



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İMMÜNOSÜPRESİF HASTALARDA HEPATİT B VİRUS
REAKTİVASYONUNUN ÖNLEMESİNDE TENOFÖVİR VE
ENTEKAVİR PROFİLAKSİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kıymet GÜNDOĞDU

KAYSERİ-2018



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İMMÜNOSÜPRESİF HASTALARDA HEPATİT B VİRUS
REAKTİVASYONUNUN ÖNLEMESİNDE TENOFÖVİR VE
ENTEKAVİR PROFİLAKSİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Dr. Kıymet GÜNDOĞDU

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamızın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve benimle tecrübelerini paylaştan, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Bilgehan AYGEN hocama,

Asistanlık süreci boyunca her konuda destek olan ve tez çalışmamızın fikir aşamasından sonucuna kadar her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Orhan YILDIZ hocama,

Benimle tecrübelerini paylaştan değerli hocalarım Prof. Dr. Emine ALP MEŞE, Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY ve Doç. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ hocalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Enfeksiyon Kontrol Kurulu çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimin çoğunluğunun geçtiği, çalışma arkadaşı olmakla birlikte zaman zaman bir aile kadar yakın olduğum Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji klinik, poliklinik çalışanlarına,

Hayatımın her alanında sonsuz ve koşulsuz desteği için sevgili eşim Ramazan GÜNDOĞDU' ya ve biricik oğlum Ali Kerem GÜNDOĞDU'ya

Maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hayattaki en büyük desteklerim olan anneme- babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kıymet GÜNDOĞDU

Mayıs 2018, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonu.....	3
2.2. Hepatit B Virus Enfeksiyonunun Seyri ve Patogenezi.....	3
2.3. Hepatit B Virus Serolojisi	4
2.4. Kronik Hepatit B Fazları	5
2.5. Kronik Hepatit B Tedavisi.....	8
2.6. Antiviral Ajanlar	8
2.6.1. İnterferonlar.....	8
2.6.2. Nükleot(z)id Analoglar	9
2.7. Naif Kronik Hepatit B’de Tedavi Önerileri.....	12
2.7.1. Nükleot(z)id Analogunun Kesilme Kriterleri	12
2.7.2. PegİFN α Yanıtının Değerlendirilmesi ve Kesilme Kriterleri	13
2.7.3. Kronik Hepatit B İçin Kombinasyon Tedavisi.....	13
2.8. HBV Reaktivasyonu	13
2.9. HBV Reaktivasyonunun Tanısı	14
2.10. HBV Reaktivasyonunun Patofizyolojisi	16
2.11. HBV Reaktivasyonunun Fazları	17
2.12. HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri	18

2.12.1. Konak Faktörleri.....	19
2.12.2. Viral Faktörler	19
2.12.3. Altta Yatan Hastalık	20
2.13. Uygulanan İmmünoşüpresif Tedavi Tipine Göre HBV Reaktivasyon Riski	22
2.13.1. Antimetabolitler.....	24
2.13.2. TNF İnhibitörleri	24
2.13.3. HSK İçin Transarteriyel Kemoembolizasyon	24
2.13.4. Kortikosteroidler.....	25
2.13.5. Sistemik Kemoterapi.....	25
2.13.6. Biyolojik Antikorlar.....	26
2.13.7. Kök Hücre Nakli.....	27
2.13.8. Solid Organ Nakli.....	27
2.13.9. HIV Enfekte Hastalar.....	28
2.14. Tedavi.....	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	32
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	32
3.3. Antiviral Yanıtın Değerlendirilmesi	33
3.4. Çalışma Planı	33
3.5. Laboratuvar Testleri.....	35
3.8. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	37
4.1. HBsAg Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri.....	37
4.2. HBsAg Negatif Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
4.3. HBsAg Pozitif Hastalarda Risk Gruplarına, İmmünoşüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Sürelerine göre HBV Reaktivasyonu ve Mortalite Oranları	46
4.4. HBsAg Pozitif Hastalarda Antiviral Profilaksi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyon Oranları.....	48

4.5. Antiviral Profilaksisi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyonu Görülen Hastaların Özellikleri.....	49
4.6. HBsAg Negatif Hastalarda Risk Gruplarına, İmmünoşüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Sürelerine Göre HBV Reaktivasyonu ve Mortalite Oranları	51
4.7. HBsAg Negatif Hastalarda İmmünoşüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyon Oranları.....	52
4.8. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	54
4.9. Hastaların HBV Serolojisindeki Değişiklikler	56
4.10. TDF ve ETV Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	83
TEZ ONAY SAYFASI	85

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AHB	: Akut hepatit B
AKİT	: Allojenik kemik iliği nakli
ALL	: Akut lenfositler lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut miyelositer lösemi
APASL	: Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Derneği
AS	: Ankilozan spondilit
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre nitrojeni
“ccc” DNA	: “Covalently closed circular” DNA
CDC	: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği
ETV	: Entekavir
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HDV	: Hepatit D virusu
HIV	: “Human immunodeficiency deficiency” virus
HL	: Hodgkin lenfoma

HSK	: Hepatoselüler kanser
Ig M	: İmmünoglobulin M
Ig G	: İmmünoglobulin G
İFN	: İnterferon
İFN α	: İnterferon alfa
İFN β	: İnterferon beta
İFN γ	: İnterferon gama
İÜ	: İnternasyonal ünite
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KHB	: Kronik hepatit B
KLL	: Kronik lenfositler lösemi
KML	: Kronik miyelositer lösemi
LAM	: Lamivudin
ml	: Mililitre
MM	: Multipl miyelom
NHL	: “Non” Hodgkin lenfoma
NÜS	: Normal üst sınır
OKİT	: Otolog kemik iliği nakli
PegİFN	: PegileİFN
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
R-CHOP	: Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
RA	: Romatoid artrit
TAF	: Tenofovir alafenamid
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
TBV	: Telbuvidin
TDF	: Tenofovir
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
YMDD	: Tirozin, metiyonin, aspartat, aspartat
TNF	: Tümör nekroz faktör

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Kronik HBV enfeksiyonunun fazları	7
Tablo 2.	HBV enfeksiyonunun değişik dönemlerine ait serolojik ve virolojik sonuçlar.....	7
Tablo 3.	Farklı Rehberlere Göre İmmünoşüpresif Tedavi Öncesi HBV Tarama Önerileri.....	16
Tablo 4.	HBV reaktivasyonu için risk faktörleri	19
Tablo 5.	Serolojik Duruma Göre Reaktivasyon Riskleri	20
Tablo 6.	İmmünoşüpresif hastalıklara göre profilaksi almayan hastalarda HBV reaktivasyon insidansı	21
Tablo 7.	HBV serolojisi ve immünoşüpresif tedaviye göre risk sınıflaması	22
Tablo 8.	Çeşitli hastalıklarda kullanılan immünoşüpresif ajanlar ve HBV reaktivasyon risk tahminleri	23
Tablo 9.	İmmünoşüpresif ajana ve HBV serolojisi göre HBV reaktivasyon risk sınıflaması.....	34
Tablo 10.	Tüm hastaların demografik verileri.....	39
Tablo 11.	HBsAg pozitif hastaların demografik ve serolojik özellikleri.....	40
Tablo 12.	HBsAg pozitif hastalarda altta yatan hastalıklar.....	41
Tablo 13.	HBsAg pozitif hastaların bazal laboratuvar bulguları.....	42
Tablo 14.	HBsAg negatif hastaların demografik ve serolojik özellikleri	44
Tablo 15.	HBsAg negatif hastaların bazal laboratuvar bulguları	44
Tablo 16.	HBsAg negatif hastalarda altta yatan hastalıklar	45
Tablo 17.	HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları.....	47
Tablo 18.	HBsAg pozitif, immünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları.....	48
Tablo 19.	HBsAg pozitif hastalarda antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyon oranları	49

Tablo 20. Antiviral profilaksisi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu görülen hastaların özellikleri	50
Tablo 21. HBsAg negatif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları.....	51
Tablo 22. HBsAg negatif immünosüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları.....	52
Tablo 23. HBsAg negatif, immünosüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi kesilen hastalarda HBV reaktivasyon oranları	53
Tablo 24. TDF ve ETV profilaksisi alan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 25. HBsAg negatif antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi6
- Şekil 2.** Reaktivasyon fazları.....18
- Şekil 3.** Çalışma Planı38
- Şekil 4.** HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların aylara göre anti-HBs titresi57
- Şekil 5.** HBsAg negatif, orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların aylara göre anti-HBs titresi57



ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B virus (HBV) reaktivasyonu immünoşüpresif tedavi ile ortaya çıkabilir ve ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu çalışmada çeşitli nedenlerle immünoşüpresif tedavi, monoklonal antikor tedavisi, steroid veya hematolojik/onkolojik kanserler nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesinde tenofovir (TDF) ve entekavir (ETV) tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Şubat 2015-Şubat 2018 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli sebeplerle immünoşüpresif tedavi alan, 132 hasta çalışmaya alındı. Hastalar serolojik durumlarına ve aldıkları immünoşüpresif ajana göre risk gruplarına ayrıldı. HBsAg pozitif, orta ve yüksek risk grubunda yer alan hastalara antiviral profilaksi başlandı. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif, yüksek risk grubundaki hastalar bire-bir olarak randomize edilerek bir kısmına antiviral profilaksi verildi, bir kısmı profilaksi verilmeden izleme alındı. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif, orta risk grubundaki hastalar profilaksi verilmeden izleme alındı. Antiviral profilaksi başlanan hastalar TDF ve ETV profilaksileri için bire-bir olarak randomize edildi. Antiviral profilaksi immünoşüpresif tedavi süresince ve immünoşüpresif tedavi bittikten 6-12 ay sonrasına kadar verildi. TDF günde 245 mg ve ETV günde 0,5 mg dozunda uygulandı. Hastalar HBV reaktivasyonu açısından immünoşüpresif tedavi süresince ve 12 ay sonrasına kadar fizik muayene ve laboratuvar testleri (viral seroloji, HBV DNA ve ALT) için 3 aylık aralıklarla değerlendirildi. Tüm olgular antiviral profilaksi sonlandırıldıktan 12 ay sonrasına kadar da HBV reaktivasyonu açısından takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın %31,8'inde HBsAg pozitif, %68,2'sinde HBsAg negatifti. HBsAg pozitif hastaların %90,5'i yüksek riskli, %9,5'i orta riskliydi. HBsAg negatif hastaların ise %42,2'si yüksek risk, %57,8'i orta risk grubundaydı. En sık altta yatan hastalık HBsAg pozitif hastalarda hematolojik kanserler, HBsAg negatif hastalarda ise romatolojik hastalıklardı. Rituksimab kullanım oranı HBsAg pozitif hastalarda %16,7, HBsAg negatif hastalarda %20 idi. HBsAg pozitif, yüksek riskli, TDF profilaksisi alan 18 hastada HBV reaktivasyonu görülmedi, ETV profilaksisi alan 20 hastanın 1 (%5)'inde HBV reaktivasyonu görüldü. HBsAg pozitif, yüksek riskli ve

antiviral profilaksisi kesilen 7 hastada HBV reaktivasyonu saptandı. Hastaların 3'ü TDF, 4'ü ETV profilaksisi almaktaydı. Çalışmamızda TDF profilaksisi alan HBsAg pozitif, yüksek riskli hastaların 4 (%22)'ünde HBsAg serokonversiyonu görüldü. HBsAg pozitif, orta riskli, TDF ve ETV profilaksisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu saptanmadı. HBsAg negatif, yüksek riskli, TDF ve ETV profilaksisi alan gruplarda da HBV reaktivasyonu görülmedi. HBsAg negatif, yüksek ve orta riskli ve antiviral profilaksi verilmeyen izlem grubunda HBV reaktivasyonu olmadı.

Sonuç: HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemede hem TDF hem de ETV profilaksileri etkilidir. HBsAg negatif, orta ve yüksek riskli, antiviral profilaksi almayan hastalarda reaktivasyon olmaması, anti-HBs'nin koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalarda, immünoşüpresif tedavi sonrası 6-12 ay süreli antiviral profilaksinin yeterli olmadığını ortaya koymuştur. TDF profilaksisi alan HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalarda gözlenen yüksek orandaki HBsAg serokonversiyonu antiviral profilaksinin etkinliğini gösteren önemli bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: HBV, reaktivasyon, immünoşüpresyon, TDF, ETV.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hepatitis B virus (HBV) reactivation can occur with immunosuppressive therapy and has severe morbidity and mortality. In this study, it was aimed to compare tenofovir (TDF) and entecavir (ETV) therapies in prevention of HBV reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy, treatment with monoclonal antibodies, steroid or cytotoxic chemotherapy for hematological/oncologic cancers.

Patients and methods: The study included 132 patients who received immunosuppressive therapy due to various reasons between February, 2015 and February, 2018 at Erciyes University, Medicine School. The patients were stratified into risk groups according to serological status and immunosuppressive agent used. Antiviral prophylaxis was initiated in HBsAg positive patients in moderate and high risk groups. The HBsAg negative, anti-HBc positive and/or anti-HBs positive patients in high risk group were randomly assigned to receive antiviral prophylaxis or follow-up without prophylaxis (1: 1). The HBsAg negative, anti-HBc positive and/or anti-HBs positive patient in moderate risk group were followed without prophylaxis. The patients given prophylaxis were randomly assigned to receive TDF or ETV (1:1). Antiviral prophylaxis was given during immunosuppressive therapy and 6-12 months thereafter. TDF was given at doses of 245 mg/day whereas ETV was given at doses 0,5 mg/day. For HBV reactivation, patients were followed with physical examination and laboratory tests (viral serology, HBV DNA and ALT) by 3-months interval during immunosuppression and 12 months thereafter. The follow-up for HBV reactivation was continued over 12 months after completion of antiviral prophylaxis.

Results: Of 132 patients included, 31,8% were HBsAg positive whereas 68,2% were HBsAg negative. Of HBsAg positive patients, 90,5% were at high risk whereas 9,5% were at moderate risk group. Of HBsAg negative patients, 42,2% were at high risk whereas 57,8% were at moderate risk group. The most common underlying disorder was hematological cancer in HBsAg positive patients while it was rheumatoid diseases in HBsAg negative patients. The rate of rituximab use was 16,7% in HBsAg positive patients and 20,0% in HBsAg negative patients. No HBV reactivation was seen in 18 high risk-HBsAg positive patients who received TDF prophylaxis; however, HBV

reactivation was observed in one (5%) of 20 patients received ETV prophylaxis. In addition, HBV reactivation was seen in 7 high-risk, HBsAg positive patients among those who discontinued antiviral prophylaxis. Of these, 3 patients were receiving TDF prophylaxis while 4 patients were receiving ETV prophylaxis. In our study, HBsAg seroconversion was observed in 4 high-risk, HBsAg positive patients receiving TDF prophylaxis (22%). No HBV reactivation was observed in moderate-risk, HBsAg positive patients receiving TDF or ETV prophylaxis. In addition, no HBV reactivation was observed in high-risk, HBsAg negative patients receiving TDF or ETV prophylaxis. Again, no HBV reactivation was observed in high and moderate-risk, HBsAg negative patients followed without antiviral prophylaxis.

Conclusions: Both TDF and ETV prophylaxes are effective in preventing HBV reactivation in high-risk, HBsAg positive patients. No HBV reactivation in moderate-to-high risk, HBsAg negative patients receiving no prophylaxis suggests that anti-HBs has protective role. Our findings suggest that 6-12 month prophylaxis after immunosuppressive treatment is insufficient in high-risk, HBsAg positive patients. Higher rates of HBsAg seroconversion observed in high risk HBsAg positive patients receiving TDF prophylaxis is an important factor indicating effectiveness of antiviral prophylaxis.

Keywords: HBV reactivation, immunosuppression, TDF, ETV

1. GİRİŞ ve AMAÇ

HBV enfeksiyonu, insan popülasyonunun yaklaşık üçte birini etkileyen bir sağlık sorunudur (1). Yaklaşık 400 milyon kişi kronik olarak bu hastalıktan etkilenmektedir (2). Kronik hepatit B (KHB)'li ve viral replikasyon bulguları olan hastalar ağır karaciğer hastalığı yönünden yüksek risk altındadır (3). KHB siroz, hepatoselüler kanser (HSK) gibi komplikasyonlara yol açabilir ve yılda yaklaşık bir milyon kişi HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (4). KHB'li hastaların bir bölümünde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) normal ve HBV DNA düzeyi 2000 İÜ/ml'nin altında olup, karaciğerde enflamatuvar bulgular gözlenmemektedir. Gerek KHB, gerekse HBV'ye maruz kalmış kişilerde (anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif, saptanabilen veya saptanamayan HBV DNA seviyeleri olanlar), herhangi bir sebeple gelişen immünoşüpresyon, viral replikasyona yol açabilir (5). HBV reaktivasyonu serumda HBV DNA'nın yüksek seviyeleriyle karakterizedir. Reaktivasyon klinik olarak farklı şekillerde seyredebilir. Sessiz ya da geçici durumlardan, ilerleyici karaciğer hasarı ve ölüme kadar giden farklı klinik tablolar olabilir. Özellikle uzamış immünoşüpresyon durumlarında mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir. Araştırmalarda HBV reaktivasyonuna bağlı ölüm oranlarının %20-30 arasında olduğu bildirilmektedir (6).

HBV reaktivasyonu birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Spontan olarak, antiviral tedavinin kesilmesi, "human immunodeficiency deficiency" virus (HIV) enfeksiyonu, kanser kemoterapisi, otoimmün hastalıklar veya allerjik durumlarda kullanılan immünoşüpresif tedaviler, organ transplantasyonları (karaciğer, kemik iliği,

v.b) gibi değişik klinik durumlar reaktivasyona neden olabilir. Özellikle hematolojik kanserler nedeniyle rituksimab tedavisi alan HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski yüksektir (7,8).

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar, immünosüpresif tedavi alan bütün hastaların HBV yönünden taranmasını ve profilaktik antiviral tedavi verilmesini önermektedir (3,9). Hastanın antiviral tedaviye gereksinimi olup olmadığı ve tedavi süresi hepatit göstergeleri (HBsAg, anti-HBc) ile HBV DNA düzeyine göre belirlenir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar lamivudin (LAM), adefovir (ADV), ETV, TDF ve telbivudin (TBV) dir. LAM bu alanda en çok deneyim sahibi olunan ilaçtır (3). Uzun dönem LAM tedavisiyle ilgili en önemli sorun HBV polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç gelişmesidir. LAM'a direnç gelişmesi, tedaviye klinik ve virolojik cevabı azaltır. Bu nedenle LAM'a dirençli hastalarda alternatif veya ek tedaviler gereklidir. Bu konuda TDF ve ETV profilaksisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. LAM dışındaki diğer antiviraller genellikle LAM başarısızlığı durumunda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır (10-13). TDF ve ETV'in başlangıç tedavisinde kullanımını son yıllarda artmakla beraber bu alanda daha çok veriye gereksinim vardır. Koskinas ve arkadaşları (14)'nın, 25 immünosüprese hastada TDF profilaksisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların hiçbirinde HBV enfeksiyonu açısından alevlenme olmadığı bildirilmiştir. Küçük bir hasta grubunda yapılan bir diğer çalışmada da ETV'nin immünosüprese hastalarda profilaksi açısından etkin bir ilaç olduğu belirtilmiştir (15).

Bu çalışmada çeşitli nedenlerle immünosüpresif tedavi, monoklonal antikor tedavisi, steroid veya hematolojik/onkolojik kanserler nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesinde TDF ve ETV tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonu

HBV, “Hepadnaviridae” ailesinin “Orthohepadnavirus” genusunda yer alan küçük, 42 nm çapında, yuvarlak, zarflı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde (“hepatotrop”) gerçekleştiren bir DNA virusudur. Temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla, perkütan ve mukozal temasla, enfekte kişiyle cinsel temasla ve perinatal yolla bulaşır. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma yolu dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir (16). Ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yapılan ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, anti-HBc pozitifliği %30,6 oranında bulunmuştur (17).

2.2. Hepatit B Virus Enfeksiyonunun Seyri ve Patogenezi

HBV enfeksiyonu virus ile karşılaşmayı takiben 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra, asemptomatik enfeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (18). İnkübasyon döneminde hepatosit içine girerek çoğalmaya başlayan HBV kendisine ait bir takım antijenik yapıları da üretmekte ve zamanla çok daha fazla miktarda hepatositi enfekte etmektedir. HBV sitopatik bir virus olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapmaktadır (19). Sağlıklı bireylerde akut hepatit B (AHB)’de hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt “doğal immün yanıt” olup hepatosit hasarına neden olmaz (20). İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından sorumlu olan “kazanılmış immün yanıt” başlar.

HBV enfeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (STL) yanıtıdır (21). STL'lerin aktivite göstergesi de serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyidir. Akut enfeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıtın bulgusudur (22). AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (18,23). Enfeksiyonun edinilme yaşı azaldıkça kronikleşme riski artar. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon %90 oranında kronikleşmektedir. Bu oran 1-5 yaş arasında %30, erişkin yaş grubu için %5 civarındadır (4).

2.3. HBV Serolojisi

HBV'ye ait çeşitli antijen ve antikorlar bulunmaktadır. Enfeksiyonun farklı evrelerine ait tanı, bu antijen ve antikor kombinasyonlarının yorumlanması sonucu koyulmaktadır (24).

HBsAg: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren antijendir. Virusa maruz kaldıktan sonra yaklaşık 3-5 hafta içinde kanda saptanabilen tek göstergedir ve 4-14 hafta kanda bulunabilir. Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir;

a-Kliniği ve laboratuvarı AHB ile uyumlu hastalarda enfeksiyonun akut dönemini yansıtır. Sadece bu testin pozitifliğine bakılarak AHB tanısı konulamaz.

b-Hastalığı geçirdikten sonra bağışıklık oluşmamış ve 6 ayı aşkın süredir HBsAg pozitifliği devam ediyorsa KHB enfeksiyonu olarak adlandırılır. KHB enfeksiyonu HBeAg pozitif kronik enfeksiyon, HBeAg negatif kronik enfeksiyon veya KHB, "occult" HBV enfeksiyonu, karaciğer sirozu, karaciğer kanseri gibi farklı klinik tablolarda seyredebilir.

Anti-HBs: İyileşme döneminde ortaya çıkar. Akut hepatit geçirildikten sonra % 5-10 olguda pozitifleşmeyebilir. Bağışıklığı yansıtır ve ömür boyu pozitif olarak kalır. Akut enfeksiyon geçirildikten sonra 6 ay içinde HBsAg kandan kaybolmaz ve anti-HBs oluşamaz ise kronikleşmeden kuşkulanan gerekir. Anti-HBs pozitifliği aşılama ile de gelişebilir.

Anti-HBc: Hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilir. Anti-HBc IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir göstergesidir. Bazı olgularda HBsAg hızla kaybolurken, anti-HBs oluşmaya başlamıştır. Akut dönemde bu

iki test negatif sonuç verebilir. “Pencere dönemi” olarak adlandırılan bu dönemde anti-HBc IgM testi pozitifdir. Anti-HBc IgG enfeksiyonun en güvenilir göstergesidir ve HBV ile karşılaşma olup olmadığını ortaya çıkartmak için mükemmel bir tarama testidir. Virus kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu titresi azalmakla birlikte pozitif olarak kalır. Eğer testler sonucunda anti-HBc IgG negatif olarak bulunursa kişinin virusla karşılaşmadığını ve HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığını düşündürmelidir.

