



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ**

**İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ PLANLANAN HASTALARIN
TEDAVİ ÖNCESİ HEPATİT B VİRÜS TARAMALARINDA
SEROLOJİK TESTLERİN UYGUN şEKİLDE İSTENİP
İSTENMEDİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ VE BU KONUDA
YAPILAN EğİTİMLERİN/UYARI SİSTEMİNİN ETKİSİNİN
ARAşTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat TÜRKAN



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ**

**İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ PLANLANAN HASTALARIN
TEDAVİ ÖNCESİ HEPATİT B VİRÜS TARAMALARINDA
SEROLOJİK TESTLERİN UYGUN şEKİLDE İSTENİP
İSTENMEDİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ VE BU KONUDA
YAPILAN EğİTİMLERİN/UYARI SİSTEMİNİN ETKİSİNİN
ARAşTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat TÜRKAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selma TOSUN

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık eğitimi hayatım boyunca bilgi beceri ve deneyimini büyük bir özveri ile aktaran, hep daha iyi olabilmemiz için çabalayan, tez sürecimin tüm aşamalarında benimle birlikte kafa yoran, meslek hayatımız boyunca karşılaşabileceğimiz hukuki durumlar konusunda da bizleri eğiten sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Selma Tosun'a en içten duygularıyla teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatım boyunca teorik bilgisi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve geri kalan hayatımda da bu desteği sürdüreceğini bildiğim, başım ne zaman sıkışsa aradığım ve yanımda bulduğum, bana hastayı sahiplenmeyi öğreten hocam ve abim Doç. Dr. Alpay Arı'ya;

Klinikte birlikte çalışma fırsatı bulduğum hepsinden çok fazla şey öğrendiğim çok değerli diğer hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma;

Asistan hekimlik sürecinde zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, çok güzel dostluklar kurduğumuz, onları tanımaktan ve onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma;

Bu süreçte olduğu gibi tüm hayatım boyunca bana destek olan varlıklarından güç aldığım annem, babam ve canım ablama;

Üniversite eğitimimden bu güne kadar desteğini her zaman üzerimde hissettiğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, hastayla olan iletişime büyük katkı sağlayan değerli büyüğüm Hasan Hilmi Soyyiğit'e;

Hayatıma girdiğinden beri her şeye daha pozitif bakmamı sağlayan, verdiğim kararlarda bana inanıp destekleyen, her zaman olduğu gibi bu zorlu süreçte de sevgisiyle bana güç veren sevgili hayat eşim Dr. Merve Türkan'a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	.xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN VİROLOJİK YAPISI.....	4
2.2.1. HBV GENOTİPLERİNİN DÜNYADA DAĞILIMI.....	5
2.2.2. VİRAL KOMPONENTLER.....	6
2.3. BULAŞMA YOLLARI.....	7
2.4. KLİNİK BELİRTİLER.....	7
2.5. AKUT HEPATİT B.....	8
2.6. KRONİK HEPATİT B.....	9
2.6.1. KRONİK HEPATİT B EVRELERİ.....	9
2.7. TANI.....	12
2.8. TEDAVİ.....	13
2.9. HBV REAKTİVASYONU.....	14
2.9.1. REAKTİVASYON FAZLARI.....	14
2.10. HBV REAKTİVASYONU RİSK FAKTÖRLERİ.....	16
2.10.1. SEROLOJİK PROFİLE GÖRE REAKTİVASYON.....	16

2.10.2 PRİMER HASTALIĞA GÖRE REAKTİVASYON.....	16
2.10.3. İMMUNSÜPRESİF TEDAVİYE GÖRE REAKTİVASYON RİSKİ.....	16
2.11. HBV REAKTİVASYON TANIMI.....	22
2.12. REAKTİVASYONDAN KORUNMA.....	23
2.13. PREEMPTİF YAKLAŞIM VE ANTİVİRAL PROFİLAKSİ.....	23
2.14. REAKTİVASYON TEDAVİSİ.....	25
3. GEREÇ YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMANIN YER VE ZAMANI.....	28
3.2. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....	28
3.3. ÇALIŞMADA BELİRTİLEN TANIMLAMALAR.....	28
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	29
3.5. ÇALIŞMADA DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	29
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	29
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Dünyada Hepatit B Virüs Genotiplerin Dağılımı.....	5
Şekil 2: Viral Komponentler.....	6
Şekil 3: HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri.....	9
Şekil 4: Kronik Hepatit B Doğal Seyri.....	11
Şekil 5: HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergelerin Değişimi.....	12
Şekil 6: HBV Reaktivasyonu Fazları.....	15
Şekil 7: HBV Reaktivasyonunu Tanımlayan Durumlar.....	22
Şekil 8: İmmüsupresif Tedavi Planlanan Risk Altındaki Hastaya Yaklaşım.....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Serolojik Testlerin Yorumlanması.....	13
Tablo 2: Antiviral Profilaksi Almayan Hastalarda Primer Hastalığa Göre Reaktivasyon Oranları.....	18
Tablo 3: HBV Reaktivasyonu Riski Sınıflandırması.....	21
Tablo 4: Çeşitli Reberlerin Tarama, Profilaksi ve Takip Önerileri.....	25
Tablo 5: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	31
Tablo 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	31
Tablo 7: Hastaların Kliniklere Göre Dağılımı.....	32
Tablo 8: Hastaların Primer Tanılarına Göre Dağılımları.....	33
Tablo 9: Hastaların Kullandıkları İmmünsupresif İlaç Grupları.....	34
Tablo 10: Hastaların Hepatit B Serolojik Profillerine Göre Dağılımı.....	35
Tablo 11: HBV Serolojik Tetkiki İstenme Zamanlaması.....	36
Tablo 12: Serolojik Test İsteme Durumunun Yıllara Göre Değişimi.....	36
Tablo 13: İmmünsupresif Tedavi Öncesi Uygun Tarama Oranları.....	37
Tablo 14: Kliniklere Göre Uygun Tarama Oranları.....	37
Tablo 15: Yıllara Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim.....	38
Tablo 16: 2019 Yılı Eğitimi Sonrası Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim.....	39
Tablo 17: Kliniklerin Yıllara Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim.....	39
Tablo 18: 2019 Yılı Eğitimi Sonrası Kliniklere Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim.....	40
Tablo 19: Konsültasyon İstenmiş Hastaların Takip Yöntemi Oranları ve Profilakside Kullanılan İlaç Yüzdeleri.....	41

Tablo 20: Konsultasyon İstenmiş Hastaların Serolojik Profillerine Göre Takip Yöntemi Oranları.....	42
Tablo 21: AGA 2015 Risk Sınıflamasına Göre Uygun Tarama Oranları.....	43
Tablo 22: Tedaviye Göre Reaktivasyon Risk Gruplarında Uygun Tarama Oranları.....	43



KISALTMALAR

AASLD	: American Association For The Study Of Liver Diseases
AFP	: Alfa Fetoprotein
AGA	: American Gastroenterological Association
ALP	: Alkelen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
Anti-HBc	: Antibody to HBV core antigen
Anti-HBe	: Antibody to HBV envelop antigen
Anti-HBs	: Antibody to HBV surface antigen
Anti TNF	: Tümör Nekrozis Faktör İnhibitörleri
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AS	: Ankilozan Spondilit
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
AST	: Aspartat Transaminaz
cccDNA	: covalently closed circular DNA
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ETV	: Entekavir
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gama Glutamil Transpeptitaz
HBeAg	: Hepatic B envelop antigen
HBsAg	: HBV surface antigen

HBV	: Hepatit B Virüsü
HBVr	: Hepatit B Reaktivasyonu
HBx	: Hepatit B X Proteini
HSCT	: Hematopoietic Stem Cell Transplantation
IBM	: International Business Machines
ICD	: International Classification of Diseases
IgG	: İmmunglobülin G
IgM	: İmmunglobülin M
INR	: International Normalized Ratio
IU	: International Unit
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KLİMİK	: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAM	: Lamivudin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NÜS	: Normal Üst Sınır
PF	: Profilaksi
PTZ	: Protrombin Zamanı
RA	: Romatoid Artrit
Rtx	: Rituksimab
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

TAF	: Tenofovir Alafenamid
TAKE	: Trans Arteriyel Kemoembolizasyon
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
THASL	: Thai Association for the Study of the Liver
TKAD	: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği
TNF	: Tenofovir
USG	: Ultrasonografi
VHSD	: Viral Hepatit ile Savaşım Derneği
WHO	: World Health Organization

ÖZET

Amaç: HBV enfeksiyonu ileri tanı testleri ve yeni tedavi imkanlarına rağmen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hepatit B virüsü ile karşılaşmış olan hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası reaktivasyon gelişebilmekte ve birçok komplikasyona neden olmaktadır. HBV reaktivasyonunun gelişmesini önlemek için immünsüpresif tedavi öncesi uygun HBV taraması yapılması büyük önem arz etmektedir. Hekimlerin tedavi öncesi HBV taramasına gereken önemi vermediği görülmektedir. Biz de bu çalışmamızda hastanemizde immünsüpresif tedavi öncesi uygun tarama oranlarını saptamayı ve verdiğimiz eğitimlerin-otomasyon sistemine eklediğimiz uyarı mesajlarının uygun tarama oranlarına etkisini görmeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2014 Ocak- 2020 Aralık tarihleri arasında Hematoloji, Onkoloji, Organ Nakil Birimi, Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Nöroloji kliniklerinde farklı sebeplerle immünsüpresif tedavi başlanmış toplam 2330 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane otomasyon sistemi (PROBEL) ve kliniklerin hasta takip dosyalarından hastaların klinik, yaş, cinsiyet, primer hastalık, tedavi ajanı, tedavi başlama zamanı, seroloji bakılma zamanı, HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, HBV DNA, ALT değerleri retrospektif olarak tarandı. HBsAg ve Anti-HBc IgG birlikte istenmesi uygun tarama olarak belirlendi. İmmünsüpresif tedavi öncesi tüm hastalardaki uygun tarama oranı ve kliniklere göre uygun tarama oranı incelendi. Hastanemizde 2017 yılında immünsüpresif tedavi uygulayan tüm hekimler için ortak bir eğitim toplantısı, 2019 yılında ise her branş için özel eğitim toplantıları yapıldı. Bunun yanında 2019 yılında otomasyon sistemine immünsüpresif tedavi öncesi HBV taramasını hatırlatıcı bir uyarı mesajı eklendi. Eğitimlerin ve otomasyon sistemine eklenen uyarı mesajının etkisinin görülmesi için hastalar tedavi başlama yıllarına göre 2016 ve öncesi, 2017-2018, 2019 ve sonrası olarak üç gruba ayrıldı. Yıllara göre tüm hastalarda uygun tarama oranı değişimi ve yıllara göre kliniklerdeki uygun tarama oranı değişimi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın 1196 (%51,3)’sı uygun şekilde taranmıştı. Kliniklere göre uygun tarama oranlarına bakıldığında Organ nakli kliniğindeki hastaların %88,7’sine, nöroloji kliniğindeki hastaların %86,0’ına, Hematoloji kliniğindeki hastaların %72,6’sına uygun tarama yapılmıştı. Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Onkoloji kliniklerinde uygun tarama oranları %50’nin altındaydı. Klinikler arasında anlamlı fark mevcuttu. Yıllara göre tüm hastalarda uygun tarama oranları incelendiğinde hastalarda eğitimler öncesi dönem olan 2016 ve öncesine göre 2017-2018 grubunda immünsüpresif tedavi öncesi uygun tarama oranı 3,1 kat, 2019 ve sonrası grubunda ise 3,6 kat artmış olarak saptandı (%27-%46-%65). Ayrıca 2019 ve sonrası grubunda uygun tarama oranı hem 2017-2018 hem de 2016 ve öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,000$). Kliniklerin yıllara göre uygun tarama oranları incelendiğinde 2017 eğitimi sonrası organ nakli ve onkoloji birimi dışında tüm kliniklerin uygun tarama oranlarında artış olduğu saptandı. İkinci eğitimi ve otomasyon uyarı mesajı eklenmesini takiben 2019 ve sonrasındaki değişimine bakıldığında, tüm kliniklerin uygun tarama oranlarında 2017-2018 dönemine göre artış saptandı. Kliniklerdeki uygun tarama oranı değişimi incelendiğinde; dermatoloji biriminde %7,2’den %62,8’e, onkoloji biriminde %8,4’ten %48,1’e, hematoloji biriminde %78,8’den %87’ye, organ nakli biriminde %86,7 den %91,1’e, fizik tedavi biriminde %54,5’ten %61,5’e, nöroloji biriminde %57,1’den %97,6 ‘ya yükseldiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda görüldüğü gibi tüm hastalar değerlendirildiğinde immünsüpresif tedavi öncesi uygun HBV tarama oranları yeterli değildir. Hekimlerin tedavi öncesi HBV taraması farkındalığını artıracak eğitim, otomasyon sistemine eklenecek uyarı mesajı ve tüm diğer müdahalelerin çok kıymetli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hekimlerde farkındalık oluşturmak üzere verdiğimiz eğitimler ve uyarı mesajı sonrası uygun tarama oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Özellikle her klinik için, o branşın kullandığı immunsupresif ajanların reaktivasyon risk sınıfını anlatan, güncel rehberlere göre tarama, takip ve tedavinin anlatıldığı özel toplantıların yapılması ve bu toplantıların belirli aralıklarla tekrarlanmasının istenilen tarama oranlarına ulaşmayı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, İmmünsüpresif Tedavi, Tarama, Reaktivasyon

ABSTRACT

Aim: HBV infection remains a global public health problem despite advanced diagnostic tests and new treatment opportunities. Reactivation may develop after immunosuppressive therapy in patients who have been exposed to the hepatitis B virus and cause many complications. In order to prevent the development of HBV reactivation, it is of great importance to perform appropriate HBV screening before immunosuppressive therapy. It is seen that physicians do not give due importance to HBV screening before treatment. In this study, we aimed to determine the appropriate screening rates before immunosuppressive treatment in our hospital and to see the effect of the educations we provide/warning messages we added to the automation system on the appropriate screening rates.

Material and Method: In our study, a total of 2330 patients who were started on immunosuppressive therapy for different reasons in Hematology, Oncology, Organ Transplantation Unit, Dermatology, Physical Therapy and Neurology clinics at Health Sciences University Izmir Bozyaka Education and Research Hospital between January 2014 and December 2020 were included in the study. From the hospital automation system (PROBEL) and the patient follow-up files of the clinics, the unit of the patients, age, gender, primary disease, treatment agent, time of initiation of treatment, time of serology examination, HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, HBV DNA, ALT values were analyzed retrospectively. Requesting HBsAg and Anti-HBc IgG together was determined as appropriate screening. The appropriate screening rate in all patients before immunosuppressive therapy and the appropriate screening rate according to clinics were examined. A joint education meeting was held for all physicians applying immunosuppressive therapy in our hospital in 2017, and special education meetings were held for each unit in 2019. In addition, a warning message reminding HBV screening before immunosuppressive therapy was added to the automation system in 2019. In order to see the effect of the educations and the effect of the warning message added to the automation system, the patients were divided into three groups as 2016 and before,

2017-2018, 2019 and later, according to the start of treatment. The change in appropriate screening rate in all patients by years and the change in appropriate screening rate in clinics by years were examined.

Findings: Of the 2330 patients included in the study, 1196 (51.3%) were screened appropriately. Considering the appropriate screening rates according to the clinics, appropriate screening was performed for 88.7% of the patients in the organ transplant clinic, 86.0% of the patients in the neurology clinic, and 72.6% of the patients in the hematology clinic. Appropriate screening rates were below 50% in dermatology, physical therapy and oncology clinics. There was a significant difference between clinics. When the appropriate screening rates were examined in all patients by years; Compared to 2016 and before, which is the period before education in patients, the rate of appropriate screening before immunosuppressive therapy was found to be 3.1 times higher in the 2017-2018 group, and 3.6 times in the 2019 and after group (%27-%46-%65). In addition, the rate of appropriate screening in the 2019 and later group was statistically significantly higher than both the 2017-2018 and 2016 and earlier groups ($p=0,000$). When the screening rates of the clinics were examined by years, it was determined that there was an increase in the screening rates of all clinics except the organ transplant and oncology unit after 2017 education. Considering the change in 2019 and beyond after the second education and after the automation warning message was added, an increase was found in the appropriate screening rates of all clinics compared to the 2017-2018 period. When the appropriate screening rate change in clinics is examined; From 7.2% to 62.8% in the dermatology unit, from 8.4% to 48.1% in the oncology unit, from 78.8% to 87% in the hematology unit, 86.7% in the organ transplant unit, from 54.5% to 61.5% in the physical therapy unit, from 57.1% to 97.6% in the neurology unit.

Results: As seen in our study, when all patients are evaluated, appropriate HBV screening rates before immunosuppressive therapy are not sufficient. We think that education, warning messages to be added to the automation system and all other

interventions that will increase the awareness of physicians for HBV screening before treatment are very valuable. In our study, a significant increase was found in the appropriate screening rates after the educations we gave to raise awareness in physicians and the warning message. Especially for each clinic; We believe that holding special meetings describing the reactivation risk class of the immunosuppressive agents used by that clinic, screening, follow-up and treatment according to current guidelines, and repeating these meetings at regular intervals will achieve the desired screening rates.

Keywords: Hepatitis B, Immunosuppressive Therapy, Screening, Reactivation.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), karaciğer hücrelerinde inflamasyon ve sonrasında nekroza yol açan hepatotropik bir DNA virüsüdür. Aşılama ve bulaş kontrolü programlarına rağmen küresel çapta bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Dünya üzerinde her 3 kişiden birinin yani yaklaşık 2 milyar insanın hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre toplam 296 milyon kronik HBV hastası ve her sene 1,5 milyon yeni enfekte olan hasta mevcuttur. Hepatit B'ye bağlı gelişen siroz, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler kanser ve diğer ekstrahepatik komplikasyonlar yüzünden yılda yaklaşık 800 bin insan ölmektedir (1). Ülkemizde yürütülen iki büyük çalışma sonucunda HBsAg pozitiflik oranı %3-5 olarak belirlenmiş ve dünyada orta endemik bölge sınıfında yer aldığımız saptanmıştır. Aynı çalışmada HBsAg pozitifliğinin farkında olan hasta oranının %12 olarak sonuçlanması düşündürücüdür (2,3).

Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik hastalık tablosuna yol açmaktadır. Akut hastalık geçirilip bağışıklık oluşsa dahi HBV hepatositlerden eradike edilememektedir. Bunun sebebi hepatit B virüsünün kalıcılığını sağlamak için hepatosit nükleosunda oluşturduğu bir mini kromozom olan kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA)'dır. Günümüzde mevcut tedaviler hepatositlerde bulunan cccDNA havuzu sebebiyle HBV eradikasyonunu sağlayamamaktadır (4). Bu nedenle herhangi bir nedenle immun sistemin hepatit B virüsü üzerindeki baskısı kalktığında hepatit B reaktivasyonu ve alevlenmeler görülmektedir. Tıbbın birçok alanında kullanılan immunsupresif tedaviler hepatit B virüsü üzerindeki bu baskıyı kaldırıp reaktivasyon ve alevlenmeye neden olurlar. Bu reaktivasyon sonucu primer hastalığın tedavisinin yarım kalması, fulminant tabloya kadar ilerleyen hepatit tablosu ve komplikasyonlar sonucu ölüm görülebilmektedir (5).

