



**T.C.**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID 19 ENFEKSİYONUNDA HEPATİT B REAKTİVASYONUNUN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MERVE TOR**  
**ORCID ID: 0000-0001-8548-9981**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. BARIŞ KARADAŞ**

**İZMİR-2024**



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID 19 ENFEKSİYONUNDA HEPATİT B REAKTİVASYONUNUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

MERVE TOR  
ORCID ID: 0000-0001-8548-9981  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. BARIŞ KARADAŞ

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR. MEMDUH ŞAHİN

İZMİR-2024

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Doktora Programında Doç. Dr. Barış Karadaş tarafından yürütülmüş olan “COVID-19 Enfeksiyonunda Hepatit B Reaktivasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .... / .... / .....

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Barış Karadaş

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

İkinci Tez Danışmanı: Doç.Dr. Memduh Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir

Hastanesi Gastroenteroloji ABD

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

(İMZA)  
Prof. Dr. Hatice Yıldırım Sarı  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Katip Celebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

.../.../...

İmza

Merve Tor

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, “COVID-19 Enfeksiyonunda Hepatit B Reaktivasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmamın, Tez Danışmanım Doç.Dr. Barış Karadaş ve İkinci Tez Danışmanım Doç. Dr. Memduh Şahin danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

...../...../.....

İmza

Merve Tor

## TEŞEKKÜR

Eğitim s¼recimde ve tez çalıőmamda her daim destek sağlayan danışmanım Doç. Dr. Barış Karadaş'a, ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Memduh Şahin'e,

Akademik geliőimime katkıda bulunan ve hayata dair tecr¼belerini aktaran hocalarım Prof. Dr. Tijen Kaya Temiz, Prof. Dr. Kurtuluő Öngel ve Doç. Dr. İsmail Yılmaz'a,

İç Hastalıkları asistanlık s¼recimde ve tez çalıőmamda desteği ve tecr¼beleri ile yoluma ıőık tutan hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Tez s¼recimde baőından sonuna tam desteğini sağlayan Dr. Öğretim Üyesi Nusret Uysal'a,

Bilgi ve tecr¼belerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan'a,

Baőta ailem olmak üzere hayat yolculuğumda ve d¼őünsel s¼recimde dokunuőu olan herkese,

En içten teőekk¼rlerimi sunarım.

Eyl¼l 2024  
Merve Tor

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b> .....	<b>ii</b>
<b>YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI</b> .....	<b>iii</b>
<b>ETİK BEYAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>x</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>xiii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi .....	1
1.2. Araştırmanın Amacı .....	1
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. COVID-19 Enfeksiyonu.....	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.2.1. Bulaştırma .....	5
2.2.3. Tanı .....	6
2.2.4. Tedavi .....	7
2.3. Hepatit B Enfeksiyonu .....	8
2.3.1. Hepatit B virüsü.....	8
2.3.2. Bulaş .....	9
2.3.3. Klinik Özellikler .....	9
2.3.4. Tanı .....	10
2.3.5. Laboratuvar Testleri.....	10
2.3.6. Tedavi .....	11
2.4. Hepatit B Reaktivasyonu .....	15
2.4.1. HBV Reaktivasyonunda Tanı .....	15
2.4.2. İmmüsupresif Tedavi Alan Hastalarda HBV Reaktivasyonu .....	17
2.4.3. Antiviral Profilaksi Önerileri .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
3.1. Araştırmanın Türü .....	20
3.2. İncelenen Parametreler .....	20
3.3. Dışlama Kriterleri .....	20
3.4. Kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri.....	21
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>30</b>

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>34</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>35</b>



## ÖZET

### COVID 19 ENFEKSİYONUNDA HEPATİT B REAKTİVASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve TOR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji  
Anabilim Dalı Doktora Tezi, İzmir, Türkiye, 2024

**Amaç:** Çalışmamızın amacı COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun değerlendirilmesi, karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliklerin saptanması ve antiviral tedavinin etkinliğinin belirlenmesidir.

**Yöntem:** Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine 01.01.2021-31.12.2022 tarihleri arasında başvuran hepatit B nedeni ile takipli ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 122 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar immünyüpresif tedavi ve antiviral profilaksi kullanımlarına göre gruplanmıştır. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve COVID-19 enfeksiyonu sonrasında hepatit B reaktivasyon risk durumları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların %20,5'i (n=25) steroid tedavisi alırken %79,5'i (n=97) steroid tedavisi almamıştı. Steroid alan hastalarda COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,000). Steroid almayan hastalarda da COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,377). Hastaların %61,5'i (n=75) antiviral tedavi almaktaydı. Antiviral profilaksi alan 75 hastanın COVID-19 sonrası HBV DNA pozitifliği COVID-19 öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,035). Steroid alanların hemoglobin ve albümin düzeyleri steroid almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, ALT, AST düzeyleri yüksekti (p=0,003).

**Sonuçlar:** Verilerimiz COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda hepatit B reaktivasyon riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Ancak COVID-19 tedavisinde kullanılan immünyüpresif ilaçların hepatit B reaktivasyonuna neden olabileceğinin farkında olmak ve gerekli hastalara antiviral profilaksi başlanması son derece önemlidir. Belli aralıklarla hastaların hepatit serolojisi takip edilmelidir. Ortak bir görüş oluşabilmesi

için daha fazla sayıda hasta ile daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, İmmünespresif tedavi, Hepatit B



## ABSTRACT

### COVID 19 ENFEKSİYONUNDA HEPATİT B REAKTİVASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve TOR

**Izmir Kâtip Celebi University, Graduate School of Health Sciences Medical Pharmacology Department Doctoral Degree Thesis, Izmir, Türkiye, 2024**

**Objective:** The aim of our study is to evaluate hepatitis B reactivation in patients with COVID-19 infection, to identify elevations in liver function tests, and to determine the efficacy of antiviral therapy.

**Methods:** Medical records of 122 patients who were under follow-up for hepatitis B and had a history of COVID-19 infection, admitted to the Gastroenterology Department of Çam and Sakura City Hospital between January 1, 2021, and December 31, 2022, were retrospectively reviewed. The included patients were grouped based on their use of immunosuppressive therapy and antiviral prophylaxis. Liver function tests and the risk of hepatitis B reactivation following COVID-19 infection were assessed.

**Results:** Of the patients included in the study, 20.5% (n=25) received steroid therapy, while 79.5% (n=97) did not. Among patients receiving steroids, there was no statistically significant difference in HBV DNA levels before and after COVID-19 infection (p=1.000). Similarly, in patients not receiving steroids, no significant difference was observed in HBV DNA levels before and after COVID-19 infection (p=0.377). A total of 61.5% (n=75) of the patients were on antiviral therapy. Among these patients, HBV DNA positivity after COVID-19 was significantly lower compared to pre-COVID-19 levels (p=0.035). Hemoglobin and albumin levels were significantly lower, and ALT and AST levels were higher, in patients receiving steroids compared to those not receiving steroids (p=0.003).

**Conclusions:** Our data indicate that the risk of hepatitis B reactivation in patients with COVID-19 infection is low. However, it is crucial to be aware of the potential for hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drugs used in COVID-19 treatment and to initiate antiviral prophylaxis in appropriate patients. Hepatitis serology should be regularly monitored. Further large-scale studies with a greater number of patients are needed to establish a consensus.

**Keywords:** COVID-19, immunosuppressive treatment, hepatitis B

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ACE:** Angiotensin Converting Enzyme

**ACG:** American College of Gastroenterologists

**ADV:** Adefovir

**AFP:** Alfa fetoprotein

**ALP:** Alkalen Fosfataz

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**Anti-HBs:** Hepatit B yüzey antikoru

**Anti- HBc:** Hepatit B çekirdek antikoru

**Anti-HBe:** Hepatit B e antikoru

**APASL:** Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**HBV:** Hepatit B virüsü

**HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni

**HBcAg:** Hepatit B çekirdek antijen

**HBeAg:** Hepatit B e antijeni

**HBVr:** Hepatit B virüs reaktivasyonu

**CccDNA:** Covalently Closed Circular DNA

**CoV:** Coronavirus

**COVID-19:** Coronavirus Disease-2019

**DNA:** Deoksiribo Nükleik asit

**EASL:** Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

**ETV:** Entekavir

**GGT:** Gamma Glutamil Transferaz

**HAI:** Histolojik Aktivite İndeksi

**HCC:** Hepatoselüler karsinom

**INR:** International normalization ratio

**IU:** İnternasyonal ünite

**KG:** Kilogram

**LAM:** Lamivudin

**M protein:** Transmembran proteini

**MG:** Miligram

**ML:** Mililitre

**NA:** Nükleozid/ nükleotid analogları

**PegIFN $\alpha$ :** Pegile interferon alfa

**PTZ:** Protrombin zamanı

**RT-PCR:** Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**SARS:** Severe Acute Respiratory Syndrome

**S Protein:** Spike proteini

**SUT:** Sağlık Uygulama Tebliğ

**TAF:** Tenofovir alafenamid

**TBV:** Telbivudin

**TDF:** Tenofovir disoproksil fumarat

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> SARS-Cov-2 genom yapısı .....	4
<b>Şekil 2:</b> Koronavirüsün elektron mikroskobu altındaki görüntüsü.....	4
<b>Şekil 3:</b> HBV Şematik Gösterim.....	8
<b>Şekil 4:</b> Oral antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç oranları.....	15
<b>Şekil 5:</b> İmmüsupresif tedavi altında HBV reaktivasyonu.....	17
<b>Şekil 6:</b> İmmüsupresif tedavi alan hastalarda tedavi şeması.....	18
<b>Şekil 7:</b> Hastaların almış oldukları tedaviler .....	22
<b>Şekil 8:</b> COVID-19 öncesi HBV DNA düzeyleri.....	24
<b>Şekil 9:</b> COVID-19 sonrası HBV DNA düzeyleri.....	24

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> HBV reaktivasyonu riskini arttıran immünsüpresif ilaçlar.....	19
<b>Tablo 2:</b> Tüm gruplarda COVID-19 öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyleri.....	23
<b>Tablo 3:</b> HBV DNA değerleri arasındaki farklılık.....	26
<b>Tablo 4:</b> Steroid tedavisine göre COVID-19 öncesi ve sonrasında HBV DNA düzeyleri	27
<b>Tablo 5:</b> Antiviral tedavi kullanımına göre HBV DNA oranları .....	27
<b>Tablo 6:</b> COVID-19 öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyleri.....	28
<b>Tablo 7:</b> Hastaların laboratuvar parametreleri .....	28

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

SARS-CoV-2 hepatosit üzerinde bulunan ACE-2 reseptörlerine tutunarak etki göstermekte ve sitokin yoluyla hepatosit hasarına neden olabilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında karaciğer hasarı meydana gelebilmekte ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanabilmektedir.

## 1.2. Araştırmanın Amacı

Araştırmanın primer amacı COVID-19 enfeksiyonu geçiren kronik hepatit B hastalarında hepatit B reaktivasyonunu değerlendirmektir.

Araştırmanın sekonder amacı ise COVID-19 enfeksiyonu geçiren kronik hepatit B hastalarında immünsupresif tedavi ve antiviral profilaksinin hepatit B reaktivasyonuna etkisini değerlendirmektir.

## 1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Araştırmanın hipotezleri aşağıda belirtildiği şekilde belirlenmiştir:

1. COVID-19 enfeksiyonunda immünsupresif ajan kullanan hastalarda immünsupresif ajan kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranda hepatit B reaktivasyonu görülmektedir

2. COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilir.

## 1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

COVID-19 enfeksiyonunda ekstrapulmoner tutulum olduğu ve hastalarda karaciğer hasarı olduğu gözlemlenmiştir.

