

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANAİLİM DALI

**İMMUNSUPRESİF İLAÇ KULLANIMI NEDENİ İLE PROFİLAKTİK TEDAVİ
ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL ANTİVİRALLERİN
ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Ceren ANASIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANAİLİM DALI

**İMMUNSUPRESİF İLAÇ KULLANIMI NEDENİ İLE PROFİLAKTİK TEDAVİ
ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL ANTİVİRALLERİN
ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Ceren ANASIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet ASIL

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet ASIL'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime,

Asistanlık hayatımın en başından beri yanımda olan eşime ve son 2 yıldır aramızda olan biricik kızıma,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatma Ceren ANASIZ

KONYA 2022

ÖZET

Giriş: Günümüzde immün sistemi baskılayan ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Hepatit B virüs (HBV) serolojisi pozitif olan hastalarda, immünsupresif tedaviler sonrasında HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilmektedir. Güncel kılavuzlarda HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastalara profilaktik antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada immünsupresif tedavi almaları nedeniyle profilaktik antiviral tedavi başlanmış olan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve entekavirin (ETV) etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2017-Eylül 2021 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran, immünsupresif tedavi alan, HBV serolojisinin (+) olması nedeniyle profilaktik antiviral tedavi başlanan 174 hasta çalışmaya alındı ve verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadaki 174 olgunun 113'ü TDF, 39'u ETV, 22'si TAF tedavisi almıştı. Dokuz hastada (%5,2) HBV reaktivasyonu geliştiği saptandı. Reaktivasyon gelişen olgularda tedavi öncesi HBV DNA ve HBsAg pozitifliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ($p<0,05$) ve antiHBs pozitifliği sıklığı anlamlı düzeyde daha azdı ($p<0,05$). TDF alanlarda %7,1, entekavir alanlarda %2,6 reaktivasyon görülürken, TAF grubunda reaktivasyon görülmedi; tedavi grupları arasında reaktivasyon gelişme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). TDF alan hastalarda tedavi sonrasında serum fosfor düzeyi ve GFR azalırken serum kreatinin düzeyinin arttığı ($p<0,05$), TAF alan hastalarda ise tedavi sonrasında serum kreatinin düzeyinin azaldığı ve GFR'nin arttığı görüldü ($p<0,05$). Lojistik regresyon analizinde reaktivasyon açısından bağımsız risk faktörü tespit edilemedi.

Sonuç: İmmünsupresif tedavi alan ve HBV serolojisi pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilir. Bu nedenle immünsupresif tedavi alacak hastalarda HBV serolojisi taranmalı ve risk grubundaki hastalara profilaktik antiviral tedavi verilmelidir. TDF, ETV ve TAF immünsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu engellemede oldukça etkilidir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, immünsupresif tedavi, oral antiviral ilaçlar, etkinlik

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, drugs that suppress the immune system are widely used. In patients with positive hepatitis B virus (HBV) serology, HBV reactivation may occur after immunosuppressive treatments. Current guidelines recommend prophylactic antiviral therapy for patients at risk of HBV reactivation. In this study, it was aimed to evaluate the prophylactic efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alafenamide (TAF), and entecavir (ETV) in patients receiving immunosuppressive therapies.

Methods: One hundred and seventy four patients who applied to NEU Meram Medical Faculty Gastroenterology clinic, received immunosuppressive therapy and started prophylactic antiviral therapy due to HBV serology (+) were included in the study, and their data were evaluated retrospectively.

Results: Of the 174 patients in the study, 113 received TDF, 39 received ETV, and 22 received TAF. HBV reactivation was observed in 9 (5.2%) patients. The rates of HBV DNA and HBsAg positivity before the treatment were significantly higher ($p<0.05$), and the rate of antiHBs positivity was significantly lower ($p<0.05$) in patients with reactivation. Reactivation was observed in 7.1% of patients receiving TDF and 2.6% of patients receiving entecavir, no reactivation was observed in the TAF group; the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$). Serum phosphorus level and GFR were found to decrease and serum creatinine levels were found to increase after TDF treatment ($p<0.05$). On the other hand serum creatinine levels were found to decrease and GFR was found to increase after TAF treatment ($p<0.05$). No independent risk factor for reactivation was detected in the logistic regression analysis.

In conclusion: HBV reactivation may occur in patients with positive HBV serology receiving immunosuppressive therapies. Therefore, HBV serology should be screened in all patients receiving immunosuppressive therapies, and prophylactic antiviral therapy should be given to patients at risk. TDF, ETV, and TAF are highly effective in preventing HBV reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy.

Keywords: Chronic hepatitis B, immunosuppressive therapy, oral antiviral drugs, efficacy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit.....	3
2.2. HBV Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Hepatit B Virüsü	5
2.4. HBV Antijen ve Antikorları.....	5
2.5. Patogenez	8
2.6. Önleme.....	8
2.7. Akut Enfeksiyon	10
2.8. Kronik Enfeksiyon	12
2.8.1.Kronik Hepatit B Fazları	13
2.8.2.Kronik Hepatit B Tanısı	17
2.8.3.Kronik Hepatit B Klinik Bulguları.....	19
2.8.4.Kronik Hepatit B Tedavisi	21
2.8.5.Kronik Hepatit B Reaktivasyonu	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi	47
4.2. Tedaviye Göre Sonuçların Karşılaştırılması.....	51
4.3. Reaktivasyon Durumuna Göre Sonuçların Karşılaştırılması.....	59
4.4. Reaktivasyon Gelişen Vakalar	67

5.	TARTIŞMA	72
6.	SONUÇLAR	82
7.	KAYNAKLAR	84



TABLÖLAR

Tablo 1. Dünya da hepatit B enfeksiyonu prevalansı.....	5
Tablo 2. HBV'ye ait viral belirteçler, kısaltmaları ve klinik kullanımları.....	7
Tablo 3. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun evrelerindeki serolojik ve virolojik sonuçları... ..	7
Tablo 4. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzuna göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar	9
Tablo 5. Kronik hepatit B enfeksiyonu belirteçleri	13
Tablo 6. KHB evrelerine göre virolojik belirteç ve diğer laboratuvar sonuçları	16
Tablo 7. Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri	17
Tablo 8. HSK gelişim riskini artıran faktörler.....	20
Tablo 9. Kronik Hepatit B de tedavi endikasyonları	22
Tablo 10. Kronik Hepatit B de tedavi sonlanım kriterleri	25
Tablo 11. Tedavi sonlandırma ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri	25
Tablo 12. Antiviral ilaçların kullanım ve takibi	31
Tablo 13. Direnç Tanımları.....	32
Tablo 14. Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı	32
Tablo 15. Hastalıklara göre HBV reaktivasyonu riski.....	35
Tablo 16. İmmünoşüpresif ajanların reaktivasyon açısından risk grupları.....	37
Tablo 17. HBV ile ilgili tarama sonuçlarına göre hastalar	38
Tablo 18. HBV serolojisi ve alınan immünoşüpresif tedaviye göre HBV reaktivasyon riski sınıflaması.....	39
Tablo 19. Olguların cinsiyet, tedavi, aktivasyon riski ve hastalık özelliklerinin dağılımı ..	47
Tablo 20. Olguların klinik özelliklerinin dağılımı.....	48
Tablo 21. Olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	49
Tablo 22. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların aktivasyon riski ve hastalık özellikleri açısından dağılımı.....	51
Tablo 23. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı	52

Tablo 24. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	54
Tablo 25. Farklı tedavi uygulanan olguların HBsAg pozitifliğine göre cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı.....	57
Tablo 26. Farklı tedavi uygulanan olguların klinik özelliklerinin dağılımı.....	58
Tablo 27. Reaktivasyon durumuna göre olguların cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı.....	59
Tablo 28. Reaktivasyon durumuna göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı.....	60
Tablo 29. Reaktivasyon olan ve olmayan olgularda tedavi öncesi ve sonrası çeşitli laboratuvar değerleri.....	64
Tablo 30. Reaktivasyon için risk faktörleri (çoklu lojistik regresyon analizi)	66

ŞEKİLLER

Şekil 1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevelansı.....	4
Şekil 2. Akut HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri.....	11
Şekil 3. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir	12
Şekil 4. Kronik HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri.....	18
Şekil 5. Kronik Hepatit B değerlendirme algoritması.....	21
Şekil 6. HBeAg-pozitif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları	23
Şekil 7. HBeAg-negatif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları.....	24
Şekil 8. Kronik hepatit B reaktivasyonu yönetim algoritması	42
Şekil 9. TDF, ETV ve TAF alan hastalarda reaktivasyon oranları	53
Şekil 10. HBsAg pozitif ve negatif olan hasta gruplarında reaktivasyon oranları	61
Şekil 11. Tedavi öncesi anti-HBs durumuna göre reaktivasyon oranları.....	62
Şekil 12. Tedavi öncesi HBV DNA pozitif ve negatif olan hastalarda reaktivasyon oranları	63

KISALTMALAR ve SİMGELER

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

ADV: Adefovir

AFP: Alfa Fetoprotein

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

Anti-CD: Anti-Cluster of Differentiation

Anti-HBcIgM-IgG: Hepatit B Kor Antijeni Antikoru

Anti-HBe: Hepatit B e Antikoru

Anti-HBs: Hepatit B Yüzey Antijeni Antikoru

APASL: Asya Pasifik Derneği Karaciğer Çalışma Grubu

cccDNA: Covalently Closed Circular DNA

DNA: Deoksi-ribonükleik Asit

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ETV: Entekavir

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HAV: Hepatit A Virüsü

HBcAg: Hepatit B kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B e Antijeni

HBIG: Hepatit B İmmünglobülini

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

HEV: Hepatit E Virüsü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSK: Hepatosellüler Karsinoma
HSV: Herpes Simpleks Virüsü
İHSY: İntrahepatik Safra Yolları
IL-23: İnterlökin 23
İu/L: Uluslararası Birim/Litre.
İNR: Uluslararası Normalizasyon Oranı
KHB: Kronik Hepatit B
LAM: Lamivudin
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MA: Monoklonal Antikor
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
mTOR: Mechanistic Target Of Rapamycin
NA: Nükleoz (t) id Analogu
NASH: Nonalkolik Steatohepatit
Peg IFN: Pegile İnterferon
RA: Romatoid Artrit
TAF: Tenofovir Alafenamid
TBV: Telbivudin
TBİL: Total Bilirübin
TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TVHTTK: Türkiye Viral Hepatitler Tan ve Tedavi Kılavuzu
USG: Ultrasonografi
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada ve ülkemizde önemli morbitide ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünyada yaklaşık olarak 2 milyar kişinin HBV enfeksiyonundan etkilendiği, 400 milyon kişinin kronik olarak HBV ile enfekte olduğu ve yıllık 1 milyon kişinin HBV ilişkili nedenlerden dolayı öldüğü tahmin edilmektedir (2). Ülkemiz hepatit B açısından orta endemik ülkeler arasındadır, yaklaşık 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı, 3,5-4 milyon civarında kronik HBV enfeksiyonu ve 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B hastası olduğu düşünülmektedir (3). Ülkemizde HBV epidemiyolojisine yönelik yapılan en büyük çalışma olan ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından desteklenen TURHEP çalışmasında HBsAg pozitifliği %4 ve anti-HBc IgG pozitifliği %30,6 oranında saptanmıştır (4).

Hepatit B virüsü, hepadnavirüs ailesinden bir DNA virüsü olup genetik materyal olarak kısmen çift sarmallı çembersel formda bir DNA molekülüne sahiptir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B yüzey antijeni antikoru (antiHBs), Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B e antikoru (anti-HBe), Hepatit B kor antijeni (HBcAg) ve Hepatit B kor antijeni antikoru (anti-HBcIgM-IgG) gibi serolojik belirteçlere sahiptir. Bu virüse bağlı olarak akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi tablolar gerçekleşmektedir (5). HBV; parenteral, vertikal, horizontal ve cinsel yollarla bulaşan, sitopatik olmayan bir virüstür. HBV ilişkili karaciğer hasarı konağın virüse karşı gerçekleştirdiği immün sistem yanıtı sonucunda meydana gelir (6). HBV vücuda girdikten sonra bazı taşıyıcı proteinler aracılığı ile hepatositlerin sitoplazmasına taşınır. Enfekte olan hepatositlerin sitoplazmasında viral kapsid soyulur ve viral DNA hücre çekirdeğine taşınarak viral polimerazlar aracılığı ile kovalent kapalı dairesel DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. cccDNA HBV persistansı açısından anahtar role sahiptir. HBV enfeksiyonu geçiren hastalarda HBsAg negatifleşse bile virüsün genetik yapısı cccDNA şeklinde hepatositlerde yıllarca var olmaya devam eder. Herhangi bir nedenle konakçının immün sisteminde zayıflama meydana gelirse HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilir (4, 5). Günümüzde immün sistemi etkileyen birçok ilaç (sitotoksik kemoterapiler, kortikosteroidler, anti TNF ilaçlar, rituximab, vs) çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. HBV reaktivasyonu riski nedeniyle bu tür ilaçları kullanan hastalara tedavi öncesinde HBV serolojisi bakılması ve

reaktivasyon riski taşıyan hastalara profilaktik olarak antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir (7). Tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid ve entekavir düşük direnç oranları ve HBV reaktivasyonunu etkin olarak önlemeleri nedeniyle profilaktik tedavide en sık tercih edilen antiviral ilaçlardır. Literatürde immunosupresif tedavi alan hastalarda tenofovir disoproksil fumarat ve entekavirin HBV reaktivasyonunu önlemedeki etkinliğini araştıran birçok çalışma mevcut olmakla birlikte tenofovir alafenamidle ilişkili kısıtlı sayıda çalışma vardır (8).

Bu bilgiler ışığında planladığımız tez çalışması ile Ocak 2017 - Eylül 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, çeşitli nedenlerle immunosupresif tedavi alacak olan ve HBV serolojisinin (+) olması nedeniyle profilaktik antiviral tedavi başlanan hastalarda tenofovir disoproksil (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve entekavirin HBV reaktivasyonunu önlemek açısından etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit

Hepatit Yunanca kökenli bir kelimedir ve anlamı karaciğer iltihabıdır. Akut ve kronik olmak üzere iki şekilde seyredebilir. Akut hepatit çeşitli nedenlerle ani ortaya çıkan, hepatik inflamasyon ve nekrozla karakterize bir klinik tablodur. Asemptomatik ya da hafif şiddette semptomlarla seyrebileceği gibi, fulminan karaciğer yetmezliği hatta ölüme neden olabilir. Kronik hepatit ise hepatik inflamasyon ve nekrozla seyreden ve en az 6 ay süren karaciğer hastalıklarını ifade eder. Karaciğerde süregelen inflamasyon ve progresif fibrozisle karakterize olup, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. Tüm dün ya da hepatitin en sık nedeni hepatit virüsleri olarak adlandırılan bir grup virüstür. Bu virüsler arasında hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit E virüsü (HEV) fekal-oral yolla bulaşır ve kronikleşmezler. Diğer yandan HBV ve hepatit C virüsü (HCV) tüm dün ya da kronik hepatit, siroz ve HSK en sık nedenleridir. Viral hepatitler dışında alkol, otoimmün hepatitler, çeşitli ilaçlar, kalıtsal/metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antritripsin eksikliği, vs) da hepatitin diğer önemli nedenleri arasında sayılabilir (9).

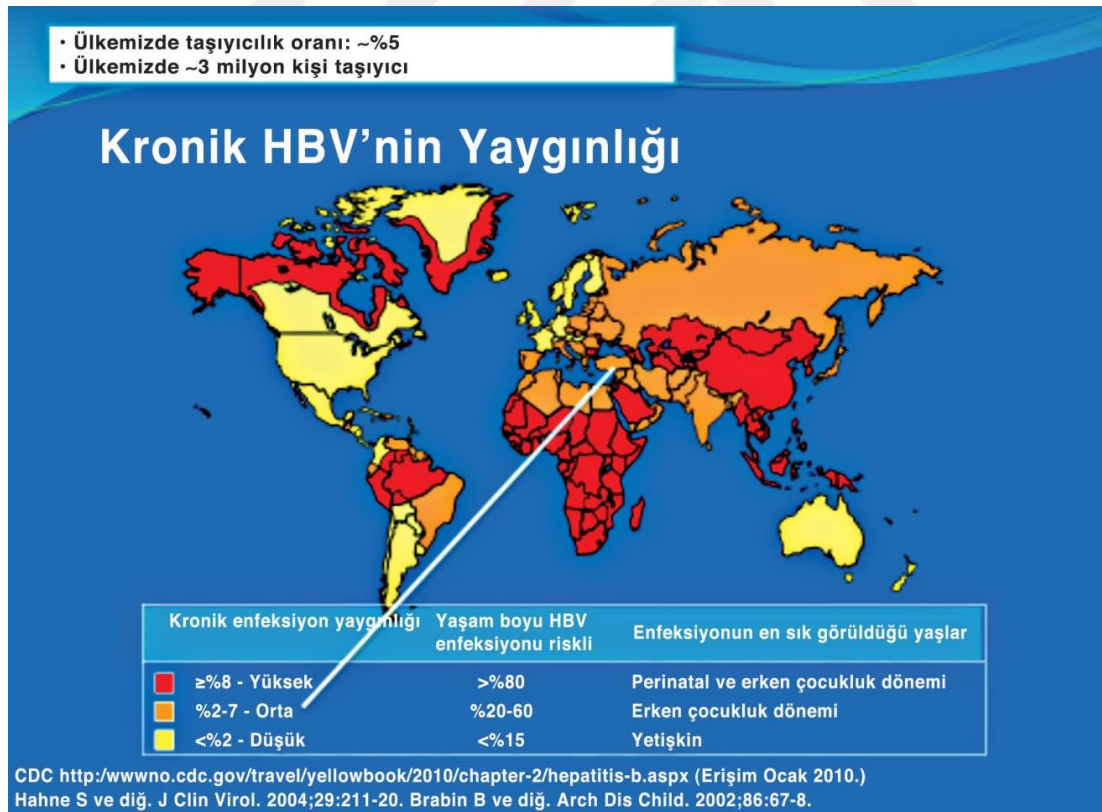
2.2. HBV Epidemiyolojisi

Dün ya da yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. Her yıl 500 000-700 000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu (İnaktif HBV taşıyıcılığı)nun prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir. 1)Düşük prevalans: hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) $\leq 2\%$ (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda); 2)Orta prevalans: HBsAg $2-7\%$ (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika); 3)yüksek prevalans: HBsAg $\geq 8\%$ (Güneydoğu Asya, Çin,Sahraaltı afrika)(10). Ülkemize baktığımızda ise 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve 3,5-4 milyon taşıyıcı olduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B'li hastanın mevcut olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Türk Karaciğer Derneği tarafından desteklenen ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği 4% , anti-HBs pozitifliği 32% , anti-HBc pozitifliği $30,6\%$ saptanmıştır. HBsAg pozitif olan hastalarda anti HBe pozitiflik oranı da $92,1\%$ olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan

doğuya doğru gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda tesbit edildiği, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına baktığımızda HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermiştir. (%5,2'den %2,97'ye gerilemiştir). HBV'nin 8 genotipi içinde Türkiye'de genotip D'nin birçok çalışmada %100 oranında bulunduğu bildirilmektedir (3).