HBeAg: Akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenir. Kanda bulunması virusun etkin olarak çoğaldığını ve yüksek derecede enfektiviteyi yansıtır. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi gösterir. Anti-HBe'nin belirmesi ise enfektivitenin gerilediğini ve virusun çoğalmasının durduğunu düşündürmelidir. KHB olguları, HBeAg pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılır. Ülkemizdeki KHB olgularının yaklaşık % 75'i HBeAg negatif olgulardır (25).

HBV DNA: Viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile kantitatif (İÜ/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut enfeksiyonda HBsAg saptanmadan 10-20 gün önce kanda saptanabilir ve genellikle akut evrede semptomlar başladığında genellikle kaybolur (25).

2.4. KHB Fazları

Kronik HBV enfeksiyonunun seyrini viral replikasyon ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşim belirlemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu kronik hepatit anlamını taşımaz. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde beş faz söz konusudur ve bu fazların ardışık olması şart değildir (26).

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Daha önce “immün toleran” faz olarak adlandırılmıştır. HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA ($> 10^7$ İÜ/ml) ve süreğen normal ALT (≤ 40 İÜ/ml) düzeyleri ile karakterizedir. Bu fazda karaciğer hasarı yoktur veya minimaldir.

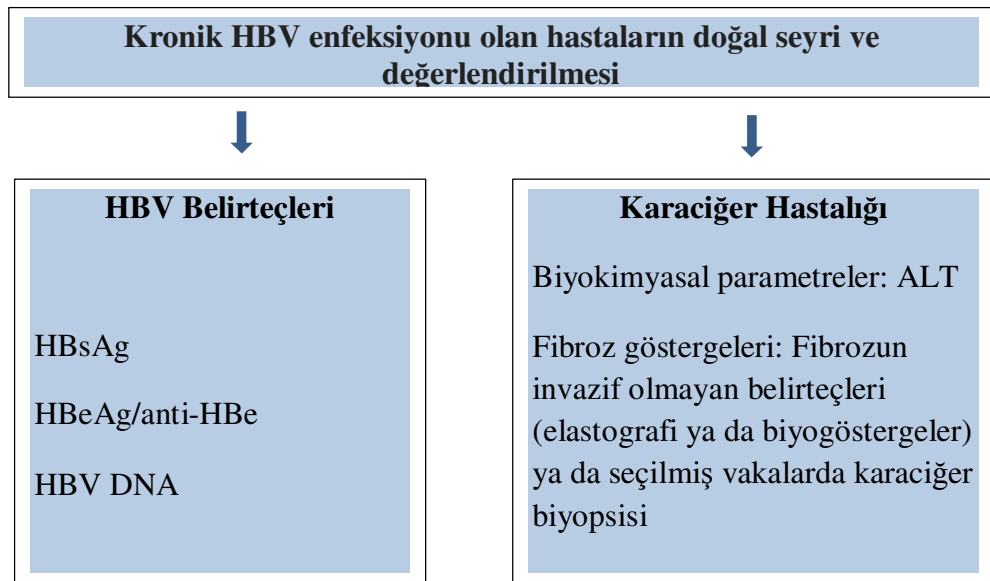
Faz 2: HBeAg pozitif KHB dönemidir. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA (10^4 - 10^7 İÜ/ml) ve artmış ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğer hasarı orta düzeyde veya ağırdır. Eskiden “immün reaktif HBeAg pozitifliği” olarak bilinen dönemdir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonudur. Daha önce “inaktif taşıyıcılık” olarak adlandırılmıştır. Anti-HBe pozitifliği, saptanamayan veya düşük (<2.000 İÜ/ml) HBV DNA ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğer hasarı yoktur.

Faz 4: HBeAg negatif KHB dönemidir. Genellikle saptanabilir anti-HBe ile birlikte HBeAg negatifliği, HBV DNA >2.000 İÜ/ml (çoğunlukla HBeAg pozitif hastalardakine göre daha düşük), dalgalı veya sürekli yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğer hasarı orta düzeyde veya ağırdır.

Faz 5: HBsAg negatif fazdır. Anti-HBs olsun olmasın HBsAg negatifliği ve anti HBc pozitifliği ile karakterizedir. ALT düzeyleri normaldir ve genellikle serumda HBV DNA saptanamaz. “Covalently closed circular” (“ccc”) DNA karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Bu faz aynı zamanda “occult” HBV enfeksiyonu olarak da bilinir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastanın ilk değerlendirmesi eksiksiz bir öykü, fizik muayene, karaciğer hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin değerlendirilmesi ve HBV enfeksiyonu belirteçlerini içermelidir. HBV enfeksiyonunun değişik dönemlerine ait serolojik ve virolojik sonuçlar Şekil 1 ve Tablo 1’de gösterilmiştir (26). HBV enfeksiyonunun değişik dönemlerine ait serolojik ve virolojik sonuçlar Tablo’2 de gösterilmiştir (16).



Şekil 1. Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların değerlendirilmesi (26)

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları (26)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ İÜ /ml	10^4 - 10^7 İÜ/ml	<2.000 İÜ /ml	>2.000 İÜ/ml
ALT	Normal	Artmış	Normal	Artmış
Karaciğer Hastalığı	Yok/az	Orta/şiddetli	Yok	Orta/şiddetli
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

Tablo 2. HBV enfeksiyonunun değişik dönemlerine ait serolojik ve virolojik sonuçlar (16)

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (İÜ/ml)
AVH	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif /Pozitif
AVH-pencere dönemi	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif /Pozitif
Geçirilmiş enfeksiyon ve bağışıklık	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	<2.000
HBeAg pozitif KHB	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	>2.000
HBeAg negatif KHB	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif /Pozitif	Negatif	>2.000
İzole anti-HBc pozitifliği	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
							Pozitif ("occult" hepatit)
Aşı bağışıklığı	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif

2.5. Kronik Hepatit B Tedavisi

- HBV DNA >2.000 İÜ/ml, ALT > normal üst sınır (NÜS) ve/veya en az orta derece karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu ile tanımlanan HBeAg pozitif veya negatif KHB olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- HBV DNA >20.000 İÜ/ml ve ALT > 2 x NÜS olan hastalara fibroz derecesine bakılmaksızın (biyopsisiz) tedaviye başlanmalıdır.
- HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlar, normal ALT ve yüksek HBV DNA seviyesi olan hastalar, karaciğerdeki histolojik lezyon şiddeti önemsenmeksizin 30 yaş üstünde ise tedavi edilebilir.
- HBeAg pozitif/negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HSK aile hikayesi olanlar, tedavi endikasyon kriterlerini karşılamasalar bile tedavi edilebilir.
- Kompanse veya dekompanse sirozlu hastalar, ALT ve HBV DNA düzeyi dikkate alınmadan tedavi edilmelidir.
- Yüksek viremiye sahip gebe kadınlarda virusun anneden çocuga bulaşmasının önlenmesi için, immünoşüpresyon veya kemoterapi gerektiren hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için tedavi verilebilir (26).

2.6. Antiviral Ajanlar

Günümüzde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için iki grup ilaç kullanılmaktadır.

- İmmünomodülatör ilaçlar: Standart interferonlar (İFN) ve pegileinterferonlar (PegİFN)
- Viral polimeraz inhibitörleri: Nükleozid ve nükleotid analogları

2.6.1. İnterferonlar

İFN viruslar, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç İFN tanımlanmıştır: İFN α , β , γ . Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1991 yılında KHB tedavisinde onaylanan ilk ilaç İFN α 'dır. Hem direkt antiviral hem de immünomodülatör etki gösterir. İFN'ler aynı zamanda sitokin üretimini uyararak viral replikasyonu baskırlar ve makrofaj gibi hücrelerin aktivitesini artırarak enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Olgunun durumuna göre değişmekle birlikte, en çok tercih edilen klasik İFN tedavisi, 4-6 ay süreyle 4,5-5 MÜ/gün veya 9-10 MÜ haftada üç kez

yapılan uygulamadır (27). İFN molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha az olan PegİFN elde edilmiştir. FDA onayını 2005 yılında almıştır. PegİFN α -2a haftada bir kez 135 veya 180 mikrogram, PegİFN α -2b ise haftada bir 1,5 mikrogram/kg dozunda 48 hafta süreyle uygulanır (27). İFN α tedavisine yanıt %30-40 kadardır (28). İFN α tedavisinin tedavi süresinin belirli olması, ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajlarının yanı sıra yan etki profili ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajlarıdır.

2.6.2. Nükleot(z)id Analogları

HBV'nin replikasyonunu durdurarak etkileri gösterirler. HBV DNA'nın sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedirler. Bu ilaçlar viral "reverse" transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. Polimeraz inhibitörü olarak etki gösterebilmeleri için fosforile edilerek aktive olmaları gereklidir. Bu ilaçlar önce hücresel kinazlarla nükleozid monofosfatlara, daha sonra da yine hücresel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına dönüşmektedir. Günümüzde nükleozid analogu olarak LAM, TBV ve ETV, nükleotid analogu olarak da ADF, TDF ve tenofovir alafenamid (TAF) HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır (29).

LAM: LAM, 1998 yılında KHB tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleozid analogudur. İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyon durmaktadır (30). HBV replikasyonunu çok etkin biçimde bloke etmektedir, ancak hücre içinde replike olmayan ve viral mRNA sentezini yürüten "ccc" DNA'ya etkisi yoktur (31). KHB tedavisinde LAM 100 mg/gün oral olarak kullanılır. Renal yolla değişmeden atılır. Bu nedenle glomerül filtrasyon hızı (GFR) \leq 50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekir. LAM kullanımını sınırlandıran en önemli sorun, tedavide kullanıldığı sürenin uzamasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişmesidir. HBV polimeraz geninin C bölgesindeki tirozin, metiyonin, aspartat, aspartat (YMDD) motifi içinde bulunan 204. aminoasit olan metiyoninin, sırasıyla valin, izolösin ve serin ile yer değiştirmesiyle YVDD, YIDD, YSDD mutasyon paternlerinin ortaya çıkması en önemli sorundur (32). YMDD aminoasit motifi, HBV ve HIV polimerazlarının her ikisinde de görülmekte olup, bu motif LAM, emtrisitabin ve

TBV'ye karşı dirence neden olmakta ve aynı zamanda ETV ile tedavi için de direnç riski taşımaktadır (33,34). LAM'ın önemli bir yan etkisi yoktur. Nadiren fatal olabilen steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebelik, obezite ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir. Gebelik risk kategorisi C'dir, plasentadan bebeğe ve anne sütüne geçer (35).

TBV: TBV, nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası aktif formu, HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde KHB hastalarının tedavisinde 2006 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda, TBV'nin LAM'a oranla HBV replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç TBV için de bir sorun olup, LAM'a oranla daha düşük oranlarda ortaya çıkmaktadır (30). TBV direnci ya tek başına M204I ya da L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç LAM'ı da etkilediğinden TBV direnci gelişen hastalarda tedavide LAM'a geçilmez (36). Günlük dozu 600 mg'dır ve GFR <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. İyi tolere edilir ve yan etki profili LAM'a benzerdir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, farenjit, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. Serum kreatinin kinaz yüksekliğine sebep olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir (30).

ADV: Asiklik nükleosit fosfonatın oral biyoyararlanımı yüksek bir üyesidir. Eylül 2002 tarihinden itibaren KHB tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif formu, hem "reverse" transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. İn-vitro ve klinik çalışmalarda hem vahşi tip virusu hem de LAM dirençli kökenleri inhibe ettiği gösterilmiştir (30). LAM'dan farklı bir direnç profiline sahiptir. HBV polimeraz geninin B ve D domainlerinde nokta mutasyonlar (A181V, N236T) meydana gelerek direnç geliştiği gösterilmiştir. N236T mutasyonu gelişen hastalarda LAM duyarlılığı, dolayısıyla TBV ve ETV duyarlılığı devam etmektedir (36). Günlük dozu 10 mg/gün'dür. Gebelik risk kategorisi C'dir. Potansiyel nefrotoksik etkisi ve böbrek yetmezliğinde doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır. TDF'nin HBeAg negatif ve pozitif hastalarda, etkinlik açısından ADV'den üstün olması nedeniyle son yıllarda yayınlanan tedavi rehberlerinde ADV yerini TDF' ye bırakmıştır (30).

ETV: Türkiye'de 2007 yılında ruhsat alarak KHB tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Aktif formu ETV trifosfattır. HBV replikasyonunu diğer nükleozid ya da

nükleotid analoglarından farklı olarak üç ayrı basamakta inhibe ettiği için HBV DNA'da yüksek baskılanma oranları sağlar (30). ETV direncinin gelişmesi için LAM direnç mutasyonlarının yanında HBV polimerazda ek mutasyonların da olması gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda beş yıldan uzun süreli ETV kullanan hastalarda düşük direnç oranları görülmüştür (<%1). Bu ETV'nin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısından da kaynaklanmaktadır (30). Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış hastalarda 0,5 mg/gün, LAM dirençli hastalarda 1 mg/gün'dür. Gıdalar emilimini geciktirir. Bu nedenle yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Atılımı renal yol ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) GFR ≤ 50 ml/dk olduğunda böbrek doz ayarı yapılmalıdır. Yan etkiler açısından, klinik çalışmalarda LAM ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir. İyi tolere edilir, ancak baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilir. Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir (35).

TDF: FDA onayını 2008'de alan TDF, ADV gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Retrovirusler ve hepadnaviruslara seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile koenfekte hastalarda da etkilidir. TDF disoproksil fumarat oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan TDF'ye, sonrasında T hücrelerinde fosforilasyon reaksiyonu ile metaboliti TDF difosfata dönüşür. HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder ve DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahiptir (30). TDF'ye karşı naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir (36). TDF'nin dozu HBV enfeksiyonunda 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg TDF disoproksil'e eşdeğerdir. TDF genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Atılımı renal yol ile olduğundan (%70-80'i değiştirilmeden atılır.) GFR ≤50 ml/dk olduğunda böbrek doz ayarı yapılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir. "Fanconi" sendromu, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma gibi yan etkiler bulunmaktadır. Gebelikte kullanımında risk kategorisi B'dir (35).

TAF: TAF, TDF difosfatın antiviral etkinliğini ve klinik güvenliğini geliştirmek için geliştirilen TDF'nin ön ilacıdır. Selektif nükleozid "revers" transkriptaz inhibitörüdür. Özellikle HIV tedavisinde kombine ilaç olarak kullanılmaktadır (37). Tek başına KHB tedavisinde kullanılan FDA onayı alan formu da mevcuttur. TAF'ın günlük dozu 25 mg'dır ve eliminasyonunun %1'i idrar ile olur ve böbrek rahatsızlıklarında doz ayarlanması gerekmez. Tok olarak alınması önerilir, hafif yağlı diyetle plazma konsantrasyonu %65 oranında artar. Plazma proteinlerine bağlanması %80 oranındadır ve TDF'ye göre çok yüksektir (29). TDF'ye göre sistemik dolaşımında daha az oranında bulunur (%90 oranında daha az). Bu nedenle TAF böbrek ve kemik toksisitesi açısından daha güvenilirdir. Bir yıllık tedavi süresince antiviral etkinliğinin TDF'den daha az olmadığı ve ALT seviyesini düşürmede TDF'den daha etkili olduğu bildirilmiştir. İki yıllık tedavilerde direnç geliştiği bildirilmemiştir. Genellikle iyi tolere edilir. Yan etkiler arasında diyare, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, bulantı ve cilt döküntüleri bulunmaktadır. Henüz yeterli bilgi bulunmadığından TAF gebelerde kullanılmamalıdır (29,37).

2.7. Naif KHB'de Tedavi Önerileri

Karaciğer hastalığının ağırlığına bakılmaksızın tercih edilen tedavi yöntemi yüksek genetik bariyeri olan, güçlü bir nükleot(z)id analogunun uzun süreli uygulanmasıdır. Tercih edilen rejimler ETV, TDF ve TAF monoterapileridir. LAM, ADV ve TBV KHB tedavisinde önerilmemektedir. Hafif-orta dereceli HBeAg pozitif veya negatif KHB hastalarında PegİFN α tedavisi uygulanabilir. PegİFN α tedavisinin standart tedavi süresi 48 haftadır. Bazı HBeAg negatif KHB hastalarında PegİFN α tedavi süresinin uzatılmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir (26).

2.7.1. Nükleot(z)id Analogunun Kesilme Kriterleri

Nükleot(z)id analoglarının kesilmesi şu durumlarda düşünülebilir.

- HBsAg kaybı,
- "Non" sirotik HBeAg pozitif KHB'de HBeAg serokonversiyonu gerçekleşince veya HBV DNA 12 aylık tedaviden sonra saptanamazsa,
- "Non" sirotik HBeAg negatif KHB'de, uzun dönem virolojik baskılanma (3 yıl) sağlanırsa ve yakın takip garanti edilerek kesilebilir (26).

2.7.2. PegİFN α Yanıtının Değerlendirilmesi ve Kesilme Kriterleri

HBeAg pozitif KHB hastalarında, 12 haftalık PegİFN α tedavisinde genotip B ve C için HBsAg seviyeleri >20.000 İÜ/ml ise veya genotip A ve D için HBsAg seviyelerinde hiç düşüş yoksa daha sonraki zamanda HBeAg serokonversiyonu olasılığı düşüktür ve PegİFN α tedavisi kesilebilir. HBeAg pozitif genotip A ve D'li KHB'li hastalarda, 24 haftalık PegİFN α tedavisi ile HBsAg düzeyleri >20.000 İÜ/ml ise, HBeAg serokonversiyonu olasılığı çok düşüktür ve PegİFN α tedavisi kesilebilir. HBeAg negatif genotip D'li KHB'li hastalarda 12 haftalık PegİFN α tedavisi ile HBsAg düzeylerinde hiçbir azalma yoksa ve serum HBV DNA seviyelerinde <2 log₁₀ kopya/ml'den daha az düşüş varsa tedaviye yanıtızlık düşünölüp, PegİFN α tedavisi kesilebilir (26).

2.7.3. KHB İçin Kombinasyon Tedavisi

Direnç bariyeri yüksek olan iki nükleot(z)id analogunun (ETV, TDF, TAF) ile kombinasyon tedavisi önerilmez. Uzun süreli ETV ya da TDF / TAF tedavisi ile HBV replikasyonu tam baskılanmamış, tedaviye uyumlu hastalarda diğer ilaca geçilebilir veya her iki ilacın kombinasyonu düşünölülebilir (26).

2.8. HBV Reaktivasyonu

HBV reaktivasyonu spontan olarak, HBV tedavisinin kesilmesi veya direnç gelişmesi ve immünosüpresyon (ilaçlar, gebelik, HIV enfeksiyonu) durumunda oluşabilir (6,35). HBV ile daha önce temas eden hastaların bir kısmı farklı hastalıkların tedavisinde (kanserler, otoimmün hastalıklar, kronik romatizmal hastalıklar) veya nakil sonrası rejeksiyondan kaçınmak için immünosüpresif tedaviye gereksinim duymaktadır. Bu tür ajanlar ile tedavi HBV reaktivasyon riskini artırır. Bu durum özellikle daha önceden saptanamayan KHB enfeksiyonu olan hastalarda gözlenebilir ama enfeksiyonun düzeldiği veya "occult" HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda da reaktivasyon oluşabilir (38-40). HBV reaktivasyonunun birçok immünosüpresif durumda ortaya çıktığı bildirilmiştir. İmmünosüpresyona bağlı HBV reaktivasyonu, etkin HBV aşılarına ve risk altındaki hastaları belirleyecek ucuz testlere, güvenli ve etkin antiviral tedavilere rağmen şiddetli hepatite, karaciğer yetmezliğine hatta ölüme neden olmaya devam etmektedir (6).

2.9. HBV Reaktivasyonunun Tanısı

HBV reaktivasyonunun etkilerinin değerlendirilmesindeki temel güçlüklerden biri literatürde bulunan farklı tanısal kriterlerdir (41). HBV reaktivasyonu ve sonuçlarına ilişkin raporlar az olmamakla birlikte, kullanılan farklı tanımlar nedeniyle verilerin karşıtlıklarını göstermek genellikle güçtür. Bazı çalışmalar HBV DNA düzeyindeki artışları değerlendirirken, bazı çalışmalar HBsAg'nin yeniden ortaya çıkışını ve bazı çalışmalar da farklı derecelendirme sistemleri kullanarak hepatit sendromu ataklarını araştırmıştır (42-44). Uluslararası rehberlerde bile bir fikir birliğine varılamamıştır. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Derneği (APASL) HBV reaktivasyonu için tanısal kriter olarak HBsAg ters serokonversiyonunu (HBsAg'nin yeniden ortaya çıkışı) ve HBV DNA düzeylerinin artışını kullanırken, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) inaktif HBsAg taşıyıcısı olan veya düzelmiş hepatiti bulunanlarda aktif nekroenflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışını kriter olarak almıştır (3,10,35). HBV reaktivasyonu 1991 yılında Lok ve arkadaşları (45) tarafından HBV DNA düzeylerinde >10 kat artış veya serumda HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması ile karaciğer hasarının belirginleşmesi olarak tanımlanmıştır. Terminolojinin standardizasyonu amacıyla 2013 yılında yapılan AASLD toplantısında, HBV reaktivasyonu daha öncesinde stabil düzeylerde veya negatif HBV DNA'ya sahip hastalarda HBV DNA'nın bazal düzeylerine göre ≥ 2 log artış veya ≥ 100 IU/ml düzeylerinde yeniden ortaya çıkışı olarak tanımlanmıştır (46,47). Özetle HBV reaktivasyonu aşağıda belirtildiği şekillerde olabilir:

- HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif hastalarda \rightarrow HBV DNA düzeyinin 10 kat artışı
- HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda \rightarrow HBV DNA pozitifleşmesi
- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda \rightarrow HBsAg pozitifleşmesi (ters serokonversiyon) ya da HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitif olması (47).

HBV reaktivasyonunun önlenmesinin anahtarı immünosüpresif tedavi başlamadan önce HBV enfeksiyonu bulunan veya HBV ile karşılaşmış hastaların belirlenmesidir. Çoğu hekim immünosüpresif tedavi planlanan hastaları HBV risk faktörleri açısından sistematik olarak tarayacak zamana sahip değildir ve birçok hasta risk altında

olduklarının farkında olmayabilir veya risk davranışları sergilediklerini kabul etmeyebilir. HBV enfeksiyonu için risk faktörleri (orta-üst düzey HBV prevalansı olan bölgelerde doğanlar, intravenöz ilaç kullanan hastalar, birden fazla cinsel eşe sahip olanlar, cinsel yolla bulaşan hastalık bulunanlar vb.) iyi bilinmektedir ama HBV reaktivasyonu ile ilişkili faktörler daha az bilinmektedir (3,35). Risk değerlendirmesinin önemi hekimin benimsediği tarama stratejisine dayanır. Farklı rehberlere göre immünoşüpresif tedavi öncesi HBV tarama önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir (48). EASL, APASL ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), HBsAg prevalansı >%2 olan ülkelerde immünoşüpresif tedavi öncesi mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs taraması gerektiğini bildirmektedir (3,49,50). Bu yaklaşımın yararları sadece kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastaların tespit edilmesi değil, aynı zamanda daha önce virusa maruz kalan hastaların da saptanmasıdır. Bu şekilde hastaların atlanma olasılığı ortadan kalkar. Alternatif tarama stratejileri sadece HBV enfeksiyonu için yüksek riske sahip hastaların test edilmesidir. Bu öneri AASLD, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından desteklenmektedir (19,46,49). Bu hedefe yönelik yaklaşım düşük maliyeti ile öne çıkar, ancak kronik HBV taşıyıcılarını, daha önceden virusa maruz kalmış hastaları belirlemede başarısız olabilir ve belki daha da önemlisi hekimler için yürütülmesi zordur (19). ABD'de gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada HBsAg testi pozitif olan kadınların sadece %60'ının risk bazlı tarama yaklaşımı ile saptanabileceğini göstermiştir (51). Risk bazlı bu tarama modelinin zaman kısıtlılığı nedeniyle günlük pratikte kullanılıp kullanılmayacağı da bilinmemektedir.

