) HASTALARDA HEPATİT B
YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mithat MIZRAK

KAYSERİ-2019



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİ-TNF KULLANAN HBsAg (-)
ANTİ-HBc (+) HASTALARDA HEPATİT B
YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mithat MIZRAK

**Danışman
Prof. Dr. M. Alper YURCİ**

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan başta aileme;

Tez çalışmalarımda hiçbir zaman emeğini esirgemeyen, her daim yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. M. Alper Yurci'ye;

Çalışmamda emekleri olan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. A. Soner Şenel'e, Prof. Dr. Hüseyin Demir'e ve Prof. Dr. Murat Borlu'ya;

Asistanlığım süresince eğitimimde katkısı olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalanmamı sağlayan tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan sevgi ve desteğini esirgemeyen, sevgili eşim Sema Mızrak'a ve biricik oğluma sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonu	3
2.1.1. Hepatit B Virusunun Tarihçesi	3
2.1.2. Hepatit B virusunun Genel Özellikleri	4
2.1.3. Bulaş Yolları.....	6
2.1.3.1. Perinatal Bulaşma	7
2.1.3.2. Horizontal Bulaşma	7
2.1.3.3. Parenteral/Perkütan Bulaşma	7
2.1.3.4. Cinsel Yolla Bulaşma	7
2.1.4. Hepatit B Virus Enfeksiyonunun Seyri ve Patogenezi	8
2.1.5. HBV Epidemiyolojisi	10
2.1.6. Hepatit B Virus Serolojisi	11
2.2. Hepatit B Virus Kliniği	13
2.2.1. Akut Hepatit B.....	13
2.2.2. Kronik Hepatit B	15
2.2.3. KHB Fazları.....	16
2.2.4. Kronik Hepatit B Tedavisi.....	19
2.2.5. Antiviral Ajanlar.....	20
2.2.5.1. İnterferonlar	20

2.2.5.2. Nükleot(z)id Analogları	21
2.3. HBV REAKTİVASYONU	24
2.3.1. HBV Reaktivasyonunun Tanısı	25
2.3.2. HBV Reaktivasyonunun Patofizyolojisi.....	25
2.3.3. HBV Reaktivasyonunun Fazları	26
2.3.4. HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri.....	27
2.3.4.1. Konak Faktörleri	28
2.3.4.2. Viral Faktörler.....	28
2.3.4.3. Uygulanan İmmünoşüpresif Tedavi Tipine Göre HBV Reaktivasyon Riski	29
2.3.4.3.1. HSK İçin Transarteriyel Kemoembolizasyon	32
2.3.4.3.2. Kortikosteroidler	32
2.3.4.3.3. Sistemik Kemoterapi	32
2.3.4.3.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	34
2.3.4.3.5. B Hücre Deplesyonu Yapan İlaçlar.....	35
2.3.4.3.6. Hematolojik ve solid organ nakilleri.....	36
2.3.4.3.7. HIV Enfekte Hastalar	36
2.3.4.3.8. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal ilaçlar.....	36
2.3.4.3.9. Hepatit C için Direkt Etkili Antiviraller.....	37
2.3.4.3.10. Anti-TNF ajanlar	37
2.3.4.3.11. Diğer Biyolojik ajanlar.....	38
2.3.5. Tedavi	39
2.4. Tümör Nekrozis Faktör	41
2.4.1. TNF-Alfa molekülü	41
2.4.2. TNF-Alfa işlevi	42
2.4.3. TNF-alfa ve HBV reaktivasyonu.....	43
2.4.4. Anti-TNF İlaçlar	44
2.4.4.1 Etanersept.....	44

2.4.4.2. İnfliksimab	45
2.4.4.3. Adalimumab.....	45
2.4.4.4. Sertolizumab	45
2.4.4.5. Golimumab	46
3. METOD VE YÖNTEM.....	47
3.1. Çalışma planı.....	47
3.2. Hepatit B reaktivasyon tanımı.....	50
3.3. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	83
KAYNAKLAR	85
TEZ ONAY SAYFASI.....	107

KISALTMALAR

“ccc” DNA	: “Covalently closed circular” kovalent kapalı sirküler DNA
AA	: Amino Asit
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ADF	: Adefovir
AGA	: Amerika Gastroenteroloji Derneği
AHB	: Akut hepatit B
ALT	: Alanin aminotransferaz
APASL	: Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Derneği
AS	: Ankilozan spondilit
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST	: Aspartat aminotransferaz
AuAg	: Avustralya antijeni
CHOP	: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği
ECCO	: Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
ETV	: Entekavir
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virusu
HBVr	: Hepatit B virüs reaktivasyonu
HCV	: Hepatit C virusu

HIV	: “Human immunodeficiency deficiency” İnsan immun yetmezlik virusu
HL	: Hodgkin lenfoma
HSCT	: Hematolojik Kök Hücre Transplantasyonu
HSK	: Hepatosellüler kanser
İFN	: İnterferon
İÜ	: İnternasyonal ünite
İV	: İntravenöz
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KHB	: Kronik hepatit B
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LAM	: Lamivudin
Maks	: Maksimum
MF	: Miyelofibrozis
Min	: Minumum
ml	: Mililitre
MM	: Multiple myelom
NA	: Nukleozid-Nukleotid analogları
NHL	: “Non” Hodgkin lenfoma
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
NK	: ‘natural killer’ Doğal öldürücü hücreler
NSAID	: Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar
NÜS	: Normalin üst sınırı
PegİFN	: Pegile interferonlar
PsA	: Psoriatik Artrit
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RA	: Romatoid artrit

rcDNA	: ‘ <i>relaxed circular DNA</i> ’ Gevşemiş sirküler DNA
R-CHOP	: Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin,vinkristin, prednizolon
TAF	: Tenofovir alefenamid
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Hepatit B reaktivasyonu için risk faktörleri.....	28
Tablo 2:	AGA immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması.....	31
Tablo 3:	NIH immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması.....	31
Tablo 4:	Hastaların demografik verileri	57
Tablo 5:	Hastalar ve antiviral profilaksi durumları	58
Tablo 6:	Hastaların hepatit seroloji durumları	58
Tablo 7:	Hepatit B reaktivasyonu olan grup ile olmayan grup arasındaki kategorik değişkenlerin ilişkisi	59
Tablo 8:	Hepatit B reaktivasyona sahip olan ve olmayan gözlemlerin nicel değişkenler ile ilişkisi	61
Tablo 9:	HBVr gelişen hastalar	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HBV genomu.....	6
Şekil 2: Hepatit B prevalansı	11
Şekil 3: Akut Hepati B ve Kronik Hepatit B ‘nin klinik seyri ve serolojileri.....	18
Şekil 4: Anti-TNF raporu bulunan 2084 hastanın hepatit serolojik durumu	56



ÖZET

Giriş ve Amaç: Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α inhibe edilmesi farklı mekanizmalarla HBV reaktivasyonuna yol açabilmektedir. Anti-TNF tedaviler başta romatoid artrit, spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis olmak üzere pek çok otoimmün hastalıkta kullanımı giderek artmaktadır. Anti-TNF tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu (HBVr) HBsAg pozitif hastaların yanı sıra HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda da bildirilmiştir. Bu hastaların yönetimi, profilaksi gerekliliği, profilaktik verilecek antiviral tedavinin ne olacağı ve süresi, profilaksi almayanlarda izlemin ne sıklıkta yapılması gerektiği ile alakalı farklı rehberler ve farklı öneriler bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde anti-TNF alan HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların HBV reaktivasyonu açısından nasıl yönetildiklerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 2007-2017 yılları arasında Erciyes Üniversitesi'nde çeşitli hastalıklardan dolayı anti-TNF kullanımı olan 18 yaş üstü 2084 hastanın laboratuvar sonuçları Erciyes Üniversitesi elektronik tıbbi kayıtlarından tarandı. 378 HBsAg (-) anti-HBc (+) hastanın hepatit B yönetimi retrospektif olarak araştırıldı. 59 hasta eksik verileri nedeniyle çalışmadan dışlandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 319 hastanın ortalama anti-TNF kullanım süresi $40,61 \pm 26,73$ aydı. En fazla kullanılan anti-TNF'ler adalimumab ve etanerseptdi. Hastaların %46,4 'ü (148 hasta) anti-TNF tedavilerle eş zamanlı immunsupresif ilaçlar kullanmaktaydı. 8 hastada hepatit B reaktivasyonu gelişti (%2.5). Bu hastaların 6'sında HBsAg pozitifleşmesi olmaksızın yalnızca HBV-DNA artışı ile HBVr tanısı konmuşken, 2'sinde HBV-DNA artışı olmadan yalnızca HBsAg serokonversiyonu olması ile HBVr tanısı kondu. Anti-TNF tedavi başlangıcından ortalama $18,25 \pm 9,95$ ay sonra HBVr geliştiği saptandı. HBVr gelişenler dışında 2 hastada daha saptanabilir HBV-DNA değerleri bulundu. Bu 2 hastanın bazal HBV-DNA değerleri bilinmediğinden dolayı HBVr olarak kabul edilmedi. Reaktivasyon gelişen hastaların hiçbirinde karaciğer enzim yüksekliği, akut karaciğer yetmezliği, siroz, ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişmedi. Anti-TNF tedavi başlangıcındaki hepatit seroloji tarama

oranı %83 (265 hasta), HBV-DNA tarama oranı %28,8 (92 hasta) olarak bulundu. Anti-TNF tedavi başlangıcında hepatit serolojisi taranan 265 hastanın 155'inde(%58.5) anti-HBc tetkik edilmişti. Anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama anti-HBs titreleri $435,6 \pm 383,3$ iken anti-TNF tedavi bitiminde bu oran $406,2 \pm 384$ olarak bulundu. 88 hastada profilaktik antiviral tedavi kullanımı saptandı. En fazla kullanılan antiviral entekavirdi. HBVr gelişme oranları antiviral profilaksi alan grupta %1.13 iken antiviral profilaksi almayan grupta %3.03 olarak bulundu. Her iki grup arasında HBVr gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların alındığı bu çalışmada hepatit B reaktivasyon oranı %1'in üzerinde saptanmasına rağmen herhangi bir morbidite ya da mortalite ile karşılaşılmamıştır. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalara anti-TNF ajanlar antiviral profilaksi verilmeden izlenebilir. Takipte HBV-DNA, ALT, hepatit seroloji kullanılmalıdır. Ortak bir görüş oluşabilmesi için randomize kontrollü prospektif çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, HBV, reaktivasyon,Tümör nekrozis faktör, Anti-TNF,immünosüpresyon

ABSTRACT

Background and aim: Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is a proinflammatory cytokine involved in the pathogenesis of many diseases. Inhibition of TNF- α can lead to HBV reactivation by different mechanisms. Anti-TNF treatments are increasingly used in many autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, inflammatory bowel diseases and psoriasis. HBV reactivation (HBVr) in patients receiving anti-TNF treatment has been reported in HBsAg positive patients as well as in HBsAg (-) Anti-HBc (+) patients. There are different guidelines and different recommendations related to the management of these patients, the need for prophylaxis, the drug to be selected for antiviral treatment, the duration of antiviral treatment, and the frequency of monitoring in non-prophylaxis patients. In this study, we aimed to evaluate retrospectively how HBsAg (-) anti-HBc (+) patients receiving anti-TNF in our clinic were managed for HBV reactivation.

Patients and methods: Laboratory results of 2084 patients over the age of 18 who were using anti-TNF for various diseases at Erciyes University between 2007 and 2017 were scanned from electronic medical records of Erciyes University. Hepatitis B management of 378 HBsAg (-) anti-HBc (+) patients was investigated retrospectively. 59 patients were excluded because of incomplete data.

Results: The mean duration of anti-TNF use of 319 patients included in the study was 40.61 ± 26.73 months. The most commonly used anti-TNFs were adalimumab and etanercept. 46.4% of the patients (148 patients) were using immunosuppressive drugs simultaneously with anti-TNF treatments. Hepatitis B reactivation occurred in 8 patients (2.5%). In 6 of these patients, HBVr was diagnosed with HBV-DNA increase without HBsAg positivity and in 2 of them, HBsAg seroconversion without HBV-DNA increase was diagnosed. HBVr development was found to be 18.25 ± 9.95 months after the initiation of anti-TNF treatment. Detectable HBV-DNA levels were found in 2 patients except HBVr. These 2 patients were not accepted as HBVr because the basal HBV-DNA values were not known. None of the patients who occurred reactivation had severe complications such as elevated liver enzymes, acute liver failure, cirrhosis and death. At the beginning of anti-TNF treatment hepatitis serology screening rate was 83% (265

patients) and HBV-DNA screening rate was 28.8%(92 patients). Anti-HBc was examined in 155 (58.5%) out of 265 patients whose hepatitis serology was screened at the beginning of anti-TNF treatment. While the mean anti-HBs titers at the beginning of anti-TNF treatment were 435.6 ± 383.3 , this rate was found to be 406.2 ± 384 at the end of anti-TNF treatment. Prophylactic antiviral therapy was used in 88 patients. The most commonly used antiviral was entecavir. HBVr occurrence rates were 1.13% in the group receiving antiviral prophylaxis and 3.03% in the group not receiving antiviral prophylaxis. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of the occurrence of HBVr.

Conclusion: In this study, patients (HBsAg negative, anti-HBc positive) who were treated with anti-TNF, hepatitis B reactivation rate was found to be over 1%, but no morbidity or mortality was shown. Anti-TNF agents may be monitored without antiviral prophylaxis in HBsAg (-) anti-HBc (+) patients. HBV-DNA, ALT, hepatitis serology should be used in the follow-up. Randomized controlled prospective studies are still needed for a common opinion.

Keywords: Hepatitis B, HBV, reactivation, Tumor necrosis factor, Anti-TNF, immunosuppression

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu dünya çapında büyük bir halk sağlığı problemidir. Aşılama ve antiviral tedavide önemli ilerlemelere rağmen dünya nüfusunun kabaca %30'u mevcut veya geçmiş enfeksiyonun serolojik kanıtlarını göstermektedir (1). Hepatit B virüs (HBV) ile karşılaşan kişi sayısı ise 2 milyar olup (2), 350-400 milyon kronik taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir(3, 4). Kronik hepatit B (KHB) siroz, hepatosellüler kanser (HSK) gibi komplikasyonlara yol açabilir ve yılda yaklaşık bir milyon kişi HBV'ye bağlı bu komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (5). HSK tüm kanser tipleri içinde altıncı sırada yer almaktadır ve %50'den fazlasının sebebi kronik HBV enfeksiyonudur (6, 7).

HBV'nin doğal seyri konağın bağışıklığı ile virüs replikasyonu arasındaki etkileşimince belirlenir. Akut hepatit B (AHB) serolojik olarak iyileştikten sonra bile virus vücutta varlığını sürdürür (8). Gerek KHB, gerekse iyileşmiş hepatit B'li kişiler (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) HBV reaktivasyonu (HBVr) açısından risk altındadır (9).

HBV reaktivasyonu birçok sebepten dolayı meydana gelmektedir. Reaktivasyon spontan olarak gelişebildiği gibi genellikle kanser, otoimmün hastalıklar, solid veya hematolojik organ transplantasyonlarında verilen immunsupresif tedaviler sonucu gelişmektedir. Ayrıca antiviral tedavinin bırakılması ve HIV enfeksiyonu gibi farklı durumlar da reaktivasyona yol açabilmektedir (10).

Tümör nekrozis faktör (TNF)- α birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan proinflatuvar bir sitokindir. HBV reaktivasyonuna yol açan immunosupresif tedavilerden biri de anti-TNF ilaçlardır. Anti-TNF tedaviler başta romatoid artrit (RA), spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis olmak üzere pek çok otoimmun hastalıkta kullanılmaktadır (4).

HBV reaktivasyonu asemptomatik durumlardan ilerleyici karaciğer hasarı ve ölüme kadar giden farklı klinik tablolarda olabilmektedir. Bu yüzden HBV reaktivasyonunu önlemek çok önemli bir durumdur. Anti-TNF tedavi alan hastalarda HBVr, HBsAg pozitif hastaların yanı sıra HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda da bildirilmiştir. Bu hastaların yönetimi, profilaksi gerekliliğı, profilaktik verilecek antiviral tedavinin ne olacağı ve süresi, profilaksi almayanlarda izlemin ne sıklıkta yapılması gerektiğı ile alakalı farklı rehberler ve öneriler bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde anti-TNF alan HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların HBV reaktivasyonu açısından nasıl yönetildiklerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonu

2.1.1. Hepatit B Virusunun Tarihçesi

Yunancada ‘ hepa’ (karaciğer) ve ‘itis’ (enflamasyon) kelimelerinden oluşmuş olan hepatit ilk olarak milattan önce 375-460 yılları arasında Hipokrat tarafından tariflenmiştir (11). Ayrıca 3000 ile 10000 yıl önce ortaya çıktığı öne sürülen HBV, 1600’lu yıllarda mumyılanmış bir Koreli çocuğun karaciğerinden izole edilmiştir. Lurman tarafından 1885 yılında 1289 işçiye yapılan çiçek aşısı sonrası aşılananların %15’inde sarılık görülmüştür. HBV’nin kan ve kan ürünleri ile ilişkisi olduğu anlaşılmıştır (12). 1908’de McDonald sarılığa ilk defa bir bakterinin değil de virüsün neden olduğunu öne sürmüştür (13).

II. Dünya Savaşı sırasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ordusunda aşılama ve özellikle kan transfüzyonları sonrasında sarılığın tespit edilmesi hastalığa ‘Serum Hepatiti’ adı verilmesine neden olmuş ve bu vakaların patolojik değişikliklerinin tetkiki viral hepatit patolojisinin anlaşılmasını sağlamıştır. 1947 yılında Mac Callum tarafından viral hepatitleri ayırmak için Hepatit A ve B subtiplerinden bahsedilmiştir (14).

Viral hepatit üzerine ilk modern araştırmalar 1963 yılında Baruch Blumberg’in (1925-2011) Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini bildirmesi ile başlamaktadır. Bu serum antijeni ilk olarak infekte Avustralyalı bir aborjinin kanında

tespit edildiği için Avustralya antijeni olarak isimlendirilmiştir. Bundan birkaç yıl sonra AuAg, viral hepatitin ilk belirteci olan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak kabul edilmiştir (15). Günümüzde HBsAg olarak bilinen bu antijen Blumberg'e Nobel Ödülü getirmiştir. HBsAg keşfinden sonra Dane ve arkadaşları 1970'de virionun tüm elektronik mikroskopik görüntülerinin elde edilmesiyle; infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında partikülleri bulmuş ve bu partiküllere "Dane partikülü" adını vermiştir (16). Daha sonra HBV'nin Dane partikülü olduğu ve yüzeyinin HBsAg ile kaplı olduğu gösterilmiştir. Kor bölümü ise DNA ve hepatit B kor antijenini kapsadığı gösterilmiştir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar anti-HBs ve anti-HBc olarak adlandırılmıştır. 1972 yılında üçüncü antijen hepatit e antijeni (HBeAg) tanımlanmıştır (17, 18).

İlerleyen yıllarda virüsle enfekte birey sayısının fazlalığının, virüsün kronikleştiğinin ve hatta HSK'ya yol açtığına gösterilmesi virüsle mücadele çalışmalarının ön plana çıkmasına neden olmuştur (19).

Hepatit B için ilk aşı 1981 yılında üretilmiştir (20). İlk ilaç ise 1991 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan interferon- α (İFN- α)'dır. Ülkemizde 1998 yılından beri hepatit B aşısı yenidoğan aşılama programına alınmıştır.

2.1.2. Hepatit B virusunun Genel Özellikleri

Hepatit B virüsü; primer olarak karaciğeri enfekte ederek (hepatotrop) hepatosellüler nekroz ve enflamasyona neden olan Hepadnaviridae ailesinden, Ortohepadnavirus genusunda yer alan, yuvarlak, zarflı, kısmen çift (%70)- kısmen tek iplikli(%30) bir DNA virusudur. HBV virionları aynı zamanda Dane parçacıkları olarak bilinirler ve 42 nm boyutundadırlar (21).

HBV'nin on çeşit (A-J) genotipi bulunmaktadır. Türkiye'de en sık genotip D görülmektedir (22).

Genotip A: Sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa, Batı Afrika'da;

Genotip B: Tayvan ve Vietnam'da daha sık olmak üzere Asya Pasifik bölgesinde;

Genotip C: Çin'de, Japonya'da, Kore'de;

Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan'da;

Genotip E: Batı Afrika'da;

Genotip F: Orta ve Güney Amerika'da;

Genotip G: Fransa, Almanya, ABD 'de;

Genotip H: Orta Amerika'da;

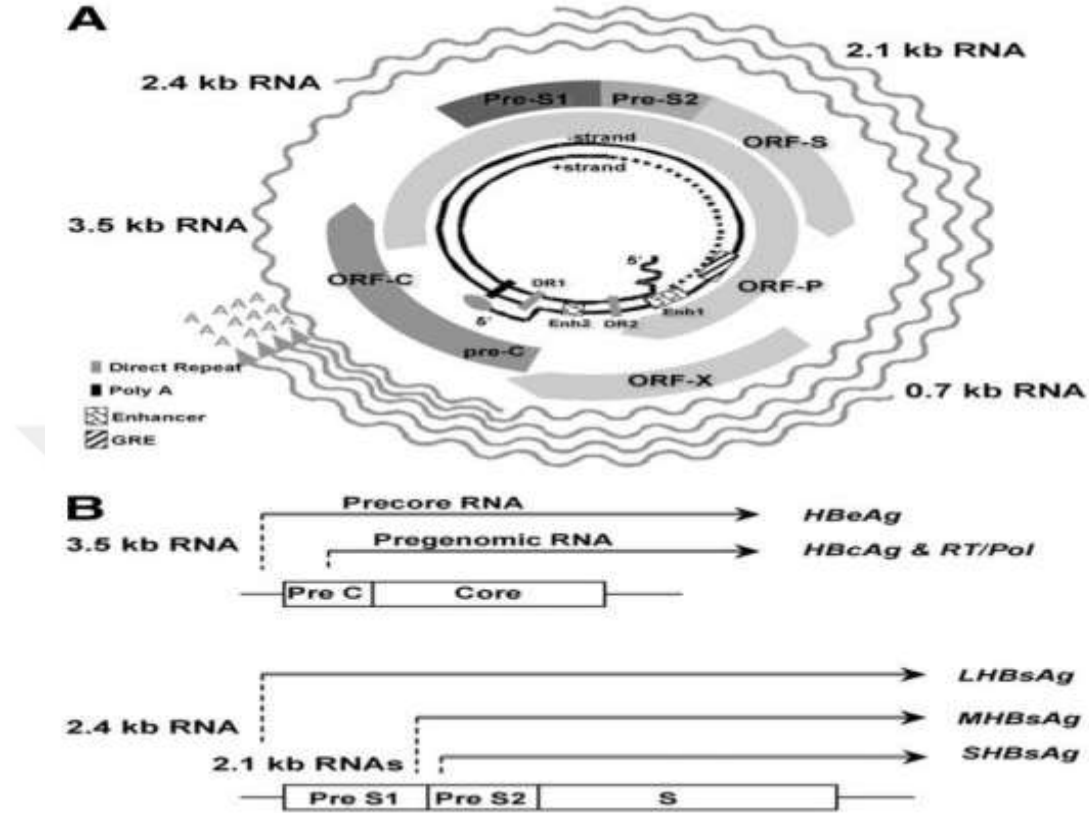
Genotip I: Vietnam ve Laos'ta;

Genotip J: Japonya'da görülmektedir (23).

Viral genom üst üste çakışan ve 4 farklı proteini kodlayan S, C, P, X açık gen okuma bölgelerini (ORF: open reading frames) içeren nükleik asit dizisine sahiptir. S (surface=yüzey, zarf) geni; yüzey proteini kodlar ve üzerinde pre-S1, preS2, S olmak üzere üç bölge bulunur. C (core veya nükleokapsid) geni; kor antijenini (HBcAg) kodlar ve üzerinde pre-C, C bölgeleri bulunur. X geni; küçük regülatör X proteinini kodlar, hücresel ve viral genlerin trans aktivasyonunda rol oynar. P (polimeraz) geni; DNA polimerazı kodlar, revers transkriptaz fonksiyonu vardır (21). HBV DNA molekülleri, hepatit B virüsü core antijeni (HBcAg) ve precore protein olarak adlandırılan hepatit B e antijenine (HBeAg) sahip bir kapsid proteini içinde bulunmaktadır (24, 25).

Virus, hepatosit yüzeyindeki bazı reseptörler ile endositoza uğrar. Endositozun ardından hepatosit sitoplazmasında virüs zarfı ve kapsidi ayrılır, nükleer transport gerçekleşir. Viral genom nükleusa gider. HBV virionları baskın olarak tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) taşır. Nükleusta rcDNA, kovalent kapalı dairesel DNA(cccDNA)'ya dönüşmektedir. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. Hepatositlerin nükleusunda, cccDNA persistan olarak kalmakta ve bir reaktivasyon durumunda rezervuar olarak görev almaktadır. cccDNA kalıp olarak kullanılarak konak hücre RNA polimerazının yardımı ve viral düzenleyicilerin (4 adet başlatıcı ve 2 adet güçlendirici) etkisiyle viral RNA'lar sentezlenir. Viral RNA'lardan virüse ait proteinler; nükleokapsid proteini, HBe antijeni, viral polimeraz, zarf proteinleri ve X proteini sentezlenir. Sitoplazmada oluşan viral korlar ile genomik RNA paketlenir. Revers

transkriptaz enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirleri meydana gelir. Son aşamada, viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu gerçekleşir (26, 27).



Şekil 1: HBV genomu

2.1.3. Bulaş Yolları

HBV'nin bulaşmasında taşıyıcılık oldukça önemlidir. HBsAg ve HBV-DNA birçok yerde bulunabilir. Serum, ter, idrar, semen, gözyaşı, tükürük, feçes, beyin omurilik sıvısı ve vajinal salgılar gibi birçok vücut salgısında saptanabilmiştir. En fazla serumda, sonra semen ve tükürükte bulunmaktadır (28).

HBV vücut dışında haftalarca yaşayabilmektedir. Bu nedenle tıraş bıçağı, diş fırçası gibi cansız yüzeylerde bulunabilmekte ve 1 hafta canlılığını sürdürebilmektedir. HBV, bu enfekte vücut sıvıları ile perkütan veya mukozal temas neticesinde bulaşmaktadır. Kan, bulaşmadan sorumlu en önemli materyaldir. HBV beş temel yolla bulaşabilmektedir. Bunlar; perinatal, horizontal, parenteral/perkutan, nozokomiyal ve seksüel yollardır (29).

2.1.3.1. Perinatal Bulaşma: Enfekte anneden yenidoğana bulaşma olarak tanımlanmaktadır. Bulaşma; gebelikte, doğum esnasında veya doğumdan sonra olabilmektedir. Bu bulaş şekli, prevalansının yüksek olduğu Güney Asya ve Çin taraflarında en önemli bulaş şeklidir. HBsAg pozitif, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde HBV bulaş oranı %10-30 iken; HBsAg pozitif, HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde ise bu bulaşma oranı %70-90'lara kadar çıkmaktadır (30). Anneden bebeğe bulaş riski annedeki HBV'nin replikatif durumu ile ilişkilidir.

2.1.3.2. Horizontal Bulaşma: Horizontal bulaşma aile içi yakın temasla olan bulaşma olarak tanımlanmaktadır. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas sonucunda gerçekleşmektedir. HBV hepatositler yanında periferik kanda mononükleer hücrelerde de replike olabilmektedir. Az miktardaki enfekte kanın, cinsellik içermeyen yakın temastaki aile bireylerin hasarlı derisiyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Ev halkının kullandığı kontamine havlular, diş fırçaları, traş makineleri, banyo malzemeleri ile bulaş olabilmektedir. Bu durum virusun dış ortamlarda çok uzun süre yaşayabilmesine bağlanmıştır (31). Horizontal bulaş, HBV için ülkemizde en önemli bulaş yoludur (32).

2.1.3.3. Parenteral/Perkütan Bulaşma: Parenteral HBV bulaşından, kan ve kan ürünü transfüzyonları, ilaç bağımlılıkları, hemodiyaliz hastaları, akupunktur, dövme, manikür-pedikür gibi işlemler sorumlu tutulmaktadır. ABD ve Kuzey Avrupa'da damar içi ilaç bağımlılığı önemli bir bulaşma şekli olup tüm HBV bulaşlarının %23'ünü oluşturmaktadır (33). Kan veya kan ürünleri ile HBV bulaşı; HBV hastalarının kan donörü olarak kullanılmaması, donör sorgulama formları, ileri tarama testleri uygulamalarıyla gittikçe azalmıştır (34).

2.1.3.4. Cinsel Yolla Bulaşma: Genital sekresyonlar, kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermekte olmalarına rağmen bulaşmaya neden olabilirler. HBV'nin düşük veya orta endemik olduğu bölgelerde cinsel yolla bulaşma daha sık görülmektedir. Homoseksüel ilişki, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Rektal mukozada travmalara bağlı enfekte kan ve semenle bulaş riski artmaktadır. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir. ABD'de yeni HBV olgularının %39'undan heteroseksüel cinsel ilişki, %24'ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur (35).

HBV geçişinde bazı risk faktörleri bulunmaktadır.

- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar ve 1.derece akrabaları
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunan bireyler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar
- Homoseksüeller HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Diyaliz hastaları
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler
- Dövme ve piercing yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Kan ve kan ürünleri alanlar, mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar ya da immünsüpressif tedavi görecek olan hastalar (36)

2.1.4. Hepatit B Virus enfeksiyonunun Seyri ve Patogenezi

HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişken olup, kliniği iyi ortaya konmakla birlikte, hastalığın patogeneziindeki mekanizmalar çok iyi anlaşılamamıştır. AHB geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyredebilmektedir. Kişinin immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virüse ait özellikler doğal seyrinde belirleyici faktörler olmuştur. Erişkin yaşta edinilen HBV, konağın immün sistemi gelişmiş olduğu için vücuttan %90'nın üzerinde temizlenmektedir. Ancak yenidoğan ve çocuklarda immün sistem yetersiz olduğu için kronikleşme sıklığı artmaktadır (37, 38).

HBV enfeksiyonu; virus ile karşılaşmayı takiben 1-6 ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra kliniği (%70 oranında subklinik seyretse de) asemptomatik enfeksiyondan mortal seyredebilen karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı durumlarla karşımıza çıkmaktadır (38). Hepatit B'de normal karaciğer histolojili ve

fonksiyonlu kronik taşıyıcıların varlığı hepatit B virüsünün sitopatik bir virüs olmadığını göstermekte ve viral kontrolü, karaciğer hasarı immün aracılı yanıt ile olmaktadır (39).

Sağlıklı kişilerde AHB’de hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt “doğal immün yanıt” olup karaciğer hasarına neden olmaz (40). İnkübasyonun ilerleyen dönemlerinde ise karaciğer hasarının meydana gelmesinden sorumlu olan “kazanılmış immün yanıt” başlar. HBV enfeksiyonunun seyrinde asıl belirleyici olan sitotoksik T lenfosit yanıtıdır (41).

Virüsün temizlenmesi veya karaciğer hasarının oluşması özgül immün yanıtlara bağlıdır. İnterferon-alfa, interferon-beta, interferon-gama, TNF-alfa gibi antiviral sitokinler, virüsün temizlenmesine katkı sağlarlar. Diğer taraftan sitotoksik T lenfositleri tarafından HBV ile enfekte hepatositlere yönelik immün yanıt sonucunda bir yandan viral klirens sağlanırken, diğer yandan virüsü barındıran hepatositlerin kaybı sonucunda karaciğer hasarı meydana gelir. Akut enfeksiyonda CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtı görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda ise bu yanıt belirgin olarak azalmıştır (42).

Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA moleküllerinin klirensi başlangıçta immün sistem hücrelerince salınan sitokinler aracılığıyla sitopatik olmayan mekanizmalar aracılığı ile, devamında karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8 hücreler tarafından sağlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. KHB izlenen kişilerde interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönelmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır (43, 44).

HBV enfeksiyonunun kontrolünde humoral immün yanıt önemli rol oynar. Serbest partiküllerin nötralizasyonu ve virüsün konak hücrelerine girişinin engellenebilmesi için antikor üretimi gerekir. Konak hücresinin enfekte olmasından önce bu koruma önemlidir. Enfekte olduktan sonra ise ortadan kaldırılması artık hücresel immün yanıtla mümkün olur. Bundan dolayı pek çok hastalığın kontrolünde olduğu gibi KHB'nin

kontrolünde de hücresel ve humoral immünitinin dayanışması gerekir. Konağın doğal ve edinilmiş; hücresel ve humoral immünite unsurlarının mücadelesine karşın bir grup hastada HBV kronikleşir. Bu sonucu enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genotipi, kantitesi, genetik yapısı gibi birden fazla parametre etkiler (45).

2.1.5. HBV Epidemiyolojisi

KHB dünya çapında yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan çok önemli bir halk sağlığı sorunudur(46)

HBV; dünya çapında en sık ölüme yol açan hastalıklar arasında 10. sırada yer almaktadır. Batı ülkelerinde, hastalık insidansı kısmen düşük olup esas olarak yetişkin yaş grubunda görülmektedir. Asya ve Afrika'da ise kronik HBV enfeksiyonu yaygındır ve genellikle hastalık perinatal veya çocukluk döneminde meydana gelmektedir. 1982'den bu yana HBV enfeksiyonuna karşı geliştirilen güvenli ve etkili aşılar kullanılmaktadır. 1991'den beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen kitlesel bağışıklama programlarının uygulanması ile birçok ülkede bebekler, çocuklar ve genç popülasyonda HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır (47).

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı kıtalara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Dünya çapında HBsAg pozitifliği %0,1–20 arasında değişmektedir. Dünya HBV enfeksiyonu prevalansı açısından; düşük (<%2), orta (% 2–8) ve yüksek (>%8) endemisite bölgelerine ayrılmıştır.

Düşük prevalanslı yerler; ABD, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa'dır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Bulaş çoğunlukla cinsel temas ve parenteral yolla olmaktadır. Orta prevalanslı yerler ise; Orta Asya ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Japonya, Ortadoğu ve Latin Amerika'dır. Ülkemizde bu grupta yer almaktadır. Yüksek prevalanslı ülkeler ise Çin, Afrika ve Güneydoğu Asya'dır. Bulaş yolu olarak erişkinler arasında cinsel temas en önemli yer tutarken taşıyıcılığın en önemli nedeni ise HbeAg (+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaşma olduğu kabul edilir (39).

Endemisite oranlarındaki değişiklikler genellikle enfeksiyonun kazanım yaşı ile de ilişkilendirilebilmektedir. Enfeksiyonun kazanım yaşına göre; erişkin yaş grubunda %5,

1-5 yaş grubunda ise %20-50 ve yenidoğan yaş grubunda perinatal temasa bağlı olarak %90 oranında akut hastalıktan kronik hastalığa dönüşüm görülebilmektedir (48).

Türkiye HBV sıklığı bakımından orta derece endemik bölgeler arasındadır. Ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yürütülen ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg(+)’lik oranı 4%, anti-HBc pozitifliği 30.6%,anti-HBs pozitifliği ise 31.9% olarak saptanmıştır (49).



Şekil 2: Hepatit B prevalansı

2.1.6. Hepatit B Virus Serolojisi

HBV’ye ait çeşitli antikorlar ile antijenler bulunmaktadır. Enfeksiyonun farklı evrelerine ait tanı konulabilmesi, bu antijen ve antikorların yorumlanması sonucu olmaktadır (50). HBV tarafından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B e antijeni (HBeAg) ve hepatit B kor antijeni (HBcAg) olmak üzere üç viral antijen sentezlenmektedir. Konakçı, bu 3 antijenin her birine karşı sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikorlarını oluşturmaktadır (51).

HBsAg: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk görülen antijendir. Virüsle temastan sonra yaklaşık 3-5 hafta içinde serumda saptanabilen tek göstergedir. Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir; akut hepatit B veya 6 ayı aşkın süredir HBsAg

pozitifliği ile tanımlanan kronik hepatit B. Kanda HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra klinik belirtiler görülmeye başlamaktadır.

Anti-HBs: Anti-HBs'nin koruyucu özellikleri vardır. HBsAg'ye karşı gelişen antikordur. İyileşme döneminde ortaya çıkmaktadır. AHB sonrası % 5-10 oranında pozitifleşmeyebilir. Serumda tek başına Anti-HBs pozitifliği aşı ve immunglobulin transfüzyonu sonrasında görülür.

Anti-HBc: Hastalık sırasında kanda görülen ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilmektedir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut hepatit B'nin en güvenilir göstergesidir. HBsAg'nin serumda saptanmasından ortalama 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM pozitifleşir. Anti-HBc IgM (+)'liği ile karakterize pencere dönemi genelde 2-8 hafta sürer ancak bir yıla kadar uzayabileceği de bildirilmektedir. Anti-HBc IgG ise HBV ile karşılaşma olup olmadığını göstermektedir. Virus kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu pozitif olarak kalmaktadır.

HBeAg: Akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkmaktadır. HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenmektedir. Kanda bulunması virusun etkin olarak çoğaldığını ve yüksek derecede enfektif olduğunu göstermektedir. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalabilmektedir ve kaybolmaması kronikleşmeyi göstermektedir. Anti-HBe'nin oluşması ise enfektivitenin gerilediğini ve virusun çoğalmasının durduğunu düşündürmektedir. KHB olguları, HBeAg pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılır. Ülkemizdeki KHB olgularının yaklaşık % 75'ini HBeAg negatif grup oluşturmaktadır (52).

Anti-HBe: HBeAg kaybolmasından sonra kanda anti-HBe antikorları saptanmaya başlar. Bu durum aktif viral replikasyonun azaldığını gösterir. Hastalığın iyileşme dönemine girdiğinin habercisidir (53).

HBV DNA: HBV-DNA viral replikasyonun en güvenilir göstergelerinden olup polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile kantitatif (İÜ/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut enfeksiyonda HBsAg saptanmadan 10-20 gün önce kanda saptanabilmektedir. Genellikle akut evrede semptomlar başladığında kaybolmaktadır (52).

2.2. Hepatit B Virus Kliniği

Hepatit B enfeksiyonu çeşitli klinik, biyokimyasal, moleküler ve serolojik bulgularla tanı almaktadır. HBV‘ ye bağlı klinik formların tanısı için birçok viral antijen ve antikorun serumda tespit edilip değerlendirilmesi gereklidir (21). Akut hastalıkta subklinik veya anikterik hepatitten fulminan hepatite kadar; kronik hastalıkta ise kronik taşıyıcılıktan, siroz ve HSK‘ya kadar çeşitlilikte klinik tablo görülebilmektedir. Hepatit B ile alakalı bazı tanımlamalar mevcuttur.

Reverse serokonversiyon: HBsAg(-) anti-HBc(+) hastada HBsAg‘nin pozitifleşmesi

İyileşmiş (geçirilmiş) hepatit B: HBsAg saptanmayan hastalarda AntiHBc‘nin pozitif olması

Okült hepatit B: HBsAg(-) hastanın serumunda HBV-DNA(+) saptanması

2.2.1. Akut Hepatit B

AHB; HBV ile karşılaşmayı takiben altı hafta ile altı ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişen, genellikle akut inflamasyon ve hepatoselüler nekroz ile giden, % 0.5-1‘lik bir mortaliteye sahip olup, çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalık olarak izlenmektedir (54).

Akut HBV enfeksiyonu, HBV maruziyeti sonrasındaki ilk 6 aylık süreyi kapsar. HBsAg‘nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs‘nin pozitifleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde HBsAg‘nin negatifleşmezse ve Anti-HBs oluşmazsa olgu kronikleşmiş kabul edilmektedir (38, 55).

HBcAg enfekte hepatositler tarafından eksprese edilen hücre içi antijenlerdir. Serumda saptanamazlar. HBV enfeksiyonu süresince anti-HBc saptanır. Akut enfeksiyon sırasında IgM tipi anti-HBc saptanır. HBV enfeksiyonunun pencere döneminde görülen yegane belirteç anti-HBc IgM‘dir. Serumda anti HBc-IgM‘in saptanması klasik olarak AHB enfeksiyonunu gösterir. Fakat KHB‘li hastalarda anti- HBc IgM‘in serumda saptanabilecek düzeye yükselmesi durumu akut alevlenmeyi göstermektedir (56).

Akut hepatitte görülen başlıca biyokimyasal değişiklik AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) ve bilirubin değerlerinde yüksekliktir. Özellikle ALT 1000-1500 IU/L düzeyine kadar yükselebilir. Protrombin zamanı prognozu göstermede en iyi belirteçtir. İyileşen hastalarda serum aminotransferazları 1-4 ay arasında normal seviyelere gelir. AHB'li hastaların yaklaşık %70'i subklinik ve anikteriktir. Hastaların %30'unda ikterik hepatit görülmektedir (57).

AHB'nin başlangıçta semptomları nonspesifiktir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayırımını sağlayan klinik bulgu bulunmamaktadır. Klinik seyir hastadan hastaya farklılık göstermekte olup asemptomatik enfeksiyondan, ağır veya nadiren fulminan hepatite kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Enfekte bireylerin %65'inde hastalık asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik hepatit B, hafif, anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Bulantı- kusma, yorgunluk ve halsizlik, grip benzeri şikayetler, sağ üst kadranda hafif bir ağrı en belirgin semptomlardır. Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört başlıkta incelenmektedir. Akut HBV'nin inkübasyon süresi 30-180 gün olup ortalama 4-28 haftadır. İnkübasyon zamanı bulaş yoluna ve temas sonrası profilaksi kullanımına bağlı olarak değişebilmektedir.

Hastalık, çocuklar ve gençlerde, yetişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. HBV'yi almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit ortaya çıkmaktadır (58). Enfeksiyonun çocuklar ve gençlerde daha hafif seyretmesine rağmen enfeksiyonun edinilme yaşı azaldıkça kronikleşme riski artmaktadır. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon %90 oranında kronikleşmektedir. Bu oran 1-5 yaş arasında %30, erişkin yaş grubu için %5 civarındadır (5).

Erişkin hastaların %95'den fazlasında rezolüsyon olmakta ve HBsAg serumdan temizlenir. Serum aminotransferazları 1-4 ay arasında normale döner. Hepatit rezolüsyonundan yıllar sonra HBV DNA, PZR yöntemi ile periferik ve mononükleer hücrelerde saptanmaktadır. Okult Hepatit B enfeksiyonu; HBsAg negatif bir olguda HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında anti -HBs ve anti-HBc pozitifliği veya sadece anti-HBc pozitifliği de görülebilir. Bu durumun organ naklinde ve immunsupresif tedavide önemli bir rolü vardır (59).

AHB'nin özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. AHB'li hastaların %95'den fazlası herhangi bir spesifik tedaviye ihtiyaç duymayıp, hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Genellikle kendiliğinden düzelmektedir. Hastalara istirahat önerilmelidir. Diyet kısıtlamasına gerek olmamakla birlikte klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. AHB hastalarında ana tedavi amacı, akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemektir. Hastalığa bağlı semptomların süresini kısaltarak ve kronikleşme riskini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmek, tedavi hedefleri arasındadır. Sadece ağır akut hepatit B'li hastalara ilaç tedavisi verilmeli ve karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Ağır akut B hepatitinin özellikleri; koagulopati (INR>1.5), sarılığın (bilirubin>3 mg/dl), uzun sürmesi (>4 hafta) veya akut karaciğer yetersizliği ortaya çıkmasıdır. Fulminan hepatit geliştiği durumda ise karaciğer transplantasyonu endikasyonu vardır (60).

2.2.2. Kronik Hepatit B

HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (61). Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konak immün yanıt arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik hepatit yoktur.(46)

HBV ilişkili karaciğer hastalığında çoğunlukla immunolojik yanıt sorumludur. Virüsün etkin klirensi için hücresel immün yanıt temel rolü üstlenmektedir. Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA moleküllerinin klirensi başlangıçta immün sistem hücrelerince salınan sitokinler aracılığıyla nonsitopatik mekanizmalar ile, devamında karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8 hücreler tarafından sağlanmaktadır. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. Sitotoksik T lenfositler, enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlarken diğer taraftan karaciğer hasarına neden olarak aminotransferazların düzeylerini artırmakta ve hastalığın kliniğini ortaya çıkarmaktadır. Virüs ve konakçı immün sistemi arasındaki dinamik ilişki nedeniyle KHB farklı fazlar göstermektedir (43).

KHB hastaları; siroz, dekompanse hepatit, HSK gelişimi açısından artmış riske sahiptir (62). Fakat çoğu KHB hastasında hayatı boyunca hepatik komplikasyon görülmemektedir. Yaklaşık %15-40 hastada hepatik komplikasyonlar görülebilir (63).

KHB genellikle asemptomatiktir. Bazı hastalarda üst abdominal ağrı, halsizlik, bulantı, yorgunluk gibi belirtiler görülebilir. Serum ALT ve AST değerleri normal veya hafif derecede yüksek tespit edilebilir. Alevlenmelerde ALT, AST değerleri 50 kata kadar yükselebilir. Fizik muayene normal olabilir ya da kronik karaciğer hastalığının bulguları olabilir. Bu bulgular dekompanse sirozlu hastada sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati olarak prezente olabilir. Hastalar çoğunlukla kan transfüzyonu ya da başka nedenlerle tetkik yaptırdıklarında enfekte olduklarını öğrenirler. Siroz bulguları ortaya çıktığında hekime başvuran hasta sayısı bir hayli çoktur. KHB'ye bağlı ekstrahepatik komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bunlar poliarteritis nodoza, kryoglobulinemi, dermatit, papüller akrodermatit, artrit 'dir (60, 64, 65).

2.2.3. KHB Fazları

Hoofnagle ve arkadaşları tarafından ilk olarak kronik HBsAg taşıyıcılığı tabiri kullanılmıştır. Kronik hepatit B; sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit B olarak ikiye ayrılmıştır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 2001 yılında yayımlanan rapora göre sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı terimi yerine inaktif HBsAg taşıyıcısı terimi kullanılmaya başlanmıştır. 2017 yılında ise Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği (EASL) rehberinde inaktif HBsAg taşıyıcılığı yerine HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu terimi kullanımı önerilmiştir.(46)

Yakın zamana kadar HBV enfeksiyonu viral replikasyon ve transaminaz değerlerinin göz önüne alındığı immuntoleran dönem, immun yanıt dönemi, inaktif kronik hepatit dönemi ve reaktivasyon dönemi olmak üzere 4 döneme ayrılmaktaydı. Kronik HBV enfeksiyonu; HBeAg pozitifliği, HBV DNA seviyesi, ALT değeri, karaciğerde inflamasyon varlığı veya yokluğuna göre yeniden gruplandırılıp beş faza ayrıldı. EASL 2017 rehberinde hepatit B evrelerini şu şekilde sınıflandırdı (46).

1- HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu

2- HBeAg pozitif kronik hepatit B

3- HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu

4- HBeAg negatif kronik hepatit B

5- İyileşmiş HBV enfeksiyonu.

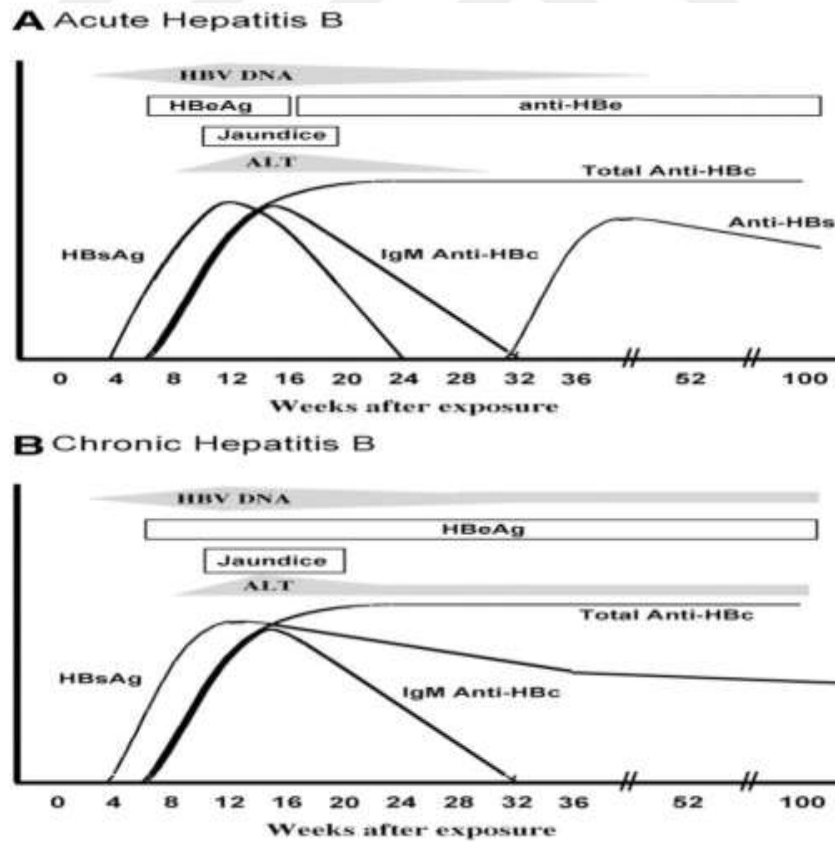
Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: Daha önce immuntoleran faz olarak isimlendirilmekteydi. Bu fazda HBeAg pozitif ve HBV-DNA çok yüksek düzeylerde olup ALT normal sınırlardadır. Karaciğer normaldir veya çok hafif nekroinflamatuvar aktivite vardır. Perinatal dönemde enfekte olan kişilerde çok daha sık görülmektedir ve uzun sürmektedir. Bu fazda HBeAg serokonversiyonu hemen hemen hiç görülmemektedir. Hastalar yüksek HBV-DNA düzeyleri nedeniyle çok bulaştıracıdırlar. HBV-DNA $>10^7$ İÜ/ml düzeyindedir (46).

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B: Daha önceleri immün temizlenme dönemi olarak isimlendirilmekteydi. Bu fazda HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek (10^4 - 10^7) olup ALT değerleri de yüksektir. Karaciğerde orta ağır nekroinflamatuvar aktivite olur ve fibrozis gelişmeye başlar. Hastalığın perinatal dönemde alındığı durumlarda çok uzun seneler sonra bu faza girilmektedir. Ancak erişkin çağda enfekte olanlarda hızla ve sıklıkla gelişmektedir. Hastaların çoğunda spontan olarak HBeAg serokonversiyonu oluşur. HBV DNA ve ALT düzeyleri düşerek HBeAg negatif enfeksiyon fazına girilmektedir. Ancak bir bölüm hasta herhangi bir inaktivite geliştirmeden HBeAg negatif kronik hepatit B şeklinde progresyona devam edebilmektedir (46).

Faz 3: HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu: Daha önce “inaktif taşıyıcılık” olarak adlandırılan bu dönemde HBeAg negatifleşmiş, HBV-DNA düşmüş ve ALT normal düzeylere gelmiştir. Karaciğerde histoloji normal veya hafif bozuktur. HBV DNA <2.000 İÜ/ml olması beklenir. Bu durumda da karaciğerde hasar minimaldir veya yoktur. Bu hastalarda progresyon çok yavaştır. Siroza ilerleme hemen hemen hiç beklenmez. HSK riski düşüktür. Hastaların bir bölümünde tekrar alevlenme olup HBeAg negatif kronik hepatit B gelişebilmektedir. Hastaların %0.5-1’inde her yıl HBsAg kaybı olur. HBsAg kaybı genellikle HBV DNA negatif ve HBsAg düzeyi <1000 IU/ml olanlarda görülür (46).

Faz 4: HBeAg negatif kronik B hepatiti: Genellikle saptanabilir anti-HBe ile birlikte HBeAg negatifliği, HBV DNA >2.000 İÜ/ml (çoğunlukla HBeAg pozitif hastalardakine göre daha düşük), dalgalı veya sürekli yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Hastalarda histopatolojik bulgular HBeAg pozitif hastalardan daha kötüdür. Karaciğer hasarı orta düzeyde veya ağır nekroinflamasyon ve ilerleyen fibrozis şeklindedir. Hastaların çok büyük kısmında HBV genomunun precore bölgesinde veya core promoter bölgesinde HBeAg ekspresyonunun engelleyen mutasyonlar vardır. Genellikle spontan remisyon görülmez (46).

Faz 5: İyileşmiş HBV enfeksiyonu: Anti-HBs pozitif olsun olmasın HBsAg negatifliği ve anti HBe pozitifliği ile karakterizedir. ALT düzeyleri normaldir ve genellikle serumda HBV DNA saptanamaz veya düşük titrede pozitif olabilir. “cccDNA” karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz gelişmeden önce HBsAg negatifleşmesi meydana gelirse prognoz çok iyidir. Siroz veya HCC gelişme olasılığı çok azalmıştır. HBsAg negatifliği sıklıkla hastalar siroz olduktan sonra görülmektedir (46).



Şekil 3: Akut Hepati B ve Kronik Hepatit B ‘nin klinik seyri ve serolojileri

2.2.4. Kronik Hepatit B Tedavisi

HBV enfeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede HSK veya siroz hikayesi olması ve karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. HBV DNA düzeyi, ALT düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti tedavi kararının alınmasındaki en önemli kriterlerdir. KHB tedavisinde onaylanmış olan tedaviler; pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analoglarıdır (adefovir dipivoksil, tenofovir dipivoksil fumarat ve tenofovir alafenamid) (36).

Kronik hepatit B tedavisindeki amaç;

- Yaşam kalitesini ve süresini iyileştirmek
- Karaciğer komplikasyonlarını engellemek ve düzeltmek
- Anneden bebeğe bulaşı önlemek
- Hastalığın reaktivasyonunu önlemek
- Ekstrahepatik belirtileri engellemek ve düzeltmek
- HSK gelişen vakalarda küratif tedaviden sonra nüksü engellemek için HBV supresyonu sağlamak

EASL 2017 yılında yayınladığı rehberinde kronik hepatit B'deki tedavi endikasyonlarını şu şekilde belirlemiştir.

- HBV DNA >2.000 İÜ/ml, ALT $>$ normal üst sınır (NÜS) ve/veya en az orta derece karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu ile tanımlanan HBeAg pozitif veya negatif KHB olan tüm hastalar tedaviye başlanmalıdır.
- HBV DNA >20.000 İÜ/ml ve ALT $> 2 \times$ NÜS olan hastalara fibroz derecesine bakılmaksızın (biyopsisiz) tedaviye başlanmalıdır.
- Kompanse veya dekompanse sirozlu hastalar, ALT ve HBV DNA düzeyi dikkate alınmadan tedavi edilmelidir.
- HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlar, normal ALT ve yüksek HBV DNA seviyesi olan hastalar, karaciğerdeki histolojik lezyon şiddeti önemsenmeksizin 30 yaş üstünde ise tedavi edilebilir.

- HBeAg pozitif/negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HSK veya siroz aile hikayesi olanlar, tedavi endikasyon kriterlerini karşılamasalar bile tedavi edilmesi düşünülebilir (46).

2.2.5. Antiviral Ajanlar

Günümüzde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için iki grup ilaç kullanılmaktadır.

- İmmünomodülatör ilaçlar: Standart interferonlar ve pegile interferonlar (PegİFN)
- Viral polimeraz inhibitörleri: Nükleozid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamid)

Nükleosid analogları/Nükleotid analogları (NA) hepatit B virüsünün ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılır. Buna göre LAM(lamivudin), TBV(telbivudin) ve ADV (adefovir) düşük direnç bariyerine sahip iken, ETV (entekavir) ve TDF (tenofovir) yüksek direnç bariyerine sahiptir. Bu amaçla KHB tedavisinde NA seçilirken öncelikle yüksek direnç bariyerine sahip olan ETV ve TDF ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. Bu ilaçlar HBV DNA'yı uzun süre baskılamaları yanında yan etkilerinin düşük olması nedeni ile güven ile kullanılabilirler.

2.2.5.1. İnterferonlar: İnterferonlar; viruslar, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insanlarda bulunan doğal savunma mekanizmalarının bir parçası olup başlıca üç adet İFN tanımlanmıştır. Bunlar İFN α , β ve γ 'dır. İFN'ler aynı zamanda sitokin üretimini uyarmakta ve böylece viral replikasyonu baskılamakta, makrofaj gibi hücrelerin aktivitesini artırarak infekte olmuş hücrelerin yıkımını sağlamaktadır. FDA tarafından KHB tedavisinde onaylanan ilk ilaç İFN - α 'dır. 1991 yılında onay almıştır. Hem direkt antiviral hem de immünomodülatör etki göstermektedir. İnterferon tedavisi; HBV virüsünün hücreye girmesi, virionun soyulması, DNA transkripsyonu, RNA translasyonu ve viral partiküllerin toplanması gibi birçok aşamada HBV yaşam siklusuna etki etmektedir (66). İFN- α tedavisine yanıt %30-40 civarlarındadır. İFN - α tedavisinin tedavi avantajları olarak süresinin belirli olması, ilaca karşı direnç

gelişmemesi olarak değerlendirilebilirken, yan etki profili ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajlarıdır (67).

İFN molekülüne polietilen glikol polimerinin bağlanmasıyla serumda yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha düşük profilli olan PegİFN elde edilmiştir. PegİFN, yüksek etkinliği nedeniyle standard interferonların yerini almıştır. PegİFN yanıt hızlarının yüksek olmasına karşın, uzun süreli izlemde relaps hızlarının yüksek olduğu saptanmıştır (46).

En çok tercih edilen klasik İFN tedavisi, 4-6 ay süreyle 4,5-5 MÜ/gün veya 9-10 MÜ haftada 3 kez yapılan tedavidir. Daha sonraki yıllarda elde edilen PegİFN ise FDA onayını 2005 yılında almıştır. PegİFN α -2a uygulanma şekli haftada 1 kez subkutan 135 veya 180 mikrogram ve PegİFN α -2b ise haftada 1 kez 1,5 mikrogram/kg dozlarında 48 hafta süreyle uygulanmaktadır.

IFN tedavisi alan tüm hastalar tam kan sayımı, ALT, tiroid stimulan hormon(TSH), serum HBV DNA ve HBsAg ile takip edilmelidir. Tam kan sayımı ve ALT'nin aylık, TSH ise 3 ayda bir kontrolü önerilmektedir. HBeAg-pozitif hastalarda, tedavinin 3, 6, 12. aylarında ve tedavi sonrası 6. ve 12. ayda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe bakılması önerilmektedir (46).

2.2.5.2. Nükleot(z)id Analogları

NA, doğal nükleosit/nükleotidlere benzerlik gösterirler ve HBV polimeraz enzimini inhibe ederek etki ederler. Bu ilaçlar viral “reverse” transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. Bu gruptan ilk kullanıma giren ilaç LAM olup viral replikasyonu etkin şekilde baskılayarak HBV'ye bağlı komplikasyonların gelişim riskini azaltmıştır. Günümüzde nükleozid analogu LAM, TBV ve ETV, nükleotid analogu olarak da ADV, TDF ve tenofovir alafenamid (TAF) HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır (68).