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan hepatit B reaktivasyonundan korunmanın en iyi yolu immunsupresif tedavi öncesi serolojik taramanın uygun yapılması ve riskli hastalarda antiviral profilaksinin başlanmasıdır. Bu hastalarda HBV ile karşılaşmanın göstergesi olan Anti-HBc IgG testinin bakılması büyük önem arz etmektedir. Hepatit B tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen serolojik taramaya gereken önem verilmemektedir. Amerikada bir kanser araştırma merkezinde yapılan retrospektif çalışmada 70.373 kanser hastasının kayıtları incelenmiş ve sadece yüzde yirmisinin immunsupresif tedavi öncesi hepatit B yönünden tarandığı görülmüş (6). Amerika, Asya ve Avrupa hepatit rehberleri hepatit B prevalansı yüzde iki ve üzeri olan ülkelerde immunsüpresif tedavi öncesi HBsAg, Anti HBcIgG ile tarama önermektedir. Ülkemizde hepatit B uzlaşi raporunda immunsupresif tedavi alacak tüm hastaların HBsAg, Anti HBc IgG ve Anti HBs ile taranması önerilmektedir (5,7–10).

Biz bu çalışmamızda 2014-2021 tarihleri arasında hastanemiz hematoloji, onkoloji, organ nakli, dermatoloji, fizik tedavi- rehabilitasyon ve nöroloji kliniklerinde çeşitli nedenlerle immunsupresif tedavi alan hastaların HBV göstergeleri istenmesine ilişkin kayıtlarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların immünsüpresif tedavi öncesi hepatit B seroloji taramalarının rehberlere göre uygun yapıp yapılmadığını göstermeyi ve konunun önemine vurgu yapmayı amaçladık. Belirtilen kliniklere immunsupresif öncesi tarama başlıklı 2017 başında genel bir toplantı ve 2019 da her kliniğe ayrı olacak şekilde toplantılarla eğitim verildi. Ayrıca 2019’ da hastane otomasyon sistemine immunsupresif tedavi başlanacak hastalara HBV serolojisi bakılmasını hatırlatacak uyarı yapan bir yazılım eklendi. Sekonder amaç olarak da bu eğitim ve otomasyon sistemi mesajının hekimlerin serolojik tarama alışkanlıkları üzerindeki etkisini görmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü ile ilgili çalışmaların önünü açan en önemli bilimsel keşif 1965 yılında Dr. Baruch Blumberg'in aborjin yerlilerinin kanında tespit ettiği ve 'Avusturalya antijeni' adını verdiği hepatit B yüzey antijeninin bulunmasıdır. Bu keşiften sonra 1970 yılında elektron mikroskopisi ile virüsün özelliklerinin daha iyi tanınması ile çalışmalar hız kazanmıştır (11). Teknolojik gelişmeler sonrası hepatit B tanısı kolaylıkla ve güvenilir şekilde konulabilmekte, hasta takibi ve tedavisinde fayda sağlayan olanaklara her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Günümüzde tüm bu teknolojik gelişmelere ve bilimsel çalışmalara rağmen hepatit B virüs enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır (12).

2.1 Epidemiyoloji

Hepatit B, karaciğer hücre tutulumuna bağlı akut ve kronik hastalık tablosuna yol açabilen viral bir enfeksiyondur. Klinik spektrumunu oldukça geniş olup asemptomatik tablodan fulminan karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen klinik seyir gösterir. Gelişmiş tanı ve tedavi olanaklarına rağmen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada yaklaşık olarak 2 milyar kişinin hepatit b virüsü ile karşılaşmış olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2019 raporuna göre dünyada yaklaşık 296 milyon kronik hepatit B hastası olduğu ve her sene 1,5 milyon yeni enfekte hasta olduğu tahmin edilmektedir. Bu raporda ayrıca hepatit b ye bağlı siroz, hepatoselüler kanser ve ekstra hepatik tutulumla bağlı 800.000 kişinin hayatını kaybettiği öngörülmektedir (1,13).

DSÖ'nün 2017 de yayınladığı durum raporunda HBsAg pozitiflik oranına göre bölgeler düşük endemik (<%2), orta endemik (% 2-7) ve yüksek endemik (>%7) olarak üç gruba ayrılmaktadır(14). Afrika bölgesinde Hepatit B hastalık yükü net olarak bilinmese de Safra altı Afrika ülkeleri, Çin, Güneydoğu Asya ve Pasifik adaları yüksek endemik bölge grubunda yer almaktadır (12). Ülkemizde prevalans saptanması amacıyla Türkiye Karaciğer Araştırma Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin yapmış olduğu iki büyük çalışmada benzer sonuçların saptandığı görülmektedir. TKAD'ın çalışmasında HBsAg pozitiflik oranı %4, VHSD'nin çalışmasında %2,7 olarak saptanmıştır (2,3). Türkiye geneli yapılan diğer prevalans çalışmaları da incelendiğinde bölgesel prevalans oranları % 0,7 ile %

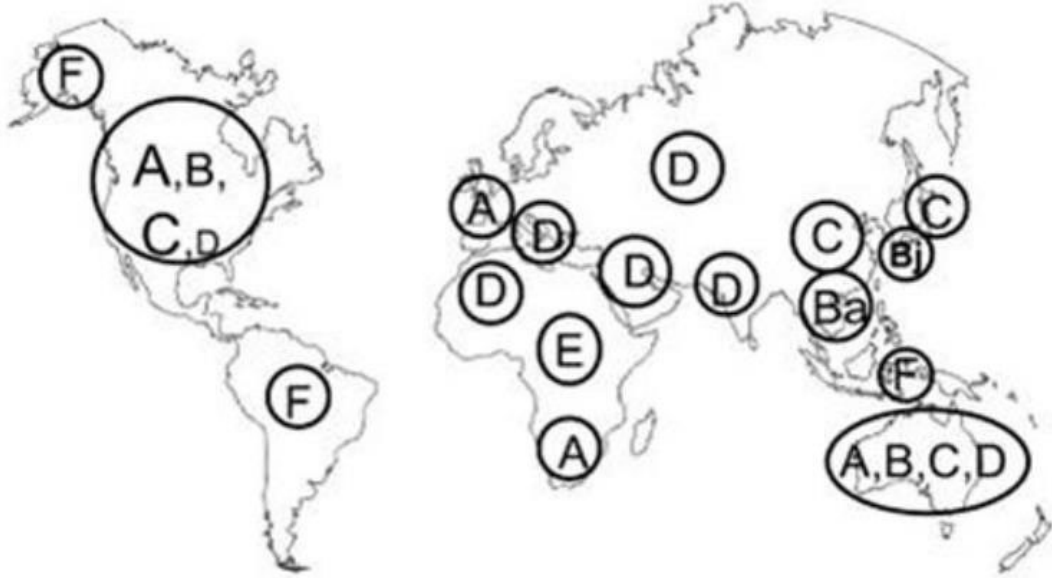
12,0 arasında değişmekle birlikte ortalama olarak %3-5 olarak saptanmıştır. Ülkemiz HBsAg pozitiflik oranı olarak orta endemik bölgede yer almaktadır. Ülkemizde coğrafı bölgeler açısından Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve bu bölgelerden göç alan şehirlerde prevalansın daha yüksek olduğu görölmektedir (12).

2.2. Hepatit B Virüsünün Virolojik Yapısı

Hepatit B virüsü, *Hepadnaviridea* ailesinin *Ortohepadnavirüs* cinsi içinde yer alan çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV *Hepadnaviridea* ailesi içinde insanda enfeksiyon yapabilen tek virüştür. HBV 42 nm çapında yuvarlak ve zarflı bir virüs olup 27 nm çapında ikozadredral kapside sahiptir. Hepatit B virüsünün alfabede A ile J arasında isimlendirilen toplam 10 farklı genotipi vardır. Türkiye’de dominant genotip D genotipidir. Hepatit B virüsünün yüzey antijeninin farklı determinantlarına göre subtipler isimlendirilir (a, d, y, w, r). Bu determinantların farklı kombinasyonları ile toplam 4 ana subtip oluşur (adw, ayw, adr, ayr). Ülkemizde dominant subtip ayw subtipidir (15–17). Hepatit B virüsü hepatositte persistansı sağlamak için yaşam döngüsünü en uygun hale getirmiştir. Kalıcılığı sağlamak için virüs, kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) olarak adlandırılan plazmid benzeri DNA formunu oluşturur. Viral cccDNA transkripsiyonda HBV RNA’ya ve birçok yapısal antijen ve proteine şablon görevi görmektedir. Antiviral tedaviler ile viral replikasyon baskılansa da cccDNA’nın hepatositte eradikasyonu gerçekleşmemektedir. Günümüzde kullanılan antiviral tedaviler cccDNA rezervuarına etki edemediğinden küratif tedavi sağlanamamaktadır (4,18). Hepatit B virüsünün hepatositlere direkt sitopatik etkisi yoktur. Kazanılmış immün yanıtla bağlı oluşan sitotoksik T hücreleri hepatosit hasarının esas sorumlusudur. HBV’nin onkojenik özelliği vardır. Virüs genomunun hepatosit genomuna integre olması ile onkojenez süreci başlar ve hepatoselüler kansere ilerleyen yolak aktive olur (19).

2.2.1. HBV Genotiplerinin Dünyada Dağılımı

- Genotip A: Sahra Altı Afrika Ülkeleri, Batı Afrika ve Kuzey Avrupa
- Genotip B: Asya Pasifik Bölgesi
- Genotip C: Çin, Japonya, Kore
- Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz, Hindistan
- Genotip E: Batı Afrika
- Genotip F: Orta Amerika ve Güney Amerika
- Genotip G: ABD, Fransa, Almanya
- Genotip H: Orta Amerika
- Genotip I: Vietnam, Laos
- Genotip J: Japonya (20)



Şekil 1: Dünyada Hepatit B Virüs Genotiplerin Dağılımı (17)

2.2.2. Viral Komponentler

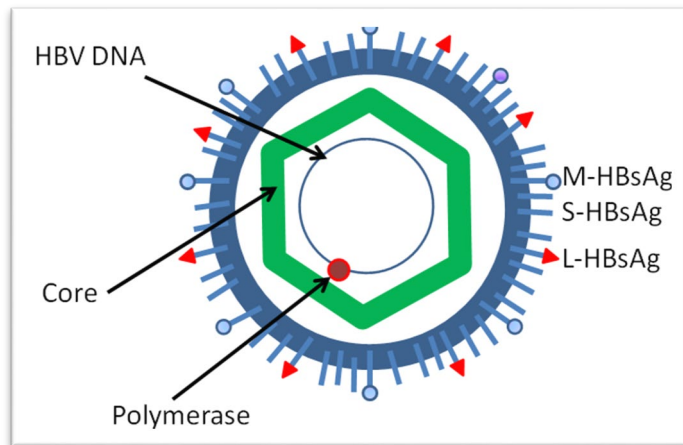
Yüzey Antijeni (HBsAg): Bu antijen enfekte hücrelerden salınan ve ilk keşfedilen virüs antijenidir. HBsAg S,L,M adı verilen glikoprotein yapılardan oluşur (21).

Core Antijeni (HBcAg): Virüs çoğalmasında aktif rol alan ana yapısal proteindir. Hepatositlerde infeksiyonun temel faktörüdür, bu antijene karşı oluşan antikorlar virüsle karşılaşmanın göstergesidir.

DNA Polimeraz: Hepatosit içinde virüs için gerekli proteinlerin oluşturulması ve virüsün genetik materyalinin kopyalanması sırasında görev alır.

HBeAg: Core antijeni ile aynı sekansta yer alan, İkazohedral yapının içerisinde salgı tarzında partikül olmayan bir antijendir. Core antijeni ile birlikte var olması virüs replikasyonun bir göstergesidir. Kronik hastada da serumda bulunması aktif replikasyon göstergesidir. HBeAg' ye karşı gelişen antikorlar ise bir önceki durumun tam tersine replikasyonun azaldığını göstermektedirler.

HBx: Etki yolağı net aydınlatılamasada hücre içi sinyal iletimi ve enfektivite de aktif rol oynadığı düşünülmekte olan 154 amino asit içeren küçük bir proteindir. Yapısal olmayan bu proteinin ekspresyonu virüs aktivitesi ile ilişkili saptanmıştır (19,22,23).



Şekil 2: Viral Komponentler (24)

2.3. Bulaşma Yolları

HBV bulaş yolları parenteral, cinsel yolla, perinatal ve horizontal olarak 4 ana gruba ayrılır.

Parenteral yol: HBV ile enfekte hasta kanı ve vücut sıvılarının duyarlı kişiye perkütan veya mukozal yolla teması ile bulaşır. Bu grupta sağlık çalışanlarının iş kazası sonucu kesici-delici alet ile yaralanmaları, kan tranfüzyonu sırasında enfekte kan ve kan ürünü verilmesi, damar içi madde bağımlılarının ortak enjektör kullanımı sayılabilir. Sağlık çalışanlarının immunizasyonu ve eğitimi ile ayrıca gelişen teknoloji ile kan donor taramalarının yaygınlaşması ile bu yolla olan bulaş oranları azalmıştır. Damar içi madde bağımlılarında ortak enjektör kullanımına bağlı bulaş ise günümüzde en sık bulaş nedeni olarak önemini korumaktadır.

Cinsel yol: Cinsel temas sırasında genital sekresyonlarda bulunan virüsün mukoza teması ve travmatik durumlarda mukozanın kan ile teması nedeniyle cinsel bulaş görülmektedir. Travma ihtimalinin yüksek olduğu anal-homoseksüel ilişkide bulaş riski daha yüksektir.

Perinatal (vertikal) yol: HBV ile enfekte annenin çocuğuna virus transplasental, perinatal ve postnatal olarak geçebilmektedir. Bu dönemlerden en risklisi perinatal(doğum) dönemindedir. Annenin HBV viral yükünün yüksek olması ve HBeAg pozitifliği de riski artıran durumlardır. Postnatal dönemde anne sütü ile bebeğe bulaş teorik olarak mümkün olsa da doğum sonrası aşı ve immunoglobulin uygulamasını takiben anne emzirmeye teşvik edilmelidir.

Horizontal yol: Genellikle aynı ev veya ortamda yaşayanlarda ortak eşya kullanımına bağlı kan ve vücut sıvıları temasına bağlı olarak bulaşın gerçekleştiği düşünülmektedir. Tıraş bıçağı, diş fırçası, tırnak makası, havlu gibi aletlerin ortak kullanımı sonucu bulaş bu yola örnektir.

Bu ana başlıklar haricinde hemodiyaliz, cerrahi işlem, diş tedavisi, dövme (tatuaj) gibi girişimler sonrasında da bulaş olabilmektedir (25).

2.4. Klinik Belirtiler

Klinik belirtiler hem akut hem kronik HBV enfeksiyonunda geniş spektrum göstermektedir. Akut HBV enfeksiyonunda hastalar asemptomatik, nonikterik tablodan fulminant hepatit tablosuna kadar değişen farklı klinik seyir gösterebilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda da hastalar inaktif taşıyıcılık

durumundan kronik aktif hepatit, siroz, hepatoselüler kanser kliniğine giden farklı seyir gösterebilmektedir. Ekstrahepatik belirtiler hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonunda görülebilir (26).

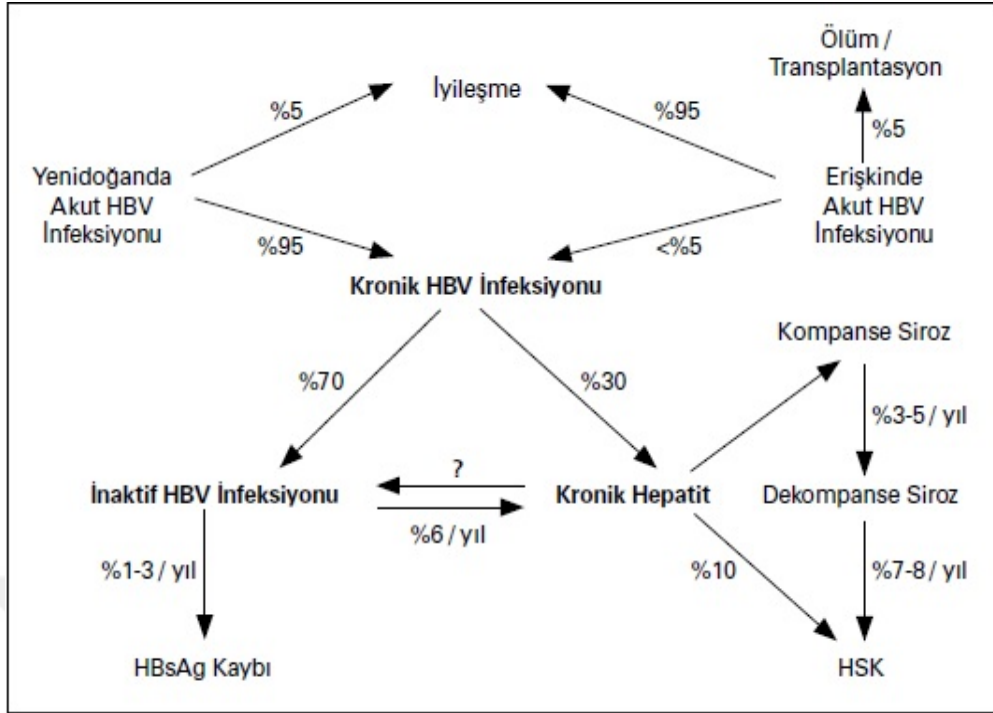
2.5. Akut Hepatit B

Hastaların yaklaşık %70'i subklinik, anikterik forma seyretmekte iken geri kalan %30 hasta ikterik hastalık formunu geçirirler. Fulminant hepatit tablosu ise akut hepatit geçiren hastaların %0,1- %0,5' i arasında görülmektedir. Hastaların başka komorbid hastalığı olması ve diğer hepatotrop virüsler ile koenfeksiyon hastalığın daha ağır geçirilmesine neden olabilmektedir.

Hastalığın inkübasyon süresi 1- 4 ay arasında değişmektedir. Serum hastalığı benzeri prodromal dönem sonrası kilo kaybı, bulantı, sarılık, sağ üst kadranda ağrı-hassasiyet, yorgunluk gibi yapısal semptomlar ortaya çıkar. Laboratuvar testlerinde tipik olarak ALT (Alanin transaminaz)' nin daha fazla yükseldiği aminotransferaz artışı görülür (1000- 2000 IU/L gibi). Anikterik hastalar dışında serum bilirubin düzeyinde ve protrombin zamanında artış izlenir. Protrombin zamanı (PTZ) prognoz belirlenmesi açısından en iyi göstergedir. Belirtilen semptomlar ve sarılık 1-3 ay arası sürede kaybolur ancak serum aminotransferazları normale dönse bile yorgunluk aylarca sürebilir.

Kronikleşme eğiliminde en önemli parametre hastalığın edinildiği yaştır. Perinatal dönemde edinilen hastalık yaklaşık %90 kronikleşme eğilimindeyken erişkin dönemde bu oran %5' ten azdır (26).