İmmünoşüpresif tedavi veya kemoterapi alacak hasta grubunda HBV reaktivasyonundan korunmak için tedaviden önce tüm hastaları taramak en doğru yaklaşımdır (52). Tarama kapsamında HBsAg, anti-HBc, anti-HBs testleri yapılmalıdır. Eğer HBsAg veya anti-HBc pozitif ise HBV DNA bakılmalıdır.

Tablo 3. Farklı rehberlere göre immünoşüpresif tedavi öncesi HBV tarama önerileri (48)

Rehberler	İmmünoşüpresyon öncesi hepatit B tarama testleri			
	HBsAg	Anti-HBc	HBV DNA	Anti-HBs
CDC	Evet	Evet	Hayır	Evet
AASLD	Yüksek risklilerde	Yüksek risklilerde	Hayır	Hayır
EASL	Evet	Evet	Hayır	Hayır
APASL	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
ASCO	Yüksek risklilerde	Yüksek risklilerde	Hayır	Evet

2.10. HBV Reaktivasyonunun Patofizyolojisi

Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde serum HBV DNA düzeyleri, HBV replikasyonu ve immün kontrol arasındaki dengeye bağılı olarak saptanamaz düzeylerden (<10 İÜ/ml), çok yüksek seviyelere ($>1.000.000.000$ İÜ/ml ($>9 \log_{10}$) kadar değışebilir (53). HBV enfeksiyonunun serolojik iyileşme gösterdiği hastaların (HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ve anti-HBc pozitif) büyük kısmında serumda saptanamaz düzeylerde HBV DNA vardır ama HBV karaciğerde bulunmaya devam eder ("ccc" DNA hepatositlerin çekirdeğinde bulunur) ve replikasyonu immün sistem tarafından kontrol edilir (54-56). İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda "ccc" DNA, HBV reaktivasyonu için bir şablon görevi görebilir.

HBV enfeksiyonunun immün kontrolünde büyük oranda HBV-spesifik STL'ler aracılık eder, ama B hücreler de antijen sunumu ve viral klirenste rol oynayabilir (56,57). HBV reaktivasyon riski immünoşüpresyon derece ve süresine bağılıdır (41,44). İmmünoşüpresyon sırasında HBV replikasyonunun yeniden aktivasyonu spesifik T hücre kontrolünün sonlanması ile doğrudan meydana gelebilir, ancak aynı zamanda HBV genomunda glukokortikoid yanıtı elemanın HBV gen ekspresyonunda "up" regülasyona yol açacak şekilde uyarılması ile daha basit bir yoldan da oluşabilir. Bazı çalışmalarda tümör nekroz faktör (TNF)'ün HBV klirensini teşvik ettiği ve HBV

transkripsiyonunu azalttığı, dolayısıyla TNF inhibisyonunun da HBV replikasyonunun güçlenmesi üzerinde doğrudan etkili olabileceği gösterilmiştir (58).

2.11. HBV Reaktivasyonunun Fazları

HBV enfeksiyonunda hepatoselüler enflamasyonun ve hasarın doğrudan konak immün yanıtının yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). İyatrojenik veya doğal immünoşüpresyon durumunda immün kontrolün kaybı hepatositlerin içinde HBV replikasyonunun reaktivasyonu ile sonuçlanır. İmmün sistemin yeniden oluşturulması ile birlikte, enfekte hepatositler virüsü temizleme çabasında yeniden immün gözetimin hedefi haline gelir ve hasar görür (35,60).

Reaktivasyon tipik olarak immünoşüpresyon veya kemoterapinin başlamasından sonra viral replikasyonda ortaya çıkan ani artışla başlar. HBV reaktivasyonu üç faza ayrılabilir (Şekil 2) (48).

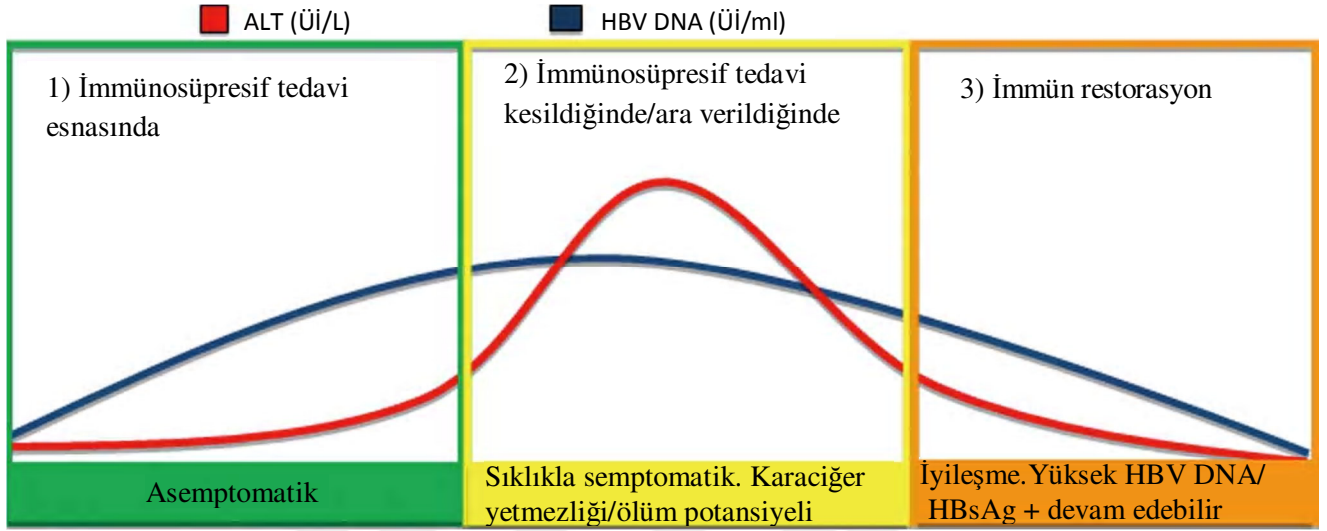
Faz 1- Viral replikasyon artışı: İmmünoşüpresyondan hemen sonraki fazdır. HBV reaktivasyonu, HBsAg pozitif kişilerin serumunda HBV DNA düzeylerinin artışı veya daha öncesinde HBsAg negatif olan veya saptanamaz düzeylerde serum HBV DNA bulunan kişilerde sırasıyla HBsAg veya HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkışı ile kendini gösterir. HBeAg ve anti-HBc IgM serumda yeniden ortaya çıkabilir. Genellikle hepatit semptomu yoktur ve ALT düzeyi yükselmemiştir (60,61).

Faz 2- Hepatik hasar dönemi: İmmünoşüpresyon kesilince veya azaltılınca konak immün yanıtının yeniden oluşumu ile başlar. ALT düzeyi artar (normal üst limitin üç katı veya üstü), HBV DNA düşmeye başlar. Bu durum aynı zamanda şiddetli hepatoselüler hasarla birlikte olabilir. Akut karaciğer yetmezliği ve sonunda ölüm gerçekleşebilir (60,61).

Faz 3- İyileşme dönemi: İmmün sistem gücünün (kendiliğinden veya immünoşüpresif tedavinin durdurulmasının sonucu olarak) yeniden kazanılmasına veya antiviral ilaçların uygulanmasına bağlı olarak karaciğer hasarı düzelir ve tam iyileşme ile sonuçlanabilir (HBsAg negatif hale gelir ve HBsAg'ye karşı antikor gelişir) (60,61).

Reaktivasyon bulunan tüm hastalarda üç fazın tamamı olmayabilir. Bazı hastalarda HBV DNA yeniden ortaya çıkar ve yüksek düzeylere ulaşır ama immünitede yeniden oluşum ve karaciğer hasarı yoktur. Bu durum solid organ veya kemik iliği alıcıları gibi

immünoşüpresyonda kalmaya devam eden hastalarda sıktır. Bazı durumlarda da hepatit fazı devam eder ve değişen şiddetlerde kronik hepatit gelişir (62-64).



Şekil 2. Reaktivasyon fazları (48)

HBV reaktivasyonu, immünoşüpresif ajanın veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Bu kesilme oranı kemoterapiye bağlı reaktivasyonlu hastalarda %71 iken, reaktivasyon olmayan hastalarda %33 bulunmuştur (65). Tedavinin erken kesilmesi, primer hastalıktan dolayı morbidite ve mortalite artışıyla sonuçlanır. Aynı zamanda ilaçların kesilmesi nedeniyle gelişen immün aktivasyona bağlı olarak hastalarda değişik derecelerde hepatit ortaya çıkabilir (65).

HBV reaktivasyon şiddeti aşağıda belirtilen şekillerde olabilir.

- 1- ALT seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmayabilir (sessiz tip).
- 2- Sarılık gelişmeksizin ALT seviyelerinde artış ortaya çıkabilir (hafif tip)
- 3- ALT artışı ile birlikte sarılık ortaya çıkabilir (orta derecede şiddetli tip)
- 4- Sarılık ile birlikte karaciğer yetmezliği bulguları görülebilir (şiddetli tip)
- 5- Fatal seyirli tip

2.12. HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri

İmmünoşüpresif tedavi alan kronik HBV enfeksiyonlu tüm hastalarda HBV reaktivasyonu gelişmeyebilir. Neden bazılarında gelişirken diğerlerinde gelişmediği ve bazı hastalarda kendi kendini sınırlayan hastalık varken diğerlerinin karaciğer yetmezliğine ilerlediği ve öldüğü tam olarak anlaşılmamıştır. Yapılan çalışmalardan

elde edilen bilgiler konak faktörlerinin, altta yatan hastalığın, uygulanan immünoşüpresif tedavi tipinin ve bazal HBV durumunun risk ve sonuçlara katkı yaptığını düşündürmektedir (Tablo 4) (47).

Tablo 4. HBV reaktivasyonu için risk faktörleri (48)

Hasta	Viral faktörler	İmmünoşüpresif ilaçlar
Erkek hasta	Yüksek HBV DNA yükü	İmmünoşüpresyonun süresi ve yoğunluğu
Genç	HBsAg pozitifliği	Ritüksimab kullanımı
İmmünoşüpresyondan önce ALT yükselmesi	HBeAg pozitifliği	Yüksek doz steroid kullanımı
Altta yatan hastalık	“Precore / Core promoter” mutant	Antrasikin türevlerinin kullanımı
	Düşük anti-HBs titresi (“occult” ya da geçirilmiş)	Kök hücre nakli

2.12.1. Konak Faktörleri

Erkek cinsiyetle beraber genç yaş, immünoşüpresif tedavi öncesi yüksek ALT düzeyi ve altta yatan hastalıktır (66,67). Çeşitli kanser tipilerine sahip 78 HBsAg pozitif hasta ile yapılan bir çalışmada erkek hastaların %29’unda reaktivasyon gözlenirken kadın hastalarda bu oran %10 bulunmuştur (39).

2.12.2. Viral Faktörler

İmmünoşüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyon riski hastanın HBV serolojisi ve virolojik belirteçleri ile yakından ilişkilidir. Risk faktörleri arasında en kuvvetli olanı yüksek HBV DNA (>2.000 İÜ/ml) düzeyidir (66,68). HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitif hastalardan HBV DNA düzeyi tespit edilebilir veya yüksek düzeyde olanların reaktivasyon riski, HBV DNA’sı negatif veya düşük düzeyde olanlara göre daha fazladır. HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski, izole anti-HBc IgG pozitif hastalara göre sekiz kat daha yüksektir (45). HBeAg pozitif hastalarda risk negatif hastalardan daha fazladır (67). HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda immünoşüpresif tedavinin başlangıcında saptanamayacak düzeyde anti-HBs bulunan hastalar veya immünoşüpresif tedavi sırasında anti-HBs kaybı olan hastalarda HBV

reaktivasyon riski yüksektir (69). Genotip B ve genotip C'nin reaktivasyon oranı genotip A'ya göre daha yüksektir (65). Ayrıca HBsAg mutasyonu olanlarda olmayanlara oranla HBV reaktivasyon riski daha fazladır (Tablo 5) (70).

Tablo 5. Serolojik Duruma Göre Reaktivasyon Riskleri (69)

Risk durumu	Seroloji
Yüksek	HBsAg pozitif, HBeAg pozitif/negatif, HBV DNA>2000 İÜ/ml
Orta	HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs negatif
Düşük	HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs pozitif

2.12.3. Altta Yatan Hastalık

Kanserler, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar HBV reaktivasyonu insidansında belirleyici rol oynar (52). Lenfoma HBV reaktivasyon raporlarındaki en yaygın hastalıktır (67). HBsAg pozitif, lenfomalı hastalar ile birlikte kök hücre veya kemik iliği nakli yapılacak diğer hematolojik kanseri olan hastalar da yüksek HBV reaktivasyon riskine sahiptirler (71). Altta yatan hastalık tipine göre reaktivasyon oranları Tablo 6'da gösterilmiştir (52). Altta yatan hastalık için uygulanan tedavi HBV reaktivasyon zamanını da etkileyebilir. Lenfomalı hastalarda reaktivasyon tipik olarak iki veya üçüncü kemoterapi kürü sonrasında gelişir ve risk genellikle kemoterapinin başlaması ile bitirilmesinden sonraki 4-6 ay arası dönemi kapsar ama rituksimab uygulanmışsa tedavinin tamamlanmasından sonra 12 aylık sürede gelişebilir (72,73). HBV reaktivasyonu yıllarca veya yaşam boyu immünosüpresif tedaviye gereksinim duyabilen romatoid artrit veya enflamatuvar barsak hastalarında, solid organ alıcılarında herhangi bir zamanda oluşabilir. Kök hücre nakli yapılan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda alıcının HBV'ye karşı immün yanıtının yeniden oluşmasındaki uzun süreli gecikme nedeniyle HBV reaktivasyonunun nakilden yıllar sonra oluştuğu gösterilmiştir (47). Meme kanseri HBV reaktivasyonu ile en sık birliktelik gösteren solid tümördür ve hem geriye hem de ileriye dönük çalışmalar meme kanserli HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyon oranının %25-40 olduğunu göstermektedir (66,74). Meme kanserli hastalardaki bu yüksek görülme sıklığı

antrasiklinler ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımına atfedilmektedir ve her iki ilacın da HBV DNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (57,75,76).

Tablo 6. İmmünoşüpresif hastalıklara göre profilaksi almayan hastalarda HBV reaktivasyon insidansı (52)

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*
Multipl miyelom	VY*	6.8-8
Kemik iliği/hematopoetik 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-arteriyel kemoembolizasyon)	21-30	9.3
Romatoid artrit	12.3	3-5
Psöriyazis/psöriyatik 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

2.13. Uygulanan İmmünoşüpresif Tedavi Tipine Göre HBV Reaktivasyon Riski

İmmünoşüpresif ilaç sınıflarına göre HBV reaktivasyon riski değişmektedir. Hastaların yüksek risk grubu > %10, orta risk grubu %1-10 ve düşük risk grubu < %1 olarak sınıflanması için risk faktörlerinin kombinasyonu önerilmiştir. Tablo 7 ve 8’de farklı yazarların, serolojik faktörler ve immünoşüpresif tedavilere göre HBV reaktivasyon risk oranları özetlenmiştir (47,77).

B hücrelerini tüketen ilaçlar, antrasiklin türevleri ve yüksek doz kortikosteroid kullanıldığında reaktivasyon riski %10’un üzerindedir. TNF- α , sitokin, integrin ve tirozin kinaz inhibitörleri ve orta doz kortikosteroid kullanımı ile reaktivasyon riski hastanın HBV serolojisine göre %1-10 arasındadır. Düşük doz veya intraartiküler kortikosteroid ve geleneksel immünoşüpresif ilaçların (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat) kullanımında ise reaktivasyon riski %1’in altındadır (52,78).

Tablo 7. HBV serolojisi ve immünoşüpresif tedaviye göre risk sınıflaması (47)

	HBsAg pozitif hastalar	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar	Antiviral Tedavi
Yüksek Risk	Kemoterapi	Hematolojik kanserler için kemoterapi alanlar	Profilaksi
	Anti-CD20 ve/veya anti-CD52 ajan kullananlar		
	Transplantasyon açısından immünoşüpresif tedavi alanlar	Anti- CD20 ve/veya Anti-CD52 ajan kullananlar	
	Diğer immünoşüpresiflerle beraber steroid kombinasyonu		
Orta Risk	TNF- α blokörleri	Solid tümörler için kemoterapi alanlar [‡]	Profilaksi ya da pre-emptif tedavi
	Düşük doz steroid kullananlar [‡]	Transplantasyon açısından immünoşüpresif tedavi alanlar (kök hücre, solid organ) [‡]	
	Steroidsiz diğer immünoşüpresif tedavi [‡]	Diğer immünoşüpresiflerle beraber steroid kombinasyonu [‡]	
Düşük risk	Birkaç gün steroid kullananlar [‡]	TNF- α blokörleri	Profilaksi önerilmiyor
		Sadece düşük doz steroid ile idame tedavi alanlar [‡]	
		Steroidsiz diğer immünoşüpresif tedavi [‡]	

[‡] Saptanabilir HBV DNA’sı bulunan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastaların HBV reaktivasyon riski HBsAg pozitif hastalar gibi kabul edilir.

[‡] HBV reaktivasyonu bu tür vakalarda rapor edilmesine rağmen risk sınıflaması yapabilmek için yeterli veri yoktur.

Tablo 8. Çeşitli hastalıklarda kullanılan immünoşüpresif ajanlar ve HBV reaktivasyon risk tahminleri (77)

Risk grubu	İmmünoşüpresif ajanlar	Hastalıklar
Yüksek risk grubu > %10	Rituksimab ve ofatumumab gibi B hücre baskılanması yapan ilaçlar <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %30-60 (A) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: >%10 (A) 	Lenfoma/lösemi, romatoid artrit, idiyopatik trombositopenik purpura, kryoglobulinemi
	Antrasiklin türevleri (Dokсорubisin ve epirubisin gibi) <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %15-30 (A) 	Meme, over, endometriyum, akciğer kanseri, lenfoma, lösemiler, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: >%10 (B) (orta/yüksek doz*) 	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
Orta risk grubu %1-10	TNF-α inhibitörleri: Etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) 	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, ankilozan spondilit
	Diğer sitokin ve integrin inhibitörleri: Abatasept, ustekiniimab, natalizumab, vedolizumab <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) 	Psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalıkları
	Tirozin kinaz inhibitörleri: İmatinib, nilotinib <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) 	Kronik miyelositer lösemi, gastrointestinal stromal tümörler
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (düşük doz*) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (orta/yüksek doz*) 	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
	Antrasiklin türevleri (Dokсорubisin ve epirubisin gibi) <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) 	Meme, over, endometriyum, akciğer kanseri, lenfoma ve lösemiler, TAKE
Düşük risk grubu < %1	Geleneksel immünoşüpresif ajanlar: Azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: < %1 (A) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: << %1 (A) 	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis, sarkoidoz, otoimmün karaciğer hastalıkları, artritler
	İntraartikular kortikosteroidler <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: << %1 (A) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: << %1 (A) 	Artritler
	Kortikosteroidler ≤ 1 hafta <ul style="list-style-type: none"> o HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: < %1 (B) o HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: << %1 (A) 	Astım, kontakt dermatitler
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <1% (B) (düşük doz*)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar

Kanıt düzeyi: A: Yüksek kanıt düzeyi, B: Orta kanıt düzeyi, C: Düşük kanıt düzeyi veya kanıt yok

* Glukokortikoidler (prednizon ya da eşdeğerleri): Düşük doz <10 mg, orta doz 10-20 mg, yüksek doz >20 mg

2.13.1. Antimetabolitler

Monoterapi olarak kullanıldığında düşük doz azatiyopirin veya metotreksat ile immünosüpresyon sırasında HBV reaktivasyonu sık değildir (61,79). Azatiyopirin tek başına kullanımının HBV reaktivasyonuna neden olduğunu bildiren çalışma bulunmamaktadır (77). Benzer şekilde, metotreksatla indüklenen HBV reaktivasyonu için çeşitli raporların varlığına karşın, bunların çoğu metotreksatın diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımını kapsar (80). Elli yıldan uzun süredir klinik kullanımda olan bu ilacın HBV reaktivasyonuna tek başına yol açtığını gösteren az sayıda olgu sunumu vardır. Bu bulgulara dayanarak antimetabolitler HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli ilaçlar olarak değerlendirilmektedir (77,81).

2.13.2. TNF İnhibitörleri

TNF- α çeşitli enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynayan pro-enflamatuvar ve immüno-regülatör sitokindir. TNF- α sinyalinin inhibisyonu HBV replikasyon ve reaktivasyonunda artışa yol açabilir (2,82). TNF- α inhibitörleri romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları ve psöriazis tedavisinde kullanılırlar. Bu bağlamda çeşitli ajanlar (örneğin infliksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab ve etanersept) HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (80). Farklı anti-TNF- α ajanlarla (çoğunlukla etanersept) tedavi edilen romatizmal hastalığa sahip 468 izole anti-HBc hastasında HBV reaktivasyonu riskinin incelendiği meta-analizde, olguların %1,7'sinde HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (83). HBsAg pozitif hastalarda çok daha yüksek oranlar (%12,3) bulunmuştur. TNF- α inhibitörlerinden infliksimab ve adalimumab ile etanerseptte göre daha fazla reaktivasyon bildirilmektedir. Anti-TNF- α ilaçları tek başlarına kullanıldığında HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu riski %1 ile %10 arasında ve HBsAg negatif anti-HBc pozitif hastalarda ise %1 olup, anti-TNF- α ilaçları orta HBV reaktivasyonu riskli ilaçlar olarak değerlendirilmektedir (77).

2.13.3. HSK İçin Transarteriyel Kemoembolizasyon

TAKE orta evre HSK bulunan hastalarda destekleyici tedaviye kıyasla sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir ve karaciğer nakli öncesi HSK evresinin düşürülmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (84,85). Bu girişim kemoteröpatik ajanların doğrudan hepatik arterin bir dalına verilmesine bağlı olarak çok az sistemik etkiye sahip olsa da, arteriyovenöz şantlar ve peritümöral mikro-dolaşım varsa sistemik semptomlara neden olabilir. Bu durum konak immün sisteminin bozulmasına yol açar. Ek olarak

intraarteriyel kemoterapinin parçası olarak antrasiklinler (örneğin doksorubisin) sık kullanılmaktadır. Deneysel modellerde antrasiklinler HSK hücre nesillerinde HBV DNA sekresyonunu uyarmıştır. Bu mekanizma doksorubisin içeren TAKE ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek HBV reaktivasyon riskinin açıklanmasına yardımcı olabilir (77). TAKE doğrudan artmış HBV reaktivasyon oranı ile ilişkilidir (9).