SARS-CoV-2'nin hepatosit üzerinde ACE-2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiği ve sitokin salınımına neden olarak hepatosit hasarına yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan immunsupresif ajanlara bağlı olarak hepatit B reaktivasyon riski bulunduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde immunsupresif tedavi almayan COVID-19 enfeksiyonu sonrasında hepatit B reaktivasyonu görülen vakalar da bildirilmiştir. Bizde çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda hepatit B reaktivasyonunu ve antiviral profilaksi etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların antiviral ve immunsupresif tedavi durumuna göre gruplanması ve hepatit B reaktivasyonu açısından değerlendirilmesi planlandı. Aynı zamanda SARS-CoV-2'nin karaciğer üzerine etkisini değerlendirmek için hastaların enfeksiyon öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testlerini karşılaştırmayı planladık.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ile COVID-19 enfeksiyonu ve hepatit B reaktivasyonu arasındaki ilişkinin anlaşılmasını ve bu sayede var olan kısıtlı sayıda çalışmaya katkıda bulunmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19 Enfeksiyonu

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının tespit edildiği bildirilmiştir. Buna sebep olan etkenin daha önceden bilinmediği anlaşılmış olup 7 Ocak 2020'de, 2019-nCoV olarak bilinen yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır (1).

Kısa süre içinde tüm dünyada görülmeye başlanan bu etken COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Ortaya çıkmasının ardından üç aylık bir sürede tüm dünyayı etkilemiştir. Türkiyede ise ilk vaka 11 Mart 2020'de görülmüş olup 12 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir (12).

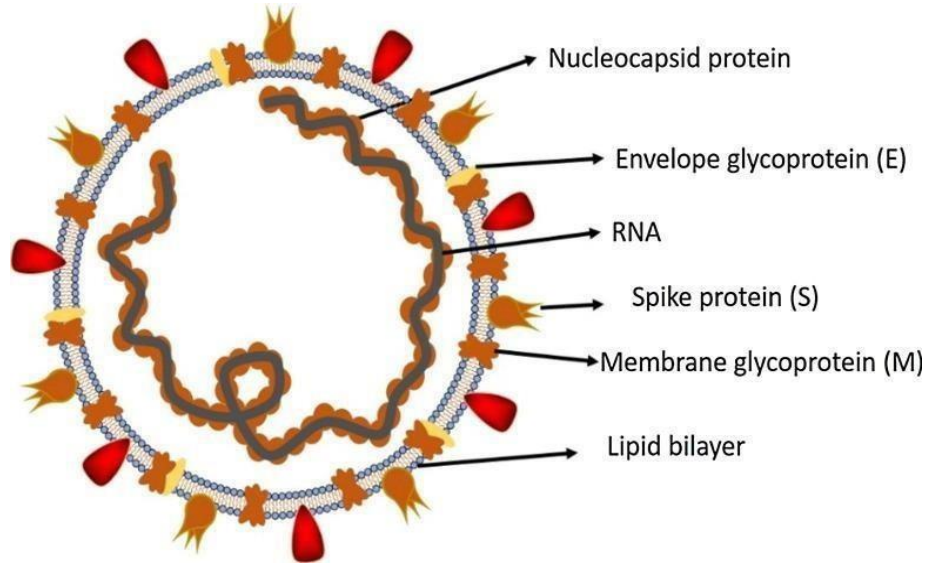
### 2.2. Etiyoloji

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesindeki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olup yüzeylerindeki çubuksu uzantılarından dolayı bu virüslere Koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir (3). (Latince: Corona: Taç).

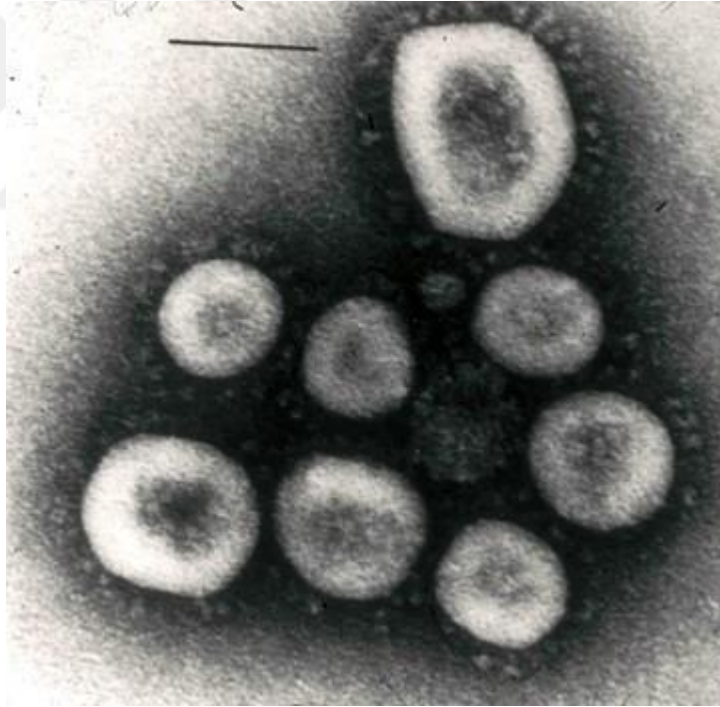
Genetik materyali RNA olan bu virüsler pozitif polariteli ve tek zincirli yapıya sahiptir. Pozitif polariteli bu virüslerde, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi mevcut değildir; ancak bu virüslerin genomlarında bu enzimi kodlayan genler yer almaktadır (4).

Koronavirüsler alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört gruba ayrılmış olup SARS-CoV-2, beta türüne aittir (5).

Koronavirüslerin yaşam döngüsünde kritik rol oynayan dört temel yapısal protein bulunur. Virüs yüzeyindeki spike yapıları oluşturan S proteini, konak hücre membranına bağlanmaktan sorumludur. Membran stabilizasyonunu sağlayan M proteini virüs yapısından en fazla bulunan proteindir. E proteini, virüs yapısında az miktarda bulunur ve virüsün hücreden salınmasında önemli rol oynar. N proteini hücresel cevaba karşı virüsün replikasyonunun devam ettirilmesinde rol alır (6). SARSCoV-2'nin hücreye girişini ACE-2 reseptörüne bağlanarak membran füzyonu şeklinde gerçekleştirdiği düşünülmektedir (7).



Şekil 1. SARS-Cov-2 genom yapısı (8)



Şekil 2. Koronavirüsün elektron mikroskobu altındaki görüntüsü (9)

### 2.2.1. Bulaştırma

Bu enfeksiyon, genellikle damlacık veya temas yoluyla kişiden kişiye bulaşmaktadır. Hastaların öksürme ve hapşırması ile yayılan damlacıkların, el, ağız veya mukozalara temas etmesiyle bulaş olmaktadır. Virüs, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan 1-2 gün öncesinde ve semptomların görüldüğü 14 gün boyunca, enfekte bireylerin solunum yollarında tespit edilebilir. Aynı zamanda virüs, kan, idrar ve feçesten de izole edilmiştir. Asemptomatik olanlarda da, solunum yollarında virüs bulunabilir. Hafif vakalarda viral yükten temizlenme genelde ilk 10 gün içinde olmaktadır. Şiddetli vakalarda, solunum yolundan alınan örneklerde ve dışkıda bir aydan fazla bir süre varlığını sürdürebilir (10). Koronavirüsler, dış ortamda hızlı bir şekilde etkinliğini kaybeden virüslerdir ve cansız yüzeylerde yalnızca birkaç saat boyunca aktif kalabilirler (11).

### 2.2.2. Klinik Özellikleri

2-14 günlük inkübasyon sonunda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirtileri ortaya çıkmaktadır. Semptomların ortaya çıkmasından iyileşmeye kadar geçen süre yaşa ve bağışıklık durumuna göre değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 6 ila 41 (ortalama 14 gün) gündür (12). Enfeksiyonun en yaygın belirtileri ateş, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük ve dispnedir. Diğer yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, miyalji, koku ve tat alma kaybı bulunmaktadır. Bazı kişilerde hastalık asemptomatik geçirilebilmektedir. Ağır vakalarda, pnömoni, solunum yolu enfeksiyonu, renal hasar ve ölüm görülebilmektedir (13). Enfeksiyonu olan hastaların bir kısmında diyare gibi gastrointestinal sistem semptomları da görülmektedir (14).

Enfeksiyon, özellikle 65 yaş üstü bireylerde, kronik hastalıkları bulunanlarda, gebelerde, lohusalarda ve immunsupresif olan kişilerde daha şiddetli seyreder. Enfekte olanların yaklaşık %20'sinde hastaneye yatış gereksinimi olmakta, %5'inde yoğun bakım ünitesinde takibe ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmaktadır (15).

COVID-19 klinik olarak 5 evrede görülebilmektedir;

1. Evre asemptomatik: Virüs bulaşmış ve SARS-CoV-2 PCR sonucu pozitif saptanan evredir. Asemptomatik olan bu evrede hastalar virüsü başkalarına bulaştırabilir.
2. Evre Hafif: Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan ancak pnömoni kliniği olmayan evredir. Genellikle hastaneye yatış gerektirmeden evde tedavi edilebilir.
3. Evre Orta: Pnömoni saptanmış olup dispne ve hipoksemi yoktur. Bu evrede bazı hastaların hastanede takip edilmesi gerekir.

4. Evre Ağır: Pnömoni ile birlikte dispne, oksijen saturasyonunda düşme ve hipoksemi belirtileri görülür. Bazı hastalarda yoğun bakım ihtiyacı gelişebilir.

5. Evre Çok Ağır: Solunum yetmezliği dışında diğer sistem bulguları ve multi organ yetmezliği görülebilir. Yoğun bakım takibi ve ileri destek tedavi gerekebilir.

Her evre hastalığın seyrini etkileyen çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Evreleme sistemi enfeksiyonun seyri ve mortalitesi hakkında yol gösterici olması açısından önemlidir. Hastaların %81'ini ilk üç grup oluşturmaktadır (16).

### 2.2.3. Tanı

Viral enfeksiyonların tanısında; virüse ait partiküllerin tespiti, izolasyonu ve identifikasyonu, virüsa spesifik olan antikorların ve antijenlerin tespiti gibi farklı yöntemler bulunmaktadır.

Tanı için solunum yolu örnekleri ile birlikte laboratuvar parametreleri, klinik ve radyolojik değerlendirmeler birlikte kullanılmaktadır (17).

Enfeksiyonun tespitinde en hızlı ve hassas standart yöntem nükleik asit tespitidir. Bunun için Real-Time RT-PCR ve RT-PCR tekniği kullanılmaktadır (18).

COVID-19 hastalarının biyokimyasal parametrelerinin izlenmesi hastalık şiddetini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için çok önemlidir.

### Laboratuvar Testleri

**Albümin:** Karaciğerde üretilen bir negatif akut faz reaktanıdır. ACE-2 reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında hipoalbumineminin ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (19).

**Aminotransferazlar:** COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarla yapılan çalışmalarda, karaciğer enzimlerinde artış olduğu gözlenmiştir. İlaça bağlı karaciğer hasarının yanında sitokin fırtınası nedeni ile de karaciğer enzim yüksekliği olabileceği belirtilmiştir (20).

**Tam Kan Sayımı:** Enfektif durumlarda anemi sık görülen bir durum olup COVID-19 hastalarında da hemoglobin değerlerinde anlamlı değişiklik olduğu görülmüştür. Lökosit değerlerindeki artış kliniğin kötüye gittiğini göstermektedir.

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölümlerde lenfopeni çok sık tespit edilen bir laboratuvar bulgusudur. Bunun yanında, COVID-19 enfeksiyonu ile takipli hastalarda trombosit sayısının düşük olmasının hastalığın ağır seyretmesi ve ölüm riski ile orantılı olduğu belirtilmiştir (21, 22).

**Koagülasyon Testleri:** COVID-19 hastalarında koagülasyon testlerinde bozukluk olabildiği gözlenmiştir. Ancak tromboz veya kanamaya neden olduğuna dair henüz yeterli veri yoktur. D-dimer düzeyleri ve protrombin zamanı hastalığın şiddeti ile ilgili belirteçlerdir (23). Dissemine intravasküler koagülasyon COVID-19 hastalarında görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Dissemine intravasküler koagülasyonun saptanmasında ve takibinde koagülasyon testlerinin takibi gerekmektedir.

#### 2.2.4. Tedavi

Asemptomatik ve hafif semptomları olan hastalar evde izlem önerileri doğrultusunda takip edilebilir. Ağır hastalık gelişme riski ve komorbiditeleri olan hastaların takip ve tedavisi hastanede yapılabilir. Hastaların evde veya hastanede takibine hasta özelinde semptomlara yönelik primer hekimince karar verilir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19'da bakteriyel koenfeksiyon görülme oranı yaklaşık %3.5 olarak saptanmıştır. Klinik sonuçlar değerlendirildiğinde koenfeksiyon durumunda tedaviye ampirik antibiyotik eklenmesinin olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (24).