Lamivudin: HBV polimerazın substratları ile yarışa girerek DNA zincir sentezini bloke etmekte ve böylelikle HBV replikasyonunu durduran bir nükleozid (sitozin) analogudur. HIV tedavisinde 1995 yılında, KHB tedavisinde de 1998 yılında FDA onayı almıştır. LAM, HBV enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllar birinci seçenek olarak kullanılmıştır.

Düşük genetik bariyeri nedeniyle ilaca kolay direnç gelişmektedir. Direnç gelişen hastalarda karaciğerin histolojik olarak iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar kullanıma girmiş olup tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler meydana gelmiştir (69, 70).

KHB tedavisinde LAM 100 mg/gün dozunda oral olarak kullanılmaktadır. Renal yolla değişmeden atılmakta ve bu nedenle glomerül filtrasyon hızı (GFR) ≤ 50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. LAM kullanımını sınırlandıran en önemli problem, tedavide kullanıldığı sürenin uzamasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişmesidir. HBV polimeraz geninin C bölgesindeki aminoasitlerin yer değiştirmesiyle oluşan bazı mutasyon paternleri ortaya çıkmaktadır (71).

LAM'ın yan etki profilinde önemli bir yan etkisi yoktur. Nadiren fatal olabilen steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebelik, obezite ve uzun süreli tedavi riski arttırabilmektedir. Gebelik risk kategorisi ise C olup, plasentadan bebeğe ve anne sütüne geçmektedir (72).

Telbivudin: TBV, nükleozid analogu olan bir antiviraldir. ABD'de KHB hastalarının tedavisinde 2006 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır. Klinik çalışmalarda, TBV'nin LAM'a oranla HBV replikasyonunu engellemede daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç gelişimi TBV için de bir sorundur. LAM'a oranla daha düşük oranlarda direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. TBV günlük dozu 600 mg'dır. İyi tolere edilmekte ve yan etki profili LAM'a benzerdir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, farenjit, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. Serum kreatinin kinaz yüksekliğine sebep olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Kendiliğinden düzelmektedir. Renal protektif etkisi mevcuttur. Gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir (73).

Adefovir: ADV, HBV tedavisinde kullanım onayını 2002'de almıştır (74). Aktif formu, hem "reverse" transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe etmektedir. Günlük dozu 10 mg/gün olup gebelik risk kategorisi C'dir. Etkinliğinin yavaş, genetik bariyerinin düşük, nefrotoksisite potansiyelinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girmesinden sonra KHB tedavisindeki ilk seçenekler

arasından çıkmıştır. 18 yaş altı KHB hastalarının oral antiviral tedavisinde endikasyonu olan tek ilaç olmasından dolayı bu grupta önemini devam ettirmektedir (37).

Entekavir: ETV, nükleozid grubu genetik bariyeri yüksek HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eden güçlü bir antiviral ilaçtır. HBV tedavisinde kullanım onayını 2005 yılında almıştır. HBV replikasyonunu diğer NA'lardan farklı olarak üç ayrı basamakta inhibe eder. HBV DNA'nın ilk ve ikinci ipliklerinin sentezini ve HBV DNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Bundan dolayı HBV DNA'da yüksek baskılanma oranları sağlamaktadır. Entekavir direnç gelişimi düşüktür. ETV direncinin olması için LAM direnç mutasyonlarına ek olarak HBV polimerazda da bazı mutasyonların olması gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan analizlerde beş yıldan daha uzun süreli ETV kullanan hastalarda düşük direnç oranları görülmüştür (<%1). Bu ETV'nin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısından da kaynaklanmaktadır. Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış hastalarda 0,5 mg/gün olup lamivudin direnci gelişen hastalarda 1 mg/gün'dür. Renal yol ile atılmaktadır (%60-70'i değiştirilmeden atılır). Bu yüzden GFR $\leq$ 50 ml/dk olduğunda ilaç dozu tekrardan ayarlanmalıdır. Yan etkiler açısından, yapılan klinik çalışmalarda LAM ile benzer güvenlik profilinde olduğu gösterilmiştir. İyi tolere edilmektedir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite gibi bulgulardır. Laktik asidoz ve yağlanmaya bağlı hepatomegali gibi önemli bulguları da vardır. Gebelik risk kategorisi C'dir (72). Gıdalar emilimini geciktirir, dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır (75).

Tenofovir disoproksil fumarat: TDF; FDA onayını 2008'de almıştır. ADV gibi bir asiklik nükleotid analogu olup retrovirusler ile hepadnaviruslara seçici etkinlik gösterir. Bu sebeple HIV ile koenfekte bireylerde de etkilidir. Dozu HBV enfeksiyonunda 300 mg/gün'dür, bununda eş değeri 245 mg tenofovir disoproksildir. TDF genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir (bulantı, kusma, ishal). Atılımı renal yol ile olur (%70-80'i değiştirilmeden atılır). GFR $\leq$ 50 ml/dk olduğunda ilaın doz ayarı yapılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir. "Fanconi" sendromu, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma gibi yan etkiler bulunmaktadır. Gebelikte risk kategorisi B'dir.

Yiyeceklerle beraber veya aç karnına alınabilir. Yüksek direnç bariyeri ve şimdiye kadar saptanan direnç durumu olmaması nedeni ile tedavi önerileri arasında ilk sırada yer almaktadır (46).

Tenofovir Alafenamid: TAF, TDF difosfatın antiviral etkinliğini ve klinik güvenliğini geliştirmek için üretilen TDF'nin ön ilacıdır. Selektif nükleozid “revers” transkriptaz inhibitörüdür (76). TAF'ın günlük dozu 25 mg olup eliminasyonunun %1'i idrar ile olmaktadır. Böbrek hastalıklarında doz ayarlanması gerekmez. Tok olarak alınmalıdır, hafif yağlı diyetle plazma konsantrasyonu %65 oranında artar. Plazma proteinlerine bağlanması %80 oranındadır. Bu oran TDF'ye göre çok yüksektir (68). Bir yıllık tedavi süresince antiviral etkinliğinin TDF'e benzer ve ALT seviyesini düşürmede TDF'den daha etkili olduğu bildirilmiştir. Şu ana kadar direnç vakası görülmemiştir. Genellikle iyi tolere edilmektedir. Yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, diyare, bulantı ve cilt döküntüleri bulunmaktadır. Gebelerle alakalı henüz yeni bir ilaç olduğundan yeterli bilgi bulunmamaktadır (68, 76). TAF, TDF'den daha yüksek plazma stabilitesine sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. TDF'ye göre azalmış tenofovir sistemik maruziyeti nedeni ile kemik ve renal toksisite açısından daha güvenli bulunmuştur (77).

2.3. HBV REAKTİVASYONU

Normal şartlarda hepatit B enfeksiyonunun oluşması, HBV'nin replikasyonuna ve konağın immün durumuna göre ortaya çıkar. HBV enfeksiyonu, serolojik iyileşme görülen bireyler dahil enfeksiyonu geçiren tüm hastaların vücudunda persiste etmektedir. Bu hastalar immünsuprese oldukları zaman HBV'ye karşı savunma güçleri olmadığı için, HBVr oluşabilmektedir. KHB ya da iyileşmiş hepatit B'si olan hastalar hematolojik-solid organ transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi, kanser hastalarında kemoterapi veya çeşitli klinik durumlarda anti-CD20 ilaçlar, TNF inhibitörleri, kortikosteroidler alırken HBVr gelişebilmektedir. HBVr önlemenin temel yolu, immünosupresif tedavi öncesi hepatit B taramalarının yapılması, HBVr açısından yüksek riskli olan hastalarda profilaktik antiviral tedavinin başlatılması ve antiviral tedavinin başlanmadığı düşük riskli hastalarda ise reaktivasyon açısından yakın takibi gereklilik durumlarında zaman kaybetmeden antiviral tedavinin başlanmasıdır (78) .

İmmüsupresif tedavi sonrası HBVr ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. HBVr'nun klinik seyri değişkendir. HBVr hafif ve asemptomatik seyredebildiği gibi karaciğer yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen şiddetli tablolarla da neden olabilmektedir. Aynı zamanda HBVr'nin direk zararlarının yanı sıra tedaviyi geciktirme veya tedaviyi durdurma nedeni ile hastanın tedavisinde gecikme ve ihtiyacı olan tedaviyi alamama gibi zararları da söz konusudur (79).

2.3.1. HBV Reaktivasyonunun Tanısı

İlk kez 50 yıl önce kanser kemoterapisi ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda tanımlanmıştır (80). HBVr, tanımı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Farklı çalışmalarda farklı tanısal kriterlerden bahsedilmiştir (81). HBVr ile alakalı çok sayıda yayın ve raporlar vardır. HBV reaktivasyonu; bazı çalışmalarda HBV DNA düzeyindeki artış ile birlikte HBsAg'nin serokonversiyonu olarak tanımlanmışken, bazı çalışmalarda ise sadece HBV-DNA'nın artışı ya da sadece HBsAg'nin serokonversiyonu olarak tanımlanmıştır (82-84). Literatürde HBVr tanısı için kullanılan HBV-DNA'daki artış miktarıyla alakalı kesin bir görüş birliği yoktur.

2018 yılında anti-TNF ajan kullanan hastalarda HBVr riskini saptamak için yapılan bir çalışmada HBVr aşağıdaki kriterlerden biri olarak tanımlanmıştır.

- Serum HBV-DNA'nın 1 log artışı
- Önceden negatif HBV-DNA olan hastalarda HBV-DNA'nın saptanabilir hale gelmesi
- Bazal HBV-DNA'sı bilinmeyen hastalarda HBV DNA >2000 IU/mL olması
- HBsAg serokonversiyonu (85).

2.3.2. HBV Reaktivasyonunun Patofizyolojisi

HBV enfeksiyonunun serolojik olarak iyileşme gösterdiği hastalarda bile “ccc” DNA hepatositlerin çekirdeğinde bulunmaya devam etmektedir. HBV replikasyonu immün sistem tarafından kontrol edilmektedir. İmmün sistemin baskılandığı durumlarda “ccc-DNA” HBVr açısından çok önemli bir hale dönüşmektedir (44, 86, 87).

Her ne kadar HBVr mekanizmasının nasıl geliştiği kesin olarak belli olmasa da, başlatıcı faktörün viral replikasyon üzerinde immün kontrol kaybı olduğu düşünülmektedir. Bu en çok kansere bağlı kemoterapi alanlarda belirgindir. İmmüsupresif ilaçlar verildiğinde, lenfosit fonksiyonu baskılanır ve gama-interferon, TNF- α gibi viral inhibitör sitokinlerin üretimi de dahil olmak üzere birçok efektör yol inhibe edilir. HBV enfeksiyonunun immün kontrolünde büyük oranda HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri yer almaktadır (44, 88). İmmüsupresif tedavi esnasında interferon gama, TNF- α ve HBV spesifik T lenfositlerinin inhibisyonu enfekte hepatositlerin yüzeyinde artan viral replikasyon ve viral protein ekspresyonu sağlayarak HBVr'ye neden olur. İmmün kontrol kaybolarak immün yanıtın oluşturduğu karaciğer hasarı meydana gelebilir (89). Bazı immünosüpresif ajanlar doğrudan B hücresi fonksiyonunu bloke eder. Ofatumumab ve rituksimab, humoral immüniteyi bloke eden B lenfositleri üzerinde bir hücre yüzeyi markeri olan CD20'ye karşı hümanize antikorlardır; ancak immün yanıtın diğer elemanlarını etkileyen ilaçlar da benzer şekilde HBV reaktivasyonuna neden olabilir (4).

Pek çok farklı durumda gözlenebilen HBV reaktivasyonun gelişme riski immünosüpresif tedaviye ve bu immüsupresif tedavinin süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (81).

2.3.3. HBV Reaktivasyonunun Fazları

HBV enfeksiyonunda hepatosellüler inflamasyon ve hasar doğrudan konak immün yanıtının durumu ile alakalıdır (90). İmmünosüpresif tedavi esnasında immün kontrolün kaybı hepatositlerin içinde HBV replikasyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanabilmektedir (72, 91). Reaktivasyon tipik olarak immünosüpresif tedavi başlamasından sonra viral replikasyonda ortaya çıkan ani artışla başlar ve üç faza ayrılır (92).

Faz 1-Viral replikasyon artışı: İmmünosüpresyondan hemen sonraki fazdır. İmmüsupresyon veya kemoterapi başladıktan sonra bu fazda immün kontrolünün kaybının ardından tipik olarak HBV-DNA'da ani bir artış meydana gelmektedir. HBsAg (-) olan hastalarda serokonversiyon gelişebilir. HBeAg ve anti-HBc IgM serumda yeniden ortaya çıkabilir. Bu faz HBV'nin sitopatik olmayan özelliğinden dolayı

genellikle asemptomatik olup hepatit semptomu görülmemektedir ve ALT düzeyi yükselmemiştir (91, 93).

Faz 2- Hepatik hasar dönemi: İmmüsupresyon kesildikten veya azaltıldıktan sonra başlar. ALT'nin artması ile beraber inflamatuvar reaksiyon ve hepatosit nekrozu gelişmektedir. ALT'nin yükselmeye başlaması ile HBV-DNA düzeyleri düşmektedir. Bu fazda hiperbilirubinemi, koagülopati, hiperamonemi gibi hepatik semptomları meydana gelebilmektedir. Akut karaciğer yetmezliği ve sonrasında ölüm gerçekleşebilir (91, 93).

Faz 3- İyileşme dönemi: Reaktivasyonun üçüncü fazı olan iyileşme fazında HBV markırları bazal seviyelerine gelmektedir. İmmün sistemin yeniden oluşmasına veya HBV reaktivasyonu geliştiğinde verilebilen antiviral ilaçların uygulanmasına bağlı olarak karaciğer hasarı düzelmekte ve tam iyileşme ile sonuçlanmaktadır (91, 93).

Reaktivasyon gelişen tüm hastalarda üç fazın tamamı olmayabilir. Bazı kişilerde HBV DNA yeniden ortaya çıkması gözlenir fakat immün sistemin yeniden oluşumu ve karaciğer hasarı meydana gelmemektedir. Bu hastalar tipik olarak tam olarak iyileşmemektedir. Bu durum immüsupresyonun devam ettiği solid organ transplantasyonu ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda daha yaygın olarak görülebilmektedir. Bazı durumlarda da hepatit hasar dönemi devam ederek farklı klinik tablolarda kronik hepatit gelişebilmektedir (94-96).

2.3.4. HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri

İmmüsupresif tedavi alan her hastada HBVr gelişmemektedir. Bazı hastalarda HBVr gelişmezken bazı hastalarda ise HBVr karaciğer yetmezliğine ya da ölüme neden olabilmektedir (78). HBV enfeksiyonunda reaktivasyon riski bir çok farklı nedene bağlıdır.

Tablo 1: Hepatit B reaktivasyonu için risk faktörleri

Konak Faktörler	Viral Faktörler	İmmüsupresif İlaçlar
Erkek hasta	Yüksek HBV-DNA	Yüksek doz steroid kullanımı
Genç Yaş	HBsAg ve HBeAg (+) olması	Rituksimab kullanımı
İmmüsupresyondan önce ALT yüksekliği	“Precore / Core promoter” mutant	İmmüsupresyonun süresi ve yoğunluğu
Altta yatan hastalık	Düşük anti-HBs titresi	Kök hücre nakli

2.3.4.1. Konak Faktörleri

Konak faktörleri arasında erkek cinsiyet, genç yaş, immüsupresif tedavi öncesi yüksek ALT düzeyi ve altta yatan hastalık yer almaktadır (97). Yaşlı hastaların risk faktörü gösterildiği farklı çalışmalar da mevcuttur (98, 99).

Enflamatuvar, otoimmün hastalıklar ve kanserler, HBV’de belirleyici bir rol oynayan altta yatan hastalıklardandır (100). Lenfomalar, kök hücre veya kemik iliği nakli yapılacak hematolojik kanseri olan hastalar yüksek HBV reaktivasyon oranlarına sahiptirler (101). HBV yıllarca veya yaşam boyu immüsupresif tedaviye gereksinim duyabilen RA veya inflamatuvar barsak hastalarında, solid organ alıcılarında da gelişebilmekte ve bu hastalarda herhangi bir zamanda oluşabilmektedir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda alıcının HBV’ye karşı immün yanıtının yeniden oluşmasındaki uzun süreli gecikme nedeniyle HBV reaktivasyonunun nakilden yıllar sonra gelişebilmektedir (78). Meme kanseri HBV reaktivasyonu ile en sık birliktelik gösteren solid tümördür (79, 102). Bunun nedeni meme kanserli hastalardaki antrasiklinler içerikli kemoterapilerin ve steroidlerin çok kullanılmasıdır.

2.3.4.2. Viral Faktörler

İmmüsupresif tedaviye bağlı HBV riski hastanın HBV serolojisi ve virolojik belirteçleri ile alakalıdır. Yüksek risk faktörleri arasında yüksek HBV-DNA, HBeAg pozitifliği ve KHB olması yer almaktadır. Bunlarda en önemlisi HBV-DNA düzeyidir.

Bir çalışmada 82 HBV-DNA pozitif olan hastadan 31 'inde (%37.8) HBVr gelişirken; 41 HBV-DNA negatif olan hastadan ise sadece 5'inde (%10.9) reaktivasyon gelişmiştir (102). HBeAg pozitif hastalar HBeAg negatif hastalara göre HBV reaktivasyonu açısından daha risklidir (102, 103). HBsAg (+) hastalarda HBsAg(-) hastalara göre artmış 8 kat HBVr riski mevcuttur (101). 100 lenfoma hastasının dahil edildiği bir çalışmada HBsAg(+) hastaların %48'inde reaktivasyon gelişirken HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların %4'ünde reaktivasyon gelişmiştir (104).

Diğer virolojik faktörler arasında ise düşük anti-HBs titresi, HBV genotipi, HCV ve HDV gibi diğer virüslerle koenfeksiyon yer almaktadır. İyileşmiş hepatit B'si olan hastalarda immünosüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs değeri düşük olan hastalarda HBVr riski yüksektir.(99) Yapılan bir çalışmada romatolojik hastalarda düşük anti-HBs titresini HBVr açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (105).HBVr riski HBV genotipleri arasında da değişiklik göstermektedir. Genotip B ve genotip C'nin reaktivasyon riski genotip A'ya göre daha fazladır (106).

2.3.4.3. Uygulanan İmmünosüpresif Tedavi Tipine Göre HBV Reaktivasyon Riski

HBV reaktivasyonu açısından risk sınıflaması yapabilmek için uygulanan immunsüpresif tedavi ile birlikte hepatit serolojilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

American Gastroenteroloji Derneği (AGA) immünosüpresif ilaçları HBV reaktivasyon riskine göre gruplandırmıştır. Bu gruplandırmada yüksek risk grubu > %10, orta risk grubu %1-10 ve düşük risk grubu < %1 bulunmaktadır.

HBsAg (+) veya HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastalarda rituksimab ofatumumab gibi B hücrelerini tüketen ilaçlar HBVr açısından yüksek risklidir. HBsAg(+) hastalarda ise doksorobusin, epiribusin gibi antrasiklin türevleri ve 4 haftadan fazla günlük orta doz prednizolon(10-20 mg) veya yüksek doz (>20 mg) prednizolon kullanıldığında HBVr gelişme riski %10'un üzerinde yüksek riskli olup bu gruptaki hastalara AGA profilaksi önermektedir.

Hem HBsAg(+) hem de HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastalarda TNF alfa ve sitokin-integrin inhibitörleri,tirozin kinaz inhibitörleri kullanımı orta dereceli risklidir. Ayrıca

KHB'li hastalarda, 4 haftadan uzun süreli düşük doz (<10 mg) prednizolon kullanımı da orta risklidir. İyileşmiş hepatit B'si olan grupta ise antrasiklin türevleri ve 4 haftadan daha fazla orta veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı orta derecede risklidir. Bu grupta HBVr gelişme riski %1-10 arasındadır. AGA bu grup hastalarda da profilaksi önermektedir.

HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli grupta ise risk oranı <%1'dir. Hem kronik hepatit B hastalarında hem de iyileşmiş hepatit B'si olan hastalarda intraartiküler kortikosteroid, herhangi bir dozda 1 haftadan daha kısa süren oral steroid tedavisi, geleneksel immünosüpresif ilaçların (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat) kullanımı düşük risklidir. 4 haftadan daha fazla süren HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda düşük doz steroid kullanımı da HBV reaktivasyonu açısından düşük risklidir. AGA bu gruba profilaksi önermemektedir (tablo 2).

AGA immünosüpresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk gruplarını bu şekilde belirlemiştir. Bu risk grupları diğer kuruluşlarda farklı tanımlanmış olabilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) belirlediği risk gruplarında HBsAg pozitif hastalarda kök hücre ya da solid organ nakilleri sonrası verilen immünosüpresif tedaviler, kemoterapi rejimleri, anti-CD20 ilaçlar yüksek risk olarak belirtilmiştir. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda ise hematolojik hastalara uygulanan kemoterapiler ve anti-CD20 ilaçlar yüksek riskli olarak belirtilmiştir. NIH, HBVr açısından yüksek riskli hastalara profilaktik antiviral tedavi önermektedir. Yine bu derlemede anti-TNF tedavi alan, düşük doz steroid kullanan HBsAg (+) hastalar orta riskli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda solid tümörler için kemoterapi kullanımı ya da steroidlerin diğer immünosüpresif ilaçlarla kombinasyonu orta risk grubunda değerlendirilmiştir. NIH, HBVr açısından ortak riskli gruptaki hastalara profilaktik ya da preemptif tedavilerden birinin uygulanabileceğini belirtmiştir. Ayrıca HBsAg (+) hastalarda kısa süreli steroid kullanımı, HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastalarda ise anti-TNF tedavileri, düşük doz steroid kullanımı HBVr açısından düşük riskli olarak değerlendirip bu grup hastalarda antiviral profilaksi önermemiştir (78). AGA'nın ve NIH'in immünosüprese hastalardaki risk sınıflamaları tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: AGA immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması

Risk sınıfı	HBsAg (+) AntiHBc(+)	HBsAg(-) AntiHBc(+)	Tedavi
Yüksek risk	B hücre deplesyonu yapan ilaçlar(rituksimab,ofatumumab) Antrasiklin deriveleri(doksorubisin,epirubisin) Orta veya yüksek doz prednizolon >4 hafta	B hücre deplesyonu yapan ilaçlar	profilaksi
Orta risk	TNF-Alfa blokerleri Sitokin veya integrin inhibitörleri Tirozin kinaz inhibitörleri(imatinib,nilotinib) Düşük doz steroid >4 hafta	TNF-Alfa blokerleri Sitokin veya integrin inh. Tirozin kinaz inhibitörleri Orta veya yüksek doz prednizolon >4 hafta Antrasiklin deriveleri(doksorubisin,epirubisin)	Profilaksi veya pre-emptif tedavi
Düşük risk	İmmunsupresif ajanlar(metotreksat,azatiopurin) İntraartikuler steroid tedavisi 1 hafta süreli herhangi bir dozda steroid tedavisi	İmmunsupresif ajanlar(metotreksat,azatiopurin) İntraartikuler steroid tedavisi, 1 hafta süreli herhangi bir dozda steroid tedavisi,Düşük doz steroid >4 hafta	Profilaksiye gerek yok

Tablo 3: NIH immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması

	HBsAg (+)	HBsAg (-) ve anti-HBc (+)	Antiviral Tedavi
Yüksek Risk	- Kemoterapi - Anti-CD20 ve/veya Anti-CD52 ilaçlar - Kök hücre ya da solid organ transplantasyonu için immunsupresif tedaviler - Diğer immunsupresiflerle birlikte steroid kombinasyonu	- Hematolojik maligniteler için kemoterapi kullanımı - Anti-CD20 ve/veya CD52 ilaçlar	Profilaksi
Orta Risk	- Anti-TNF ajanlar - Düşük doz steroid kullanımı - Steroidsiz diğer immunsupresif ilaçlar	- Solid organ maligniteleri için kemoterapi - Transplantasyon için immunsupresif tedaviler - Diğer immunsupresiflerle birlikte steroid kombinasyonu	Profilaksi veya Preemptif tedavi
Düşük Risk	Birkaç günlüğüne düşük doz steroid kullanımı	- Anti-TNF ajanlar - Düşük doz steroid kullanımı - Steroidsiz diğer immunsupresif ilaçlar	Profilaksiye gerek yok.

2.3.4.3.1. HSK İçin Transarteriyel Kemoembolizasyon

Transarteriyel kemoembolizasyon(TAKE) HSK hastalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (107, 108). Bu girişimde kemoteröpatik ajanlar doğrudan hepatik arterin bir dalına verilmektedir. Bundan dolayı çok az bir sistemik etkiye sahip olsa da, arteriyovenöz şantlar ve peritümöral mikro dolaşım varsa sistemik semptomlara neden olabilmektedir. Bu durum konak immün sisteminin bozulmasına yol açarak HBVr gelişimine neden olabilmektedir. İntraarteriyel kemoterapide doksorubisin sık kullanılmaktadır (109). HSK hastalarında HBVr oranları %4 ile %67 arasında değişmektedir (110). HSK’li 83 HBsAg pozitif hastanın TAKE ile tedavi edildiğı bir çalışmada HBVr oranı %33.7 olarak bulunmuştur (111). 109 HBsAg(-) anti-HBc(+) TAKE uygulanan hastanın alındığı bir çalışmada ise HBVr oranı %11 olarak bulunmuştur (112).

2.3.4.3.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroid kullanımı HBV reaktivasyonu ile ilgili olup AGA kortikosteroid kullanımı ile alakalı risk gruplarını belirlemiştir. Prednizolon dozu düşük (<10 mg), orta (10 ile 20 mg) ve yüksek (>20 mg) olarak ayrılmıştır. Dört hafta veya daha uzun süre orta-yüksek doz kullanan HBsAg pozitif hastalar yüksek risk grubuna (>%10 HBV reaktivasyon riski) dahil edilmiştir. Düşük doz prednizolon kullanan HBsAg pozitif hastalar ve 4 haftadan daha uzun süre orta-yüksek doz kullanan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar orta risk grubuna (%1-10 HBV reaktivasyon riski) dahil edilmiştir. Son olarak bir hafta ve altında herhangi bir dozda oral steroid tedavisi alan HBsAg pozitif hastalar, dört haftadan daha kısa süre ile düşük doz prednizolon ile tedavi edilen HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar ve lokal steroid (intraartiküler enjeksiyon) ile tedavi edilen hastalar düşük risk grubuna dahil edilmiştir (109).

2.3.4.3.3. Sistemik Kemoterapi

HBVr, çeşitli hematolojik ve solid tümörler için kemoterapi alan hastalarda tanımlanmıştır. Sadece immünosüpresyon derecesi ile değil, aynı zamanda tedavi edilen kanser tipi ile de alakalıdır (91).

Doksorubisin, daunorobusin, epirubisin, idarabusin antrasiklinlerdendir. Bu gibi kemoterapotikler HBVr ile ilişkilidir (113). AGA'nın HBVr ile alakalı raporunda bu grup ilaçlar HBsAg(+) hastalarda yüksek risk HBsAg(-) antiHBc(+) hastalarda ise orta risk olarak kabul edilmiştir (109). Doksorubisin; lösemi, lenfoma, meme kanseri ve multipl miyelom dahil olmak üzere çok çeşitli hematolojik ve hematolojik olmayan kanserleri tedavi etmek için kullanılır. Doğrudan doksorubisine atfedilen HBVr riskini belirlemek zordur, çünkü genellikle rituksimab ve sistemik kortikosteroidler gibi diğer immünsüpresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır (114).

Hematolojik hastalığı bulunan KHB'li hastalar immünosüpresyon sırasında en yüksek HBVr gelişme riskine sahip olan hasta grubudur (109). Bu yüksek riskin nedenlerinden biri yüksek doz steroid ve/veya rituksimab kemoterapilerin kullanılmasıdır (115). Solid tümörlerde HBVr riski uygulanan immunsüpresif tedaviye göre farklılık göstermektedir (116).

Solid tümörlerde kemoterapi ilişkili HBV reaktivasyonunu içeren bir derlemede, HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riskini % 4 ila 68 arasında genellikle de % 10'dan fazla olarak bildirmiştir. İyileşmiş enfeksiyona sahip olanlar için reaktivasyon %0,3 ila %9 arasındadır (117).

Solid tümörü olan 1149 hastanın dahil edildiği bir çalışmada HBVr oranları değerlendirilmiştir. Bu hastaların doksorubisin bazlı (n = 434), oksaliptatin veya irinotekan bazlı (n = 196), karboplatin-gemsitabin (n = 245) ve kapesitabin (n = 274) kemoterapi rejimleri almıştır. 1149 hastadan 448 hastada HBV taraması yapılmıştır. HBV taraması yapılmayan 701 hastada 3 adet reaktivasyon görülmüştür. Bu üç hasta da doksorubisin alan meme kanseri hastası olup birinde fulminan hepatik yetmezlik gelişmiş, ölümle sonuçlanmıştır. Diğer iki hasta iyileşmiş ancak kanser rejimlerinde uzun gecikmeler olmuştur (118).

Bortezomib, multipl miyelomu (MM) tedavisi için onaylanmış proteazom inhibitörüdür. MM nedeniyle bortezomib verilen hastaların alındığı bir çalışmada önemli HBVr oranları saptanmıştır. 139 bortezomib kullanan MM hastasında 8 hastada HBVr gelişmiştir. Bu hastalardan 6'sı HBsAg (+) ikisi HBsAg (-) olup 29 HBsAg (+) hastanın tamamına antiviral profilaksi (LAM ya da ETV) verilmiştir. 2 hasta fulminan hepatit

nedeniyle ölmüştür (119). Bortezomib alan HBVr gelişen HBsAg (+) hasta ile alakalı bir vaka yayınlanmıştır. Bu hastada bortezomib tedavisi aldıktan 18 ay sonra HBVr gelişmiştir (120).