2.13.4. Kortikosteroidler

Prednizon birçok kemoterapi rejiminin temel taşıdır ve enflamatuvar bağırsak hastalığında remisyonu indükleyen önemli bir ajandır (2). Kortikosteroid tedavisini diğer immünosüpresif ilaçlarla birlikte kullananlarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (80,86). Tek başına kortikosteroid alan hastalarda HBV reaktivasyonu görülme sıklığı belirsizdir, çünkü steroidler sıklıkla diğer immünosüpresif tedavilerle birlikte verilmektedir. HBV reaktivasyon riski bulunmayan veya riskin ihmal edilebilir olduğu bir doz veya süre eşiği olup olmadığı da bilinmemektedir. Bu nedenle kortikosteroid kullanımı HBV reaktivasyonu için bağımsız risk faktörüdür. Bu değişkenlere dayanarak, HBV reaktivasyonu ile ilişkili iyi bilinen tüm raporları içeren bir meta-analizde bir risk sınıflama skoru önerilmiştir. Glukokortikoidlerin dozu düşük (<10 mg), orta (10 ile 20 mg) ve yüksek (>20 mg) olarak belirlenmiştir. Dört hafta veya daha uzun süre ile 10 mg/günden daha fazla prednizon alan HBsAg pozitif hastalar yüksek risk grubuna (>%10 HBV reaktivasyon riski) ve 10 mg/günden daha az prednizon alan HBsAg pozitif hastalar ve 4 haftadan daha uzun süre 10 mg/günden daha fazla dozlarda prednizon ile tedavi edilen HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar orta risk grubuna (%1-10 HBV reaktivasyon riski) dahil edilmiştir. Son olarak bir hafta ve altında steroid alan HBsAg pozitif hastalar, dört haftadan daha kısa süre ile 10 mg/günden daha düşük dozda prednizon ile tedavi edilen HBsAg negatif/ antiHBc pozitif hastalar ve lokal steroid (intraartiküler enjeksiyon) ile tedavi edilen hastalar düşük risk grubunda dahil edilmiştir (77).

2.13.5. Sistemik Kemoterapi

HBV reaktivasyonu ile sık ilişkisi olan tedavilerden biridir. Sadece immünosüpresyon derecesi ile değil, aynı zamanda tedavi edilen kanser tipi ile ilişkilidir (41,60,87). Hematolojik hastalığı bulunan HBsAg pozitif hastalar immünosüpresyon sırasında en yüksek HBV reaktivasyon gelişme riskine sahip olan hastalar olup, farklı serilere göre reaktivasyon görülme sıklığı %40-50 veya daha yüksek bildirilmiştir (77,88). Bu

hastalarda reaktivasyon sonrası mortalite sıklığı ise %4-41 olarak rapor edilmiştir (80). Bu yüksek riskin nedenlerinden biri özellikle yüksek doz steroid ve/veya rituksimab içeren ve lenfoma tedavisinde gerekli olan yoğun kemoterapiye dayanır. Aynı zamanda bu hasta kohortlarında gözlenen yüksek HBV prevalansı da sonucu etkileyebilir (60,89). HBV reaktivasyonu solid tümörlerin (örneğin, meme, kolon ve akciğer kanseri) tedavisi için kemoterapi alan hastalarda da tanımlanmıştır (10,80,90). Solid tümör nedeniyle kemoterapi gören HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski orta düzeydedir. Reaktivasyon riski 5-florourasil bazlı tedavileri alan gastrointestinal kanserli hastalarda düşük düzeydedir (91). Solid tümörlerde HBV reaktivasyon riski uygulanan tedaviye göre fark göstermektedir (92).

2.13.6. Biyolojik Antikorlar

Monoklonal antikorlar (rituksimab) “non” Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, dirençli romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura ve kriyoglobulinemi ilişkili vaskülit dahil bir dizi tıbbi durumun tedavisinde kullanılır (93). Sitolitik monoklonal antikorlar immatür ve matür B hücrelerinin CD20 antijenini hedef alır. Rituksimab HBV reaktivasyonu için yüksek riskli bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Bir meta-analizde HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hematolojik kanseri olan hastalarda rituksimab içeren rejimlerin kullanılmasının, rituksimab içermeyen benzer rejimlere kıyasla HBV reaktivasyon olasılığında beş kat artışa yol açtığı bildirilmiştir (72). Lenfoması olan HBsAg negatif hastalarda yapılan bir çalışmada siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon ve rituksimab (R-CHOP) alan 21 hastanın beşinde HBV reaktivasyonu geliştiği ve hastalardan birinin akut karaciğer yetmezliğinden öldüğü, rituskimab olmaksızın siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (CHOP) alan hastaların hiçbirinde HBV reaktivasyonu veya akut karaciğer yetmezliği gözlenmediği bildirilmiştir (94). Standart “non” Hodgkin lenfoma tedavisi sırasında, tedavi bitiminden sonra 12 ay geçse bile %25 reaktivasyon riski söz konusudur (80,95).

FDA verilerine göre rituksimab ve ofatumumab kullanımına bağlı çok fazla HBV reaktivasyonu bildirilmiştir ve bu ilaçlar reaktivasyon için yüksek risk taşırlar. Bu nedenle 2013’de ilaçların fulminant hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabileceği uyarısı yayınlanmıştır. Uyarı HBsAg pozitifler kadar, HBV enfeksiyonu geçirmiş HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalar için de geçerlidir (80). Spesifik

tirozin kinaz inhibitörleri imatinib ve nilotinib gibi diğer biyolojik ajanlar da HBV reaktivasyonuna yol açabilir, ancak ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab ve vedolizumab gibi integrin inhibitörleri ve sitokinler gibi biyolojik ajanlarla henüz HBV reaktivasyonu bildirilmemiştir. Hepsi aynı etki mekanizmayı kullandığı için HBV reaktivasyonu açısından orta risk grubunda değerlendirilmektedirler (77).

2.13.7. Kök Hücre Nakli

Kök hücre/kemik iliği nakli uygulanan hastalar HBV reaktivasyonu açısından en yüksek risk grubundadır ve bunları solid organ nakli yapılan hastalar izler. Bu hastalar tipik olarak remisyonun indüklenmesi için yoğun kemoterapi alırlar. Bunu kemik iliği ablasyonu için ek kemoterapi ve radyoterapi takip eder (96). Derin immünoşüpresyon nedeni ile daha önceden var olan HBV'ye özgü immünitinin kaybı HBV reaktivasyonu oluşmasına sebep olur (97). Bu yüzden HBV reaktivasyon sıklığı sadece HBsAg pozitif hastalarda (%32-50) değil, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda da (%3-50) yüksektir (94,98-100). Nakil yapılan hastalarda, immün sistemin yeniden oluşmasında önemli gecikme olduğu için serokonversiyon riski yıllarca devam edebilir. Bunun ötesinde, bu hastalarda virus yeniden aktive olduğunda kronik enfeksiyon gelişme eğilimi de söz konusudur (97). Retrospektif bir çalışmada 137 HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olgu incelenmiş ve bunların %10'unda transplantasyon sonrasında 77 ay içinde HBV reaktivasyonu gözlenmiştir (96). Kök hücre nakli yapılan 61 HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastada yapılan geriye dönük bir çalışmada serokonversiyon için kümülatif olasılığın birinci yılın sonunda %9 ve dördüncü yılın sonunda ise %43 arttığı bildirilmiştir (99). Ayrıca düşük anti-HBs titresini (<10 İÜ/l) ters HBsAg serokonversiyonunun belirleyicisidir (47,99).

2.13.8. Solid Organ Nakli

Böbrek nakli alıcısı HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyon oranları %0-90 arasında bildirilmiştir ve reaktivasyonun karaciğer yetmezliği, siroza ilerleyişte hızlanma ve karaciğer ilişkili mortalitede artışa yol açtığı gösterilmiştir (101,102). HBsAg negatif, anti-HBc pozitif böbrek alıcılarında da HBV reaktivasyonu bildirilmiştir, ancak görülme sıklığı düşüktür (%0,9-5) (103,104). Bununla birlikte, HBV reaktivasyonu nakilden 15 yıl sonra bile ortaya çıkabilir ve bazı durumlarda anti-HBs titresinde düşüş ile bağlantılıdır (103). Kalp ve akciğer alıcılarında da benzer bulgular bildirilmiştir (47).

2.13.9. HIV Enfekte Hastalar

Dünya genelindeki HIV taşıyıcılarında (3-4 milyon; %9'unda HBV enfeksiyonu bulunur) siroz ve karaciğer kanseri en sık ikinci ölüm nedenidir. HIV ile ko-enfeksiyon kronik HBV enfeksiyonu oranını artırır, siroz ve karaciğer dekompanse siroz hastalarında sağ kalımı düşürür. Bu yüzden HIV ko-enfeksiyonu bulunan HBV hastalarında karaciğer hastalığına bağlı mortalite sadece HBV enfeksiyonu bulunan hastalardan daha yüksektir (105,106). Klinik araştırma kohortlarında takip edilen HIV hastalarından alınıp depolanan serum örnekleri test edildiğinde anti-HBs reaktivitesinin kademeli olarak kaybedildiği ve HBV DNA ve ALT artışı ile birlikte HBsAg'nin ters serokonversiyonu görülmüştür (107-109). HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan anti-retroviral ajanların çoğu aynı zamanda HBV'ye karşı da aktiftir ve bazı durumlarda hastalar HIV ilaçları ayarlandığında ve HBV'ye karşı aktiviteye sahip ilaçlar kesildiğinde ani kronik HBV alevlenmesi yaşamıştır (110). Bu nedenle, HIV enfeksiyonu bulunan hastalarda HBV göstergeleri test edilmelidir ve HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif bulunan hastalarda tedavi anti-HBV aktivitesi bulunmayan ajanlarla değiştirilmemelidir (6).

2.14. Tedavi

Tedaviye başlama zamanlamasını sınıflamak için çeşitli tanımlar kullanılmaktadır. Profilaktik tedavi, immünosüpresif tedaviden önce veya eş zamanlı olarak başlanan tedaviyi tanımlar. Preemptif tedavi, immünosüpresif tedavi esnasında veya sonrasında serum HBV DNA veya ALT düzeyleri yükseldiğinde ama hepatit veya karaciğer yetmezliğinin semptomları ortaya çıkmadan önce uygulanan önleyici tedaviyi tanımlar (47,77).

Çeşitli çalışmalar bu başlama noktası stratejilerini karşılaştırmıştır. Perillo ve arkadaşları (77)'nin, HBsAg pozitif olup kemoterapi alan hastalarda LAM ile antiviral profilaksiye ilişkin iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının incelendiği derlemede tedavi edilmeyen grupta HBV reaktivasyon oranı %55 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %86'sında hepatitin biyokimyasal kanıtları mevcut olup ve kohortun %10'unda karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Zheng ve arkadaşları (111)'nin meme kanseri için kemoterapi alacak, HBsAg pozitif hastalarda LAM'ın profilaktik kullanımının etkinliğini inceledikleri meta-analizde HBV reaktivasyon oranının %91

azaldığı ve profilaktik LAM grubunda kemoterapiyi bırakma oranında benzer bir düşüş olduğu bildirilmiştir.

Profilaktik ve preemtif antiviral tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmalar profilaktik antiviral tedavinin preemtif stratejilerden daha etkin olduğunu ve antiviral tedavinin ALT veya HBV DNA düzeylerinin yükselmesine kadar ertelenmesinin karaciğer yetmezliğine gidişin önlenmesinde daha az etkin olduğunu göstermiştir (73,112,113). Profilaksinin zamanlaması ve antiviral ajan seçimi; HBV reaktivasyon riskine, planlanan kemoterapi süresine, HBV DNA seviyesine ve önceki antiviral tedaviye (yapılmışsa) bağlıdır (114). HBV profilaksisine, mümkünse immünosüpresif tedaviden önce (1-3 hafta) veya en azından immünosüpresif tedaviyle eş zamanlı başlanmalıdır (50,114). Çoğu rehber HBsAg pozitif hastalardaki öneriler hakkında aynı fikirdedir (115). HBsAg pozitif hastalara AASLD, EASL ve APASL kılavuzları profilaktik tedavi önermektedir (9,26,35). Hastada kronik HBV tedavisi için klinik endikasyonlar mevcutsa (örneğin HBV DNA>2.000 İÜ/ml), potent antiviraller olan TDF veya ETV seçilmelidir ve tedavi kronik HBV enfeksiyonu için teröpatik sonlanım noktalarına ulaşana dek devam ettirilmelidir. Yüksek HBV DNA'ya sahip hastalarda ve/veya uzun süreli immünosüpresif tedavi alacak hastalarda yüksek antiviral güç ve dirence karşı dayanıklı olmalarına bağlı olarak TDF veya ETV ile profilaksi tercih edilmelidir (26,116). TDF veya ETV önerisi bu ilaçların kronik HBV hastalarının tedavisindeki etkinliğine ilişkin kanıtlara dayanır, çünkü immünosüpresif hastalarda kullanımları daha az araştırılmıştır. Kısa süreli profilakside (<12 ay) LAM veya ADV yeterli olabilse de uzun dönem profilaksinin söz konusu olabileceği hastalarda, özellikle de immünosüpresif tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyleri mevcutsa, dirence karşı yüksek bariyere sahip antiviraller seçilmelidir.

LAM direnci, özellikle başlangıçta, HBV DNA düzeyinin yüksek olduğu durumda tedavi süresine bağlı olarak artar. Direnç birinci yılda %10-20 oranına ulaşır ve zaman ile longitudinal olarak artar. Ek olarak, ilaca dirençli varyantların arşivlendiği ve antiviral ilaca yeniden maruziyetle hızla yeniden ortaya çıktıkları bilindiği için daha öncesinde LAM veya TBV ile tedavi öyküsü bulunan hastalar TDF ile tedavi edilmelidir. AASLD ve APASL kılavuzları HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda reaktivasyonun sık olmadığını, bu hastaların izlenmesi ve antiviral tedavinin HBV reaktivasyonu gerçekleştiğinde verilmesini önermektedir. Ancak EASL kılavuzu bu

hasta alt grubunun HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda (rituksimab alan hastalar, kemik iliği veya kök hücre naklinde) olması halinde antiviraller ile profilaktik tedaviyi önermektedir. Bu endikasyonlarda profilaksinin optimal süresi bilinmemektedir (9,26,35). İmmün baskılanma uzun süre devam ederse profilaksi kesilmemelidir (6). Karaciğer nakli sonrası profilaksinin ömür boyu verilmesi de standart bir yaklaşımdır (3,35).

HBV reaktivasyonu için düşük riskli hastalara HBV reaktivasyon kanıtları ortaya çıktığında önleyici tedavi verilmelidir (47,77). Profilaktik antiviral tedavinin, tercihen immünoşüpresif tedavi başlatılmadan önce mümkün olan en kısa zamanda başlanması önerilir. Yüksek bazal serum HBV DNA düzeyine sahip hastalar (>4 log₁₀ kopya/ml) hariç immünoşüpresif tedavi başlangıcının geciktirilmesinin gerekli olmadığı düşünülmektedir. Bu hastalarda HBV DNA düzeyleri baskılanana dek immünoşüpresif tedavinin geciktirilmesinin faydaları altta yatan tıbbi durumun ilerleme riskine göre belirlenmelidir (56).

Profilaksiye kemoterapinin sonlandırılmasından sonra en az 6-12 ay süreyle devam edilmelidir. İmmünoşüpresyonun uzun vadede sürdürüldüğü durumlarda, uzun dönem profilaksi düşünülmelidir. AASLD ve APASL immünoşüpresyonun sonlandırılmasından sonra 6 ay profilaksinin devam ettirilmesini önerirken, EASL bu sürenin 12 (rituksimab alanlarda 18 ay) aya uzatılmasını önermektedir Ayrıca EASL HBsAg pozitif hastaların kronik HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesini ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların takip ve antiviral ilaç kesilme kriterlerinin hastalar immün sistemi normal hastalar gibi olmasını önermektedir (9,26,35).

EASL hastaların 3-6 aylık aralıklarla KCFT ve HBV DNA açısından takip edilmesini ve antiviral tedavinin kesilmesinden en az 12 ay sonrasına kadar takibinin devam edilmesini önermektedir (26).

Kemoterapi veya immünoşüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu saptanırsa, tedavi ertelenir veya kesilebilir. HBV reaktivasyonu nedeni ile kemoterapi veya immünoşüpresif tedavinin durdurulması primer hastalık için büyük risk oluşturur (117).

HBV reaktivasyonu geliştiğinde en kısa sürede antiviral tedavi başlanmalıdır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, %25-50'sinde ağır hepatit ve hepatik yetmezlik

gelişebilir. TDF veya ETV önerilen ilaçlar olup, tedavi kararı hastanın durumuna ve renal fonksiyonlara göre belirlenebilir (118).

HBV reaktivasyon profilaksisinde TDF ve ETV ile yapılan yayınlar son yıllarda artış göstermektedir. İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda hastanın (25 hastada profilaksi ve 13 hastada HBV reaktivasyon tedavisi) HBV reaktivasyonu üzerine TDF'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada profilaktik TDF alan 25 hastanın hiçbirinde immünoşüpresyon esnasında HBV alevlenmesi görülmemiş ve serum HBV DNA seviyeleri takip süresince tespit edilemez hale gelmiştir. Buti ve arkadaşları (119)'nın hematolojik kanserler nedeniyle yaptığı bir diğer çalışmada rituksimab tedavisi alan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda TDF profilaksi alan 33 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmediğini, profilaksi almayan 28 hastanın üçünde reaktivasyon gözlendiğini bildirilmişlerdir. Watanabe ve arkadaşları (15), HBV profilaksisinde ETV'yi kullandıkları immünoşüpresif tedavi alan 16 HBsAg pozitif hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmediğini bildirmişlerdir. Profilaksi sonlandırıldıktan iki ay sonra iki hastada hepatit alevlenmesi saptanmış olup, bu hastalara tekrar ETV başlanıp alevlenmenin kontrol altına alındığını bildirmişlerdir. Huang ve arkadaşları (73)'nin HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, rituksimab tedavisi alan lenfomalı hastalarda yaptıkları çalışmada; 41 hastayı profilaktik ETV vermişler ve 39 hastayı da kontrol grubu olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda ETV alan 41 hastanın 1 (%2,4)'inde reaktivasyon gözlenirken, ETV almayan 39 kontrol hastasının 7 (%17,9)'sinde reaktivasyon gözlenmiştir. Shang ve arkadaşları (120)'nin allojenik hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immünoşüpresyon alan hastalarda LAM ve ETV profilaksilerini karşılaştırmışlardır. HBV reaktivasyon oranları LAM alan grupta transplantasyon sonrası 6, 12 ve 24. aylarda sırasıyla %3, %7 ve %24 oranlarında gözlenirken, ETV alan grupta %0, %0 ve %2 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada LAM alan 119 hastanın 28'inde ETV alan hastaların 2'sinde reaktivasyon gözlenmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

“İmmünoşüpresif hastalarda HBV reaktivasyonunun önleminde TDF ve ETV profilaksilerinin karşılaştırılması” konulu çalışma prospektif olarak tasarlanmış ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar tarihi: 20.02.2015 ve karar no: 2015/116). Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Prospektif olarak planlanan çalışmaya Şubat 2015-Şubat 2018 yılları arasında 18 yaş üstü, çeşitli nedenlerle immünoşüpresif tedavi, monoklonal antikor tedavisi, steroid tedavisi veya hematolojik/onkolojik kanserler nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan ve aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar alındı:

- 1) HBV DNA dikkate alınmaksızın tüm HBsAg pozitif hastalar
- 2) HBsAg negatif
 - a) Anti-HBc pozitif/anti-HBs negatif ve HBV DNA pozitif hastalar,
 - b) Anti-HBc pozitif/anti-HBs negatif ve HBV DNA negatif hastalar,
 - c) Anti-HBc pozitif/anti-HBs pozitif ve HBV DNA negatif hastalar (3,9,10).

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- HBV’ye bağlı kronik karaciğer hastalığı ve komplikasyonları nedeniyle antiviral tedavi alan hastalar,
- Hepatit C virus (HCV), hepatit D virus (HDV) ve HIV koenfeksiyonu olanlar,

- Kronik karaciğer hasarı yapan primer ya da sekonder nedenler (otoimmün hepatitler, hemokromatozis, “Wilson’s” hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve ciddi kardiyopulmoner hastalık, hepatoselüler karsinomu bulunanlar),
- Ek olarak düzenli takiplere gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı (3,5,9,10,121).

3.3. Antiviral Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmamızda başarılı antiviral yanıt değerlendirilmesi için aşağıdaki kriterler alındı;

- HBV DNA’sı pozitif hastalarda HBV DNA düzeyinin ölçülebilir sınırın altına inmesi,
- ALT seviyesi yüksek olan hastalarda ALT’nin normale inmesi,
- HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyonunun olması (HBeAg’nin kaybolması ve anti-HBe oluşması),
- HBsAg pozitif hastalarda serokonversiyonunun olması (HBsAg’nin kaybolması ve anti-HBs oluşması) (35).

3.4. Çalışma Planı

Çalışmaya alınma koşullarını karşılayan hastalara Tablo 9’da görüldüğü gibi risk sınıflaması yapıldı.

Bu sınıflamaya göre;

1. HBsAg pozitif orta ve yüksek risk grubunda yer alan tüm hastalara antiviral profilaksi başlandı.
2. HBsAg pozitif düşük risk grubundaki hastalar profilaksi verilmeden izleme alındı.
3. Anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif yüksek risk grubundaki hastalar bire-bir olarak randomize edilerek bir kısmına antiviral profilaksi başlandı, bir kısmı profilaksi verilmeden izleme alındı.
4. Anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif düşük ve orta risk grubundaki hastalar profilaksi verilmeden izleme alındı.

Tablo 9. İmmünoşüpresif ajana ve HBV serolojisi göre HBV reaktivasyon risk sınıflaması *

	HBsAg pozitif	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif
Yüksek risk	Kemoterapi	Anti-CD20 ve/veya anti-CD52
	Anti-CD20 ve/veya anti-CD52	Transplantasyon hastaları (kök hücre, solid organ)
	Transplantasyon hastaları (kök hücre, solid organ)	
	Orta veya yüksek doz steroid [#] Antrasiklin türevleri (Doksorubisin ve epirubisin gibi)	Hematolojik kanserler için kemoterapi alanlar
Orta risk	TNF alfa inhibitörleri (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab)	Solid tümörler için kemoterapi alanlar
	Diğer sitokin ve integrin inhibitörleri (abatasept, ustekinimab, natalizumab, vedolizumab)	TNF alfa inhibitörleri (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab)
	Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib)	Diğer sitokin ve integrin inhibitörleri (abatasept, ustekinimab, natalizumab, vedolizumab)
	Düşük doz steroid [#]	Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib)
		Orta veya yüksek doz steroid
		Antrasiklin türevleri (Doksorubisin ve epirubisin gibi)
Düşük risk	Geleneksel immünoşüpresif ajanlar (azatiyopirin,6-merkaptopürin, metotreksat)	Geleneksel immünoşüpresif ajanlar (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat)
	İntraartikular kortikosteroidler	Düşük doz steroid
	Kortikosteroidler ≤ 1 hafta	İntraartiküler kortikosteroidler
		Kortikosteroidler ≤ 1 hafta

*Kaynak 47 ve 77'e göre oluşturulmuştur. [#] Glukokortikoidler (prednizon ya da eşdeğerleri): düşük doz < 10 mg, orta doz 10-20 mg, yüksek doz > 20 mg

Antiviral profilaksi başlanan hastalar TDF ve ETV ile bire-bir olarak randomize edildi. TDF günde 245 mg ve ETV günde 0,5 mg dozunda uygulandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması "Crockford-Gault" fomülüne göre yapıldı. Hastalar HBV reaktivasyonu açısından immünoşüpresyon esnasında ve 12 ay sonrasına kadar üç aylık periyotlarla değerlendirildi. Ölüm veya çeşitli nedenler ile birden fazla kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takiplerde hastaların yakınmaları değerlendirildi, fizik muayeneleri yapıldı, ilaç yan etkileri açısından sorgulama yapıldı

ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için gerekli laboratuvar testlerine (kreatinin, ALT, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, HBV DNA) bakıldı. Hastaların aldıkları tedaviye göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

HBV reaktivasyonu, HBsAg pozitif/HBV DNA pozitif hastalarda HBV DNA'nın bazal değere göre on kat artışı, HBsAg pozitif/HBV DNA negatif hastalarda HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda HBsAg ters serokonversiyonu ya da HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitif olması olarak kabul edildi (47).