COVID-19 tedavisinde etkinliği ispatlanmış antiviral tedavi henüz geliştirilememiştir.

Hastalığın ölümcül seyrebilmesi nedeniyle başka hastalıkların tedavisinde uygulanan ve hücre dışı ortamda virüse karşı etkili olduğu gösterilmiş, yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik olarak da etkili olabileceği düşünülen tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Kesin olarak etkisi kanıtlanmamış olsa da hastalık ölümcül seyrebildiğinden dolayı ülkemizde, ABD ve Avrupa ülkelerinde Hidroksiklorokin, Favipiravir, Lopinavir, Ritonavir ve Remdesivir tedavide kullanılmıştır.

Bu tedaviler, kullanım süreçlerinin sonunda ulaşılan veriler ve klinik çalışma bulguları doğrultusunda yeniden güncellenmiştir (25). Gerçekleştirilen randomize kontrollü araştırmaların sonuçları Ritonavir, Lopinavir ve Hidroksiklorokin enfeksiyonu tedavi etmede beklenen etkiyi sağlamadığını göstermiş ve bu ilaçların kullanımından vazgeçilmiştir (26). Remdesivir'in ağır COVID-19 vakalarında etkinliğini değerlendiren çalışmalarda yeterince etkili olmadığı görülmüş fakat antiviral tedavi gereksinimi nedeni ile

ABD ve Avrupa’da kullanımına devam edilmiştir. Favipiravir ile ilgili yapılan çalışmalarda ise hastanede kalış süresini ve mortalite riskini azaltmada standart tedaviye kıyasla anlamlı bir üstünlük göstermediği belirtilmiştir. Bazı klinik çalışmalarda ise semptom süresini azalttığı bildirildiğinden bu ilacın kullanımına hasta bazında karar verilmesi önerilmiştir (27).

Molnupiravirin ile ilgili yapılan çalışmalarda etkin tedavinin 3. gününde yapılan virüs izolasyonu tedavi grubunda %1,9’a düşerken, plasebo grubunda %16,7 olarak bulunmuştur. Hafif-orta COVID-19 vakalarında semptomların ilk haftasında ve ağır seyretme riski olanlarda kullanımı önerilmektedir (28).

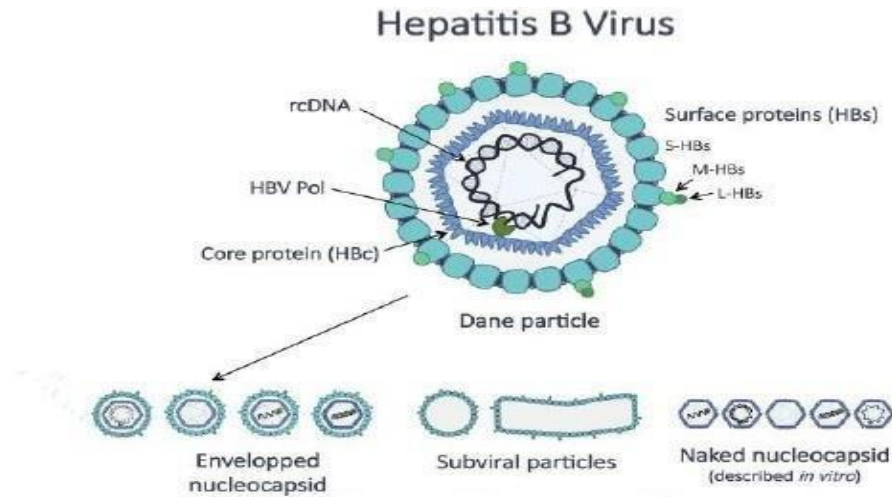
## 2.3. Hepatit B Enfeksiyonu

### 2.3.1. Hepatit B virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), dünya genelinde 250 milyondan fazla kişiyi etkileyerek küresel bir sağlık sorununa neden olmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalar her üç kişiden birinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğunu göstermektedir (29). 2022 yılında yayınlanmış olan bir araştırmada HBsAg seroprevalansı %4,1 bulunmuştur (30).

Hepatit B enfeksiyonu olan ve tedavi almayan hastaların dörtte birinde siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesine ait ve Ortohepadnavirüs familyasında olan, DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür (31).



Şekil 3. HBV Şematik Gösterim (32)

### 2.3.2. Bulaş

Hepatit B enfeksiyonu vücut sıvıları, anneden bebeğe doğum sırasında ve cinsel ilişki ile bulaşabilmektedir. Günümüzde bu risk oldukça azalsa da kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaş olabilmektedir. Sterilizasyona dikkat edilmemiş malzemeler ile diş tedavileri yapılması, daha önce kullanılmış diş fırçası, tıraş malzemeleri gibi kişisel ürünlerin birlikte kullanımı ile de bulaş olmaktadır (33). Sosyo ekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde perkütan yol ve cinsel temas daha sık görülürken sosyo ekonomik düzeyi düşük ülkelerde ise aile içi temas ve maternal yol ile bulaş daha sık görülmektedir.

Yetişkin çağda enfekte olan kişilerde genellikle kronik enfeksiyona neden olmaz ve %95'inde enfeksiyon kendini sınırlar (34).

### 2.3.3. Klinik Özellikler

Hepatit B klinik sürecinde etkili faktörler arasında kişinin yaşı ve immunitesi, altta yatan karaciğer hastalığı olması, virüse ait genom yapısı ve replikasyon hızı sayılabilir.

Hepatit B doğal seyirinin bilinmesi tedavi planlanması bakımından önemlidir.

EASL, klinik süreci 5 grupta incelemektedir (35):

Faz 1: HBeAg pozitif kronik hepatit dönemi. Önceden immun tolerans dönemi olarak isimlendirilirdi. Bu dönemde antijenlere karşı yeterli bağışıklık cevabı gelişmediği için karaciğer hücrelerinde hasar yoktur. Kontrolsüz virüs replikasyonu nedeni ile HBV DNA yüksek saptanır. ALT normal sınırlardadır. Bu fazda hastalar asemptomatiktir ve genellikle tesadüfen tanı alır. Bulaştırıcılığın yüksek olduğu bu dönemde tedavi önerilmemekle birlikte hastalar takibe alınır.

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit dönemi. Önceden immun temizlenme dönemi olarak isimlendirilirdi. HBV antijenlerine karşı yanıtın oluşmaya başladığı dönemdir. Bu dönemde hepatosit hasarı başladığı için ALT yüksektir. Karaciğerde fibrozis ile birlikte orta veya ağır derecede nekroinflamasyon meydana gelmektedir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik hepatit dönemi. Önceden inaktif dönem olarak isimlendirilirdi. Bu dönemde HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olup HBV DNA tespit edilemez ya da <2000 IU/ml'nin altında, ALT ise normaldir. Bir önceki dönem ağır seyredirse, bu dönem karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir.

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit dönemi. İnaktif döneme geçildikten sonra antijenik yapıdaki değişikliklere bağlı virüs tekrar çoğalabilir. Serum HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif, orta-yüksek seviyede HBV DNA düzeyleri ve yüksek ALT düzeyleri izlenir.

Karaciğer hücrelerinde tekrar hücre hasarı ve buna bağlı inflamasyon meydana gelir. Bu dönem aralıklı baskılanma ve yeniden aktifleşme şeklinde ilerleyebilir.

Faz 5: HBsAg negatif dönemi. HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif olup Anti-HBs düşük düzeyde veya ölçülemeyecek seviyededir. Bu dönem okkült (gizli) HBV enfeksiyonu dönemi olarak da isimlendirilir. Bu fazda HBV DNA saptanamaz düzeyde ve ALT düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Karaciğer sirozu meydana gelen hastalar hepatoselüler kanser ilerleme ihtimaline karşı yakın takip edilmelidir. İmmüsupresif tedaviler, bu fazda HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir.

#### 2.3.4. Tanı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısı ve klinik seyri biyokimyasal, moleküler, serolojik, histopatolojik ve noninvaziv testler ile değerlendirilmektedir. Fizik muayane ve biyokimyasal parametreler alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, protrombin zamanı (PTZ), " International normalization ratio" uluslararası normalizasyon oranı (INR), alfa fetoprotein (AFP) ve tam kan sayımı tanıya yönelik yaklaşımın temelini oluşturur. Akut-kronik hepatit B enfeksiyonunu belirlemek için serolojik testler (Anti-HBc İmmünglobulin M (IgM), HBeAg, Anti-HBe, HBsAg, Anti-HBs, HBV DNA) kullanılır. Hastalığın aktivitesi ise karaciğer biyopsisi veya noninvaziv testler ile değerlendirilmektedir (36).

#### 2.3.5. Laboratuvar Testleri

**Aminotransferazlar:** ALT ve AST hepatosellüler hasarı göstermede duyarlılığı yüksek olan biyobelirteçlerdir. ALT karaciğere spesifik iken; AST, karaciğer dışında kas ve iskelet sistemi, kalp, böbrek, pankreas, eritrosit, lökosit, akciğer gibi farklı dokularda bulunabilmektedir. Karaciğer kaynaklı tüm hastalıklarda ALT ve AST yükselebilir. ALT karaciğere spesifik olması nedeni ile AST'ye göre karaciğer hastalıklarının daha özgün belirteçidir. Viral hepatit ile takipli hastalarda tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir.

## Serolojik Testler

**HBsAg:** Virüse ait ilk saptanan antijen olan HBsAg virüs yüzeyinde eksprese edilir. HBV ile temastan ortalama 1-10 hafta sonra serumda saptanabilir. Enfeksiyonun 4-6 ay sonrasında serumda saptanamaz hale gelir. HBsAg'nin 6 haftadan uzun süre devam eden pozitifliği kronik enfeksiyonu göstermektedir.

**Anti-HBs:** Spontan HBsAg klerensini takip eden dönemde ortaya çıkan Anti-HBs enfeksiyona karşı bağışıklığı göstermektedir. Anti-HBs pozitif ve Anti-HBc IgG (hepatit B core antikoru)'nin negatif saptanması aşıyla kazanılmış olan bağışıklığı göstermektedir.

**Anti-HBc IgM:** HBV bulaşından 6-8 hafta sonra serumda saptanabilir. Enfeksiyonun akut döneminde yüksek serum seviyelerine ulaşır, 6 aya kadar serumda pozitif kalabilmektedir.

**Anti-HBc IgG:** Hepatit B enfeksiyonundan yaklaşık 3 ay sonra tespit edilir. Hepatit B'nin kronik döneminde ve daha önceden hepatit B geçirmiş kişilerde pozitiftir. Anti-HBs ve Anti-HBc Ig G birlikte pozitifliği enfeksiyonun daha önce geçirildiğini gösterir. Pozitif saptanan kişilerde immunsupresif tedavi sonrasında reaktivasyon görülebilmektedir (37).

**HBeAg (Hepatit B antijeni):** Replikasyonun aktif döneminde saptanan HBeAg virüsün aktif çoğaldığını ve bulaştırıcılığının yüksek olduğunu gösterir. Akut enfeksiyonda Anti-HBs pozitifliği, HBeAg'den Anti-HBe'ye serokonversiyonundan sonra görülür.

**Anti-HBe (Hepatit B antikoru):** Viral replikasyonda azalmayı gösteren Anti- HBe, HBeAg'ye karşı konağın cevabını yansıtmaktadır. HBeAg'den Anti-HBe'ye dönüşüm döneminde HBeAg ile birlikte serumda saptanabilir (38).

**HBV DNA:** Viral replikasyonu doğrudan göstermede kullanılır. Real time PCR yöntemi ile kantitatif olarak belirlenir. Serumdaki düzeyi hastalık seyriyle ilişkilidir. Akut durumda HBsAg'den yaklaşık 3 hafta önce saptanabilmesi nedeni ile riskli hastalarda HBV DNA ölçümü erken tanıda faydalıdır. Aynı zamanda HBV DNA seviyeleri, antiviral tedavi başlanmasında ve bu tedaviye cevabı değerlendirmede de önemlidir (39).