2.3.4.3.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ); akciğer kanseri, HSK, gastrointestinal stromal tümörler ve kronik miyeloid lösemi (KML) dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. TKİ'den dolayı HBVr ile alakalı sınırlı veri bulunmaktadır. Bu ilaçların, HBVr'yi nasıl sağladığı belirsizliğini korurken, bazı in vitro çalışmalarda, TKİ'lerin T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe edebildiğini göstermiştir (109).

İmatinib, 2001 yılında FDA tarafından KML tedavisinde endikasyon almıştır. HBVr ile alakalı birkaç vaka raporu mevcuttur. Bir vaka raporunda, 54 yaşında KHB'li hastaya imatinib başlandıktan 6 ay sonra HBVr görülmüştür. Anitiviral tedaviye rağmen hasta fulminan hepatit nedeniyle kaybedilmiştir (121).

Dasatinib, Philadelphia kromozomu pozitif KML'yi ve akut lenfoblastik lösemiye tedavi etmek için kullanılan başka bir TKİ'dir. Sitopeni veya serum transaminaz, bilirubin seviyelerinde yükselme yapabilir. 74 yaşında bir kadın hasta KML nedeniyle imatinib başlanmıştır. Plevral efüzyon geliştiğinden dolayı imatinib kesilip düşük doz dasatinibe geçilmiştir. Dasatinib'in başlamasından 3 yıl sonra karaciğer enzim artışı, HBsAg seroconversionu ve HBV DNA'da artış meydana gelerek HBVr gelişmiştir. LAM başlandıktan 2 ay sonra AST ve ALT seviyeleri normale dönmüştür (122).

Ruxolitinib, miyelofibrozisli (MF) hastalar için kullanılan güçlü bir Janus kinaz 1 ve 2 inhibitörüdür. Bir vaka raporunda 72 yaşında MF tanısı konmuş HBsAg (+) bir hasta 40mg/gün dozunda ruxolitinib tedavisi almıştır. Hastanın semptomlarında düzelme ve dalak boyutunda belirgin bir azalma olmasına rağmen tedavinin başlamasından haftalar sonra serum ALT (179 IU / ml) ve AST (136 IU / ml) artış göstermiştir. Bu yüksekliği ilaca bağlı olduğu düşünülüp ruxolitinib dozu günde iki kez 10 mg'a düşürülmüştür. Fakat doz düşürülmesine rağmen serum ALT (291 IU / ml) ve AST (185 IU / ml) seviyeleri artmaya devam eden hastanın HBV DNA (1.23×10^7 kopyalar/ml)

sonuçlanmıştır. HBVr gelişen hastaya entekavir başlandıktan sonra serum ALT ve AST seviyeleri normal seviyelere gelmiştir (123).

2.3.4.3.5. B Hücre Deplesyonu Yapan İlaçlar

Rituksimab ve ofatumumab B lenfositlerin yüzeyindeki CD20 'ye bağlanarak humoral immunitiyi bloke eden monoklonal antikorlardır (124). Rituksimab pek çok farklı hastalıkta tedavide kullanılmaktadır. Non-hodgkin lenfoma(NHL), KLL, RA, otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura ve kriyoglobulinemi ilişkili vaskülit bunlara örnektir. Rituksimab HBVr açısından yüksek riskli gruptadır. Bir çalışmada rituksimab kullanan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hematolojik kanseri olan hastalarda rituksimab kullanmayanlara göre HBVr olasılığında 5 kat artış saptanmıştır (125).

B hücre deplesyonu yapan ilaçlarda HBVr tedavi bittikten sonra belli bir dönemde de görülebilmektedir. Rituksimab kullanan NHL hastalarında, tedavi bitiminden sonra 12 ay geçse bile %25 oranında HBVr gelişebilmektedir (126).

FDA verilerine göre rituksimab ve ofatumumab kullanımına bağlı çok fazla HBVr bildirilmiştir.1997 ve 2009 yılları arasında, rituximab'ın HBVr ile ilişkili olduğu FDA veri tabanına 118 vaka bildirilmiştir (126).

Rituksimab ile HBVr HBsAg(+) hastalarında yüksek riskli olduğu gibi HBsAg(-) anti-HBc(+) hastalarda da yüksek risklidir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL)104 hastadaki HBVr incelenmiştir. Bu 104 hastanın 46'sı HBsAg(-) ve anti-HBc (+) olarak saptanmış. Bu hastalardan 21'i R-CHOP(rituksimab+CHOP) ve 25'i ise CHOP kemoterapileri ile tedavi edilmiştir. R-CHOP ile tedavi edilen hastaların 5'inde (% 25) HBVr gelişmiştir. Bu hastalardan 1'i karaciğer yetmezliğinden dolayı ölmüştür. CHOP tedavisi alan hastalar da ise hiçbirinde HBVr gelişmemiştir (127). Çin'de 2004-2008 yılları arasında rituksimab içeren kemoterapiler ile tedavi edilen HBsAg (-) anti-HBc (+) 278 DBBHL hastanın 6'sında HBVr gelişmiştir (128). Retrospektif çalışmalara göre HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda rituksimab alan hastalarda HBVr %2.7 ile %23.8 arasında değişmektedir (129).

2.3.4.3.6. Hematolojik ve solid organ nakilleri

HBVr, solid organ veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu(HSCT) yapılan hastalarda ortaya çıkabilir. Kök hücre/kemik iliği nakli uygulanan hastalar HBVr açısından en yüksek risk grubundadır ve bunları solid organ nakli yapılan hastalar izlemektedir (130). Yoğun immünosüpresif tedavi nedeni ile daha önceden var olan HBV'ye özgü immünitinin kaybı HBVr oluşmasına sebep olur (83). Nakil yapılan hastalarda, immün sistemin yeniden oluşmasında önemli gecikme olduğu için serokonversiyon riski yıllarca devam edebilir (83). Retrospektif bir çalışmada 137 HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olgu incelenmiş ve bunların %10'unda transplantasyon sonrasında ortalama 19 ay içerisinde HBVr gözlenmiştir (130). Retrospektif bir çalışma, HSCT alıcısı olan hematolojik maligniteli 413 hasta arasında HBVr insidansını incelemiştir. HBsAg (+) olan HSCT alan 5 hastanın hepsinde HBVr

gelişirken, HBsAg negatif olan HSCT alan 408 hastanın ise 11'inde HBVr gelişmiştir (131).

Solid organ nakilleri arasında renal transplantasyon yapılan HBsAg(+) hastalarda %50 ile %90 arasında reaktivasyon oranları saptanmıştır. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda ise %0.9 ile %5 arasında oranlar saptanmıştır. Pankreas,kalp,akciğer nakli içeren vaka yayınları da mevcuttur (110).

2.3.4.3.7. HIV Enfekte Hastalar

HBV ile karşılaşan kişi sayısı 2 milyar olup ve bu kişilerin 2,7 milyonu HIV ile koinfekte olduğu bildirilmiştir (47). HIV hastalarının %9'unda HBV enfeksiyonu bulunmaktadır. KHB'si olan hastalarda HIV ile ko-enfeksiyon siroz ve karaciğer dekompanseasyonuna progresyonu hızlandırmaktadır (132, 133). HIV hastalarından alınan kan örnekleri incelendiğinde anti-HBs titreleri zamanla kaybolmakta HBsAg'nin serokonversiyonu görülebilmektedir (134, 135).

2.3.4.3.8. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal ilaçlar

DMARD "Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs" kelimelerinin kısaltmasıdır. Hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar demektir. Bu ilaçlar günümüzde RA

yanında diğ er inflamatu ar hastalıklarda da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlardan en  onemlileri metotreksat, antimalaryal ilaçlar (klorokin ve hidroksiklorokin), sulfosalazin ve leflunomidir. Bu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirirler, akut faz reaktanlarında ve sitokinlerde düğüme sağlarlar. Hepsinin etki mekanizmaları farklıdır. Bu nedenle gereken hastalarda kombine olarak kullanılabilirler. Etkileri yavaş ba lar ve ilaç kesildikten sonra da bir süre daha devam eder. Hepsinin farklı ve takip gerektiren yan etkileri vardır.

Monoterapi olarak kullanıldığında düşük doz azatiyopirin veya metotreksat ile imm unos presyon sırasında HBVr sık değildir (93, 136). Uzun yıllardır klinik kullanımda olan bu ilaçların HBV reaktivasyonuna tek başına yol a tıldığını gösteren az sayıda vaka vardır. AGA rehberine göre HBVr açısından düşük riskli ilaçlar (<%1) olarak değerlendirilmektedir (109, 137).

188 HBsAg(-) anti-HBc(+) konvansiyonel DMARD tedavisi alan hastanın dahil edildiği bir çalışmada HBVr 2 hastada(%1) geli mi tir (138).

2.3.4.3.9. Hepatit C için Direkt Etkili Antiviraller

HBV-HCV ile koinfekte olmuş hastalarda HCV tedavisi için verilen tedaviler HBV'nin yeniden aktivasyonuna neden olabilmektedir. Kasım 2013'ten Temmuz 2016'ya kadar, HCV için direkt etkili antiviral tedaviler uygulanan HBV-HCV ile koinfekte edilen hastalarda 29 HBVr tespit edilmiştir. Bu vakalardan biri karaciğer nakli ile iki vaka ise   l mle sonuçlanmıştır (139). HCV enfeksiyonu için ledipasvir-sofosbuvir tedavisi alan anti-HBc pozitif 103 hastanın yakın tarihli bir çalışmasında, hiçbir hastada HBVr görülmemiştir (140). 111 ledipasvir-sofosbuvir tedavisi alan HBV-HCV koinfekte hastaların 5'inde HBV-DNA artı ı görülmüştür (141). Bu raporlara dayanarak, FDA, HCV için doğrudan etkili antivirallerle tedavi edilen hastalarda potansiyel HBVr riski hakkında bir uyarı yayınlamıştır.

2.3.4.3.10. Anti-TNF ajanlar

TNF alfa immün savunmada düzenleyici rolü olan, fakat bozulmuş ve aşırı üretiminin sistemik inflamasyona ciddi katkı yaptığı bir proinflamatu ar sitokindir. TNF-  RA, ankilozan spondilit(AS), psoriatik artrit(PsA) Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik

otoimmün hastalığın patogeneğinde kilit rol oynar. Dolayısıyla anti-TNF ajanlar bu hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılabilir (142). AGA rehberinde HBVr açısından orta riskli olarak kabul edilip antiviral profilaksi önerilmiştir (109, 143). NIH; HBsAg (+) hastaları orta risk olarak belirtip antiviral profilaksi ya da preemtif tedavi önerirken HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaları ise düşük risk olarak belirtip antiviral profilaksi önermemiştir (78). ECCO, ACR ve EASL HBsAg (+) hastalara antiviral profilaksi önerirken iyileşmiş hepatit B'si bulunan hastalara antiviral profilaksi önermemişlerdir (46, 144, 145)

2.3.4.3.11. Diğer Biyolojik ajanlar

Biyolojik tedaviler, hastalık gelişim sürecinde rol alan immün veya genetik mediyatörlerden birini özgün olarak hedef alan ilaçlardır. Bu tedavi ajanları, birçok hastalıkta inflamasyonun farklı noktalarında etkili olurlar. Abatasept, tosilizumab, tofasitinib, ustekinumab, sekukinumab gibi ilaçlar biyolojik ilaçlardır. Bunlar yanında kullanıma yeni giren veya girmek üzere olan biyolojik ajanlar da mevcuttur. Etki mekanizmaları şöyledir.

Tosilizumab: Fare kökenli olan ancak humanize edilmiş insan IL6R'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur.

Ustekinumab: IL-12 ile IL-23'ün ortak alt ünitesi olan p40'ı bağlayan bir insan monoklonal antikorudur

Sekukinumab: IL-17A'ya karşı geliştirilmiş, insan kökenli IgG1 monoklonal antikorudur.

Abatasept: Antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, T hücre yüzeyindeki CD28 ile etkileşimi önler. Böylece T hücrelerine ko-stimülatuvar uyarının gelmesini önleyerek, sonuçta T hücrenin uyarılmasını ve ardından gelişecek diğer immün yanıt basamaklarını inhibe eder (142).

Tofasitinib: Janus kinaz enzimini inhibe eder. İlk oral biyolojik ilaçtır.

Bu ajanlarla alakalı HBVr konusunda çok çalışma bulunmamaktadır. Tosilizumab kullanan 7 RA hastasında HBVr gelişmemiştir. Farklı bir çalışmada 18 hasta

tosilizumab kullanımı altında HBVr riskleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 18 hastanın 2'sinde (%11) HBVr gelişmiştir. Reaktivasyon gelişen 2 hastada hepatit gelişmemiştir ve antiviral tedavi verilmeden birkaç ay içinde HBV-DNA değerleri negatifleşmiştir (146, 147). 41 geçirilmiş hepatit B'si bulunan RA hastasının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada tosilizumab altında reaktivasyon gelişmemiştir (148).

Abatacept alan 21 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 24 aylık takip sonrasında reaktivasyon gelişmemiştir. Bu hastalardan 9'una antiviral profilaksi başlanmıştır (149). Okült hepatitler arasında abatacept altındaki ilk reaktivasyon 2013 yılında gerçekleşmiştir (150).

2.3.5.Tedavi

İmmüsupresif tedavi alan hepatit B ile karşılaşmış hastalarda antiviral tedavide 3 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar profilaktik tedavi, preemtif tedavi ve terapötik tedavilerdir. Profilaktik antiviral tedavi; immüsupresiv tedavi başlamadan önce veya HBVr gelişmeden önce antiviral tedavi başlanması iken preemtif antiviral tedavi immüsupresiv tedavi başladıktan sonra HBVr göstergeleri pozitifleştğinde sarılık veya karaciğer yetmezlik bulguları gelişmeden önce tedavi başlanmasıdır. Terapötik tedavi ise genellikle tedavi başlangıcında serolojisi taranmayan ya da hepatit takipleri düzenli yapılmayan immüsupresif tedavi alan hastalarda sarılık veya karaciğer yetmezlik bulguları saptandıktan sonra antiviral tedavinin başlanmasıdır (78, 85, 109).

HBVr tedavisinde en önemli kısım profilaktik antiviral tedavi verilecek veya preemtif yaklaşım uygulanacak olan hastaların belirlenmesidir. Profilakside son yıllarda klinisyenlerin antiviral tedavi tercihlerinde değişiklikler meydana gelmiştir. LAM, HBVr ile ilgili klinik çalışmaların çoğunda kullanılan ajandır. LAM, HBV'ye karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip, güvenli, iyi tolere edilen ve ucuz bir nükleozid analogudur. Fakat en önemli sorunu, uzun süreli kullanımdan sonra dirençli viral varyantların sıkça ortaya çıkmasıdır (4). Yüksek direnç oranı göz önüne alındığında LAM, HBVr'nin önlenmesi için artık çok tercih edilmemektedir. ETV ve TDF yüksek antiviral potansiyele ve uzun süre kullandıktan sonra bile daha düşük bir direnç oranına sahip olduklarından, birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. HBV profilaksisi

planlanan hastalara, profilaksi mümkünse immünosüpresif tedaviden 1-3 hafta önce veya en azından eş zamanlı başlanması önerilmektedir (151).

Birçok farklı ulusal ve uluslararası kılavuzlar, immünosüpresif tedavi alan bütün hastaların HBV yönünden taranmasını ve gereklilik halinde profilaktik antiviral tedavi verilmesini önermektedir. Hastanın antiviral tedaviye gereksinimi olup olmadığı ve tedavi süresi, immünosüpresif tedavinin türüne, hepatit göstergeleri (HBsAg, anti-HBc) ile HBV DNA düzeyine göre belirlenmektedir (152).

HBsAg pozitif hastalara AASLD, EASL ve APASL kılavuzları profilaktik tedavi önermektedir. APASL kılavuzu HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda reaktivasyonun sık olmadığını, bu hastaların izlenmesi ve antiviral tedavinin HBV reaktivasyonu gerçekleştiğinde verilmesini önermektedir. AASLD kılavuzu ise yüksek riskli tedavilerde profilaksi verilmesi gerektiğini önermiştir. EASL kılavuzu da HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda (rituksimab alan hastalar, kemik iliği veya kök hücre naklinde) olması halinde antiviraller ile profilaktik tedaviyi önermektedir (46, 72, 153). HBV reaktivasyonu için düşük riskli hastalara HBV reaktivasyon kanıtları ortaya çıktığında önleyici tedavi verilmelidir. HBV reaktivasyonu geliştiğinde en kısa sürede antiviral tedavi başlanmalıdır (109).

Bazı durumlarda ise immünosüpresif tedavi geciktirilebilmektedir. Yüksek bazal serum HBV DNA düzeyine sahip hastalar ($>4 \log_{10}$ kopya/ml) HBV DNA düzeyleri baskılanana dek immünosüpresif tedavinin geciktirilmesinin faydaları altta yatan tıbbi durumun ilerleme riskine göre belirlenmelidir (44).

Antiviral tedavi süresi kullanılan immünosüpresif ve altta yatan hastalığa göre değişebilmektedir. Anti-CD20 ajanlar dışında immünosüpresif tedavi bittikten sonra en az 6 ay daha antiviral tedavi devam ettirilmektedir. AGA rituksimab verilen hastalarda antiviral tedavinin 12 ay kadar daha devam etmesi gerektiğini önerirken EASL bu süreyi daha uzun tutarak 18 aya kadar antiviral profilaksinin devam etmesi gerektiğini belirtmiştir. Bunun nedeni, B hücre fonksiyonu düzelmesindeki gecikmelerdir. Rituximab ortalama 6 ile 9 ay arasında B hücrelerini baskıladığı belirtilmiştir (154). Solid organ nakli gibi immünosüpresyonun uzun vadede devam ettiği durumlarda, uzun dönem profilaksi düşünülmelidir (46, 72). 46 hematolojik hastalığı olan HBsAg (+)

hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada kemoterapi bitiminden sonraki 3 ay içinde lamivudin tedavisi kesilenlerde %33 oranında HBVr görülmüştür (155).

2.4. Tümör Nekrozis Faktör

RA, inflamatuvar barsak hastalıkları, AS ve psoriasis gibi hastalıklarda, TNF- α 'nın anormal üretimi genellikle bu hastalıkların başlatıcısıdır. TNF- α 'nın inhibe edilmesi özellikle metotreksat ve azatiyopurin gibi diğer hastalık modifiye edici ajanlarla kombine edildiğinde bu hastalıklar üzerinde önemli bir kontrol sağlamıştır (156).

2.4.1.TNF-Alfa molekülü

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α); makrofajlardan, T-lenfositlerden, Natural Killer (NK) hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan eksprese edilen, 26 kDa ağırlığında homotrimerik transmembran bir proteindir (157).

TNF- α 'nın membrana bağlı (tmTNF) ve çözünür (sTNF) olmak üzere iki farklı tipi vardır. Aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden hücre yüzeyine bağlı öncül formu olan transmembran tmTNF olarak sentezlenmektedir. Metalloproteaz özellikte bir enzim olan TNF alfa dönüştürücü enzim (TNF alpha converting enzyme -TACE) tarafından, çözünür form olan sTNF'e dönüştürülerek hücreden salınmaktadır. TNF'nin bahsedilen her iki formu da biyolojik olarak aktiftir (158).

Üç TNF monomeri bir araya gelerek trimerik TNF'yi oluşturmaktadır. Trimerik TNF; birçok farklı hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Bu molekülün glikoprotein yapıda olan iki reseptörü mevcuttur. Bunlardan birine bağlanarak aktivite göstermektedir (159). Bu reseptörler TNFR1 (p55-CD120a) ve TNFR2 (p75-CD120b) olarak adlandırılmaktadır. TNF-R1 ve TNF-R2'nin ekstrasellüler kısımları benzer olup TNF'ye benzer affinite göstermektedir. Fakat bu reseptörlerin sitoplazmik bölgeleri farklıdır. TNFR1, eritrosit dışında hemen hemen tüm hücre yüzeylerinde bulunurken, TNFR2 indüklenbilir reseptörlerden olup; endotel hücresi ve hematopoetik hücre yüzeylerinde bulunmaktadır. sTNF ve tmTNF, her iki TNF reseptörüyle de etkileşim içerisine girebilmektedir. Ancak sTNF, TNFR1'e, tmTNF ise TNFR2' ye daha çok bağlanma eğilimindedir (160, 161).

Hücre yüzeyinde bulunan TNF reseptörleri, sTNF ile bağlandığında hücre içine sinyal ulaşımı sağlanır. TNF reseptörlerinin sitoplazmik parçasıyla bir adapter protein ilişkisi içindedir. TNFR1'in sitoplazmik parçası bir death domain içermektedir. sTNF'nin reseptörüyle bağlanması sonucunda adapter protein –TNFR ilişkili death domain aracılığı ile iki farklı yolak oluşmaktadır. Birinci yolak birçok inflamatuvar genin düzenlenmesinde kritik önemi olan nükleer faktör kappa beta 1'in (NF- κ B1) aktivasyonu ile sonuçlanırken, diğer yolak aktive olursa caspase 3 ve caspase 8 aracılığı apoptozis gerçekleşir (162).

TNF-R1 yoluyla sinyal iletimi TNF- α 'nın pro-inflamatuvar etkisinden sorumlu majör mekanizmadır. TNF-R2, TNF'nin TNF-R1'e bağlanmasını artırıcı etki gösterebilir veya alternatif olarak TNF aracılığı inflamatuvar cevabı baskılamak için zıt etkili düzenleyici olarak rol alabilmektedir (163).

2.4.2. TNF-Alfa işlevi

TNF- α , hem normal hem de patolojik hücrelerin biyolojik etkilerinin oluşmasını sağlayan bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. TNF- α inflamatuvar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir. Bu sitokin, angiogenesinin oluşmasını, adhezyon moleküllerinin artışı ve lökositlerin transendotelial göçünü sağlar. TNF- α ayrıca, lenfosit aktivasyonu, süperoksit yapımında artma, fibroblast proliferasyonu, makrofaj diferansiyasyonunda artış, prostoglandinler, metalloproteinazlar, kemokinler ve diğer sitokinlerin oluşmasını da sağlamaktır (164).

TNF, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta, hücre farklılaşması ve hücre apoptozunda önemli role sahip polipeptid yapıda bir sitokindir. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α ile aktif T hücrelerinden salınan tümör nekroz faktör beta (TNF- β)'dir (165).

TNF- α , inflamatuvar kaskada lokomotif gibi çalışır ve interleukin 1 (IL-1) de dahil olmak üzere görevli inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokin artışına yol açar (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1 α) ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) güçlü bir

aktivatörüdür. TNF- α 'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (166, 167).

TNF- α 'nın birçok düzeyde başka etkileri vardır; programlı hücre ölümünde (apoptozis) önemli bir rol üstlenmekte ve inflamasyonu indüklemektedir. Tümör gelişimini ve viral replikasyonu engellemektedir (168).

TNF- α , T hücre aracılı doku hasarına neden olan inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. Günümüzde TNF- α inhibisyonu yapan ilaçlar birçok romatizmal ve otoimmün hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. TNF- α düzeyleri, RA, AS, psoriasis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini göstermektedir. (169)

2.4.3. TNF-alfa ve HBV reaktivasyonu

Biyolojik ilaçlar, hastalık gelişimi sürecinde rol alan immün veya genetik mediyatörlerden birini spesifik olarak hedef alan ilaçlardır (170). Biyolojik ilaçlar (TNF inhibitörleri, rituksimab, tosilizumab, abatacept, tofasitinib) hastalık aktivitesini etkin şekilde baskılamaktadırlar. Buna karşın hedefe yönelik moleküller oldukları için latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu, HBV ve demiyelinizan hastalıklar gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (171).

İnterferon alfa, beta, gama, TNF- α gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. TNF- α sinyalinin inhibisyonu HBV replikasyon ve reaktivasyonunda artışa yol açabilmektedir (3). Deneysel çalışmalar, TNF'nin hepatit viral replikasyonunu inhibe ettiğini ve virüsün enfekte hepatositlerden arındırılması için HBV'ye özgü T-hücre yanıtlarını uyardığını göstermiştir (172). TNF- α , HBV'ye özgü T lenfositlerin çoğalması için gereklidir (173).

Biyolojik tedavi öncesi hastaların belirli hastalıklar açısından taranması ve özellikle latent TB veya HBV açısından gerektiğinde profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir.

2.4.4. Anti-TNF İlaçlar

İnfliksımab, etanercept, golimumab, adalimumab, sertolizumab TNF antagonistlerdir. RA, AS, enflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis gibi birçok kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (172).

İmmün kaskadın başlangıcında yer alan TNF'nin anti-TNF ilaçlar tarafından bloke edilmesi sırasında çeşitli yan etkiler gözlenebilmektedir. TNF- α 'nın granülom oluşumundaki önemine dayanarak, TNF-a'nın nötralizasyonu latent enfeksiyonların reaktivasyonuna neden olmuştur, en önemlisi Mycobacterium tuberculosis'tir. Bağışıklık sistemi baskılandığında tekrar aktive olan, eradikasyonu ortadan kaldıran ve gizli bir duruma girebilen başka bir bulaşıcı ajan HBV'dir (156).

Bu yan etkiler içerisinde en sık gözlenenler (174).

1. Enfeksiyonlar
2. Malignite
3. Demyelinizan hastalıklar
4. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme
5. İnfüzyon/enjeksiyon reaksiyonları, hipersensitivite
6. Hepatotoksisite

2.4.4.1 Etanercept: Etanercept, 1999'da RA tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır (142). Rekombinant TNF- α reseptör (TNFR) füzyon proteinidir ve insan IgG1'in Fc parçasına bağlı insan TNFR2'nin iki ekstrasellüler parçasından oluşmaktadır. İnflamatuvar hücrelerdeki reseptörlerini kompetitif olarak yüksek affiniteyle inhibe eden 150 kD moleküler ağırlığa sahip olan dimerik anti-TNF'dir. Monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler sadece TNF- α 'yı inhibe ederken, etanercept ek olarak TNF- β 'yı da inhibe etmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde etkisizdir. Haftada 1-2 kez subkutan olarak uygulanır. Haftada iki kez 25 mg dozunda veya bir kez 50 mg subkutan hazır enjeksiyon tarzında uygulanır. Yaklaşık 50 saat

sonra pik konsantrasyon değerine ulaşır. İmmünglobülin yapısından dolayı yarılanma ömrü 3 ile 4.8 gün arasındadır (175).

2.4.4.2.İnfliksimab: İnfliksimab, FDA tarafından ilk onay verilen anti-TNF'dir (89). Crohn hastalığında 1998 yılında RA'da ise 1999 yılında onay almıştır(156). İnsan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren(%25 fare aminoasiti, %75 insan aminoasiti içermekte, kimerik yapıda ortalama molekül ağırlığı 149.100 dalton olan bir monoklonal antikordur (156). Hem soluble hem de hücre-bağlı TNF- α reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanabilir. Böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. 4-6 hafta aralıklarla intravenöz (İV) olarak uygulanır. İV infüzyonu takiben yarılanma ömrü 10 gün civarındadır. 12 hafta sonrasında kanda saptanamayacak kadar düşük konsantrasyondadır (176). Halen İV uygulanan tek anti-TNF'dir (156).

İdeal bir anti-TNF ilacın, kan ve dokuda TNF'yi nötralize ederken konakçı defansını etkileyecek düzeyde TNF blokajı yapmaması gerekir. Etanercept ve adalimumab tedavilerinde uygulanan subkutan dozlarla birlikte ilaç düzeyleri kısmen sabit düzeylerde tutulabilirken iv uygulanan infliksimabda bu durum farklılık göstermektedir. İnfliksimab uygulamasını takiben kan düzeyi etanercept veya adalimumabın kan düzeyine göre 13-40 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır (177).

2.4.4.3. Adalimumab: 2002 yılında RA tedavisi için FDA tarafından onay almıştır (156). Adalimumab insan sabit ve değişken bölgelerini içeren 148 kD ağırlığında monoklonal anti-TNF antikorudur. Hem membrana bağlı hem de çözünebilir TNF- α 'yı bağlar. Tamamiyle insandan izole edilen IgG1 monoklonal antikorudur. Protein yapısı 214 aminoasitten(aa) oluşan hafif zincir ve 451 aa'dan oluşan ağır zincirden meydana gelmektedir. İki haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır (178).

2.4.4.4. Sertolizumab: Sertolizumab pegol, humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Bu molekülü, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır.2 haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır (142). 2008 yılında crohn tedavisi için FDA tarafından onay verilmiştir (156).

2.4.4.5. Golimumab: FDA tarafından onaylanan son anti-TNF golimumabdır. 2009 yılında RA, PSA, AS hastalıkları için onay verilmiştir (156). Golimumab hem soluble hem de transmembran TNF- α reseptörlerine bağlanabilen tamamen insan aminoasiti içeren monoklonal antikordur. Ayda bir kez subkutan olarak enjekte edilir. Ortalama yarılanma ömrü 2 hafta kadardır (179). Kullanım şekli 4 hafta arayla 50 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir (180).



3. METOD VE YÖNTEM

“Anti-TNF kullanan HBsAg(-) Anti-HBc (+) hastalarda hepatit B yönetimin değerlendirilmesi” konulu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar tarihi: 09.02.2018 ve karar no: 2018/76).