Akut Hepatit B virüs enfeksiyonunun esas tedavisi destekleyici tedavidir. Bu dönemde hepatotoksik olabilecek medikasyonlara ve alkol kullanımına dikkat edilmeli ve hastalar istirahat etmelidir. Akut hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavi hasta bazında değerlendirilmelidir. Ağır klinik ve laboratuvar bulguları olan (INR>1,5, PTZ normale göre 4 sn daha uzamış, total bilirubin>10, ensefalopati olması) fulminant tabloya gideceği öngörülen hastalarda, immunsupresif hastalarda ayrıca ALT piki sonrası HBV DNA sında beklenen düşüş sağlanamayan hastalarda nükleot(z)id analogları kullanımı düşünülmelidir. Günümüzde tedavide artık direnç bariyeri yüksek entekavir ve tenofovir tedavileri tercih edilmektedir (27,28).



Şekil 3: HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri (29)

2.6. Kronik Hepatit B

Akut hepatit B enfeksiyonu sonrası hepatositlerin virüsten temizlenemediği olgularda, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) 6 aydan uzun süre persiste etmesine kronik HBV enfeksiyonu adı verilir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri hastalığın edinildiği yaşa, viral yük (HBV DNA), ALT, HBeAg, Anti HBe durumlarına ve karaciğer inflamasyon varlığına göre 4 farklı gruba ayrılır. European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 rehberine göre bu evreler yeniden isimlendirilmiş olup beşinci grup eklenmiştir. Sonraki kısımda verilen evre açıklamalarında parantez içinde yazan isimlendirmeler EASL 2017 de yer alan yeni isimlendirmelerdir.

2.6.1. Kronik Hepatit B Evreleri

İmmuntoleran Faz (HBeAg+ Kronik Hepatit B Enfeksiyonu)

Özellikle perinatal bulaş ve erken çocukluk döneminde bulaş sonrası immün sistemin yetersiz cevabına bağlı gelişen fazdır. Bu dönem yüksek HBV DNA düzeyi ve HBeAg pozitifliğine karşın normal ALT ve karaciğerde inflamasyon olmaması yada minimal inflamasyon ile karakterizedir. Erişkin dönemde bu evre çok kısa sürebilmekte iken perinatal enfeksiyonda 10-40 sene sürebilmektedir. Bu hastalarda

viral yükün yüksek olması ve HBeAg pozitifliği nedeniyle bulaştırmıcılık oldukça yüksektir. Ailede siroz, hepatoselüler kanser öyküsü olmayan 30 yaş altı bireylerde düzenli takip yeterli görülmektedir. Aile öyküsü olan 30 yaş üstü hastalarda ise noninvaziv veya invaziv ileri tetkik ile tedavi için hasta bazında değerlendirme önerilmektedir (30).

İmmun Klirens Dönemi (HBeAg+ Kronik Hepatit B)

Birinci fazdan sonra immün sistemin olgunlaşıp HBV antijenlerini tanımasıyla immün cevabın verildiği evredir. ALT düzeyleri artmış, HBV DNA > 2000 IU/ ml ve HBeAg pozitifdir. Bu dönemde karaciğer hücrelerinde inflamasyon ve hasar başlamıştır. Hastaların büyük çoğunluğu HBeAg serokonversiyonu sonrası HBeAg negatif Hepatit B enfeksiyonu fazına geçerler. HBeAg serokonversiyonu sağlanamaz ve ataklar tekrar ederse her atakta hepatosit hasarı ve fibrosis gelişimi meydana gelmektedir. Bunun sonucunda siroz ve hepatoselüler kanser gelişme riski artmaktadır (7).

İnaktif Taşıyıcılık (HBeAg– Kronik Hepatit B Enfeksiyonu)

Kronik HBV seyrinde hastaların büyük çoğunluğunun immün klirens dönemi sonrası geçtiği evredir. Hastalarda HBeAg negative, Anti HBe pozitifdir. HBV DNA düzeyleri ya negatifdir yada <2000 IU/ml dir. En az 1 sene süren üç ayda bir yapılan takiplerinde sürekli normal ALT düzeyleri vardır. Hepatositlerde inflamasyon ve fibrosis minimal düzeydedir. Hastaların bu evrede siroz ve hepatoselüler kanser riski düşüktür ancak HBeAg negatif kronik hepatit evresine geçiş ihtimalleri olduğundan ALT ve HBV DNA ile belirli aralıklarla izlenmelidirler. İlk sene üç ayda bir sonraki yıllarda 6-12 ayda bir takip yapılmalı artış olduğu durumlarda karaciğer biyopsisi yapılması düşünülmelidir (30).

Reaktivasyon Dönemi (HBeAg– Kronik Hepatit B)

Bu dönem genellikle inaktif taşıyıcılarda görülse de HBeAg+ kronik hepatit B hasta grubundan bazı hastalarda bu evreye direkt geçiş olabilmektedir. Viral replikasyona ve hücre hasarına bağlı ALT- HBV DNA düzeyleri dalgalı yükseklikler gösterir. Bu dönemde HBV DNA genelde HBeAg+ döneme göre daha düşük seviyelerde seyrederek. Reaktivasyon dönemine giren hastalarda %0,5-%1,0 oranında spontan HBsAg kaybı izlenebilmektedir (31). Spontan kayıp olsa bile bu hastalarda

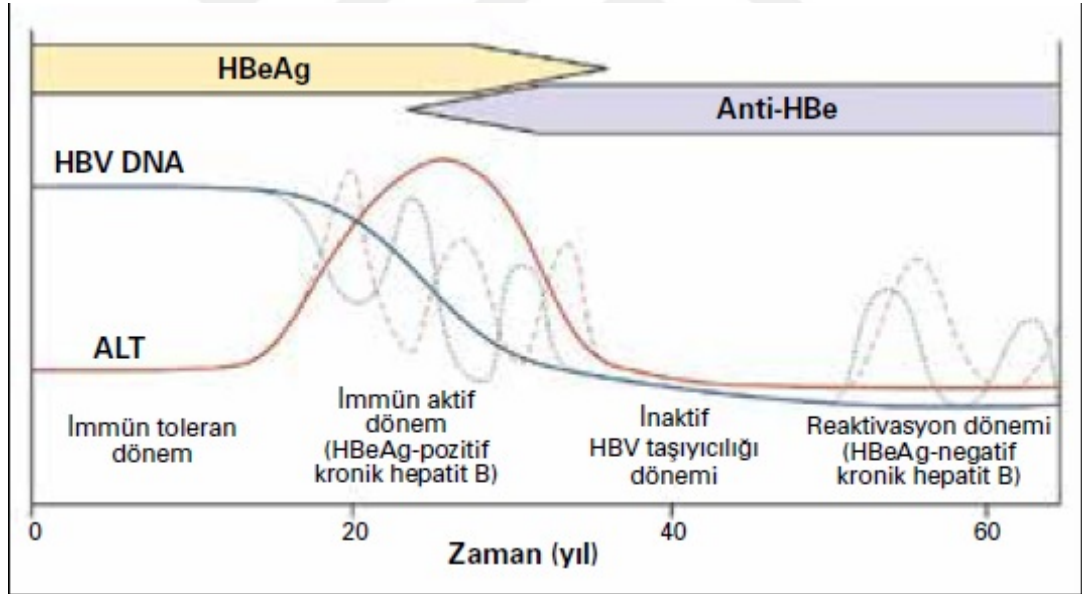
uzun süre düşük düzey viremi olabileceğinden özellikle immunsupresif tedavi alacak hastalarda seroreversiyon açısından dikkatli olmak gerekir (29).

HBsAg Negatif Dönem

Bu evrede hastalarda HBsAg kaybı olur ve negatiftir, HBc IgG pozitif olarak saptanır, yüzey antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBs) negatif veya pozitif olabilir. ALT normal sınırlarda ve HBV DNA çoğunlukla saptanabilir düzeyin altındadır ancak hepatositte cccDNA persistansından dolayı karaciğer hücresinde HBV DNA saptanabilir (7).

Gizli (okült) hepatit

Bu hastalarda HBsAg negatiftir, anti-HBc IgG negatif veya pozitif saptanabilir. Serum veya karaciğer hücresinde HBV DNA sının pozitif olması olarak tanımlanır. Bazı hastalarda tüm belirteçler negatifken sadece hepatositte HBV DNA gösterilmesi ile tanı konulabilmektedir (32).

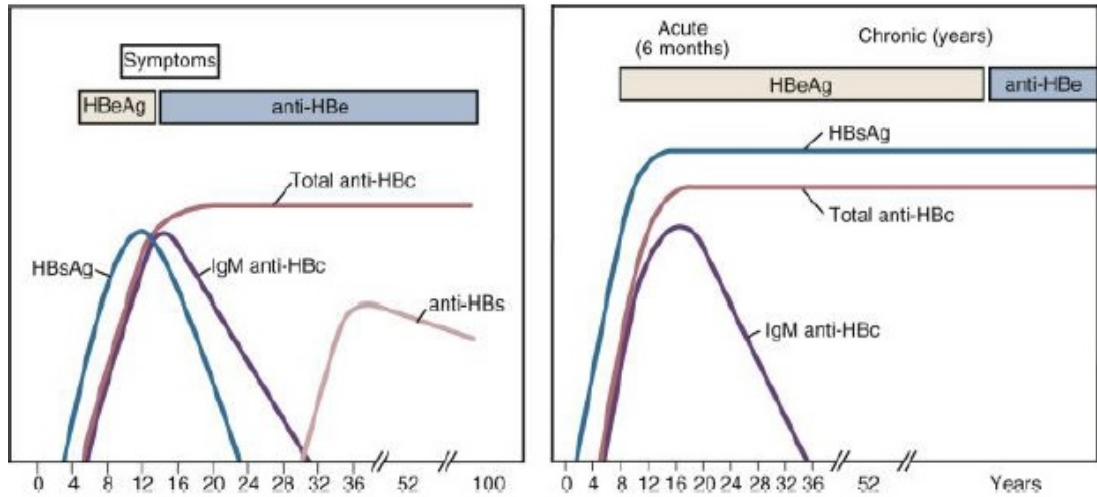


Şekil 4: Kronik Hepatit B Doğal Seyri (29)

2.7. Tanı

Hepatit B enfeksiyonu tanısında ve hastalığın evrelendirilmesinde moleküler ve serolojik testler kullanılmaktadır. HBsAg, HBeAg, Anti HBe IgM-IgG, Anti HBs, Anti HBe serolojik testler arasında yer almakta iken HBV DNA ve genotip tayin testi ve antiviral direnç testleri moleküler testler arasında yer almaktadır.

HBsAg HBV enfeksiyonunu gösteren semptom başlamadan yaklaşık 3-5 hafta önce kanda ilk pozitifleşen antijendir. Bir süre sonra HBeAg pozitifleşir HBV DNA ile birlikte aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg HBsAg den önce negatifleşip Anti HBe oluşur. Anti HBe nin oluşması viral replikasyonun azaldığını, hastalığın iyileşme sürecine girdiğini gösterir. HBsAg 4-6 ay arasında negatifleşir 6 aydan uzun süre pozitif kalırsa kronik HBV enfeksiyonu denir. Anti HBe IgM akut enfeksiyonu gösterir semptomların başlaması ile birlikte pozitifleşir. Pencere dönemi denen antijenlerin kaybolup diğer antikörlerin henüz oluşmadığı dönemde tek başına pozitifliği görülür. Anti HBe IgG ise virus ile karşılaşıldığını gösterir, ömür boyu pozitif olarak saptanır. Anti HBs nin oluşması aсталığa karşı bağışıklığın oluştuğunu göstermektedir. Aşılı bireylerde Anti HBs düzeyinin >10 IU/ml olarak saptanması hastalığa karşı koruyucu olarak kabul edilir.



Şekil 5: HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergelerin Değişimi (19)

(Sol Akut HBV, Sağ Kronik HBV)

Tablo 1: Serolojik Testlerin Yorumlanması (19)

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (IU/mL)
Acute viral hepatitis	Positive	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Acute viral hepatitis-window period	Negative	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Immune to HBV (past infection)	Negative	Negative	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative
HBeAg-negative chronic HBV infection	Positive	Negative	Negative	Positive	Positive	Negative	<2000
HBeAg-positive chronic hepatitis B	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative	>2000
HBeAg-negative chronic hepatitis B	Positive	Negative	Negative	Positive	Negative/Positive	Negative	>2000
Isolated anti-HBc positivity	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative Positive (occult hepatitis)
Immune to HBV (vaccinated)	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative

Hastaların tedavi kararında ve takiplerinde; karaciğerde inflamasyon ve fibrozisi gösteren invaziv karaciğer iğne biyopsisi ve invaziv olmayan fibroscan gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kronik HBV hastalarının siroz gelişimi açısından takibinde karaciğer fonksiyon testleri (ALT-AST-ALP-GGT-bilirubin), koagülasyon parametreleri (PTZ, INR), AFP, hepatobiliyer USG (gerektiğinde MRG) hastanın profiline göre belirli aralıklarla istenir.

2.8. TEDAVİ

Kronik hepatit B tedavisinde şuan için mevcut olan antiviraller cccDNA'yı hepatositlerden temizleyemediği için hastalığın eradikasyonu mümkün olmamaktadır. Bu nedenle farklı tanımlamalara gidilmiştir. Serumda saptanmayan viral DNA, HBsAg kaybı ve hepatositlerden cccDNA eradikasyonun sağlanması bütününe gerçek kür denmiş ve yeni ilaç çalışmalarının esas hedefi haline gelmiştir. Hepatit B yüzey antijen kaybı ve saptanamayan viral DNA'nın sağlanmasına fonksiyonel kür (Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir), HBsAg pozitifliği devam ederken saptanamayan HBV DNA düzeyinin sağlanmasına ise parsiyel kür adı verilmiştir (33).

Hepatit B virus genomu hepatosit genomu içerisine entegre olarak onkogenezi başlatmakta ve hepatoselüler kansere ilerleyen mekanizmanın tetiğini çekmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde hasta profilinden bağımsız ortak amaç HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altında tutularak (virolojik yanıt) siroz, hepatoselüler kanser, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların önüne geçilmesidir. Ayrıca hasta profiline göre HBeAg negatifleşmesi, Anti HBeAg oluşması, HBsAg kaybı, Anti HBs oluşması (serolojik yanıt) ve sürekli normal ALT düzeylerinin sağlanması (biyokimyasal yanıt) tedavi amaçları arasında sayılıp tedavi sonlanım noktası olarak kullanılabilir (29).

Hepatit B tedavisinde pegile interferon alfa-2a ve alfa-2b, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) seçenekleri mevcuttur. Ulusal (TKAD ve VHSD) ve uluslararası rehberler (Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu (EASL), Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği (APASL), Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD)) ön planda güçlü antiviral etkinliği ve direnç bariyeri yüksek olan entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamidi birinci seçenek ilaç olarak önermektedir (5,7,8).

2.9. HBV Reaktivasyonu

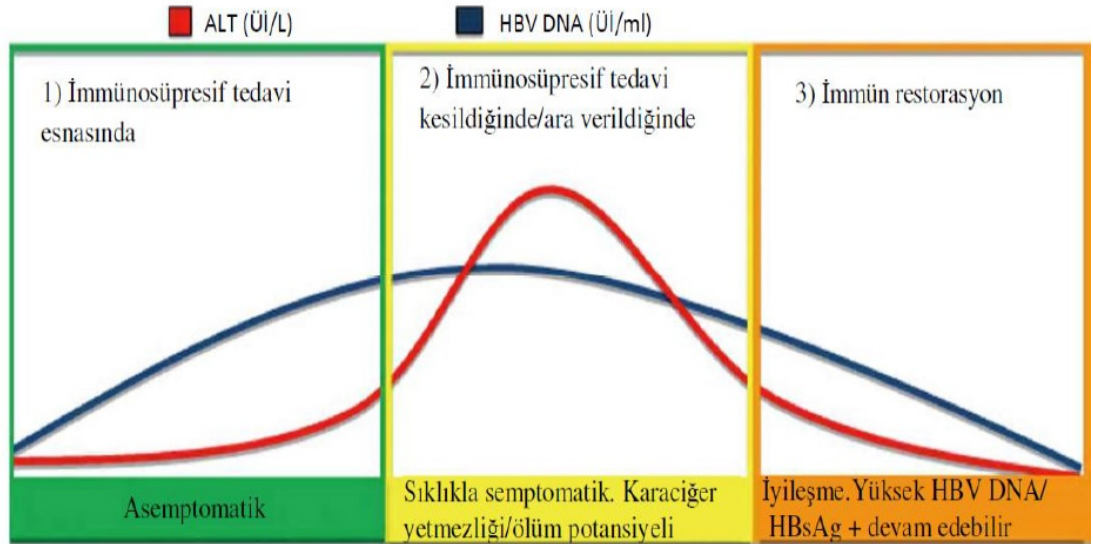
Hepatit B virüsü, virüs ile karşılaşmış bütün hastaların hepatositlerinde persiste etmektedir. Bu hastalarda, serolojik olarak bağışıklık kazanmış olsalar dahi otoimmün hastalık, malignite, romatolojik hastalık, organ nakli gibi herhangi bir sebeple immünsüpresif tedavi aldıklarında immune sistemin HBV üzerindeki baskısı kalktığı için reaktivasyon ve alevlenme riski mevcuttur. Reaktivasyona bağlı immünsüpresif kesilmesi sonucu primer hastalığın tedavisinin aksamasının yanında fulminant karaciğer yetmezliği gibi ağır tablolar görülebilmektedir (34,35).

2.9.1. Reaktivasyon Fazları

Faz 1: Bu aşama immünsüpresif tedavi başlanmasıyla HBV üzerindeki immune kontrolün kaybı sonrası oluşur. Viral replikasyon artışı vardır ancak bu aşamada henüz ALT artışı ve semptom görülmez. HBsAg negatif hastada seroreversiyon görülebilir ayrıca bu fazda HBe Ag ve HBc IgM pozitifliği görülebilmektedir. Sadece HBV DNA artışı ile de görülebilir.

Faz 2: Karaciğer hasarının ve hastanın semptomatik olduğu esas evredir. Bu evrede immunsupresyon ortadan kalkar veya azalır. Enfekte hepatositler immun sistemin yeniden yapılanması ve T hücre yanıtıyla apoptoza uğrar. ALT seviyesi yükselir. HBV DNA seviyesinde düşme izlenir. Bu evrede sarılık diğer klinik semptomlar ve karaciğer hasarının ileri düzeye ulaşması ile fulminant karaciğer yetmezliği tablosu görülebilir (34).

Faz 3: Bu faza iyileşme fazı da denir. İmmun sistemin eski haline dönmesi veya anitviral tedavi desteği ile hepatosit hasarı son bulur ve geriler. HBV DNA seviyesi düşer. Hastalar genelde serolojik olarak immunsupresyon öncesi profillerine dönerler. Reaktivasyon görülen tüm hastalarda bu fazların tamamı görülmeyebilir. Primer hastalık, immunsupresyonun düzeyi, konak faktörlerine bağlı olarak farklı tablolar görülebilir. İmmunsupresyonun kesilemediği hastalarda HBV DNA artışı devam eder. İmmun sistemin aktive olamaması ile viral klirens de sağlanamadığından iyileşme fazı gerçekleşemez. Bir kısım hastada da iyileşme dönemine geçilemeden hepatit tablosu devam eder, bu hastalar kronik hepatit olarak takibe alınırlar (36).