### 2.3.6. Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda antiviral tedavilerin fayda sağladığına dair kanıt bulunmamaktadır (40). Hastalara semptomatik tedavi verilmesi ve yatak istirahati önerilmektedir.

4 haftadan uzun süren sarılık, koagülopati (INR>1.5) ve akut karaciğer yetmezliği (serum transaminazlarında yükseklik, hepatik ensefalopati vb.) görülmesi şiddetli akut hepatit tablosunu gösterir (41). Fulminant hepatit ise koagülopati ve sarılık ile beraber karaciğer fonksiyonlarında hızla bozulmanın olduğu ve hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği klinik durumdur. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda hastalar mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli ve en kısa sürede karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze yönlendirilmelidir (42).

Kronik hepatit B hastalarında tedavi ile replikasyon baskılanabilmekte dolayısı ile siroz, hepatoselüler kanser ve karaciğer yetmezliği önlenabilmektedir.

Antiviral tedavi anneden bebeğe bulaşın önlenmesinde, immunsuprese tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesinde de faydalıdır (43).

Türkiye hepatit B tanı ve tedavi klavuzuna göre tedavi başlanması gereken hastalar belirtilmiştir (44);

- 1) HBV DNA  $\geq 20.000$  IU/mL ve en az 3 ay ara ile bakılan ALT  $> 2 \times$  NÜS saptananlar
- 2) HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/mL ve en az 3 ay ara ile bakılan ALT  $> NÜS$  ve fibrozis değerlendirmesinde en az biri saptandığında;

- FIB-4 skoru  $> 1,45$
- Karaciğer elastografisinde; FibroScan  $> 8$  kPa ya da Shear wave elastografi  $> 3,4$  m/saniye
- MR elastografi  $> 3,2$  kPa

Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi  $> 6$ , fibroz evresi  $> 2$  ise tedavi başlanabilir.

- 3) HBV DNA pozitif saptanan siroz hastaları
- 4) HBV DNA  $> 20.000$  IU/ml ve 35 yaşından büyük hastalar
- 5) Ekstrahepatik belirtileri olan hastalar için; HBV DNA saptanabilir olduğunda
- 6) Ağır seyirli akut B hepatiti olan hastalar
- 7) Hepatit B'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği olan hastalar
- 8) Ailesinde hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu veya hepatoselüler kanser öyküsü olan hastalarda HBV DNA saptanabilir düzeyde olduğunda

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar; Lamivudin (LAM), Entekavir (ETV), Adefovir (ADV), Telbivudin (TBV), Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF), Tenofovir Alafenamid (TAF)' dir. Bu tedavilerden LAM, ADV, TBV düşük dirence, ETV, TDF, TAF yüksek dirence sahip ilaçlardır.

### **Pegile interferon alfa (PegIFN $\alpha$ )**

Antiviral, immunomodülatör ve antiproliferatif etkileri olan interferonların tedavi süresi 48 haftadır.

PegIFN $\alpha$ , önesinde tedavi almamış kişilerde ve uzun süre tedavi gerektirmeyen genç yetişkinlerde uygun bir tedavi seçeneğidir (45).

Ancak PegIFN $\alpha$  dekompanse karaciğer sirozu olanlarda kontrendikedir (46).

### **Lamivudin (LAM)**

Lamivudin sentetik bir nükleozid analogudur. Günde bir defa 100 mg olarak kullanımı önerilmektedir. Renal fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Lamivudine karşı direnç gelişmesi sebebi ile tedavide ilk aşamada önerilmemektedir (47).

### **Adefovir (ADV)**

Bir nükleotid analogu olan adefovire karşı direnç lamivudine kıyasla daha az görülmektedir. Lamivudin dirençli vakalarda tedaviye eklenir. Ancak uzun süre kullanan hastalarda 5 yılda %29 oranında direnç saptanmıştır (48). Günde bir defa 10 mg olarak kullanılan adefovir için renal doz ayarlaması gerekmektedir.

### **Telbivudin (TBV)**

Telbivudin sentetik bir nükleozid türevidir. Lamivudin ve adefovire kıyasla daha potent etkiye sahiptir. Olumsuz yan etkilerinin olması ve ilaca karşı direnç gelişimi nedeni ile kullanımı tercih edilmemektedir. Günde bir kez 600 mg olarak kullanılmakta olup renal doz ayarlaması gerekmektedir. Daha etkin ajanların ortaya çıkmasıyla günümüzde kullanımı azalmıştır.

### **Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)**

Tenofovir bir adenozin nükleotid analogudur. Hücre içinde aktive olan bir ön ilaçtır. Günde bir kez 300 mg olarak kullanılan tenofovir disoproksil fumaratın kullanımına 2008 yılında başlanmıştır. Renal doz ayarlaması gerekmekte olup uzun süre kullanımda kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilmektedir. Böbreklerde proksimal tübülopatiyeye bağlı hipofosfatemiye yol açabilmektedir (49).

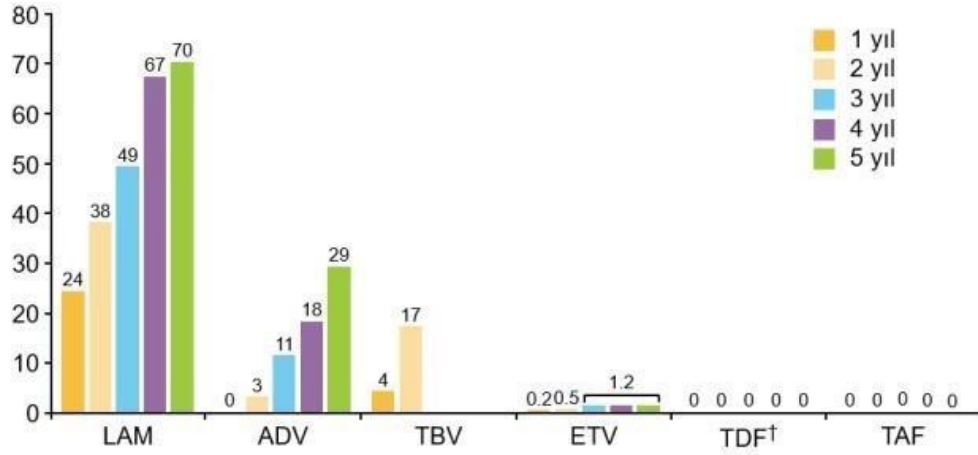
### **Tenofovir Alafenamid (TAF)**

TAF hepatosit içinde aktif metabolite dönüşür ve 2017'den itibaren kronik hepatit B tedavi rejimlerinde yer almaktadır. Aynı etki mekanizmasına sahip olan TAF ve TDF'nin plazmadaki konsantrasyonları, biyoyararlanımları ve dokulara geçen miktarları farklıdır. TAF'ın biyoyararlanımı daha yüksektir. Plazma konsantrasyonları düşük olsa da hücre içinde yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaşmaktadır (50).

TAF'ın, TDF'den en önemli farkı renal fonksiyon ve kemik mineral yoğunluğu üzerine daha az yan etki profilinin olmasıdır (51,52). Günde bir kez 25 mg olarak kullanılan TAF, kreatinin klirensi 15 ml/dk'dan yüksek olanlarda ve rutin hemodiyaliz hastalarında renal doz ayarlaması gerekmeden kullanılabilir. Son dönem böbrek hasarı ile takipli ve hemodiyalize girmeyen hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

### **Entekavir (ETV)**

Bir nükleozid analogu olan entekavir, tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte uluslararası rehberler tarafından kronik hepatit B tedavisinde birinci seçenek antiviral tedavi olarak kullanılmaktadır (53,54,55). Günde bir defa 0.5 mg olarak kullanılan entekavirin dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda tavsiye edilen dozu günde bir kez 1 mg'dır. Öncesinde lamivudin kullanan hastalarda da günde 1 mg tedavi dozu önerilmektedir. Bu hastalarda tedavide entekavir yerine tenofovir kullanımı tercih edilmelidir (56,57). Renal hasar nedeni ile takipli olan hastalarda doz düzenlemesi gerekmektedir. Tedavi alan hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, laktik asidoz, hematüri, glikozüri, lipaz artışı yan etki olarak görülebilmektedir. Entekavir kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testelerinin ve hematolojik parametrelerin belli aralıklarla izlenmesi önerilir (58).



**Şekil 4.** Oral antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç oranları (59)

## 2.4. Hepatit B Reaktivasyonu

HBV reaktivasyonu (HBVr), kronik hepatit B ile izlenen kişilerde veya HBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda yeniden enfeksiyonun ortaya çıkmasıdır (60). Kronik hepatit B hastalarında ölçülemeyecek düzeyde HBV DNA hepatositlerde bulunur. HBV reaktivasyonu spontan gelişebildiği gibi tedaviye direnç gelişmesi ve immunsupresyona neden olan bazı hastalıkların seyrinde ve ilaç kullanımı gibi durumlarda görülebilmektedir.

### 2.4.1. HBV Reaktivasyonunda Tanı

HBV reaktivasyonu için farklı rehberlerde farklı tanımlamalar mevcuttur.

2021’de Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL)’nin yayınladığı klavuzda HBV reaktivasyonu;

- HBsAg pozitif olanlarda; başlangıç HBV DNA pozitif olanlarda HBV DNA da  $\geq 2$  log artış veya başlangıçta HBV DNA saptanmayan kişilerde HBV DNA seviyesinin 100 IU/mL’den fazla saptanması;

- HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif kişilerde ise HBsAg'nin pozitif hale gelmesi veya HBsAg saptanmayanlarda serumda HBV DNA'nın ölçülebilmesi HBV reaktivasyonu olarak değerlendirilmektedir (63).

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

- HBsAg pozitif olanlarda; başlangıç seviyesine göre HBV DNA seviyelerinde 100 kat veya daha fazla artış, başlangıçta HBV DNA negatif olanlarda HBV DNA'nın 1.000 IU/ml'yi aşması veya başlangıç HBV DNA seviyesini bilmediğimiz kişilerde HBV DNA düzeyinin 10.000 IU/ml veya daha yüksek olması gibi kriterlerden en az birinin sağlanması;

- HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olanlarda; HBsAg'nin pozitif hale gelmesi veya serumda HBV DNA'nın pozitif saptanması HBV reaktivasyonu olarak tanımlanmaktadır (64).

HBV reaktivasyonu 5 evrede değerlendirilebilir. Bu evreler birbirini izlemeyebilir. Geçici HBV viremi görülen bu hastaların çoğunda klinik bulgu görülmez.

**1. Evre:** İmmünespresif tedavi sonrasında görülen viral replikasyon fazıdır. HBeAg ve HBsAg negatif ise pozitifleşebilir (revers serokonversiyon). Hastalar genellikle asemptomatik olup çoğunda hepatit tablosu gelişmez.

**2. Evre:** Hepatik alevlenme veya HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit olarak da bilinmektedir. Karaciğer hasarı immünespresyon kesilince, ara verilince veya doz atlanması durumunda görülür. Serum ALT ve AST düzeyleri 5 ile 10 katı yüksekliğe ulaşabilir. Hastaların büyük kısmında semptom olmamakla birlikte bazı ağır seyreden vakalarda sarılık ve sağ üst kadranda ağrı görülebilmektedir.

**3. Evre:** Tedavi sonrası veya spontan olarak iyileşmenin olduğu evredir. Bu evrede ALT ve AST seviyelerinde gerileme görülür.

**4. Evre:** Persistan karaciğer hasarı veya akut karaciğer yetmezliğinin görülebildiği evredir. Hastaların bazılarında karaciğer işlevlerinde bozulma ve buna eşlik eden portal hipertansiyona bağlı semptomlar ve mental durumunda bozulma görülebilir. Akut karaciğer yetmezliği tablosunda antiviral tedavi başlansa bile bazı hastalarda nakil ihtiyacı gelişebilir. Bu hastaların saptanmaması durumunda karaciğer yetmezliği nedeni ile ölüm riski mevcuttur.

**5. Evre:** İmmünespresif ajanların kesilmesiyle iyileşmenin olduğu evredir. Antiviral tedaviden sonra veya immünespresif ajanların kesilmesiyle iyileşme görülür.