Antiviral profilaksi verilen hastalara HBV DNA seviyesinden bağımsız olarak immünoşüpresif tedavi süresince ve immünoşüpresif tedavi bittikten 6-12 ay sonrasına kadar antiviral profilaksi verildi Hastalar antiviral profilaksi sonlandırıldıktan 12 ay sonrasına kadar HBV reaktivasyonu açısından takip edildi (26,50,77,78,122,123).

3.5. Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan tüm hastalarda başlangıçta tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre trombosit), KCFT (ALT, AST, total bilirubin, albümin), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), HBV göstergeleri (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs) testleri yapıldı.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser ve Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitler ile spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Hepatit göstergeleri üçüncü kuşak enzim "immünassay" (EIA) yöntemiyle (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV; Cobas; Roche, USA [anti- HDV; Dia. Pro Diagnostik Bioprobes, Italy]), HBV DNA seviyesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi (Abbott RealTimeHBV; Abbott Laboratories, Germany) ile ölçüldü.

3.6. İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde "IBM SPSS 22.0 for Windows" programı kullanıldı. İstatistiksel analizde histogram, q-q plot ve "Shapiro-Wilk's" testi kullanılarak verilerin dağılımı tahlil edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm SS (standart sapma) ile ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için bağımsız t testi ya da "Mann-Whitney" U

testi kullanıldı. Bağımlı örnek analizde bağımlı örneklem t testi ya da “Wilcoxon” testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki grup arasında karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.



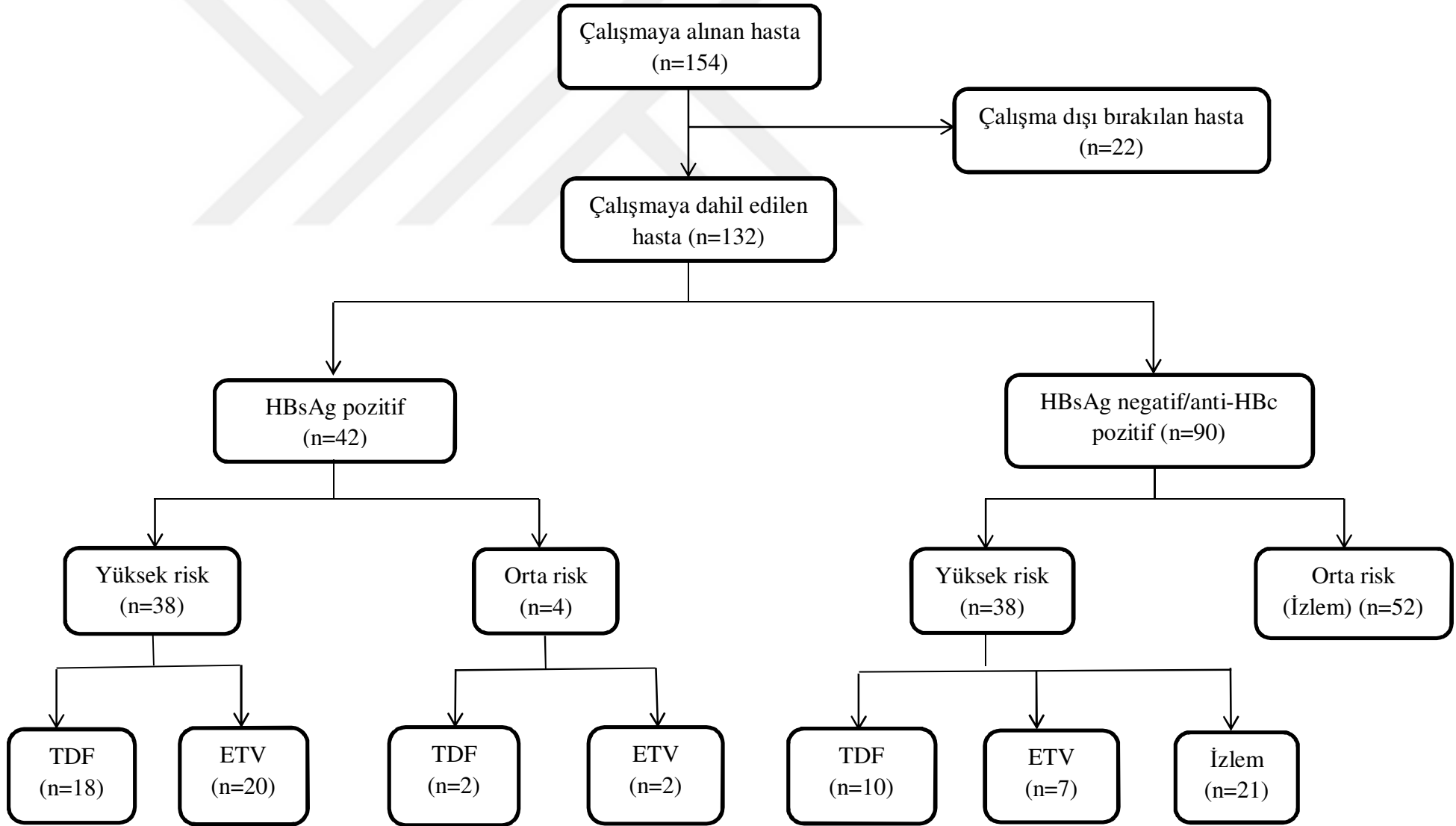
4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2015-Şubat 2018 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli sebeplerle immünosüpresif tedavi alan, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 154 hasta alındı. Takiplere düzenli gelmeyen 22 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın serolojik olarak 42 (%31,8)'si HBsAg pozitif, 90 (%68,2)'i HBsAg negatifti. HBsAg pozitif hastaların 38 (%90,5)'i alınan immünosüpresif ajana göre HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskliydi, 4 (%9,5)'ü ise orta risk grubundaydı. HBsAg pozitif, yüksek riskli 38 hastanın 18 (%47,4)'ine TDF, 20 (%52,6)'sine ETV profilaksisi başlandı. HBsAg pozitif, orta risk grubundaki 4 hastanın 2'sine TDF, 2'sine ise ETV profilaksisi verildi.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif 90 hastanın 38 (%42,2)'i yüksek riskliydi. Bunların 10 (%26,3)'una TDF, 7 (%18,4)'sine ETV profilaksisi başlandı, 21 (%55,3) hasta ise antiviral profilaksi verilmeden izleme alındı. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, orta risk grubundaki 52 (%57,8) hasta antiviral profilaksi verilmeden izleme alındı. Çalışma planı Şekil 3'teki gibidir. Tüm hastaların demografik verileri Tablo 10'da verilmiştir.

4.1. HBsAg Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri

İmmünosüpresif tedavi alan HBsAg pozitif, 42 hastanın yaş ortalaması $53,5 \pm 11,9$ yıl bulundu. Hastaların 24 (%57,1)'ü erkek ve 18 (%42,9)'i kadındı. Hastaların 35 (%83,3)'inde anti-HBe, 4 (%9,5)'ünde ise HBeAg pozitifliği vardı. HBV DNA 37 (%88,1) hastada saptanabilir seviyede idi ve ortalama değer $3,6 \pm 2,2$ kopya/ml bulundu. Hastaların 23 (%54,8)'ünde hematolojik kanser, 14 (%33,3)'ünde solid organ kanseri, 4 (%9,5)'ünde romatolojik hastalık ve 1 (%2,3)'inde dermatolojik hastalık bulunmaktaydı. Yedi (%16,7) hasta rituksimab tedavisi almaktaydı.



Şekil 3. Çalışma planı

HBsAg pozitif, yüksek riskli ve TDF alan 18 hastanın yaş ortalaması 52,4±14,3 yıl bulundu. Hastaların 11 (%61,1)'i erkekti, 16 (%88,9)'sında anti-HBe ve 2 (%11,1)'sinde HBeAg pozitifliği mevcuttu. On altı (%88,9) hastada HBV DNA saptanabilir seviyede olup, HBV DNA ortalaması 3,7±2,3 kopya/ml bulundu. On dört (%77,8) hastada hematolojik kanser, 4 (%22,2) hastada solid organ kanseri bulunmaktaydı. Hastaların 3 (%16,7)'ü rituksimab tedavisi almaktaydı.

HBsAg pozitif, yüksek riskli ve ETV alan 20 hastanın yaş ortalaması 54,2±10,1 yıl idi. Hastaların 12 (%60)'si erkek, 8 (%40)'i kadındı. Hastaların 16 (%80)'sında anti-HBe, 2 (%10)'sinde HBeAg pozitifliği mevcuttu. On yedi (%85) hastada HBV DNA saptanabilir seviyede olup, ortalama HBV DNA 3,6±2,1 kopya/ml bulundu. Dokuz hastada (%45) hematolojik kanser, 10 (%50) hastada solid organ kanseri ve 1 (%5) hastada dermatolojik hastalık vardı. Hastaların 4 (%20)'ü rituksimab tedavisi alıyordu.

Tablo 10. Tüm hastaların demografik verileri

	HBsAg pozitif (n=42)	HBsAg negatif (n=90)	Toplam (n=132)
Yaş, yıl, ort±SS, (min-maks)	53,5±11,9 (18-71)	53,3±11,6 (20-82)	53,4±11,6 (18-82)
Cinsiyet, erkek, n (%)	24 (57,1)	31 (34,4)	55 (41,7)
Hematolojik kanser, n (%)	23 (54,8)	33 (36,7)	56 (42,4)
Solid organ kanseri, n (%)	14 (33,3)	1 (1,1)	15 (11,4)
Romatolojik hastalık, n (%)	4 (9,5)	55(61,1)	59 (44,7)
Dermatolojik hastalık, n (%)	1 (2,4)	1 (1,1)	2 (1,5)
Ritüksimab alımı, n (%)	7 (16,7)	18 (20)	25 (18,9)
Anti-HBc pozitifliği n (%)	42 (100)	90 (100)	132 (100)
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	0	77 (85,6)	77 (58,3)
HBeAg pozitifliği, n (%)	4 (9,5)	0	4 (3,0)
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	35 (83,3)	37 (41,1)	72 (54,5)
Saptanabilir HBV DNA*, İÜ/ml, n (%)	37 (88,1)	0	37 (28,0)

*Saptanabilir HBVDNA ≥10 İÜ/ml, ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

HBsAg pozitif, orta riskli, TDF alan iki hastanın yaş ortalaması 59,5±12,0 yıl olup, romatolojik alt hastalıkları vardı. Hastaların ikisi de kadındı ve hastaların birinde anti-HBe pozitifliği vardı. İki hastada da HBV DNA pozitif olup, ortalama değeri 2,7±1,6 kopya/ml idi.

HBsAg pozitif, orta riskli, ETV alan iki hastanın yaş ortalaması 51,5±13,4 yıl olup, romatolojik alt hastalıkları vardı. Hastaların biri erkek, biri kadındı ve iki hastada da anti-HBe pozitifliği mevcuttu. HBV DNA ortalaması 2,7±0,9 kopya/ml bulundu. HBsAg pozitif hastaların demografik, serolojik bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. HBsAg pozitif hastaların demografik ve serolojik özellikleri

	HBsAg pozitif hastalar				
	Yüksek risk		Orta risk		Toplam
	TDF (n=18)	ETV (n=20)	TDF (n=2)	ETV (n=2)	(n=42)
Yaş, yıl, ort±SS, (min-maks)	52,4±14,3 (18-71)	54,1±10,1 (36-71)	59,5±12,0 (51-68)	51,5±13,4 (42-61)	53,5±11,9 (18-71)
Cinsiyet, erkek, n (%)	11 (61,1)	12 (60)	0	1 (50)	24 (57,1)
Hematolojik kanser, n (%)	14 (77,8)	9 (45)	0	0	23 (54,8)
Solid organ kanseri, n (%)	4 (22,2)	10 (50)	0	0	14 (33,3)
Romatolojik hastalık, n (%)	0	0	2 (100)	2 (100)	4 (9,5)
Dermatolojik hastalık, n (%)	0	1 (5)	0	0	1 (2,4)
Rituksimab alımı, n (%)	3 (16,7)	4 (20)	0	0	7 (16,7)
Anti-HBc pozitifliği n (%)	18 (100)	20 (100)	2 (100)	2 (100)	42 (100)
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	0	0	0	0	0
HBeAg pozitifliği, n (%)	2 (11,1)	2 (10)	0	0	4 (9,5)
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	16 (88,9)	16 (80)	1 (50)	2 (100)	35 (83,3)
Saptanabilir HBV DNA*, İÜ/ml, n (%)	16 (88,9)	17 (85)	2 (100)	2 (100)	37 (88,1)
Bazal HBV DNA log₁₀, kopya/ml ort±SS	3,7±2,3	3,6±2,1	2,7±1,6	2,7±0,9	3,6±2,2

*Saptanabilir HBVDNA ≥10 İÜ/ml, ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

HBsAg pozitif, TDF alan, yüksek risk grubundaki hastalardan 2'sine akut miyelositer lösemi (AML) ve multipl miyelom (MM) nedeniyle allojenik kemik iliği nakli (AKİT), 1'ine de MM nedeniyle otolog kemik iliği nakli (OKİT) yapılmıştı. HBsAg pozitif, ETV alan, yüksek riskli hastalardan 3'üne "non" Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma (HL) ve AML nedeniyle AKİT, 2'sine MM ve NHL nedeniyle OKİT yapılmıştı. HBsAg pozitif hastaların altta yatan hastalıkları ayrıntılı olarak Tablo 12'de, laboratuvar bulguları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. HBsAg pozitif hastalarda altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık		HBsAg pozitif hastalar				Toplam (n=42)
		Yüksek risk		Orta risk		
		TDF (n=18)	ETV (n=20)	TDF (n=2)	ETV (n=2)	
Hematolojik kanserler n=23	MM, n (%)	3 (16,7)	1 (5)	-	-	4 (9,5)
	NHL, n (%)	3 (16,7)	4 (20)	-	-	7 (16,7)
	HL, n (%)	2 (11,1)	1 (5)	-	-	3 (7,1)
	KLL, n (%)	-	1 (5)	-	-	1 (2,4)
	AML, n (%)	3 (16,7)	1 (5)	-	-	4 (9,5)
	ALL, n (%)	1 (5,5)	-	-	-	1 (2,4)
	Diğer*, n (%)	2 (11,1)	1 (5)	-	-	3 (7,1)
Solid organ kanseri n=14	Meme, n (%)	-	4 (20)	-	-	4 (9,5)
	Akciğer, n (%)	1 (5,5)	3 (15)	-	-	4 (9,5)
	GİS, n (%)	3 (16,7)	2 (10)	-	-	5 (11,9)
	Cilt yumuşak doku, n (%)	-	1 (5)	-	-	1 (2,4)
Romatolojik hastalıklar n=4	RA, n (%)	-	-	2 (100)	1 (50)	3 (7,1)
	AS, n (%)	-	-	-	1 (50)	1 (2,4)
Dermatolojik hastalıklar n=1	Pemfigus, n (%)	-	1 (5)	-	-	1 (2,4)

MM: multipl miyelom, NHL: "non" Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, KLL: kronik lenfositör lösemi, AML: akut miyelositer lösemi, ALL: akut lenfositör lösemi, RA: romatoid artrit, AS: ankilozan spondilit, GİS: gastrointestinal sistem

*Bir hasta idiyopatik trombositopenik purpura, 1 hasta kronik miyelositer lösemi, 1 hasta miyelodisplastik sendrom (MDS)

Tablo 13. HBsAg pozitif hastaların bazal laboratuvar bulguları

	HBsAg pozitif hastalar				Toplam n=42
	Yüksek risk		Orta risk		
	TDF (n=18)	ETV (n=18)	TDF (n=2)	ETV (n=2)	
ALT, Ü/l, ort±SS	63,8±164,8	39,7±46,9	16,5±0,7	17±9,9	47,9±111,9
AST, Ü/l, ort±SS	44,3±72,8	32,9±39,1	17,5±0,71	18,0±0	36,4±54,5
Trombosit, bin/mm ³ , ort±SS	236 ±139	217±105	258±108	194±31	226±117
Kreatinin, mg/dl, ort±SS	0,7±0,2	0,9±0,3	0,6±0	0,7±0,1	0,8±0,3
Albümin, g/dl, ort±SS	4,0±0,6	4,2±0,5	4,3±0,8	4,6±0,1	4,2±0,5
Bilirubin, mg/dl, ort±SS	0,5±0,3	0,9±1,6	0,3±0,1	0,4±0,1	0,7±1,1

4.2. HBsAg Negatif Hastaların Demografik Özellikleri

İmmünoşüpresif tedavi alan HBsAg negatif 90 hastanın yaş ortalaması 53,3±11,6 yıldır. Hastaların 31 (%34,4)'i erkek, 59 (%65,6)'u kadındır ve 37 (%41,1)'inde anti-HBe pozitifliği vardır. Hastaların hiçbirinde HBV DNA saptanmadı. Otuz üç (%36,7) hastada hematolojik kanser, 1 (%1,1) hastada solid organ kanseri, 55 (%61,1) hastada romatolojik hastalık ve 1 (%1,1) hastada dermatolojik alt hastalık bulunmaktaydı. On sekiz (%20) hasta rituksimab tedavisi almaktaydı.

HBsAg negatif, yüksek riskli ve TDF alan 10 hastanın yaş ortalaması 46,2±14,2 yıl bulundu. Hastaların 7 (%70)'si erkek, 3 (%30)'ü kadındır. Beş (%50) hastada anti-HBe pozitifliği vardır ve hepsinin alt hastalığı hematolojik kanser idi. İki (%20) hasta rituksimab tedavisi alıyordu.

HBsAg negatif, yüksek riskli ve ETV alan 7 hastanın yaş ortalaması 64,1±6,7 yıldır. Hastaların 5 (%71,4)'i erkek, 2 (%28,6)'si kadındır ve hastaların 1 (%14,3)'inde anti-HBe pozitifliği mevcuttur. Altı (%85,7) hastada altta yatan hastalık hematolojik kanserdi ve 4 (%57,1) hasta rituksimab tedavisi alıyordu.

HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki 21 hastanın yaş ortalaması 58,7±11,7 yıl idi. Hastaların 4 (%19)'ü erkekti ve 10 (%47,6)

hastada anti-HBe pozitifliği vardı, 17 (%80,9)'sinde hematolojik kanser, 4 (%19,1)'ünde romatolojik hastalık vardı. On iki (%57,1) hasta rituksimab tedavisi alıyordu.

HBsAg negatif, orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki 52 hastanın yaş ortalaması 51,1±9,7 yıl bulundu. Hastaların 15 (%28,9)'i erkekti ve 21 (%40,4)'inde anti-HBe pozitifliği vardı. Bir (%1,9) hastada solid organ kanseri, 50 (%96,2) hastada romatolojik hastalık ve 1 (%1,9) hastada dermatolojik alt hastalık vardı. HBsAg negatif hastaların demografik ve serolojik bulguları Tablo 14'te gösterilmiştir.

HBsAg negatif, TDF alan ve yüksek risk grubundaki hastaların 4'üne (2 hasta AML, 1 hasta NHL, 1 hasta orak hücreli anemi) AKİT, 3'üne MM nedeniyle OKİT yapılmıştı. HBsAg negatif, ETV alan ve yüksek risk grubundaki hastaların 1'ine MDS nedeniyle AKİT, 1'ine ise MM nedeniyle OKİT yapılmıştı.

HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların 1'ine AML nedeniyle AKİT, 4'üne (2 hasta MM, 1 hasta HL, 1 hasta NHL) hastaya OKİT yapılmıştı. Laboratuvar bulguları Tablo 15'te gösterilmiştir. HBsAg negatif hastaların altta yatan hastalıkları ayrıntılı olarak Tablo 16'da sıralanmıştır.