HBV'nin dört ana bulaşma yolu vardır. Bunlar enfekte kan ve vücut sıvılarıyla olan perkütan (parenteral) bulaşma; semen ve vaginal sekresyonlara bağlı cinsel bulaşma; enfekte anneden yenidoğana bulaşma (vertikal) ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasa bağlı horizontal bulaşmadır(11). Enfeksiyonun geçirilme yaşı azaldıkça kronikleşme ihtimali artmaktadır. Kronikleşme oranlarına baktığımızda yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyonda >% 90, 1-5 yaş arasında % 30, erişkin yaşlar için <%5'dir.(12).

Şekil 1 ve Tablo 1'de Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı gösterilmiştir.



Şekil 1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı

Tablo 1. Dünyada hepatit B enfeksiyonu prevelansı (13).

Özellik	Yüksek Endemik	Orta Endemik	Düşük Endemik
HBsAg pozitiflik	$\geq \%8$	$\%2-7$	$< \%2$
HBV ile karşılaşma riski	$>\% 80$	$\% 20-60$	$<\% 20$
Bölgeler	Güneydoğu Asya (Japonya hariç), Çin ve Afrika'nın büyük kısmı	Güney ve Doğu Avrupa'nın bazı kısımları, Orta Doğu, Japonya, Hindistan alt kıtası, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika	Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Avustralya
Enfeksiyonun alındığı dönem	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin dönem
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Cinsel, perkütan

HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBV: hepatit B virüsü

2.3. Hepatit B Virüsü

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait bir virüstür. Virüsün karaciğer hepatositlerine tropizmi vardır. HBV küçük, zarflı bir virüstür ve kısmen çift sarmallı dairesel DNA içerir. Virion veya Dane partikülü 42 nm çapındadır. Zarfı viral kodlanan proteinler ve konak kaynaklı lipid kompleksleri içerir. Nükleokapsid protein, polimeraz protein ve viral genomdan kor partikülü oluşur. Sadece zarf proteinlerinden oluşan küresel ve filamentöz yapıda, 22 nm subviral partiküller içerir. Bu partiküller HBVye ait genoma sahip olmadıklarından infeksiyöz değildir. Zarf proteinlerinden M ve zarf proteinleri tüm viral ve subviral partiküllerde bulunurken L proteinleri tamamlanmış virionlarda bulunur. Prekor/kor ORF kodonları HBeAg ve HBcAg üretiminde görevlidir. Polimeraz ORF kor, zarf ve X ORF'ler ile örtüşür. Polimeraz proteini revers transkriptaz/ DNA polimeraz ve RNAaz helikaz içerir. X proteininin hepatokarsinogenezde önemli rol oynar. Ayrıca HBx proteininin cccDNA'nın çoğalma aktivitesini kontrol ettiği ve antiviral tedaviler için bir hedef olabileceği düşünülmektedir (14).

2.4. HBV Antijen ve Antikorları

HBsAg: HBsAg HBV'nin yüzeyinde bulunan bir antijen olup kompleks yapıdadır. Saptanan ilk viral gösterge olup aktif enfeksiyonun göstergesidir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra bir enzim immünoassay (EİA) kullanılarak tespit edilir. Klinik belirtileri HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra görürüz. İyileşen

enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1- 6 hafta en geç 20 haftaya kadar saptanır (15).

Anti HBs: HBsAg' nin kaybolmasının ardından ortaya çıkan hepatit b yüzey antikordur. Hastaların çoğunda varlığını yaşam boyu sürdürür ve uzun süreli bağışıklık kazanılmasını sağlar. Enfeksiyonun iyileşmeye başladığı dönemde oluşur. Akut hepatit geçirildikten sonra %10-15 olguda pozitifleşmeyebilir. Anti HBs pozitifliği virüsü doğal yolla bulaşması veya aşı olma ile pozitifleşir (16).

HBcAg: Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile sarılıdır. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (15). Virüsle infekte karaciğerde tesbit edilebilir fakat dolaşımda görülmez (16).

AntiHBc: HBcAg'ye karşı oluşan antikordur. HbsAg'nin serumda ortaya çıkmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut evresindeki tüm hastalarda tesbit edilebilir ve pozitifliği 6-24 ay sürebilir. HBsAg'nin tesbit edilemediği %5 kadar hastada yüksek titrede saptanması tanı konulmasına yardım eder (17). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar tesbit edilebilir. Anti-HBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde uzun bir süre hatta ömür boyu pozitif tespit edilebilir (15).

HBeAg: Akut ve kronik olmak üzere her iki evrede infektivite göstergesidir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda ortaya çıkar ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra yani HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (15). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun göstergesidir. HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süre pozitif kalması kronikleşme eğilimini gösterebilir (18).

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı oluşan antikordur. HBeAg kaybolduktan kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları oluşmaktadır. Bu serokonversiyon viral replikasyonda azalmayı ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. AntiHBe oluşan kişilerin enfektiviteleri düşüktür. Birkaç ay-yıl pozitifliği sürebilir (16).

HBV DNA: PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların enfektivitesini saptamada en etkili yöntemdir. HBeAg, HBV DNA ve DNA polimeraz HBV aktivasyon göstergeleridir (16). Başlıca b-DNA ve real time PCR yöntemleri ile saptanmaktadır. Hastanın kronik hepatit ve kronik HBV enfeksiyonu durumunun ayrımını yapar (19).

HBV'ye ait viral belirteçler, kısaltmaları ve klinik kullanımları tablo 2'de verilmiştir(20). Hepatit B virüsü enfeksiyonunun evrelerindeki serolojik ve virolojik sonuçları da tablo 3'de gösterilmiştir (21).

Tablo 2. HBV'ye ait viral belirteçler, kısaltmaları ve klinik kullanımları

	Kısaltma	Tanım/Yorum
Hepatit B yüzey antijeni	HBsAg	Enfeksiyonun gösteren protein
Hepatit B e antijen	HBeAg	HBV replikasyonu ve enfektivite ile ilişkili; prekor ve kor mutantlarda düşük seviyede
Hepatit B kor antijeni	HBcAg	Karaciğer dokusunda tespit edilebilir
Kronik hepatit B	KHB	HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi
HBV deoksi-ribonükleik asit	HBV DNA	Aktif viral replikasyonun göstergesidir

Tablo 3. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun evrelerindeki serolojik ve virolojik sonuçları

Klinik formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBcIgM	Anti-HBcIgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA	ALT
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	-	+	-	N
İyileşmiş hepatit	--	-	-	+	+	+	-	N
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
Kronik HBV enfeksiyonu	+	-	-	+	+	-	<2000 IU/ ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	-	+/-	+	N
KHB	+	+/-	-	+	+/-	-	>2000 IU/ ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	+/-	-	+	++

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B, HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBeAg: hepatit B virüsü e antijeni, anti-HBc IgG/M: hepatit B çekirdek antikorunu immünglobulin G/M, anti-HBe: hepatit B e antikorunu, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi

2.5. Patogeneze

HBV direk etkili hepatotoksik bir virüs değildir bu nedenle karaciğer hasarının oluşmasında viral etkenlerden daha çok konağın immün yanıtı etkilidir. HBV enfeksiyonunun patogenezeine baktığımızda hücresele ve humoral immün cevap birlikte oluşmaktadır ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasında her iki immün mekanizma önemli rol oynamaktadır. Ekstrahepatik semptomların oluşmasında karaciğer fonksiyonlarının bozulmasından ziyade antijen-antikor kompleksi birikimi sorumludur. Akut enfeksiyonda CD8 ve CD4 T helper hücre yanıtı oluşur. Viral proteinlere karşı CD4 T helper hücreler yanıt oluşturur. Virüsle enfekte hepatosit miktarı göz önüne alınırsa, sitotoksik hücrelerin sayısının oldukça az olduğu görülür. Virüsün temizlenmesinde IFN-gamma ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinler daha etkilidir (22) . Virüse karşı oluşan immün yanıtın sonucu olarak iki farklı klinik tablo meydana gelir. Yeterli immün yanıt sağlanır ise virüs inaktive edilir ve vücuttan temizlenir. İmmün yanıt yetersiz kalırsa viral klerens sağlanamaz ve kronik inflamasyon meydana gelir. Nekroz, rejenerasyon ve fibrozisin uyarılması sonucu kronik hepatit gelişir, siroz ve HSK gibi komplikasyonlar oluşur. CD8 T helper hücrelerin hepatositleri parçalaması nedeni ile serum aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri yükselir. Karaciğer dokusunda periportal-portal inflamasyon, köprüleşme nekrozu ve lobüler inflamasyon meydana gelir ve bunlara göre nekroinflamatuvar aktivite değerlendirilir. Fibrozis farklı bir özellik olarak incelenmektedir. Nekroinflamasyon hastalığın aktivite seviyesini gösterir. Fibrozis skoru ise evresini göstermektedir ve prognostik değer taşır (23) .

2.6. Önleme

HBV enfeksiyonu için alınabilecek önlemlerin başında enfekte kişilerden bulaşın engellenmesi ve enfekte olmayan kişilere aşı yapılarak bağışıklığın sağlanması gelir. HBV enfeksiyonundan korunmanın en etkili yolu aşılama dır. Bu amaçla, risk altındaki bireylerin taranması, temas varsa tedavisinin düzenlenmesi, yok ise aşılama programına dahil edilmesi ve yenidoğanların aşılması, küresel yükü önemli ölçüde hafifletecektir (24).

Türkiye’de, Hepatit B aşısı 1998’de çocukluk çağı aşı takvimine dahil edilmiştir ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaktadır. Hastalıklardan Koruma ve Kontrol Merkezi (Center for Disease Prevention and Control, CDC) 1984 yılından itibaren Hepatit B’nin vertikal geçişini önlemek için tüm gebelerin HBsAg yönünden taranmasını ve pozitif

gebeden doğan yenidoğana Hepatit B aşısı ile birlikte Hepatit B Hiperimmunglobulini (HBIG) yapılmasını önerir. Ülkemizde 2002 yılında başlatılan Hepatit B Kontrol Programı ile, tüm yenidoğan bebeklere ilk 72 saat içinde Hepatit B aşısı yapılması ve Hepatit B taşıyıcısı hamilelerin yenidoğanlarına ilk 12 saatte aşının yanında HBIG de yapılması ilk defa gündeme alınmıştır. Sonrasında 2010 yılında Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberine göre HBsAg testi ile tüm gebelerin taranması zorunlu hale getirilmiştir. Hepatit B Kontrol Programı, 2018 yılında Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 olarak güncelleştirilmiş olup ek olarak viral yükü fazla olan gebelerin tedavi edilmesi ve doğumdan sonrada takiplerine devam edilmesi önerilmiştir (25).

2017 yılında yayımlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzuna göre yüksek riskli gruplar aşağıda Tablo 4’de verilmiştir(7).

Tablo 4. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzuna göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler
- Dövme ve piercing yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dil altı, ense kestirme ve hacamat öyküsü olanlar
- HBV’nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar
- Homoseksüeller
- Hapishanelerde bulunan ve buralarda çalışan kişiler
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Diyaliz hastaları
- Tüm gebe kadınlar (Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması henüz zorunlu değildir; tavsiye niteliğindedir ancak zorunlu hale getirilmesi için çalışmalar devam etmektedir)
- Kan ve kan ürünleri alanlar
- Riskli diş tedavisi görenler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler

- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya immün süpresif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel kronik hastalığı olan hastalar
- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması için önemlidir)

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. HBV: Hepatit B Virüsü. ALT: Alanin Aminotransferaz. AST: Aspartat Aminotransferaz. HCV: Hepatit C Virüsü. HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü.

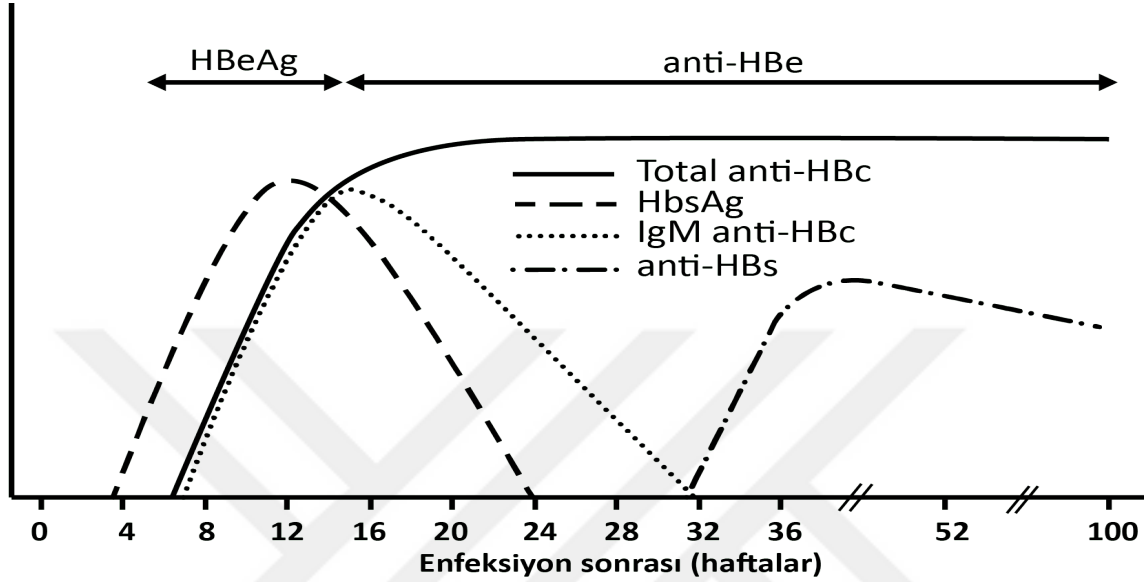
HBV aşısı bebeklerde uyluk, yetişkinlerde deltoidten intramuskuler olarak yapılmaktadır. 0,1 ve 6. aylarda ya da 0, 1, 2 ve 12. aylarda yapılır. Bulaş riski yüksek olan kişilerde antikor oluşumuna bakılmalıdır. Koruyucu düzeyde antikor saptananlarda ilave doz aşıya gerek olmaz. Organ nakli sonrasında HBV enfeksiyonu bulaşabilir. Özellikle HBsAg pozitif bireyden HBsAg negatif bireye bulaş oldukça risklidir. Ayrıca HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif donör varlığında, alıcı immünsüpresif tedavi alacağı için risk altındadır. Bu şekilde HBV enfeksiyonu bulaşının olduğuna dair bildirimler mevcuttur. Bu hastalara aşı programı önerilmektedir (26).

2.7. Akut Enfeksiyon

Akut B hepatiti, HBV ile karşılaşılmasını takiben, 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminant hepatite kadar değişebilen bir klinik görünümde ortaya çıkmaktadır (27). İnkübasyon süresi inoküle olan virüs miktarına, bulaş yoluna ve konak faktörlerine bağlıdır. Sıklıkla 4 – 8 hafta içerisinde önemli bir sorun olmadan ve rekürrens görülmeden spontan olarak iyileşme ile sonuçlanır (28).

Akut HBV enfeksiyonu sırasında hastaların %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit gelişir. Prodromal dönemde hastaların şikayetleri halsizlik, bulantı, iştahsızlık, düşük ateş, kas ağrısı, kusma, yorgunluk olabilir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı görülebilir. İkterik hepatitli hastalarda sarılık genellikle bulguların başlamasından 10 gün sonra, idrar renginde koyulaşmayı takip eden dışkı renginde açılma ve müköz membran, konjonktiva, sklera ve ciltte sarı renk görülmesiyle başlar. Genel bir kural olarak ikter ne kadar fazla ise iyileşme o kadar uzun sürer. Bu dönemde fizik muayene ile olguların %50-80'inde hepatomegali, %5- 15'inde splenomegali, nadiren palmar eritem ve spider nevüs saptanabilir. Serum ALT düzeyinin 1000 – 2000 mg/dl arasında olması tipiktir ve ALT, AST'den daha fazla artış gösterir. İkterik hastalarda serum bilirübin düzeyi artar. ALT düzeyi prognozu göstermez.

Genellikle 1-4 hafta içerisinde klinik iyileşme görülürken, biyokimyasal iyileşme ikterin başlamasından sonraki 1-3 ay içerisinde ve virolojik iyileşme ise 2-3 ay içerisinde oluşur (29). Şekil 2’de Akut HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçler şematize edilmiştir (20).