HBV reaktivasyonunu etkileyen faktörler;

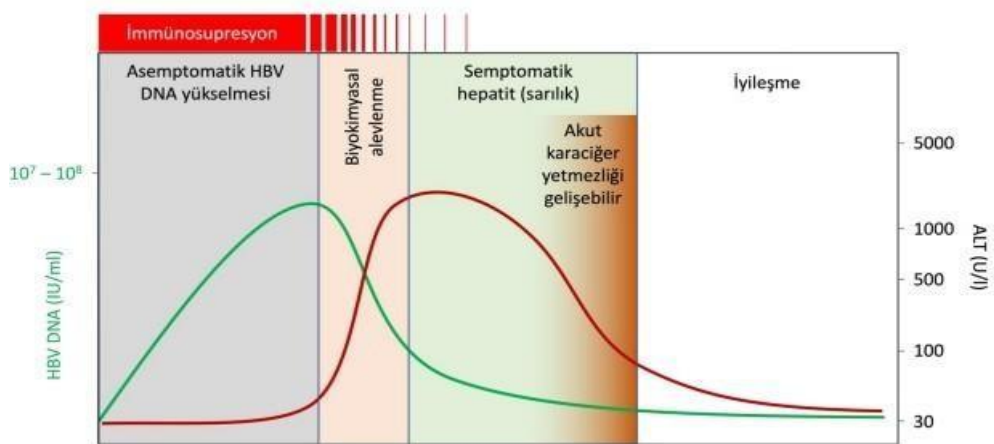
1. Erkek cinsiyet,
2. Yaşın ileri olması,
3. Karaciğer sirozu varlığı,
4. İmmüsupresif tedavi,
5. HBsAg seropozitifliği,
6. HBV DNA bazal düzeyinin yüksek olması,
7. HBeAg seropozitifliği,
8. HBV enfeksiyonu geçirmiş kişilerde Anti-HBs negatifliği ve hepatit C virüsü (HCV), HDV veya HIV ile koenfeksiyon durumu,
9. İmmüsupresif tedavide kullanılan ajana bağlı faktörler

#### 2.4.2. İmmüsupresif Tedavi Alan Hastalarda HBV Reaktivasyonu

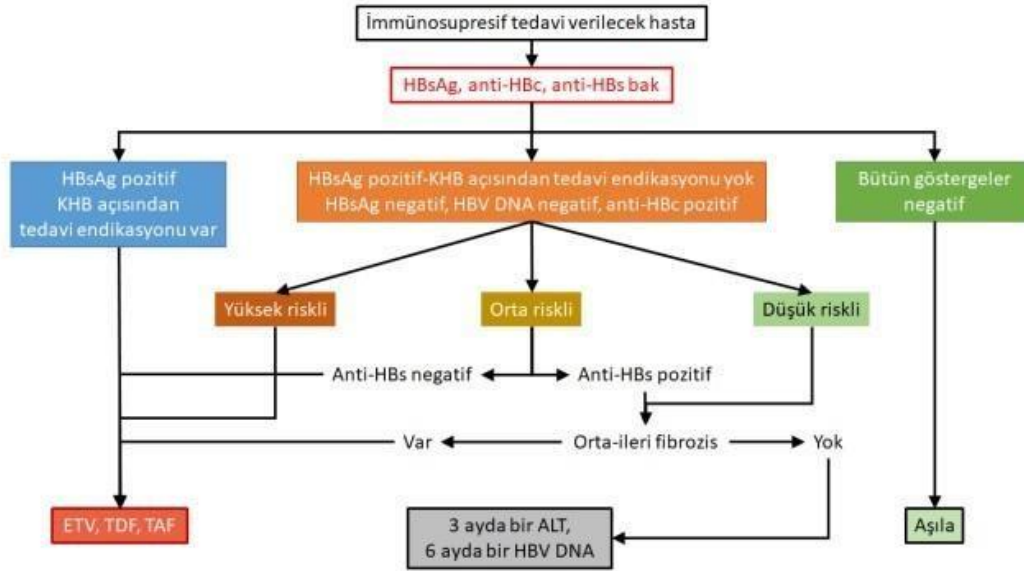
HBsAg ve/veya Anti-HBc pozitif saptanan kişilerin immüsupresif tedavi sonrasında HBV reaktivasyonu (HBVr) riski taşıdıkları bilinmektedir. HBV enfeksiyonunun durumu ve immüsupresif tedavi seçeneği ve süresi reaktivasyon kliniğini etkilemektedir. Hepatit B reaktivasyonu bazı hastalarda subklinik seyretse de fulminan hepatite de ilerleyebilmektedir.

Hoofnagle ve ark. tarafından yapılan çalışmada sitotoksik kemoterapi gören ve HBsAg pozitifliği olanlarda kemoterapi ile hepatit B'nin reaktive olduğu belirtilmiştir (61).

Otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklar sebebi ile immüsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyon oranlarında artış görülmektedir(62).



Şekil 5. İmmüsupresif tedavi altında HBV reaktivasyonu



Şekil 6. İmmünoşpresif tedavi alan hastalarda tedavi şeması (65)

#### 2.4.3. Antiviral Profilaksi Önerileri

Klavuzlar immünoşpresif veya kemoterapi tedavi planı olan bütün hastaların HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc serolojileri ile taranmasını önermektedir. HBsAg pozitif saptanan tüm hastalara immünoşpresif öncesinde profilaksi başlanması gerekmektedir. HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif olanlara ise yüksek riskli immünoşpresif ajan ile tedavi planlanacak ise öncesinde profilaksi başlanması önerilmektedir. Orta ve düşük riskli grupta ise HBV DNA pozitif saptanırsa tedavi başlanmalıdır. HBV DNA negatif saptanması durumunda HBsAg ve/veya HBV DNA'nın yakın takip edilmesi pozitiflik saptanması halinde tedavi başlanması önerilmektedir. HBV reaktivasyonu antiviral profilaksi kesildikten sonra meydana gelmektedir. Bu sebeple karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA düzeyleri, tedavi boyunca ve tedavi bırakıldıktan sonra en az 1 yıl süresince 3-6 aylık aralıklarla takip edilmelidir.

Tenofovir ve entekavir HBV reaktivasyonu için profilakside ilk seçenek ilaçlardır. Tedavide kullanılacak ajan seçimine her hasta için hasta bazında karar verilmelidir. Tedavi kararı verirken hastanın aldığı diğer ilaçlar, ek hastalıklar, laboratuvar göstergeleri, kemik rezervi ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

İmmünesupresif tedavi başlanacak hastalara tedaviden en az 2-4 hafta önce profilaksi başlanmalıdır. İmmünesupresif tedavi sonrasında en az 6 ay profilaksi alması önerilmektedir.

**Tablo 1:** HBV reaktivasyon riskini arttıran immünesupresif ilaçlar (66)

<b>Risk kategorisi</b>	<b>HBsAg pozitif</b>	<b>Anti-HBc pozitif/HbsAg negatif</b>
<b>Hepatit B Reaktivasyon Riski %10' dan fazla olanlar</b>	-Anti-CD20 monoklonal antikorlar -20 mg/gün den fazla, $\geq 4$ hafta boyunca steroid kullanımı -Anti-TNF ajanlar -Antrasiklin türevleri -Hematopoetik kök hücre nakli	-Anti-CD20 monoklonal antikorlar -Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
<b>Hepatit B Reaktivasyon Riski %1-10 arasında olanlar</b>	-Antrasiklinler haricindeki sitotoksik kemoterapiler -10–20 mg/gün, en az 4 hafta steroid kullanımı -Proteazom inhibitörleri	-Antrasiklin türevleri -Otolog hematopoetik kök hücre nakli -Proteazom inhibitörleri
<b>Hepatit B Reaktivasyon Riski %1'den az olanlar</b>	-Metotreksat -Azatioprin -10 mg den daha az, 4 haftadan az steroid kullanımı	-Antrasiklinler haricindeki sitotoksik kemoterapiler -20 mg/gün den fazla steroid -Tirozin kinaz inhibitörleri

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Türü

Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine 01.01.2021-31.12.2022 tarihleri arasında başvuran HBsAg veya Anti HBe total pozitif olan ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 122 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

#### 3.2. İncelenen Parametreler

Çalışmaya alınan hastaların immunsupresif tedavi ve antiviral profilaksi kullanımı ile biyokimyasal parametreleri ve viral seroloji durumu hastanemiz bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi.

HBsAg pozitif olanlar için; ilk ölçülen HBV DNA'sı pozitif saptanan kişilerde COVID-19 enfeksiyonu veya immunsupresif tedavi sonrası bakılan HBV DNA düzeyinde 2 log<sub>10</sub> IU/ml ve daha fazla artış olması; Anti-HBe pozitif, HBsAg negatif saptanan kişilerde ise COVID-19 enfeksiyonu veya immunsupresif tedavi sonrası HBsAg negatif iken pozitifleşmesi (serokonversiyonu) veya ilk bakılan HBV DNA negatifken COVID-19 enfeksiyonu veya immunsupresif tedavi sonrası bakılan HBV DNA'nın ölçülebilir seviyeye ulaşması HBV reaktivasyonu olarak tanımlandı.

#### Dahil Edilme Kriterleri

- 18-95 yaş arasında olmak
- COVID-19 PCR testi pozitif saptananlar
- HBsAg pozitif veya Anti-HBe total pozitif saptananlar

#### 3.3. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük ve 95 yaşından büyük olmak
- HBsAg ve Anti-HBe total negatif olan hastalar
- COVID-19 PCR testi negatif olan hastalar
- Favipiravir kullanımı olan hastalar

### **3.4. Kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri:**

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 for Windows yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri olarak sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılım koşulu istatistik testler (Kolmogorov-Smirnov testi) ve Görsel yöntemler (Histogram ve Q-Q plot) ile incelendi. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım koşulu sağlanmadığı için Mann Whitney U Testi uygulandı. Gruplar arasındaki oranlar, bağımsız gruplarda Ki Kare Testi, bağımlı gruplarda ise Mc Nemar Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

### **3.5. Araştırma Takvimi**

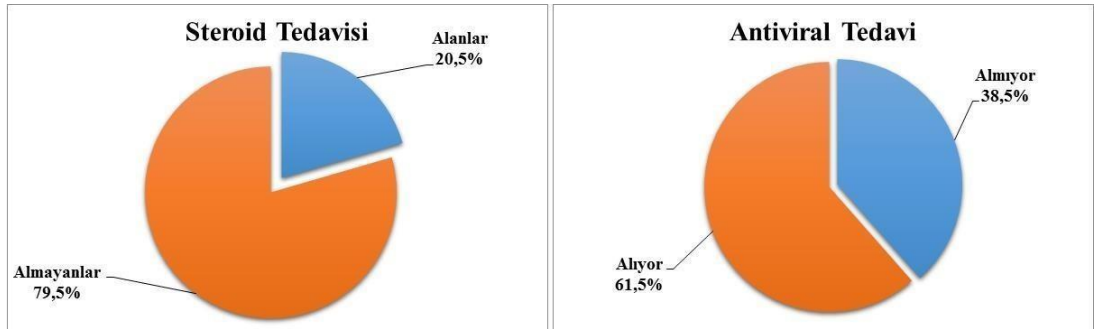
22.04.2022 tarihli ile İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Önerisi Savunma Toplantısında Tez Konusu oy birliğiyle kabul edilmiştir. 06.11.2023 tarihli Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni sonrası hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden hasta verileri retrospektif olarak taranmıştır. Devamında sonuçlar alınıp istatistiksel analizler yapılmıştır. 2024 başı itibari ile tez yazımı sürecine geçilmiştir.