Şekil 6: HBV Reaktivasyonu Fazları (9)

2.4. Reaktivasyon Risk Faktörleri

Hepatit B virüsü ile karşılaşmış ve immunsupresif tedavi alan her hastada reaktivasyon görülmemektedir. Reaktivasyon için risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastanın tedavi öncesi serolojik durumu, viral yük düzeyi, primer hastalığı, kullanılan ajanlara bağlı immün supresyon düzeyi ve süresi reaktivasyon için belirleyici risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

2.4.1. Serolojik Profile Göre Reaktivasyon Riski

Hastaların serolojik profile ve HBV DNA düzeylerine göre reaktivasyon riski değişmektedir. HBV DNA seviyesi reaktivasyon için en önemli belirteçlerden biridir ve ne kadar yüksekse reaktivasyon riski o kadar fazladır. HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski izole IgG pozitifliği olanlara göre yaklaşık sekiz kat daha yüksektir. HBeAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski negative hastalara göre daha yüksektir. Çeşitli çalışmalarda AntiHBs pozitif olan hastalarda reaktivasyon oranının daha düşük olduğu gösterilmiş ancak yeterli veri olmadığından hastalarda profilaksi kararı verilirken AntiHBs durumunun kullanımı önerilmemektedir (37).

2.4.2. Primer Hastalığa Göre Reaktivasyon Riski

Hematolojik Malignite

Hematolojik maligniteler özellikle lenfoma hastaları HBV reaktivasyonu riski için en önemli grubu oluşturmaktadır. Hepatit B virüsü karsinogenez ile lenfomaya neden olabilmektedir. Literatürde birkaç çalışmada diğer malignitelere nazaran HBV prevalansının lenfoma hastalarında daha yüksek olduğu belirtilmektedir (38). Lenfoma hastalarındaki reaktivasyon oranlarının bu kadar yüksek olmasını kullanılan yoğun immunsupresif tedaviye, prevalansın yüksek olmasına, lenfomanın kendi seyrine bağlayan farklı görüşler mevcuttur. Antiviral profilaksi almayan lenfoma hastalarında %18-68 aralığında reaktivasyon oranları görüldüğü bildirilmiştir (9,39–43).

Reaktivasyon açısından riskli diğer hematolojik maligniteler akut-kronik lösemi ve multipl myelom hastalarıdır. Bu hasta grubunda da hastanın serolojik profiline ve kullanılan immunsupresyonun derinliğine bağlı olarak %3-61 oranında reaktivasyon oranları bildirilmiştir (35,38–41).

Solid Tümör

Reaktivasyon açısından en fazla risk oluşturan solid tümör meme kanseridir. Solid tümörler içerisinde en fazla reaktivasyonun meme kanseri hastalarında görülmesi tedavide kullanılan antrasiklin deriveleri ve steroid tedavisine bağlanmaktadır. Antiviral profilaksi almayan meme kanserli hastalarda reaktivasyon oranları hastanın başlangıç serolojik durumuna göre %21-41 arasında değişmektedir. Nazofaringeal kanser yaklaşık %30'luk bir reaktivasyon oranı ile meme kanserini izlemektedir (9,44-46).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HSCT)

Hematolojik malignite nedeniyle allojenik veya otolog kök hücre nakli yapılan hastalar reaktivasyon açısından dikkat edilmesi gereken önemli hasta gruplarındandır. Özellikle bu hasta gruplarında kullanılan yoğun immun supresif tedaviler ve bu tedavilerin nakil sonrası uzun süre devam etmesi virus üzerindeki immün kontrolün kaybına neden olmaktadır. HSCT yapılmış 33 HBsAg pozitif hastanın icelendiği bir çalışmada hastaların 19'unda reaktivasyon geliştiği görülmüş (47). Başka bir retrospektif çalışmada toplam 137 izole IgG pozitifliği olan hastada ise %10 oranında reaktivasyon görülmüş ve nakil sonrası ilk 12 ayın kritik süre olduğu vurgusu yapılmış (48). Allojenik kök hücre nakli hastaları otolog kök hücre nakline göre reaktivasyon açısından daha fazla risk altındadır. HBsAg pozitif hastalarda yüzde altmışın üzerinde reaktivasyon oranları bildiren yayınlar mevcuttur (9,48-51).

Solid Organ Transplantasyonu

Transplantasyon sonrası uygulanan yüksek düzey ve uzun süreli immün süpresyona bağlı olarak bu hasta gruplarında reaktivasyon riski oldukça yüksektir. Literatürde böbrek nakli sonrası HBsAg pozitif hastada reaktivasyon oranları %45-70 civarında iken, izole IgG pozitifliği olan hastalarda bu oran yaklaşık %5 olarak belirtilmiştir (35,52).

Romatolojik, Otoimmün ve İnflamatuvar Hastalıklar

Bu hastalarda uzun süreli biyolojik ajan ve Anti-TNF kullanımına bağlı hepatit B reaktivasyonu riski mevcuttur. Özellikle romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, ankilozan spondilit, behçet, psöriazis bu ajanların kullanıldığı ve hepatit B reaktivasyonunun görülebildiği hastalıklardır. Örnek olarak romatoid artritte yüzey antijeni pozitif olan hastalarda reaktivasyon oranının yaklaşık %12 civarı olduğunu belirten literatür verisi mevcuttur (35,53–59).

Tablo 2: Antiviral Profilaksi Almayan Hastalarda Primer Hastalığa Göre Reaktivasyon Oranları (9)

Hastalık	HBsAg pozitif hastalar (%)	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut lösemi	61	2.8-12,5
Kronik lösemi	VY*	VY*
Multiple myelom	VY*	6.8-8
Kemik iliği/hemotopoetik kök hücre nakli	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	VY*
Nazofarenks kanseri	33	VY*
Karaciğer kanseri (sistemik kemoterapi)	36	11
Karaciğer kanseri (trans-arteriel kemoembolizasyon)	21-30	9,3
Romatoid artrit	12,3	3-5
Psöriazis/psöriatik artrit	VY*	VY*
İnflamatuvar barsak hastalıkları	36	0-7**
Otoimmün hastalıklar	VY*	17**
Böbrek nakli	45-70	0.9

*Veri yok **Olgu sunumları veya küçük olgu serileri

2.4.1. İmmüsupresif Tedaviye Göre Hepatit B Reaktivasyon Riski

Hastaların kullandığı immüsupresif ajan tipi ve süresine göre reaktivasyon riski değişmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2015 rehberi ve Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD) 2018 rehberinde immüsupresif tedavi ve hastaların seroloji profillerine göre reaktivasyon riski belirtilmektedir.

Reaktivasyon riski $>10\%$ olan grup yüksek riskli, $1-10\%$ olarak belirlenen grup orta riskli, $<1\%$ olan grup ise düşük riskli olarak belirtilmiştir. AGA rehberinde 20mg ve üstü prednizolon dozu yüksek, 10-20 mg arası orta, <10 mg ise düşük doz steroid dozu olarak belirlenmiştir (5,37).

Yüksek Risk

HBsAg pozitif yada izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastada; B hücre baskılayıcı ilaç (rituksimab, ofatumumab) kullanılması.

HBsAg pozitif hastada antrasiklin deriveleri (epirubusin, doksorubusin, daunorubusin, idarubusin) ve 10 mg üstü prednizolon eşdeğeri kortikosteroidin (yüksek ve orta doz) 4 hafta veya daha uzun kullanılması reaktivasyon açısından yüksek risk grubundadır.

Bu hasta grubunda reaktivasyon riski yüzde ondan fazla olup AGA rehberi antiviral profilaksi önermektedir. Profilaksi immüsupresif tedavi süresince ve kesildikten sonra 12 ay daha devam etmelidir.

Orta Risk

HBsAg pozitif hastada; 10 mg'dan düşük prednizolon eşdeğeri kortikosteroidin (düşük doz) 4 hafta ve üzerinde kullanılması.

İzole Anti-HBc IgG pozitif hastada; antrasiklin deriveleri (epirubusin, doksorubusin, daunorubusin, idarubusin) ve 10 mg üstü prednizolon eşdeğeri kortikosteroidin (yüksek ve orta doz) 4 hafta veya daha uzun kullanılması.

HBsAg pozitif veya izole anti-HBc IgG pozitif hastada; tümör nekroz faktör alfa inhibitörü (Anti-TNF) ilaçlar (etanercept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab), sitokin-integrin inhibitörleri (natalizumab, ustekinumab, vedolizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (nilotinib, imatinib) kullanımı reaktivasyon açısından orta düzey risk grubundadır.

Bu hasta grubunda reaktivasyon riski %1-10 arasında olup antiviral profilaksi önerilmektedir. Profilaksi immunsupresif tedavi süresince ve kesildikten sonra 6 ay daha devam etmelidir.

Düşük Risk

İzole anti-HBc IgG pozitif olan hastada; 10 mg'dan düşük prednizolon eşdeğeri kortikosteroidin (düşük doz) 4 hafta ve üzerinde kullanılması.

HBsAg pozitif veya izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastada; azatiopürin, metotreksat, 6-merkaptopürin gibi geleneksel antimetabolit ilaçlar, intraartiküler steroid tedavileri, bir haftadan kısa süren herhangi bir dozda oral steroid tedavisi kullanılması hepatit B reaktivasyonu açısından düşük risk grubundadır.

Bu hasta grubunda reaktivasyon riski yüzde birin altında olduğundan AGA rehberi antiviral profilaksi önermemektedir.

Tablo 3: HBV Reaktivasyonu Riski Sınıflandırması (37)

Risk derecesi	İmmünsüpresif tedavi	HBV Serolojik durumu	Hastalıklar
Yüksek risk HBVr>%10	B hücre deplasyonu yapanlar(rituksimab, ofatumumab)	HBsAg pozitif HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	Lenfoma Lösemi RA, İTP
	Antrasiklinler (dokсорubisin, epirubisin)	HBsAg pozitif	Meme, Over, akciğer kanserleri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
	Orta ve yüksek doz ≥4 hafta	HBsAg pozitif	İBH, sarkoidoz, vaskülitler, otoimmün hastalıklar
Orta risk HBVr %1-10	TNFα inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab)	HBsAg pozitif HBsAg negatif/anti Hbc pozitif	İBH RA AS
	Sitokin ve integrin inhibitörleri (abatesept, ustekinumab, natalizumab, dolizumab)	HBsAg pozitif HBsAg negatif/anti Hbc pozitif	Sedef hastalığı İBH
	Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib)	HBsAg pozitif HBsAg negatif/anti Hbc pozitif	Kronik myeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümör
	≥4 hafta steroid	HBsAg pozitif düşük doz steroid HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif: yüksek ve orta doz steroid	İBH Vaskülit Sarkoidoz Otoimmün hastalıklar
	Antrasiklin deriveleri (dokсорubisin, epirubisin)	HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	Meme, Over, akciğer kanserleri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon
Düşük risk HBVr< %1	Klasik immünsüpresifler (azatiyoprin, 6-merkaptopurin, metotreksat)	HBsAg pozitif HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	İBH Vaskülit Sarkoidoz Otoimmün hastalıklar
	≥4 hafta düşük doz steroid	HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	İBH Vaskülit Sarkoidoz Otoimmün hastalıklar
	≤1 hafta herhangi bir doz steroid	HBsAg pozitif HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	Astım KOAİ Deratit
	İntraartiküler steroid	HBsAg pozitif HBsAg negatif/Anti Hbc pozitif	Artrit

Hepatoselüler kanser tedavisinde kullanılan trans arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) yöntemi lokal bir yöntem olarak kabul edilse de HBV reaktivasyonu açısından risk oluşturmaktadır. Hepatik arterin bir dalına verilen kemoterapötik tümör çevresi yeni gelişen mikrosirkülasyon veya arteriyo venöz şant ile sistemik dolaşıma karışabilmektedir. Özellikle kemoterapötik olarak antrasiklin derivelerinin verildiği hastalarda reaktivasyon açısından dikkatli olunmalıdır (35).

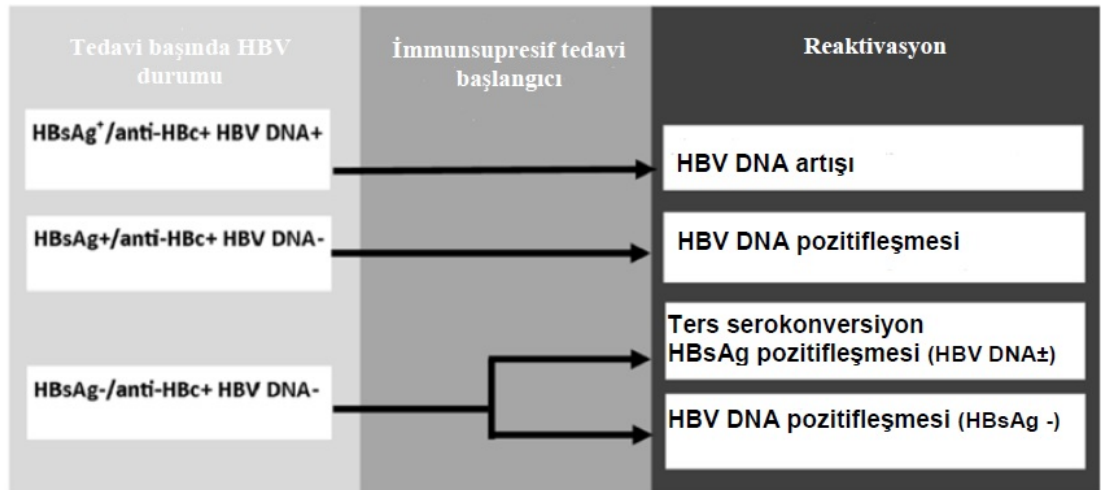
2.10. Reaktivasyon Tanımı

Hepatit B reaktivasyonu tanımı konusunda rehber ve çalışmalarda farklı görüşler mevcuttur. EASL, APASL rehberleri ve Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) uzlaşısı raporunda saptanamayan viral yükün yeniden saptanır hale gelmesi veya bazal değere göre artışı, izole IgG pozitif hastada HBsAg ters serokonversiyonu reaktivasyon tanımı olarak kullanılmıştır. Diğer rehber önerileri ve çalışmalarda göz önünde bulundurularak reaktivasyon için tanımı;

HBsAg pozitif, viral yük saptanabilir düzeyde olan hastada viral yükün başlangıç değerine göre 10 kat artışı

HBsAg pozitif viral yük saptanabilir düzeyin altında olan hastalarda viral yükün saptanabilir düzeye arışı

İzole IgG pozitifliği olan hastalarda HBsAg ters serokonversiyonu olması veya ters serokonversiyon olmadan viral yükün saptanabilir düzeye artışı reaktivasyon tanımı olarak belirlenmiştir (7–9,60).



Şekil 7: HBV Reaktivasyonunu Tanımlayan Durumlar (36)

Reaktivasyona bağlı gelişen hepatit tanımlaması için de rehber ve çalışmalarda farklı öneriler mevcuttur. Genel olarak kabul edilen reaktivasyona bağlı

hepatit tanımı viral replikasyon artışı sonrası ALT seviyesinin bazal seviyeye göre 3 kat artışı veya ALT>100 IU/ml olmasıdır (60). Kanadada yapılan başka bir çalışmada ise reaktivasyona bağlı gelişen hepatit tablosunun ciddiyetini saptamak için derecelendirme sistemi önermiştir. Bu çalışmaya göre;

H0- Hepatit yok. ALT seviyesi normal üst sınırın (NÜS) 2 katının altında.

H1-Hepatit tablosu. ALT NÜS'in 2 ile 10 kat arasında, bilirubin ve INR normal

H2-Ağır hepatit tablosu. ALT>10XNÜS, bilirubin>2XNÜS yada INR>1.3

H3- Fulminant hepatit tablosu. H2 ye ek olarak ensefalopati veya asit gelişmesi

H4- Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm (61).

2.11. Reaktivasyondan Korunma

HBV reaktivasyonundan korunmanın en önemli yolu, immunsüpresif tedavi öncesi riskli hasta grubunu saptamaktır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), EASL, APASL rehberleri hepatit B prevalansı yüzde iki ve üzeri olan ülkelerde immunsüpresif tedavi öncesi HBsAg, Anti HBcIgG (EASL ve CDC Anti-Hbs'yi de öneriyor) ile tarama önermektedir. AGA rehberi ise prevalansın yüzde iki ve üzeri olduğu ülkelerde CDC önerilerine uyulmasını, diğer bölgelerde reaktivasyon riski orta ve yüksek ise HBsAg ve Anti HBc IgG ile tarama önermektedir. Ülkemizde KLİMİK uzlaşısı raporunda immunsüpresif tedavi alacak tüm hastaların HBsAg, Anti HBc IgG ve Anti HBs ile taranması önerilmektedir (7,8,62).

2.12. Preemptif Yaklaşım ve Antiviral Profilaksi

Profilaktik tedavi antivirallerin immunsüpresif tedavi öncesi veya en azından immünsüpresif tedavi ile birlikte başlanmasıdır. Preemptif yaklaşım ise immunsüpresif tedavi başlandıktan sonra hastanın takibi ve hastada reaktivasyon olduğunu düşündürecek HBV DNA artışı, ALT yükselmesi, HBsAg negatif hastada HBsAg nin seroreversiyonu gibi bir bulgu ortaya çıktığında antiviral tedavinin başlanmasıdır. Birçok randomize kontrollü çalışma antiviral profilaksinin reaktivasyon gelişimi açısından preemptif yaklaşımdan üstün olduğunu göstermektedir (63).

Antiviral profilaksi veya preemtif yaklaşımları seçimi hasta bazında karar verilmelidir. Reaktivasyon riski açısından yüksek risk grubunda bulunan hastalar için rehber ve çalışmalarda ortak görüş profilaktik antiviral başlanmasıdır. Orta risk grubu hastalar için profilaktik antiviral başlanabilir yada yakın takip ile preemtif yaklaşım seçilebilir. Preemtif yaklaşımın daha kostefektif olduğunu gösteren çalışma olmadığı gibi sık aralıklarla HBV DNA takibi gerektirdiğinden takip zorluğu da yaşanmaktadır. Bu risk grubunda preemtif yaklaşım tercih edilecekse özellikle izole IgG pozitif, HBV DNA negatif olup bu grup içinde riski daha düşük olan hastalarda tercih edilebilir. Reaktivasyon riski düşük grupta hastanın takibi reaktivasyon gelişmesi durumunda antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (9).

Profilaktik antiviral tedavinin tercihen immünsüpresif tedaviden 1-4 hafta önce hiç olmazsa immünsüpresif tedavi ile aynı anda başlanması önerilmektedir. Lamivudin, entekavir, tenofovir disoproksil ve tenofovir alafenamid antiviral profilakside kullanılabilecek ajanlardır. Lamivudinin entekavir ile kıyaslandığı randomize kontrollü çalışmalarda entekavir kolunda reaktivasyon gelişme oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (64). Direnç bariyerinin düşük olması da göz önünde bulundurulduğunda antiviral profilakside ilk tercih olarak entekavir ve tenofoviri önerilmektedir (35). Profilaksinin immünsüpresyon süresince devam etmesi ve immünsüpresif kesilmesi sonrası 12 ay daha profilaksi devamı önerilir. Rituksimab gibi yüksek riskli ilaçlarda bu süre daha da uzatılabilir. Profilaksi alan hastalarda üç ayda bir ALT-AST-HBV DNA takibi yapılmalı ve profilaksi kesildikten sonra 12 aya kadar daha devam edilmelidir. Preemtif yaklaşım seçilen hastalarda aylık (en azından üç ayda bir) ALT-AST takibi üç ayda bir HBV DNA takibi önerilir. Bu hastalarda takip immünsüpresif tedavi bitiminden sonra 12 ay daha devam etmelidir. Reaktivasyon sonrası başlanan antivirallerin reaktivasyon öncesi kadar etkinliğinin olmaması, reaktivasyon sonrası komplikasyonlara ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlerin görülmesi nedeniyle ülkemizde KLİMİK uzlaşısı raporunda da profilaktik tedavi preemtif yaklaşıma tercih edilmektedir (9).