Şekil 2. Akut HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru. HBV: Hepatit B Virüsü. HBeAg: Hepatit B e antijeni. Anti-HBe: Hepatit B e antikoru. Anti-HBc: Hepatit B kor antijeni antikoru

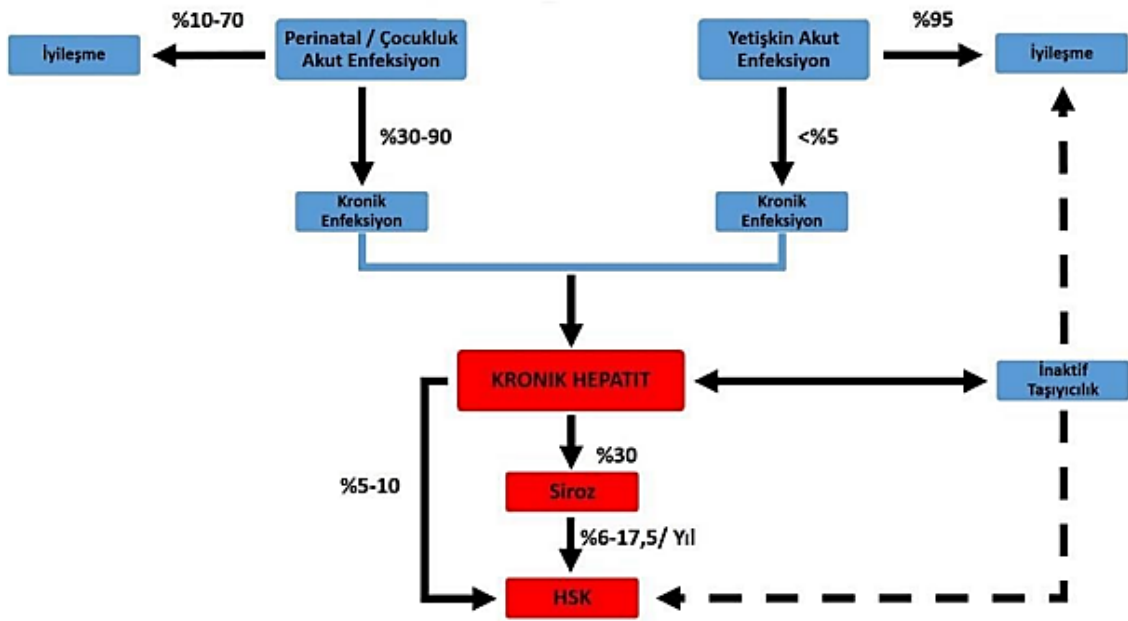
Akut Hepatit B’li hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bu yüzden genellikle akut evrede tespit edilemez. Semptomatik olan hastaların büyük bir kısmı da hastaneye yatırılmadan takip edilebilir. Hastaların septomlarına yönelik destek tedavisi verilmelidir. Hastalar istirahat etmelidir. Özellikle bir diyet önerilmez.(30).

İyileşme gerçekleşene kadar karaciğere toksik ilaç ve alkol alınmamalıdır. Akut hepatit B hastalarının rutin olarak antiviral ilaçlarla tedavi edilmesi önerilmemektedir. Bağışıklık sistemi normal olan hastalarda antiviral tedaviye hasta bazında karar verilmelidir. Şiddetli, uzamış seyirli veya belirgin sarılığı olan (INR $\geq$ 1.5 ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun, serum bilirubin >3 mg/dL) hastalara Nükleoz(t)id analogları ile tedavi verilmesi düşünülebilir (31). HBsAg pozitifliği saptanan ve akut hepatit kliniği görülen hastalarda bu durumun akut hepatit B mi yoksa kronik hepatit B’nin

alevlenmesi mi olduğunun ayırt edilmesi de önemlidir. KHB alevlenmesi kendiliğinden olabileceği gibi özellikle immünsüpresif tedaviden sonra görülebilir. Kendiliğinden alevlenme özellikle HBeAg-negatif kronik HBV hastalarında görülür. Ek olarak HBV HCV birlikteliği olan hastalarda, HCV'nin direk etkili antivirallerle tedavisinden sonra da HBV alevlenmesi meydana gelebilir (32).

2.8. Kronik Enfeksiyon

Akut enfeksiyonu takiben, HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süreli devam etmesi kronik hepatit B'nin göstergesidir. Erişkin çağda ortaya çıkan akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10'unda kronikleşme gözlenmektedir. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken diğer bir kısmında hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile birlikte karaciğerde hasar da devam eder(33).Şekil 3 de akut ve kronik hepatit b enfeksiyonunun doğal seyri şematize edilmiştir.



Şekil 3. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir (34).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtının etkileşimi ile meydana gelen bir süreçtir ve HBV enfeksiyonu olan tüm hastaların kronik hepatiti yoktur. KHB enfeksiyonu olan tüm hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. HBV DNA ve ALT düzeyleri hastalığın seyri boyunca değişir. Tanı anında antiviral tedavi endikasyonu olmayan hastanın takip sırasında antiviral tedaviye ihtiyacı olabilir (32).

Siroz ve HSK' ye ilerleme riski konağın immün yanıtına göre değişir. Tedavi almamış hastalarda beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8-20 iken siroz gelişen hastalarda 5 yıllık kümülatif dekompanseasyon riski %20'dir. Sirozlu hastalarda yıllık HSK gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir. KHB hastalarında HSK hala önemli bir sorundur. Etkin tedaviye rağmen bu hastalarda HSK gelişebilir. HSK gelişimi için risk faktörleri; siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, Afrikalı olmak, alkol bağımlılığı, diğer hepatit virüsleri veya HIV ile koenfeksiyon, diyabet veya metabolik sendrom, aktif sigara içiciliği, aile öyküsü, HBV genotip C, yüksek HBV DNA ve HBsAg düzeyleridir (32).

Tablo 5' de kronik HBV enfeksiyonunda takip edilen serolojik belirteçler ve karaciğer hastalığını gösteren diğer tetkikler gösterildi (32).

Tablo 5. Kronik hepatit B enfeksiyonu belirteçleri

HBV Belirteçleri	Karaciğer Hastalığı
HBsAg HBeAg/Anti HBe HBV DNA	Biyokimyasal parametreler: ALT Fibrozis Belirteçleri: Noninvazif fibrozis belirteçleri(elastografi) veya seçilmiş vakalarda karaciğer biyopsisi

2.8.1. Kronik Hepatit B Fazları

Evre 1; HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: genellikle virüsün doğumda ya da erken çocukluk döneminde bulaşmış olduğu kişilerde görülür. HBeAg pozitif, HBV DNA seviyesi çok yüksek, serum ALT sürekli normal seviyededir. Karaciğer histolojisinde aktif karaciğer hastalığı yok ya da minimal düzeydedir; nekroinflamasyon ve fibroz görülmez ya da çok azdır. Yüksek HBV replikasyonuna rağmen karaciğer hastalığının ortaya çıkmaması HBV'ye karşı gelişmiş olan immün toleransdan kaynaklanır. Anneden geçen HBeAg ve HBcAg'nin T hücrelerde yanıt oluşturmaması nedeni ile sitotoksik T hücrelerin infekte hepatositlerde yıkım yapamadığı düşünülmektedir (35). Bununla birlikte hepatokarsinogenez süreci devam eder (36). Bu evre enfeksiyonun perinatal bulaştığı kişilerde daha sık ve daha uzundur. 10-40 yıl kadar sürebilir. Erişkin yaşta alınan kişilerde ise 1-4 ay kadar kısa sürer. Hastaların bu evrede bulaştırıcılığı oldukça fazladır. Spontan

HBeAg temizlenmesi oldukça düşüktür. Hastalar semptom göstermezler ve genellikle başka bir sebepten yapılan tetkiklerde saptanırlar. Bu evrede tedavi önerilmemektedir (10).

Evre 2; HBeAg pozitif kronik hepatit B: Enfeksiyon erişkinlik döneminde alınırsa daha hızlı perinatal dönemde veya erken çocukluk döneminde alınırsa daha yavaş gelişir. Bu evrede HBV antijenlerine karşı gelişen immün cevap nedeni ile hepatositlerde hasar oluşmaya başlar (37). HBeAg pozitif, HBV DNA ve ALT düzeyleri yüksektir. Karaciğerde orta ya da şiddetli nekroinflamasyon ve ilerleyici fibroz görülür. Bu evrenin sonucu olarak hastaların büyük bir kısmında HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması olur ve hastalar sonrasında HBeAg negatif döneme girerler (38). Kendiliğinden HBeAg klirensi oranı yıllık %10-20'dir. Genotiplere göre serokonversiyon oranı farklılık gösterebilir. (39). HBeAg serokonversiyonu sıklıkla biyokimyasal alevlenme ile birlikte görülür. Önce serum HBV DNA düzeyinde artış görülür daha sonra ALT düzeyleri çok yükselir. ALT düzeylerindeki artış infekte karaciğer hücrelerinin immün aracılı hızlı yıkımından kaynaklanmaktadır. Çoğu kişide semptom görülmezken, bazen akut hepatit tablosu ortaya çıkabilir. Her alevlenme tablosu HBeAg serokonversiyonuna neden olmaz. Tekrarlayan hepatit atakları siroz ve HSK riskini artırır. HBeAg serokonversiyonu perinatal dönem dışında enfeksiyonu alanlar ve HBV DNA seviyesi $<6 \log_{10}$ IU/mL olan kişilerde daha fazla görülür (40).

Evre 3; HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu: Daha önceki sınıflandırmalarda "inaktif taşıyıcılık" olarak adlandırılan bu evre Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 yılında yayınladığı kılavuzdan sonra "HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu" olarak adlandırılmaya başlanmıştır (32). Bu evreye baktığımızda düşük hızda viral replikasyonla birlikte HBeAg negatifliği, anti-HBe varlığı ve kalıcı normal ALT düzeyleri görülür (41). Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite çok azdır ve fibroz düşüktür. Kronik HBV enfeksiyonunun seyrinin dalgalı olmasından dolayı 12 aydan fazla bir sürede en az üç kez ALT ve HBV DNA ölçümü yapılmadan evre 3 olarak düşünülmemelidir. kronik hepatit b enfeksiyonu ile kronik hepatiti birbirinden ayırmada HBV DNA ve HBsAg kantitasyon düzeyi yardımcı olabilir. HBeAg negatif bir kişide HBsAg <1000 IU/mL ve serum HBV DNA <2000 IU/mL olması %94 oranında doğrulukla kronik hepatit b enfeksiyonunu gösterebilir (42, 43). Hastaların büyük bir kısmı bu evrede kalır. Bu hastalarda HSK ve siroza ilerleme riski düşüktür. İleri yaş, alkol kullanımı ve ailede kronik karaciğer hastalığı hikayesi HSK gelişimi için risk faktörleri

arasındadır(44).Bu hastalarda spontan HBsAg kaybı veya serokonversiyon yılda %1-3 oranında görülebilir (45).

Evre 4; HBeAg negatif kronik hepatit B: Bu evrede serum HBV DNA düzeyleri yüksek olmakla birlikte (>2000 IU/mL), HBeAg pozitif kişilerden daha düşük düzeydedir. Serum ALT düzeyi de genellikle yüksektir. HBV DNA ve serum ALT değerleri dalgalı seyir gösterebilir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz görülür. HBeAg, anti-HBe serokonversiyonu çoğunlukla HBV DNA düzeylerindeki azalış ve karaciğer hastalığının düzelmesiyle ilişkilidir. Fakat ülkemizde görülen hastaların büyük bir kısmında olduğu gibi HBeAg serokonversiyonu olmasına rağmen aktif karaciğer hastalığı devam edebilir. Bu hastalarda genetik varyantlardaki farklılıktan dolayı HBeAg ekspresyonu olmaz fakat viral replikasyon devam eder (10, 46). Bu evrede kendiliğinden hastalığın remisyonu ihtimali düşüktür. Bu hastaların çoğu daha yaşlıdır ve hastalık ilerlemiştir (47).

Evre 5; HBsAg negatif evre (Kronik HBV enfeksiyonunun rezolüsyonu): HBsAg kaybının spontan olduğu evredir. Serumda HBsAg negatif, anti-HBc antikorları pozitif, anti-HBs pozitif veya negatif görülebilir. Hastalarda ALT düzeyi normal saptanır. Çoğunlukla HBV DNA serumda saptanamazken karaciğerde genellikle tespit edilebilir. Yıllık HBsAg kaybı oranı %0,5-2 arasındadır (48). HBV DNA saptanmayan olgularda 5-8 yıl sonra %26-51 oranında HBsAg kaybı tesbit edilmiştir (49). Bazı hastalarda HBsAg klirensi olsa da özellikle ilk 10 yılda HBV DNA pozitif kalmaya devam edebilir. Bu evre “okült (gizli) HBV enfeksiyonu” olarak da isimlendirilmektedir (32). Hastalarda siroz olmadan HBsAg kaybı gelişirse siroz, dekompanseasyon ve HSK gelişime olasılığı düşüktür. Fakat siroz geliştikten sonra HBsAg kaybı olursa, HSK riski devam etmektedir (47). Bu hastalarda HSK gelişimi açısından takibe devam edilmelidir. HBsAg negatif olmasına rağmen bu evrede de immünoşüpresyon durumunda HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilir (50).

Tablo 6’da KHB evrelerine göre virolojik belirteç ve diğer laboratuvar sonuçları verilmiştir(20).Tablo 7’de de Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri ve kılavuzlara göre isimlendirilmesi gösterilmiştir(21).

Tablo 6. KHB evrelerine göre virolojik belirteç ve diğer laboratuvar sonuçları

Fazlar	Eski Terminoloji	İmmün Tolerean	İmmün Kleren	İnaktivasyon	Reaktivasyon
	Yeni terminoloji	HBeAg pozitif Hepatit B Enfeksiyonu	HBeAg pozitif Kronik Hepatit	HBeAg negatif Hepatit B Enfeksiyonu	HBeAg negatif Kronik Hepatit
Seroloji	HBeAg	(+)	(+)	(-)	(-)
	Anti-HBe	(-)	(-)	(+)	(+)
	HBsAg	↑↑↑	↑↑	↓	↑
HBV DNA			↓	↓	↑
Transaminazlar		Normal	Dalgalı Yüksek	Normal	Dalgalı Yüksek
Histoloji		İnflamasyon Yok Ya Da Hafif	İnflamasyon Var Düşük Dereceli Fibrozis	Hafif İnflamasyon Düşük Dereceli Fibrozis	Şiddetli İnflamasyon Orta-Ağır Fibrozis
Süre		Yenidoğanda 15-20 Yıl	Değişken	Birkaç Ay İle Ömür Boyu Arasında Değişen	Değişken
		Erişkinde 0 İla Birkaç Yıl			

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. HBeAg: Hepatit B e antijeni. anti-HBe: hepatit B e antikor

Tablo 7. Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri

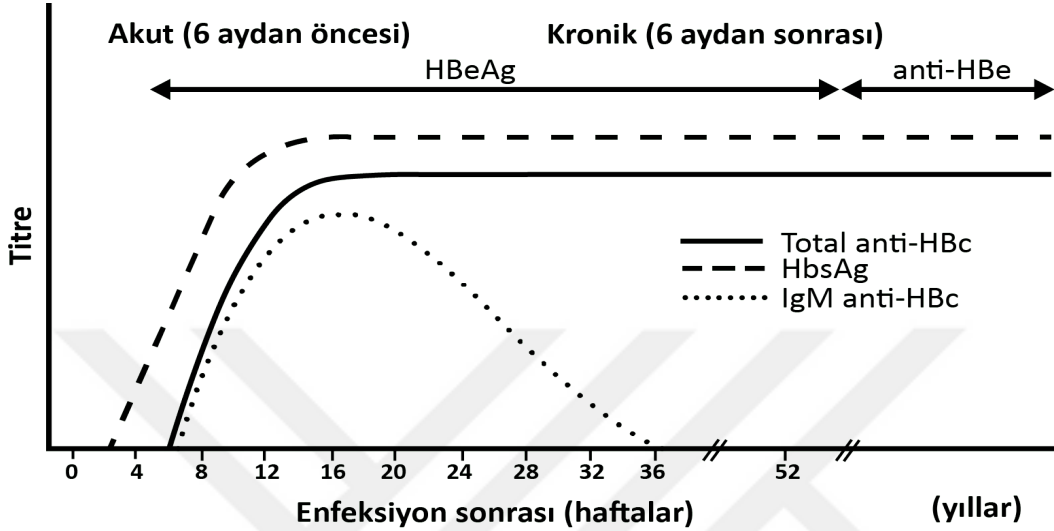
	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		HBsAg negatif
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	
HBsAg	Yüksek Pozitif	Yüksek /Orta	Düşük	Orta	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁶ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷			
IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	Negatif/Düşük düzey		
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer hastalığı	Yok ya da minimal	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır	Yok
AASLD sınıflandırma	İmmün Toleran	İmmün aktif HBeAg pozitif kronik hepatit	İnaktif kronik hepatit B	İmmün aktif HBeAg negatif kronik hepatit B	İyileşmiş kronik hepatit B
APASL sınıflandırma	İmmün Toleran	İmmün aktif	Düşük replikatif dönem	Reaktivasyon dönemi	Seroklirens
EASL sınıflandırma	HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg pozitif kronik hepatit B	HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg negatif kronik hepatit B	HBsAg negatif okült hepatit B
Klimik 2014	İmmün Toleran	İmmün klirensİmmün aktif	İnaktif taşıyıcı	Reaktivasyon	İyileşme Dönemi

2.8.2. Kronik Hepatit B Tanısı

Serolojik testler; HBsAg, HBcAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe'dir. HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli göstergesi HBsAg'dir. Çoğunlukla enzim immünoessey (ELISA) yöntemi ile düzeyi ölçülür. HBcAg, infekte hepatositlerden ortaya çıkar ve hücre içinde bulunur bu yüzden serumda tespit edilemez. Kor antikorları ise serumda saptanır. Akut Hepatit B tanısında anti-HBc IgM önemli bir göstergedir. Daha sonra Anti-HBc IgG oluşur ve HBV enfeksiyonunu geçiren kişilerde uzun bir süre hatta ömür boyu pozitif tespit edilebilir HBV enfeksiyonuna karşı

oluşan bağışıklığın belirteci AntiHBs'dir. HBeAg antijeni ise prekor proteini tarafından kodlanır. Genellikle virüsün replikasyonunu ve infektivitesini gösterir (10, 51).