Tablo 14. HBsAg negatif hastaların demografik ve serolojik özellikleri

	HBsAg negatif hastalar				
	Yüksek risk			Orta risk	Toplam
	TDF (n=10)	ETV (n=7)	İzlem (n=21)	İzlem (n=52)	(n=90)
Yaş, yıl, ort±SS, (min-maks)	46,2±14,2 (26-66)	64,1±6,7 (56-76)	58,7±11,7 (33-82)	51,1±9,7 (20-68)	53,3±1,6 (20-82)
Cinsiyet, erkek, n (%)	7 (70)	5 (71,4)	4 (19)	15 (28,9)	31 (34,4)
Hematolojik kanser, n (%)	10 (100)	6 (85,7)	17 (81)	0	33 (36,7)
Solid organ kanseri, n (%)	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,1)
Romatolojik hastalık, n (%)	0	1 (14,3)	4 (19)	50 (96,2)	55 (61,1)
Dermatolojik hastalık, n (%)	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,1)
Ritüksimab alımı, n (%)	2 (20)	4 (57,1)	12 (57,1)	0	18 (20)
Anti-HBc pozitifliği, n (%)	10 (100)	7 (100)	21 (100)	52 (100)	90 (100)
Anti-HBs pozitifliği, n (%)	5 (50)	4 (57,1)	21 (100)	47 (90,4)	77 (85,6)
HBeAg pozitifliği, n (%)	0	0	0	0	0
Anti-HBe pozitifliği, n (%)	5 (50)	1 (14,3)	10 (47,6)	21 (40,4)	37 (41,1)

Tablo 15. HBsAg negatif hastaların bazal laboratuvar bulguları

	HBsAg negatif hastalar				
	Yüksek risk			Orta risk	Toplam
	TDF (n=10)	ETV (n=7)	İzlem (n=21)	İzlem (n=52)	(n=90)
ALT, Ü/l, ort±SS	26,2±20,7	16,4±11,3	38,8±100,6	21,3±12,5	25,5±49,7
AST, Ü/l, ort±SS	33,6±22,5	19,9±8,0	46,7±135,0	19,8±9,6	27,6±65,9
Trombosit, bin/mm ³ , ort±SS	228 ±108	157 ±832	200 ±138	278±100	245±116
Kreatinin, mg/dl, ort±SS	0,8±0,2	1,06±0,4	0,7±0,3	0,7±0,2	0,8±0,3
Albümin, g/dl, ort±SS	4,3±0,5	3,999±0,6	3,9±0,7	4,4±0,4	4,2±0,5
Bilirubin, mg/dl, ort±SS	1,5±2,8	0,61±0,3	0,6±0,8	0,4±0,2	0,6±1,0

Tablo 16. HBsAg negatif hastalarda altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık		HBsAg negatif hastalar				
		Yüksek risk			Orta risk	Toplam
		TDF (n=10)	ETV (n=7)	İzlem (n=21)	İzlem (n=52)	(n=90)
Hematolojik kanserler n=33	MM, n (%)	3 (30)	1 (14,3)	2 (9,5)	-	6 (6,7)
	NHL, n (%)	3 (30)	3 (42,9)	8 (38,1)	-	14 (15,6)
	HL, n (%)	-	-	1 (4,8)	-	1 (1,1)
	AML, n (%)	3 (30)	1 (14,3)	6 (28,6)	-	10 (11,1)
	Diğer*, n (%)	1 (10)	1 (14,3)	-	-	2 (2,2)
Solid organ kanserleri n=1	Baş-boyun, n (%)	-	-	-	1 (1,9)	1 (1,1)
Romatolojik hastalıklar n=55	RA, n (%)	-	0	2 (9,5)	29 (55,8)	31 (34,4)
	AS, n (%)	-	1 (14,3)	-	21 (40,4)	22 (24,4)
	Bağ doku hastalığı, n (%)	-	0	1 (4,8)	-	1 (1,1)
	“Wegener”, n (%)	-	0	1 (4,8)	-	1 (1,1)
Dermatolojik hastalıklar n=1	Psöriazis, n (%)	-	-	-	1 (1,9)	1 (1,1)

MM: multipl miyelom, NHL: “non” Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, KLL: kronik lenfositör lösemi, AML: akut miyelositör lösemi, ALL: akut lenfositör lösemi, RA: romatoid artrit, AS: ankilozan spondilit, GİS: gastrointestinal sistem

*Bir hasta orak hücreli anemi, 1 hasta MDS

4.3. HBsAg Pozitif Hastalarda Risk Gruplarına, İmmünosüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Sürelerine Göre HBV Reaktivasyonu ve Mortalite Oranları

HBsAg pozitif, yüksek ve orta riskli hastalara immünosüpresyon süresince ve takip eden 6-12 ay sonrasına kadar antiviral profilaksi verildi. HBsAg pozitif, yüksek risk grubundaki, TDF alan hastaların immünosüpresif tedavi süresi ortalaması $16,2 \pm 8,5$ ay iken, bu süre ETV alan grupta $17,1 \pm 7,3$ aydı. İmmünosüpresif tedavi süresi ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,731$). Antiviral profilaksi süre ortalaması TDF alan grupta $17,5 \pm 7$ ay, ETV alan grupta $19,8 \pm 6,2$ ay olup, ortalama antiviral profilaksi süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,3$). Serumda HBV DNA'nın kaybolma süresi TDF alan grupta ortalama $4,3 \pm 2,4$ ay, ETV alan grupta ise $4,8 \pm 4,4$ ay olarak saptandı ($p=0,719$).

Antiviral profilaksileri devam ettiği sürece TDF tedavisi alan 18 hastada HBV reaktivasyonu görülmedi, ETV profilaksisi alan 20 hastanın 1'inde HBV reaktivasyonu saptandı. HBV reaktivasyonu açısından TDF ve ETV profilaksileri alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,336$).

HBsAg pozitif ve orta risk grubundaki hastalarda, kullanılan antiviral profilaksi seçeneklerine göre, immünosüpresif tedavi süresi, antiviral profilaksi süresi ve HBV DNA'nın serumda kaybolma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları Tablo 17'de gösterilmiştir.

HBsAg pozitif ve immünosüpresif tedavileri devam eden, yüksek risk grubundaki 31 hastada (15 TDF, 16 ETV profilaksisi alan hasta) ve orta risk grubundaki 4 hastada (2 TDF, 2 ETV profilaksisi alan hasta) antiviral profilaksiye devam edildi. Yüksek risk grubunda TDF alan hastaların immünosüpresyon tedavi ve antiviral profilaksi aldıkları süre ortalaması $18,4 \pm 7,3$ ay, ETV alan grupta ise $19,7 \pm 6,9$ ay olarak saptandı. İmmünosüpresif tedavi ve antiviral profilaksi kullanım süreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,619$). Serumda HBV DNA'nın kaybolma süreleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark yoktu. Bu süre TDF grubu için $4,5 \pm 2,6$ ay iken, ETV grubunda $3,7 \pm 1,3$ aydı ($p=0,319$). HBsAg pozitif immünosüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Reaktivasyon açısından bakıldığında TDF profilaksisi alan grupta tedavi sırasında reaktivasyon gözlenmezken, ETV grubunda bir hastada reaktivasyon gözlendi. Reaktivasyon gözlenen hasta T hücreli lenfoma nedeniyle AKİT yapılan, başlangıç HBV DNA'sı 31 İÜ/ml olan 36 yaşında, erkek hastaydı.

Takip sırasında HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalardan TDF alan 5 (%27,8), ETV alan 8 (%40) hasta altta yatan hastalık nedeniyle kaybedildi (p=0,428).

HBsAg pozitif, orta riskli ve TDF alan hastaların immünosüpresif tedavi süresi ve antiviral profilaksi süresi ortalaması 30±8,5 ay, ETV alan grupta ise 31,5±2,1 ay olarak saptandı. İmmünosüpresif tedavi ve antiviral profilaksi süreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,831). HBV DNA, her iki grupta da profilaksinin ortalama üçüncü ayında kayboldu. HBsAg pozitif, orta risk grubundaki hastalarda reaktivasyon gözlenmedi.

Tablo 17. HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları

	HBsAg pozitif					
	Yüksek risk			Orta risk		
	TDF (n=18)	ETV (n=20)	P	TDF (n=2)	ETV (n=2)	P
İmmünosüpresif tedavi süresi, ort±SS (ay)	16,2±8,5	17,1±7,3	0.731	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Antiviral profilaksi süresi ort±SS	17,5±7	19,8±6,2	0.3	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Serumda HBV DNA'nın kaybolma süresi, ort±SS (ay)	4,3±2,4	4,8±4,4	0.719	3	3	-
Reaktivasyon, n %	0	1 (5)	0,336	0	0	-
Ölüm, n %	5 (27,8)	8 (40)	0,428	0	0	-

Tablo 18. HBsAg pozitif, immünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları

	HBsAg pozitif					
	Yüksek risk			Orta risk		
	TDF (n=15)	ETV (n=16)	P	TDF (n=2)	ETV (n=2)	P
İmmünoşüpresif tedavi süresi, ort±SS (ay)	18,4±7,3	19,7±6,9	0.619	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Antiviral profilaksi süresi ort±SS	18,4±7,3	19,7±6,9	0.619	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Serumda HBV DNA'nın kaybolma süresi, ort±SS (ay)	4,5±2,6	3,7±1,3	0.319	3	3	-
Reaktivasyon , n %	0	1 (5)	-	0	0	-
Ölüm, n %	5 (33,3)	8 (50)	0,347	0	0	-

4.4. HBsAg Pozitif Hastalarda Antiviral Profilaksi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyon Oranları

HBsAg pozitif, yüksek risk grubundaki hastalardan TDF kullanan 3 ve ETV kullanan 4 hastaya immünoşüpresif tedaviden 6-12 ay sonrasına kadar antiviral profilaksi verildi. Antiviral profilaksisi kesilen hastaların ortalama immünoşüpresif tedavi süresi TDF grubunda 5±1,7 ay, ETV grubunda ise 9,5±3,9 ay olarak saptandı (p=0,124). Ortalama antiviral profilaksi kullanım süresi TDF grubunda 13±1,7 ay, ETV grubunda ise 20±1,4 aydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,02). İmmünoşüpresif tedavi sonrası antiviral profilaksi uygulanan süre ortalaması TDF grubunda 8±3,5 ay, ETV grubunun 10,5±3 ay bulundu (p=0,352). Antiviral profilaksi sonrası takip süresi ortalaması TDF grubunda 9±5,2 ay, ETV grubunda 7,8±5,3 ay olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p= 0,769). Toplam takip süresi TDF grubunda 22±6,3 ay, ETV grubunda 27,8±5,1 ay saptandı (p=0,237). Bu hastaların hepsinde antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu gelişti. HBsAg pozitif hastalarda antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyon oranları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. HBsAg pozitif hastalarda antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyon oranları

	HBsAg pozitif		
	Yüksek risk		
	TDF (n=3)	ETV (n=4)	p
İmmünosüpresif tedavi süresi, ort±SS (ay)	5±1,7	9,5±3,9	0,124
Antiviral profilaksi süresi, ort±SS (ay)	13±1,7	20±1,4	0,02
İmmünosüpresif tedavi sonrası antiviral profilaksi süresi, ort±SS (ay)	8±3,5	10,5±3	0,352
Antiviral profilaksi kesildikten sonra takip süresi, ort±SS (ay)	9±5,2	7,8±5,3	0,769
Toplam takip süresi (ay)	22±6,3	27,8±5,1	0,237
Reaktivasyon, n (%)	3 (%100)	4 (%100)	-

4.5. Antiviral Profilaksisi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyonu Görülen Hastaların Özellikleri

Antiviral profilaksisi kesilen 7 HBsAg pozitif, yüksek riskli hastanın tamamında HBV reaktivasyonu görüldü, ancak mortalite gözlenmedi. Hastaların 3'ü erkek, 4'ü kadındı, ve 3 hasta TDF, 4 hasta ETV profilaksisi alıyordu. Hastalardan 1'ine AML nedeniyle AKİT, 2'sine MM ve NHL nedeniyle OKİT yapılmıştı, 1'i rituksimab, 1'i orta doz steroid, 1'i idarubisin 1'i de kapesitabin-okzaliplatin tedavileri kullanmaktaydı. Bir hastada HBeAg pozitifliği ve 1 hasta dışında tüm hastalarda bazal HBV DNA saptanabilir düzeydeydi. Hastaların 2'sinin antiviral profilaksileri immünosüpresif tedavi bittikten 6 ay sonra, 5'inin ise 12 ay sonra kesildi. Antiviral profilaksi sonlandırıldıktan sonra 5 hastada üçüncü ayda, 2 hastada ise altıncı ayda HBV reaktivasyonu gözlemlendi. Bir hastada HBeAg, 1 hastada ise anti-HBc IgM pozitifleşti. Hastaların 1'inde ALT de >3xNÜS artış saptandı. İki hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı, ancak biyopsi skorları tedavi kriterlerini karşılamadı. Üç hastaya ise immünosüpresif ilaç raporları üzerinden tekrar antiviral tedavi başlandı. Antiviral profilaksisi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu görülen hastaların özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Antiviral profilaksisi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu görülen hastaların özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	Altta yatan hastalık	Bazal HBsAg	Risk durumu	Bazal HBV DNA (log ₁₀ kopya/ml)	Önceden aldığı AV	Pik HBV DNA (log ₁₀ kopya/ml)	Pik ALT	AV tedavi	HBV DNA takip sonu (log ₁₀ kopya/ml)	ALT takip sonuh	Yaşam/Ölüm
1	E	58	Pemfigus	Pozitif	Yüksek	4,8	ETV	4,6	81	ETV	0	46	Yaşam
2	E	63	AML	Pozitif	Yüksek	6,2	ETV	6,9	42	-	6,9	42	Yaşam
3	E	71	MM	Pozitif	Yüksek	2	TDF	8,3	288	TDF	0	22	Yaşam
4	K	38	NHL	Pozitif	Yüksek	1,5	ETV	1,9	19	-	0	15	Yaşam
5	K	45	NHL	Pozitif	Yüksek	5,9	ETV	5	66	-	2,7	32	Yaşam
6	K	39	AML	Pozitif	Yüksek	0	TDF	1,8	60	-	0	23	Yaşam
7	K	71	GİS kanseri	Pozitif	Yüksek	2,9	TDF	3,8	8	TDF	-	-	Yaşam

4.6. HBsAg Negatif Hastalarda Risk Gruplarına, İmmünoşüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Sürelerine Göre HBV Reaktivasyonu ve Mortalite Oranları

HBsAg negatif, yüksek riskli ve TDF alan gruptaki hastaların immünoşüpresif tedavi süresi ortalaması 19,5±8,8 ay, ETV alan hastaların 21,4±7,4 ay ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların ise 15,4±8,8 aydı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,691). Ortalama antiviral profilaksi süresi TDF grubunda 24,2±6,1 ay, ETV grubunda ise 23,1±6,2 aydı (p=0,731). HBsAg negatif, yüksek riskli TDF veya ETV profilaksisi alan ya da antiviral profilaksi almayan izlem grubunda olan hiçbir hastada HBV reaktivasyonu olmadı.

Takip sırasında HBsAg negatif, yüksek riskli hastalardan TDF alan 2 (%20), ETV alan 1 (%14,3) ve antiviral profilaksisiz izlem grubundaki 8 (%38,1) hasta altta yatan hastalık nedeniyle kaybedildi.

HBsAg negatif, orta riskli 52 hasta antiviral profilaksi verilmeden izlendi. Bu hastaların ortalama immünoşüpresif tedavi süresi 26,4±3,9 aydı ve hiç birinde HBV reaktivasyonu görülmedi. Bir hasta altta yatan hastalığı nedeniyle öldü. HBsAg negatif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. HBsAg negatif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları

	HBsAg negatif				
	Yüksek risk				Orta risk
	TDF (n=10)	ETV (n=7)	İzlem (n=21)	P	İzlem (n=52)
İmmünoşüpresif tedavi süresi, ort±SS (ay)	19,5±8,8	21,4±7,4	15,4±8,8	0,691	26,4±3,9
Antiviral profilaksi süresi ort±SS (ay)	24,2±6,1	23,1±6,2	-	0,731	-
Reaktivasyon, n (%)	0	0	0	-	0
Ölüm, n (%)	2 (20)	1 (14,3)	8 (38,1)	0,148	1 (1,9)

HBsAg negatif ve immünoşüpresif tedavileri devam eden yüksek risk grubundaki 12 hastada (6 TDF, 6 ETV profilaksisi alan hasta) antiviral profilaksiye devam edildi. Yüksek risk grubunda, TDF alan hastaların immünoşüpresif tedavi ve antiviral

profilaksi aldıkları süre ortalaması 24,5±6,9 ay, ETV alan grupta 23±6,8 ay olarak saptandı (p=0,372). Ortalama antiviral profilaksi kullanım süresi TDF grubunda 24,5±6,9 ay, ETV grubunda ise 23±6,8 aydı (p=0,712). Yüksek riskli, antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların immünoşüpresif tedavi süresi ortalaması 18,8±9,7 aydı. HBsAg negatif, yüksek riskli, TDF veya ETV profilaksileri alan ve antiviral profilaksi verilmeyen izlem grubundaki hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi.

HBsAg negatif ve immünoşüpresif tedavileri devam eden, orta risk grubundaki 48 hastanın ortalama immünoşüpresif tedavi süresi 26,4±3,9 aydı ve bu hastalarda reaktivasyon görülmedi. HBsAg negatif, immünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. HBsAg negatif immünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi devam eden hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları

	HBsAg negatif				
	Yüksek risk				Orta risk
	TDF (n=6)	ETV (n=6)	İzlem (n=11)	P	İzlem (n=48)
İmmünoşüpresif tedavi süresi, ort±SS (ay)	24,5±6,9	23±6,8	18,8±9,7	0,372	26,4±3,9
Antiviral profilaksi süresi, ort±SS (ay)	24,5±6,9	23±6,8	-	0,712	-
Reaktivasyon, n (%)	0	0	0	-	0
Ölüm, n (%)	2 (33,3)	1 (16,7)	7 (63,6)	0,148	1 (2,1)

4.7. HBsAg Negatif Hastalarda İmmünoşüpresif Tedavi ve Antiviral Profilaksi Kesildikten Sonra HBV Reaktivasyon Oranları

HBsAg negatif, yüksek risk grubundaki hastalardan TDF kullanan 4, ETV kullanan 1 hastaya immünoşüpresif tedaviden 6-12 ay sonrasına kadar antiviral profilaksi verildi. Ortalama immünoşüpresif tedavi süresi TDF grubunda 12±4,9 ay, ETV grubunda 12 ay ve izlem grubundaki hastalarda 11,7±6,2 aydı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,638). Ortalama antiviral profilaksi süresi TDF grubundaki hastalar için 24±4,9 ay

iken, bu süre ETV alan hastada 24 ay olarak saptandı. Antiviral profilaksi kesildikten sonra ortalama takip süresi TDF grubunda $4,5\pm 5,7$ aydı. ETV alan 1 hasta ise antiviral profilaksi kesildikten sonra 12 ay takip edildi. İmmünoşüpresif tedavi sonrası ortalama takip süresi TDF grubunda $16,5\pm 5,7$ ay, ETV alan hastada 24 ay ve izlem grubunda $10,8\pm 3,5$ aydı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,342$). Hastaların toplam takip süreleri TDF grubunda ortalama $28,5\pm 5,7$ ay, izlem grubunda $22,5\pm 5,9$ ay bulundu. ETV alan 1 hasta ise toplam 36 ay takip edildi. İmmünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi kesilen HBsAg negatif, yüksek riskli hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi.

İmmünoşüpresif tedavisi sonlandırılan HBsAg negatif, orta risk grubunda 4 hastanın ortalama immünoşüpresif tedavi süresi $17,3\pm 8,6$ ay, immünoşüpresif tedavi sonrası takip süresi $10,5\pm 3$ ay ve toplam takip süresi $27,8\pm 5,7$ aydı. Hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi. HBsAg negatif, immünoşüpresif tedavisi ve antiviral profilaksisi kesilen hastalarda HBV reaktivasyon oranları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. HBsAg negatif hastalarda immünoşüpresif tedavi ve antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyon oranları

	HBsAg negatif				
	Yüksek risk				Orta risk
	TDF (n=4)	ETV (n=1)	İzlem (n=10)	P	İzlem (n=4)
İmmünoşüpresif tedavi süresi, ort\pmSS (ay)	12 \pm 4,9	12	11,7 \pm 6,2	0,638	17,3 \pm 8,6
Antiviral profilaksi süresi, ort\pmSS (ay)	24 \pm 4,9	24	-	-	-
İmmünoşüpresif tedavi sonrası antiviral profilaksi süresi, ort\pmSS (ay)	12	12	-	-	-
Antiviral profilaksi kesildikten sonra takip süresi, ort\pmSS (ay)	4,5 \pm 5,7	12	-	-	-
İmmünoşüpresif tedavi sonrası takip süresi ort\pmSS (ay)	16,5 \pm 5,7	24	10,8 \pm 3,5	0,342	10,5 \pm 3
Toplam takip süresi ort\pmSS (ay)	28,5 \pm 5,7	36	22,5 \pm 5,9	0,39	27,8 \pm 5,7
Reaktivasyon, n (%)	0	0	0	-	0

4.8. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların takip edildikleri süre boyunca bazal ve takip sonu değerleri karşılaştırıldığında TDF profilaksisi alanlarda ALT, AST, bilirubin, albümin, kreatinin ve trombosit değerleri arasında fark yoktu. ETV profilaksisi alan hastalarda ALT, AST, bilirubin ve kreatinin değerleri arasında fark bulunmadı, albümin ve trombosit değeri ortalamasında takip sonunda düşüş saptandı.

HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının bazal ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında ALT, AST, bilirubin, albümin, kreatinin, trombosit değerleri arasında fark yoktu, anti-HBs titrelerinde takip sonunda düşüş saptandı, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,303$).

HBsAg negatif, orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının bazal ve takip sonu değerleri karşılaştırıldığında, ALT, AST, total bilirubin, albümin, kreatinin, trombosit değerleri arasında fark yoktu, anti-HBs titrelerinde takip sonunda düşüş saptandı, ancak istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,651$). Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 24 ve 25’de gösterilmiştir.

Tablo 24. TDF ve ETV profilaksisi alan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	TDF n=26*			ETV n=23*		
	Bazal	Son kontrol [#] (ortalama 23.69 ay)	p	Bazal	Son kontrol [#] (ortalama 23.26 ay)	p
ALT, Ü/l, ort±SS	26,3±17,8	24,8±18,0	0,676	31,4±44,1	32,2±56,5	0,96
AST, Ü/l, ort±SS	30,3±18,1	27,3±19,2	0,575	29,2±37,0	25,7±32,2	0,747
Bilirubin, mg/dl, ort±SS	0,9±1,8	0,9±0,9	0,995	0,9±1,5	0,9±0,7	0,937
Albümin, mg/dl, ort±SS	4,2±0,6	4,0±0,9	0,386	4,2±0,5	3,7±0,8	0,001
Kreatinin, mg/dl, ort±SS	0,7±0,2	1,0±0,8	0,07	0,9±0,3	0,8±0,3	0,304
Trombosit, bin/mm ³ , ort±SS	197±138	245±124	0,156	208±88	156±97	0,008

*Antiviral profilaksi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu görülen hastalar ve 12 ay altında takip edilen hastalar istatistiksel hesaplamadan çıkarılmıştır.

#Hastaların takip edildikleri son kontrol ayı ortalaması

Tablo 25. HBsAg negatif antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	HBsAg negatif yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubu n=19*			HBsAg negatif orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubu n=52*		
	Bazal	Son kontrol [#] (ortalama 23,76 ay)	p	Bazal	Son kontrol [#] (ortalama 24,74 ay)	p
ALT, Ü/l, ort±SS	18,6±9,7	15,2±8	0,138	21,3±12,5	22,8±16,7	0,587
AST, Ü/l, ort±SS	18,3±9,3	16,8±6,6	0,497	19,8±9,6	21,9±14,3	0,307
Bilirubin, mg/dl, ort±SS	0,6±0,8	0,5±0,2	0,325	0,4±0,2	0,4±0,2	0,072
Albümin, mg/dl, ort±SS	4,0±0,6	3,8±1,0	0,562	4,4±0,4	4,3±0,5	0,275
Kreatinin, mg/dl, ort±SS	0,7±0,3	0,7±0,2	0,608	0,7±0,2	0,7±0,2	0,808
Trombosit, bin/mm ³ , ort±SS	195±145	171±128	0,406	278±100	272±93	0,614
Anti-HBs	413±405	341±390	0,303	436±429	427 ±409	0,651

*12 ay altında takip edilen hastalar istatistiksel hesaplamadan çıkarılmıştır. #Hastaların takip edildikleri son kontrol ayı ortalaması

4.9. Hastaların HBV Serolojisindeki Değişiklikler

HBsAg pozitif, yüksek riskli 4 hastada (%22) HBsAg serokonversiyonu görüldü. Hastaların bazal anti-HBs IgM değerleri negatifti ve 2'sinde de HBeAg pozitifliği vardı. Tüm hastalar TDF profilaksisi almaktaydı. HBeAg pozitifliği olan 2 hastada HBeAg serokonversiyonu, HBsAg serokonversiyonuna eşlik etmeyeydi ve anti-HBs tüm hastalarda pozitifleşti. İki hastada antiviral profilaksinin altıncı ayında, 1 hastada onikinci ayında ve 1 hastada da onsekizinci ayında HBsAg serokonversiyonu görüldü.