Tablo 4: Çeşitli Reberlerin Tarama, Profilaksi ve Takip Önerileri (5,7,8,37).

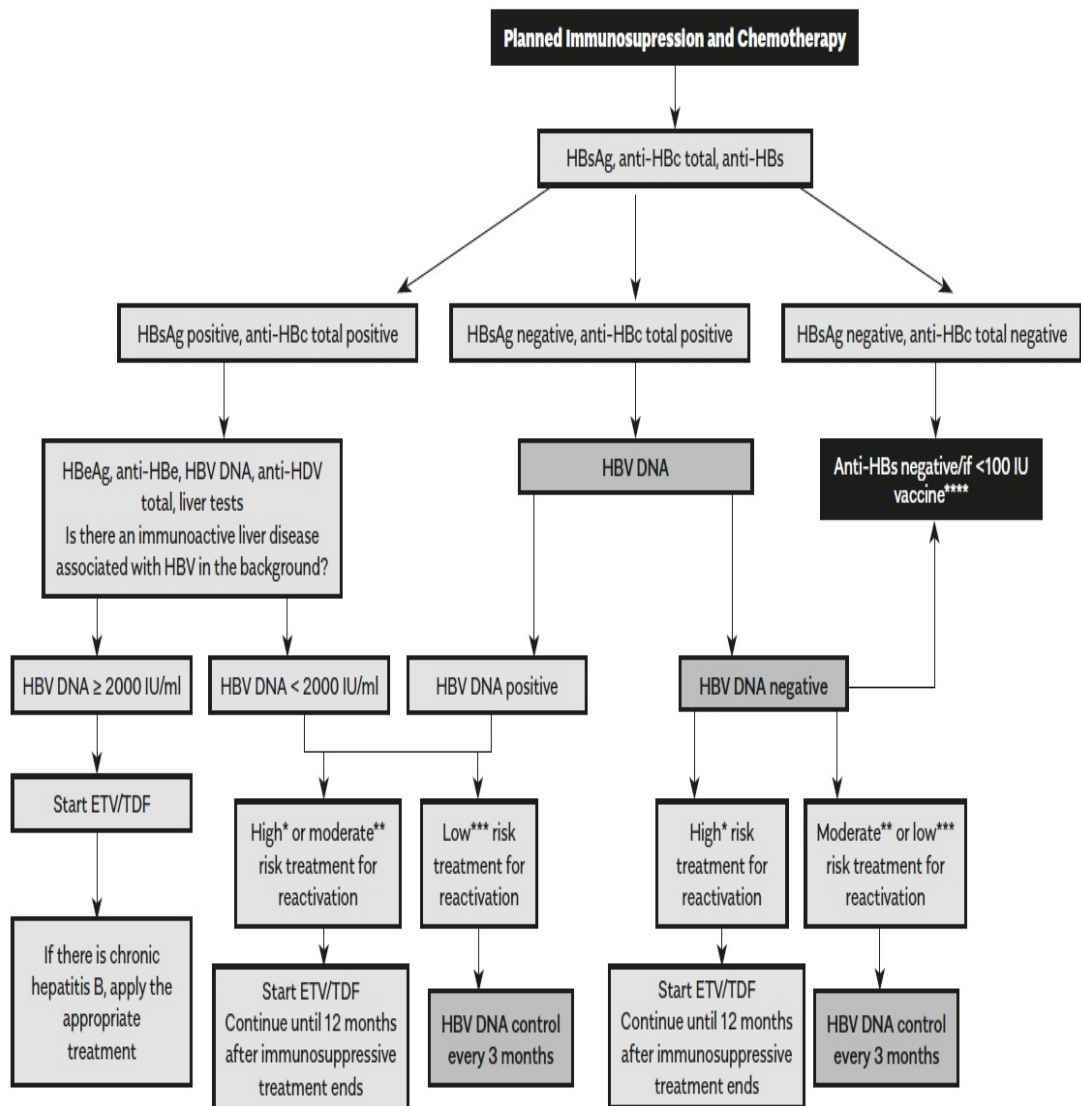
Rehber	Tarama önerileri	HBsAg+ Anti Hbc+	HBsAg- Anti Hbc+	Antiviral	Takip
EASL 2017	HBsAg Anti Hbc Anti Hbs Tüm hastalar	+12 ay PF Rtx alanlarda +18 ay PF	DNA+'lerde +12-18 ay PF DNA-'lerde Rtx başlananlarda +18 ay PF	TDF TAF ETV LAM(Antihbc + HBsAg- DNA-'lerde seçenek olarak	PF alanlarda 3-6 ayda KCFT ve DNA Preemptif 1- 3 ayda bir HBsAg ve/veya DNA
AGA 2015	HBsAg, Anti Hbc ve/veya DNA Düşük riskli immünsüpresiflerde tarama önerilmiyor	Yüksek riskli +12 ay PF Orta riskli +6 ay PF	Yüksek riskli +12 ay PF Orta riskli +6 ay PF	TDF TAF ETV	PF süresince 3 ayda bir
APASL D 2016	HBsAg Anti Hbc Pozitif olanlarda DNA Tüm hastalar	+12 ay PF	DNA+'lerde +12 ay PF DNA-'lerde ALT ve DNA ile yakın takip	LAM TDF ETV	Preemptif yaklaşımında 1-3 ayda bir +12 ay ALT ve DNA
AASL D 2018	HBsAg Anti Hbc Tüm hastalar	Rtx +12 ay PF Diğerlerinde +6ay PF	Rtx +12 ay PF Diğerlerinde ALT/HBsAg ve DNA ile takip	TDF TAF ETV	1-3 ayda bir +12 ay

+6,+12,+18:immünsüpresif tedavi kesilmesinden sonraki süreler, PF:profilaksi, Rtx:rituksimab, LAM:lamivudin, TDF:tenofovir disiprosil,TAF:tenofovir alafenemid, ETV:entekavir

2.4. Reaktivasyon Tedavisi

Reaktivasyon immünsüpresif tedavi sırasında görülebileceği gibi tedavi kesildikten sonra bağışıklığın yeniden yapılandırılması safhasında da görülebilir. Bu hastalarda en kısa sürede güçlü etkinliği olan direnç bariyeri yüksek entekavir veya tenofovir

tedavisi başlanmalıdır (64). Reaktivasyon immünsüpresif tedavi alırken geliştirse tedavinin kesilmesi kararı hasta bazında kâr zarar hesabı yapılarak verilmelidir. Genel yaklaşım olarak reaktivasyon görülen hastalarda immünsüpresif tedavinin kesilmesi istenir. Primer hastalığı açısından tedavinin kesilmesi istenmeyen hastada sarılık ve diğer semptomlar yoksa ALT düzeyinin beş kata kadar olan yüksekliği, sarılığı veya diğer semptomları olan hastada ise ALT düzeyinin üç kata kadar olan yüksekliği kabul edilebilir sınırdır. Artışın devam ettiği durumlarda immünsüpresif tedavi kesilmelidir (29,65,66)



Şekil 8: İmmünsüpresif Tedavi Planlanan Risk Altındaki Hastaya Yaklaşım

3. GEREÇ YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2014 Ocak- 2020 Aralık tarihleri arasında Hematoloji, Onkoloji, Organ Nakil Birimi, Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Nöroloji kliniklerinde farklı sebeplerle immunsupresif tedavi başlanmış toplam 2330 hasta çalışmaya dahil edildi. Belirtilen tarih aralıklarında hasta yoğunluğunun fazla olmasından dolayı onkoloji biriminde hastaların ilk altı ayı örneklem olarak seçildi.

Hastane otomasyon sistemi (PROBEL) ve kliniklerin hasta takip dosyalarından hastaların klinik, yaş, cinsiyet, primer hastalık, tedavi ajanı, tedavi başlama zamanı, seroloji bakılma zamanı, HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, HBV DNA, ALT değerleri retrospektif olarak tarandı. İmmunsupresif tedavi öncesi hepatit B serolojik taramasının uygun yapıp yapılmadığı araştırıldı. İmmunsupresif tedavi öncesi HBsAg ve Anti-HBc IgG nin birlikte bakılması uygun tarama olarak değerlendirildi

Belirtilen kliniklere immunsupresif öncesi tarama başlıklı 2017 başında genel bir toplantı ve 2019 da her kliniğe özel eğitim toplantıları düzenlendi. Ayrıca 2019 yılında hastanemizde her branş için immunsupresif tedavi uyguladıkları hastalara girilen ICD kodları belirlendi. Daha sonra otomasyon sistemine bu ICD kodları girildiğinde HBV taramasını hatırlatan bir uyarı mesajı yazılıma eklendi. Yapılan müdahalelerin uygun serolojik tarama davranışına etkisinin gösterilebilmesi için hastalar immunsupresif tedavi başlangıç zamanına göre 2016 ve öncesi, 2017-2018, 2019 ve sonrası olmak üzere üçe ayrıldı. Her kliniğin kendi içinde yıllara göre uygun tarama oranları ve tüm hastalarda yıllara göre uygun tarama oranları hesaplanıp eğitimlerin etkisi istatistiksel olarak incelendi.

HBsAg veya Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda HBV DNA istenip istenmediği, enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji konsültasyonu istenip istenmediği araştırıldı. Bu hastalar takip süreci açısından profilaksi alanlar (entekavir, lamivudin, tenofovir), preemptif yaklaşımla izlenenler ve tedavi altındakiler (immunsupresif tedavi öncesi halihazırda antiviral tedavi altındaki hasta grubu) olarak toplam üç gruba ayrıldı. Takiplerinde hepatit B

reaktivasyonu gelişip gelişmediği, reaktivasyon gelişen hastalarda ek olarak neler yapıldığı ve hastaların son durumu araştırıldı.

3.1. Çalışmanın Yer ve Zamanı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014 Ocak- 2020 Aralık tarihleri arasında Hematoloji, Onkoloji, Organ Nakil Birimi, Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Nöroloji kliniklerinde farklı sebeplerle immunsupresif tedavi başlanmış olan ayaktan veya yatarak tedavi gören hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Hastane otomasyon sistemi (PROBEL) ve kliniklerin hasta takip dosyalarından hastaların klinik, yaş, cinsiyet, primer hastalık, tedavi ajanı, tedavi başlama zamanı, seroloji bakılma zamanı, HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, HBV DNA, ALT değerleri, takip şekli, profilaksi ajanı (başlanan hastalarda) retrospektif olarak tarandı.

3.3 Çalışmada Belirtilen Tanımlamalar

İmmunsupresif tedavi öncesi HBsAg ve Anti-HBc IgG nin birlikte bakılması uygun tarama olarak değerlendirildi.

Hastalar serolojik profillerine göre; inaktif taşıyıcı (normal ALT düzeyi ile birlikte HBV DNA $\leq$ 2000 IU), immun toleran (yüksek HBV DNA düzeyi ve HBeAg pozitifliğine karşın normal ALT ve karaciğerde inflamasyon olmaması), kronik hepatit B (immunsupresif tedavi öncesi halihazırda antiviral tedavi altındaki hasta grubu), izole Anti-HBc IgG pozitifliği (HBsAg negatif, Anti HBc IgG pozitif, Anti HBs negatif), geçirilmiş hepatit B (HBsAg negatif, Anti HBc IgG pozitif, Anti HBs pozitif), aşılanmış (HBsAg negatif, Anti HBc IgG negatif, Anti HBs pozitif), hepatit B virüsü ile karşılaşmamış (HBsAg negatif, Anti HBc IgG negatif, Anti HBs negatif) ve değerlendirilemeyen (sınıflama için yeterli serolojik verisi olmayan hasta grubu) olarak sekiz gruba ayrıldı.

Hastaların AGA 2015 rehberine göre risk sınıflaması belirtildi. Rehberdeki düşük (<%1), orta (%1-10), yüksek (>%10) risk sınıflarına risksiz

(HBsAg ve Anti HBc IgG negatif hasta grubu), belirsiz (AGA rehberinde yer almayan, reaktivasyon riski açısından yeterli veri bulunmayan immunsupresifler kullanan hasta grubu) ve Anti HBc IgG bakılmamış (serolojik veri eksik kaldığından düşük, orta, yüksek grubuna dahil edilemeyen hasta grubu) olarak ek üç sınıf belirtildi.

İmmunsupresif tedavi öncesi taramaları uygun yapılmamış olan hastalarda aldıkları tedaviye göre reaktivasyon riskinin belirlenmesi amacıyla immunsupresif ajana göre risk sınıflaması yapıldı. İmmunsupresif ajana göre risk sınıflaması yapılırken AGA 2015, APASL 2018 güncel literatür derlemeleri ve hbvizyon programından yararlanıldı. Risk sınıflamasında hastalar AGA rehberine benzer şekilde düşük, orta, yüksek ve literatürde reaktivasyon riski açısından yeterli veri bulunmayan immunsupresif tedavi alan hastaları gösteren ‘belirsiz’ sınıflarına ayrıldı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastanemizde belirtilen kliniklerde ayaktan veya yatarak tedavi görmüş;

- 18 yaş ve üzeri hastalar

- Herhangi bir sebeple immunsupresif tedavi başlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmada Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar

- Herhangi bir sebeple planlanan immunsupresif tedavinin ilk kürünü alamamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.02.2020 tarihli Karar No: 10 olan etik kurul onayı mevcuttur (Ek 1).

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler IBM SPSS Statistics 24 (Statistical Package for Social Sciences 24 version) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için ki kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2014 Ocak- 2020 Aralık tarihleri arasında Hematoloji, Onkoloji, Organ Nakil Birimi, Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Nöroloji kliniklerinde farklı sebeplerle immunsupresif tedavi başlanmış toplam 2330 hasta çalışmaya dahil edildi. Belirtilen tarih aralıklarında hasta yoğunluğunun fazla olmasından dolayı onkoloji birimlerinde hastaların ilk altı ayı örneklem olarak seçildi.

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın 1155'i (%49,6) kadın, 1175'i (%50,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $54,4 \pm 15,1$ (10-100) idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı tablo 5, yaş gruplarına göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	1155	49,6
Erkek	1175	50,4
Total	2330	100,0

Tablo 6: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grupları	N	%
35 yaş altı	247	10,6
35-44	377	16,2
45-54	501	21,5
55-64	565	24,2

65-74	444	19,1
75 ve üzeri	196	8,4
Total	2330	100,0

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın kliniklere göre dağılımında en çok hasta olan üç klinik sırasıyla Dermatoloji, Onkoloji ve Hematoloji klinikleriydi. Toplam 774 hasta (%33,2) Dermatoloji, 510 hasta (% 21,9) Onkoloji, 405 hasta (%17,4) Hematoloji hastası idi. Hastaların tüm kliniklere göre dağılımı tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Kliniklere Göre Dağılımı

Klinik	N	%
Dermatoloji	774	33,2
Onkoloji	510	21,9
Hematoloji	405	17,4
FTR	301	12,9
Nöroloji	57	2,4
Organ Nakli	283	12,1
Total	2330	100,0

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın immunsupresyon aldıkları primer tanılara bakıldığında 688 hasta (%29,5) ile psöriazis, 283 hasta (%12,1) ile böbrek nakli ve 222 hasta (%9,5) ile meme kanseri en büyük üç grubu oluşturmaktaydı. Hastaların primer tanılarına göre detaylı dağılımı tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların Primer Tanılarına Göre Dağılımları

Primer Tanı	N	%
PSÖRİAZİS	688	29,5
BÖBREK NAKLİ	283	12,1
MEME CA	222	9,5
RA	212	9,1
NHL	204	8,8
MULTİPL MYELOM	98	4,2
HİDRATENİTİS SÜPÜRATİVA	86	3,7
AS	82	3,5
KOLON CA	70	3
MİDE CA	61	2,6
MS	57	2,4
HODGKİN LENFOMA	36	1,5
REKTUM CA	36	1,5
KLL	27	1,2
MDS	23	1
PROSTAT CA	22	0,9
MESANE CA	19	0,8
PANKREAS CA	18	0,8
TESTİS CA	13	0,6
AML	12	0,5
AKCİĞER CA	10	0,4
SARKOMA	10	0,4
LARİNKS CA	8	0,3
PSÖRİYATİK ARTRİT	5	0,2
ALL	4	0,2
ÖZEĞAGUS CA	4	0,2
RCC	4	0,2
SAFRA KESE CA	4	0,2
BEHÇET	2	0,1
OVER CA	2	0,1
AMPULLA VATERİ CA	1	0
APENDİKS CA	1	0
BEYİN CA	1	0
DİL KÖKÜ CA	1	0
ENDOMETRİYUM CA	1	0
KML	1	0
MEZOTELYOMA	1	0
NAZOFARİNKS CA	1	0
Total	2330	100

*RA: romatoid artrit, NHL: non-hodgkin lenfoma, AS: ankilozan spondilit, MS: multipl skleroz, KLL: kronik lenfositik lösemi, MDS: miyelodisplastik sendrom, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, RCC: renal cell ca, KML: kronik miyeloid lösemi.