3.1. Çalışma planı

Çalışmaya 2007-2017 yılları arasında Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğinde, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde ve Dermatoloji polikliniğinde çeşitli hastalıklardan dolayı anti-TNF raporu bulunan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

1 Ocak 2007- 31 Aralık 2017 yılları arasında Erciyes Üniversitesi’nde çıkarılan Anti-TNF raporu bulunan 18 yaşından büyük 2084 hastanın laboratuvar sonuçları Erciyes Üniversitesi elektronik tıbbi kayıtlarından tarandı. Bu hastalardan 128’inin HBV açısından serolojik durumu bilinmiyordu. 214 hastanın ise HBsAg (-) olup anti-HBc’si taranmamıştı. Kalan 1742 hasta şu gruplardan oluşmaktaydı.

-HBsAg(+) olan 34 hasta

-AntiHCV(+) olan 13 hasta

-HBsAg(-) ve anti-HBc(-) olan 1317 hasta

-HBsAg(-) antiHBc(+) olan 378 hasta

İyileşmiş hepatit B'li (HBsAg negatif anti-HBc pozitif) 378 hastanın Erciyes Üniversitesi'nde hastane bilgi sisteminde bulunan demografik bilgileri ve laboratuvar sonuçları 2019 Nisan–Mayıs aylarında retrospektif olarak araştırıldı. Bu hastaların aşağıdaki bilgileri not edildi.

1-)Yaş ve Cinsiyet

2-)Anti-TNF rapor çıkarılan bölüm

3-)Anti-TNF kullanım endikasyonu

4-)Kullanılan Anti-TNF

5-)Anti-TNF rapor başlangıç-bitiş tarihleri ve kullanım süreleri

6-)Anti-TNF ile eş zamanlı kullanılan immunsupresif ilaçlar

7-) Anti-TNF tedavi başlangıcında bakılan hepatit serolojileri ve taranma oranları

8-)Hepatit B için antiviral profilaksi alma durumu ve antiviral profilaksinin başlanma zamanı

9-)Kullanılan antiviral ilaç ve süresi

10-)Anti-TNF tedavi bitiş serolojileri veya tedavi devam ediyorsa kayıtlardaki son serolojisi

11-)Anti-TNF tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değerleri ve taranma oranları

12-)Anti-TNF tedavi bitimindeki HBV-DNA değerleri veya anti-TNF tedavi devam ediyorsa kayıtlardaki son HBV-DNA değeri

13-)Anti-TNF tedavi başlangıcında ya da bitiminde HBV-DNA'sı değerlendirilmeyen grupta en yakın HBV-DNA taranma zamanı

14-)Hastaların karaciğer fonksiyon testleri (AST-ALT-ALP-GGT-Total bilirubin-Direkt Bilirubin-Total protein-Albumin)

Elektronik tıbbi kayıtlardan taranarak bulunan 378 HBsAg (-) Anti-HBc (+) hastadan 59 hasta verileri eksik olduğundan dolayı çalışmadan dışlandı. Toplamda 319 HBsAg(-) anti-HBc(+) hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların primer hastalıkları sosyal güvenlik kurumu medulaya kayıtlı ilaç ve tedavi raporlarında belirtilen İCD(international classification of diseases) kodları ve tanılarına göre belirlendi. Kullanılan Anti-TNF ilaçlar yine medula raporlarına bakılarak not edildi. Hastaların anti-TNF kullanım süreleri rapor başlangıç ve bitiş tarihlerine göre belirlendi.

Hastaların medula sisteminde bulunan çeşitli hastalıklar nedeniyle çıkarılan tüm raporları tarandı. Bu raporlarda bulunan diğer immunsupresif ilaçlar kontrol edildi. Eş zamanlı immunsupresif kullanımında 3 farklı ilaç grubu tanımlandı. Bunlardan ilki DMARD grubu ilaçlar olarak metotreksat, leflunomid ve sülfasalazin kullanımı değerlendirildi. Azatiopurin ise DMARD grubuna dahil edilmeyip ayrı bir grup olarak belirlendi. 3.grubumuz ise kortikosteroidlerdir. Ek immunsupresif ilaçların bulunduğu raporların başlangıç bitiş tarihleri belirlenip bu dönemde anti-TNF kullanma durumları not edilerek eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanıp kullanmadığına karar verildi.

Hastaların medula sisteminden bulunan anti-TNF başlangıç zamanları not edildi. Anti-TNF tedavi başlangıcıyla eş zamanlı veya anti-TNF tedavi başlangıcından 6 ay öncesine kadar herhangi bir zamanda taranan serolojiler başlangıç serolojisi olarak kabul edildi.

Hastaların antiviral profilaksi alma durumları medula raporlarından kontrol edildi. Hangi antiviral veya antiviraller kullanıldığı, preemptif tedavi uygulanan hastalar not edildi. Antiviral profilaksi kullanım süreleri medula sisteminde antiviral tedavi raporlarının başlangıç ve bitiş sürelerine bakılarak belirlendi.

Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavi bitiş serolojileri not edildi. Anti-TNF kullandığı süre boyunca takiplerinde taranan tüm seroloji değerlerine ve HBV-DNA değerlerine bakıldı. Burada özellikle HBVr gelişimi açısından HBsAg serokonversiyonu ve HBV-DNA saptanabilirliğine dikkat edildi. Anti-TNF tedavi bitiminden sonraki 12 ay içindeki hepatit serolojileri bitiş serolojisi olarak kabul edildi. 12 ay içinde birden fazla serolojisi varsa tedavi bitimine en uzak seroloji bitiş serolojisi olarak kabul edildi. Anti-TNF tedavi devam eden grupta ise sistemdeki son 3 ayda tetkik edilen hepatit serolojisi sonucu bitiş serolojisi olarak kabul edildi.

Hastaların hepatit serolojilerinden HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG sonuçları not edildi. Bu testler Erciyes Üniversitesi Seroloji Laboratuvarında çalışılmış olup hepatit göstergeleri üçüncü kuşak enzim “immünassay” (EIA) yöntemiyle (HBsAg,anti-HBc, antiHBs,; Cobas; Roche, USA) ile değerlendirildi. Anti-HBs>10 değerleri pozitif kabul edilirken, anti-HBs<10 değerleri ise negatif olarak kabul edildi.

Hastaların sistemde bulunan tüm HBV-DNA’ları gözden geçirildi ve başlangıç-bitiş HBV-DNA değerleri not edildi. Ayrıca HBV-DNA’nın anti-TNF tedavinin başlangıcında ve takiplerinde taranma durumlarına bakıldı. Başlangıç HBV-DNA değeri; anti-TNF tedavinin başlangıcından 1 ay öncesine kadar herhangi bir zamanda bakılan değer olarak kabul edildi. Hastaların 2017 yılı öncesi HBV DNA seviyeleri Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi (Abbott Real Time HBV; Abbott Laboratories, Germany) ile ölçüldü. Hastalarımızın 2017 yılı ve sonrasında HBV-DNA seviyeleri ise yine Mikrobiyoloji Anabilim dalında PZR yöntemi (Cobas Ampliprep TaqMan 48 –Roche) ile ölçüldü. HBV-DNA saptama aralığı 20 ile 1.7×10^8 arası idi. HBV-DNA <20 IU/mL değerleri negatif olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların Anti-TNF başlangıcındaki-bitişindeki veya anti-TNF tedavi devam ediyorsa sistemdeki en son KCFT (karaciğer fonksiyon testleri) değerlerine bakıldı. Ayrıca hastaların pik AST-ALT değerlerine bakıldı. Karaciğer fonksiyon testleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser ve Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı’nda hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitler ile spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

3.2. Hepatit B reaktivasyon tanımı

HBV reaktivasyonu aşağıdakilerden herhangi birinin olması şeklinde tanımlandı.

1-)HBsAg serokonversiyonu

2-)HBV-DNA başlangıçta negatif olanlarda pozitifleşmesi

3-) Başlangıç HBV-DNA’sı bilinmeyenlerde HBV-DNA değerinin 100 IU/ml’den fazla olması

HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit ise ALT'nin bazal değerlerin 3 kat üzerine çıkması şeklinde tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde “IBM SPSS 22.0 for Windows” programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiş, Normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik ölçüm düzeyindeki iki bağımsız değişkenin birbiri ile ilişkileri Ki-kare ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. Anti-HBs titrelerinin başlangıç ve bitiş değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2007-2017 yılları arasında Erciyes Üniversitesi'nde anti-TNF kullanan hastalardan HBsAg negatif anti-HBc pozitif hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalardan ise 59 hasta HBVr tanısı için gerekli verilerin eksik olması nedeniyle çalışmadan dışlandı.

Toplam 319 HBsAg (-) anti-HBc (+) hastada hepatit B yönetimi retrospektif olarak araştırıldı. Yaş ortalaması $53,73 \pm 10,40$ olup 190'u (%59.6) kadın 129'u (%40.4) erkek hastaydı. Kadınların yaş ortalaması $55,47 \pm 10,12$ iken erkeklerin yaş ortalaması $51,16 \pm 10,30$ olarak saptandı. Çalışmadaki hastalara Anti-TNF tedavisine başlanan bölümler %44.2 fizik tedavi ve rehabilitasyon, %39.5 dahiliye romatoloji, %12.2 dermatoloji ve %4.1 gastroenteroloji olarak bulundu. Primer hastalıkları ise %40.4'u ankilozan spondilit, %39.8'i romatoid artrit, %10'u psoriasis, %4.4'ü inflamatuvar barsak hastalığıydı. Hastaların %5.3'u ise diğer hastalıklara sahipti. Çalışmadaki hastaların %83.7'si FTR ve romatoloji bölümlerinde takip edilirken çalışmadaki hastaların %80.2'sini RA ve AS hastaları oluşturuyordu. En fazla kullanılan anti-TNF'ler adalimumab ve etanerseptti. Adalimumab kullanan hasta sayısı 161 hasta (%50.5), etanersept kullanan hasta sayısı 128 hasta (%40.1), golimumab kullanan hasta sayısı 67 hasta (%21), infliximab kullanan hasta sayısı 92 hasta (%28.8) ve sertolizumab kullanan hasta sayısı 41 hasta (%12.9) olarak bulundu. Birden fazla anti-TNF ilaç kullanan hasta sayısı ise 126 (%39.5) olarak bulundu. Anti-TNF kullanım süresi total 12955 ay olup 1079 hasta yılı olarak saptandı. Ortalama anti-TNF kullanım süresi $40,61 \pm 26,73$ aydır. Hastaların %46.4 'ü (148 hasta) anti-TNF tedavilerle eş zamanlı immunsupresif ilaçlar

kullanılmaktaydı. Tüm hastaların %43,8'i (140 hasta) DMARD kullanırken %25'i (80 hasta) steroid % 2.5'u (8 hasta) azatiopürin kullanılmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastalardan %2.8'i (9 hasta) primer hastalığı nedeniyle bir dönem rituksimab tedavisi almışken, %19.7'si ise antiTNF dışı diğer biyolojik ajanlar almıştı.

Anti-TNF tedavi başlangıcında 265 hastanın (%83.1) hepatit serolojisi tarandığı gözlenmiştir. Serolojisi taranmayan hasta sayısı 54 olarak saptandı. Bu 54 hastadan 34'ünün anti-TNF tedavi başlangıcından önce hastane bilgi sisteminde tıbbi kayıtlarda hepatit serolojisi bulunamadı. 20 hastanın ise antiTNF tedavi başlangıcından önce tıbbi kayıtlarda hepatit serolojisi mevcuttu. Bu serolojilerin tetkik edilme tarihi anti-TNF tedavinin başlandığı zamana ortalama $17,2 \pm 8,13$ ay uzaklıktaydı. Hastane bilgi sisteminde tıbbi kayıtlarda Anti-TNF tedavi başlangıcından önce hepatit serolojisi olmayan 34 hastanın ise anti-TNF tedavi başladıktan ortalama $26,19 \pm 28,28$ ay sonra hepatit serolojileri tetkik edilmişti. Bölümlere göre hepatit seroloji tarama oranları ise dermatolojide %92, fizik tedavi ve rehabilitasyonda %84, romatolojide %80, gastroenterolojide tarama oranı %69 olarak bulundu.

Anti-TNF tedavi başlangıcında hepatit serolojisi taranan 265 hastanın 155'inde(%58.5) anti-HBc IgG taranmıştı. Anti-TNF tedavi bitiminde ya da anti-TNF tedavisi devam eden hastaların son serolojilerinde ise anti-HBc IgG 257 hastada (%80.6) taranmıştır. HBVr gelişen grupta ise anti-TNF tedavi başlangıcında serolojisi taranan 7 hastanın 4'ünde anti-HBc tetkik edilmişti.

Çalışmaya alınan 319 hastanın 92'sinde (%28.8) anti-TNF tedavi başlangıcında HBV-DNA tetkik edilmişti. HBV-DNA taranmayan grupta anti-TNF tedavi başlangıcından ortalama $26,13 \pm 19,06$ ay sonra HBV-DNA tetkik edildiği saptandı. Anti-TNF tedavi bitiminde ya da anti-TNF tedavi devam eden hastaların son kontrolünde HBV-DNA tarama oranları %62.4 (199 hasta) olarak bulundu. Bu 319 hastada anti-TNF tedavileri boyunca hiç HBV-DNA tetkik edilmeyen hasta sayısı 34 olarak saptandı. HBV-DNA tetkik edilmeyen 34 hastanın bölümlere göre oranı FTR'de %9,2 (13/141), romatolojide %7.9 (10/126), dermatolojide %10.2 (4/39) ve gastroenterolojide %53,8 (7/13) olarak bulundu.

Anti-TNF tedavi başlangıcında hepatit serolojisi taranan 265 hastanın %98,1'inde (260 hasta) anti-TNF başlangıç serolojilerinde anti-HBs tetkik edilmişti. Sadece 5 hastada Anti-HBs değerlendirilmemişti. Serolojisi taranan 265 hastanın %89.8'i anti-HBs pozitifken %8.3'u anti-HBs negatifti. HBVr gelişen anti-TNF tedavi başlangıcında serolojisi taranan 7 hastanın hepsinde anti-TNF başlangıç serolojilerinde anti-HBs tetkik edilmişti. Bu hastalardan 5 tanesi anti-HBs pozitif iken 2 tanesi negatifti.

Anti-TNF tedavi bitiminde ya da anti-TNF tedavi devam eden hastaların son kontrollerinde taranan hepatit serolojilerinde anti-HBs tetkik edilme oranı %97.8 (312 hasta) olarak bulunmuştur. 289'u(%90,6) anti-HBs pozitif iken 23 hasta(%7.2) anti-HBs negatifti.

Anti-TNF tedavisi biten hastaların ortalama $8,97 \pm 6,54$ ay sonrasına kadarki olan takiplerine bakılarak HBVr durumu incelenmiş olup 319 HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastadan 8 tanesinde (%2.5) HBVr geliştiği saptandı. Bu hastaların 6'sında HBsAg pozitifleşmesi olmadan sadece HBV-DNA artışı ile HBVr konmuşken, 2'sinde HBV-DNA artışı olmadan sadece HBsAg serokonversiyonu gelişmesi ile HBVr tanısı kondu. Hastaların ayrıntılı özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir. 8 hastadan 5'i eş zamanlı ek immunsupresif ilaç kullanmaktaydı. 3 hasta RA, 3 hasta AS, 1 hasta ÜK, 1 hasta ise PsA idi. Ortalama anti-TNF kullanım süresi $55,63 \pm 19,15$ aydı. Anti-TNF tedavi başlangıcından ortalama $18,25 \pm 9,95$ ay sonra HBVr geliştiği saptandı (min/maks süre:7/40). HBVr anındaki ortalama AST değerleri $24,71 \pm 19,83$ (u/L) iken ortalama ALT değerleri $28,00 \pm 26,33$ (u/L) olarak bulunmuştur. (min/maks AST:14/69 min/maks ALT:12/87). HBVr anındaki anti-HBs titreleri ise $391,11 \pm 459,77$ (min/maks antiHBs:0/1000) olarak saptandı. 3 hasta infliksimab,2 hasta adalimumab,2 hasta golimumab,1 hasta ise sertolizumab kullanırken HBVr gelişmiştir. Çalışmamızda etanerserp kullanımı altında HBVr gelişen hastamız olmamıştır. HBVr gelişmeden önce sadece 1 hasta profilaktik antiviral tedavi alıyordu. Bu hastada HBVr geliştiğinde lamivudin tedavisi kesilmiş ve entekavir tedavisi başlanmıştır (hasta 8). HBVr gelişen 3 hastaya preemptif tedavi başlandığı gözlenmiştir. (hasta 4,6 ve 7). Bir hastada HBV-DNA değeri 475 geldikten 1 ay sonra lamivudin reçetesi yazılmış ve bu esnada gönderilen HBV-DNA değeri negatif olarak bulunmuştur. Bu hastada HBV-DNA değeri antiviral tedavi başlanmadan önce negatif saptanmıştır (hasta 5). Ayrıca 1. 2. ve

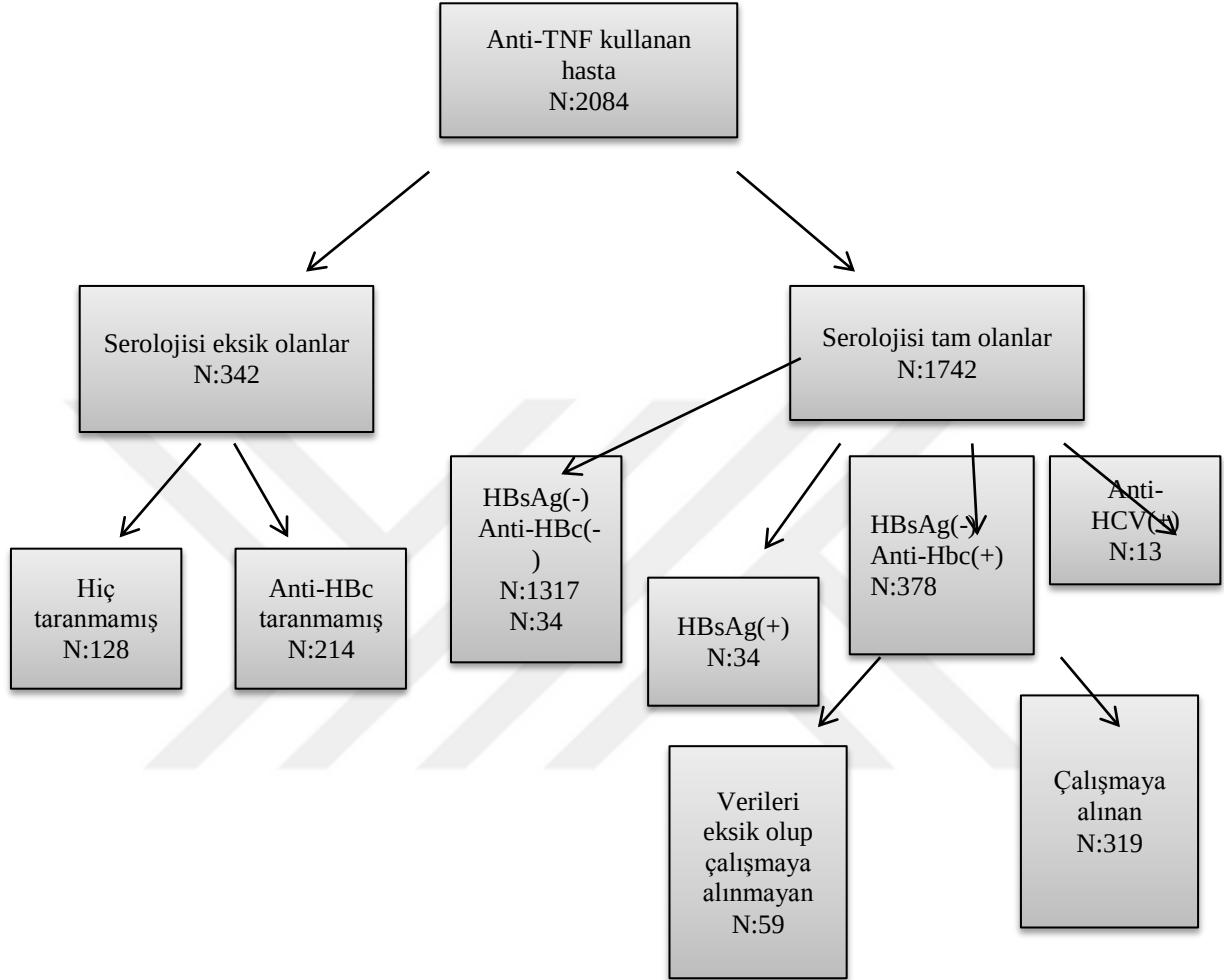
3. hastalarda ise HBVr geliştikten sonra preemptif antiviral tedavi başlanmamış olup HBV-DNA değerleri sırayla 3 ay,15 gün, 2 ay sonra negatifleşmiştir. Hepatit B reaktivasyonu gelişen hiçbir hastada anti-TNF tedavi kesilmediği gözlenmiştir. HBVr vakalarının hiçbirinde anti-TNF tedavi bitiminden sonra reaktivasyon gelişmemiştir. Bu hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu ilişkili hepatit, akut karaciğer yetmezliği ya da ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişmemiştir.

2 hastada(%0.6) ise HBVr gelişmeden HBV-DNA saptanabilir düzeylerde değer saptanmıştır.Tablo 9’da detaylı özellikleri gösterilmiştir. Bu hastaların bazal HBV-DNA değerleri bilinmediğinden ve HBV-DNA değerleri 100 IU/mL’den fazla olmadığından dolayı HBVr olarak kabul edilmemiştir. Hastalardan birinde HBV-DNA değeri 40 IU/mL, diğer hastada HBV-DNA değeri 92 IU/mL olarak saptanmıştır. İki hasta da adalimumab kullanımı altında HBV-DNA değerleri saptanabilir düzeylerde bulunmuştur. Bu 2 hastanın karaciğer enzimlerinde yükseklik olmamış ve herhangi bir antiviral tedavi almadan HBV-DNA değerleri negatif hale gelmiştir. İki hastanın da anti-TNF tedavisi kesilmediği gözlenmiştir. İlk hastanın HBV-DNA değeri 4 ay sonra negatifleşmiştir. Diğer hastada ise takibinde ilk kez 11 ay sonra tetkik edilen HBV-DNA değeri negatif gelmiştir.

Anti-TNF tedavi alan 88 hastaya (%27.5) antiviral profilaksi başlanmış olup bu hastalardan sadece 11’ine anti-TNF tedavi ile eş zamanlı antiviral tedavi başlanmıştır. Diğer 77 hastaya ise antiviral tedavi ortalama $38,1 \pm 25,2$ ay sonra başlanmıştır. En fazla kullanılan antiviral entekavir olup, kullanan hasta sayısı 35(%10,9) olarak bulundu. Lamivudin 30 hastada tenofovir ise 25 hastada kullanıldığı saptandı. 2 hasta ise birden fazla antiviral tedavi aldı. Ortalama antiviral tedavi kullanım süresi $15,7 \pm 11,4$ ay olarak bulundu.

HBVr gelişen 8 hastanın reaktivasyon geliştiği anda tetkik edilen anti-HBs titreleri 4 hastada >100 IU/mL iken 4 hastada ise <100 IU/mL saptandı. Bu 8 hastanın 2 tanesinde ise anti-HBs titresi reaktivasyon anından negatifti. Başlangıç anti-HBs titreleri negatif olan 22 hastada 2 HBVr gelişirken(%9,1), pozitif olan 238 hastada 5 HBVr saptandı (%2.1). Her iki grup arasında anti-HBs durumu açısından karşılaştırmasında p değeri 0,053 olarak bulundu

Anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama anti-HBs titreleri $435,6 \pm 383,3$ iken anti-TNF tedavi bitiminde bu oran $406,2 \pm 384$ olarak bulunmuştur. Anti-HBs'deki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.001$).



Şekil 4: Anti-TNF raporu bulunan 2084 hastanın hepatit serolojik durumu

Tablo 4. Hastaların demografik verileri

N:319		N	%	Ort±Ss
Cinsiyet(Kadın)		190	59,6	
Cinsiyet (erkek)		129	40,4	
Yaş				53,73±10,40
Yaş(kadın)				55,47±10,12
Yaş(erkek)				51,16±10,30
Bölüm	Gastroenteroloji	13	4,1	
	Romatoloji	126	39,5	
	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	141	44,2	
	Dermatoloji	39	12,2	
Primer Hastalık	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	14	4,4	
	Romatoid artrit	127	39,8	
	Ankilozan spondilit	129	40,4	
	Psoriasis	32	10,0	
	Diğer	17	5,3	
Anti-TNF	Adalimumab	161	50,5	
	Etanersept	128	40,1	
	Golimumab	67	21,0	
	İnfliksimab	92	28,8	
	Sertolizumab	41	12,9	
	Birden fazla anti-TNF ilaç kullanımı	126	39,5	
Anti-TNF tedavi süre(ay)				40,61±26,73
Eş zamanlı olmayan diğer immunsupresif	rituksimab	9	2,8	
	Diğer biyolojik ajanlar	63	19,7	
Eş zamanlı immunsupresif kullanımı		148	46,4	
Eş zamanlı kullanılan immunsupresifler	DMARD	140	43,8	
	Steroid	80	25,1	
	Azatiopürin	8	2,5	

Tablo 5. Hastalar ve antiviral profilaksi durumları

N:319		N	%	Ort ±Ss
Antiviral profilaksi kullanımı		88	27,6	
Antiviral profilaktik tedavi	Tenofovir	25	7,8	
	Entekavir	35	10,9	
	Lamivudin	30	9,4	
Antiviral tedavi anti-TNF tedaviye göre ne zaman başladı	Eş zamanlı	11	3,4	
	Daha sonra	77	24,1	
Anti-TNF tedavi başlangıcı ile antiviral tedavi arası süre(ay)				38,1±25,2
Anti viral tedavi kullanım süresi(ay)				15,7±11,4

Tablo 6: Hastaların hepatit seroloji durumları

		N	%	Ort+Ss
Anti-TNF tedavi başlangıcında hepatit seroloji durumu(N:319)	Hepatit seroloji taranmış	265	83,1	
	Hepatit seroloji taranmamış	54	16,9	
AntiHBc tarama durumu (başlangıç)(N:265)	Taranmış	155	58,5	
	Taranmamış	110	41,5	
AntiHBc tarama durumu (bitiş)(N:319)	Taranmış	257	80,6	
	Taranmamış	62	19,4	
Anti-HBs durumu(başlangıç) (N:260)	Negatif	22	8,5	
	Pozitif	238	91,5	
HBV-DNA tarama durumu (başlangıç) (N:319)	Taranmış	92	28,8	
	Taranmamış	227	71,2	
HBV-DNA tarama durumu (bitiş) (N:319)	Taranmış	199	62,4	
	Taranmamış	120	37,6	
HBV-DNA bakılma zamanı başlangıç(ay)				26,13±19,06
HBV-DNA bakılma zamanı bitiş(ay)				9,31±7,52
Anti-HBs titre(başlangıç)				435,6±383,3
Anti-HBs titre(bitiş)				406,2±384

Tablo 7. Hepatit B reaktivasyonu olan grup ile olmayan grup arasındaki kategorik değişkenlerin ilişkisi

		HBV reaktivasyon							
		Hayır		Evet		Toplam			
		N	%	N	%	N	%	χ ²	p
Cinsiyet	Kadın	187	60,1	3	37,5	190	59,6	1,658	0,198
	Erkek	124	39,9	5	62,5	129	40,4		
Bölüm	Gastroenteroloji	12	3,9	1	12,5	13	4,1	3,491	0,322
	Dahiliye romatoloji	124	39,9	2	25,0	126	39,5		
	Fizik tedavi ve rehabilitasyon	136	43,7	5	62,5	141	44,2		
	Dermatoloji	39	12,5	0	0,0	39	12,2		
Primer Hastalık	İnflamatuvar barsak hastalıkları	13	4,2	1	12,5	14	4,4	2,874	0,579
	Romatoid artrit	124	39,9	3	37,5	127	39,8		
	Ankilozan spondilit	126	40,5	3	37,5	129	40,4		
	Psoriasis	32	10,3	0	0,0	32	10,0		
	Diğer	16	5,1	1	12,5	17	5,3		
Adalimumab	Evet	159	51,1	2	25,0	161	50,5	2,130	0,144
	Hayır	152	48,9	6	75,0	158	49,5		
Etanercept	Evet	127	40,8	1	12,5	128	40,1	2,607	0,106
	Hayır	184	59,2	7	87,5	191	59,9		
Golimumab	Evet	64	20,6	3	37,5	67	21,0	1,349	0,246
	Hayır	247	79,4	5	62,5	252	79,0		
İnfliksimab	Evet	88	28,3	4	50,0	92	28,8	1,790	0,181
	Hayır	223	71,7	4	50,0	227	71,2		
Sertolizumab	Evet	39	12,5	2	25,0	41	12,9	1,081	0,298
	Hayır	272	87,5	6	75,0	278	87,1		
Birden fazla anti-TNF kullanımı	Evet	123	39,5	3	37,5	126	39,5	0,014	0,907
	Hayır	188	60,5	5	62,5	193	60,5		
Diğer Biyolojik Ajanlar	Evet	62	19,9	1	12,5	63	19,7	0,272	0,602
	Hayır	249	80,1	7	87,5	256	80,3		
Rituksimab	Evet	9	2,9	0	0,0	9	2,8	0,238	0,625
	Hayır	302	97,1	8	100,0	310	97,2		
Eş zamanlı immunsupresif	Evet	143	46,0	5	62,5	148	46,4	0,856	0,355
	Hayır	168	54,0	3	37,5	171	53,6		
DMARD (n=148)	Evet	135	94,4	5	100,0	140	94,6	0,296	0,587
	Hayır	8	5,6	0	0,0	8	5,4		
Steroid (n=148)	Evet	78	54,5	2	40,0	80	54,1	0,412	0,521
	Hayır	65	45,5	3	60,0	68	45,9		
Azatiopurin (n=148)	Evet	7	4,9	1	20,0	8	5,4	2,156	0,142
	Hayır	136	95,1	4	80,0	140	94,6		
Anti-TNF tedavi başlangıcında seroloji taranma durumu	Evet	258	83,0	7	87,5	265	83,1	0,114	0,735
	Hayır	53	17,0	1	12,5	54	16,9		
Antiviral profilaksi	Evet	87	28,0	1	12,5	88	27,6	0,935	0,334
	Hayır	224	72,0	7	87,5	231	72,4		
Tenofovir (n=88)	Evet	25	28,7	0	0,0	25	28,4	0,401	0,526
	Hayır	62	71,3	1	100,0	63	71,6		
Entekavir (n=88)	Evet	35	40,2	0	0,0	35	39,8	0,668	0,414
	Hayır	52	59,8	1	100,0	53	60,2		
Lamivudin (n=88)	Evet	29	33,3	1	100,0	30	34,1	1,956	0,162
	Hayır	58	66,7	0	0,0	58	65,9		
Antiviral tedavi anti-TNF tedaviye göre ne zaman başladı (n=88)	Eş zamanlı	11	12,6	0	0,0	11	12,5	0,144	0,704
	Tedavi başlangıcından sonra	76	87,4	1	100,0	77	87,5		

Anti-TNF tedavi başlangıcında Anti-HBs durumu (n=260)	Negatif Pozitif	20 7,9 233 92,1	2 28,6 5 71,4	22 8,5 238 91,5	3,756 0,053
Anti-TNF tedavi başlangıcında Anti-HBc taranma durumu (n=265)	Evet Hayır	151 58,5 107 41,5	4 57,1 3 42,9	155 58,5 110 41,5	0,005 0,942
Anti-TNF tedavi başlangıcında HBV-DNA durumu	Negatif Pozitif Taranmamış	88 28,3 1 0,3 222 71,4	3 37,5 0 0,0 5 62,5	91 28,5 1 0,3 227 71,2	0,344 0,842
Anti-TNF tedavi sonunda Anti-HBc taranma durumu	Evet Hayır	251 80,7 60 19,3	6 75,0 2 25,0	257 80,6 62 19,4	0,162 0,687
Anti-TNF tedavi sonunda HBV-DNA taranma durumu	Evet Hayır	193 62,1 118 37,9	6 75,0 2 25,0	199 62,4 120 37,6	0,557 0,456

P değeri Kesin Ki kare (Exact Chi square) testinden elde edilmiştir.