HBsAg negatif, yüksek riskli, TDF alan bazal anti-HBs titresi 11 İÜ/l olan OKİT hastasında antiviral profilaksinin birinci yılında anti-HBs negatifleşti, onsekizinci ayında tekrar pozitifleşti. HBsAg negatif, yüksek riskli ve TDF profilaksisi alan, bazal anti-HBs titresi 127 İÜ/l olan OKİT yapılan hastada, antiviral profilaksinin altıncı ayında anti-HBs negatifleşti.

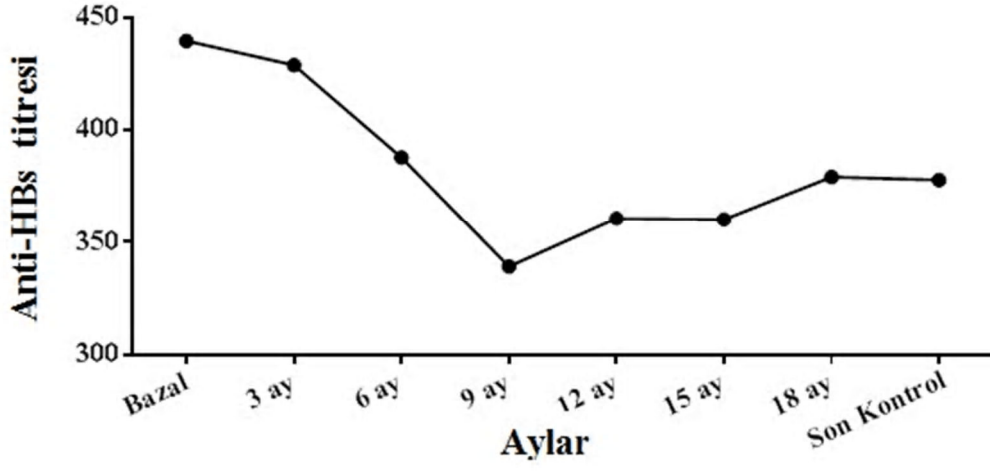
HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının tamamında bazal anti-HBs pozitifliği. OKİT yapılan, bazal anti-HBs titresi 231 İÜ/l olan hastanın takibinin birinci yılında anti-HBs negatifleşti ve yirmidördüncü ayda negatifliği devam ediyordu.

HBsAg negatif, orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem hastalarının 47'sinde anti-HBs pozitifliği. Anti-HBs titresi 47 İÜ/l olan bir hastada takibinin yirmidördüncü ayında anti-HBs negatifleşti.

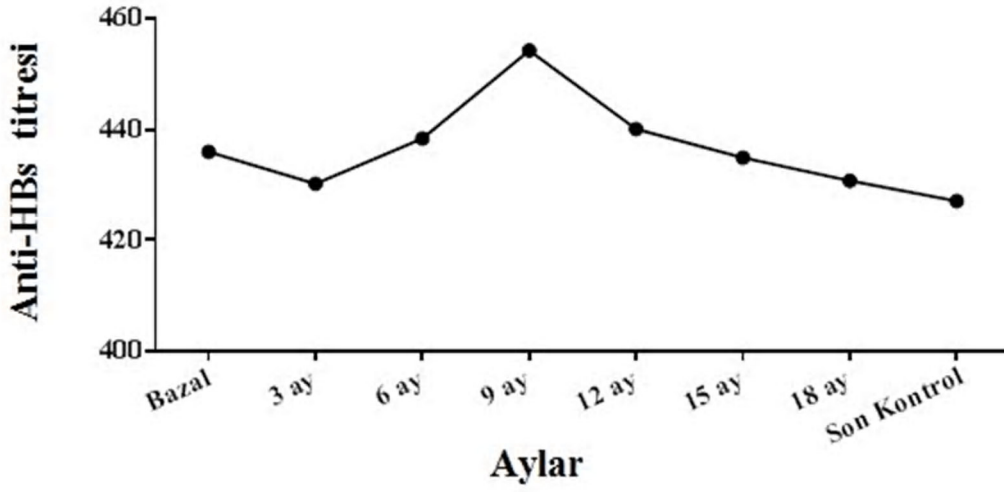
HBsAg negatif, yüksek ve orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem gruplarında anti-HBs titrelerinde aylara göre düşüş saptandı, ancak yüksek riskli hastalarda daha belirgin bir düşüş vardı (Şekil 4 ve 5)

4.10. TDF ve ETV Profilaksi Verilen Hastalarda Görülen Yan Etkiler

Antiviral alan hastalarda belirgin yan etkiye rastlanmadı. Tedavi değişikliği yapılmadı.



Şekil 4. HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların aylara göre anti-HBs titresi



Şekil 5. HBsAg negatif, orta riskli ve antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastaların aylara göre anti-HBs titresi

5. TARTIŞMA

Günümüzde yaşlanan dünya nüfusuyla beraber, artan kanserler ve sayıları gün geçtikçe çoğalan immünoşüpresif ajanların çeşitli nedenlerle kullanımı, kronik HBV hastaları ve daha önceden HBV ile karşılaşmış hastalarda HBV reaktivasyon riskini artırmaktadır.

Çalışmalarda konak faktörlerinin, altta yatan hastalığın, uygulanan immünoşüpresif tedavi tipinin ve bazal HBV durumunun HBV reaktivasyonunda risk oluşturduğu bildirilmektedir (47). Erkek cinsiyet, genç yaş, immünoşüpresif tedavi öncesi yüksek ALT seviyesi ve altta yatan hastalık HBV reaktivasyonu gelişmesindeki konak faktörleri olarak suçlanmaktadır (48). Literatürde en sık lenfomalı ve kök hücre nakli yapılan hematolojik kanserlerli hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (71). Çalışmamızda HBsAg pozitif hastaların %54,8'inde hematolojik kanser vardı, bu hastaların %43,5'inde lenfoma tanısı konmuştu ve %34,8'ine kök hücre nakli yapılmıştı. HBsAg negatif hastaların ise %36,7'sinde hematolojik kanser bulunmaktaydı ve bu hastaların %45,5'i lenfoma tanısı almış olup, kök hücre nakil oranı %42,4 idi.

Viral risk faktörleri olarak yüksek HBV DNA yükü, HBsAg pozitifliği, HBeAg pozitifliği, "precore /core promoter" mutantların varlığı ve düşük anti-HBs titresi HBV reaktivasyonunda önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (48). Bu faktörler arasında HBV DNA düzeyinin yüksek olması (>2.000 İÜ/ml) ve HBsAg pozitifliği en yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (66,68). HBsAg pozitif olup, antiviral profilaksi almayan 424 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde HBV reaktivasyonu oranı ortalama %50 bulunmuş olup, %24 ile %88 arasında oranlar bildirilmektedir (124). Yapılan başka bir çalışmada HBsAg pozitif hastaların yaklaşık yarısında (%48)

kemoterapi sırasında veya hemen sonrasında HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir (45). Hastalarımızın serolojik olarak %31,8'i HBsAg pozitif iken, %68,2'si HBsAg negatifdi. HBsAg pozitif hastaların %35,7'sinde HBV DNA >2.000 İÜ/ml'nin üzerindeydi.

İmmünoşüpresyonun süresi ve yoğunluğu, rituksimab, yüksek doz steroid, antrasiklin türevlerinin kullanımı ve kök hücre nakli nedeniyle immünoşüpresif ajan kullanımı bilinen diğer yüksek risk faktörlerindedir (48). HBV reaktivasyonu açısından risk sınıflaması yapılabilmesi için hastaların serolojik durumu ve alınan immünoşüpresif ajanların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (48). Literatürde risk sınıflaması için farklı görüşler ve tartışmalı durumlar vardır (Tablo 7 ve 8). Perrillo ve arkadaşları (77)'nin sınıflamasına göre antrasiklinler, anti-CD20 ve anti-CD 52 ajanları dışında sitotoksik kemoterapik ilaçlarla ilgili görüş bildirmemiştir. Hwang ve arkadaşları (47)'na göre ise HBsAg pozitif hastalarda kemoterapi uygulaması yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Di Bisceglie ve arkadaşları (127)'na göre kortikosteroidsiz sitotoksik kemoterapi alan, HBsAg pozitif hastaların orta risk grubunda değerlendirilmesi önerilmiştir. HBsAg negatif hastalarda ise kök hücre nakli, anti-TNF kullanımı ve sitotoksik kemoterapi için farklı görüşler bulunmaktadır (47,77,125). Çalışmamızda HBsAg pozitif hastaların %90,5'i yüksek ve %9,5'i orta riskliydi. HBsAg negatif hastaların ise %42,2'si yüksek ve %57,8'i orta risk grubundaydı.

Kılavuzlar HBsAg pozitif, immünoşüpresif tedavi alacak tüm hastalara antiviral profilaksi önermektedir. AASLD, immünoşüpresif tedavi süresi 12 aydan kısa olan hastalarda LAM veya TBV, uzun süreli immünoşüpresif tedavi alacak hastalarda TDF veya ETV kullanılmasını önermektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ise genetik bariyeri yüksek antiviral ajanların kullanılmasını önermektedir. Buna karşın, viral yükü düşük ve 6 aydan kısa süreli antiviral profilaksi verilmesi planlanan hastalarda LAM kullanılabilmesine vurgu yapılmıştır. EASL kılavuzu düşük viremi durumlarında bile LAM kullanımıyla HBV reaktivasyonu görülebileceği için potent antiviraller ile profilaksi önermektedir (26,35,78). Çalışmamızda HBsAg pozitif yüksek ve orta riskli tüm hastalara potent antiviraller olan TDF ve ETV profilaksileri verildi.

HBV reaktivasyonunun önlenmesinde en çok deneyim sahibi olunan antiviral LAM'dır. Lau ve arkadaşları (113)'nin HBsAg pozitif lenfomalı hastalarda yaptığı çalışmada, profilaksi almayan 15 hastada reaktivasyon oranını %53 olarak bildirmişlerdir. LAM

profilaksisi verilen 15 hastada ise reaktivasyon gözlenmemiştir. Hsu ve arkadaşları (112)'nin HBsAg pozitif CHOP tedavisi alan lenfomalı hastalarda yaptığı bir başka çalışmada, profilaksi verilmeyen 25 hastada reaktivasyon oranı %56 olarak bildirilirken, LAM profilaksisi alan 26 hastada bu oran %11,5 olarak rapor edilmiştir. Long ve arkadaşları (126)'nın meme kanserli HBsAg pozitif hastalarda yaptığı çalışmada profilaksi almayan 21 hastanın 8 (%28,6)'inde reaktivasyon gözlendiği, LAM profilaksisi verilen hastalarda reaktivasyon olmadığı bildirilmiştir.

Uzun dönem LAM tedavisiyle ilgili en önemli sorun HBV polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç gelişmesidir. İmmünoşüprese olmayan hastalarda bile 1 yıl LAM kullanımında ilaç direnci %20 civarında iken, 2 yıl ve daha fazla süreyle kullanımında bu oran %30 civarında olmaktadır (78). Direnç oranının immünoşüprese hastalarda daha yüksek olması olasıdır. LAM'ın HBV reaktivasyonunu ve ilişkili morbidite ile mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir, fakat düşük HBV DNA seviyelerinde bile (HBV DNA <2.000 İÜ/ml) reaktivasyon oranı %10 seviyelerindedir. Bu oran daha yüksek HBV DNA seviyelerinde daha fazla olmaktadır. Güncel çalışmalarda yüksek HBV DNA seviyesi olan hastalarda reaktivasyonu önlemede ETV ve TDF profilaksileri daha başarılı bulunmuştur (26). Bu nedenle araştırmamızda potent antiviraller olan TDF ve ETV profilaksileri tercih edilmiştir.

HBsAg pozitif lenfoma hastalarında ETV ve LAM profilaksilerinin karşılaştırıldığı çalışmada; ETV profilaksisi alan 34 hastada, LAM profilaksisi alan 89 hastaya kıyasla belirgin derecede daha düşük hepatit (%6'ya karşılık %27), HBV reaktivasyon oranı (%0'a karşılık %12) ve kemoterapiye ara verme (%6'ya karşılık %20) oranları bildirilmiştir (127). Huang ve arkadaşları (128)'nin, diffüz büyük B hücreli lenfoma nedeniyle R-CHOP tedavisi alan HBsAg pozitif, 61 hastada yaptıkları çalışmada, ETV profilaksisi alan grupta reaktivasyon oranı %6,6 iken, LAM profilaksisi alan 60 hastada %30 bulunmuştur. Kim ve arkadaşları (129)'nin çalışmalarında HBsAg pozitif lenfomalı ve LAM profilaksisi alan 28 hastada reaktivasyon oranı %39,3, ETV profilaksisi alan 16 hastada ise %6,3 olarak bulunmuştur. Watanabe ve arkadaşları (15)'nin, HBV profilaksisinde ETV'yi kullandıkları çalışmalarında, immünoşüpresif tedavi alan 16 HBsAg pozitif hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmediğini bildirilmişlerdir. Koskinas ve arkadaşları (14)'nin, immünoşüpresif tedavi alan, HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu üzerine TDF'nin etkilerini değerlendirdikleri

çalışmalarında (25 hastada profilaksi ve 13 hastada HBV reaktivasyon tedavisi) profilaktik TDF tedavisi alan 25 hastanın hiçbirinde immünoşüpresyon esnasında HBV reaktivasyonu görülmediği ve serum HBV DNA seviyelerinin takip süresince tespit edilemediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda HBsAg pozitif, yüksek riskli, TDF profilaksisi alan 18 hastada HBV reaktivasyonu görülmezken, ETV profilaksisi alan 20 hastadan 1 (%5)'inde HBV reaktivasyonu görüldü. HBV reaktivasyonu açısından TDF ve ETV profilaksileri alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P=0,336). Her iki ilacın da reaktivasyonu önlemede başarılı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda görülen reaktivasyon oranı diğer yayınlarla benzerdir. Reaktivasyon gözlenen hastanın ortak özellikleri; genç yaş, erkek cinsiyet, HBsAg pozitifliği ve hematolojik hastalığı nedeniyle AKİT yapılmış olmasıydı.

Çalışmalarda kanser hastaları kadar yüksek oranlarda olmasa da immünoşüpresif tedavi alan HBsAg pozitif, romatolojik hastalarda değişen oranlarda reaktivasyon bildirilmiştir. Dokuz çalışmanın verilerinin analiz edildiği bir araştırmada romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF alan 122 HBsAg pozitif hastanın 15'inde (%12,3) reaktivasyon gözlenmiştir (83). Perez ve arkadaşları (130)'nın yaptığı bir diğer çalışmada, HBsAg pozitif, anti-TNF alan 89 hastanın 35 (%39,3)'inde HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Ayrıca HBsAg pozitif ve antiviral profilaksi almayan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, infliksimab ile tedavi sonrası şiddetli reaktivasyon gelişirken infliksimab tedavisi sırasında LAM ile profilaksi verilen hastaların hiçbirinde reaktivasyon gelişmediği gözlenmiştir (131). Çalışmamızda romatolojik hastalığı nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan, HBsAg pozitif, TDF ve ETV profilaksileri verilen hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi. Hasta sayımız yeterli olmasa da kılavuz önerilerinde olduğu gibi HBsAg pozitif romatolojik hastalık nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hastalara profilaksi verilmesinin doğru bir yaklaşım olduğu sonucuna varılmıştır.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar da HBV reaktivasyonu açısından risk altındadırlar. Çalışmalarda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda değişik reaktivasyon oranları bildirilmektedir ve bu konuda bazı immünoşüpresif ajanlar veya immünoşüpresif tedavi yoğunluğu suçlanmaktadır. Buna karşın HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda bu riskin nasıl belirleneceği ve farklı tedavi rejimleri arasında

nasıl karşılaştırma yapılacağı konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır (70). AASLD ve APASL kılavuzları HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda HBV reaktivasyonun sık olmadığını, bu hastaların izlenmesi ve antiviral tedavinin HBV reaktivasyonu gerçekleştiğinde verilmesini önermektedir (9,35). Ancak EASL kılavuzu hastalar HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda ise (hematolojik kanserler için rituksimab ile kombine rejimlerin uygulanması durumunda, kemik iliği veya kök hücre naklinde) profilaktik antiviral tedavi verilmesini önermektedir (26). Çalışmamızda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif yüksek riskli hastaların bir kısmına antiviral profilaksi verildi, bir kısmı ise antiviral profilaksi verilmeden HBV reaktivasyonu açısından izlendi. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, orta risk grubundaki hastalar ise antiviral profilaksi verilmeden izleme alındı.

Son yıllarda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda profilaktik antiviral tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar artış göstermiştir. Huang ve arkadaşları (73)'nın HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, rituksimab tedavisi alan lenfomalı hastalarda yaptıkları çalışmada; ETV alan 41 hastanın 1 (%2,4)'inde, profilaksi almayan 39 hastanın ise 7 (%17,9)'sinde HBV reaktivasyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Shang ve arkadaşları (120)'nin AKİT nedeniyle immünosüpresif tedavi alan hastalarda yaptıkları çalışmada, HBV reaktivasyon oranları LAM alan grupta transplantasyon sonrası 6, 12 ve 24. aylarda sırasıyla %3, %7 ve %24 oranlarında gözlenirken, ETV alan grupta %0, %0 ve %2 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada LAM alan 119 hastanın 28'inde, ETV alan 97 hastanın 2'sinde reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir. Buti ve arkadaşları (119)'nın yaptığı bir diğer çalışmada hematolojik kanserler nedeniyle rituksimab tedavisi alan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, TDF profilaksi alan 33 hastanın hiçbirinde reaktivasyon olmadığı, profilaksi almayan 28 hastanın 3 (%10)'ünde reaktivasyon gözlendiği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif, yüksek riskli TDF (n=10) veya ETV (n=7) profilaksisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Yüksek risk grubunda olup, antiviral profilaksi verilmeyen 21 hastada da HBV reaktivasyonu saptanmadı. Bu hastaların tümünde bazal anti-HBs pozitifliği ve çalışma süresinde bir hastada anti-HBs negatifleşti.

Çalışmalarda anti-HBs varlığının reaktivasyonu engellemede koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir. İmmünosüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs saptanmayan

hastalar veya immünoşüpresif tedavi sırasında anti-HBs kaybı olan hastalarda HBV reaktivasyon riski yüksektir (69). Perrillo ve arkadaşları (77)'nin lenfoma nedeniyle kemoterapi alan hastaların incelediği 6 çalışmalık bir meta-analizde, 252 anti-HBs pozitif hastanın 11 (%4,3)'inde HBV reaktivasyonu gözleendiği ve bu oranın anti-HBs negatif hastalara göre daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Yeo ve arkadaşları (8)'nin lenfoma nedeniyle kemoterapi alan 21 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, anti-HBs pozitif 5 hastada reaktivasyon gözlenmezken, anti-HBs negatif 16 hastanın 5'inde reaktivasyon gözleendiği rapor edilmiştir. Matsue ve arkadaşları (132)'nin B hücreli lenfoma nedeniyle rituksimab alan hastalarda yaptığı çalışmada 37 anti-HBs pozitif hastanın 1'inde reaktivasyon gözlenirken, anti-HBs negatif 19 hastanın 4'ünde reaktivasyon gözlenmiştir. R-CHOP alan hastalarda yapılan bir çalışmada başlangıç anti-HBs titresinin ve tedavi süresince anti-HBs varlığının reaktivasyon ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 29 hastanın 8'inde serumda anti-HBs kaybolurken, 1'inde HBsAg ters seroreversiyonu görülmüştür. Başlangıç anti-HBs titresi >100 İÜ/l olan 10 hastanın hiçbirinde anti-HBs negatifleşmesi olmamış ve reaktivasyon görülmemiştir. Bu çalışmada başlangıçtaki anti-HBs titresinin düşük olmasının anti-HBs negatifleşmesindeki tek bağımsız faktör olduğu saptanmıştır (133).

Çalışmamızda 12'si rituksimab alan 21 yüksek riskli hastada literatürün aksine reaktivasyonun görülmemesi, anti-HBs'nin koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Hastalarımızda ortalama bazal anti-HBs titresi 413 İÜ/l iken son kontrol (ortalama 23 ay) süresindeki ortalama anti-HBs titresi 341 İÜ/l bulundu. Bazal ve son kontrol anti-HBs titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,303). Başlangıç anti-HBs titresi <100 İÜ/l olan hastalarda da HBV reaktivasyonu görülmeydi. Anti-HBs titresine göre antiviral profilaksi uygulanıp uygulanmayacağına karar verebilmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bulgularımız antiviral profilaksi kararı verilirken anti-HBs titresinin varlığı ya da seviyesinin göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Anti-HBs titresine göre antiviral profilaksi uygulanıp uygulanmayacağına karar verebilmek için anti-HBs titreleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lee ve arkadaşları (83)'nin romatizmal hastalığı olan ve farklı anti-TNF ajanlarla (çoğunlukla etanersept) tedavi edilen, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif 468 hastanın incelendiği bir meta-analizde, hastaların %1,7'sinde HBV reaktivasyonu bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada HBsAg negatif/anti-HBc pozitif anti-TNF alan 168 hastanın 9 (%5)'unda HBV reaktivasyonu görülmüştür (130). Çalışmamızda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif orta riskli ve antiviral profilaksi verilmeden izlenen 52 hastada reaktivasyon görülmedi. Bu hastaların 47'sinin bazal anti-HBs değeri pozitif ve çalışma süresince bir hastada anti-HBs negatifleşti. Hastaların ortalama bazal anti-HBs titresi 436 İÜ/l iken son takip (ortalama 24,7 ay) süresindeki ortalama anti-HBs titresi 427 İÜ/l bulundu. Bazal ve son kontrol anti-HBs titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,651$). Sonuçlarımız anti-HBs pozitifliğinin HBV reaktivasyonunu engellemede etkili olduğunu düşündürmektedir ve kılavuzlarda olduğu gibi bu hasta grubuna preemptif tedavi yaklaşımının uygun olduğu kanaatindeyiz.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif yüksek ve orta riskli antiviral profilaksi verilmeden izlenen hastalarda anti-HBs titrelerinde aylara göre düşüş saptandı, ancak yüksek riskli hastalarda daha belirgin bir düşüş mevcuttu. (Şekil 4 ve 5). Bu durum yüksek riskli hastalarda reaktivasyon riskinin yüksek oluşu ile ilişkilendirilebilir.

İmmünoşüpresif tedavi tamamlandıktan sonra antiviral profilaksiye ne kadar süre devam edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. APASL kılavuzu antiviral profilaksiye immünoşüpresif tedavi tamamlandıktan 6 ay sonrasına kadar devam edilmesini önermektedir. AASLD kılavuzu, bazal HBV DNA <2.000 İÜ/ml ise antiviral profilaksiye immünoşüpresif tedavi sonrası 6 ay devam edilmesini, HBV DNA >2.000 İÜ/ml ise hastaların immünkompetan hastalar gibi izlenmesini öneri olarak vermektedir. EASL kılavuzunda antiviral profilaksinin immünoşüpresif tedavi sonrası 12 ay (rituksimab alanlarda 18 ay) devam etmesinin uygun olduğu görüşü bildirilmiştir. Ayrıca EASL kılavuzunda HBsAg pozitif hastaların HBV enfeksiyon fazının belirlenmesi için değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların takip ve antiviral profilaksi kesilme kriterlerinin immünkompetan hastalar gibi olması gerektiği vurgulanmaktadır (9,26,35). Ülkemizde yürürlükte olan sağlık uygulama tebliğine göre immünoşüpresif tedavi bittikten 12 ay sonrasına kadar antiviral tedavi için geri ödeme yapılmaktadır. Bu süre bitiminden sonra reaktivasyon gelişen hastalar için herhangi bir ek tedavi önerisi bulunmamaktadır. Söz konusu durum HBV reaktivasyon tedavisi açısından sorun teşkil etmektedir.