Şekil 4'te Kronik HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri gösterilmiştir(20).



Şekil 4. Kronik HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri

HBeAg: Hepatit B e antijeni. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. Anti-HBc: Hepatit B kor antijeni antikor. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni.

Moleküler testler; HBV DNA ve genotip tayinini içerir. Serum HBV DNA kalitatif veya kantitatif olarak tespit edilebilir. Bu testler HBV replikasyonunu gösterir. HBV DNA tespiti için en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real time"-PCR) tekniğidir. Sonuçlar İÜ/ml ya da kopya/ml olarak verilir (10). Genotip saptanması her zaman yapılmamakla beraber, ülkemizde genotip D daha sık görülür (51).

Biyokimyasal testler; karaciğerdeki nekroinflamasyonu ve fibrozisin dolaylı belirteçleri olarak serum ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin ve albümin düzeyleri ve protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT'nin normal serum düzeyleri 30-40 İÜ/lt'den azdır. Viral hepatit tanı ve izleminde kullanılan temel testlerden olan ALT karaciğer hücrelerinde ve sitosolde bulunmaktadır. Karaciğer hücre hasarında seruma geçer ve düzeyi artar. Karaciğerdeki nekroinflamasyonun indirekt göstergesi kabul edilir. Fakat ALT değerinin normal olması

nekroinflamasyonun olmadığı anlamına gelmez. AST ise ALT'den farklı olarak sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunur. ALT, AST'ye göre karaciğer hastalığını göstermede daha spesifiktir (10, 21). ALP, karaciğerde safra kanallıklarının villuslarında kemik, ince barsak, böbrek, plasenta ve beyaz kan hücrelerinde bulunmaktadır. Karaciğer hasarında, safra yolu tıkanıklıklarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar. GGT ise karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunur ve buraları etkileyen hastalıklarda yükselebilir. ALP ve GGT'nin birlikte artışı hastalığın karaciğer kaynaklı olduğunu gösterir(10, 21).

Histopatolojik değerlendirme; karaciğer iğne biyopsisi ile yapılır. Biyopsi ile KHB tanısı kesinleştirilir. Tedaviden önce nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozun derecesi belirlenir. Siroz tanısı doğrulanır. Ayrıca karaciğer hastalığının diğer sebeplerinin ekarte edilmesinde gereklidir (32). Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), KHB tedavi giderlerinin ödenmesi için bazı istisnai durumların dışında tedavi öncesinde histopatolojik değerlendirmeyi, dolayısıyla karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir (10).

2.8.3. Kronik Hepatit B Klinik Bulguları

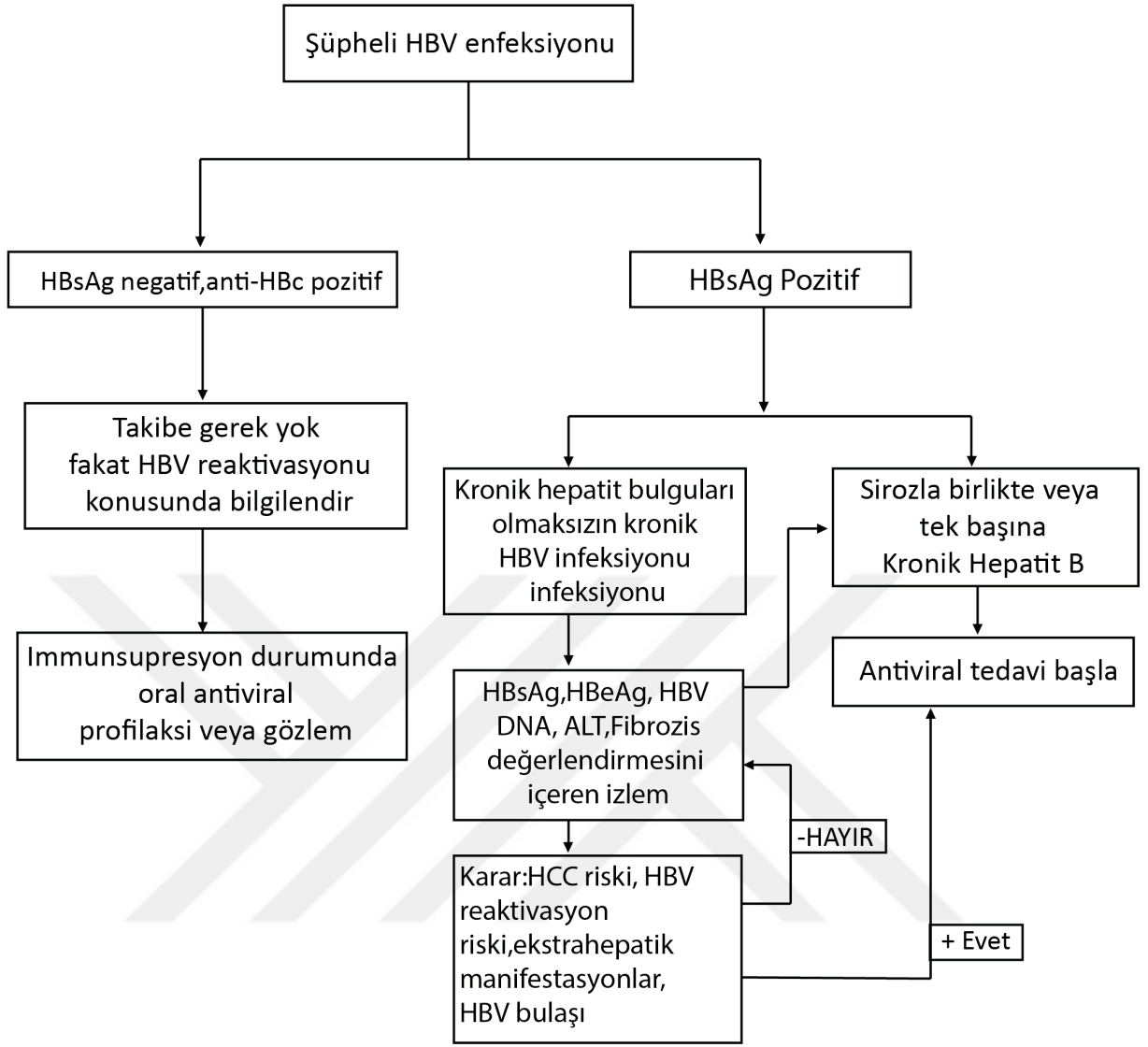
Kronik viral hepatitli hastaların büyük bir kısmı semptom göstermez fakat bazı hastalarda bulantı, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi spesifik olmayan şikayetler görülebilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada zorluk, uyku problemi ve depresyon görülebilir (52). Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntüler, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Ekstrahepatik bulguları olan hastalarda dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg gösterilebilir (53). Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif olan hastalarda aktif viral replikasyon devam ettiğinden hastalıkta genellikle ilerleme devam eder. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HSK olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise HSK saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1- 10 kadarında spontan

HBeAg/anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (54-56). Tablo 8’te KHB’de HSK gelişme riskini artıran faktörler yer almaktadır(20).

Tablo 8. HSK gelişim riskini artıran faktörler

Konağa ait faktörler	Virüse ait faktörler
Siroz	Yüksek HBV DNA
Nekroinflamasyon derecesi	HBV genotip C>B
İleri yaş	Spesifik mutasyonlar
Erkek cinsiyet	
Alkol kullanımı	
Diğer hepatit virüsleri ve HIV ile ko-infeksiyon	
Diyabet	
Sigara	

HSK: Hepatoselüler karsinom. HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü. HBV: Hepatit B virüsü.



Şekil 5. Kronik Hepatit B değerlendirme algoritması

2.8.4. Kronik Hepatit B Tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinin amacı hastalığın ilerlemesi sonucu oluşabilecek olan siroz, dekompanse karaciğer hastalığı, kronik karaciğer yetmezliği ve HSK gibi geri dönüşümsüz tabloları önlemek ve hastaların yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır. Diğer kişilere bulaşın engellenmesi ikincil amaçtır (57) KHB hastalarında infekte hepatosit nukleusundaki cccDNA'nın persistansından dolayı HBV tam olarak eradike edilemez. HBV genomu konak genomuna dahil olur bunun sonucunda onkogeneze devam eder ve HSK gelişebilir (10).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda HBV replikasyonu kilit nokta kabul edilir. Bu yüzden tedavide primer hedef kalıcı viral baskılamanın sağlanmasıdır. Tedaviye başlandıktan sonra ilk tedavi amaçları biyokimyasal remisyon, virolojik cevap, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg seroconversiyonu ve histolojik düzelmenin gerçekleşmesi olmalıdır (32).

Tablo 9’da kronik hepatit B de tedavi endikasyonları gösterilmiştir(58).

Tablo 9. Kronik Hepatit B de tedavi endikasyonları

1. Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye hemen başlanması gereken olgular
• Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
– Akut karaciğer yetmezliği
– Dekompansé siroz
– Kronik hepatitin alevlenmesi
• Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski bulunan olgular
– Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA
• İmmünesupresif tedavi alacak olan HBsAg-pozitif olgular
• Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan olgular
• İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan olgular
2. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olan olgular
• İmmün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan olgular
3. Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken olgular

2.8.4.1. Siroz olmayan hastalarda tedavi

HBV DNA’sı düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, karaciğer biyopsisi yapılarak ya da noninvazif yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir:

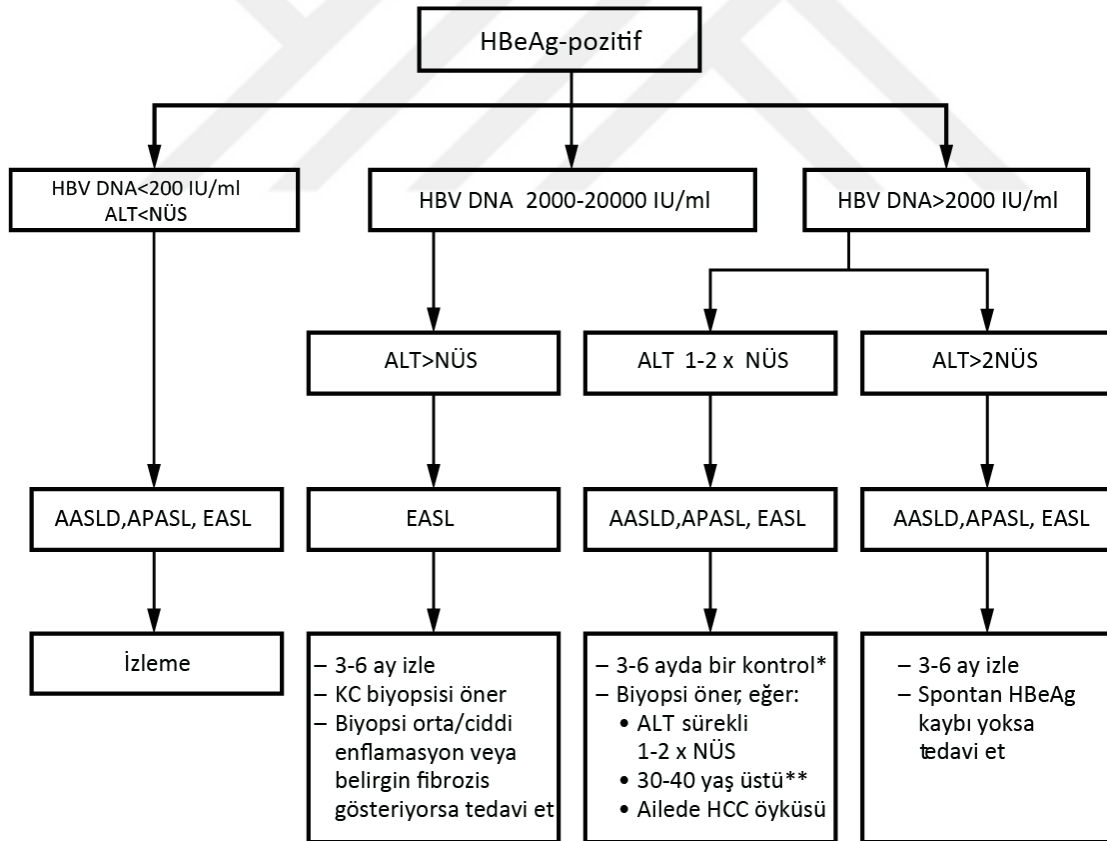
1. ALT değeri normalin üstünde olan hastalar
2. ALT değeri sürekli normal olup 30 yaş veya üzerinde olanlar ve ileri karaciğer hastalığı belirtileri olan hastalar

Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya Fibrozu ≥ 2 olan

hastalar tedavi edilmelidir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak / veya yapılamayan durumlarda fibrozisin belirlenmesi için transiyent elastografi ve çeşitli serum belirteçleri kullanılabilir (7). HBe Ag (+) ve HBe Ag (-) KHB olgularında uluslararası kılavuzların tedavi öneri algoritmaları şekil 6 ve şekil 7’de özetlenmiştir.

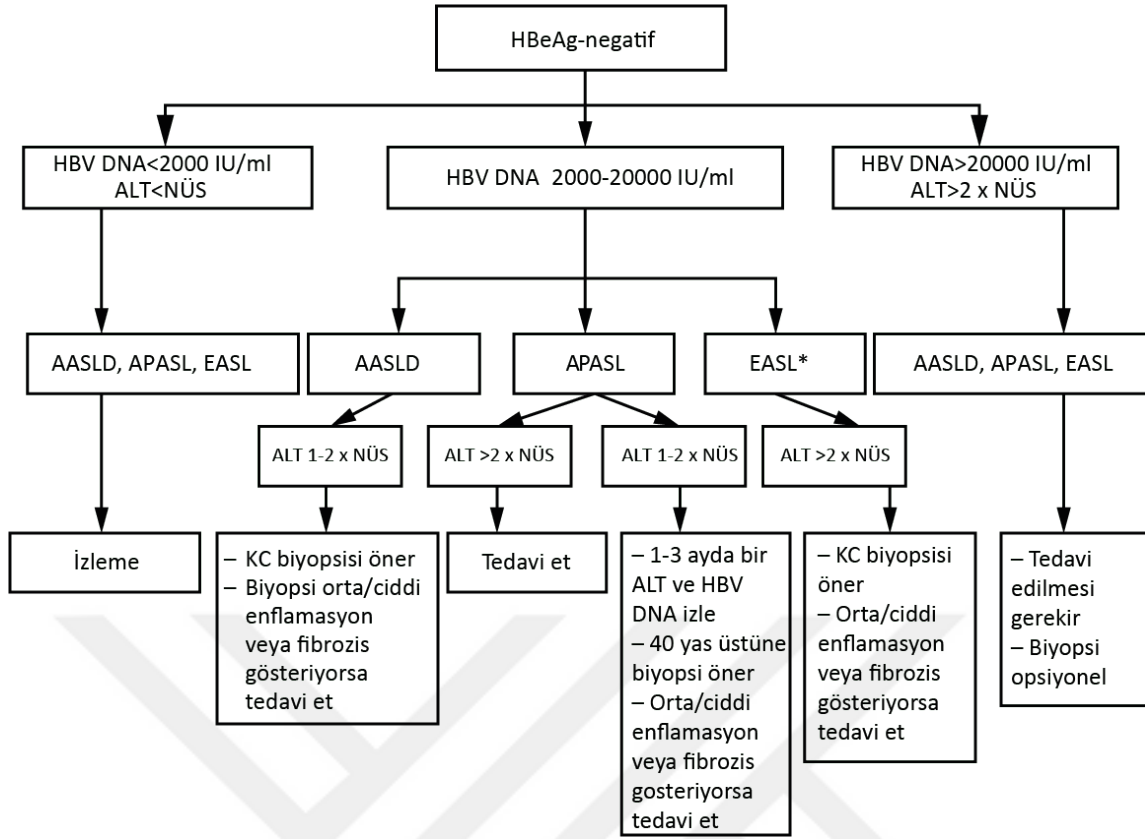
2.8.4.2. Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA’sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisiveya invazif olmayan fibroz ölçüm yöntemleri ile koyulabilir. Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA’sı olan, HBe Ag pozitif/negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez.



Şekil 6. HBeAg-pozitif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları (58).

*APASL her 1-3 ayda bir izleme önermektedir; **EASL >30yaş, AASLD ve APASL >40 yaş



Şekil 7. HBeAg-negatif KHB olgularında kılavuzların tedavi öneri algoritmaları (58)

*EASL kılavuzunda, normal ALT'li olgularda biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon veya fibrozis gösteriyorsa tedaviye başlanabileceği bildirilmektedir

2.8.4.3. Kronik HBV enfeksiyonu ve diğer hastalarda tedavi

Kronik HBV Enfeksiyonu olanlarda tedavi verilmez. Bu hastaların aktivasyon açısından takip edilmesi önerilmektedir. Bu fazda hastalık genellikle ilerleme göstermez (59). Kronik Hepatit B tedavisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacı ile tedavi sonlanım kriterleri belirlenmiştir. Tablo 10'da bu kriterler gösterilmiştir (7). Kılavuzların önerileri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Kronik Hepatit B de tedavi sonlanım kriterleri

• İdeal Sonlanım: HBeAg pozitif/negatif hastalarda HBsAg kaybı/Anti-HBs serokonversiyonu
• Ulaşılabilir Sonlanım: HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti-HBe serokonversiyonu
• Kabul Edilebilir Sonlanım: Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri)

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru.
HBeAg: Hepatit B e antijeni. Anti-HBe: Hepatit B e antikoru. HBV: Hepatit B virüsü

Tablo 11. Tedavi sonlandırma ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri (20).