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın kullandıkları immunsupresif ilaç gruplarına bakıldığında 617 (%22,1) hasta tümör nekrozis faktör inhibitörleri (Anti TNF), 444 (%15,9) hasta alkilleyici ajanlar, 283 (%10,1) hasta böbrek nakli kemoterapi protokolü (kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, anti proliferatif ajanlar, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri, poliklonal antikorlar'ın farklı kombinasyonları) kullanmaktaydı. Hastaların kullandıkları immunsupresif ilaç grupları tablo 9 da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların Kullandıkları İmmunsupresif İlaç Grupları

İLAÇ GRUBU	N	%
ANTI TNF	617	22,1
ALKİLLEYİCİLER	444	15,9
BÖBREK NAKLİ KT PROTOKOLÜ	283	10,1
SİTOKİN İNHİBİTÖRÜ	258	9,2
RİTUKSİMAB BAZLI REJİM	235	8,4
ANTI METABOLİTLER	231	8,3
ANTRASİKLİNLER	185	6,6
GELENEKSEL İMMUNSUPRESİFLER	142	5,1
ALKOLOİDLER	94	3,4
VCD	78	2,8
ANTI CD20	46	1,6
DMARD	46	1,6
HİPOMETİLE EDİCİ İLAÇLAR	36	1,3
ABVD	31	1,1
PROTEOZOM İNHİBİTÖRÜ	20	0,7
HORMONAL TEDAVİ	14	0,5
İNTEGRİN İNHİBİTÖRÜ(NATALİZUMAB)	10	0,4
ANTI IL-17(SEKUKİNUMAB)	7	0,3
TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ	7	0,3
BRENTİXUMAB(ANTI CD30)	3	0,1
ANTI CD52	2	0,1
İMMUN MODÜLE EDİCİLER	1	0,0

Hastalar serolojik profillerine göre değerlendirildiğinde; hepatit B virüsü ile karşılaşmamış 775 (%33,3) hasta, hepatit B aşılı 361 (%15,5) hasta, geçirilmiş hepatit B'li 316 (%13,6) hasta, İzole IgG pozitif 87 (%3,7) hasta en büyük grupları oluşturmaktaydı. Hastaların serolojik profillerine göre dağılımı tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Hepatit B Serolojik Profillerine Göre Dağılımı

Serolojik Profil	N	%
İnaktif taşıyıcı	32	1,4
İmmün toleran	2	0,1
Kronik Hepatit B	6	0,3
İzole IgG Pozitifliği	87	3,7
Geçirilmiş Hepatit B	316	13,6
Hepatit B Aşılı	361	15,5
Karşılaşmamış	775	33,3
Değerlendirilemeyen	751	32,2
Total	2330	100,0

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın 84 (%3,6)'üne hiçbir HBV serolojik tetkiki istenmediği görüldü. Hastaların 2072 (%88,9)'sine immunsupresif tedavi başlanmadan önce serolojik test (HBsAg, Anti-HBc IgG'den en az biri) istenmişti. Geriye kalan 174 (%7,5) hastada ise serolojik test immunsupresif tedavi başlangıcından sonra istenmişti. Hastaların serolojik tetkik istenme zamanlaması tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: HBV Serolojik Tetkiki İstenme Zamanlaması

Seroloji zamanlaması	N	%
Test istenmemiş	84	3,6
İmmunsupresif tedaviden önce	2072	88,9
İmmune supresif tedaviden sonra	174	7,5
Total	2330	100,0

Hastalarda serolojik test istenme oranı yıllara göre incelendi. 2017-2018 ve 2019 sonrası gruplarında serolojik test istenme oranının eğitim öncesi dönem olan 2016 ve öncesine göre anlamlı olarak arttığı görüldü. (ki-kare=32,739, p=0,000). Serolojik test istenme oranlarının yıllara göre değişimi tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Serolojik Test İsteme Durumunun Yıllara Göre Değişimi

Tedavi başlama tarihi	Hiç serolojik test istenmemiş		Test istenmiş		Toplam	Ki-kare	p
	N	% (sütun yüzde)	N	%			
2016 ve öncesi	41	7,60 (48,8)	496	92,40	537	32,739	0,000
2017-2018	17	2,60 (20,2)	635	97,40	652		
2019 ve sonrası	26	2,30 (31,0)	1115	97,70	1141		
Toplam	84	3,60 (100,0)	2246	96,40	2330		

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın 1196 (%51,3)’sı uygun şekilde taranmış, 1050 (%45,1)’si ise uygun şekilde taranmamıştı. İmmunsupresif tedavi öncesi hastaların 663 (%29)’ünden sadece HBsAg, 213 (%9)’ünden ise HBsAg + Anti-HBs istenmişti. Geriye kalan 84 (%3,6) hastada ise hiç serolojik tetkik istenmemişti. Tüm hastaların tarama uygunluğu tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13: İmmünesupresif Tedavi Öncesi Uygun Tarama Oranları

		%
Hiçbir Serolojik Test İstenmemiş	4	3,6
Uygun Tarama Yapılmış (HBsAg+Anti HBc IgG)	196	51,3
Uygun Tarama Yapılmamış	050	45,1
Total	330	100,0

İmmünesupresif tedavi öncesi kliniklere göre uygun tarama oranları ayrı olarak da değeriendirildi. Organ nakli kliniğindeki hastaların %88,7'sine, nöroloji kliniğindeki hastaların %86,0'ına, Hematoloji kliniğindeki hastaların %72,6'sına immünesupresif tedavi öncesi uygun tarama yapıldığı görüldü. Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Onkoloji kliniğinde uygun tarama oranları %50'nin altındaydı. Klinikler arasında anlamlı fark mevcuttu. Kliniklere göre uygun tarama oranları tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Kliniklere Göre Uygun Tarama Oranları

	İmmünesupresif öncesi Uygun Tarama (HBsAg+Anti HBc IgG)					Ki- kare	p
	Yapılmış		Yapılmamış		Toplam	387,995	0,0000
Klinik	N	%	N	%			
Dermatoloji	311	40,20%	463	59,80%	774		

Onkoloji	158	31,00%	352	69,00%	510		
Hematoloji	294	72,60%	111	27,40%	405		
FTR	133	44,20%	168	55,80%	301		
Nöroloji	49	86,00%	8	14,00%	57		
Organ Nakli	251	88,70%	32	11,30%	283		
Toplam	1196	51,30%	1134	48,70%	2330		

Kliniklere 2017 yılında ve 2019 yılında yapılan eğitimler ve otomasyon sistemine eklenen uyarı mesajının uygun tarama oranlarına etkisinin görülebilmesi için tüm hastalarda yıllara göre tarama oranındaki değişim incelendi. İmmünespresif tedavi öncesi uygun tarama oranları arasında tüm yıllarda anlamlı fark vardı. Buna göre 2019 ve sonrası grubunda uygun tarama oranı hem 2017-2018 hem de 2016 ve öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,000$). Eğitimler öncesi dönem olan 2016 ve öncesine göre 2017-2018 grubunda immünespresif tedavi öncesi uygun tarama oranı 3,1 kat, 2019 ve sonrası grubunda ise 3,6 kat artmış olarak saptandı. Yıllara göre hastalarda tarama oranı değişimleri tablo 15’te gösterilmiştir. Bunlara ek olarak 2019 yılında yapılan eğitim ve otomasyon sistemine eklenen uyarı mesajının tek başına olan etkisinin gösterilebilmesi için 2017-2018 grubu ile 2019 ve sonrası ayrıca karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Müdahale sonrası 2019 ve sonrasındaki değim tablo 16’da gösterildi.

Tablo 15: Yıllara Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim

	Uygun Tarama (HBsAg+ Anti HBc IgG)				Toplam	Ki-kare	p	OD (%95 GA)
	Yapılmış		Yapılmamış					
	N	%	N	%				
2016 ve öncesi	145	27,0%	392	73,0%	537	230,5	0,000	
2017-2018	300	46,0%	352	54,0%	652			3,1 (1,7-5,5)
2019 ve sonrası	751	65,8%	390	34,2%	1141			3,6 (2,1-5,9)
Toplam	1196	51,3%	1134	48,7%	2330			

Tablo 16: 2019 Yılı Eğitimi Sonrası Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim

	Uygun Tarama (HBsAg+ Anti HBc IgG)				Toplam	Ki- kare	p
	Yapılmış		Yapılmamış				
	N	%	N	%			
2017-2018	300	46,0%	352	54,0%	652	67,105	0,000
2019 ve sonrası	751	65,8%	390	34,2%	1141		
Toplam	1196	51,3%	1134	48,7%	2330		

Yapılan eğitimlerin kliniklere göre uygun tarama oranına etkisinin gösterilmesi için kliniklerin yıllara göre uygun tarama oranları incelendi. Organ nakli kliniği dışında tüm kliniklerde immunsupresif tedavi öncesi uygun tarama oranlarının 2017 ve 2019 eğitimleri sonrası arttığı saptandı. Eğitim öncesi dönem olan 2016 ve öncesine göre istatistiksel olarak fark saptandı. Organ nakli kliniğinde uygun tarama oranlarında 2019 ve sonrasında artış olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı. Kliniklerin yıllara göre uygun tarama oranlarındaki değişim tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17: Kliniklerin Yıllara Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim

		İmmunsupresif öncesi Uygun Tarama (HBsAg+Anti HBc IgG)				Toplam		
		Yapılmış		Yapılmamış			Ki-kare	p
Klinik	Yıl	N	%	N	%			
Dermatoloji	2016	4	3,20%	121	96,80%	125	252,920	0,000
	2017-2018	13	7,20%	168	92,80%	181		
	2019 ve sonrası	294	62,80%	174	37,20%	468		
Onkoloji	2016	10	8,80%	104	91,20%	114	91,382	0,000
	2017-2018	9	8,40%	98	91,60%	107		
	2019 ve sonrası	139	48,10%	150	51,90%	289		
Hematoloji	2016	44	42,70%	59	57,30%	103	64,472	0,000
	2017-2018	123	78,80%	33	21,20%	156		
	2019 ve sonrası	127	87,00%	19	13,00%	146		
FTR	2016	38	27,30%	101	72,70%	139	30,483	0,000
	2017-2018	36	54,50%	30	45,50%	66		
	2019 ve sonrası	59	61,50%	37	38,50%	96		

Nöroloji	2016	1	50,00%	1	50,00%	2	16,353	0,000
	2017-2018	8	57,10%	6	42,90%	14		
	2019 ve sonrası	40	97,60%	1	2,40%	41		
Organ Nakli	2016	48	88,90%	6	11,10%	54	1,078	0,583
	2017-2018	111	86,70%	17	13,30%	128		
	2019 ve sonrası	92	91,10%	9	8,90%	101		

Kliniklere 2019 yılında yapılan özel eğitimler ve otomasyon sistemine eklenen uyarı mesajının tek başına olan etkisinin gösterilebilmesi için 2017-2018 grubu ile 2019 ve sonrası grubu kliniklere göre ayrıca karşılaştırıldı. Buna göre 2019 ve sonrasında dermatoloji, onkoloji ve nöroloji kliniklerinde immunsupresif tedavi öncesi uygun tarama oranları istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı saptandı ($p=0,000$). Dermatoloji kliniğinde uygun tarama oranlarının %7,2'den %62,80'e, Nöroloji kliniğinde uygun tarama oranlarının %57,10'dan %97,60'a çıktığı görüldü. Fizik tedavi, organ nakli ve hematoloji kliniklerinde uygun tarama oranlarında artış görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Yapılan 2019 eğitimi ve uyarı mesajı sonrası kliniklerdeki tarama oranlarının değişimi tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: 2019 Yılı Eğitimi Sonrası Kliniklere Göre Uygun Tarama Oranlarındaki Değişim

		İmmunsupresif öncesi Uygun Tarama (HBsAg+Anti HBc IgG)				Toplam	Ki- kare	P değeri
		Bakılmış		Bakılmamış				
Klinik	Yıl	N	%	N	%			
Dermatoloji	2017-2018	13	7,20%	168	92,80%	181	162,09	0,000
	2019 ve sonrası	294	62,80%	174	37,20%	468		
Onkoloji	2017-2018	9	8,40%	98	91,60%	107	52,545	0,000
	2019 ve sonrası	139	48,10%	150	51,90%	289		
Hematoloji	2017-2018	123	78,80%	33	21,20%	156	3,506	0,061
	2019 ve sonrası	127	87,00%	19	13,00%	146		
FTR	2017-2018	36	54,50%	30	45,50%	66	0,771	0,380
	2019 ve sonrası	59	61,50%	37	38,50%	96		

Nöroloji	2017-2018	8	57,10%	6	42,90%	14	15,349	0,000
	2019 ve sonrası	40	97,60%	1	2,40%	41		
Organ Nakli	2017-2018	111	86,70%	17	13,30%	128	1,071	0,371
	2019 ve sonrası	92	91,10%	9	8,90%	101		

Çalışmaya dahil edilen 2330 hastanın serolojik tetkikleri değerlendirildiğinde immunsupresif tedavi öncesi veya sonrası toplam 1597 hastada Anti-HBc IgG istendiği (365 hasta hematoloji, 524 hasta dermatoloji, 192 hasta FTR, 52 hasta nöroloji, 277 hasta organ nakli, 187 hasta onkoloji hastası idi), bunların 450'sinin pozitif olduğu saptandı. Bu 450 hastanın 240'ında Anti-HBc IgG pozitif saptanmasına rağmen HBV DNA görülmemiş ve enfeksiyon hastalıkları-gastroenteroloji konsültasyonu istenmemiştir. Geriye kalan 210 hastanın tamamına HBV DNA istenmiş, 208'ine enfeksiyon hastalıkları-gastroenteroloji konsültasyonu istenmiştir. Konsültasyon istenen hastaların 157'si (%75,5) profilaksi almakta, 45'i (%21,6) preemtif yaklaşımla izlenmekteydi. Diğer 6 hasta ise immunsupresyon sırasında antiviral tedavi altındaydı. Tedavi altındaki altı hastanın beşi entekavir, biri lamivudin tedavisi almaktaydı. Profilaksi verilen 157 hastanın 121'i (%77) entekavir, 8'i (%5) tenofovir, 28'i (%18) lamivudin kullanmaktaydı. Konsültasyon istenen hastaların takip yöntemleri ve profilakside kullanılan ilaçların oranı tablo 19'da belirtilmiştir. Bu hastaların serolojik profillerine göre takip yöntemleri tablo 20'de detaylandırılmıştır.

Tablo 19: Konsültasyon İstenmiş Hastaların Takip Yöntemi Oranları ve Profilakside Kullanılan İlaç Yüzdeleri

Takip Profili	N	%
Profilaksi	157	75,5
Preemtif	45	21,6
Tedavi	6	2,9
Toplam	208	100,0

Profilaksi Ajanı		
Entekavir	121	77
Tenofovir	8	5
Lamivudin	28	18
Toplam	157	100,0

Tablo 20: Konsultasyon İstenmiş Hastaların Serolojik Profillerine Göre
Takip Yöntemi Oranları

Serolojik Profil	Profilaksi	Preemptif	Tedavi	Toplam
İnaktif taşıyıcı	32	0	0	32
İmmun toleran	2	0	0	2
Kronik Hepatit B	0	0	6	6
İzole İgG Pozitifliği	37	9	0	46
Geçirilmiş Hepatit b	85	36	0	121
Değerlendirilemeyen*	1	0	0	1
Toplam	157	45	6	208

*Değerlendirilemeyen grubunda profilaksi alan hasta Anti-HBs görülmediğinden izole IgG veya geçirilmiş hepatit B sınıfına dahil edilemediğinden bu grupta gösterilmiştir.

AGA rehberi risk sınıflaması gruplarına göre uygun tarama oranları araştırıldı. Anti-HBc IgG bakılmadığı için riski belirlenemeyen grup dışında orta ve yüksek risk grubundaki 102 hastaya da uygun tarama yapılmadığı görüldü. AGA rehberi risk sınıflaması gruplarına göre uygun tarama yapılma oranları tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21: AGA 2015 Risk Sınıflamasına Göre Uygun Tarama Oranları

	İmmünespresif öncesi Uygun Tarama (HBsAg+Anti HBc IgG)					
AGA REHBERİNE GÖRE RİSK	Yapılmış		Yapılmamış		Toplam	%
	N	%	N	%		
Risk Yok	868	75,70%	279	24,30%	1147	49,2
Düşük Risk	20	55,60%	16	44,40%	36	1,5
Orta Risk	144	64,90%	78	35,10%	222	9,5
Yüksek Risk	156	86,70%	24	13,30%	180	7,7
IgG bakılmamış	0	0,00%	734	100,00%	734	31,5
Risk sınıfı belirsiz	8	72,70%	3	27,30%	11	0,5
	1196	51,30%	1134	48,70%	2330	100

Hastaların tedaviye göre reaktivasyon risk grupları ile uygun tarama yapılma oranları karşılaştırıldı. Buna göre düşük risk grubunun %31,9’unda, orta risk grubunun %44,3’ünde, yüksek risk grubunun %66,2’sinde uygun tarama yapılmıştı. Risk düzeyi arttıkça uygun tarama oranlarının arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,000$). Buna rağmen orta ve yüksek riske dahil toplam 970 hastaya uygun tarama yapılmadığı görüldü. Hastaların tedaviye göre reaktivasyon risk gruplarında uygun tarama yapılma oranları tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Tedaviye Göre Reaktivasyon Risk Gruplarında Uygun Tarama Oranları

	İmmünespresif öncesi Uygun Tarama (HBsAg+Anti HBc IgG)							
İmmünespresif Tedaviye Göre Reaktivasyon Riski	Yapılmış		Yapılmamış		Toplam	%	Ki-kare	p
	N	%	N	%			137,390	0,000
Düşük Risk	60	31,9	128	68,1	188	8,1		
Orta risk	533	44,3	671	55,7	1204	51,7		
Yüksek Risk	585	66,2	299	33,8	884	37,9		
Belirsiz	18	33,3	36	66,7	54	2,3		
Toplam	1196	51,3	1134	48,7	2330	100		

Hastaların Reaktivasyon Açısından Takipleri

Reaktivasyon riski nedeniyle profilaksi başladığımız 157 hastanın dördünde reaktivasyon bulguları saptandı. Bu hastaların dördü de hematolojide takipli üçü non-hodgkin lenfoma biri KLL tanısı ile rituksimab bazlı rejim kullanmaktaydı. KLL tanılı hastaya HBsAg pozitif olduğundan kemoterapi öncesi lamivudin profilaksisi başlandığı, kemoterapi bitip profilaksi süresi sonlandıktan iki ay sonra HBV DNA pozitifleşmesi ile reaktive olduğu ve reaktivasyon tedavisinde entekavir başlandığı görüldü. Tedavinin birinci ayında viral süpresyon sağlanmıştı. İkinci hasta non-hodgkin lenfoma tanılı HBsAg pozitifliği nedeniyle lamivudin profilaksisi almaktaydı. Hasta üçüncü kürden sonra kendi isteği ile hematoloji takibini ve profilaksiyi bırakmış. Yaklaşık dokuz ay sonra fulminant hepatit tablosu ile başvurduğu, reaktivasyon tedavisinde entekavir başlandığı ve ikinci ayın sonunda KCFT normal değerlere dönüp viral süpresyon sağlandığı görüldü. Üçüncü hasta Non-hodgkin lenfoma tanılı HBsAg pozitifliği nedeniyle entekavir profilaksisi almaktaydı. Hasta kendi isteği ile profilaksiyi bırakmış ve ılımlı KCFT artışı ile HBV DNA pozitifleşmiş. Hastaya reaktivasyon açısından tekrar entekavir tedavisi başlandıktan sonra ilk ayda KCFT'nin normale döndüğü, üçüncü ayın sonunda viral süpresyonun sağlandığı saptandı. Dördüncü hasta Non-hodgkin lenfoma tanılı HBsAg pozitifliği nedeniyle lamivudin profilaksisi almaktaydı. Hasta lamivudin tedavisini kendi isteği ile kullanmamış, ılımlı KCFT artışı ve HBV DNA pozitifleşmesi olması üzerine enfeksiyon hastalıklarına konsulte edilmiş. Hastaya tekrar lamivudin tedavisi başlandığı sonrasında HBV DNA negatifliği ve normal KCFT değerlerine ulaşıldığı görüldü. Bu hastaların dışında hematolojide takip edilen ve rituksimab bazlı rejim kullanılan üç hastada immunsupresyon öncesi Anti-HBc IgG görülmeyip tarafımıza HBsAg ters serokonversiyonu ile konsulte edildi. Üç hastaya da reaktivasyon tedavisi için entekavir tedavisi başlanmıştı. Hastalardan biri fulminant hepatit tablosu ile exitus olmuş. Diğer iki hastada entekavir tedavisi ile viral süpresyon sağlanmış ve KCFT değerleri gerilemiş. Organ nakli biriminde böbrek nakli yapılan bir hastada nakil öncesi Anti-HBc IgG istenmediği nakil sonrasında hastada HBsAg ters serokonversiyonu geliştiği ELİSA tetkiklerinde görüldü. Hastadan HBV

DNA ve enfeksiyon hastalıkları-gastroenteroloji konsültasyonu istenmemiştir. Bu hasta ile birlikte toplam sekiz hastada reaktivasyon bulguları geliştiği ve bir hastanın fulminant hepatit nedeniyle exitus olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu ileri tanı testleri ve yeni tedavi imkanlarına rağmen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık iki milyar insanın hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da HBsAg pozitiflik oranı yaklaşık %4,0, Anti-HBc IgG pozitiflik oranı ise %30,6 olarak saptanmıştır (2,12). HBV enfeksiyonu geçirilip bağışıklık oluşsa dahi virüs hepatositlerden tam eradikasyon sağlanamamaktadır. Bunun nedeni hepatit B virüsünün kalıcılığını sağlamak için hepatosit nükleosunda oluşturduğu bir mini kromozom olan kovalent kapalı dairesel DNA'dır. Günümüzdeki tedavi yaklaşımları hepatositlerde bulunan cccDNA havuzuna etki gösteremediğinden virüsün hepatositte eradikasyonu mümkün olamamaktadır (5,67). Virüsün replikasyonu immunsistem T hücre yanıtı tarafından baskı altında tutulmaktadır. Herhangi bir nedenle konak immün sistemi zayıflarsa virüs üzerindeki baskı ortadan kalkabilmekte ve reaktivasyon oluşabilmektedir (68). Reaktivasyon kliniği hastalarda farklı seyretmekte olup asemptomatik DNA artışından fulminant hepatit sonucu ölüme kadar değişen spektrumda görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu sonrası %5-40 oranında mortalite gelişebilmektedir (69). Bunun yanında hastanın primer hastalığı için kullanılan immunsupresif tedavinin kesilmesi ve bunun oluşturduğu komplikasyonlar da büyük sorun yaratabilmektedir (70).