Hepatit B reaktivasyonu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların karşılaştırıldığı bu tabloda değişkenlerle grup değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$)

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde HBVr olan grupta 8 hastanın 5'i erkek (%62.5) 3'ü (%37.5) kadın; HBVr olmayan grupta ise hastaların %39.9'u erkek, %60.1'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,198$)

HBVr gelişen 8 hastanın 5'i fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğinde takip edilmekteydi. Dahiliye romatoloji bölümünde 2 hastada HBVr gelişirken, gastroenteroloji polikliniğinde 1 hastada HBVr gelişmiştir. Dermatoloji bölümünde ise HBVr yaşanmamıştır. HBVr gelişen 8 hastanın 3'ü (%37.5) RA, 3'ü AS (%37.5), 1'i inflamatuvar barsak hastalıkları (%12.5) ve 1 hasta ise diğer hastalıklar grubunda bulunmakta ve hastalığı psoriatik artrit (%12.5) 'di. Bölümler ve primer hastalıklar açısından HBVr olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı farklılık yoktu. (sırayla $p=0,322$ / $p=0.579$)

HBVr gelişen 8 hastadan 2'si adalimumab, 1'i etanersept, 3'ü golimumab 4'ü infliksimab 2'si sertolizumab kullanmıştı. HBVr gelişen hastalardan 3'ü (%37.5) birden fazla anti-TNF tedavi almıştı. Etanersept altında HBVr gelişen vaka saptanmamıştır.

Anti-TNF ilaçlar açısından HBV gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

HBVr gelişen 8 hastanın hiçbirisi primer hastalıkları için rituksimab almadı. Sadece 1 hasta anti-TNF dışı biyolojik ajan aldı. HBVr gelişen 5 hastada (%62.5) eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanılmaktaydı. Bu 5 hastanın tamamı DMARD kullanıyorken, %40'ı steroid, %20'si ise azatiopürin kullanılmaktaydı. Eş zamanlı immunsupresif kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,355$).

Tüm hastalar içinde anti-TNF tedavi başlangıcından seroloji tarama oranı %83.5 iken HBVr gelişen hasta grubunda ise bu oran %87.5 olup 7 hastada tarama yapılmıştır. Anti-TNF tedavi başlangıcından HBV-DNA'sı tetkik edilen hastalardan sadece bir hastada HBV-DNA pozitifliği mevcuttu. Başlangıç HBV-DNA değeri 320 IU/mL idi. Bu hastaya antiviral profilaksi başlanmıştır. Takiplerinde HBV-DNA negatifleşmiştir. HBVr gelişen 8 hastanın 5'inde anti-TNF tedavi başlangıcında HBV-DNA tetkik edilmemiştir.

Antiviral profilaksi alan 88 hastanın 1'inde HBVr gelişti (%1.13). Antiviral profilaksi almayan 231 hastada ise 7 HBVr gelişti (%3.03) Antiviral profilaksi alma durumu ile HBVr arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,334$).

Tablo 8. Hepatit B reaktivasyona sahip olan ve olmayan gözlemlerin nicel değişkenler ile ilişkisi

	HBV reaktivasyon				Toplam			
	Evet		Hayır					
	Ort.	ss	ort	ss	ort	ss	Z	P
Yaş	55,50	10,66	53,68	10,40	53,73	10,40	-0,464	0,643
Anti-HBs titre(başlangıç)	486,42	488,36	434,35	381,53	435,66	383,37	-0,054	0,957
Anti-HBs titre(bitiş)	392,48	478,98	406,58	382,53	406,22	384,04	-0,456	0,649
Anti-TNF tedavi kullanım süresi(ay)	55,63	19,15	40,23	26,81	40,61	26,73	-1,934	0,053
HBV-DNA bakılma zamanı (başlangıç) (ay)	25,40	19,17	26,15	19,11	26,13	19,06	-0,074	0,941
HBV-DNA bakılma zamanı(son)(ay)	7,00	2,83	9,38	7,62	9,31	7,52	-0,089	0,929
AST(başlangıç)(u/L)	25,25	15,46	21,43	14,74	21,53	14,75	-0,967	0,333
ALT(başlangıç) (u/L)	22,50	6,87	23,63	21,63	23,61	21,38	-0,938	0,348
AST(bitiş) (u/L)	24,75	15,05	19,95	9,97	20,07	10,12	-0,541	0,589
ALT(bitiş) (u/L)	20,86	6,74	21,56	12,13	21,55	12,03	-0,465	0,642

Z değeri mann Whitney u testinden elde edilmiştir. SS: Standart sapma. Anlamlılık düzeyi 0,05

HBV reaktivasyon sahip olanlar ile olmayanların nicel değişken ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$)

HBV reaktivasyonu gelişen hastaların ortalama yaşı 55.50 iken HBVr gelişmeyen hastalarda ortalama yaş 53.68'di. Tüm hastalarda ise yaş ortalaması 53.73 olarak bulundu. Ortalama anti-TNF kullanım süresi tüm hastalar içinde 40.61 ± 26.73 ay iken, HBVr gelişen hastalar içinde 55.63 ± 19.15 ay olarak saptanmıştır.

Anti-TNF tedavi başlangıcında HBV-DNA tetkik edilmeyen 227 hastanın ortalama $26,13\pm 19.06$ ay sonra HBV-DNA değerleri tetkik edilmiş. Bu oran HBVr gelişen grupta 25.40 ± 19.17 ay olarak bulunmuştur. Anti-TNF tedavi bitiminde ya da anti-TNF tedavi devam eden hastaların son kontrolünde HBV-DNA taranmayan 120 hastanın ortalama $9,31\pm 7,52$ ay önce HBV-DNA'ları tetkik edilmişti. Bu oran HBVr gelişen hastalarda $7,00\pm 2,83$ ay olarak bulunmuştur.

Anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama AST değerleri 21.53 ± 14.75 u/L iken tedavi bitiminde 20.07 ± 10.12 u/L'dir. Anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama ALT değerleri 23.61 ± 21.38 u/L iken tedavi bitiminde $21.55\pm 12,03$ u/L olarak bulunmuştur. HBVr gelişen grupta anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama AST değeri (u/L) $25,25\pm 15.46$ iken ALT değeri (u/L) $22,50\pm 6.87$ gelmiştir. Anti-TNF tedavi bitiminde HBVr gelişen grupta AST değeri (u/L) $24,75\pm 15,05$ iken ALT değeri (u/L) $20,86\pm 6,74$ olarak gelmiştir.

Anti-TNF tedavi başlangıcındaki ortalama anti-HBs titreleri tüm hastalar içinde $435,36\pm 383.37$ iken tedavi bitiminde bu ortalama değer $406.22\pm 384,04$ olarak bulunmuştur. HBVr gelişen hastalarda ise anti-TNF tedavi başlangıcındaki anti-HBs titreleri $486,42\pm 488,36$ iken tedavi bitiminde $392,48\pm 478,98$ olarak bulunmuştur. Tüm hastalar içinde anti-HBs'deki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). HBVr gelişen grup ile gelişmeyen grup anti-HBs titrelerinin başlangıç ve bitiş titrelerinin farklarının karşılaştırılması sonucu istatistiksel açıdan anlamlı bir bulgu saptanmadı ($p=0.625$).

Tablo 9. HBVr gelişen hastalar

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3*	Hasta 4	Hasta 5*	Hasta 6*	Hasta 7	Hasta 8
Yaş	57	38	63	65	51	55	70	45
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek
Endikasyon	ÜK	AS	PsA	RA	AS	RA	RA	AS
Bölüm	GEP	FTR	FTR	ROM	FTR	ROM	FTR	FTR
AntiTNF (bazal+reaktivasyon)	Ada+Ada	İnf+İnf	Gol+Gol	Eta+Gol	St+St	İnf+İnf	İnf+inf	İnf+Ada
Anti-TNF kullanım süresi(ay)	58	63	71	47	41	20	64	81
Eş zamanlı immunsupresif	DMARD+AZ	Hayır	DMARD	DMARD+KS	Hayır	DMARD	DMARD+KS	Hayır
Antiviral profilaksi	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Lam
Ast/Alt(bazal) (U/L)	18/15	23/30	15/13	31/22	14/20	61/31	23/29	17/19
Ast/Alt(reaktivasyon) (U/L)	21/17	17/25	24/21	14/16	16/17	69/87	14/12	19/18
Anti-HBs(bazal+reaktivasyon)	Yok/778	1000/1000	58/312	Neg/Neg	1000/1000	Neg/Neg	44/13	38/26
HBV-DNA reaktivasyon (IU/mL)	122	42	149496	Neg	475	Neg	61	179
HBsAg reaktivasyon	Neg	Neg	Neg	Poz	Neg	Poz	Neg	Neg
Reaktivasyona kadar geçen süre	7	18	22	18	17	12	40	12
HBVr şekli	HBV-DNA↑	HBV-DNA↑	HBV-DNA↑	HBsAg(+)	HBV-DNA↑	HBsAg(+)	HBV-DNA↑	HBV-DNA↑
Anti-TNF kesildi mi?	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
HBVr yönetimi	Tedavi Başlanmadı	Tedavi Başlanmadı	Tedavi Başlanmadı.	Etv başlandı.	Tedavi Başlanmadı.	Lam başlandı.	Lam başlandı	LAM kesildi. TDF başlandı
Sonuç	Hastaya antiviral tedavi başlanmadı 3 ay sonra HBV-DNA negatifleşti. Advers olay yok	Hastaya antiviral tedavi başlanmadı 15 gün sonra HBV-DNA negatifleşti. Advers olay yok	Hastaya antiviral tedavi başlanmadı 2 ay sonra HBV-DNA negatifleşti. Advers olay yok	3 ay sonra HBsAg(-), HBV-DNA artışı olmadı. Advers olay yok.	HBVr'den 1 ay sonra başlanan LAM'dan önce HBV-DNA negatifleşti. Advers olay yok	7 ay sonra HBsAg(-), HBV-DNA artışı olmadı. Advers olay yok	3 ay sonra HBV-DNA (-), advers olay yok	3 ay sonra HBV-DNA (-),advers olay yok

ÜK: ülseratif kolit, AS: ankilozan spondilit, PsA: psoriatik artrit, RA: romatoid artrit, GEP: gastroenteroloji, FTR: fizik tedavi ve rehabilitasyon, ROM: romatoloji, Ada: adalimumab, İnf: infliximab, Gol: golimumab,

St: sertolizumab, Eta: etanersept, KS: kortikosteroid, Az:azatiopurin

*Hasta 3'e HBVr geliştikten 40 ay sonra TDF başlanmıştır

*Hasta 5'e HBVr geliştikten 1 ay sonra LAM başlanmıştır.

*Hasta 6'nın HBVr geliştigi anda yükselen ALT:87 değeri 1 ay sonra başlanan lamivudin dozundan önce 44'e gerilemiştir.

Tablo 10:HBVr olmayıp saptanabilir HBV-DNA değerleri olan hastalar

Hasta	Bölüm	Tanı	Anti-TNF	Ek İS tedavi	Antiviral tedavi başlanma durumu	Anti-TNF tedavi durumu	Bazal HBV-DNA	Takip HBV-DNA	Sonuç
68 yaş- Erkek	GEP	ÜK	Ada.	Az. + DMARD	Antiviral tedavi almadı	Anti-TNF tedavi devam edildi.	Yok	40	Karaciğer enzim yüksekliği gelişmedi. HbsAg serokonversiyonu gelişmedi. Antiviral tedavi başlanmadan HBV-DNA değerleri 4 ay sonra negatifleşti.
54 yaş- Erkek	FTR	AS	Ada.	Hayır	Antiviral tedavi almadı	Anti-TNF tedavi devam edildi	Yok	95	Karaciğer enzim yüksekliği gelişmedi. HbsAg serokonversiyonu gelişmedi Antiviral tedavi başlanmadı. Takipte 11.ayda ilk kez bakılan HBV-DNA negatifti.

ÜK: ülseratif kolit, AS: ankilozan spondilit, GEP: gastroenteroloji, FTR: fizik tedavi ve rehabilitasyon, Ada: adalimumab, Az:azatiopurin İS:immunsupresif

5. TARTIŞMA

TNF- α , hücre içi patojenlere karşı sistemik enflamasyon ve konakçı savunma mekanizmasını içeren önemli bir proinflatuar sitokindir. HBV'ye özgü sitotoksik T-hücre yanıtları yoluyla virusun replikasyonunu ve eradikasyonunu baskılama işlevi görür. TNF- α ekspresyonunun azalması, HBV gibi gizli enfeksiyonların yeniden aktivasyonu ile sonuçlanır (181).

Hepatit B, dünya çapında en yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biridir. HBV enfeksiyonu, güçlü aşılama programlarına rağmen halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Siroz ve HSK'nin en önemli nedenidir (182).

İmmünsüpresif tedavi alan hastalar, hepatit B reaktivasyonu açısından risk altındadır. HBVr bu hastalarda hayatı tehdit eden durumlara dönüşebilmektedir. Uluslararası kılavuzlar, immünsüpresif tedavi alan HBsAg pozitif hastalar için antiviral profilaksisi endikasyonlarını çoğunlukla tarif etmektedir. Fakat immünsüpresif tedaviler altında HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastaların tedavisine ilişkin düzgün bir fikir birliği yoktur. İyileşmiş hepatit B'li hastalarda hepatit B yönetiminin belirsizliği ve HBVr vakalarının artması nedeniyle bu gruplarda yapılan çalışma sayısı artırmıştır. Bu hastalarda HBVr ile alakalı farklı görüşlerin ve çalışmaların bulunduğu ilaçlardan biri de anti-TNF ilaçlardır. Anti-TNF ajanlarla HBVr oranlarının, kanser kemoterapisi ile gözlemlenenlerden daha düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca HBsAg pozitif hastalara göre HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda HBVr daha az oranlarda görüldüğü

bilinmektedir (46). Fakat HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF kullanımı konusunda herkes tarafından kabul edilen genel bir görüş bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda 319 HBsAg(-) anti-HBc(+) hastanın 8'inde HBV reaktivasyon gelişmiş olup bu oran %2,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca HBVr olarak kabul edilmeyip fakat saptanabilir HBV-DNA düzeyleri bulunan hasta oranı ise %0,6 (2/319) olarak gelmiştir. Hastalarımızda HBV reaktivasyonu nedeniyle karaciğer enzimlerinde yükselme olmamıştır. Reaktivasyon anında ortalama AST değerleri $24,71 \pm 19,83$ u/L iken ortalama ALT değerleri 28.00 ± 26.33 u/L olarak bulunmuştur. (min/maks AST:14/69 min/maks ALT:12/87). Hiçbir hastanın anti-TNF tedavisi kesilmediği gözlenmiştir. 3 hastaya preemtif antiviral tedavi başlanmış, profilaktik tedavi alan 1 hastanın antiviral tedavisinde değişikliğe gidilmiş ve 4 hastada ise herhangi bir antiviral tedavi başlanmamıştır. Buna rağmen bu hastalarda herhangi bir advers etki, hepatit B reaktivasyonu ilişkili hepatit, karaciğer yetmezliği gelişmemiştir. HBV-DNA artışı ya da HBsAg pozitifleşmesi ile karakterize reaktivasyon tablosu mortal seyretmemiştir. Bu hastalarda progresif bir HBV-DNA ya da ALT artışı olmamıştır. Kısa bir süre içerisinde HBV-DNA ve HBsAg değerleri negatifleşmiştir. Hastalarımızda reaktivasyonun klasik fazları olan faz 1, faz 2, faz 3 gerçekleşmemiş tüm hastalar faz 1'de kalmıştır.

Anti-TNF ile yapılan HBVr ile alakalı çalışmalarda hepatit B taşıyıcılarında %0 ile %40 arası oranlar bulunmuşken, HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda %0 ile %5 arasında HBVr oranları bildirilmiştir (109).

2018 yılında yapılan bir çalışmada anti-TNF kullanan 120 HBsAg (-) Anti-HBc (+) hastanın sadece 1'inde (%0.8) hepatit B reaktivasyonu gelişmiştir. Reaktivasyon gelişen bu hastada HBsAg pozitifleşmiş, HBV-DNA değeri 24.200.000 IU/ml değerine ulaşmış ve karaciğer enzim değerleri (ALT:165) yükselmiştir. Tenofovir başlanan hastanın 9 ay sonra karaciğer enzimleri normale gelmiş 11 ay sonra HBV-DNA değerleri negatifleşmiş, 18 ay sonra da HBsAg negatifleşmiştir. Bu çalışmada HBVr; HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanmıştır. Antiviral profilaksi almayan 3 hastada (%2.5) ise HBsAg serokonversiyonu olmadan HBV-DNA saptanabilir düzeylere (139, <20, <20 IU/ml) gelmiştir. Bu 3 hasta reaktivasyon olarak kabul edilmemiştir ve karaciğer ile alakalı herhangi bir advers etki, akut karaciğer yetmezliği, dekompanse karaciğer hastalığı, siroz gibi durumlar gelişmemiştir (183).

Bir vaka raporunda 71 yaşında RA nedeniyle takip edilen bir kadın hastaya infliksimab tedavisi başlanırken bakılan hepatit serolojisinde HBsAg(-) anti-HBc (+) anti-HBs (+) olarak saptanmış. Hastaya 16 ay sonra infliksimab kesilip yerine adalimumab başlanmış. Adalimumab başlandıktan 11 ay sonra hastanın ALT değeri: 674 IU/l olarak gelen hastanın gönderilen serolojisinde HBsAg (+) ve anti-HBs (-) olarak gelmiş. HBV-DNA 10^9 kopya/ml olarak saptanan hastaya interferon ve entekavir tedavisi başlanmış olup 8 gün sonra hasta akut karaciğer yetmezliğinden dolayı kaybedilmiştir (184).

Yukarıda anlatılan HBVr vakalarında HBV-DNA değerlerinde mutlak bir anlamlı artış ve HBsAg'de pozitifleşme, karaciğer enzimlerinde yükselme olmuştur. Bizim çalışmamızda 1079 yıla denk gelen toplam anti-TNF kullanım süresi boyunca hem HBsAg'nin pozitifleştiği, hem HBV-DNA'nin pozitifleştiği hem de karaciğer enzimlerinin yükseldiği hiçbir hasta olmayıp 6 hastada HBV-DNA artışı, 2 hastada HBsAg serokonversiyonu ve HBVr olarak kabul edilmeyen 2 hastada ise saptanabilir HBV-DNA düzeyleri bulunmuştur. HBV-DNA değerleri 1 hasta dışında (hasta 3) çok yüksek değerlere ulaşmamıştır. Bu hastada HBV-DNA değeri 149496 IU/mL değerlerine ulaşmış ve hastaya antiviral tedavi başlanmadan 2 ay sonra bakılan HBV-DNA değeri negatifleşmiştir. Bu 8 hastada tanım olarak HBVr düşünsük de klinik olarak hastalarda ve primer tedavilerinde bir problem görülmemiştir. Hiçbir hastamızda HBV reaktivasyonu klasik fazlarının tamamı görülmemiştir. Hiçbir hastamızda HBVr ilişkili hepatit gelişmemiştir. HBVr gelişen 8 vakanın 4'ünde antiviral tedavi başlanmadan ve anti-TNF tedavisi kesilmeden 15 gün/1 ay/ 1 ay/ 3 ay sonra bakılan HBV-DNA değerleri negatif saptanmıştır. Bu 8 hastanın 7'sinde karaciğer enzimleri yükselmemiştir. Karaciğer enzimi yükselen bir hastanın (hasta 6) ise bazal değerine göre ALT değerlerinde 3 kat yükselme olmamıştır. (Bazal AST/ALT:61/31 reaktivasyon anındaki AST/ALT:69/87). Bu hastada HBsAg (+) saptandıktan 1 ay sonra lamivudin başlanmış olup lamivudin başlanmadan önce hastanın ALT değeri (u/L):34'e gerilemiştir. Ayrıca romatoid artrit hastalığı bulunan bu hasta NSAID kullanmakta olup sık ağrı kesici kullanımına bağlı karaciğer enzim yüksekliği gelişmiş de olabilir. Bizim hastalarımızda yukarıdaki anlatılan HBVr gelişen 2 vaka gibi gürültülü bir klinik olmamıştır. HBVr'nin literatürde çok farklı tanımlamaları yapılmıştır. Tanımlamalara göre HBVr oranları değişmektedir. Biz çalışmamızda HBV-DNA artışı ya da HBsAg serokonversiyonu olmasını reaktivasyon olarak kabul ettik . Farklı bir tanımlama

kullansaydık HBVr oranlarımız daha düşük bulunacaktı. Bunun gibi durumların önüne geçebilmek ve çalışmalar arası karşılaştırma yapabilmek için HBVr tanımı konusunda global toplantıların ve kılavuzların oluşturulması gerekmektedir.

Anti-TNF tedavi alan HBsAg(-) anti-HBc(+) hastalarla yapılan farklı çalışmalarda reaktivasyon riski düşük oranlarda bulunmuştur. Amerika’da yapılan 8887 anti-TNF kullanan hastanın dahil edildiği bir çalışmada 178 HBsAg (-) anti-HBc (+) hasta bulunmuş olup bu hastaların hiçbirinde reaktivasyon gelişmemiştir. Bu çalışmada HBVr tanımı olarak HBV-DNA’da 10 kat artış ya da HBsAg serokonversiyonu gelişmesi kullanılmıştır. Bazal HBV-DNA değeri bilinmeyenlerde ise HBV-DNA’nın 2000 IU/mL üzerine çıkması reaktivasyon olarak kabul edilmiştir (85). Anti-TNF tedavi alan 87 hastanın dahil edildiği farklı bir çalışmada HBsAg (-) anti-HBc (+) 50 hastanın 4 ile 18 ay arasında ortalama 12 aylık takipleri sırasında hiçbirinde reaktivasyon gelişmemiştir. Bu çalışmada reaktivasyon tanımı HBV-DNA’da 10 kat artış ya da HBV-DNA değeri negatif olanlarda saptanabilir düzeylere yükselmesi olarak tanımlanmıştır (185). Spondiloartropatisi olan 131 HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF tedavi alan hastanın alındığı bir çalışmada 75.50 ± 33.37 ay takip süresince HBVr gelişmemiştir (186). Yine farklı bir çalışmada HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF tedavi alan 19 hastada HBVr gelişmemiştir (187).

Eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanımlarının bulunduğu farklı çalışmalarda 67 iyileşmiş hepatit B’si bulunan 72 anti-TNF kullanan hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastada HBVr gelişmemiştir. Bu çalışmada 51 hasta eş zamanlı metotreksat, 43 hasta ise eş zamanlı prednizolon kullanmaktaydı (188). 10 hastanın eş zamanlı metotreksat kullandığı 21 anti-TNF alan HBsAg(-) anti-HBc (+) hastanın ortalama 27 aylık süre takiplerinde HBVr gelişmemiştir (189). Romatolojik hastalığı olan 146 HBsAg (-) Anti-HBc(+) hastada ortalama 56.3 ay boyunca anti-TNF kullanımları boyunca hepatit B reaktivasyonu gelişmemiştir. Biyolojik ajanlara ek olarak bu hastalardan 115’i DMARD ve 74’u steroid almıştır (146).

Her üç çalışmada da eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanımına rağmen HBVr saptanmamıştır. DMARD grubu ilaçlar HBVr açısından düşük riskli ilaçlar olup hem HBsAg(+) hastalara hem de HBsAg(-) anti-HBc(+) hastalara antiviral profilaksi önerilmemektedir. Bizim çalışmamızda %46.4 oranında toplam 148 hasta eş zamanlı

immunsupresif ilaç kullanmıştı. Bu hastalardan 140'ı DMARD grubu ilaçlar kullanırken 80 hasta ise eş zamanlı kortikosteroid kullanmıştı. HBVr gelişen 8 hastanın ise 5'i eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanmıştı. Eş zamanlı immunsupresif kullanımının HBVr'ye olan etkisinin karşılaştırılmasında HBVr gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.355$).

Anti-TNF'ler ile yapılan farklı çalışmalarda HBVr oranları düşük bulunmuştur. Bazılarında eş zamanlı immunsupresif ilaç kullanımları da mevcuttur. Bu çalışmalar anti-TNF ajanların HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda güvenle kullanılabileceğini gösterebilmektedir. Literatürde iyileşmiş hepatit B'si bulunan anti-TNF tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonun klasik tüm fazlarının gerçekleştiği vaka sayısı azdır. Önemli olan durum faz 1'de kalmış ya da hepatik hasar oluşturmamış HBVr gelişmesi değil, klinik olarak mortal seyredebilecek HBVr klasik fazlarının hepsinin bir arada görüldüğü HBVr gelişmesidir.

Anti-TNF alan hastalarda en yüksek HBVr oranlarından 2011 yılında yapılan bir metaanalizde bulunmuştur. Anti-TNF alan 168 HBsAg negatif anti-HBc pozitif hastanın 9'unda (%5.3) HBV reaktivasyon gelişmiştir (190). Bu 9 hastadan biri adalimumab alırken akut karaciğer yetmezliğinden dolayı ex olmuştur (184). Fakat bu çalışmaya dahil edilen çalışmaların vaka raporları, küçük retrospektif çalışmaları olması nedeniyle HBVr oranı yüksek bulunmuş olabilir.

Klinisyenler, hepatit B reaktivasyonunu sadece önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak görmemelidir. Aynı zamanda hastaların kullandıkları immunsupresif tedavilere ara verilebileceğini ya da kesilebileceğini de düşünmelidir. Bu durum, hastaların tedavilerinde aksaklıklara yol açarak primer hastalıktan dolayı morbidite ve mortalite artışına sebep olabilmektedir. Aynı zamanda ilaçların kesilmesi sonucu immün aktivasyon gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda farklı klinik tablolarda hepatit ortaya çıkabilmektedir (106). Örneğin 41 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada kemoterapinin sonlandırılması veya gecikmesi gibi durumlar HBVr görülen grupta %71 olarak bulunmuşken reaktivasyon olmayan grupta %33 olarak bulunmuştur (79). Bir metaanalizde anti-TNF tedavi alan 9 reaktivasyon gelişen hastanın 4'ünde primer hastalıkları nedeniyle aldıkları tedavileri kesilmiştir (190). Çalışmamızda HBVr gelişen 8 hastanın hiçbirinde primer hastalık nedeniyle verilen anti-TNF ilaçlarının

kesilmediği gözlenmiştir. Anti-TNF tedavilerin kesilmemesine ya da ara verilmemesine rağmen, hatta HBVr gelişen hastaların yarısında preemtif tedavi başlanmamasına rağmen hastalar HBVr açısından kendiliğinden yatışmıştır. Bizim hastalarımızda çok gürültülü bir HBVr kliniği meydana gelmediğinden ya da hasta sonuçlarının gözden geçirilmesi gecikmiş olabilme ihtimalinden dolayı ilaç kesilmesine gerek duyulmamış olabilir. Fakat ciddi komplikasyonları gelişmesi durumunda bu hastalarda immunsupresif ilaçlara bir dönem ara verilmesi ya da kesilmesi hastaların tedavilerinden aksaklıklara yol açabilir. Bu yüzden HBVr ya da HBVr ile alakalı ciddi komplikasyonlar gelişmeden bunları önleyici stratejiler geliştirmemiz gerekmektedir.