### **3.6. Etik İzinler**

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına dair izin, 06.11.2023 tarih, 2023-503 numaralı etik kurul kararı ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, etik kurul kararları ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya hepatit B nedeni ile takip edilen 122 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i (%28,6) kadın, 87'si (%71,3) erkekti. 18-95 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiş olup ortalama yaş 69 idi. Hastaların %95,1'inde (n=116) HBsAg pozitif, %4,9'unda (n=6) negatifti. HBsAg negatif olan 6 hastanın Anti-HBc'si pozitif. HBV tanılı 83 hastanın (%68) Anti-HBc değerlendirmesi vardı. Anti-HBc bakılmış hastaların %94'ü (n=78) pozitif, %6'sı (n=5) negatifti. HBV tanılı 101 hastanın (%82,8) Delta değerlendirmesi vardı. Delta bakılmış hastaların %10,9'u (n=11) pozitif, %89,1'i (n=90) negatifti. Hastaların %20,5'i(n=25) steroid tedavisi alan %79,5'i (n=97) steroid tedavisi almayan hastaydı. Hastaların %61,5'inde (n=75) antiviral tedavi vardı. Hastaların sıklık sırası ile %38,5'i (n=46) Tenofavir, %19,7'si (n=24) Entekavir, %2,5'i (n=3) Lamivudin tedavisi alıyordu. Tedavi alan 1 hastanın ilaç ismi bilinmiyordu. Hastaların COVID-19 öncesi HBV DNA'sı %49,2 (n=60) pozitif, %50,8 (n=62) negatifti. Hastaların COVID-19 sonrası HBV DNA'sı %44,3 (n=54) pozitif, %55,7 (n=68)negatifti.

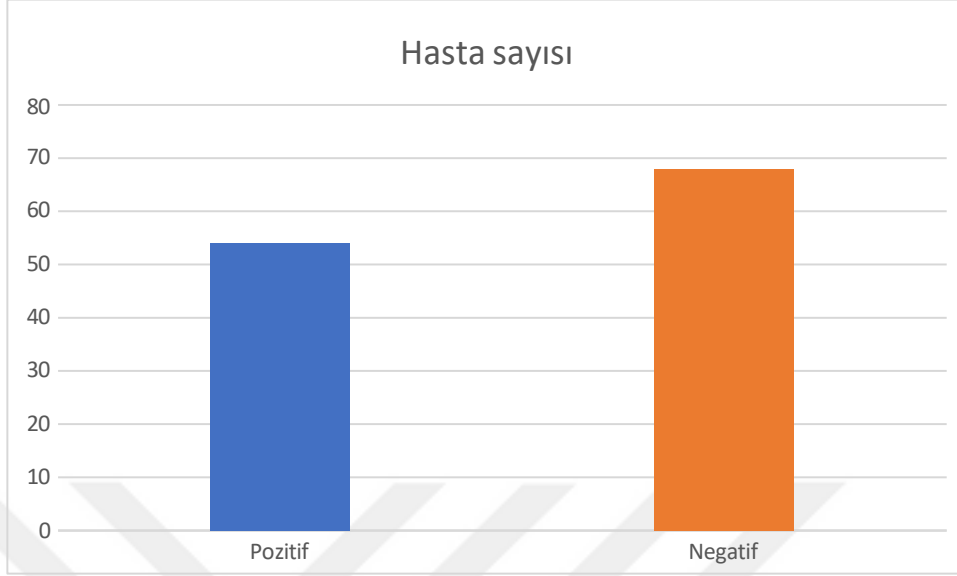


Şekil 7. Hastaların almış oldukları tedaviler

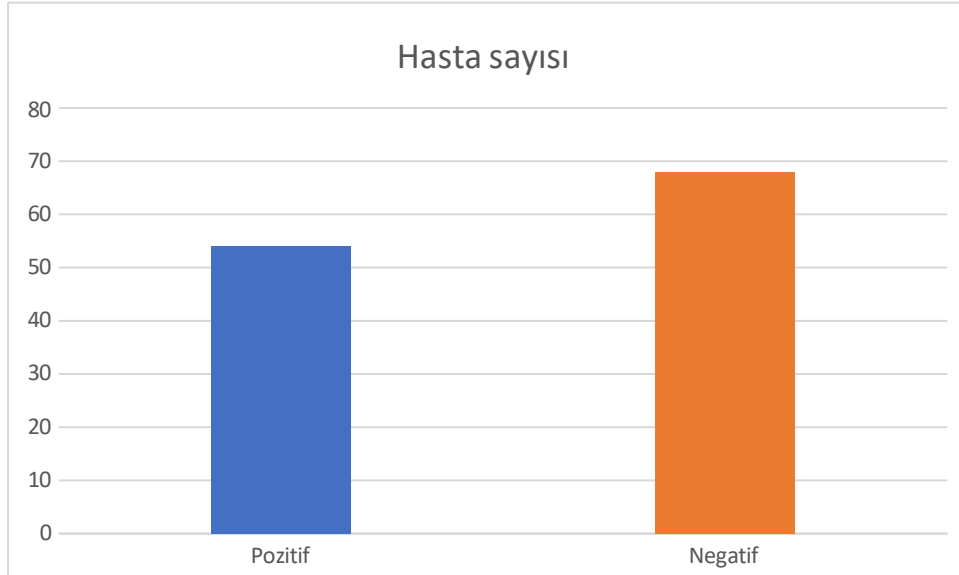
**Tablo 2:** Tüm gruplarda COVID-19 öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyleri

		<b>Toplam</b>	
		n	%
<b>HbsAg</b>	<b>Negatif</b>	6	4,9
	<b>Pozitif</b>	116	95,1
<b>Anti-HBc Total</b>	<b>Negatif</b>	5	6,0
	<b>Pozitif</b>	78	94,0
	Yok	39	32,0
<b>Delta</b>	<b>Negatif</b>	90	89,1
	<b>Pozitif</b>	11	10,9
	Yok	21	17,2
<b>Steroid Tedavisi</b>	<b>Alanlar</b>	25	20,5
	<b>Almayanlar</b>	97	79,5
<b>Antiviral</b>	<b>Almıyor</b>	47	38,5
	<b>Alıyor</b>	75	61,5
<b>Antiviral</b>	<b>Entekavir</b>	24	19,7
	<b>Lamivudin</b>	3	2,5
	<b>Tenofovir</b>	47	38,5
	<b>Alıyor -Bilmiyor</b>	1	0,8
<b>Covid öncesi HBV DNA</b>	<b>Pozitif</b>	60	49,2
	<b>Negatif</b>	62	50,8
<b>Covid sonrası HBV DNA</b>	<b>Pozitif</b>	54	44,3
	<b>Negatif</b>	68	55,7

COVID-19 öncesi HBV DNA'sı pozitif 60 hastanın COVID-19 sonrası 39'u (%65) pozitif, 21'i (%35) negatifti. COVID-19 öncesi HBV DNA'sı negatif 62 hastanın COVID-19 sonrası 47'si (%75,8) negatif, 15'i (%24,2) pozitif. Tüm grupta COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,405).



**Şekil 8.** COVID-19 öncesi HBV DNA düzeyleri



**Şekil 9.** COVID-19 sonrası HBV DNA düzeyleri

HBsAg steroid alan hastaların %4'ünde (n=1) negatif, %96'sında (n=24) pozitif. Steroid almayanlarda HBsAg %5,2'si (n=5) negatif, %94,8'i (n=92) pozitif. Steroid alan-almayan hastaların HBsAg değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=1,000).

Anti-HBc total steroid alan hastaların %15,8'inde (n=3) negatif, %84,2'sinde (n=16) pozitif. Steroid almayanlarda Anti-HBc total %3,1'inde (n=2) negatif, %96,9'unda (n=62) pozitif. Steroid alan-almayan hastaların Anti-HBc total değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=0,076).

Delta steroid alan hastaların %88,3'sinde (n=15) negatif, %11,8'inde (n=2) pozitif. Steroid almayanlarda Delta %89,3'ünde (n=75) negatif, %10,7'sinde (n=9) pozitif. Steroid alan-almayan hastaların Delta değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=1,000).

Steroid alan hastaların antiviral tedavi oranı %16 (n=4), steroid almayanların oranı %73,2'si (n=71)'di. Steroid tedavi almayanların antiviral tedavi oranı steroid alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,001).

COVID-19 öncesi HBV DNA steroid alan hastaların %48'inde (n=12) pozitif, %52'sinde (n=13) negatif. Steroid almayanlarda COVID-19 öncesi HBV DNA %49,5'inde (n=48) pozitif, %50,5'i (n=49) negatif. Steroid alan-almayan hastaların COVID-19 öncesi HBV DNA değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,895).

COVID-19 sonrası HBV DNA steroid alan hastaların %48'inde (n=12) pozitif, %52'sinde (n=13) negatif. Steroid almayanlarda COVID-19 sonrası HBV DNA %43,3'ünde (n=42) pozitif, %56,7'si (n=55) negatif. Steroid alan-almayan hastaların COVID-19 sonrası HBV DNA değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,673).

**Tablo 3:** HBV DNA değerleri arasındaki farklılık

		Steroid Alanlar		Steroid Almayanlar		p#
		n	%	n	%	
<b>HbsAg</b>	<b>Negatif</b>	1	4,0	5	5,2	1,000
	<b>Pozitif</b>	24	96,0	92	94,8	
<b>Anti-HBc Total</b>	<b>Negatif</b>	3	15,8	2	3,1	0,076
	<b>Pozitif</b>	16	84,2	62	96,9	
<b>Delta</b>	<b>Negatif</b>	15	88,2	75	89,3	1,000
	<b>Pozitif</b>	2	11,8	9	10,7	
<b>Antiviral</b>	<b>Almıyor</b>	21	84,0	26	26,8	<0,001
	<b>Alıyor</b>	4	16,0	71	73,2	
<b>Antiviral</b>	<b>Entekavir</b>	2	8,0	22	22,7	
	<b>Lamivudin</b>	0	,0	3	3,1	
	<b>Tenofovir</b>	1	4,0	46	47,4	
	<b>Alıyor -Bilmiyor</b>	1	4,0	0	,0	
<b>Covid öncesi HBV DNA</b>	<b>Pozitif</b>	12	48,0	48	49,5	0,895
	<b>Negatif</b>	13	52,0	49	50,5	
<b>Covid sonrası HBV DNA</b>	<b>Pozitif</b>	12	48,0	42	43,3	0,673
	<b>Negatif</b>	13	52,0	55	56,7	

Steroid alan hastalarda COVID-19 öncesi HBV DNA pozitif 12 hastanın COVID-19 sonrası 10'u (%83,3) pozitif, 2'si (%16,7) negatifti. COVID-19 öncesi HBV DNA negatif 13 hastanın COVID-19 sonrası 2'si (%15,4) pozitif, 11'i (%84,6) negatifti. Steroid alan hastalarda COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1,000).

Steroid almayan hastalarda COVID-19 öncesi HBV DNA pozitif 48 hastanın COVID-19 sonrası 29'u (%60,4) pozitif, 19'u (%39,6) negatifti. COVID-19 öncesi HBV DNA negatif 49 hastanın COVID-19 sonrası 13'ünde (%26,5) pozitif, 36'sı (%73,5) negatifti. Steroid almayan hastalarda COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,377).

**Tablo 4.** Steroid tedavisine göre COVID-19 öncesi ve sonrasında HBV DNA düzeyleri

		Steroid Alanlar			Steroid Almayanlar		
		Covid öncesi HBV DNA			Covid s öncesi HBV DNA		
		Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
<b>Covid sonrası HBV DNA</b>	Pozitif	10	2	12 (%48,0)	29	13	42 (%43,3)
	Negatif	2	11	13 (%52,0)	19	36	55 (%56,7)
	Total	12 (%48,0)	13 (%52,0)	25	48 (%49,5)	49 (%50,5)	97
$p^{\ddagger}$		1,000			0,377		

$\ddagger$ Mc Nemat Testi

Antiviral tedavi alan hastaların COVID-19 öncesi HBV DNA'sı %46,7 (n=35) pozitif, %53,3 (n=40) negatifti. Hastaların COVID-19 sonrası HBV DNA'sı %32 (n=24) pozitif, %68 (n=51) negatifti. Antiviral tedavi alan hastaların COVID-19 sonrası HBV DNA pozitifliği COVID-19 öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,035).

**Tablo 5.** Antiviral Tedavi kullanımına göre HBV DNA Oranları

		Covid öncesi HBV DNA		Covid sonrası HBV DNA		$p^{\ddagger}$	
		N	%	N	%		
<b>Anti-viral Tedavi</b>	<b>Yo</b>	<b>Pozitif</b>	25	53,2	30	63,8	0,267
		<b>Negatif</b>	22	46,8	17	36,2	
	<b>Var</b>	<b>Pozitif</b>	35	46,7	24	32,0	0,035
		<b>Negatif</b>	40	53,3	51	68,0	

$\ddagger$ Mc Nemat Testi

Antiviral tedavi olan olmayan hastalardan steroid alan almaya hastalarda COVID-19 öncesi-sonrası HBV DNA oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1,000 p=0,344 p=1,000 p=0,052).