Hepatit B reaktivasyonundan korunmanın en iyi yolu bu hastalarda immunsupresif öncesi taramaların uygun şekilde yapılması ve gereken hastalara antiviral profilaksi başlanmasıdır. Virüs ile karşılaşmış tüm hastalarda reaktivasyon gelişme ihtimali olduğundan virüs ile karşılaşmanın göstergesi olan Anti-HBc IgG testinin taramada istenmesi büyük önem arz etmektedir. Uluslararası AGA, AASLD, EASL, APASL, ASCO ve ulusal KLİMİK uzlaşısı raporunun önerileri

değerlendirildiğinde immunsupresyon öncesi tüm hastalarda HBsAg ve Anti-HBc IgG taraması yapılması gerektiği belirtilmektedir (5,7,8,29,37,71).

Günümüzde teknolojinin ve bilimsel çalışmaların gelişmesi ile insan ömrü uzamakta, yaşlanmaya bağlı hastalıklar artmaktadır. Buna bağlı birçok kanserin görülme prevelansı da artmaktadır. Çalışmalar sonucu hergün yeni bir kemoterapötik, immunsupresif ve biyolojik ajan kullanıma girmektedir. Bu immunsupresif ajanları kullanan klinikler de gün geçtikçe artmaktadır (72,73). Tüm bu gelişmelere rağmen immunsupresif tedavi öncesi HBV taramalarına gereken önem verilmediği görülmektedir. Bu konudaki farkındalığı artırmak ve uygun tarama oranlarını yakalamak için immunsupresif tedavi veren hekimlerin eğitimi büyük önem arz etmektedir. Biz de kendi hastanemizde 2017 senesinde tüm klinikleri kapsayan genel bir eğitim ve 2019 senesinde her kliniğe özel, her branşın kullandıkları immunsupresifleri riskleri açısından irdeleyen toplantılar gerçekleştirdik. Ayrıca 2019 senesinde hastanemiz otomasyon sistemine immunsupresif tedavi başlanacak hastalara HBV taramasını hatırlatan bir uyarı mesajı ekledik. Bu çalışmamızda 2014 Ocak- 2020 Aralık tarihleri arasında Hematoloji, Onkoloji, Organ Nakil Birimi, Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Nöroloji kliniklerinde farklı sebeplerle immunsupresif tedavi başlanmış hastalarda HBV tarama oranlarını ve eğitim/uyarı mesajı sonrası hekimlerde uygun tarama alışkanlığının değişimini görmeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki demografik verileri inceleyecek olursak; toplam 2330 hastanın %50,4'ü erkek, %49,6'sı kadındı. Yaş ortalaması ise $54,4 \pm 15,1$ olarak saptandı. Üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesinde Koç'un 2020 uzmanlık tezi çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde immunsupresif tedavi uygulayan birçok klinik dahil edilmiş, immunsupresif tedavi alan 271 hastada HBV seroprevalansı ve reaktivasyon oranları incelenmiş. Hastaların %58,7'si erkek, %41,3 kadın ve ortalama yaş $55,71 \pm 12,93$ olarak saptanmış (74). Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde Doğru'nun 171 hastayı dahil ettiği benzer uzmanlık tezi çalışmasında da hastaların %55'i erkek %45'i kadın, yaş ortalaması $54,5 \pm 12,0$ idi. Çalışmamızda yaş ortalaması ve erkek/kadın oranlarının bu iki çalışma ile benzer olduğu saptandı (75).

Çalışmaya dahil edilen hastaların kliniklere göre dağılımına bakıldığında; Koç'un çalışmasında en çok hastaya sahip ilk üç klinik Onkoloji (%31,4), Hematoloji (%30), Romatoloji (%19) idi (74). Doğru'nun çalışmasında Romatoloji (%49,7), Hematoloji (%19,9), Dermatoloji (%13,2) ile ilk üç sıradaydı (75). Bizim çalışmamızda ise en çok hasta sayısına sahip üç klinik Dermatoloji (%33), Onkoloji (%21,9) ve Hematoloji (%17,4) olarak saptandı.

Hastaların immunsupresif tedavi aldıkları primer tanılar incelendiğinde; Koç'un çalışmasında Non-hodgkin lenfoma (%16), Romatoid Artrit (%15,87), Ankilozan Spondilit (%9,96), meme ca (%8,12), kronik lenfositik lösemi (%6,27), psöriazis (%5,9) en sık primer hastalık tanılar olarak saptanmıştı (74). Bizim çalışmamızda ise psöriazis (%29,5), renal transplant (%12,1), meme ca (%9,5), Romatoid Artrit (%9,1), Non-hodgkin lenfoma (%8,8), multipl myelom (%4,2) en sık alınan primer tanılar olarak saptandı.

Hastaların kullandığı immunsupresif ajanlar değerlendirildiğinde; Koç'un çalışmasında sırasıyla rituksimab, antrasiklinler, kortikosteroidler, tümör nekrozis faktör inhibitörler, tirozin kinaz inhibitörleri, sitokin-integrin inhibitörleri en büyük grubu oluşturmaktaydı (74). Bizim çalışmamızda ise sırasıyla tümör nekrozis faktör inhibitörleri, alkileyici ajanlar, kortikosteroidler (nakil hastalarında), sitokin inhibitörleri, rituksimab bazlı rejimler ve antimetabolitler en fazla kullanılan immunsupresif ajanlar olarak saptandı.

Hastaların kullandıkları immunsupresif ajanlara göre reaktivasyon risklerine bakıldığında; Koç'un çalışmasında hastaların %27,7'si orta risk, %67,9'u yüksek risk, %4,4'ü belirsiz risk sınıfında olup düşük riskli hasta saptanmamıştı (74). Doğru'nun çalışmasında hastaların %7,3'ü düşük, %68,9'u orta, %23,8'i yüksek risk grubunda saptanmıştı (75). Bizim çalışmamızda ise hastaların %8,1'i düşük, %51,7'si orta, %37,9'u yüksek, %2,3'ü belirsiz risk grubunda olduğu saptandı.

Hastaların serolojik profillerine göre dağılımlarına bakıldığında çalışmamıza benzer bir sınıflandırma Şehit'in uzmanlık tez çalışmasında mevcuttu. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda HBV seroprevalansı araştırılmıştı. Hastaların %50'si HBV ile karşılaşmamış, %20,5 geçirilmiş hepatit-bağışık, %15'i aşıları olarak saptanmıştı (76). Bizim çalışmamızda da serolojik profili değerlendirilebilen

hastalarda HBV ile karşılaşmamış (%33,3), aşılı (%15,5), geçirilmiş hepatit-bağışık (%13,6) en büyük üç grubu oluşturmaktaydı.

Birçok merkezde yapılan anket çalışmaları immunsupresif tedavi uygulayan hekimlerin HBV taraması hakkında farkındalığının yeterli olmadığını göstermektedir. Örnek olarak Amerika'da Tran ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği anket çalışmasında hematolog ve onkologlardan oluşan toplam 5342 hekime konu ile ilgili 8 soruluk bir anket gönderilmiş, toplam 265 hekim anketi yanıtlamıştı. Sonuçlara göre immunsupresif tedavi öncesi hekimlerin %20'si hiç tarama yapmamakta, %30'u karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanırsa tarama yapmakta, %38'i risk faktörü veya HBV öyküsü varsa yapmakta, %11 rastgele tarama yapmakta, %13'ü ise tüm hastalara tarama yapmaktaydı. Tarama yapan hekimlerin %76'sı HBsAg, %46'sı Anti-HBc IgG testlerini istemekteydi (77).

Avustralya'da Day ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan başka bir anket çalışmasında tüm Avustralya Medikal Onkoloji Derneği üyelerine anket gönderilmiş, ankete hekimlerin %63'ü (188) katılmışlardı. İmmunsupresif tedavi öncesi HBV tarama oranı %53 olarak belirtilmişti. Tarama yapan hekimlerin ancak %19'u tüm hastaları taradığını, geri kalan hekimler belirli subgrupları (tümör tipi, immunsupresif ajan tipi ve hastanın etnik kökenine göre) taradıklarını belirtmişlerdi. Tarama yapan hekimlerin %72'si HBsAg, %43'ü Anti-HBc IgG testlerini istemekteydi. HBV Taraması yapmayan hekimlere neden tarama yapmadıkları sorulduğunda hekimlerin %72'si tarama yapmanın yararını gösteren yeterli kanıt bulunmadığını belirtmişlerdi (78).

Kanada'da Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir anket çalışmasında hematolog ve onkologlardan oluşan 246 hekime anket yapılmıştı. Hekimlerin %40'ı immunsupresif tedavi öncesi hiç tarama yapmadığını veya nadiren yaptığını belirtmişlerdi. Tarama yapan grupta ise hekimlerin sadece %22'si tüm hastaları taradığını belirtmişti. Bu çalışmada hematologların onkologlardan daha yüksek oranda HBV taraması yaptıkları belirlenmiştir (79). Bu üç anket çalışmasında görüldüğü gibi hekimlerin tedavi öncesi tarama farkındalığı oldukça düşüktür.

Ülkemizde Toka ve arkadaşlarının romatoloji hekimlerinde HBV tarama farkındalığını belirlemek için 2019 yılında yaptıkları anket çalışmasında Türkiye

Romatoloji Derneği üyesi toplam 270 hekime 14 sorudan oluşan anket gönderilmiş ve toplam 48 hekim anketi yanıtlamıştı. Sonuçlara göre katılımcıların %94'ü tüm hastalarda immunsupresif tedavi öncesi tarama yaptıklarını belirtmişlerdi. Geri kalan %6 ise yüksek riskli hastalarda tarama yaptığını belirtmişlerdi. Hekimlerin %100'ü HBsAg ile istemekte iken %83 Anti-HBc IgG ve Anti HBs de istediklerini belirtmişlerdi (80). Bu çalışmada immunsupresif tedavi öncesi tarama farkındalığı romatologlar arasında oldukça yüksek bulunmuştur. Burada konu ile daha ilgili ve farkındalığı yüksek hekim grubunun ankete cevap verme ihtimalinin daha yüksek olduğu, buna bağlı tarama oranlarının tüm grubu yansıtamayacak şekilde yüksek çıktığı düşünülebilir.

İmmunsupresif tedavi öncesi tarama oranlarının ve hekimlerin farkındalığının değerlendirildiği gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalar incelendiğinde; Amerika'da MD Anderson Kanseri Merkezi'nde Hwang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 2004-2007 yılları arasında toplam 10.729 kanser hastası çalışmaya dahil edilmişti. Hastaların 1787'si (%16,7) HBV açısından taranmıştı (HBsAg veya Anti-HBc IgG istenmiş). Çalışmada hematolojik malignite öyküsü olan, rituksimab kullanan ve daha önce HBV enfeksiyonu geçmişi olan hastaların daha çok tarandığı ayrıca solid organ tümörlü hastaların hematolojik maligniteli hastalara göre daha az tarandığı tespit edilmiştir. (81).

Amerika'da Mayo Klinik'de Chung ve arkadaşları tarafından 2006-2011 arasında gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada kemoterapi almış 8005 hastanın 1279'unun (%16) tedavi öncesi HBV açısından tarandığı gösterilmişti. Bu hastaların 1805'i hematolojik malignite hastası olup bu grupta 668 hasta (%37) HBV açısından taranmıştı. Hematolojik maligniteli hastaların solid organ tümör hastalarına kıyasla daha fazla tarandığı saptanmıştı (82).

Yale Üniversitesinde Kwak ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada 2012-2015 seneleri arasında 11.959 kanser hastası çalışmaya dahil edilmişti. İmmunsupresif tedavi öncesi hastaların %17,1'i HBV açısından taranmıştı. Çalışmada uygun tarama oranı %15,5 olarak saptanmıştı. Hematolojik maligniteli hastaların solid organ tümörlü hastalardan daha sık tarandığı belirtilmişti (83).

Japonya’da Ikeda ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 2008-2013 tarihleri arasında toplam 3302 kanser hastası çalışmaya dahil edilmişti. İmmünesupresif tedavi öncesi HBsAg ile tarama oranı % 66,3, uygun tarama oranı %19,9 olarak saptanmıştı. Çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda tarama oranları daha yüksek saptanmıştı (84).

Bir diğer çalışma Tayland’da Laiwatthanapaisan ve arkadaşları tarafından yapılmış retrospektif çalışma olup 2009-2013 yılları arasında toplam 810 hasta incelenmişti. HBsAg tarama oranı %28,0, Anti-HBc IgG tarama oranı %4,6 olarak saptanmıştı. Yıllara göre de tarama oranları incelenmiş ve HBsAg tarama oranları 2009-2012 yılları arasında %8,0, 2013 yılında ise %83,0 olarak saptanmıştı. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmişti ($p<0.001$). Yazarlar bu artışı 2012 de Thai Karaciğer Araştırma Derneği (THASL) tarafından yayınlanan öneri rehberi sonrası hekimlerde farkındalığın artması ile ilişkilendirmişlerdi (85).

Ülkemizde Engin ve arkadaşlarının 2015-2016 yılları arasında retrospektif olarak yaptığı çalışmada farklı nedenlerle immünesupresif tedavi alan 445 hasta dahil edilmişti. İmmünesupresif tedavi öncesi %47,8 hastanın hiç taranmadığı, %23,3’ünün uygun tarandığı (HBsAg ve Anti-HBc IgG birlikte bakılmış) saptanmıştır (86).

Öztürk’ün hematolojik maligniteli hastalarda HBV serolojisini değerlendirdiği uzmanlık tez çalışmasında hastalarda HBsAg tarama oranı %74,5, uygun tarama oranı ise %55,9 olarak saptanmıştı (87).

Türkiye genelinde 37 merkezin katıldığı Korkmaz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmada farklı branşlardaki 430 hekim çalışmaya dahil edilmişti. Hekimlerin %88,5’i HBV taraması yaptığını belirtmişlerdi. İmmünesupresif tedavi öncesi uygun tarama oranı %63,3 olarak belirlenmişti. En fazla tarama yapan hekimlerin hematologlar, en az tarama yapanların ise onkologlar olduğu belirtilmişti (88).

Bahsedilen çalışmalar ve literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde immünesupresif tedavi öncesi HBV tarama oranları %14-93 arasında değişmekte ve birçok çalışmada oldukça düşük tarama oranları görülmektedir (89,90). Bizim çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde immünesupresif tedavi öncesi HBV tarama oranı %88,9 (HBsAg veya Anti-HBc IgG ile tarama), uygun tarama oranı

%51,3 (HBsAg ve Anti-HBc IgG ile tarama) olarak saptanmış olup tarama oranlarımız Korkmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışma sonucu ile benzer diğer çalışmalardan genel olarak yüksek saptanmıştır (88).

Çalışmamızda kliniklere göre uygun tarama oranlarına bakıldığında en yüksek oranlar organ nakli birimi (%88,7), nöroloji (%86,0) ve hematoloji (%72,6) biriminde idi. En düşük oranlar ise onkoloji (%31), dermatoloji (%40,2) ve fizik tedavi (%44,2) birimlerinde saptandı. Çalışmamızda ayrıca immunsupresif ajana göre reaktivasyon risk sınıfında, risk düzeyi arttıkça uygun tarama yapma oranında artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Organ nakli birimi ve hematolojinin yüksek riskli immunsupresif kullanması ve tarama oranlarının yüksek olması ile paralel olarak değerlendirildi. Diğer çalışmalara bakıldığında benzer şekilde hematologların HBV tarama oranlarının daha yüksek, onkologların tarama oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir (81–84). Korkmaz'ın çalışmasında ise hematologların %96,7, dermatologların %92,0, onkologların %84,0, romatologların %82,7 oranında tüm hastalarda HBV taraması yaptığı saptanmıştır (88).

Yıllara göre uygun tarama oranlarımıza bakıldığında 2016 ve öncesi dönemde uygun tarama oranı %27, 2017-2018 döneminde ise %46 olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo 15). Ayrıca kliniklerin yıllara göre tarama oranları incelendiğinde organ nakli ve onkoloji birimi dışında tüm kliniklerin tarama oranlarında artış olduğu saptandı. Bu artışın 2017 yılında immunsupresif tedavi uygulayan hekimlere verdiğimiz ortak eğitim sayesinde olduğunu düşünmekteyiz.

Sonraki dönemde yıllara göre uygun tarama oranları incelendiğinde 2019 ve sonrasında bu oranın %65'e çıktığı ve 2017-2018 dönemine göre (%46) istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı görülmüştür (Tablo 16). Kliniklerin 2019 ve sonrasındaki değişimine bakıldığında, tüm kliniklerin uygun tarama oranlarında 2017-2018 dönemine göre artış olduğu görüldü. Uygun tarama oranlarının dermatoloji biriminde %7,2'den %62,8'e, onkoloji biriminde %8,4'ten %48,1'e, hematoloji biriminde %78,8'den %87'ye, organ nakli biriminde %86,7 den %91,1'e, fizik tedavi biriminde %54,5'ten %61,5'e, nöroloji biriminde %57,1'den %97,6 'ya çıktığı görüldü (Tablo 18). Bu artışın 2019 yılında yaptığımız branşlara özel eğitim

toplantıları ve aynı sene otomasyon sistemine eklediğimiz uyarı mesajı sonrası olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki tarama oranındaki artışa benzer bir etki Laiwatthanapaisan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görülmüştü. Konu ile ilgili ulusal rehber yayınlanmasından sonra HBsAg tarama oranı %8 den %83'e yükselmişti (85). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma da immunsupresif tedavi öncesi tarama oranları yıllara göre CDC, AGA ve FDA rehberlerinin yayınlanma tarihine göre üçe ayrılarak incelenmiş, her bir rehberin yayınlanmasından sonra HBV tarama oranlarında artış izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı (%14,8, %18,2, %19,9; $P < 0.0001$). Yazarlar buna rağmen tarama oranlarının hala çok düşük olduğunu belirtmiştir (91). Stine ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada HBV reaktivasyonu ile ilgili rehberleri takip eden dermatologların, etmeyenlere oranla immunsupresif tedavi öncesi iki kat daha fazla HBV taraması yaptığı saptanmıştır (92).