İmmunsupresif ilaçlarda zamanla hepatit B antijenine karşı gelişen antikörler zamanla kaybolabilir. Anti-HBs titre değişiminin değerlendirildiği bir çalışmada anti-TNF tedavi planlanan 19 hastaya hepatit B için aşı yapılmıştır. Anti-TNF tedavi başlangıcında medyan anti-HBs titresi 163 iken tedavi sonunda anti-HBs titreleri 105'e düşmüştür ($p=0.01$) (187). Yine farklı bir çalışmada 21 HBsAg(-) anti-HBc (+) hastanın anti-HBs titreleri değerlendirilmiştir. Anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama anti-HBs titresi 725 IU/L olan hastaların 27.2 aylık takipleri sonrasında anti-HBs titreleri ortalama 675 IU/L'ye düşmüştür ($p=0.013$) (189). 146 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada anti-TNF tedavileri sırasında anti-HBs titreleri ortalama %8 kadar düşmüştür. (146). Yapılan farklı bir çalışmada anti-TNF tedavilerin anti-HBs titrelerine etkisi araştırılmıştır. Tedavi başlangıcından anti-HBs titrelerine göre hastalar <100 olan düşük titreli grup, 100-800 arasında olan orta titreli grup ve >800 şeklinde olan yüksek titreli grup olarak 3 gruba ayrılmıştır. Yüksek anti-HBs titreli grupta anlamlı değişiklik saptanmazken, düşük ve orta anti-HBs titreli gruplarda anti-HBs titrelerinde düşüş saptanmıştır(191). Bizim çalışmamızda anti-TNF tedavi başlangıcında ortalama anti-HBs titreleri 435.66 ± 383.37 iken anti-TNF tedavi bitiminde bu oran 406.22 ± 384.04 olarak bulunmuştur. Ortalama 40.61 ± 26.73 ay anti-TNF kullanım süreleri boyunca anti-HBs titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p=0.001$).HBV reaktivasyonu gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında anti-HBs titrelerinin başlangıç ve bitiş titreleri arasındaki farkların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anti-HBs titresi antiviral profilaksi kararı için uygun bir gösterge değildir (192). 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 (99). Antiviral tedavi almayan 1672 hastanın analiz edildiği bir çalışmada 388 hasta anti-HBs (-) 1284 hasta anti-HBs (+) saptanmış ve anti-HBs pozitif olan grupta HBVr oranları daha az görülmüştür (193). 70 iyileşmiş hepatit B hastasının 12 aylık anti-TNF tedavileri sonrası 1 hastada HBVr gelişmiştir. 58 hastanın başlangıç anti-HBs (+) iken 12 hastanın ise başlangıç anti-HBs(-) idi. Anti-HBs negatif olan grupta 1 hastada reaktivasyon gelişirken anti-HBs (+) olan grupta reaktivasyon gelişen hasta olmamıştır (194). Yine farklı bir çalışmada lenfoma nedeniyle rituksimab tedavisi verilen 29 hastanın kemoterapi sonrası anti-HBs titreleri azalmıştır. Bu çalışmada anti-HBs titresi >100 mIU/mL olan 10 hastanın hiçbirinde HBVr gelişmezken anti-HBs <100 mIU/mL olan 19 hastanın 8'inde HBVr gelişmiştir (195). 46 kemik iliği nakli yapılan hastanın 21 hasta 3 doz hepatit B aşısı uygulanmıştır. 21 aşılanmış hastada HBVr gelişmezken 25 aşılanmamış hastanın 12'sinde HBVr gelişmiştir (196). Rituksimab tedavisi alan 103 romatoid artrit hastasının 20'si anti-HBs (-) iken 83'ü anti-HBs (+)'di. Anti-HBs (+) olanlarda 4 reaktivasyon gelişirken (%4.8) anti-HBs (-) olanlarda 5 reaktivasyon (%20) gelişmiştir (197). Bizim çalışmamızda anti-HBs pozitif 238 hastanın 5'sinde HBVr gelişirken(%2.1) 22 anti-HBs(-) hastanın 2'sinde HBVr (%9.1) gelişmiştir. Anti-HBs pozitifliği durumu açısından HBVr gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında sınırda bir anlamlılık saptanmıştır (p=0.053). Anti-HBs titresi HBVr açısından koruyucu bir rol üstlenebilmektedir. Fakat antiviral profilaksinin başlatılıp başlatılmayacağına rehberlik etmek için anti-HBs titrelerini kullanan çalışmaların yetersizliği nedeniyle, antiviral profilaksi kullanımına ilişkin bir karar verilmesi uygun değildir(145)

Sentetik DMARD'lara yanıt vermeyen romatolojik ya da ASA preparatları ve azatiopurine yanıtız inflamatuvar barsak hastalıklarında olduğu gibi birçok hastalıkta anti-TNF ajanların kullanımı giderek artmaktadır. Son yıllarda çeşitli nedenlerle anti-TNF terapinin kronik enflamatuvar hastalıklarda artan kullanımı, bu biyolojik ilaçların serolojik HBV enfeksiyonu belirteçleri olan hastalarda güvenliği sorgulanmış ve bu alandaki çalışmaların sayısı artmıştır. Özellikle, yönetimi konusunda farklı görüşlerin

bulunduğu anti-HBc pozitif / HBsAg negatif hastalara odaklanılmıştır. Her ne kadar HBVr tanımları literatürde değişiklikler gösterse de hepatik dekompanseasyon veya akut karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların önlenmesi gerekmektedir. Hangi hastalara profilaksi verilmesi gerektiği, kullanılacak en iyi antiviral profilaksi ve bu profilaksinin süresi, profilaksi almayanlarda izlemin ne sıklıkta yapılması gerektiği, taranacak hastalar gibi HBVr önlenmesinin çeşitli yönleri belirsizliğini korumaktadır (143).

Farklı çalışmalarda immunsuprese hastalarda hepatit B farkındalığı ve tarama oranları bulunmuştur. Bu oran onkologlarda %20-40 arasında değişirken dermatologlarda %40, romatologlarda ise %70 saptanmıştır (198-200). Bir çalışmada immunsupresif tedavi alan 4008 hastanın %46.7'sinde hepatit serolojisi taranmıştır. Bu çalışmada transplant hastalarında %85, romatologlarda %54, onkologlarda %37 ve gastroenterologlarda %33 tarama oranları bulunmuştur (201).

Çalışmamızda hepatit serolojileri dermatolojide 39 hastadan 36'sı, fizik tedavi ve rehabilitasyonda 141 hastadan 119'u, romatolojide 126 hastadan 101'i ve gastroenterolojide 13 hastada 9'u taranmıştır. Tarama oranları sırayla %92, %84, %80, %69 olarak saptanmıştır. Genel olarak gastroenterologlar tarafından hepatit seroloji tarama oranları literatürle uyumlu bir şekilde düşük bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda ayrı ayrı bölümlerdeki tüm oranlar literatürdeki oranlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim alışmamızda tedavi başlangıcında bakılan serolojilerin 6 aya kadar retrospektif araştırılması, diğer çalışmalara göre daha uzun bir sürede taranan serolojilerin kabul edilmesi hepatit B tarama oranlarının literature göre yüksek çıkmasının nedeni olabilir.

Birçok kılavuz ve dernek hepatit B tarama testleri ve profilaktik antiviral tedavi endikasyonlarında farklı görüşler belirtse de çoğu kılavuz immunsupresif tedavi öncesinde hepatit B reaktivasyonunu azaltmak için kritik bir adım olan HBsAg ve anti-HBc taranmasını önermektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), farklı olarak rutin taramayı önermek için yeterli kanıt bulunmadığını belirten bir klinik görüş yayınlamıştır. ASCO'ya göre her hastada rutin tarama yapılmaması gerektiği sadece rituksimab ya da hematolojik solid organ nakilleri gibi yüksek riskli immunsupresif tedavi alacak hastalar veya HBV enfeksiyonu için yüksek riskli hastalarda hepatit B taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir.(151)

APASL immunsupresif tedavi alacak tüm hastalarda HBsAg ve anti-HBc test edilmesi gerektiğini eğer herhangi biri pozitif ise HBV-DNA gönderilmesi gerektiğini belirtmiştir. EASL immunsupresif tedavi alan herkesin taranması gerektiğini HBsAg, antiHBc ve pozitif seroloji durumunda HBV-DNA taranmasının yanı sıra anti-HBs taramayı da önermiştir. AASLD 2016'daki rehberinde sadece yüksek riskli hastalarda tarama yapılmasını önerirken 2018'deki rehberinde immunsupresif tedavi alacak tüm hastalarda tarama yapılması gerektiğini ve bu taramada HBsAg ve anti-HBc serolojilerinin bulunması gerektiğini belirtmiştir. Bu kuruluşlarının önerilerine göre sadece kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar tespit edilmemektedir. Aynı zamanda daha önce virusa maruz kalan kaybolmuş hepatit B enfeksiyonu olan hastalar da saptanmaktadır. Böylece HBV reaktivasyonu gelişebilecek hastaların atlanma olasılığı minimize edilmektedir (61, 152, 202, 203). AGA ise orta ve yüksek riskli immunsupresif tedavi alacak hastaların hepatit serolojisi açısından taranması gerektiğini önermiştir (143). Ülkemizde 2015 yılında yayınlanan bir raporda immunsupresif tedavi öncesi HBsAg, anti-HBc IgG, and anti-HBs taranması önerilmiştir (49). ECCO; tüm inflamatuvar barsak hastalarında serolojik olarak HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs taranmasını önermiştir (145).

8887 hastanın dahil edildiği bir çalışmada anti-TNF tedavi öncesi hepatit seroloji tarama oranı %51.9(4620 hasta) olarak bulunmuştur. Kalan 4267 hastanın 2349'u (%48) anti-TNF tedavi aldıkları dönemde hiç hepatit serolojileri taranmamıştır (85). 247 anti-TNF tedavi alan hastada hepatit B seroloji tarama oranı %44.9 olarak saptanmıştır (201). 2084 anti-TNF tedavi almış olan ve bu hastalardan HBsAg ve anti-HBc serolojilerinin her ikisine birden ulaşabildiğimiz HBsAg(-) ve anti-HBc(+) 319 hasta içinde anti-TNF tedavi başlangıcında hepatit serolojisi 265 hastada (%83.1) taranmıştır. Tüm anti-TNF alan grupta tedavi başlangıcında hepatit seroloji tarama oranları bizim çalışmada araştırılmamıştır. 2084 hasta içinde hiç serolojisi gönderilmeyen 128 hastanın oluşu, bu taramaların anti-TNF başlanma tarihine göre araştırılmaması olmasından ötürü genel tarama oranının iyileşmiş hepatit B hastalarında bulunan %83.1 oranından daha düşük değerlerde çıkacağı aşıkardır.

AntiHBc taramasının yapılması hepatit B'yi geçirip iyileşmiş hastaları da tespit edebilme olanağı sağladığından dolayı önemlidir. HBsAg (+) hastalarda olduğu gibi bu

grup hastalarda HBVr gelişme riski mevcuttur. Anti-TNF tedavi başlangıcında anti-HBc taranma oranları Amerika'da 120 iyileşmiş hepatit B'si olan hastanın alındığı bir çalışmada %84 olarak bulunmuştur (183). Bizim çalışmamızda anti-TNF tedavi başlangıcından taranan serolojilerde anti-HBc tetkik edilme oranı %58.5 iken takiplerinde bu oran %80.6 ya yükselmiştir. 368 HBsAg(-) anti-HBc(+) romatoid artrit hastasının alındığı bir çalışmada immunsupresif tedavi başlangıcında 242 hasta (%67) HBV-DNA tetkik edilmiştir (204). HBV viral yükleri anti-TNF tedavi başlangıcında taranma oranı 120 hastanın alındığı bir çalışmada %61 (73 hasta) olarak bulunmuştur. %23 (28 hasta) hastada ise anti-TNF tedavi boyunca hiç HBV-DNA gönderilmemiştir (183). Çalışmamızda anti-TNF tedavi başlangıcında HBV-DNA taranma oranı %28.5 iken takiplerinde bu oran %62,4'e yükselmiştir. 319 hastadan 34'ü (%10.6) anti-TNF tedavi aldıkları süre boyunca hiç HBV-DNA tetkik edilmemiştir. HBV-DNA tetkik edilmeyen hastaların bölümlere göre oranı FTR'de %9,2 (13/141), romatolojide %7,93 (10/126), dermatolojide %10,2 (4/39) ve gastroenterolojide %53,8 (7/13) olarak bulunmuştur. HBV-DNA taranmama oranları,hepatit seroloji taranmama oranları ile benzer bir şekilde gastroenterologlarda yüksek çıkmıştır. Diğer yandan HBV-DNA taranma oranının yıllara göre artış göstermesi sevindirici bir gelişmedir. Hepatit B reaktivasyonu farkındalığının artması, reaktivasyondan korunmak için hangi serolojik testleri değerlendirilmesi gerektiğinin bilinmesi önemli bir durumdur. Fakat bu oran halen düşüktür. Hepatit B reaktivasyon farkındalığını artırmak için geniş çaplı toplantılar ve hastane bilgi sistemlerinde serolojisi ya da viral yüklerinin gönderilmediği hastalarda klinisyene uyarı mesajlarının iletilebileceği programlar yapılmalıdır.

476 romatoid artrit hastasının değerlendirildiği bir çalışmada DMARD başlamadan önce yapılan hepatit taramalarına göre HBsAg (+) kişi sayısı 31 iken HBsAg (-) Anti-HBc (+) kişi sayısı 243'dur. HBsAg (+) hastalarda %48.4'ü, HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların ise %89.7 'si hepatit durumunun farkında değillerdi(138). Anti-HBc pozitif hastaların neredeyse tamamına yakını ve kronik hepatit B hastalarının ise neredeyse yarısının hepatit farkındalığının olmayışı önemli bir problemdir. Bu yüzden immunsupresif tedaviler öncesi hasta anamnezine göre hareket etmeyip tüm hastalarda hepatit serolojisi taramamız gerekmektedir.

Günümüzde serum HBV DNA'nın düzenli takibi immunsupresif alan hastalarda önemlidir. Optimum izleme aralığı çeşitli rehberlere göre farklılık gösterebilmektedir. American Gastroenterological Association (AGA) immunsupresif hastalar konusunda HBV-DNA izleme stratejisi hakkında herhangi bir öneride bulunmazken ECCO (Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu); bu hastalarda her 2-3 ayda bir HBV-DNA takibini, ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) ise bu hastalarda 6-12 ay aralıklarla HBV-DNA takibi önermiştir. (109, 144, 145). AASLD; profilaksi almayan hastalarda 1-3 aylık aralıklarla ve tedavi bitiminden 12 ay sonrasına kadar HBV-DNA takibi önermiştir.(61) Türk Romatoloji Derneği ise HBV DNA negatif olan grupta 1-6 ay arası aralıklarla ortalama 3 ayda bir HBV DNA bakılmasını önermiştir (192). EASL;profilaksi başlanmayan grupta HBV DNA ve HBsAg takibinin yapılmasını ve bu takibin 1-3 ay aralıklarla yapılması gerektiğini belirtmiştir (46). EASL ayrıca antiviral tedavi alan hastalar için de antiviral profilaksi bitiminden 12 ay sonrasına kadar HBVr açısından izlenmesi gerektiğini belirtmiştir (46). Biz çalışmamızda anti-TNF alan hastaların tedavi bitimlerinden sonra sistemlerimizde bulunan tüm takiplerini inceledik. İlk 1 yıl içinde tetkik edilen serolojileri ise bitiş serolojisi olarak kabul ederek HBVr durumlarını inceledik.

HBV reaktivasyonu tanımı için global bir konsensus oluşmamış olup literatürde farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bu farklı tanımlamalardan dolayı HBVr ile alakalı riskler ve HBVr yönetimi netleştirilememiştir. Herkes tarafından kabul edilen tanımlamaların yapılmaması nedeniyle farklı çalışmalarda verilerin karşıtlıklarını göstermek genellikle güç olmaktadır. Amerika'da 2014 yılında yapılan bir toplantıda HBsAg (+) hastalarda HBV DNA düzeyinin $\geq 2 \log_{10}$ artışı, HBV DNA negatif hastalarda HBV DNA > 100 IU/ml olması ya da bazal HBV-DNA değeri bilinmeyenlerde $\geq 100,000$ IU/ml olması şeklinde tanımlanmıştır. HBsAg(-) Anti-HBc (+) hastalarda ise HBsAg pozitifleşmesi (HBsAg serokonversiyonu) veya HBsAg negatif olup HBV DNA'nın pozitifleşmesi şeklinde tanımlanmıştır. (78) 3640 HBsAg(-) Anti-HBc(+) hastanın alındığı bir derlemedeki çalışmalarda HBV reaktivasyon tanımları farklı şekillerde tariflenmiştir. Bu derlemede 4 çalışma HBsAg serokonversiyonu ya da HBV DNA artışıyla beraber karaciğer enzimlerinde yükselmeyi reaktivasyon kabul ederken, 22 çalışmada HBV-DNA artışı ile beraber HBsAg serokonversiyonu olmasını reaktivasyon kabul etmiştir.12 çalışma sadece HBsAg serokonversiyonu,16 çalışma sadece HBV-

DNA artışını reaktivasyon kabul etmiştir. 5 çalışmada ise HBV reaktivasyon tanımı yapılmamıştır (205). Asya 'da rituksimab ile yapılan bir metaanalizde HBVr, HBsAg serokonversiyonu ya da ALT'nin artışı ile negatif HBV-DNA'nın saptanabilir duruma gelmesinin birlikte olmasını reaktivasyon olarak kabul etmiştir (206). 2018'de yapılan bir derleme ve metaanalizde HBVr bazal değerlere göre HBV-DNA'da ≥ 2 log artış ya da daha önceden saptanamayan HBV-DNA'si olan hastalarda HBV-DNA'nın ≥ 100 IU/ml'nin üzerine çıkması olarak tanımlanmıştır (207). HBVr bazı yayınlarda ise HBV-DNA'nın 10 kat artması olarak kabul edilmiştir. 2018'de yapılan bir çalışmada HBVr bazal değerlere göre HBV-DNA'da 10 kat artış veya HBV-DNA negatifken pozitif hale gelmesi ya da HBV-DNA'da 10^5 kopya / mL'yi aşan mutlak bir artış şeklinde tanımlanmıştır (208). AGA reaktivasyon tanımını HBsAg pozitif hastalarda HBV-DNA'nın bazal değerlere göre 10 kat artışı olarak tanımlarken iyileşmiş Hepatit B'li hastalarda HBsAg serokonversiyonu şeklinde tanımlamıştır. HBVr ilişkili hepatiti ise bazal değerlere göre ALT değerlerinde 2-3 kat artış ya da birden fazla tekrarlayan normalin üstünde ALT değerleri olarak belirlemiştir (109). AASLD 2018 raporunda HBVr tanımını HBsAg(-) anti-HBc(+) hastalar için HBV-DNA artışı veya HBsAg serokonversiyonun olması, hepatiti ise ALT'nin bazale göre 3 kat artması şeklinde tanımlamıştır (61). Çalışmamızda hepatit B reaktivasyonu, HBsAg serokonversiyonu veya HBV DNA başlangıçta saptanamaz olanlarda pozitifleşmesi olarak kabul edilmiştir. Bazal HBV-DNA'sı bilinmeyenlerde ise HBVr tanımı HBV-DNA değerinin 100 IU/ml'den fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Bazal HBV-DNA değeri bilinmeyenlerde HBV-DNA'nın <100 IU/mL olan hastalar ise HBVr olarak kabul edilmeyip saptanabilir HBV-DNA grubu olarak sınıflandırılmıştır. HBVr ilişkili hepatit ise bazal değerlere göre ALT değerlerinin 3 kat üzerine çıkması olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda HBV reaktivasyon gelişen hastalarımızın anti-TNF tedavileri kesilmemiş ve vakaların yarısında preemtif antiviral tedavi başlanmamıştır. Preemtif tedavi uygulanmayan 4 hastamızda HBVr tablosu kendiliğinden yatışmıştır. Reaktivasyon gelişen tüm hastalarımızda HBVr ilişkili hepatit gelişmeyip reaktivasyonun klasik fazlarının hepsi görülmemiştir. Bu nedenlerden dolayı bu vakaların gerçek bir HBVr olarak değerlendirilip değerlendirilmemesi konusunda kuşku doğurmaktadır. Kılavuzlar ve yayınlar arasındaki HBVr tanımlamalarının farklı olması nedeniyle bu çalışmaları karşılaştırmak ve doğru sonuçlar alabilmek zorlaşmaktadır.

HBsAg(+) hastalarda çalışmalar daha fazla yapılmasından dolayı HBVr tanımları konusunda görüş birliği kısmen oluşmaya başlamıştır. Fakat HBsAg(-) anti-HBc (+) hastalarda HBVr tanımı konusunda net bir görüş birliği yoktur. Literatürde bu hastalarda özellikle bazal HBV-DNA değeri bilinmeyenlerde HBVr tanımı konusunda kısıtlı bilgi vardır. Sonuç olarak HBV reaktivasyonu için insidans ve risk faktörlerinin kesin tahminlerini sağlamak için terminoloji ve tanımların standardizasyonu gereklidir.

HBVr gelişiminden ziyade HBVr ilişkili hepatit gittikçe artan bir klinik problem olarak kabul edilmekte, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. HBVr'nin karmaşıklığını yönetmek, risk altındaki hastaları taramak, HBV serolojik durumuna ve immünosüpresyon tipine göre risk için hastaları sınıflandırmak ve profilaksi olarak kullanılacak tedavi tipini dikkatlice değerlendirmeyi içerir.(143)

Antiviral profilaksi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. AGA'nın HBsAg(-) anti-HBc(+) hastalarda anti-TNF kullananlarda tahmini riski yaklaşık %1 olarak belirtirken HBsAg(+) hastalarda %1-10 arasında bir risk belirlemişlerdir. Her iki grup hastada da orta derecede kanıt ve zayıf öneri ile antiviral profilaksi gerektiğini önermiştir(109) . Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2014 yılında yaptığı bir derlemede HBV reaktivasyon risk grupları AGA'nın anti-TNF konusunda yaptığı risk grupların farklı göstermiştir. NIH, HBsAg(+) hastalarda anti-TNF kullanımını orta risk olarak belirtirken bu hastalarda profilaksi ya da preemptif tedavi önermiştir. HBsAg(-) anti-HBc (+) hastalarda ise profilaksiye gerek olmadığını bu grup hastalarda anti-TNF kullanımının HBVr açısından düşük riskli olduğunu belirtmiştir (78). ECCO ve ACR anti-TNF alan hastalarda HBV reaktivasyonu riskinin daha yüksek olduğu HBsAg (+) hastalara antiviral profilaksi önermektedir. HBsAg(-) anti-HBc (+) hastala ise ECCO; 2-3 aylık aralıklarla HBV-DNA takibini ve HBV-DNA saptanana kadar antiviral profilaksi verilmemesi gerektiğini önerirken(145), ACR ise bu hastalarda 6 -12 ay aralıklara HBV-DNA takibini ve antiviral profilaksi gerekmediğini belirtmiştir (144). APASL HBsAg pozitif hastalarda antiviral profilaksi önermektedir. HBsAg(-) anti-HBc(+) HBV-DNA(+) hastalara HBsAg(+) hastalar gibi yaklaşılıp antiviral profilaksi önerirken HBsAg(-) antiHBc(+) HBV-DNA(-) hastaların dikkatle izlenmesi gerektiğini; HBV-DNA, ALT takibinin yapılması gerektiğini ve antiviral profilaksiye ihtiyaç olmadığını belirtmiştir. Bu hastalarda HBV-DNA,seroloji ve ALT takibiyle antiviral

profilaksinin karşılaştırılacağı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu bildirmiştir (203). EASL; HBsAg (+) hastalarda antiviral profilaksi önerirken HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif hastalarda sadece yüksek riskli gruba antiviral profilaksi önermiştir. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda orta-düşük riskli grupta antiviral profilaksi önermemiştir (46). AASLD; HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda rituksimab veya hematolojik kemik iliği nakli gibi yüksek riskli durumlarda antiviral profilaksi önerirken, profilaksi verilmeyen grupta HBV-DNA, HBsAg ve ALT 'nin yakın takibi ve HBVr açısından dikkatli olunması gerektiğini önermiştir (61).

Kılavuzlar ve rehberler de dahil HBsAg(-) anti-HBc (+) hastalarda yönetimle alakalı global bir problem mevcuttur. İmmüsupresif ilaçlarda hepatit yönetimi net aydınlatılmamıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz HBVr oranı (%2.5) AGA'nın orta risk grubuna uymaktadır. AGA bu grup hastalarda antiviral profilaksi önerirken çoğu yayın ve kılavuz bu grup hastada antiviral profilaksinin gerek olmadığını, dikkatli bir izlemle tedavilerinin uygulanabileceğini önermiştir. Bizim çalışmamızda her ne kadar %2.5 gibi bir oran saptasak da bu hastaların primer hastalık tedavilerinde ve kliniklerinde olumsuz bir durumla karşılaşmadığından dolayı bu grup hastaların düşük riskli olarak kabul edileceğini ve antiviral profilaksi verilmeden takip edilebileceğini düşünmekteyiz. Bu hastalar 3 ay aralıklarla HBV-DNA ve ALT takibi ile izlenebilir. HBVr düşünülen bulgular saptanır saptanmaz preemptif antiviral tedavi başlanması yeterli olacaktır.

Antiviral profilaksi alan hastalar ile almayan hastaların hepatit B reaktivasyonu açısından değerlendirildiği farklı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada 31 inaktif hepatit B'si bulunan hastadan antiviral profilaksi almayan 22 hastanın 6'sında (%27.3) HBVr gelişirken antiviral tedavi alan 9 hastada HBVr gelişmemiştir (185). 257 vakanın incelendiği bir metaanalizde antiviral tedavi alan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde HBVr daha az görülmüştür.(190) Bizim çalışmamızda da 319 hasta içinde 88 hasta antiviral profilaksi almıştır. Profilaksi verilen 88 hastada 1 HBVr gelişirken(%1.13) profilaksi verilmeyen 231 hastada 7 reaktivasyon gelişmişti (%3.03). Profilaksi verilen grup ile verilmeyen grup arasında hepatit B reaktivasyonu açısından karşılaştırması her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da ($p=0,334$) antiviral profilaksinin HBVr azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. HBVr önleme konusunda

profilaktik tedavinin preemtif tedaviden daha başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilse de HBVr ile ilişkili hepatit ve karaciğer yetmezliğı, ölüm gibi ciddi komplikasyonların karşılaştırıldığı çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Antiviral tedavi planlanan hastalarda seçilecek ajan dikkatle seçilmelidir. Hepatit B'yi tedavi etmek için çok sayıda etkili nükleos(t)ide analogları mevcuttur. Entekavir ve tenofovir gibi yeni ajanlar, düşük direnç profillerine, önemli ilaç-ilaç etkileşimlerine ve uzun süreli kullanım için uygun kılan iyi bir güvenlik kaydına sahiptir.(109) Lenfomalı 123 hastanın çalışması, lamivudin ile karşılaştırıldığında, HBV reaktivasyonu açısından ETV kullananlarda hiç HBVr gelişmezken, LAM kullananlarda ise % 12.4 olarak bulunmuştur (209). Uzun dönem LAM tedavisiyle ilgili en önemli sorun HBV polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç oluşmasıdır. Lamivudin, 1 yıldan fazla kullanıldığında yüksek oranda ilaç direnci ile ilişkilidir. İmmün sistemi baskılanmayan hastalarda 1 yılda % 20 ve 2 yılda% 30 lamivudin direnç oranları bildirilmiştir ve immünosupresif ilaç tedavisi alan hastalarda daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir (210).

Ülkemizde yapılan bir toplantıda HBVr için potent antiviraller tercih edilmesi önerilmiştir.(49) ECCO; immunsupresyon tedavi esnasında genetik bariyeri yüksek direnç gelişimi düşük potent antiviraller entekavir tenofovir kullanılması gerektiğini belirtmiştir (145). APASL; antiviral profilakside tedavi ile alakalı bir öneride bulunmamıştır (203). AASLD; Antiviral profilaksi olarak yüksek direnç bariyerine sahip olan ETV, TAF ve TDF seçilmesi gerektiğini belirtmiştir(61). EASL; antiviral profilaksi olarak lamivudin önermektedir. Fakat lamivudin tedavi alırken HBVr vaka raporları bildirildiğinden yüksek riskli hastalarda ETV,TDF,TAF önermektedir (46). Türk Romatoloji Derneğı HBV DNA titresi ne olursa olsun genetik bariyeri yüksek ve potent olan oral antiviraller (entekavir ve tenofovir) ile profilaksiye immünosupresiflerden tercihen 2 hafta önce ya da en geç eş zamanlı başlanmasını önermiştir(192). 2015’de yayınlanan bir makalede immünosupresif hastalarda bazal HBV-DNA<2000 IU/mL ve antiviral profilaksi 1 yıldan az kullanılacak ise lamivudin kullanılmasını önermiştir. Diğer durumlarda daha potent antiviraller olan ETV ve TDF kullanılması gerektiğini belirtmiştir (211). 2014’de NIH’in yaptığı derlemede 1 yıldan az süre ile antiviral tedavi kullanacak olan hastalarda lamivudin kullanılabileceğı, bu

durum dışında ETV ve TDF kullanılmasını önerilmiştir(78). 2016'da yapılan bir yayında ise HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların preemtif antiviral tedavi ile takip edilmesini ve HBVr bulguları saptandığında tedavide ETV kullanılmasını önermiştir.(212) AGA; yüksek ve orta risk grubundaki hastalar için antiviral profilaksi olarak ETV ve TDF önermiştir. Buna karşın, viral yükü düşük ve 6 aydan kısa süreli antiviral profilaksi verilmesi planlanan hastalarda LAM kullanılabileceğini belirtilmiştir (143). Bizim çalışmamızda kullanılan antiviral tedavilerin 2/3 'ü entekavir ve tenofovir tedavilerinden oluşmaktaydı.