**Tablo 6.** COVID-19 öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyleri

Anti-viral Tedavi		Covid öncesi HBV DNA		Covid sonrası HBV DNA		p <sup>‡</sup>	
		n	%	N	%		
Yok	Alanlar	Pozitif	9	42,9	10	47,6	1,000
		Negatif	12	57,1	11	52,4	
	Almayanlar	Pozitif	16	61,5	20	76,9	0,344
		Negatif	10	38,5	6	23,1	
		Covid öncesi HBV DNA		Covid sonrası HBV DNA		p <sup>‡</sup>	
		n	%	N	%		
Var	Alanlar	Pozitif	3	75,0	2	50,0	1,000
		Negatif	1	25,0	2	50,0	
	Almayanlar	Pozitif	32	45,1	22	31,0	0,052
		Negatif	39	54,9	49	69,0	

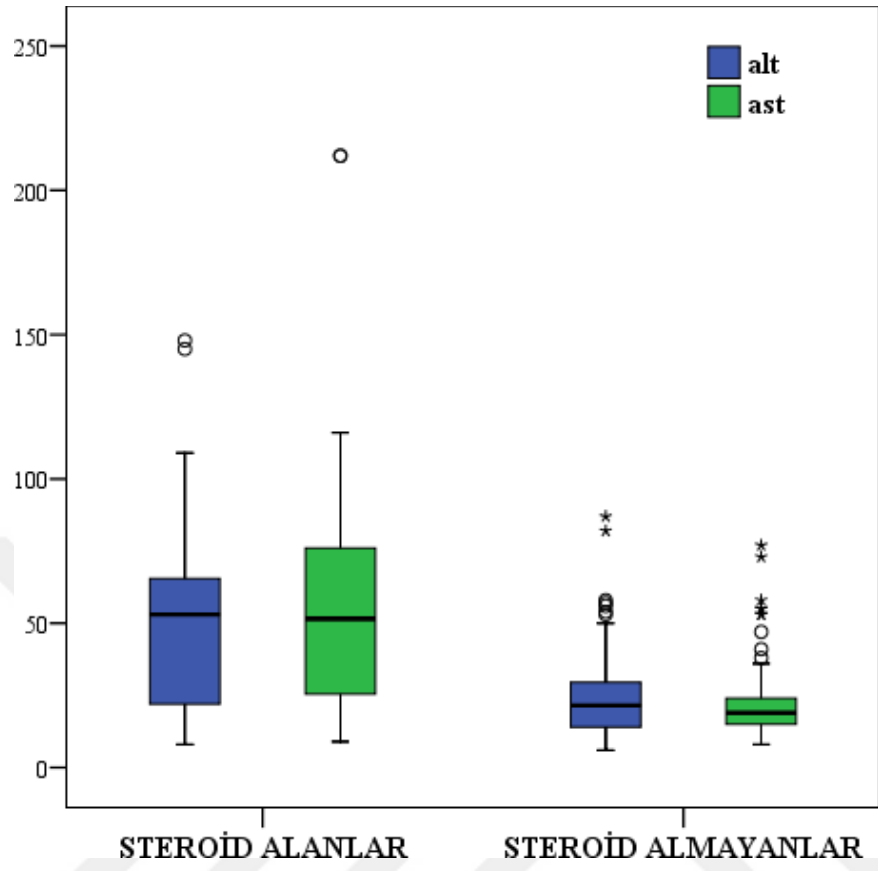
<sup>‡</sup>Mc Nemat Testi

Steroid alanların Hemogloblin ve albümin düzeyleri steroid almayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük, ALT, AST düzeyleri yüksekti (p=0,003).

**Tablo 7.** Hastaların laboratuvar parametreleri

	Toplam	Steroid Alanlar	Steroid Almayanlar	p
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
<b>HGB</b>	13,4±2,1 7,4-17,6 (13,5)	12,0±2,4 7,4-15 (12,5)	13,7±1,9 9,2-17,6 (13,7)	<b>0,003</b>
<b>PLT</b>	223,4±98,1 49-721 (207)	211,2±128,1 70-721 (188)	226,5±89,6 49-594 (226)	0,112
<b>INR</b>	1,03±0,13 0,80-1,70 (1,00)	1,03±0,16 0,90-1,70 (1)	1,03±0,12 0,80-1,43 (1)	0,392
<b>ALT</b>	30,5±24,6 6-148 (24)	53,2±38,1 8-148 (53)	24,8±15,7 6-87 (21,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST</b>	31,2±31,4 8-212 (20,5)	64,9±54,0 9-212 (51,5)	22,7±13,0 8-77 (19)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALB</b>	41,3±7,2 18-52 (43)	32,5±5,8 20-43 (34)	43,5±5,6 18-52 (45)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U testi



## 5. TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu 2020 yılının başında tüm dünyaya yayılarak küresel bir salgın haline gelmiştir. Tüm dünyayı etkilemesi nedeni ile hastalığın tanı, tedavi ve prognozunu etkileyen birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19'un karaciğer üzerindeki etkileri olduğu ve karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe neden olduğu ortaya konmuştur.

Hepatit B enfeksiyonu ise dünya genelinde 400 milyon, Türkiye'de 3,3 milyon kişiyi etkilemektedir. Daha önce inaktif HBV enfeksiyonu olanlarda HBV DNA' nın artışı veya doğal bağışık olan bir hastada HBV DNA' nın saptanır hale gelmesi ile hepatit B reaktivasyonu olmaktadır. Bazı maligniteler sebebiyle sistemik kemoterapi alanlar, dermatolojik ve romatolojik hastalıklar, hematopoetik kök hücre nakli ve solid organ tümörleri sebebiyle immunsupresif tedavi alanlar hepatit B reaktivasyonu açısından riskli gruplar içerisinde yer almaktadır. İmmunsupresif tedavi öncesi hastaların seroloji durumuna göre risk değerlendirmesi yapılarak uygun profilaksi başlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda da hepatit B reaktivasyonu olabileceği belirtilmiştir. Özellikle COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan immunsupresif tedaviler hepatit B reaktivasyonu için risk oluşturmaktadır (67). Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda reaktivasyon durumunun önceden belirlenmesi ve değerlendirilmesi için gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır. Çalışmamız ile hepatit B reaktivasyonu ile COVID-19 ilişkisini içeren sınırlı sayıda çalışma bulunan literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Elde ettiğimiz bulgular, COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve hepatit B nedeni ile takipli hastaların izlemi ve yönetimi için klinik uygulamalara katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hastanemiz Gastroenteroloji kliniğine başvuran 122 hasta hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Hastalara ait viral seroloji, HBV DNA değerleri, aldıkları profilaksi ve immunsupresif tedavileri değerlendirdik. Çalışmamızda COVID-19'un hepatit B reaktivasyonu üzerindeki etkisini retrospektif olarak inceledik.

SARS-CoV-2'nin kendisinin de hepatit B reaktivasyonu için bir tetikleyici olabileceği göz önüne alındığında immunsupresif tedavi almayan hastalarda da hepatit B reaktivasyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Muhammad Mushtaq ve ark. tarafından yayınlanan bir vakada COVID-19 immunsupresif tedavi olmaksızın hepatit B'nin yeniden aktifleşmesine yol açmıştır (68). Jang Tyng-Yuan ve ark. tarafından bildirilen bir vakada da benzer şekilde immunsupresif tedavi almayan COVID-19 enfeksiyonu olan bir hastada hepatit B reaktivasyonu olduğu görülmüştür (69). Yi Feng Wu ve ark.'nın yayınladıkları başka bir makalede kronik hepatit B nedeni ile takip edilen ve uzun süredir antiviral profilaksi alan bir hastada, COVID-19 nedeni ile 6 günlük metilprednizolon tedavisi sonrası hepatit B'nin reaktif olduğu görülmüştür (70). Bu nedenle çalışmamıza steroid tedavisi alan ve almayan hastalar birlikte dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %20,5'i (n=25) steroid tedavisi alırken %79,5'i (n=97) steroid tedavisi almamıştı. COVID-19 öncesi HBV DNA negatif olan 62 hastanın COVID-19 sonrası 15'i (%24,2) pozitif. Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve sonrası HBV DNA oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,405). Yapılan çalışmalarda nadiren de olsa hepatit B reaktivasyonu görülmüş olsa da COVID-19 enfeksiyonunda hepatit B reaktivasyon riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (71). Bizde çalışmamızda bu veriler ile uyumlu olarak COVID-19 enfeksiyonunun HBV DNA düzeylerinde anlamlı artışa ve reaktivasyona neden olmadığını saptadık. Verilerimiz, SARS-CoV-2 ile hepatit B virüs koenfeksiyonunda COVID-19'un kronik hepatit B hastalarında reaktivasyonu artırmadığını gösteren diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (72). Rodríguez-Tajes ve ark. da immunsupresif tedavi alan şiddetli COVID-19 hastalarında hepatit B reaktivasyon riskinin düşük olduğunu göstermişlerdir (73). Ancak düşük risk saptansa bile reaktivasyon olabileceği de bildirildiğinden, COVID-19 hastalarında kronik hepatit B varlığında, immunsupressif tedavi öncesi hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi amacıyla entekavir veya tenofovir gibi antiviral tedavilerin başlanması önerilmektedir (74). Hepatit B hastalarında COVID-19 enfeksiyon riskinin daha az olduğu ve aynı zamanda antiviral profilaksinin de COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (75,76). İspanya'da yürütülen geniş ölçekli bir kohort çalışması, tenofovir tedavisi alan hepatit B hastalarında COVID-19 görülme oranının azaldığını göstermiştir (77).

Hastalara profilaksi kullanımını açısından bakıldığında, HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalar yüksek riskli grupta olup klavuzlarda antiviral profilaksi önerilmektedir. Hastalarımızın 75'nin bu grupta yer aldığı ve antiviral profilaksi aldığı izlenmiştir. Çalışmamızda antiviral tedavi alan hastaların COVID-19 sonrası HBV DNA pozitifliği COVID-19 öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,035$ ). Yapılan çalışmalar profilaksi alan hastalarda reaktivasyon riskinin daha az olduğunu göstermiş olup bizde çalışmamızda, COVID-19 enfeksiyonu olan ve antiviral profilaksi alan hastalarda daha düşük HBV DNA pozitifliği saptadık.

Çalışmamızda steroid alanların hemoglobin ve albümin düzeyleri steroid almayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük, ALT, AST düzeyleri yüksekti ( $p=0,003$ ). Literatürde COVID-19 enfeksiyonunda hastaların %14 ila 53'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmektedir (78). Cai Q at ve ark'nın yaptıkları çalışmada COVID-19 enfeksiyonunda yüksek aminotransferaz düzeyleri saptanmıştır (79). Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada da AST ve ALT benzer şekilde yüksek bulunmuştur (80). Karaciğer enzimlerinin, COVID-19'un seyri ve prognozunu izlenmesinde belirteç olarak kullanılabilmesi ve enzim yüksekliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu farklı çalışmalarda belirtilmiştir (81). Garrido ve arkadaşlarının yaptığı incelemede oluşan bu karaciğer hasarının; virüsün etkisi ile oluşan sistemik inflamasyondan veya yaygın olarak kullanılan ilaçların toksisitesinden kaynaklanabileceği gösterilmişti (82). Rickette Clark at ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada ise COVID-19'da yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT) prevalansının %32- 40 olduğunu bildirmiştir (83). Anormal aminotransferazların yüksek yaygınlığı ile ilgili olarak, sonuçlarımız, şiddetli COVID-19'lu hastalarda %75'e kadar karaciğer bozukluğunun bildirildiği diğer makalelerle tutarlıdır (84).

Jung Wan Choe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HBV taşıyıcılarında COVID- 19 enfeksiyonu nedeni ile ölüm oranının gözlem süresi boyunca HBV enfeksiyonu bulunmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (85). Yine aynı çalışmada sonuçlar HBV enfeksiyonunun kendisinin COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların prognozunu etkilemediğini doğruladı.