HBV reaktivasyonunda bir diğer problem de antiviral tedavi sonrası hastaların nasıl izleneceğidir. EASL kılavuzunda hastaların 3-6 aylık aralıklarla KCFT ve HBV DNA

açısından takip edilmesi gerektiğini ve takibin antiviral tedavinin kesilmesinden en az 12 ay sonrasına kadar devam edilmesi gerektiği önerilmektedir (26).

Araştırmalarda antiviral profilaksi kesildikten sonra çeşitli reaktivasyon oranları bildirilmiştir. Hui ve arkadaşları (134)'nın hematolojik kanserler nedeniyle kemoterapi alan ve preemtif LAM profilaksisi verilen, HBsAg pozitif 46 hastayı inceledikleri çalışmada, hastaların 11 (23,9)'inde LAM profilaksisi kesildikten sonra HBV reaktivasyonu görüldüğünü bildirmişlerdir. Bununla beraber çalışmada HBV reaktivasyonu oluşmasındaki en önemli faktörlerin tedavi öncesi yüksek HBV DNA seviyesi ve HBeAg pozitifliği olduğu belirtilmiştir. Çalışma öncesi HBV DNA $>10^4$ kopya/ml olan 16 hastanın 8'inde HBV reaktivasyonu gözlenmişken, HBV DNA $<10^4$ kopya/ml olan 30 hastanın 3'ünde HBV reaktivasyonu gözlenmiştir. HBeAg pozitif 11 hastanın 5 (%45,5)'inde reaktivasyon saptanmış, ancak bu oran HBeAg negatif hastalarda %17,1 olarak (35 hastanın 6'sı) bildirilmiştir Kim ve arkadaşları (135) HBsAg pozitif hematolojik (n=29) ve onkolojik kanser (n=81) nedeniyle kemoterapi alan hastalarda yaptıkları çalışmada, LAM profilaksisi aldıkları sürede 15 hastada reaktivasyon bildirmişlerdir. LAM profilaksisi kesildikten sonra 61 hastanın 15 (%25,4)'inde HBV reaktivasyonu geliştiği rapor edilmiştir. Rituksimab kullanımı ve başlangıç HBV DNA'sının 2.000 İÜ/ml'den yüksek olması reaktivasyon oluşmasındaki risk faktörleri olarak bildirilmiştir. An ve arkadaşları (136) da hematolojik ve onkolojik kanserli HBsAg pozitif hastalarda LAM profilaksisi kesildikten sonra 24. ayda HBV reaktivasyon oranını 127 hastada %22,4 olarak bildirmişlerdir.

Kuo ve arkadaşları (137)'nin 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında çeşitli kanser tipleri nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan 122 HBsAg pozitif/HBeAg negatif hastada TDF (n=25) ve ETV (n=97) profilaksilerinin etkileri değerlendirmişlerdir. Antiviral profilaksi süresince her iki grupta da HBV reaktivasyonu gözlenmemiş ve antiviral profilaksi ile HBV DNA negatifleşmiştir. Antiviral profilaksi kesildikten sonra 122 hastanın 52'sinde HBV reaktivasyonu görülmüş ve HBV reaktivasyon insidansı sırasıyla 24. , 48. , 96. ve 144. haftalarda %15,7, %38,2, %42,8 ve % 46,6 olarak bulunmuştur. Çalışmaya göre HBV reaktivasyonunun oluşmasındaki en önemli faktörler tedavi sonrası HBsAg titresinin yüksek olması ve başlangıç HBV DNA seviyesinin ≥ 2.000 İÜ/ml olması olarak bildirilmiştir. Antiviral profilaksi ile 10 hastada HBsAg serokonversiyonu görülmüştür. Hastaların 1'inde HBV DNA seviyesi ≥ 2.000

İÜ/ml olarak ölçülmüş ve hastaların hepsinde antiviral profilaksi sonrası düşük HBsAg titresi olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda immünoşüpresif tedavi öncesi altta yatan hastalık tedavisinin aciliyeti nedeniyle, hastalara HBV enfeksiyonu fazı açısından değerlendirme amaçlı karaciğer biyopsisi yapılamamış ve antiviral profilaksi başlanmıştır. Ülkemiz şartlarında immünoşüpresif tedavi bittikten en fazla 12 ay sonrasına kadar antiviral profilaksi verilebilmiştir. Antiviral profilaksiyi sonlandırdığımız 7 HBsAg pozitif, yüksek riskli hastanın tamamında HBV reaktivasyonu görüldü. Hastaların 3'ü TDF, 4'ü ETV profilaksisi almaktaydı. Antiviral profilaksi sonlandırıldıktan sonra 5 hastada üçüncü ayda, 2 hastada ise altıncı ayda HBV reaktivasyonu gözlemlendi. Hastaların 3'ünde başlangıç HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 İÜ/ml, 3'ünde seviyesi < 2.000 İÜ/ml ve 1 hastada ise negatifti. Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla antiviral tedavi sonrası daha yüksek reaktivasyon oranları gözlemlenmiştir. Ayrıca başlangıç HBV DNA seviyesinden bağımsız olarak reaktivasyon görülmüştür. Sonuçlarımız sadece KHB hastalarında değil, tüm HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalarda immünoşüpresif tedavi sonrası 6-12 ay süreyle antiviral profilaksinin yeterli olmadığını göstermektedir. Antiviral profilaksinin ne zaman kesileceği ve hastaların ne kadar süre ile izleneceği ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

Jeng ve arkadaşları (138)'nin HBeAg negatif KHB'li hastalarda yaptıkları çalışmada TDF (n=85) kesildikten sonra 38 hastada, ETV (n=95) kesildikten sonra 43 hastada relaps geliştiğini bildirmişlerdir. Relaps gelişme süresi TDF verilen grupta ortalama 12 hafta iken, ETV verilen hastalarda ortalama 33 hafta olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada relapsın TDF verilen grupta, ETV verilen gruba göre daha önce gerçekleştiği bildirilmiş olmakla beraber, Kuo ve arkadaşları'nın (137) çalışmasında TDF ve ETV profilaksileri kesildikten sonra HBV reaktivasyon gelişme süreleri açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da TDF ve ETV profilaksileri kesildikten sonra reaktivasyon görülme süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Araştırmamızda TDF alan HBsAg pozitif, yüksek riskli hastaların 4 (%22)'ünde HBsAg serokonversiyonu görülmüştür. İki hastada antiviral profilaksinin altıncı ayında, 1 hastada onikinci ayında ve 1 hastada da onsekizinci ayında HBsAg serokonversiyonu saptandı. Hastaların 2'sinde başlangıç HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 İÜ/ml iken, 2'sinde < 2.000 İÜ/ml'nin altında idi. Yapılan bir çalışmada HBsAg serokonversiyon oranı %12

bulunmuş olup, bu sonucun profilaksi sonrası HBsAg titre düşüklüğüne bağlı olduğu düşünülmüştür (137). Biz immün yapılanma tamamlanıncaya kadar antiviral profilaksinin devam etmesinin serokonversiyona katkı yaptığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda TDF alan, HBsAg negatif ve profilaksi verilmeden izlenen gruplardaki hastaların bazal ve son kontrol laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. ETV alan hastaların son kontrol albümin ve trombosit değerlerinde başlangıç durumuna göre düşüş saptandı. Bu farkın altta yatan hastalıklarla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

HBV reaktivasyonu immünoşüprese hastalarda halen önemli bir problemdir. HBV reaktivasyonu için risk taşıyan hastalarda nasıl ve ne zaman HBV taraması yapılacağı, HBV reaktivasyonu için terminoloji, tanımlamalar, risk faktörleri ve risk sınıflması ile ilgili standardizasyona gereksinim vardır. Özellikle HBsAg negatif, yüksek ve orta düzeyde riske sahip hastaların yönetimi ve izlem sıklığı başta olmak üzere yanıt bekleyen pek çok soru bulunmaktadır.

Sonuç olarak; HBsAg pozitif, yüksek riskli, TDF ve ETV profilaksileri alan hastalar arasında HBV reaktivasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. HBV reaktivasyonunun önlenmesinde potent antiviraller olan TDF ve ETV etkilidir. HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için immünoşüpresyon esnasında ve sonrasında antiviral profilaksi verilmelidir. HBsAg pozitif, yüksek riskli ve antiviral profilaksisi kesilen hastalarda yüksek oranda reaktivasyon olması, immünoşüpresif tedavi sonrası 6-12 ay süreli antiviral profilaksinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Antiviral profilaksi süresinin belirlenmesine yönelik daha büyük popülasyon-bazlı çalışmalara gereksinim vardır. HBsAg negatif hastalarda profilaksi veya preemtif tedavi yaklaşımı benimsenebilir. Çalışmamızda HBsAg negatif, orta ve yüksek riskli, antiviral profilaksi almayan hastalarda reaktivasyon olmaması, anti-HBs pozitifliğinin HBV reaktivasyonunu engellemede etkili olduğunu düşündürmektedir ve kılavuzlarda olduğu gibi bu hasta grubuna preemtif tedavi yaklaşımının uygun olduğu görüşündeyiz. Buna karşın anti-HBs'nin koruyuculuğunun araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. TDF profilaksisi alan HBsAg pozitif, yüksek riskli hastalarda gözlenen yüksek orandaki HBsAg serokonversiyonu antiviral profilaksinin etkinliğini gösteren önemli bir faktördür.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın %31,8'i HBsAg pozitif, %68,2'si HBsAg negatifti. HBsAg pozitif hastaların %90,5'i yüksek riskli, %9,5'i orta riskliydi. HBsAg negatif hastaların ise %42,2'si yüksek risk, %57,8'i orta risk grubundaydı.
- 2) HBsAg pozitif hastaların %57,1'i erkek olup, en sık saptanan alt hastalık hematolojik kanserlerdi (%54,8). Rituksimab kullanımı %16,7 ve anti-HBe pozitifliği %83,3 oranındaydı.
- 3) HBsAg negatif hastaların %65,6'sı kadın olup, en sık romatolojik (%61,1) alt hastalıkları vardı. Rituksimab kullanımı %20 ve anti-HBs pozitifliği %85,6 oranındaydı.
- 4) HBsAg pozitif, yüksek riskli ve TDF profilaksisi alan 18 hastada HBV reaktivasyonu görülmedi, ETV profilaksisi alan 20 hastanın 1 (%5)'inde HBV reaktivasyonu görüldü. Ancak HBV reaktivasyonu açısından TDF ve ETV profilaksileri alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,336$).
- 5) HBsAg pozitif, yüksek riskli, TDF ve ETV profilaksisi alan gruplar arasında serumda HBV DNA'nın ortalama kaybolma ayı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,719$).
- 6) HBsAg pozitif, orta riskli, TDF ve ETV profilaksisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi, iki grup arasında serumda HBV DNA'nın ortalama kaybolma ayı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,719$).

7) HBsAg pozitif, yüksek riskli ve antiviral profilaksisi kesilen 7 (%100) hastada HBV reaktivasyonu görüldü, ancak mortalite gözlenmedi. Antiviral profilaksi süresi ortalaması ETV alan hastalarda anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$).

8) HBsAg negatif, yüksek riskli TDF ve ETV profilaksisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi.

9) HBsAg negatif, orta ve yüksek riskli antiviral profilaksi almayan izlem gruplarında HBV reaktivasyonu görülmedi. Hastaların anti-HBs titresinde düşüş saptandı, ancak başlangıç ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

10) HBsAg negatif, yüksek riskli ve antiviral profilaksisi kesilen hastalarda reaktivasyon gözlenmedi, orta ve yüksek riskli, antiviral profilaksi almayan izlem grubundaki hastalarda immünoşüpresif tedavileri kesildikten sonra HBV reaktivasyonu saptanmadı.

11) Çalışmamızda TDF alan HBsAg pozitif yüksek riskli hastaların 4 (%22)'ünde HBsAg serokonversiyonu görüldü.

12) TDF alan hastaların tedavi aldıkları süre boyunca bazal ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında ALT, AST, bilirubin, albumin, kreatinin ve trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

13) ETV alan hastaların tedavi aldıkları süre boyunca bazal ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında ALT, AST, bilirubin ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, albümin ve trombosit değerlerinde son kontrolde düşüş saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,008$).

14) HBsAg negatif, orta ve yüksek riskli izlem grubu hastalarının bazal ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında; ALT, AST, bilirubin, albumin, kreatinin, trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63.
2. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:235-44.
3. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
4. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
5. van Hemert FJ, Zaaijer HL, Berkhout B, Lukashov VV. Occult hepatitis B infection: an evolutionary scenario. *J Virol* 2008;5:146.
6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
7. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-53.
8. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2008;27:605-11.
9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-61.
10. Liu C-J, Chen P-J, Chen D-S, Kao J-H. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int* 2013;7:316-26.

11. Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247-54.
12. Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate through 96 weeks of treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2106-12. e1.
13. Fouillard L, Serfaty L, Gozlan J. Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:625-6.
14. Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, et al. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *Eur J Intern Med* 2014;25:768-71.
15. Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:333-7.
16. Özacar T, Sayıner A. Hepatit B virusu. In: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (4. ed) Nobel, İstanbul 2017, pp. 1670-88.
17. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology* 2010;52:697A.
18. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26.
19. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. *J Viral Hepat* 2007;14 Suppl 1:22-8.
20. Wieland SF, Vega RG, Müller R, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *J Virol* 2003;77:1227-36.
21. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S36-42.

22. Maini MK, Boni C, Ogg GS, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cells associated with the control of infection. *Gastroenterology* 1999;117:1386-96.
23. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3:45-52.
24. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, et al. Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med* 1979;300:101-6.
25. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-98.
26. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
27. Mutluay Ö, Kaymakoğlu S. Kronik hepatit B'de interferon tedavisi. In: Tabak F, Tosun S (eds), *Viral Hepatit 2013* (1. ed) İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2013, pp. 265-83.
28. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S (eds), *Viral Hepatitis Diagnosis, Therapy, and Prevention* (1. ed) Humana Press, Totowa, NJ 1999, pp. 251-316.
29. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir alafenamide: a review in chronic hepatitis B. *Drugs* 2017;77:1017-28.
30. Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *Ankem Derg* 2011;25:234-7.
31. Jarivis B, Faulds D. Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999;58:101-41.
32. Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen–negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145-53.
33. Enomoto M, Tamori A, Kohmoto MT, et al. Mutational patterns of hepatitis B virus genome and clinical outcomes after emergence of drug-resistant variants during lamivudine therapy: analyses of the polymerase gene and full-length sequences. *J Med Virol* 2007;79:1664-70.

34. Warner N, Locarnini S, Kuiper M, et al. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2285-92.
35. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
36. Köksal İ. Kronik hepatit B’de genel tedavi yaklaşımı. *Viral Hepatit* 2013;257-64.
37. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: a novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.
38. Larrubia J-R. Occult hepatitis B virus infection: a complex entity with relevant clinical implications. *World J Gastroenterol* 2011;17:1529.
39. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract* 2014;6:10.
40. Etzion O, Ghany MG. Screening for hepatitis B virus to prevent viral reactivation—who and when? *Clin Liver Dis* 2015;5:47-50.
41. Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Viral Hepat* 2015;22:346-52.
42. Totani H, Kusumoto S, Ishida T, et al. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia–lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol* 2015;101:398-404.
43. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1130-7.
44. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation. *Clin Liver Dis* 2015;5:35-8.
45. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.

46. Nayernama A, Waldron P, Rand M. Hepatitis B virus reactivation in CD20 antibody-treated patients: evaluation of post-market data from the FDA adverse event reporting system American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference: Reactivation of Hepatitis B Arlington. VA: AASLD 2013.
47. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-19.
48. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: an update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016;8:385.
49. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20.
50. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
51. McQuillan GM, Townsend TR, Johannes CB, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: the sensitivity, specificity, and predictive value of the recommended screening questions to detect high-risk women in an obstetric population. *Am J Epidemiol* 1987;126:484-91.
52. Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:219-37.
53. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-15.
54. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18:1313-8.
55. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther* 2010;15 Suppl 3:3-14.
56. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-8.

57. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007;85:16-23.
58. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010;29:1021-9.
59. Martin S, Cardwell S, Nailor M, Gabardi S. Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:788-96.
60. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:864-71.
61. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int* 2011;31:104-10.
62. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-4.
63. Ko W-J, Chou N-K, Hsu R-B, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:865-75.
64. Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:925.
65. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015;7:954.
66. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-11.
67. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
68. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive

- for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-30.
69. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 4:S306-13.
 70. Salpini R, Colagrossi L, Bellocchi MC, et al. Hepatitis B surface antigen genetic elements critical for immune escape correlate with hepatitis B virus reactivation upon immunosuppression. *Hepatology* 2015;61:823-33.
 71. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013;33:167-77.
 72. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-80.
 73. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765-72.
 74. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-61.
 75. Hsu CH, Hsu HC, Chen HL, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24:3035-40.
 76. Yeo W, Chan HL. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:31-7.
 77. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-44 e3.
 78. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and

- treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9.
79. Huang W, Zhang W, Fan M, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2014;105:697-703.
 80. Reynolds JA, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: common and less common. *Clin Liver Dis* 2015;5:32-4.
 81. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int* 2015;9:202-8.
 82. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1531-7.
 83. Lee YH, Bae SC, 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;16:527-31.
 84. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
 85. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013;58:609-18.
 86. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1986;104:12-7.
 87. Dyson JK, Hudson M, McPherson S. Lesson of the month 2: severe reactivation of hepatitis B after immunosuppressive chemotherapy. *Clin Med* 2014;14:551-5.
 88. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-85.

89. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014;59:2092-100.
90. Yang Y, Du Y, Luo WX, et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in gastrointestinal cancer patients after chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:783-90.
91. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675.
92. Voican CS, Mir O, Loulergue P, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol* 2016;27:2172-84.
93. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98.
94. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua Silva L, et al. Resolved hepatitis B virus infection is not associated with worse outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:686-94.
95. Civan J, Hann HW. Giving rituximab in patients with occult or resolved hepatitis B virus infection: are the current guidelines good enough? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:865-75.
96. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O694-701.
97. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1130-7.
98. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:84-94.
99. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1049-59.

100. Park S, Kim K, Kim DH, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1630-7.
101. Chan TM, Fang GX, Tang CS, et al. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-52.
102. Kalia H, Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Transplant Rev* 2011;25:102-9.
103. Berger A, Preiser W, Kachel HG, Sturmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005;32:162-5.
104. Chen GD, Gu JL, Qiu J, Chen LZ. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers. *Transpl Infect Dis* 2013;15:300-5.
105. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
106. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65-70.
107. Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle JH. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl J Med* 1987;316:630-1.
108. Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy JF, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1988;158:666-7.
109. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Reactivation of hepatitis B in AIDS. *Lancet* 1989;334:108-9.
110. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998;29:306-9.
111. Zheng Y, Zhang S, Tan Grahn HM, et al. Prophylactic lamivudine to improve the outcome of breast cancer patients with HBsAg positive during chemotherapy: a meta-analysis. *Hepat Mon* 2013;13:e6496.

112. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-53.
113. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
114. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2015;33:2212-20.
115. Terrault N. Management strategies for hepatitis B–infected patients undergoing immunomodulatory therapy: Is lamivudine enough? *Clin Liver Dis* 2015;5:43-6.
116. Tuna N, Karabay O. Hepatitis B reactivation and timing for prophylaxis. *World J Gastroenterol* 2015;21:2263-4.
117. Köksal İ. Immunosuppressive therapy and hepatitis B virus reactivation. *Viral Hepatit Dergisi* 2016;22:69.
118. Lok AS, Bonis PA. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy> 2016.
119. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study. *PLoS One* 2017;12:e0184550.
120. Shang J, Wang H, Sun J, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:581-6.
121. Yıldız O, Aygen B, Demirtürk N, et al. Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D. *World J Gastroenterol* 2011;17:4987.
122. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı. Sağlık Uygulama Tebliği. T.C. Resmi Gazete, 25 Temmuz 2014, sayı: 29071.

123. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clinl Oncol* 2010;28:3199-202.
124. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
125. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-11.
126. Long M, Jia W, Li S, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:705.
127. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877-83.
128. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-30.
129. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-96.
130. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine* 2011;90:359-71.
131. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
132. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-76.

133. Pei SN, Ma MC, Wang MC, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012;91:1007-12.
134. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-603.
135. Kim IK, Kim BG, Kim WS, et al. Clinical prediction of failure of lamivudine prophylaxis for patients with hepatitis b infection undergoing cytotoxic chemotherapy for malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;AAC. 00821-12.
136. An J, Shim JH, Kim SO, et al. Comprehensive outcomes of on- and off-antiviral prophylaxis in hepatitis B patients undergoing cancer chemotherapy: a competing risks analysis. *J Med Virol* 2016;88:1576-86.
137. Kuo MT, Tseng PL, Chou YP, et al. The role of HBsAg in HBV relapse after entecavir or tenofovir prophylaxis in patients undergoing cancer chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;
138. Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, et al. Clinical relapse after cessation of tenofovir therapy in hepatitis B e antigen–negative patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1813-20. e1.

EKLER

İmmünoşüpresif Hastalarda Hepatit B Virus Reaktivasyonunun Önlenmesinde Tenofovir ve Entekavir Profilaksilerinin Karşılaştırılması

Hasta Takip Formu

Adı soyadı	
Yaş	
Cinsiyet	
Adres	
Telefon	
Dosya numarası	
Özgeçmiş	
Soygeçmiş	
Primer hastalık tanısı	
Aldığı immünoşüpresif tedavi	
Diğer	

1) HBV DNA dikkate alınmaksızın tüm HBsAg pozitif hastalar

2) HBsAg negatif

- Anti-HBc pozitif/anti-HBs negatif ve HBV DNA pozitif hastalar,
- Anti-HBc pozitif/anti-HBs negatif ve HBV DNA negatif hastalar,
- Anti-HBc pozitif/anti-HBs pozitif ve HBV DNA negatif hastalar.

HBV reaktivasyon risk sınıflaması:

Antiviral profilaksi

1. TDF

2. ETV

	bazal	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	18. ay	21. ay	24. ay	27. ay	30. ay	33. ay	36. ay
Yakınma												
Fizik muayene bulguları												
HBsAg												
Anti-HBc												
HBeAg												
Anti-HBe												
Anti-HBs												
HBV DNA												
ALT/AST												
Bilirubin												
PLT												
Kreatin												

İmmünoşüpresif tedavinin başladığı tarih:

İmmünoşüpresif tedavinin bittiği tarih:

Antiviral profilaksinin başladığı tarih:

Antiviral profilaksinin bittiği tarih:

Doz modifikasyonu:

Yan etkiler:

Reaktivasyon:

Ölüm:

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Kıymet GÜNDOĞDU'ya ait "İmmünoşüpresif Hastalarda Hepatit B Virus Reaktivasyonunun Önleminde Tenofovir ve Entekavir Profilaksilerinin Karşılaştırılması" adlı çalışması, jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21/05/2018

Başkan : Prof.Dr.Bilgehan AYGEN

Üye : Prof.Dr.Orhan YILDIZ

Üye : Prof. Dr. İlhami ÇELİK