TVHTTK 2017	Siroz varlığında ömür boyu tedavi önerilir. Nonsirotik: HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleştikten 1 yıl sonra HBeAg negatif hastalarda HBsAg negatifleştikten sonra
EASL	HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleştikten 1 yıl sonra HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleştikten 3 yıl sonra
APASL	Nonsirotik: HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleştikten 1 yıl sonra, mümkünse 3 yıl sonra HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleştikten sonra 1: HBsAg negatifleştikten 1 yıl sonra 2: 6 ay ara ile bakılan 2 testte HBV DNA negatifleştikten 2 yıl sonra

TVHTTK2017: Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği. APASL: Asya Pasifik Derneği Karaciğer Çalışma Grubu. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. HBV: Hepatit B Virüsü

2.8.4.4. Kronik Hepatit B de tedavi yanıt tanımları

Primer yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.

Kısmi Virolojik yanıt: Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde $> 1 \log$ IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile HBV DNA saptanmasıdır.

Virolojik yanıt: İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA düzeyinin real-time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif olguda HBe Ag serokonversiyonunun olmasıdır.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normal aralığa inmesidir.

Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın HAI skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.

Kalıcı yanıt: Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra devam eden yanıttır(7).

2.8.4.5. Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

Günümüzde HBV tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1-İmmün modulatorler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

2-Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları)

KHB hastalarının tedavisinde İnterferon ile immün sistem uyarılır veya nükleoz(t)id analogları ile virüsün replikasyonu baskılanır. Tedavide nükleozid analogları olarak lamivudin (LAM), telbivudin (LdT) ve entekavir(ETV), nükleotid analogu olarak da Adefovir dipivoxil (ADV) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) kullanılır (60).

İnterferonlar (IFN): İnterferonlar; interferon alfa (α), beta (β), gama (γ) olarak 3 çeşittir. FDA tarafından 1991de ilk ilaç olarak onay almıştır.interferonlar insan organizmasında bakteri virüs ve tümör hücrelerine karşı doğal savunmayı sağlar.Antiviral ve immün modulator etki gösterir (61).İlacın avantajları tedavinin belli sürede olması ve

ilaca karşı direnç gelişmemesidir. Dezavantajları ise yan etki profilinin geniş olması ve kalıcı remisyon şansının düşük olmasıdır. Başlıca yan etkileri kısa dönemde grip benzeri semptomlar ve kemik iliği supresyonuna bağlı olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni yken uzun dönemde psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerdir. Tedavi süresi ve dozunu etkileyen en önemli yan etkisi, kemik iliği supresyonudur. Ayrıca sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve dekompanzasyona yol açabilir (62).

Genç, uzun süre tedavi almak istemeyen, ALT düzeyi >2 NÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan ,HBV DNA 2000-20 000 İÜ/ml saptanan hastalarda önerilir (10).

Günümüzde standart interferon yerine interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle elde edilen yarılanma ömrü daha uzun olan ve daha uzun süre etkili pegile interferon (PEG-IFN) kullanılmaktadır. 2005 yılında FDA'dan onay almıştır. PEG-IFN alfa-2a ve 2b olmak üzere iki tiptir. Kullanımları standart interferon 9-10 MU/haftada 3 gün/6ay, pegile interferon alfa-2a 180 mcg/hafta/48 hafta ve pegile interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg/hafta/48 hafta doz şeklindedir (19).

Nükleot(z)id Analoglar

HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirirler. DNA polimeraz ve revers transkriptazın kompetitif inhibitörleri olarak görev görür. Sadece virusun çoğalmasını baskırlar . immunomodülatör etkiye sahip değildir (63).

Bu grup ilaçlar bir yıldan daha fazla sürede kullanıldıklarında etkili olabilirler. Fakat uzun süreli monoterapide en büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişimidir. Nükleot(z)id analoglarının cccDNA'yı interferonlara göre daha zor temizler. Bu yüzden bu ilaçlarla bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir (64).

L-nükleozidler (lamivudin, telbivudin, emtrisitabin, klevudin), asiklik fosfonat nükleotidler (adefovir, tenofovir) ve siklopentan deoksiguanozin analogları (entekavir, abakavir/karbovirin) olarak üç gruba ayrılırlar (65).

Onay almış nükleos(t)id analogları HBV için genellikle güvenli ilaçlardır. Nükleos(t)id analogları ile nadir de olsa mitokondriyal toksisite riski vardır. Yan etkilere

baktığımızda adefovir ve tenofovir alan olgularda renal toksisite ve tübüler disfonksiyon, tenofovir tedavisi alanlarda düşük kemik mineral densitesi ,telbivudin tedavisi alanlarda miyopati ve periferik nöropati, karaciğer fonksiyonları ciddi derecede bozuk olup ETV tedavisi alanlarda laktik asidoz bildirilmiştir (58).

Lamivudin: 1998 yılında HBV tedavisi için onay alarak kullanıma girmiş ilk L-nükleozid analogudur. LAM, ilk seçenek olarak uzun yıllar kullanılmıştır. İlacın düşük genetik bariyerinden dolayı kolayca direnç gelişir. Direnç gelişen olgularda karaciğerin histolojik iyileşmesi durur ve alevlenmeler görülebilir. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımları önemli ölçüde değişmiştir(10). Konak enzimleri ile fosforile edilerek trifosfat formu DNA'ya dahil edilir böylece HBV DNA sentezini önleyen erken zincir sonlandırması meydana gelir.Sonuç olarak viral replikasyon durdurulur. LAM 100 mg/gün oral olarak alınır. Kreatinin klirensi < 50 ml/dk olduğunda doz ayarlanması gerekir(66). İlacın düşük genetik bariyerinden dolayı kolayca direnç gelişmektedir. Beş yıllık LAM tedavisi ile %70'i aşan oranlarda direnç gelişimi bildirilmiştir (67).Direnç gelişen olgularda karaciğerin histolojik iyileşmesi durur ve alevlenmeler görülebilir. Bu nedenlerden dolayı LAM tedavisi günümüzde ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir, yeni ve direnç oranı düşük ilaçların kullanıma girmesiyle tedavi yaklaşımları önemli ölçüde değişmiştir (8).

Telbivudin: Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogudur. Fosforilasyon sonrası oluşan aktif formu HBV DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. LdT, 2006 yılında HBV tedavisinde kullanım onayını almıştır(68). LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık takiplerle direnç açısından izlenmesi gerekir. Glomerüler filtrasyon hızını artırma özelliğinden dolayı kronik böbrek hastalığında tercih edilebilmektedir(10). Ancak LdT tedavisi ile de yüksek oranlarda bildirilen direnç gelişimi bu ilacın da ilk seçenek olarak tercih edilmesini kısıtlamaktadır. 3 yıllık LdT tedavisi ile %30'u aşan oranlarda direnç bildirilmiştir(67). Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve GFR <50 ml/ dk olan hastalarda doz ayarlaması gerekir (10).

Adefovir dipivoksil: HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olan bir nükleotid analogudur.Reverstranskriptaz ve DNA polimerazı birlikte inhibe eder.Bağırsaklarda hızla aktif metaboliti olan adefovire dönüşür. Bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir.

Erişkin dozu 10 mg/gün'dür.2002 yılında onay almıştı (68) Yavaş etkili, düşük genetik bariyere sahip, nefrotoksik ve maliyetli olmasından dolayı daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girmesiyle ilk seçenekler arasından çıkmıştır (69).

Entekavir: FDA'dan 2005 yılında onay alan bu ilaç Türkiye'de 2007 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Aktif formu entekavir trifosfattır. HBV replikasyonunu diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak üç ayrı basamakta inhibe ettiği için HBV DNA'nın yüksek baskılanma oranına sahiptir (68).

Selektif HBV inhibitörü olması Lamivudin ve adefovirden farklı özelliğidir ve bu yüzden HIV ve diğer DNA virüslerine etkili etmez. Biyoyararlanımı çok iyi olmasına karşın gıdalar emilimini geciktirdiğinden aç karnına kullanılmalıdır. Nükleozid-naif hastalar için onaylanmış ETV dozu oral olarak günlük 0.5 mg ve LAM dirençli hastalar için oral olarak günlük 1.0 mg'dır(6). Kreatinin klirensi < 50 olan hastalarda renal doz ayarı yapılmalıdır (66).

ETV ile yapılan çalışmalarda hastalarda genotipik direnç hızlarının düşük (%1.2) olduğu saptanmıştır. Direnç gelişme hızı düşük olsa da tamamen yok olmadığı için yakın takip önerilir. LAM ile aynı direnç profiline sahip olduğundan LAM direnci olan hastalarda kullanılmaması gerekir (10).

Tenofovir: 2001 yılında HIV enfeksiyonu tedavisinde, 2008 yılında da kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek genetik bariyere sahip potent bir antiviral ilaçtır. Bir adenozin 50- monofosfat analogudur ve HBV-DNA polimeraz inhibe ederek viral genomun replikasyonunu engeller(32). Tenofovirin oral biyoyararlanımı düşüktür. Biyoyararlanımı arttırmak için ilaç formülasyonlarında tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid kullanılır. Her iki molekül de ön ilaçtır. Uzun süreli kullanımında TDF'ye direnç gösterilmemiştir(70).Gebelerde kategori B olmasından dolayı tercih edilmesi önerilen ilaçtır. Günümüz kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır(71).En sık yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve bulantıdır(32).

Tenofovir disoproksil fumarat; tenofovirin fumarat tuzudur. Oral alım sonrası hızla emilir ve plazma esterazları tarafından tenofovire çevrilir. Tenofovir intraselüler kinazlar tarafından aktif metaboliti olan tenofovir difosfata dönüştürülür. TDF'nin kullanım dozu 300 mg/gün'dür. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez. Dolaşımdaki

tenofovirin yaklaşık %70-80'i böbrekler aracılığıyla değişmeden atılır, bu nedenle kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda TDF doz ayarlanması yapılmalıdır(32).

Tenofovir alafenamid;tenofovirin yeni bir alanin ester ön ilacıdır. TAF'ın kullanım dozu 25 mg/gün'dür. Düşük plazma konsantrasyonlarında TDF'ye oranla 5-6 kat yüksek intraselüler konsantrasyonlarına ulaşabilmekte ve yüksek doz TDF ile benzer terapötik etki oluşturabilmektedir. Düşük dozda alınması ve dolayısıyla oral alımı sonrası tenofovir plazma düzeylerinin TDF kullanan hastalara göre çok daha düşük olması nedeniyle TAF kullanan hastalarda renal toksisite, kemik toksisitesi gibi riskler TDF kullanan hastalara göre daha düşüktür. Bu nedenle 60 yaş üzeri hastalarda, kemik hastalıkları (osteoporoz, fraktür ,steroid veya kemik dansitesini bozan ilaç kullanımı) ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (eGFR< 60 ml/dk, albuminüri 30 mg /24 saat idrar ,hipofosfatemi(<2,5 mg/dl),hemodiyaliz) TDF yerine TAF kullanımı önerilmektedir(32).

Tablo 12'de antiviral ilaçların genel özellikleri ve takipte yapılması gerekenler gösterilmiştir.

Tablo 12. Antiviral ilaçların kullanım ve takibi (20, 72).

İlaç	Doz	Gebelik Kategorisi	En çok yan etki	Nadir ciddi yan etki	Tedavi İzlemi
Peg-IFN-2a	180 mcg/hafta	C	Grip benzeri semptomlar, Yorgunluk, Duygu durum bozuklukları	Sitopeni, Otoimmün hastalıklar	CBC, TSH (3 ayda 1)
Lamivudin	100 mg/gün	C	ÜSYE Nazofarenjit Baş ağrısı Yorgunluk ALT artışı CK artışı	Rabdomiyoliz Akut distoni Pankreatit Laktik asidoz	Klinik şüphe halinde laktik asit ve amilaz düzeyi
Telbivudin	600 mg/gün	B	ÜSYE Nazofarenjit Baş ağrısı Yorgunluk CK artışı	Laktik asidoz	Semptom varsa kreatin kinaz ve laktik asit düzeyi
ETV	0,5-1 mg/gün	C	Baş ağrısı ÜSYE Öksürük Nazofarenjit Yorgunluk Baş dönmesi Karın ağrısı Bulantı	Laktik asidoz	Klinik şüphe halinde laktik asit düzeyi
Adefovir	10 mg/gün	C	Akut Böbrek Yetmezliği, Fanconi sendromu, Nefrojenik diyabetes insipidus	Laktik asidoz	Bazal kreatinin klirensi, Renal yetmezlik riski varsa en azından yıllık kreatinin klirensi, serum fosfor ve idrar protein ve glukoz düzeyi, osteopeni riski olan veya fraktürü bulunan hastalarda kemik mineral yoğunluğu, Laktik asit düzeyi
TDF	300 mg/gün	B	Baş ağrısı Nazofarenjit Belağrısı Bulantı Kemik mineral kaybı	Yok	Adefovir ile aynı protokol izlenir
TAF	25 mg/gün	B	Baş ağrısı Nazofarenjit Belağrısı Bulantı	Yok	Adefovir ile aynı protokol izlenir

2.8.4.6. Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direnç

KHB'nin tedavisinde önemli bir sorun nükleoz(t)id analoglarıyla gelişen ilaç direncidir. HBV polimeraz geninde meydana gelen mutasyonlar direncin en önemli sebebidir. Bu mutasyonlar sonucunda ilaç yanıtı (primer ilaç direnci mutasyonları) gelişir ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesinin artar (kompansatuvar mutasyonlar) (73). Antiviral ilaç başlandıktan sonra 3-6 aylık takipler ile HBV DNA ölçülmelidir. Hastaların takiplerinde antiviral tedavi başlanan ve yanıt alınan hastada tedavi esnasında HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış olursa ve ALT değeri yükselirse, hastalığın alevlenmesi sonucu ilerleyici karaciğer hastalığı gelişirse, HBV DNA polimerazdaki mutasyonlar saptanırsa direnç geliştiğinden şüphelenilmelidir (74). Tablo 13'de antiviral tedavi direnç tanımları ve tablo 14'de direnç durumlarında yaklaşımın nasıl olması gerektiği gösterilmiştir.

Tablo 13. Direnç Tanımları (7).

Tanım	Özellik
Virolojik Kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik Direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik Direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının invitro gösterilmesi

Tablo 14. Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı (72).

Antiviral Direnci	Yaklaşım	Ek öneri
Lamivudin direnci	Tenofovir	Lamivudine devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabintenofovir)
Telbivudin direnci	Tenofovir	Telbivudine devam; tenofovir ekle
Adefovir direnci	Entekavir	Adefovir devam; entekavir ekle
Entekavir direnci	Tenofovir	Entekavire devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabintenofovir)
Çoklu ilaç direnci	Tenofovir	Tenofovir ve Entekavir kombinasyonu

2.8.5. Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

HBV ile karşılaşan hastalarda gerek doğal immün mekanizmalar gerekse mevcut antiviral ilaç tedavileri tam viral eradikasyonu sağlamada yetersiz kalmaktadır. Bunun en önemli nedeni HBV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında ortaya çıkan cccDNA'nın hepatositlerde persistansı ve immün sistemin baskılandığı durumlarda viral replikasyon için şablon oluşturarak reaktivasyonu tetiklemesidir. Çeşitli nedenle immün mekanizmaların baskılanması HBV reaktivasyonuna neden olmakta ve ciddi morbidite hatta mortaliteye neden olabilen klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. İmmunosupresyonla ilişkili HBV reaktivasyonu uzun yıllardır bilinmektedir. 1970'li yıllarda myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir(75). 1990'lı yıllarda yapılan bir çalışmada malign lenfoma nedeniyle kemoterapi alan hastaların yaklaşık yarısında HBV reaktivasyonu ve bununla ilişkili hepatit geliştiği bildirilmiştir(76). Daha sonraki yıllarda kemik iliği nakli gibi daha agresif immünosupresif tedavi kullanılan hastalarda HBV reaktivasyonuna bağlı ölümlerin bildirilmesi immünosupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonun önemini bir kez daha ortaya koymuştur. HBV reaktivasyonu ile ilişkili klinik verilerin artması sonrasında reaktivasyonu engelleme stratejileri geliştirilmeye çalışılmış ve HBV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların bu alanda da etkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda önce lamivudin, daha sonra entekavir ve tenofovirin HBV reaktivasyonunu önlemedeki etkinliği kanıtlanmıştır(77-80).

HBV'nin tüm dün ya da ve ülkemizde yaygın olması ve günümüzde birçok immünosupresif ilacın çeşitli hastalıkların tedavilerinde sıklıkla kullanılmaları nedeniyle HBV serolojisi pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonunun ortaya çıkması her geçen gün artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir(5).

2.8.5.1. Kronik hepatit B reaktivasyonu tanımı

HBV reaktivasyonu, inaktif HBV enfeksiyonu olan HBs Ag (+) bir hastada HBV viremisinde artma ya da daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş ve spontan olarak HBs Ag negatifleşmiş olan bir hastada HBs antijen ya da HBV DNA'nın tekrar saptanması ve bununla ilişkili belirti ve bulguların ortaya çıkması şeklinde tanımlanabilir. HBV reaktivasyonu asemptomatik ya da hafif belirti ve bulgularla seyredebileceği gibi fulminan hepatit ve ölüm gibi çok ciddi klinik sonuçlara da neden olabilir. HBV reaktivasyonunun

gelişmesi karaciğerle ilişkili komplikasyonlara neden olmasının yanında hastanın almakta olduğu immünosupresif tedaviye ara verilmesine neden olarak altta yatan primer hastalığın tedavisinde de gecikme ve aksamalara neden olabilir (5, 10).