Bu sebeple, HBV ile COVID-19 virüsü arasında doğrudan bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. Bu, nispeten az sayıda hasta içeren diğer çalışmalarla tutarlıdır; HBV'nin kendisi COVID-19'un klinik sonuçlarını etkilememiştir (86,87,88).

Sonuç olarak; retrospektif olarak analizi yapılan 122 hastada hepatit B reaktivasyonu açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Uluslararası kılavuzlar tarafından hepatit B reaktivasyon riski yüksek olan grupta yer alan, HBsAg pozitif veya HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif hastalar değerlendirildiğinde, COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan reaktivasyona neden olmadığı saptanmıştır. İmmüsupresif tedavi alacak hastalarda ise tedavi öncesinde belli aralıklarla hepatit serolojisi takip edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile immüsupresif tedavi planlanan HBsAg ve/veya Anti-HBc pozitif olan hastalarda reaktivasyon riski açısından dikkatli olunmalı ve uygun profilaksi başlanmalıdır.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:** Çalışmamızın retrospektif olması, görece hasta sayısının az olması ve aşılama ile ilgili analiz yapılamaması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. COVID-19 pandemi döneminde antiviral profilaksi alan hastaların ilaçlarına ait raporlarının devam ettirilmesi sebebi ile hastaların düzenli olarak poliklinik kontrollerine başvurmaması, tedaviye uyumun ve hepatit B takibinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin düzenli aralıklarla takip edilmemesi çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe neden olmakla birlikte doğrudan hepatit B reaktivasyonuna neden olmadığı gösterilmiştir. Ancak reaktivasyon ve mortalite gibi sonuçlar az sayıda hastada ortaya çıktığından bu parametreler açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiş olabilir. COVID-19 enfeksiyonunun hepatit B reaktivasyonunda etkinliğini daha iyi anlayabilmek için yol gösterici prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Ciotti, Marco, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy*, 2020, 64.5-6: 215-223. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259829/>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; COVID-19 (SARS- CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler; Epidemiyoloji ve Tanı: Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması.
3. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. Çiçek C, Editör. *Mikrobiyoloji ve COVID-19. Türkiye Klinikleri*, 2020; 1: 7-14. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/343700025 COVID-19 Etkeninin Özellikleri](https://www.researchgate.net/publication/343700025_COVID-19_Etkeninin_Özellikleri)
4. Akdeniz N., Deniz G., “Yeni Coronavirus (COVID-19) Hastalığında İmmun Yanıt”, *COVID-19: Moleküler ve Klinik Yaklaşım*, İstanbul Üniversitesi Yay., İstanbul 2020, s.253, DOI: 10.26650/BB/CH22.2020.008.
5. E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, and V. Chereshev, “Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 1716, Feb. 02, 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163638/>
6. Ulasli M, Verheije MH, de Haan CA, Reggiori F. Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. *Cell Microbiol.* 2010 Jun;12(6):844-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20088951/>
7. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022 Apr;54:46-57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121478/>
8. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431/>
9. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1967 Apr;57(4):933-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5231356/>

10. Doğan M, Çelikkol A, Yılmaz B, Erdem İ. Investigation of Factors Affecting Viral Clearance Time by Real-Time Polymerase Chain Reaction Method in Nasopharyngeal Swab Samples of COVID-19 Patients]. *Mikrobiyol Bul.* 2022 Jul;56(3):545-552. Turkish. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35960244/>
11. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et. al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1583-1591. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275497/>
12. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1406-1407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083643/>
13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433. Epub 2020 Feb 26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>
14. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res.* 2020 May;151(5):401-410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611911/>
15. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020 Apr 24;9(4):1225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344679/>
16. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Jan;105(2):441-455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394144/>
17. Liu BC, Gao J, Li Q, Xu LM. Albumin caused the increasing production of angiotensin II due to the dysregulation of ACE/ACE2 expression in HK2 cells. *Clin Chim Acta.* 2009 May;403(1-2):23-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19141296>
18. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428-430. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190>

19. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et. al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129508>
20. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul;506:145-148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178975>
21. Kwaan HC, Mazar AP. More on the Source of D-Dimer in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2022 Jan;122(1):158-159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388260>
22. Covid-19 (Sars-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, 7 Mayıs 2021
23. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi. Erişkin Hasta Tedavisi. 2020. 24 Kasım 2023.
24. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et.al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187464>
25. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, Keske Ş, Gönen M, Ergönül Ö. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Dec;40(12):2575-2583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347191>
26. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi. Erişkin Hasta Tedavisi. 12 Nisan 2022.
27. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Nov;21(11):1020-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163105>
28. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):796-829. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738290>
29. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S71-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343681>

30. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res.* 2020 Oct;182:104925. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866519>
31. Güner R, Keske Ş. Akut Viral Hepatitler. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik F, Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 323-30
32. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
33. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD), Viral Hepatitle Savaşım Derneği(VHSD). Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Klavuzu 2023. Available from: [https://www.vhsd.org/tr/hepatit-b-klavuzu-2-23\\_a.html](https://www.vhsd.org/tr/hepatit-b-klavuzu-2-23_a.html)
34. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009 Mar;49(3):1017-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243014/>
35. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, et.al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int.* 2021 Oct;15(5):1031-1048. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3442786>
36. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, von Weizsäcker F, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol.* 1995 Dec;47(4):336-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636700>.
37. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>
38. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 21;3(3):CD011645. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321877>.

39. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel; Wendon, J; Panel members; Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative; Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28417882/>
40. Aydin M, Aygen B, Mistik R, Oncul M, Tuna N, Tuncer-Ertem G, et al. Management of Fulminant Hepatitis B: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Journal* 2013;26(1).
41. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal AŞ, Köksal İ, Örmeci N, Tabak F. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018 May;29(3):259-269. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2975501>
42. Karabela Ş, Gürsoy S, Durdu B, Bakar M, Yaşar K. Evaluation of patients with viral hepatitis progressing to fulminant hepatic failure, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul. Available from: <https://akademik.tgv.org.tr/journal/44/pdf/557.pdf>
43. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2016 Mar;23(3):154-69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967226/>
44. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et.al. Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1521-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470215>
45. Palumbo E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *Braz J Infect Dis.* 2008 Oct;12(5):355-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219271>
46. Woo ASJ, Kwok R, Ahmed T. Alpha-interferon treatment in hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2017 Apr;5(7):159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480195/>
47. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66(12):2715-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965435/>

48. Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, Cundy KC. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 May;49(5):1898-906. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15855512/>
49. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et.al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 May 1;72(1):58-64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829661>
50. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et.al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015 Jun 27;385(9987):2606-15. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60616-X. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *Lancet.* 2016 Apr 30;387(10030):1816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/258906>
51. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ Jr, Wohl DA, Clarke AE, et.al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS.* 2019 Jul 15;33(9):1455-1465. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6635043/>
52. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):261-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566064/>
53. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et.al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016 Jan;10(1):1-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563120/>
54. European Association for the Study of the Liver. Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/>
55. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AŞ, Koçkar MC, Aygün C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Pürnak T, Yüksel I, Ataseven H, Ibiş M, Yıldırım B, Nadir I, Küçükazman M, Akbal E, Yüksel O, Başar O, Alkan E, Baykal O. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;11(1):88-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063679/>

56. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et.al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):284-306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566246>
57. Cho EJ, Lee JH, Cho Y, Lee YB, Yoo JJ, Lee M, Lee DH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Nucleos(T)ide Analogue-Experienced Chronic Hepatitis B Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6):e0130392. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121361/>
58. Block PD, Lim JK. Chronic Hepatitis B Virus: What an Internist Needs to Know: Serologic Diagnosis, Treatment Options, and Hepatitis B Virus Reactivation. *Med Clin North Am*. 2023 May;107(3):435-447. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001946/>
59. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, Costa J. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982 Apr;96(4):447-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7065560>
60. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1297-1309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219691>
61. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, Costa J. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982 Apr;96(4):447-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7065560/>
62. 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 Apr;67(4):1560-1599. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>
63. Türkiye Hepatit B tanı ve tedavi klavuzu 2023. Available from: <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/Türkiye-Hepatit-B-Tanı-Ve-Tedavi-Klavuzu-2023.pdf>
64. Ersöz Acar, Betül. “İmmünsüpresif İlaçlar Ve HBV Reaktivasyonu”. *Abant Medical Journal* 11/1 (April 2022),173-183.Available from: [https://dergipark.org.tr/en/pub/abantmedj/issue/68901/1051982#article\\_cite](https://dergipark.org.tr/en/pub/abantmedj/issue/68901/1051982#article_cite)

65. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et.al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651579>
66. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et.al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature.* 2020 Dec;588(7836): E6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507>
67. McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, Sonzogni A, Licini L, Valle C, et.al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):647-658. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991637/>
68. Mushtaq M, Colletier K, Moghe A. Hepatitis B Reactivation and Liver Failure Because of COVID-19 Infection. *ACG Case Rep J.* 2024 Jun 27;11(7):e01397. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38939351/>
69. Tyng-Yuan J. Hepatitis B virus reactivation during severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Formos Med Assoc.* 2023 Feb;122(2):192-193. doi: 10.1016/j.jfma.2022.09.006. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36117036; PMCID: PMC9464577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117036/>
70. Wu YF, Yu WJ, Jiang YH, Chen Y, Zhang B, Zhen RB, Zhang JT, Wang YP, Li Q, Xu F, Shi YJ, Li XP. COVID-19 or treatment associated immunosuppression may trigger hepatitis B virus reactivation: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Jul 6;9(19):5266-5269. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307577/>
71. Li Y, Li C, Wang J, Zhu C, Zhu L, Ji F, Liu L, Xu T, Zhang B, Xue L, Yan X, Huang R, Wu C, Yan X. A case series of COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2785-2791. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558945/>
72. Yu R, Tan S, Dan Y, Lu Y, Zhang J, Tan Z, He X, Xiang X, Zhou Y, Guo Y, Deng G, Chen Y, Tan W. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection. *Virology.* 2021 Jan 15;553:131-134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276282/>
73. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A, Lens S, Mariño Z, Forn X. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* 2021 Jan;28(1):89-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969557/>

74. Rivera-Esteban J, Manzano-Nuñez R, Broquetas T, Serra-Matamala I, Bassegoda O, Soriano-Varela A, Espín G, Castillo J, Bañares J, Carrión JA, Ginès P, Graupera I, Pericàs JM. Impact of the COVID-19 pandemic on the care and outcomes of people with NAFLD-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 2022 Nov;4(11):100574. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36061511/>
75. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et.al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):807-816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437830/>
76. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et.al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
77. Mateos-Muñoz B, Buti M, Vázquez IF, Conde MH, Bernal-Monterde V, Díaz-Fontenla F, et.al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Reduces the Severity of COVID-19 in Patients with Chronic Hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2023 Jun;68(6):2731-2737. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36737575/>
78. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1491-1494. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369204/>
79. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):566-574. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298767/>
80. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et.al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
81. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, Li X, Xu P, Zhang L, Zhao L, Cao Y, Kang J, Yang J, Li L, Liu X, Li Y, Nie R, Mu J, Lu F, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):807-816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437830/>
82. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st

- May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jul;52(2):267-275. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402090/>
83. Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in COVID-19: Causes, clinical evidence, and potential treatments. *Nurse Pract.* 2021 Jan 1;46(1):21-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332825/>
84. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et.al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
85. Choe JW, Jung YK, Yim HJ, Seo GH. Clinical Effect of Hepatitis B Virus on COVID-19 Infected Patients: A Nationwide Population-Based Study Using the Health Insurance Review & Assessment Service Database. *J Korean Med Sci.* 2022 Jan 24;37(4):e29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35075828/>
86. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, et.al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;19(7):1469-1479.e19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950749/>
87. Kang SH, Cho DH, Choi J, Baik SK, Gwon JG, Kim MY. Association between chronic hepatitis B infection and COVID-19 outcomes: A Korean nationwide cohort study. *PLoS One.* 2021 Oct 5;16(10):e0258229 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34610052/>
88. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et.al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021 Mar;74(3):567-577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035628>