Antiviral tedavi süresi konusunda da farklı görüşler bulunmaktadır. Bir çalışmada, hematolojik maligniteli HBsAg pozitif hastalara kemoterapinin tamamlanmasından ortalama 3 aya kadar profilaktik lamivudin verilmiş; antiviral tedavi kesildikten sonra 46 hastadan 11'inde HBVr gelişmiştir (213). ECCO; profilaktik antiviral tedavinin immunsupresif ilaç tedavisinden 2 hafta önce başlanmasını ve tedavi bitiminden 12 ay sonrasına kadar devamını önermiştir(145). APASL; immunsupresif tedavi bitiminden 6-12 ay sonrasına kadar antiviral tedavinin devamını önermiştir(203). EASL; Antiviral profilaksinin tedavi bitiminden 12 ay sonrasına kadar devamı rituksimab kullanım durumlarında 18 aya kadar devamını önermiştir(46). AASLD; antiviral profilaksi en geç immunsupresif tedavi başlandığı zamana kadar verilmeli ve immunsupresif tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar (anti-CD20 alanlarda 12 ay) devamını önermiştir (61). AGA ise immunsupresif tedavi kesildikten sonra 6 ay daha antiviral profilaksinin devamını önermiştir (143). Ülkemizde yürürlükte olan sağlık uygulama tebliğine göre immünosüpresif tedavi bitiminden 12 ay sonrasına kadar antiviral tedavinin geri ödemesi olmaktadır.

HBsAg(-) anti-HBc (+) hastalarda anti-TNF kullanımı HBVr açısından düşük risk kabul edilip bu hastalara antiviral profilaksi verilmeden takip edilebileceğini düşünmekteyiz. Hastaların takiplerinde HBV-DNA artışı ya da ALT yükselmesi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. HBV-DNA artışı saptandığında ya da HBsAg serokonversiyonu geliştiğinde preemtif antiviral tedavi başlanabilir. Lamivudin direnç sorunu ve düşük genetik bariyeri bakımından dezavantajlıdır. Direnç mutasyonları geliştiğinde profilaktik antiviral tedavinin yararı azalmakta, hepatit B reaktivasyonları gelişebilmekte ve karaciğer yetmezliği, ölüm gibi komplikasyonlar meydana

gelişebilmektedir. Bizim çalışmamızda profilaktik lamivudin altında 1 hastamızda HBVr gelişmiştir. Farklı çalışmalarda da lamivudin altında HBVr vakaları mevcuttur (187, 214). Lamivudinin diğer potent antivirallerle karşılaştırılmasında HBVr gelişimini önlemede daha etkisiz olması ve direnç gelişim problemlerinden dolayı antiviral tedavi başlanacak hastalarda potent antiviraller tercih edilmesi daha uygun olabilir. İmmünespresif tedavi kesildikten sonra en az 6 ay kadar daha antiviral tedaviye devam edilebilir.

HBV reaktivasyon riski, anti-TNF ajan tipinden etkilenebilir. Bununla birlikte, farklı anti-TNF ajanlarının HBV reaktivasyonunu ne kadar etkileyip etkilemediği açık değildir. Hali hazırda mevcut beş anti-TNF ajanının her birinin moleküler yapılarının bilinmesi, in vitro farklılıkların kaydedildiği çeşitli ayrımlara dikkat çekmektedir. Bu farklılıklar, her bir ajanın etkinliği ve yan etkileri ile ilgili klinik sonuçlara sahiptir (156). Anti-TNF ile ilk HBV reaktivasyonu 2003 yılında infliksimab altında gelişmiştir (215). İnfliksimab TNF- α inhibitörlerinden HBVr ile en çok ilişkilendirilen ilaçtır (89). Bazı vaka raporlarında ve çalışmalarda infliksimab diğer anti-TNF ilaçlara göre HBVr açısından daha fazla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bazı biyokimyasal anormalliklerle beraber görülebilmektedir. Bununla birlikte, infliksimab ile görünüşte daha büyük olan bu risk tutarlı bir bulgu değildir ve infliksimab tedavisi sırasında bildirilen HBVr vakalarının birçoğu kortikosteroidler veya metotreksat gibi diğer immünespresif ajanlarla tedavi edilmiştir (89, 190). Bizim çalışmada 3 hasta infliksimab, 2 hasta golimumab, 2 hasta adalimumab ve 1 hasta sertolizumab alırken HBVr gelişmiştir. Etanerserpt tedavisi altında HBVr gelişen hasta saptanmamıştır. Hepatit B reaktivasyon olan grup ile olmayan grup arasında kullanılan anti-TNF tedaviler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hepatit B reaktivasyonu gelişimi açısından bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ve genç yaş risk faktörü olarak gösterilmiştir (97). Yaşlı hastaların risk faktörü gösterildiği farklı çalışmalar da mevcuttur (98, 99). Çalışmamızda reaktivasyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (sırasıyla $p=0,643$ $p=0,198$)

Sonuç olarak immünespresif tedavi sırasında HBVr konusundaki bilgilerimiz son yıllarda oldukça artmıştır. HBV reaktivasyonu açısından risk sınıflaması yapabilmek

için uygulanan immunsupresif tedavi ile birlikte hepatit serolojilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Dünya nüfusunun üçte birini oluşturan anti-HBc (+)'liği ve bu hastaların çoğunun enfeksiyon geçirdiklerinden farkında olmayışı immunsupresif tedavi öncesi hepatit serolojisi taranmasını daha da önemli kılmaktadır. HBsAg pozitif olan bireylerde HBV reaktivasyonu; kortikosteroidler, antrasiklinler, rituksimab, anti-TNF ilaçlar ve hematopoetik kök hücre transplantasyonunu içeren tedaviler dahil olmak üzere birçok immünosupresif rejimlerde tanımlanmıştır. Bunun aksine HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif bireylerde kılavuzlar arası farklı görüşler bulunmaktadır. Bu farklı görüşlerden biri de anti-TNF ilaç kullanımında serolojik olarak iyileşmiş hastalarda hepatit B yönetimidir. HBsAg(-) anti-HBc (+) hastalarda anti-TNF tedavi alanlarda antiviral profilaksi kullanımı ve HBVr önlemek için standartlaştırılmış bir strateji yoktur.

HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF tedavi alan hastalarda yapılan birçok çalışmada HBVr oranları düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HBVr gelişme oranı %2.5 bulunmasına rağmen hastalarda progresif bir HBV-DNA yükselmesi, HBVr ilişkili hepatit, akut karaciğer yetmezliği, mortalite gelişmemiştir. Hastaların primer hastalıkları nedeniyle aldıkları anti-TNF tedavileri kesilmemiştir. Vakaların yarısında preemptif antiviral tedavi başlanmamış olup bu vakalar kendiliğinden yatışmış, kısa bir süre içerisinde serolojik olarak iyileşme saptanmıştır. Tüm bu veriler ışığında çalışmamız anti-TNF tedavisi gören HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastaların anti-TNF tedavi sırasında profilaktik antiviral tedavi verilmeden izlenebileceğini ve hastaların HBVr gelişmesi açısından takip edilmesinin uygun olabileceğini göstermiştir. Antiviral profilaksi başlamak yerine hastaları HBVr açısından takip etmek, erken viral reaktivasyonu tanımlamak, HBV reaktivasyonu ilişkili hepatiti saptamak ve gereklilik halinde preemptif antiviral tedavi başlamak daha gerçekçi ve uygun maliyetli yaklaşım olacaktır. Ayrıca kılavuzlar ve yayınlar arasındaki HBVr tanımlamalarının farklı olması nedeniyle bu çalışmaları karşılaştırmak ve doğru sonuçlar alabilmek zorlaşmaktadır. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda HBV reaktivasyonu için insidans ve risk faktörlerinin kesin tahminlerini sağlamak için hepatit B reaktivasyonu ile alakalı terminoloji ve tanımların standardizasyonu gereklidir. Halen bu hastalarda yönetimin nasıl olacağı belirlenememiş olup, yeterli veriler olmadığından, farklı kılavuzlar ve rehberler değişik önerilerde bulunduğundan dolayı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Anti-TNF tedavi kullanan HBsAg (-) anti-HBc (+) hastaların alındığı bu çalışmada hepatit B reaktivasyon oranı %2.5 olarak saptanmıştır.
2. Hepatit B reaktivasyon oranı $>1\%$ bulunmasına rağmen herhangi bir mortalite ve morbidite ile karşılaşılmamıştır.
3. Hepatit B reaktivasyonu gelişen tüm hastalar faz 1'de kalmış olup hiçbirinde HBV reaktivasyon klasik fazlarının tamamı görülmemiştir.
4. Hepatit B reaktivasyonu ilişkili hepatit hastalarımızın hiçbirinde gelişmemiştir.
5. Antiviral profilaksi verilmeyen hastalarda daha yüksek oranda hepatit B reaktivasyonu gelişmiştir. Fakat antiviral profilaksi alan grup ile almayan grup arasında hepatit B reaktivasyonu gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,334$).
6. Anti-HBs (-) hastalarda hepatit B reaktivasyonu daha yüksek oranda bulunmuştur. Hepatit B reaktivasyonu gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında anti-HBs pozitifliği açısından istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılık saptanmıştır ($p=0,053$).
7. Anti-TNF tedavi bitiminde anti-HBs değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$).
8. İmmüsupresif tedavi öncesi HBV taraması hepatit B reaktivasyonunu önlemenin anahtarıdır.

9. HBV taramasında HBsAg ve anti-HBc serolojileri değerlendirilmeli ve anti-HBc pozitifliği durumunda HBV-DNA tetkik edilmelidir.
10. Hepatit B reaktivasyonu gelişen hastalarımızın hiğbirinde primer tedavileri kesilmemesine ve bu hastaların yarısında preemptif antiviral tedavi verilmemesine rağmen hepatit B reaktivasyonu kliniğinin progresif seyretmemesi, kendiliğinden yatışmış olması bu grup hastalarda anti-TNF tedavilerin reaktivasyon ağısından dūřuk riskli olduğunu dūřündürmektedir.
11. HBsAg (-) anti-HBc (+) bulunan hastalara anti-TNF tedaviler antiviral profilaksi almadan verilmesi tercih edilebilir. Bu grup hastalar hepatit B reaktivasyon gelişimi açısından takip edilmelidir.
12. Anti-TNF tedavi alan hastalarda takip sıklığı 3-6 aylık aralıklarla yapılabilir. Takiplerinde HBV-DNA, karaciğer enzimleri ve hepatit serolojileri gōnderilebilir.
13. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda hepatit B reaktivasyonu insidans ve risk faktōrlerini kesin olarak belirlemek için terminoloji ve tanımların standadizasyonu gereklidir.
14. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda hepatit B reaktivasyonu konusunda ortak bir gōrūř oluřabilmesi ięin randomize kontrollū prospektif ęalıřmalara halen ihtiyaę vardır.

KAYNAKLAR

1. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2014;384(9959):2053-2063.
2. World Health Organization, Global hepatitis report 2017. ed., ed. Vol. 2017: World Health Organization.
3. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B. *Current hepatology reports* 2014;13(3):235-244.
4. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61(2):703-711.
5. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *The Lancet* 2003;362(9401):2089-2094.
6. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL international consensus conference on hepatitis B 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Long version). *Journal of Hepatology* 2003;39(SUPPL. 1).
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer* 2001;94(2):153-156.
8. Gupta S, Govindarajan S, Fong T, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *Journal of clinical gastroenterology* 1990;12(5):562-568.
9. Van Hemert FJ, Zaaijer HL, Berkhout B, Lukashov VV. Occult hepatitis B infection: an evolutionary scenario. *Virology Journal* 2008;5(1):146.
10. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113(14):3147-3153.
11. Oon GCJ. Viral hepatitis—the silent killer. *Annals of the Academy of Medicine-Singapore* 2012;41(7):279.

12. Masters BR, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. ISBN: 13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders, in, Editor^Editors. 2016, Springer. p.
13. Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. *Viral hepatitis: Laboratory and clinical science* 1983;2-32.
14. Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2015;5(2):a021345.
15. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal* 2013;10(1):239.
16. Kaplan PM, Greenman RL, Gerin JL, Purcell RH, Robinson WS. DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *Journal of virology* 1973;12(5):995-1005.
17. Luo K-X, Zhou R, He C, Liang Z-S, Jiang S. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. *Journal of medical virology* 1991;35(1):55-59.
18. Magnus LO, Espmark JÅ. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *The Journal of Immunology* 1972;109(5):1017-1021.
19. A Bilgiç. Özacar T., Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2002;2:1350-70.
20. Hill C. Hepatitis viruses: neurologic complications.
21. Liang TJ, Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 49: S13–S21, in, Editor^Editors. 2009. p.
22. Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. in *Seminars in liver disease*. 2013. Thieme Medical Publishers.
23. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit* 2013;1:25-80.

24. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000;64(1):51-68.
25. Molnar-Kimber KL, Summers J, Taylor JM, Mason WS. Protein covalently bound to minus-strand DNA intermediates of duck hepatitis B virus. *Journal of virology* 1983;45(1):165-172.
26. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *Jama* 2018;319(17):1802-1813.
27. Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995;13:29-60.
28. Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013. ed., ed. Vol. 2013: İstanbul Tıp Kitapevi.*
29. Kurtaran B. Hepatit Virüslerinin bulaşma Yolları. In: Tosun's Edt; Tabak F (eds), *Viral Hepatit 2013 İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi*, 2013. pp. s: 129-131.
30. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Journal of medical virology* 1979;3(3):237-241.
31. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics* 2010;3(1):24-38.
32. Koc ÖM, Robaeys G, Yildirim B, Posthouwer D, Hens S, Koek GH. Horizontal hepatitis B virus transmission through non-sexual close contact in Turkish chronic hepatitis B patients living outside of Turkey. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2018;81(4):503-508.
33. Iwamoto M, Ayers T, Mahon BE, Swerdlow DL. Epidemiology of seafood-associated infections in the United States. *Clinical microbiology reviews* 2010;23(2):399-411.
34. Soldan K, Ramsay M, Collins M. Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. *Bmj* 1999;318(7176):95-95.

35. Beasley RP, Shiao I-S, Stevens C, Meng H-C. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *The Lancet* 1975;306(7938):740-741.
36. Tabak F, Yurdaydın C, Idilman R. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 clinical practice guidelines. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(2):73-83.
37. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. *Klinik Derg* 2014;27(Suppl 1):2-18.
38. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2014;12(1):16-26.
39. 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(12):2212-2219.
40. Wieland SF, Vega RG, Müller R, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *Journal of virology* 2003;77(2):1227-1236.
41. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *Hepatology*, 39 (suppl. 1). S36–S42 2003.
42. Huang C-F, S-S Lin, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol* 2006;3(2):97-106.
43. Chu C-M, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw Y-F, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5(3):431-434.
44. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature medicine* 1996;2(10):1104.

45. Ferrari C, Urbani S, Boni C, Missale G. Hepatitis B: Why some recover and others don't. Acute and chronic liver diseases: Immunologic mechanisms and therapy. American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course 2005;45-51.
46. European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology 2017;67(2):370-398.
47. WH WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization 2017.
48. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. International journal of medical sciences 2005;2(1):50.
49. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. The Turkish Journal of Gastroenterology 2018;29(3):259.
50. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CI, Frösner GG, Deinhardt F. Viral hepatitis, type B: studies on natural history and prevention re-examined. New England Journal of Medicine 1979;300(3):101-106.
51. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. Reviews in medical virology 2016;26(4):285-303.
52. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion 2003;43(6):788-798.
53. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. Viral Hepatit 2013:161-80.
54. World Health Organization, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. ed., ed. Vol. 2014: World health organization.
55. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2010;3(1):45-52.

56. Maruyama T, Schödel F, Iino S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994;106(4):1006-1015.
57. Liaw Y-F, Tsai S-L, Sheen I-S, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *The American journal of gastroenterology* 1998;93(3):354-359.
58. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *The lancet* 2009;373(9663):582-592.
59. Raimondo G, Pollicino T. Occult HBV infection. In: (eds), *Hepatitis B Virus in Human Diseases* Springer, 2016. pp. 277-301.
60. Lok AS. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history.
61. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-1599.
62. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61(10):1942-1956.
63. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease* 2005;9(2):191-211.
64. Tsang T-K, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Digestive diseases and sciences* 1986;31(6):620-624.
65. Lok AS, Lai C-L. α -fetoprotein monitoring in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9(1):110-115.
66. Mutluay Ö, Kaymakoglu S. Kronik hepatit B'de interferon tedavisi. In: Tosun S Tabak F (eds), *Viral Hepatit 2013* (1.ed). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2013. pp. 256-83.
67. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: (eds), *Viral Hepatitis* Springer, 1999. pp. 251-316.

68. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir alafenamide: a review in chronic hepatitis B. *Drugs* 2017;77(9):1017-1028.
69. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40(4):883-891.
70. Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 1998;339(2):61-68.
71. Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32(5):1145-1153.
72. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-662.
73. Köksal İ. kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. *Viral hepatit* 2013:257-64.
74. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38(4):625-633.
75. Rivkin A. Entecavir: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs Today (Barc)* 2007;43(4):201-220.
76. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: a novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral research* 2016;125:63-70.
77. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2018;68(4):672-681.
78. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2014;11(4):209.
79. Yeo W, Chan PKS, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *Journal of medical virology* 2003;70(4):553-561.

80. Galbraith RM, Williams R, Eddleston ALWF, Zuckerman AJ, Bagshawe KD. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *The Lancet* 1975;306(7934):528-530.
81. Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of viral hepatitis* 2015;22(3):346-352.
82. Totani H, Kusumoto S, Ishida T, et al. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *International journal of hematology* 2015;101(4):398-404.
83. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7(10):1130-1137.
84. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation. *Clinical Liver Disease* 2015;5(2):35.
85. MP Pauly, Tucker L-Y, Szpakowski J-L, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16(12):1964-1973. e1.
86. Fong T-L, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18(6):1313-1318.
87. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther* 2010;15(Suppl 3):3-14.
88. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and cell biology* 2007;85(1):16-23.

89. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clinical rheumatology* 2010;29(9):1021-1029.
90. Martin ST, Cardwell SM, Nailor MD, Gabardi S. Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* 2014;14(4):788-796.
91. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010;25(5):864-871.
92. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World journal of hepatology* 2016;8(8):385.
93. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International* 2011;31:104-110.
94. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100(5):1432-1434.
95. Ko W-J, Chou N-K, Hsu R-B, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *The Journal of heart and lung transplantation* 2001;20(8):865-875.
96. Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2004;33(9):925.
97. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology* 2000;62(3):299-307.
98. An J, Shim JH, Kim S-O, et al. Comprehensive outcomes of on-and off-antiviral prophylaxis in hepatitis B patients undergoing cancer chemotherapy: A competing risks analysis. *Journal of medical virology* 2016;88(9):1576-1586.

99. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(suppl_4):S306-S313.
100. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology* 2016;22(2):219.
101. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. in *Seminars in liver disease*. 2013. Thieme Medical Publishers.
102. 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. *British Journal of Cancer* 2004;90(7):1306.
103. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology* 2000;62(3):299-307.
104. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100(1):182-188.
105. Kato M, Atsumi T, Kurita T, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *The Journal of rheumatology* 2011;38(10):2209-2214.
106. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *World journal of hepatology* 2015;7(7):954.
107. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-442.
108. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *Journal of hepatology* 2013;58(3):609-618.

109. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):221-244. e3.
110. Choi J, Lim Y-S. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. *The Journal of infectious diseases* 2017;216(suppl_8):S778-S784.
111. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2004;41(3):427-435.
112. Jang JW, Kim YW, Lee SW, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. *PloS one* 2015;10(4):e0122041.
113. Yun J, Kim KH, Kang ES, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *British journal of cancer* 2011;104(4):559.
114. Chen Y-F, Chong C-L, Y-C Wu, et al. Doxorubicin Activates Hepatitis B Virus Replication by Elevation of p21 (Waf1/Cip1) and C/EBP α Expression. *PloS one* 2015;10(6):e0131743.
115. Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014;59(6):2092-2100.
116. Voican CS, Mir O, Loulergue P, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Annals of Oncology* 2016:mdw414.
117. 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. *Annals of internal medicine* 2016;164(1):30-40.

118. Ling WHY, Soe PP, Pang ASL, Lee SC. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *British journal of cancer* 2013;108(10):1931.
119. 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. *Leukemia & lymphoma* 2015;56(6):1710-1717.
120. Beysel S, Yeğin ZA, Yağci M. Bortezomib-associated late hepatitis B reactivation in a case of multiple myeloma. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2010;21(2):197.
121. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leukemia & lymphoma* 2006;47(1):155-157.
122. Ando T, Kojima K, Isoda H, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *International journal of hematology* 2015;102(3):379-382.
123. Shen C-H, Hwang C-E, Chen Y-Y, Chen C-C. Hepatitis B virus reactivation associated with ruxolitinib. *Annals of hematology* 2014;93(6):1075.
124. Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA* 2013;310(16):1664-1664.
125. Evens AM, Jovanovic BD, Su Y-C, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of Oncology* 2010;22(5):1170-1180.
126. Reynolds JA, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: Common and less common. *Clinical Liver Disease* 2015;5(2):32.
127. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 2008;27(4):605-611.

128. Chen K-Li, Chen J, Rao H-L, et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chinese journal of cancer* 2015;34(3):18.
129. Seto W-K, Chan TS, Hwang Y-Y, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3736-3743.
130. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clinical Microbiology and Infection* 2014;20(10):O694-O701.
131. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2014.
132. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *Journal of hepatology* 2005;42(5):615-624.
133. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *Journal of hepatology* 2006;44:S65-S70.
134. Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *The New England journal of medicine* 1987;316(10):630.
135. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Reactivation of hepatitis B in AIDS. *The Lancet* 1989;334(8654):108-109.
136. Huang W, Zhang W, Fan M, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer science* 2014;105(6):697-703.

137. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatology international* 2015;9(2):202-208.
138. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical rheumatology* 2012;31(8):1169-1175.
139. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Annals of internal medicine* 2017;166(11):792-798.
140. Sulkowski MS, Chuang W-L, J-H Kao, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(9):1202-1204.
141. Liu C-J, W-L Chuang, Sheen I-S, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2018;154(4):989-997.
142. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. *RAED Journal/RAED Dergisi* 2017;9.
143. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):215-219.
144. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* 2016;68(1):1-26.
145. Rahier J-F, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(6):443-468.

146. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62(1):40-46.
147. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases* 2016;19(5):470-475.
148. Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, J-D Ma, Zheng D-H, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *International journal of rheumatic diseases* 2017;20(7):859-869.
149. Padovan M, Filippini M, Tincani A, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serologic evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis care & research* 2016;68(6):738-743.
150. Talotta R, Atzeni F, Puttini PS. Reactivation of occult hepatitis B virus infection under treatment with abatacept: a case report. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2016;17(1):17.
151. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(19):2212.
152. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012;57(1):167-185.
153. Liaw Y-F, Kao J-H, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology international* 2012;6(3):531-561.

154. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of clinical oncology* 1998;16(8):2825-2833.
155. Hui C-k, Cheung WWW, Au W-y, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54(11):1597-1603.
156. Carroll MB, Holmes R. Safety of Anti-tumor necrosis factor (Anti-TNF) therapy in patients with chronic Hepatitis B. *Hepatitis B Annual* 2009;6(1):89.
157. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40(4):443.
158. Smookler DS, Mohammed FF, Kassiri Z, Duncan GS, Mak TW, Khokha R. Cutting edge: tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation. *The Journal of Immunology* 2006;176(2):721-725.
159. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annual review of immunology* 1989;7(1):625-655.
160. Chan FK-M, Chun HJ, Zheng L, Siegel RM, Bui KL, Lenardo MJ. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science* 2000;288(5475):2351-2354.
161. Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998;95(2):570-575.
162. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005;115(1):1-20.
163. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *The Journal of Immunology* 1998;160(2):943-952.

164. Davis Jr JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(11):3230-3236.
165. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics* 2008;117(2):244-279.
166. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2(6):561-572.
167. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *The Journal of immunology* 2002;168(9):4620-4627.
168. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature* 1997;385(6618):729.
169. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology* 1996;14(1):397-440.
170. Staren ED, Essner R, Economou JS. Overview of biological response modifiers. in *Seminars in surgical oncology*. 1989. Wiley Online Library.
171. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73(3):529-535.
172. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy: Guidelines for clinical approach. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2006;21(9):1366-1371.
173. Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *Journal of virology* 2003;77(4):2469-2476.

174. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatology international* 2011;31(3):327-337.
175. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113(12):2317-2323.
176. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years on. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;23(4):451-463.
177. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
178. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clinical therapeutics* 2003;25(6):1700-1721.
179. Xu Z, Vu T, Lee H, et al. Population Pharmacokinetics of Golimumab, an Anti-Tumor Necrosis Factor- α Human Monoclonal Antibody, in Patients With Psoriatic Arthritis. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2009;49(9):1056-1070.
180. Voulgari PV. Golimumab: a new anti-TNF- α agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert review of clinical immunology* 2010;6(5):721-733.
181. Cantini F, Boccia S, Goletti D, et al. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor- α (TNF- α) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *International journal of rheumatology* 2014;2014.
182. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;49(S5):S56-S60.

183. Clarke WT, Amin SS, Papamichael K, Feuerstein JD, Cheifetz AS. Patients with core antibody positive and surface antigen negative hepatitis B (anti-HBc+, HBsAg-) on anti-TNF therapy have a low rate of reactivation. *Clinical Immunology* 2018;191:59-62.
184. Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginoshta Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver International* 2010;30(8):1241-1242.
185. Ye H, Zhang X-w, Mu R, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection—analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clinical rheumatology* 2014;33(1):119-123.
186. Giannitti C, Lopalco G, Vitale A, et al. Long-term safety of anti-TNF agents on the liver of patients with spondyloarthritis and potential occult hepatitis B viral infection: an observational multicentre study. *Clinical and experimental rheumatology* 2017;35(1):93-97.
187. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69(7):1352-1355.
188. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor α blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis care & research* 2010;62(6):749-754.
189. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis research & therapy* 2009;11(6):R179.
190. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine* 2011;90(6):359-371.

191. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *Journal of gastroenterology* 2011;46(4):556-564.
192. Keser G, Kiraz S. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. 2015.
193. Paul S, Dickstein A, Saxena A, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66(2):379-388.
194. Lan J-L, Chen Y-M, Hsieh T-Y, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70(10):1719-1725.
195. Pei S-N, Ma M-C, Wang M-C, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Annals of hematology* 2012;91(7):1007-1012.
196. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transplant Infectious Disease* 2014;16(5):797-801.
197. Chen Y-M, Chen H-H, Huang W-N, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *International journal of rheumatic diseases* 2019.
198. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *Journal of oncology practice* 2012;8(4):e32-e39.

199. Stine JG, Bass M, Ibrahim D, Khokhar OS, Lewis JH. Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor- α inhibitor therapy. *Southern medical journal* 2011;104(12):781-788.
200. Stine JG, Khokhar OS, Charalambopoulos J, Shanmugam VK, Lewis JH. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis care & research* 2010;62(5):704-711.
201. Paul S, Shuja A, Tam I, et al. Gastroenterologists have suboptimal hepatitis B virus screening rates in patients receiving immunosuppressive therapy. *Digestive diseases and sciences* 2016;61(8):2236-2241.
202. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. 2008.
203. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international* 2016;10(1):1-98.
204. Matsuzaki T, Eguchi K, Nagao N, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: A single-center study. *Modern rheumatology* 2018;28(5):808-813.
205. Cholongitas E, Haidich A-B, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of gastroenterology* 2018;31(4):480.
206. Tang Z, Li X, Wu S, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatology international* 2017;11(5):429-433.

207. Su J, Long L, Zou K. Antiviral prophylaxis for preventing reactivation of hepatitis B virus in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology* 2018;37(12):3201-3214.
208. Su Y-C, Lin P-C, Yu H-C, Wu C-C. Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology* 2018;74(9):1111-1119.
209. Li H-R, Huang J-J, Guo H-Q, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *Journal of viral hepatitis* 2011;18(12):877-883.
210. Lok ASF, Lai C-L, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125(6):1714-1722.
211. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2015;21(6):1738.
212. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. *Expert opinion on biological therapy* 2016;16(7):917-926.
213. Hui C-k, Cheung WWW, Au W-y, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54(11):1597-1603.
214. Chan TM, Fang GX, Tang CSO, Cheng IKP, Lai KN, Ho SKN. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36(5):1246-1252.
215. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *The Journal of Rheumatology* 2003;30(7):1624-1625.

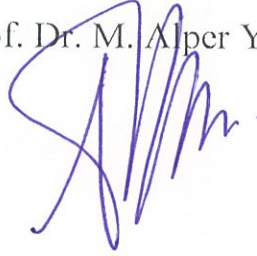
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Mithat Mızrak'a ait "Anti-TNF kullanan IIBsAg (-) Anti-IIBc (+) hastalarda hepatit B yönetiminin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 13.12.2019

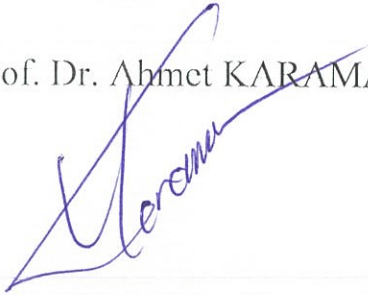
Başkan

Prof. Dr. M. Alper YURCI



Üye

Prof. Dr. Ahmet KARAMAN



Üye

Doç. Dr. A. Soner ŞENEL