Uluslararası kılavuzlarda HBV reaktivasyonunun tanımlanması konusunda tam bir fikir birliği olmasa da temel kriterler büyük oranda benzerlik göstermektedir;

- Kronik HBV enfeksiyonu olan HBs Ag (+), anti HBc Ig G (+) ve başlangıçta HBV DNA'sı negatif olan hastalarda saptanabilir HBV DNA seviyesinin ortaya çıkması
- Kronik HBV enfeksiyonu olan HBs Ag (+), anti HBc Ig G (+) ve başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda HBV DNA titrelerinde artış olması (HBV DNA artışı bazı uluslararası kılavuzlarda x10 kat, bazı kılavuzlarda ise x100 kat artış olarak tanımlanmaktadır) (47, 81, 82).
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan HBs Ag (-), anti HBc Ig G (+) olan hastalarda HBs Ag ya da HBV DNA'nın pozitifleşmesi (Ters serokonversiyon)

Bugün için uluslararası kılavuzlar immünosupresif tedavi alan tüm hastaların HBV serolojisi açısından taranmasını ve risk grubunda olan hastalara profilaktik antiviral tedavi verilmesini önermektedir (32, 81-83).

2.8.5.2. Kronik hepatit B reaktivasyonunun fazları

İmmünosupresyon sonrası gelişen HBV reaktivasyonunda 3 faz tanımlanmıştır.

Faz1: Bu fazda immün sistemin baskılanması sonrası HBV replikasyonu ortaya çıkar ya da HBV replikasyonunda artış olur. Yukarıda da tanımlandığı gibi HBs Ag (+), anti HBc Ig G (+) ve başlangıçta HBV DNA'sı negatif olan hastalarda saptanabilir HBV DNA seviyesinin ortaya çıkması ya da başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda HBV DNA titrelerinde artış olması ile tanı konur. Başlangıçta HBs Ag (-), anti HBc Ig G (+) olan hastalarda HBs Ag ya da HBV DNA'nın pozitifleşir. Hastalar genellikle asemptomatik ve serum transaminazları normaldir(5).

Faz2: İmmünosupresyonun hafiflemesi ve immün sistemin aktivasyonu sonrasında karaciğer hasarı meydana gelir. Bu fazda halsizlik, sarılık gibi semptomlar ortaya çıkar. Serum transaminazlarında artış görülür. Klinik tablo hafif belirti ve bulgularla seyreden basit bir hepatitten fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişkenlik gösterir, hatta ölüme neden olabilir(84).

Faz3: Antiviral tedavi verilen ya da doğal seyirle faz 2'yi atlatan hastalarda HBV replikasyonu kontrol altına alınır, karaciğer hasarı geriler, ALT düzeyi normale iner ve HBV DNA negatifleşir(5).

2.8.5.3. Kronik hepatit B reaktivasyonu açısından risk faktörleri

İmmüsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu açısından çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Erkek cinsiyet ve ileri yaş gibi bazı demografik faktörler ve altta yatan primer hastalık reaktivasyon açısından risk oluştursa da bilinen en önemli risk faktörleri, kullanılan immüsupresif tedavinin cinsi ve hastanın HBV serolojisidir. Bugün için tüm uluslararası kılavuzlarda immüsupresif tedavi verilecek tüm hastalara HBV serolojisi taranması, verilecek olan tedavinin cinsi de göz önüne alınarak aktivasyon riskinin belirlenmesi ve buna göre takip ve tedavi stratejisinin belirlenmesini önermektedir. Tablo 15'de çeşitli hastalıklarda HBV reaktivasyonu riski gösterilmiştir(84).

Tablo 15. Hastalıklara göre HBV reaktivasyonu riski

Hastalık	HBsAg Pozitif (%)	HBsAg negatif/ Anti-HBc Ig G pozitif (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut Lösemi	61	2.8-12.5
Kronik Lösemi	VY*	VY*
Multiple Miyelom	VY*	6.8-8
Kemik iliği nakli	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	VY*
Nazofarengeal kanser	33	VY*
HSK sistemik KT	36	11
HSK transarterial kemoembolizasyon	21-30	9.3
Romatoid Artrit	12.3	3-5
Psoriasis/psoriatik artrit	VY*	VY*
İnflamatuvar barsak hastalığı	36	0-7**
Otoimmün hastalık	VY*	17**
Renal transplantasyon	45-70	0.9

*VY: Veri yok ** Olgu raporları veya küçük vaka serileri

HBV Serolojisi: HBsAg (+) pozitif bireyler, HBsAg (-) bireylere oranla daha yüksek reaktivasyon riskine sahiptirler. HBsAg (+) HBeAg (+) ve HBV DNA (+) olan hastalarda reaktivasyon riski en yüksektir. Reaktivasyon açısından önemli diğer bir risk faktörü de başlangıç HBV DNA titrelerinin yüksek olmasıdır (85). Doğal yolla geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan HBsAg (-) anti HBc IgG (+) bireylerde anti HBs antikorunun negatif olması da aktivasyon riskini arttıran bir başka faktör olarak tanımlanmıştır. HBs Ag (-) bireylerde özellikle B lenfositleri etkileyen anti-CD20 gibi ilaçlar aktivasyona neden olabilmektedir (20). HBV yanında HCV, HDV ve HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda da reaktivasyon riskinin arttığı bildirilmiştir.

İmmüsupresif tedavi tipi: HBV reaktivasyon riski kullanılan immüsupresif ajanla da ilişkilidir. Her geçen gün immün sistemi etkileyen yeni ilaçların çeşitli hastalıklar tedavisinde kullanıma girmeleri nedeniyle HBV reaktivasyonuna neden olma riski taşıyan ilaç sayısı sürekli artmaktadır. Bunlar arasında klasik kemoterapötik ajanlar ve glukortikoidler gibi eskiden beri yaygın olarak kullanılan ilaçların yanında, son yıllarda kullanımı giderek artan biyolojik ajanlar (ör; anti-CD 20 ajanlar, anti-TNF ilaçlar), tirozin kinaz inhibitörleri ve mechanistic target of rapamycin (mTOR)-inhibitörleri gibi yeni sınıf ilaçlar sayılabilir (5). Tablo 16’de çeşitli immüsupresif ilaçların HBV reaktivasyonu açısından risk grupları gösterilmiştir (86)

Tablo 16. İmmünsüpresif ajanların reaktivasyon açısından risk grupları

	HBV serolojisi	
Risk seviyesi	HBsAg(+)	HBsAg(-) / anti-HBc(+)
Yüksek (>%10)	Anti-CD20 monoklonal antikorları: Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (yüksek doz) ≥ 4 hafta süreyle ≥ 20 mg/gün Daha potent anti-TNF ajanları: Adalimumab, Infliksimab, Golimumab, Certolizumab Antrasiklinler Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (hem allojenik hem otolog) HBV /HCV koenfeksiyonu için Doğrudan Etkili Antiviral ajanlar (meta-analiz ve prospektif çalışmada yüksek risk), HBsAg <10 IU/ml olan sirotik olmayan hastalar dışında İmmün check-point inhibitörleri (orta ile yüksek risk) Anti-PD-1 : nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1 : atezolizumab Anti-CTLA-4 : ipilimumab Tyrosine kinase inhibitors (orta ile yüksek risk): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoklonal antikorları: Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
Orta (%1-10)	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Düşük potentli anti-TNF ajanlar: Etanercept Steroid (meydan doz): ≥ 4 hafta süreyle 10-20 mg/gün Proteazom inhibitörleri: Bortezomib, Ustekinumab	Antrasiklinler Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu Yüksek potentli anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infliksimab, Golimumab, Certolizumab Proteazom inhibitörleri: Bortezomib, Ustekinumab
Düşük (<%1)	Metotreksat Azatioprin Steroid (düşük doz < 10 mg/gün) DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic Patients with HBsAg < 10 IU/ml HBsAg < 10 IU/ ml olan hastalar için DAA	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Steroid (yüksek doz): ≥ 20 mg/gün Daha Düşük potentli anti-TNF ajanlar: Etanercept Tirazin kinaz inhibitörleri: İmanitib, Nilotinib, Dasatinib HCV'de kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral ajanlar
Belirsiz (Daha fazla çalışma gerekli, daha fazla kanıt elde edilinceye kadar profilaksi önerisi bulunmamaktadır)	Abatasept Tosilizumab İbrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab İbritumomab	İmmün Checkpoint inhibitörleri Anti-PD-1 : Nivolumab, Pembrolizumab Anti-PD-L1 : Atezolizumab Anti-CTLA-4 : İpilimumab

2.8.5.4. Reaktivasyon Risk Düzeyi Belirlenmesi

Yukarıda da belirtildiği gibi güncel kılavuzlar immünsüpresif tedavi alacak hastalarda HBV serolojisinin taranmasını, verilecek immünsüpresif tedavinin cinsi göz

önüne alınarak reaktivasyon risk düzeyinin belirlenmesini ve buna göre HBV reaktivasyonu açısından takip ve tedavi stratejisinin belirlenmesini önermektedir.

HBV serolojisinin taranması: Güncel kılavuzlarda immünsupresif tedavi öncesi her hastaya HBV taraması için HBs Ag ve anti HBc IgG bakılması önerilmektedir. HBV serolojisi taramasında rutin olarak anti HBs bakılması önerilmemektedir. Çünkü anti HBs'nin pozitif ya da negatif olması profilaktik tedavi kararı verilmesinde yol gösterici değildir. Günümüzde anti HBs antikoru varlığı ve titresinin HBV reaktivasyonunu önlemede rolü olup olmadığı henüz net olarak bilinmemektedir (5). Ancak literatürde anti-HBs titresi arttıkça aktivasyon riskinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (21). Serolojik taramada HBsAg veya anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA bakılmalıdır. HBV ile ilgili tarama sonuçlarına göre hastalar 5 gruba ayrılabilir. Tablo 17'de bu 5 grup özetlenmiştir.

Tablo 17. HBV ile ilgili tarama sonuçlarına göre hastalar (20).

		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total
Grup1	HBV seronegatifler	-	-	-
Grup2	Aşı ile bağışıklananlar	-	+	-
Grup3	Geçirilmiş HBV enfeksiyonlular	-	-	+
Grup4	Kronik HBV enfeksiyonlular	+	-	+
Grup5	İyileşmiş HBV enfeksiyonlular	-	+	+

Tetkikleri neticesinde HBV ile karşılaşmadığı tesbit edilen hastalar aşılama programına alınmalıdır. İmmünsupresif tedavi aşı yanıtını azalttığından mümkünse aşılama programı tamamlandıktan sonra immünosupresif tedavi başlanmalıdır fakat aşılama programının uzun sürmesi nedeni ile bu durum çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Böyle durumlarda öneri en azından hastanın ilk doz aşısı yapıldıktan sonra immünosupresif tedavi başlanmasıdır. Aşı programı 0,1,6. aylarda ve çift doz (40 µg) şeklinde yapılmalı veya güçlendirilmiş aşı kullanılmalıdır. Anti-HBs titresi 100 IU ve üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.

HBV serolojisi ve verilecek immünsupresif tedavinin cinsi göz önüne alınarak hastalar HBV reaktivasyon riski açısından düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere toplam 4 grupta sınıflanabilirler. Tablo 18'da bu sınıflandırma gösterilmiştir(87).

Tablo 18. HBV serolojisi ve alınan immünosüpresif tedaviye göre HBV reaktivasyon riski sınıflaması

1.Çok yüksek riskli (reaktivasyon riski >%20) hastalar:	HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab alanlar
2. Yüksek riskli (reaktivasyon riski %11–20) hastalar:	HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup Rituksimab, Ofatumumab alanlar. HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (Doksorubisin, Epirubisin), Alemtuzumab ve >10 mg Prednizolon $\geq$ 4 hafta kullananlar
3. Orta derecede (reaktivasyon riski %1–10) riskli hastalar:	HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup anti-TNF ajanlar (Etanersept, Adalimumab, Sertolizumab, İnfliksımab) alanlar, T hücre ko-stimulasyon inhibitörü (abatasept), IL12/IL-23 inhibitörü (ustekinumab), integrin inhibitörleri (Natalizumab, Vedolizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (İmatinib, Nilotinib) alanlar HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup 10 mg Prednizolon $\geq$ 4 hafta kullananlar
4. Düşük riskli (reaktivasyon riski <%1)	HBsAg pozitif veya HBsAg negatif /Anti-HBc pozitif olup da Azatiopurin, 6-Merkaptopurin, Metotreksat, intraartiküler steroid, herhangi bir dozda kortikosteroidi 1 hafta ve daha kısa süre kullananlar HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup da <10 mg Prednizolon $\geq$ 4 hafta kullananlar

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-HBc: Hepatit B kor antijeni antikor.

Birçok hastalık için risk sınıflaması belli olsa da hala bazı hasta grupları için reaktivasyon riskinin büyüklüğü konusunda belirsizlikler mevcuttur. Örneğin HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar solid organ nakli geçirdiklerinde reaktivasyon riski vardır ancak riskin büyüklüğü net olarak tanımlanamamıştır (88). Kısa süreli ya da düşük doz kortikosteroid tedavisi alacak hastaların HBV reaktivasyonu açısından rutin olarak taranması önerilmemektedir. Ancak prednizon $\geq$ 20 mg/gün ve eşdeğer dozda, en az 4 hafta süre ile kortikosteroid tedavisi tedavi alacak olan hastaların HBV reaktivasyonu açısından taranması önerilmektedir (7, 32).

Risk seviyesinin belirlenmesi hastanın profilaktik olarak preemptif tedavi alıp almayacağı konusunda karar vermek için kullanılır, kronik HBV hepatitinin erken tanı ve tedavi kararında etkili değildir. İmmüsupresif tedavi verilmesi planlanan ve tarama tetkikleri sonrasında kronik hepatit B tanısı konan ve tedavi kriterlerini karşılayan hastalar profilaktik preemptif tedavi verilecek hastalar kapsamında değerlendirilmemeli, diğer kronik HBV hepatiti hastaları gibi değerlendirilerek uygun antiviral tedavi başlanmalıdır.

2.8.5.5. İmmüsupresif Tedavi Alan hastalarda HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi

İmmüsupresif tedavi alacak hastalarda, HBV reaktivasyonunun önlenmesi için, tedavi öncesinde her hastada HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs bakılmalıdır. Eğer HBsAg veya anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA bakılması önerilir (32, 81, 89). APASL ve AASLD kılavuzları ise immüsupresif tedavi başlanacak hastanın HBsAg, anti-HBc IgG ile taranmasını önerir, kılavuzlar bu hasta grubunda anti-HBs düzeyi her zaman koruyuculuğu göstermediği için rutinde bakılmasını önermemiştir (74, 86). Yukarıda belirtilen şekilde taraması yapıp HBV ile hiç karşılaşmadığı saptanan hastalar aşılama programına alınmalıdır. Bu hastalarda aşı yanıtı düşük olabilmektedir, bu yüzden mümkünse aşılama programı tamamlandıktan sonra immüsupresif tedavi başlanmalıdır, ancak aşılama programının uzun sürmesi nedeni ile bu pek mümkün değildir. Bu gibi durumlarda hastanın ilk doz aşısı yapıldıktan sonra immüsupresif tedavi başlanması önerilmektedir. Aşı programı 0,1,6. aylarda ve çift doz (40 µg) şeklinde yapılmalı veya güçlendirilmiş aşı kullanılmalıdır. Anti-HBs titresi 100 IU ve üzerinde tutulmalıdır(32, 89).

HBsAg pozitif, anti-HBc IgG pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif kişilerden HBV DNA istenmelidir. HBsAg pozitif, anti-HBc IgG pozitif hastadan HBV DNA ile birlikte, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV istenmelidir. HBV DNA ≥ 2000 IU/ml ise ve tedavi kriterlerini karşılayan hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır. HBsAg pozitif, HBV DNA ≤ 2000 IU/ml veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG ve HBV DNA pozitif hastalar yüksek veya orta risk grubunda ise profilaksi almalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, HBV DNA negatif hastalara ise sadece yüksek risk durumunda profilaktik tedavi verilmelidir (32, 47, 81, 82, 89). Risk grupları Tablo 18’de belirtilmiştir

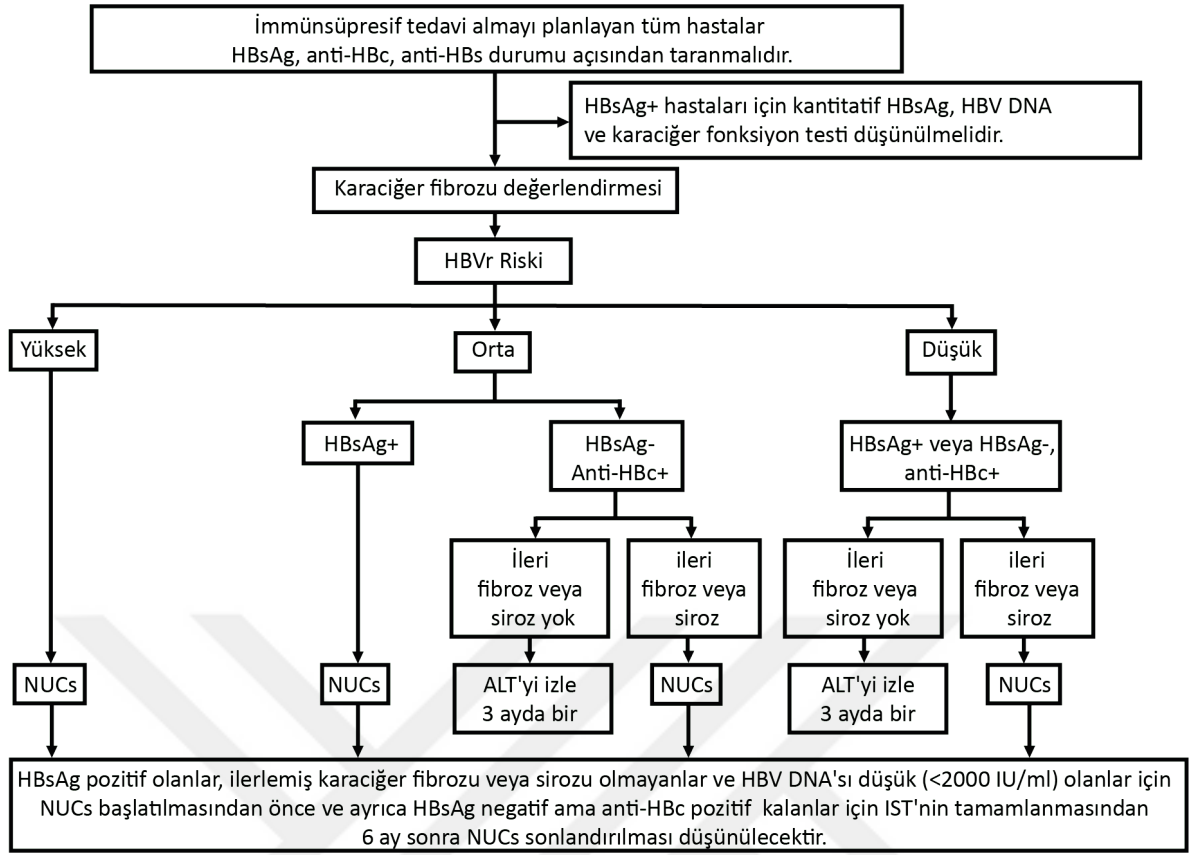
Güncel kılavuzlar immüsupresif tedavi alacak olan ve HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastalara reaktivasyonu engellemek için preemptif antiviral tedavi verilmesini önermektedirler. Preemptif tedavi, antiviral ilacın immüsupresif tedaviden önce ya da en

azından eş zamanlı başlanması olarak tanımlanabilir. Preemptif tedavi verilmesinin altında yatan mantık şu şekilde özetlenebilir; immünosupresif tedavi sırasında viral replikasyonun etkin olarak baskılanması enfekte hepatositlerin sayısını baskılayacağı için immün baskılanma ortadan kalktığında oluşacak hepatoselüler hasar da aynı ölçüde küçük olacaktır. Oysa reaktivasyon sonrası antiviral tedavi başlandığında enfekte hepatositlerin sayısı yüksek olacağından immün sistem çok daha büyük bir hepatoselüler hasara neden olacaktır. Nitekim yapılan çalışmalarda da preemptif erken tedavi verilmesinin sonuçlarının, reaktivasyon sonrası antiviral tedavi başlanması ile karşılaştırıldığında çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (90).