Ülkemizde Öztürk'ün uzmanlık tezi çalışmasında immunsupresif tedavi öncesi HBV tarama oranları yıllara göre incelenmiş, rehberler ve yayınların arttığı 2010 öncesi ve sonrası kıyaslanmıştı. Buna göre 2010 ve öncesinde uygun tarama oranları %31,1 iken 2011 ve sonrasında %68,1 olarak saptanmıştı ($p < 0,05$) (93). Bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü gibi hekimlerin farkındalığını artıracak HBV reaktivasyonuna yönelik rehberler tarama oranında artış sağlamış ancak istenilen tarama oranlarına ulaşamamıştır. Tüm hekimlerin güncel rehberleri istenilen oranda takip edemediği düşünülürse farkındalığı artıracak esas müdahalenin bu rehber önerilerini hekimlere ulaştıracak eğitim toplantılarının yapılması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda görüldüğü gibi eğitimin verilmediği 2016 ve öncesi döneme göre uygun tarama oranları 2017-2018 döneminde 3,1 kat, 2. Eğitimden sonra 2019 ve sonrası dönemde ise 3,6 kat artış olduğu saptandı. Her klinik için, o branşın kullandığı immunsupresif ajanların reaktivasyon risk sınıfını anlatan, güncel rehberlere göre tarama, takip ve tedavinin anlatıldığı özel toplantıların yapılması ve bu toplantıların belirli aralıklarla tekrarlanmasının istenilen tarama oranlarına ulaşmayı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Literatürde hastane otomasyon sistemlerine eklenen uyarı mesajı yazılımları ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında; Sampetro ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen PRESCRIB çalışmasında, yazılımın otomasyon sistemine eklenmesinden sonra HBsAg istenme oranının %50'den %94'e, uygun tarama oranının %30'dan %85'e yükseldiği görülmüştü (94). Sanagawa ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen HBView çalışmasında yazılım otomasyon sistemine eklendikten sonra uygun tarama oranının %71,6'dan %84,9'a, HBV DNA istenme oranının ise %44,5'ten %69,7'ye yükseldiği saptanmıştı (95). Sun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada otomasyon sistemine yazılım eklendikten sonra HBsAg tarama oranları %26,8'den %85,5'e yükselmişti (96). Ülkemizde Köksal ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği HBVİZYON çalışmasında ise otomasyon sistemine yazılım eklendikten sonra HBsAg isteme oranının %55'den %68,6'ya, uygun tarama oranının %4,3'ten %13,1'e yükseldiği saptanmıştı (97). Bizim çalışmamızda 2019 yılında immünsüpresif tedavi öncesi HBV taramasını hatırlatan bir uyarı mesajı otomasyon yazılımına eklendi. Tarama oranlarına baktığımızda 2019 ve sonrasında uygun tarama oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü. Aynı zamanda 2019'da kliniklere özel eğitim toplantıları da yaptığımızdan bu artış hem eğitimin hem de uyarı sistemi eklenmesinin kümülatif bir sonucu olarak düşünüldü. Branşlara özel eğitim toplantıları ve otomasyon sistemine uyarı mesajı eklenmesinin aynı zamana denk gelmesi çalışmamızın kısıtlılığydı. Bu nedenle hangi müdahalenin artışta daha fazla payı olduğunu saptayamadık.

Çalışmamızda hastaların reaktivasyon açısından takiplerine bakıldığında; enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilmiş 208 hastanın 157'sine profilaksi başlanmış, 6'sı tedavi altında, 45'i preemtif olarak izlemdeydi. Profilakside 121 hastada entekavir, 28 hastada tenofovir ve sekiz hastada lamivudin kullanılmaktaydı. Profilaksi altındaki dört hastada reaktivasyon geliştiği izlendi. Hastaların hepsi hematolojide rituksimab bazlı rejim kullanılmaktaydı. Hastaların dördü de profilaksiyi kendileri bırakmışlardı. Dört hastaya da reaktivasyon tedavisi için entekavir başlanmıştı. Takiplerinde viral supresyon ve normal ALT değerlerine ulaşıldığı görüldü. Bu hastalar dışında immünsüpresyon öncesi Anti-HBc IgG istenmeyip takipte HBsAg seroreversiyonu ile enfeksiyon hastalıklarına konsulte edilen üç hasta daha vardı. Bu hastalarda hematolojide takipli ve rituksimab bazlı rejim

kullanılmaktaydı. Hastaların üçüne de reaktivasyon tedavisi olarak entekavir başlanmıştı. Bir hastanın fulminant hepatit nedeniyle exitus olduğu görüldü. Diğer iki hastada viral supresyon ve normal ALT değerleri sağlanmıştı. Son olarak renal transplant öncesi Anti-HBc IgG görülmeyen bir hastada HBsAg seroreversiyonu olduğu görüldü. Hastadan HBV DNA ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmemişti. Çalışmamızda görüldüğu gibi reaktive olan hastaların neredeyse tamamı rituksimab bazlı rejim kullanmakta ve ya profilaksi almamakta yada verilen profilaksiyi kullanmamaktaydılar. Profilaksi altında ve ilacını belirtilen şekilde kullanan diğer hastalarda reaktivasyon izlenmemiştir. Bu hastalarda reaktivasyondan korunmanın en iyi yolu immunsupresif tedavi öncesi uygun taramanın yapılması ve gereken hastalarda antiviral profilaksinin başlanmasıdır.

6. SONUÇLAR

- HBV enfeksiyonu ileri tanı testleri ve yeni tedavi imkanlarına rağmen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.
- Hepatit B virüsü ile karşılaşmış olan hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası reaktivasyon gelişebilmekte ve birçok komplikasyona neden olmaktadır.
- HBV reaktivasyonunun gelişmesini önlemek için immünsüpresif tedavi öncesi tüm rehberlerin önerdiği şekilde HBsAg ve Anti-HBc IgG' nin birlikte istenerek uygun HBV taraması yapılması büyük önem arz etmektedir.
- Hekimlerin immünsüpresif tedavi öncesi HBV tarama farkındalıkları yeterli değildir. Hekimlerin farkındalığını artıracak rehber yayınlama, tekrarlayan eğitim ve otomasyon sistemine uyarı mesajı eklenmesi gibi tüm müdahaleler çok kıymetlidir.
- Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde uygun tarama oranı %51,3 olarak saptanmıştır. Eğitimler öncesi dönem ve sonraki dönemler kıyaslandığında eğitimin uygun tarama oranlarında belirgin artış sağladığı görülmüştür (%27- %46- %65)
- Eğitimler sonrası ve otomasyon sistemine eklenen uyarı mesajı sonrası tüm kliniklerde uygun tarama oranında artış saptanmıştır. Uygun tarama oranlarının dermatoloji biriminde %7,2'den %62,8'e, onkoloji biriminde %8,4'ten %48,1'e, hematoloji biriminde %78,8'den %87'ye, organ nakli biriminde %86,7 den %91,1'e, fizik tedavi biriminde %54,5'ten %61,5'e, nöroloji biriminde %57,1'den %97,6 'ya çıktığı saptandı.
- Her klinik için, o branşın kullandığı immünsüpresif ajanların reaktivasyon risk sınıfını anlatan, güncel rehberlere göre tarama, takip ve tedavinin anlatıldığı özel toplantıların yapılması ve bu toplantıların belirli aralıklarla tekrarlanmasının istenilen tarama oranlarına ulaşmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.
- Hastane otomasyon sistemlerine eklenen immünsüpresif tedavi öncesi HBV taraması için hekimleri uyaran mesajların yazılıma eklenmesi de çalışmamızda ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi istenilen uygun tarama oranlarına ulaşmaya katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO hepatitis B factsheet [Internet]. [cited 2021 Sep 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020–6.
3. Tabak F, Tosun S, Balık İ. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? (2009 yılı verileri). In: X Ulusal Viral Hepatit Kongresi. ANTALYA; 2010. p. 113.
4. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):41–8.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99.
6. Wong RJ, Campbell B, Liu B, Baden R, Bhuket T. Sub-optimal Testing and Awareness of HCV and HBV Among High Risk Individuals at an Underserved Safety-Net Hospital. *J Community Health*. 2018;43(1):65–9.
7. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370–98.
8. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1–98.
9. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoglu S, Koksall AŞ, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(3):259–69.

10. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg?. *Hepatology*. 2015;61(2):703–11.
11. Block TM, Alter HJ, London WT, Bray M. A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral Research*. 2016;131:109–23.
12. Tosun S. Dünyada ve Türkiye’de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi. In: VİRAL HEPATİT 2018, Güner R, Tabak F, editors. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 13–32.
13. Irmak H, Yardım N, Keklik K, Temel F. TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI 2018-2023. Vol. 1102. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2018.
14. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 2017 Jul 7;92(27):369–92.
15. Locarnini S. Molecular Virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis*. 2004;24:3–10.
16. Ryu W. Virus Life Cycle. In: *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Academic Press; 2017. p. 247–60.
17. Alexander J, Kowdley KV. Epidemiology of hepatitis B-clinical implications. *MedGenMed*. 2006;8(2):13.
18. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(3):257–64.
19. Chloe LT, Hawkins C. Hepatitis B Virus. In: Mandell Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Editors. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1940.
20. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *WJG*. 2014;20(18):5427–34.

21. Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective. *Journal of Hepatology*. 2010;52(4):514–22.
22. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;(479–480):672–86.
23. Tlek N. Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmnopatogenezi. *FLORA*. 2019;24(1):1–10.
24. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol*. 2016;26(4):285–303.
25. zacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Topcu AW, Syletir G, Doğanay M, Editors. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1670–88.
26. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):354–9.
27. Tabak F, Demir K, Kandemir F, Alkım C, Dökmetaş İ, Ersöz G, et al. AKUT HEPATİT B. In: Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. p. 19–20.
28. Tahtacı M, Ersoy O. Akut Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi. In: VİRAL HEPATİT 2018, Güner R, Tabak F, editors. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 225–8.
29. Akhan S, Aynioğlu A, Cağatay A, Gnen İ, Gnal , Kaynar T, et al. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Dergisi*. 2014;27(1):2–18.
30. Tabak F, Demir K, Kandemir F, Alkım C, Dkmetaş İ, Ersz G, et al. KRONİK HEPATİT B. In: Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. p. 15–36.

31. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology*. 1991;13(4):627–31.
32. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2008;49(4):652–7.
33. Köksal İ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi. In: *VİRAL HEPATİT 2018*, Güner R, Tabak F, editors. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 185–202.
34. Köksal İ. Immunosuppressive Therapy and Hepatitis B Virus Reactivation. *vhd*. 2016;22(3):69–73.
35. 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(8):778–84.
36. Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209–19.
37. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215–9.
38. Law MF, Ho R, Cheung CKM, Tam LHP, Ma K, So KCY, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *WJG*. 2016;22(28):6484–500.
39. Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, Wang M-C, Yao M, Hwang W-L, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*. 2014;59(6):2092–100.

40. Zannella A, Marignani M, Begini P. Hematological Malignancies and HBV Reactivation Risk: Suggestions for Clinical Management. *Viruses*. 2019;11(9):858.
41. Coluccio C, Begini P, Marzano A, Pellicelli A, Imperatrice B, Anania G, et al. Hepatitis B in patients with hematological diseases: An update. *WJH*. 2017;9(25):1043–53.
42. Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica*. 2019;104(3):435–43.
43. Sagnelli C, Pisaturo M, Calò F, Martini S, Sagnelli E, Coppola N. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hemo-lymphoproliferative diseases, and its prevention. *WJG*. 2019;25(26):3299–312.
44. Doyle J, Raggatt M, Slavin M, McLachlan S, Strasser SI, Sasadeusz JJ, et al. Hepatitis B management during immunosuppression for haematological and solid organ malignancies: an Australian consensus statement. *Medical Journal of Australia*. 2019;210(10):462–8.
45. Karaca M, Tural D, Akar E, Çil İ, Bayrak S, Ozet G, et al. Hepatitis B Reactivation Rate Is Higher Undergoing Some Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Solid Tumors: A Large Retrospective Study. *Chemotherapy*. 2018;63(5):247–52.
46. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):30–40.
47. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(4):295–300.
48. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic

haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(10):694–701.

49. Gentile, Antonelli. HBV Reactivation in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Narrative Review. *Viruses*. 2019;11(11):1049–66.

50. Wu Y, Huang H, Luo Y. Management of Hepatitis B Virus in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2021;11(610500).

51. Mya DHT, Han ST, Linn YC, Hwang WYK, Goh YT, Tan DCL. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Annals of Oncology*. 2012;23(2):421–6.

52. Marinaki S, Kolovou K, Sakellariou S, Boletis JN, Delladetsima IK. Hepatitis B in renal transplant patients. *WJH*. 2017;9(25):1054–63.

53. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology*. 2014;(2014):1–9.

54. Moghooei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, Kavosi H, Mahmoudi M. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;114:436–43.

55. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):118–21.

56. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527–31.

57. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis

treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686–7.

58. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology*. 2015;62(1):40–6.

59. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):609–16.

60. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):219–37.

61. Visram A, Feld JJ. Defining and Grading HBV Reactivation. *Clinical Liver Disease*. 2015;5(2):35–8.

62. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection [Internet]. *MMWR Recommendations and Reports*. [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>

63. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic Review: The Effect of Preventive Lamivudine on Hepatitis B Reactivation during Chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):519.

64. Li H-R, Huang J-J, Guo H-Q, Zhang X, Xie Y, Zhu H-L, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy: Preventing hepatitis B reactivation. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18(12):877–83.

65. Su J, Lim JK. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019;15(11):585–92.

66. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol.* 2018;8(8):385–94.
67. Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis [Internet]. StatPearls. 2021 [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554549/>
68. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *PNAS.* 1986;83(6):1627–31.
69. Su W-P, Wen C-C, Hsiung CA, Su I-J, Cheng A-L, Chang M-C, et al. Long-term hepatic consequences of chemotherapy-related HBV reactivation in lymphoma patients. *World J Gastroenterol.* 2005;11(34):5283–8.
70. Wang Y, Han S-HB. Hepatitis B Reactivation: A Review of Clinical Guidelines. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2021;55(5):393–9.
71. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, 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):2212–20.
72. Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, Lim SL, Lucas M, McColl G, et al. Screening and Prophylaxis to Prevent Hepatitis B Reactivation. *Clinics in Liver Disease.* 2019;23(3):511–9.
73. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis B Virus Reactivation. *Clinics in Liver Disease.* 2020;24(3):317–33.
74. Koç S. İmmünsüpresif Tedavi Alan Olgularda Hbv Seroprevelansının Araştırılması ve Riskli Olgularda Profilaksi Amacıyla Başlanan Farklı Antiviral Ajanların Hbv Reaktivasyonunu Önleme Açısından Etkinliklerinin Değerlendirilmesi [tez]. [Ankara]: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; 2020.
75. Doğru Ö. İmmünosüpresif İlaç Tedavisi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Ve Antiviral Tedavinin Etkinliği [tez]. [Hatay]: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2019.

76. Şehit C. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda HBV prevalansı [tez]. [Trabzon]: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2019.
77. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;(31):240–6.
78. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current Hepatitis B Screening Practices and Clinical Experience of Reactivation in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Nationwide Survey of Medical Oncologists. *Journal of Oncology Practice*. 2011;7(3):141–7.
79. Lee RSM, Bell CM, Singh JM, Hicks LK. Hepatitis B Screening Before Chemotherapy: A Survey of Practitioners' Knowledge, Beliefs, and Screening Practices. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8(6):325–8.
80. Toka B, Eminler AT, Gönüllü E, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E, et al. Rheumatologists' awareness of hepatitis B reactivation before immunosuppressive therapy. *Rheumatol Int*. 2019;39(12):2077–85.
81. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8(4):32–9.
82. Wi C-I, Loo NM, Larson JJ, Moynihan TJ, Madde NR, Grendahl DC, et al. Low Level of Hepatitis B Virus Screening Among Patients Receiving Chemotherapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(5):970–5.
83. Kwak YE, Stein SM, Lim JK. Practice Patterns in Hepatitis B Virus Screening Before Cancer Chemotherapy in a Major US Hospital Network. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(1):61–71.
84. Ikeda M, Yamamoto H, Kaneko M, Oshima H, Takahashi H, Umemoto K, et al. Screening rate for hepatitis B virus infection in patients undergoing chemotherapy in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(6):1162–6.
85. Laiwatthanapaisan R, Sripongpun P, Chamroonkul N, Dechaphunkul A, Sathitruangsak C, Sakdejayont S, et al. Hepatitis B screening rates and

reactivation in solid organ malignancy patients undergoing chemotherapy in Southern Thailand. Clin Mol Hepatol. 2019;25(4):366–73.

86. Engin B., Günay S., Binicier Ö. B., Hakim G. D., Yıldız C., Paköz Z. B. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi. 2016;2(4):256–9.

87. Öztürk G. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma, Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfoma Tanılı Hastalarda Tanı Anındaki ve İzlemdeki Hepatit Serolojilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi [tez]. [izmir]: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2016.

88. Korkmaz P, Demirturk N, Aydın G, Ceken S, Aygen B, Toka O, et al. Awareness of Hepatitis B Virus Reactivation Among Physicians Administering Immunosuppressive Treatment and Related Clinical Practices. Klimik Dergisi. 2019;32(2):146–53.

89. Turker K, Oksuzoglu B, Balci E, Uyeturk U, Hascuhadar M. Awareness of hepatitis B virus reactivation among physicians authorized to prescribe chemotherapy. European Journal of Internal Medicine. 2013;24(8):90–2.

90. Khokhar OS, Farhadi A, McGrail L, Lewis JH. Oncologists and Hepatitis B: A Survey to Determine Current Level of Awareness and Practice of Antiviral Prophylaxis to Prevent Reactivation. Chemotherapy. 2009;55(2):69–75.

91. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS-F, Zhang H, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. BMC Cancer. 2013;13(1):534.

92. 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):781–8.

93. Öztürk A.E. ANTİ-CD20 Monoklonal Antikor İçeren Kemoimmunoterapi Uygulanan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B Virüs Tarama Verileri ve Profilaksi Sonuçlarının Değerlendirilmesi [tez]. [istanbul]: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2019.

94. Sampedro B, Hernández-López C, Ferrandiz JR, Illaro A, Fábrega E, Cuadrado A, et al. Computerized physician order entry-based system to prevent HBV reactivation in patients treated with biologic agents: The PRESCRIB project. *Hepatology*. 2014;60(1):106–13.
95. Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, et al. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1(1):29.
96. Sun W-C, Hsu P-I, Yu H-C, Lin K-H, Tsay F-W, Wang H-M, et al. The Compliance of Doctors with Viral Hepatitis B Screening and Antiviral Prophylaxis in Cancer Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy Using a Hospital-Based Screening Reminder System. Yu M-L, editor. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0116978.
97. Köksal AS, Toka B, Eminler AT, Hacıbekiroğlu I, Sunu C, Uslan MI, et al. The efficacy of a computer alert programme for increasing HBV screening rates before starting immunosuppressive therapy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(2):279–84.