Profilaksiye mümkünse immünosupresif tedaviden 1-3 hafta önce başlanmalı, bu mümkün değilse en azından eş zamanlı başlanmalıdır. Tedaviye immünosupresyon boyunca ve sonrasında 12 ay devam edilmelidir (82, 89). EASL 2017 kılavuzunda bu sürenin Anti-CD20 antikoru alanlarda 18 aya uzatılması önerilirken, AASLD 2018 ve AGA 2015 kılavuzunda profilaktik tedaviye immünosupresyon boyunca ve sonrasında altı ay devam edilmesi, bu sürenin anti-CD20 antikoru alanlarda 12 aya uzatılması önerilmiştir (72, 81).

Profilaksi amaçlı preemptif tedavi için güncel kılavuzlar yüksek genetik direnç bariyerine sahip olan TDF, TAF veya ETV'in kullanılmasını önermektedirler. Preemptif tedavide LAM'ın kullanıma ilişkin birçok çalışma vardır fakat düşük genetik direnç bariyerine sahip olması nedeni ile önerilmemektedir. İlaç seçiminde hastanın daha önce oral antiviral tedavi alıp almaması ve renal fonksiyonları da göz önüne alınır (21).

Reaktivasyon riski olan hastaya profilaksi başlandı ise, 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve HBV DNA ile immünosupresyon boyunca ve sonrası en az 12 ay takip edilmelidir. Profilaksi almıyorsa 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile immünosupresyon sonrası 6-12 ay takip edilmelidir (32, 84, 89). Şekil 8'de APASL 2021 kılavuzuna göre kronik hepatit B reaktivasyonunun yönetim algoritması gösterilmiştir (86).



Şekil 8. Kronik hepatit B reaktivasyonu yönetim algoritması

Tüm yüksek riskli hastalar ve orta riskli HBsAg pozitif hastaları, fibroz durumundan bağımsız olarak önleyici NUC'lerle tedavi edilmelidir. İlerlemiş fibrozis veya sirozu olan tüm hastalar, risk sınıflandırmalarına bakılmaksızın NUC'lerle tedavi edilmelidir. İlerlemiş fibrozis veya sirozu olmayan düşük riskli hastalar dışında tüm HBsAg pozitif hastaları NUC'lerle tedavi edilmelidir. İlerlemiş fibroz veya siroz olmaksızın düşük riskli HBsAg pozitif her üç ayda bir ALT testi ile izlenmelidir. Orta ve düşük riskler HBsAg negatif ilerlemiş fibroz veya sirozu olmayan anti-HBc pozitif hastaları her üç ayda bir ALT testi ile izlenmelidir.

2.8.5.6. Kronik hepatit B reaktivasyonu tedavisi

İmmünsüpresif tedavi alırken HBV reaktivasyonu saptanan hastalara en kısa sürede antiviral tedavi başlanmalıdır. Preemptif tedavide olduğu gibi tercih edilmesi gereken ilaçlar yüksek yüksek genetik direnç bariyere sahip olan TDF, TAF veya ETV'dir. İlaç seçiminde benzer şekilde hastanın daha önce oral antiviral tedavi alıp almaması ve renal fonksiyonları göz önüne alınır. İmmünosüpresif tedavi alırken sarılık ya da diğer semptomlarla birlikte ALT, AST'de 3 kat veya daha fazla artış görülmesi halinde

immünosupresif tedaviye de ara verilmelidir. HBV reaktivasyonunun ölümcül seyredebileceği unutulmamalı, bu nedenle şiddetli reaktivasyon düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar ve reaktivasyon saptanan ve bazalde ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar yakın olarak takip edilmelidirler. İmmünosupresif tedaviye ara verilmesi altta yatan primer hastalığın ilerlemesine de yol açabileceğinden hastalar bu açıdan da yakın takip edilmelidirler. Bütün bunlar göz önüne alındığında preemptif tedavinin önemi ve hayat kurtarıcı olabileceği daha iyi anlaşılabilir (21, 81, 89)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2017 ile Eylül 2021 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, çeşitli hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavi alan ve immünsupresif tedavi başlanmasından önce bakılan HBV serolojisinin pozitif olması nedeniyle profilaktik olarak preemptif antiviral tedavi başlanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Bu hastaları tespit etmek için Ocak 2017 ile Eylül 2021 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran ve ETV, TDF ve TAF tedavisi başlanan hastaların verileri hastane otomasyon sistemine ait veri tabanı üzerinden (Enlil version:V3.21.12) geriye dönük olarak tarandı. Daha önceden antiviral tedavi kullanmayan ve çeşitli nedenlerle immünsupresif ilaç tedavisi verilmesi planlanırken bakılan HBV serolojisinin pozitif olması nedeniyle profilaktik olarak preemptif antiviral tedavi başlanan 431 hasta tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Daha önceden antiviral tedavi kullanmayan ve çeşitli nedenlerle immünsupresif ilaç tedavisi verilmesi planlanırken bakılan HBV serolojisi pozitif saptanan ve profilaktik amaçlı preemptif antiviral tedavi olarak ETV, TDF ya da TAF başlanan hastalar
- Hastanın HBV reaktivasyonu riski taşıyan immünsupresif tedavi alması ve profilaktik antiviral tedavi başlanmasından itibaren en az 3 ay boyunca klinik ve laboratuvar takip verisinin olması
- Bakılan HBV serolojisinde HBsAg ve/veya antiHBcIgG pozitifliği saptanmış olması
- Hasta yaşının 18-90 yıl arasında olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri de şu şekilde belirlendi:

- HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı mevcut olan ve tedavi kriterlerini karşılamaları nedeniyle antiviral başlanmış olan ve antiviral kullanırken immünsupresif tedavi almış olan hastalar
- Yaşı 18 yaşından küçük ya da 90 yaşından büyük olan hastalar.

- Preemptif antiviral tedavi olarak ETV, TDF ya da TAF haricinde antiviral ilaçlar başlanan hastalar
- Profilaktik antiviral tedavi başlanmasından itibaren 3 aydan kısa bir süre klinik ve laboratuvar takibi olan ya da 3 aydan daha uzun süre takip edilmiş olmalarına rağmen reaktivasyonu değerlendirmek açısından gerekli olan klinik ve laboratuvar verileri eksik olan hastalar
- HBV dışı bir etyolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- İmmüsupresif tedavi alan ve bakılan HBV serolojisine göre düşük aktivasyon riski taşıdığı için preemptif antiviral tedavi başlanmamış olan hastalar.
- Profilaksi tedavisinde değişiklik yapılan hastalar

Yukarıda tanımlanmış olan kriterleri karşılayan 174 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, preemptif antiviral tedavi başlanmadan öncesi ve sonrasındaki takiplerine ilişkin laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ait veriler (hemogram, BUN, Kreatinin, Na, K, Ca, P, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, HBV serolojik tetkikleri, HBV DNA düzeyi, akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme raporları, vb.), immüsupresif tedavi alma nedenleri, aldıkları immüsupresif tedavinin çeşidi, süresi, dozları, profilaktik preemptif tedavi için hangi antiviral ilaç verildiği ve dozu ve diğer klinik veriler (yan etkiler, altta yatan hastalıkla ilişkili komplikasyonlar, exitus verileri, vb.) hastane otomasyon sistemine ait veri tabanı üzerinden (Enlil version:V3.21.12) geriye dönük olarak taranarak kayıt altına alındı.

Çalışmamız kapsamında çeşitli laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri alınarak istatistiksel analizlere dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler şu şekilde tanımlanmıştır.

Tedavi öncesi değer: Bir laboratuvar parametresinin profilaktik preemptif tedavi başlanmadan önce ölçülen değerleri

Tedavi sonrası değer: Bir laboratuvar parametresinin preemptif tedavinin devam ettiği süreçteki takiplerde en son ölçülen değeri.

HBV reaktivasyonu uluslararası kılavuzlara uygun olarak şu şekilde tanımlandı:

- İmmünsupresif tedavi öncesinde bakılan HBV serolojisinde HBs Ag (+), anti HBc Ig G (+) ve başlangıçta HBV DNA'sı negatif olan hastalarda immünsupresif tedavi sonrasında saptanabilir HBV DNA seviyesinin ortaya çıkması.
- İmmünsupresif tedavi öncesinde bakılan HBV serolojisinde HBs Ag (+), anti HBc Ig G (+) ve başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda HBV DNA titrelerinde x10 kat artış olması.
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan HBs Ag (-), anti HBc Ig G (+) olan hastalarda immünsupresif tedavi sonrasında HBs Ag ya da HBV DNA'nın pozitifleşmesi (ters serokonversiyon)

Preemtif tedavi için almış oldukları ilaca göre hastalar, ETV grubu, TDF grubu ve TAF grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. ETV grubunda 39 hasta, TDF grubunda 113 hasta ve TAF grubunda 22 hasta mevcuttu.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleriyle, sürekli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında bağımsız gruplarda Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırmasında bağımsız örneklemeler (student's) t testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında bağımsız iki grup arasında ise Mann Whitney U testi, ardışık ölçüm arasında karşılaştırmalarda ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. Birden fazla grup arasında yapılan sayısal karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık Bonferroni düzeltmesi kullanılarak sunulmuştur. Reaktivasyon için bağımsız risk faktörlerini belirlenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizine (enter metodu), temel sosyodemografik özellikler ve tek değişkenli analizlerde saptanan anlamlı parametreler dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipli 174 olgunun değerlendirildiği bu çalışmada, olguların 102'si (%58,6) erkekti, yaş ortalaması $59,55 \pm 11,83$ yıl (min – max: 18 – 88) idi. Olguların 113'ü (%64,9) TDF, 39'u (%22,4) ETV, 22'si (%12,6) TAF tedavisi almıştı. Reaktivasyon riski açısından bakıldığında olguların 86'sı (%49,4) yüksek riskli, 44'ü (%25,3) orta riskli, 42'si (%24,1) düşük riskli gruptaydı, 2 olguda (%1,1) risk durumu belirsizdi. Çalışma grubundaki hastaların 86'sına (%49,4) çeşitli hematolojik hastalıklar, 48'ine (%27,6) solid tümörler ve 25'ine (%14,9) ise çeşitli romatolojik hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavi başlanmıştı. Tablo 19'da olguların cinsiyet, tedavi, aktivasyon riski ve hastalık özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 19. Olguların cinsiyet, tedavi, aktivasyon riski ve hastalık özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı (n=174)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	102	58,6
Kadın	72	41,4
Tedavi		
TDF	113	64,9
ETV	39	22,4
TAF	22	12,6
Risk		
Belirsiz	2	1,1
Düşük	42	24,1
Orta	44	25,3
Yüksek	86	49,4
Hastalık		
Hematolojik hastalıklar	86	49,4
Solid tümörler	48	27,6
Romatolojik hastalıklar	26	14,9
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	4	2,3
Psöriazis	4	2,3
Organ Nakli	3	1,7
Diğer	3	1,7

Olguların 55'inde (%31,6) tedavi öncesi HBV DNA, 80'inde (%46) tedavi öncesi anti-HBS, 76'sında (%43,7) tedavi öncesi HBsAg pozitif. Hastaların 38'inde (%21,8) takip süresince AST ya da ALT artışı ortaya çıkmıştı. 9 (%5,2) olguda reaktivasyon gelişirken, 27 hastanın (%15,5) izlemde çeşitli nedenlerle ex olduğu görüldü. Tablo 20'de olguların klinik özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 20. Olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde (%)
Tedavi öncesi HBV DNA		
Negatif	61	35,1
Pozitif	55	31,6
Bilinmiyor	58	33,3
Tedavi öncesi anti-HBs durumu		
Negatif	89	51,1
Pozitif	80	46,0
Bilinmiyor	5	2,9
Tedavi öncesi HBsAg durumu		
Negatif	98	56,3
Pozitif	76	43,7
AST ya da ALT artışı		
Var	38	21,8
Yok	136	78,2
Hepatosteatoz		
Var	62	43,1
Yok	82	56,9
Reaktivasyon		
Var	9	5,2
Yok	165	94,8
Sağkalım		
Sağ	147	84,5
Ex	27	15,5

Olguların tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası HBV DNA, antiHBs antikor, ALT, total bilirubin ve fosfor düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0,05$). Tablo 21’de olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 21. Olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Median (min - max)
Yaş	59,55 $\pm$ 11,83	60 (18 - 88)
HBV DNA		
Tedavi öncesi	6008083,53 $\pm$ 36089186,79	0 (0 - 282293500)
Tedavi sonrası *	192,18 $\pm$ 1270,07	0 (0 - 14875)
p^{**}	<0,001	
AntiHBs		
Tedavi öncesi	165,49 $\pm$ 308,95	6,94 (0 - 1000)
Tedavi sonrası *	122,01 $\pm$ 263,92	2,59 (0 - 1000)
p^{**}	<0,001	
AST		
Tedavi öncesi	33,04 $\pm$ 62,01	19 (6,1 - 532)
Tedavi sonrası *	22,06 $\pm$ 12,31	18,9 (7,4 - 103)
p^{**}	0,281	
En yüksek	445,74 $\pm$ 1633,96	98 (28 - 10079)
ALT		
Tedavi öncesi	33,34 $\pm$ 76,34	18 (5,9 - 813)
Tedavi sonrası *	20,02 $\pm$ 15,92	16,45 (0,75 - 161)
p^{**}	0,011	
En yüksek	269,85 $\pm$ 541,38	106,2 (15 - 2867)
Total protein	7,06 $\pm$ 1,28	7 (4 - 13,4)
Albumin	3,91 $\pm$ 0,58	4,1 (2,2 - 4,8)
ALP	98,23 $\pm$ 79,38	82 (4,2 - 802)
GGT	53,5 $\pm$ 90,75	29 (8 - 764)
Total bilirubin		
Tedavi öncesi	0,84 $\pm$ 1	0,54 (0,15 - 6,86)
Tedavi sonrası *	0,61 $\pm$ 0,44	0,49 (0,15 - 3,24)
p^{**}	0,038	
Direk bilirubin	0,39 $\pm$ 0,71	0,2 (0,04 - 5,57)
Üre		
Tedavi öncesi	38,22 $\pm$ 19,88	34,75 (11,2 - 175,3)
Tedavi sonrası *	37,25 $\pm$ 19,62	32,95 (10,1 - 126,8)
p^{**}	0,095	
GFR		
Tedavi öncesi	90,46 $\pm$ 26,35	92,07 (6,99 - 154,6)

Tedavi sonrası *	89,13 ± 30,75	86,63 (17,36 - 224,64)
p**	9,175	
Kreatinin		
Tedavi öncesi	0,95 ± 0,68	0,81 (0,44 - 8,24)
Tedavi sonrası *	0,92 ± 0,36	0,85 (0,32 - 2,97)
p**	0,380	
Sodyum	138,88 ± 3,09	139 (126 - 146)
Potasyum	4,51 ± 0,45	4,48 (3,2 - 6,11)
Kalsiyum	9,23 ± 0,78	9,25 (6,56 - 11,92)
Fosfor		
Tedavi öncesi	3,75 ± 0,83	3,65 (1,96 - 7,23)
Tedavi sonrası *	3,21 ± 0,75	3,27 (0,94 - 4,69)
p**	<0,001	
Hemoglobin	12,29 ± 2,22	12,4 (5,67 - 17,5)
Hematokrit	37,32 ± 6,5	37,85 (18,2 - 53,4)
Platelet	237,45 ± 117,77	236 (9 - 598)
Lökosit	19,04 ± 61,19	7,56 (0,8 - 670)

*Tedavi sonrası: preemtif tedavinin devam ettiği süreçteki takiplerde en son ölçülen değer alınmıştır.

**Grup içi, öncesi sonrası karşılaştırma; Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır

4.2. Tedaviye Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Tedaviye göre risk gruplarının dağılımı açısından yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık taşıyan fark olduğu görüldü. TDF alan olgularla karşılaştırıldığında, TAF alan olgular arasında düşük riskli olgu sayısı daha fazlaydı ($p = 0,049$). Tablo 22’de tedavide kullanılan ilaca göre olguların aktivasyon riski ve hastalık özellikleri açısından dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 22. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların aktivasyon riski ve hastalık özellikleri açısından dağılımı

Değişkenler	Tedavi grubu						<i>p</i>
	TDF		ETV		TAF		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							
Erkek	67	59,3	21	53,8	14	63,6	0,735
Kadın	46	40,7	18	46,2	8	36,4	
Risk							
Belirsiz	2	1,8	0	0,0	0	0,0	0,049
Düşük	19	16,8 ^a	13	33,3 ^{ab}	10	45,5 ^b	
Orta	33	29,2	9	23,1	2	9,1	
Yüksek	59	52,2	17	43,6	10	45,5	
Hastalık							
Hematolojik hastalıklar	51	45,1	21	53,8	14	63,6	0,793
Solid tümörler	33	29,2	9	23,1	6	27,3	
Romatolojik hastalıklar	18	15,9	7	17,9	1	4,5	
İBH	4	3,6	0	0,0	0	0,0	
Psöriazis	4	3,5	0	0,0	0	0,0	
Organ nakli	1	0,9	1	2,6	1	4,5	
Diğer	2	1,9	1	2,6	0	0,0	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

a,b: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

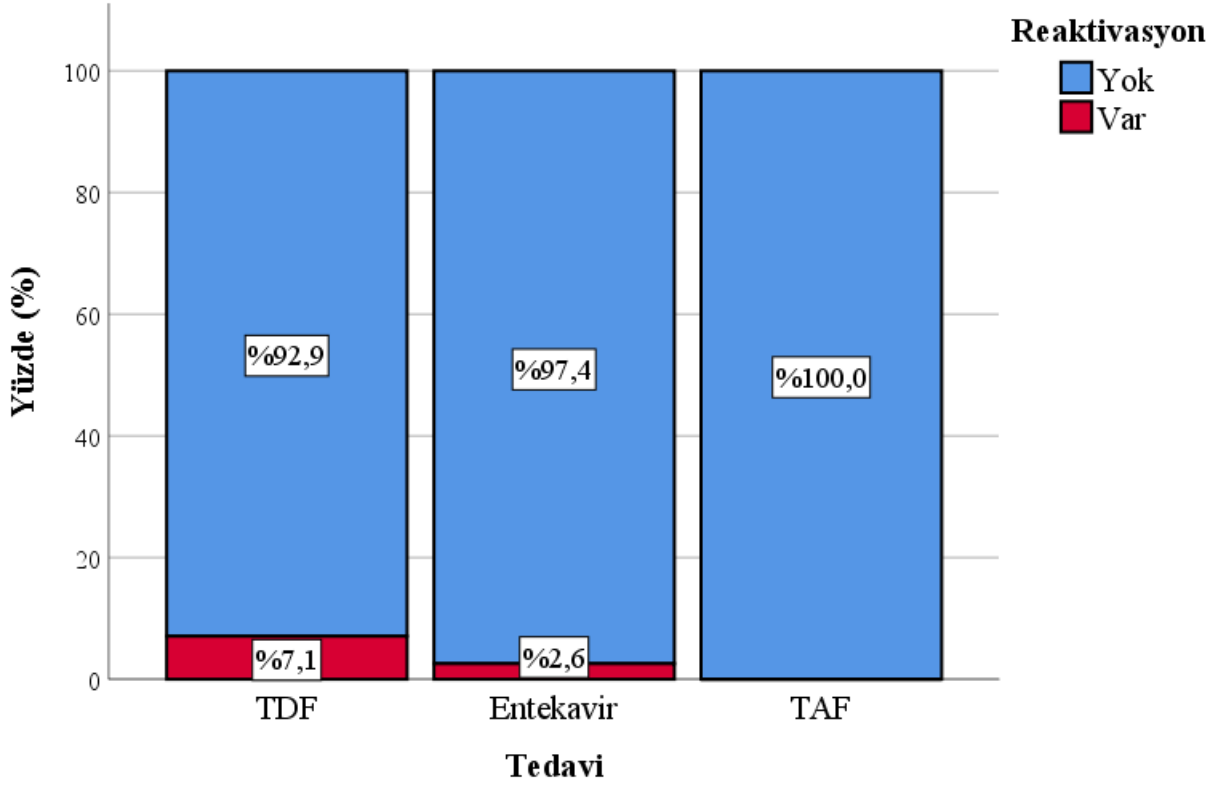
Profilaktik tedavi için almış oldukları ilaca göre sınıflandırıldıklarında, gruplar arasında olguların klinik özelliklerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Tablo 23’de tedavide kullanılan ilaca göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 23. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Tedavi grubu						<i>p</i>
	TDF		ETV		TAF		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
DNA							
Negatif	39	34,5	16	41,0	6	27,3	0,699
Pozitif	38	33,6	9	23,1	8	36,4	
Bilinmiyor	36	31,9	14	35,9	8	36,4	
Anti-HBS							
Negatif	60	53,1	18	46,2	11	50,0	0,277
Pozitif	50	44,2	21	53,8	9	40,9	
Bilinmiyor	3	2,7	0	0,0	2	9,1	
Tedavi öncesi HBsAg							
Negatif	65	57,5	22	56,4	11	50,0	0,809
Pozitif	48	42,5	17	43,6	11	50,0	
AST ya da ALT artışı							
Var	22	19,5	9	23,1	7	31,8	0,429
Yok	91	80,5	30	76,9	15	68,2	
Hepatosteatoz							
Var	43	45,7	14	41,2	5	31,3	0,539
Yok	51	54,3	20	58,8	11	68,8	
Reaktivasyon							
Var	8	7,1	1	2,6	0	0,0	0,275
Yok	105	92,9	38	97,4	22	100,0	
Sağkalım							
Sağ	95	84,1	31	79,5	21	95,5	0,249
Ex	18	15,9	8	20,5	1	4,5	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

Profilaktik tedavi olarak TDF alan grupta 8 hastada (%7,1), ETV alanlarda 1 hastada (%2,6) reaktivasyon görölürken, TAF grubunda reaktivasyon görölmedi; fakat tedavi grupları arasında reaktivasyon gelişme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,249$). Şekil 9’da hastaların reaktivasyon oranları gösterilmiştir.



Şekil 9. TDF, ETV ve TAF alan hastalarda reaktivasyon oranları

ETV grubu ile karşılaştırıldığında TDF grubunun potasyum, hemoglobin, hematokrit ve tedavi sonrası ALT düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,05$).

TAF grubu ile karşılaştırıldığında TDF grubunun tedavi sonrası total bilirubin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0,045$).

TDF ve ETV gruplarıyla karşılaştırıldığında TAF grubunun tedavi öncesi kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0,042$).

TDF grubunda tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası HBV DNA, antiHbs, GFR ve fosfor düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzede azalmışken, kreatinin düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı görölldü ($p < 0,05$).

ETV grubunda tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası HBV DNA, antiHbs, AST, ALT düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzede azaldığı görüldü ($p<0,05$).

TAF grubunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası HBV DNA, ALT, üre, kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzede azalmışken, GFR düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0,05$). Tablo 24’de tedavide kullanılan ilaca göre olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 24. Tedavide kullanılan ilaca göre olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Değişkenler	Tedavi grubu			<i>p</i>
	TDF	ETV	TAF	
Yaş	58,65 ± 11,43	59,72 ± 13,33	63,86 ± 10,58	0,336
HBV DNA				
Tedavi öncesi	8153961,16 ± 43746586,74	2503001,48 ± 11550987,8	464831,66 ± 1737041,99	0,755
Tedavi sonrası *	266,92 ± 1554,48	64,67 ± 400,24	34,36 ± 157,64	0,352
<i>p</i> **	<0,001	0,008	0,025	
AntiHBs				
Tedavi öncesi	139,65 ± 286,84	223,06 ± 347,72	195,35 ± 344,29	0,610
Tedavi sonrası *	111,83 ± 259,84	128,32 ± 241,71	164,06 ± 324,53	0,648
<i>p</i> **	0,001	0,002	0,215	
AST				
Tedavi öncesi	28,96 ± 50,19	47,11 ± 96,44	28,47 ± 27,3	0,563
Tedavi sonrası *	23,06 ± 13,86	19,45 ± 8,25	21,61 ± 9,05	0,360
<i>p</i> **	0,649	0,021	0,615	
En yüksek	567,52 ± 2125,33	415,54 ± 579,41	101,83 ± 113,64	0,091
ALT				
Tedavi öncesi	24,37 ± 23,96	62,66 ± 152,15	27,45 ± 31,6	0,950
Tedavi sonrası *	22,48 ± 18,2 ^a	15,95 ± 10,18 ^b	14,54 ± 6,23 ^{ab}	0,005
<i>p</i> **	0,848	0,002	0,016	
En yüksek	274,79 ± 590,65	410,43 ± 618,26	73,56 ± 44,98	0,083
Total protein	6,87 ± 1	7,11 ± 1,41	7,92 ± 1,9	0,090
Albumin	3,95 ± 0,57	3,8 ± 0,54	3,92 ± 0,74	0,175
ALP	100,49 ± 91,43	99,39 ± 57,55	82,27 ± 28,18	0,880
GGT	55,41 ± 108,36	51,64 ± 49,9	47,45 ± 34,43	0,197
Total bilirubin				
Tedavi öncesi	0,85 ± 1,09	0,92 ± 0,86	0,69 ± 0,7	0,191
Tedavi sonrası *	0,65 ± 0,48 ^a	0,57 ± 0,31 ^{ab}	0,51 ± 0,4 ^b	0,045
<i>p</i> **	0,326	0,053	0,255	

Direk bilirubin	0,38 ± 0,78	0,51 ± 0,71	0,23 ± 0,15	0,073
Üre				
Tedavi öncesi	35,38 ± 12,99	38,71 ± 16,81	51,12 ± 39,56	0,201
Tedavi sonrası *	37,71 ± 20,34	37,83 ± 20,2	33,94 ± 14,7	0,807
p**	0,999	0,255	0,005	
GFR				
Tedavi öncesi	95,27 ± 21,64	89,13 ± 29,26	68,11 ± 31,95	0,001
Tedavi sonrası *	88,37 ± 27,33	92,38 ± 35,9	87,26 ± 38,03	0,711
p**	0,002	0,922	0,004	
Kreatinin				
Tedavi öncesi	0,84 ± 0,25 ^a	0,91 ± 0,36 ^a	1,55 ± 1,67 ^b	0,002
Tedavi sonrası *	0,91 ± 0,31	0,91 ± 0,43	0,99 ± 0,5	0,714
p**	0,008	1,0	0,002	
Sodyum	138,98 ± 2,59	139,03 ± 3,73	138,19 ± 4,08	0,507
Potasyum	4,54 ± 0,41 ^a	4,33 ± 0,43 ^b	4,65 ± 0,54 ^{ab}	0,018
Kalsiyum	9,25 ± 0,75	9,15 ± 0,78	9,25 ± 0,97	0,832
Fosfor				
Tedavi öncesi	3,65 ± 0,65	3,84 ± 0,73	4,08 ± 1,42	0,782
Tedavi sonrası *	3,13 ± 0,77	3,38 ± 0,71	3,32 ± 0,69	0,169
p**	<0,001	0,054	0,157	
Hemoglobin	12,62 ± 2,27 ^a	11,47 ± 1,67 ^b	12,05 ± 2,51 ^{ab}	0,005
Hematokrit	38,11 ± 6,58 ^a	35,12 ± 5,41 ^b	37,05 ± 7,21 ^{ab}	0,014
Platelet	242,66 ± 118,23	210,09 ± 113,95	258,18 ± 119,26	0,221
Lökosit	21,87 ± 72,96	16,44 ± 34,96	9,07 ± 6,16	0,574

*Tedavi sonrası: preemptif tedavinin devam ettiği süreçteki takiplerde en son ölçülen değer alınmıştır.

**Grup içi, öncesi sonrası karşılaştırma; Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Diğer analizlerde Kruskal Wallis testi kullanılmış, ikili gruplar arası karşılaştırmada Bonferroni düzeltilmesi yapılarak anlamlı grup harfleriyle gösterilmiştir.

^{a,b}: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

TDF grubunda HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlar arasında erkek cinsiyet sıklığı, riskin orta olması, solid tümör sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, riskin düşük olması ve hematolojik hastalık sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı (p<0,05).

ETV grubunda HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlar arasında riskin orta olması, solid tümör sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, riskin düşük olması ve hematolojik hastalık sıklığı anlamlı düzeyde daha azdı (p<0,05).

TAF grubunda HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlar arasında riskin yüksek olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, riskin düşük olma sıklığı anlamlı düzeyde daha azdı ($p = 0,002$). Her üç tedavi grubunda da HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlar arasında tedavi öncesi HBV DNA pozitiflik sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, antiHBs pozitiflik sıklığı ise anlamlı düzeyde daha azdı ($p<0,05$). TDF, ETV ve TAF kullanan olguların HBsAg pozitifliğine göre cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı Tablo 25’de, klinik özelliklerinin dağılımı da Tablo 26’da gösterilmiştir.



Tablo 25. Farklı tedavi uygulanan olguların HBsAg pozitifliğine göre cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	TDF					ETV					TAF				
	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet															
Erkek	32	49,2	35	72,9	0,011	11	50	10	58,8	0,584	5	45,5	9	81,8	0,076
Kadın	33	50,8	13	27,1		11	50	7	41,2		6	54,5	2	18,2	
Risk															
Belirsiz	1	1,5	1	2,1	<0,001	0	0	0	0	<0,001	0	0	0	0	0,002
Düşük	19	29,2 ^a	0	0,0 ^b		13	59,1 ^a	0	0 ^b		9	81,8 ^a	1	9,1 ^b	
Orta	10	15,4 ^a	23	47,9 ^b		1	4,5 ^a	8	47,1 ^b		0	0	2	18,2	
Yüksek	35	53,8	24	50,0		8	36,4	9	52,9		2	18,2 ^a	8	72,7 ^b	
Hastalık															
Hematolojik hastalıklar	43	66,2 ^a	8	16,7 ^b	<0,001	18	81,8 ^a	3	17,6 ^b	<0,001	9	81,8	5	45,5	0,121
Solid tümörler	10	15,4	8	16,7		2	9,1	5	29,4		0	0	1	9,1	
Romatolojik hastalıklar	6	9,2 ^a	27	56,3 ^b		0	0 ^a	9	52,9 ^b		1	9,1	5	45,5	
Psöriazis	3	4,6	1	2,1		0	0	0	0		0	0	0	0	
İBH	2	3,1	2	4,2		0	0	0	0		0	0	0	0	
Organ nakli	0	0	1	2,1		1	4,5	0	0		1	9,1	0	0	
Diğer	1	1,5	1	2,1		1	4,5	0	0		0	0	0	0	

Ki-kare testi kullanılmıştır

^{a,b}: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 26. Farklı tedavi uygulanan olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	TDF					ETV					TAF				
	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>	HBsAg (-)		HBsAg (+)		<i>p</i>
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tedavi öncesi HBV DNA															
Negatif	29	44,6 ^a	10	20,8 ^b	<0,001	8	36,4	8	47,1	<0,001	3	27,3	3	27,3	<0,001
Pozitif	3	4,6 ^a	35	72,9 ^b		0	0 ^a	9	52,9 ^b		0	0 ^a	8	72,7 ^b	
Bilinmiyor	33	50,8 ^a	3	6,3 ^b		14	63,6 ^a	0	0 ^b		8	72,7 ^a	0	0 ^b	
Tedavi öncesi Anti-HBS															
Negatif	17	26,2 ^a	43	89,6 ^b	<0,001	3	13,6 ^a	15	88,2 ^b	<0,001	3	27,3 ^a	8	72,7 ^b	0,008
Pozitif	47	72,3 ^a	3	6,3 ^b		19	86,4 ^a	2	11,8 ^b		8	72,7 ^a	1	9,1 ^b	
Bilinmiyor	1	1,5	2	4,2		0	0	0	0		0	0	2	18,2	
AST ya da ALT artışı															
Var	11	16,9	11	22,9	0,426	5	22,7	4	23,5	0,953	4	36,4	3	27,3	0,647
Yok	54	83,1	37	77,1		17	77,3	13	76,5		7	63,6	8	72,7	
Hepatosteatoz															
Var	30	53,6	13	34,2	0,064	8	38,1	6	46,2	0,643	4	57,1	1	11,1	0,051
Yok	26	46,4	25	65,8		13	61,9	7	53,8		3	42,9	8	88,9	
Reaktivasyon															
Var	2	3,1	6	12,5	0,054	0	0	1	5,9	0,249	0	0	0	0	-
Yok	63	96,9	42	87,5		22	100	16	94,1		11	100	11	100	
Sağkalım															
Sağ	57	87,7	38	79,2	0,221	17	77,3	14	82,4	0,697	11	100	10	90,9	0,306
Ex	8	12,3	10	20,8		5	22,7	3	17,6		0	0	1	9,1	

Ki-kare testi kullanılmıştır

^{a,b}: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

4.3. Reaktivasyon Durumuna Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Reaktivasyon görülen ve görülmeyen olgu grupları arasında olguların cinsiyet, risk ve hastalıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tablo 27’de reaktivasyon durumuna göre olguların cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 27. Reaktivasyon durumuna göre olguların cinsiyet, risk ve hastalık özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Reaktivasyon				<i>p</i>
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Erkek	5	55,6	97	58,8	0,848
Kadın	4	44,4	68	41,2	
Risk					
Belirsiz	0	0,0	2	1,2	0,264
Düşük	0	0,0	42	25,5	
Orta	2	22,2	42	25,5	
Yüksek	7	77,8	79	47,9	
Hastalık					
Hematolojik hastalıklar	3	33,3	83	50,3	0,415
Solid tümörler	2	22,2	46	27,9	
Romatolojik hastalıklar	3	33,3	23	13,9	
Psöriazis	0	0,0	4	2,4	
İBH	1	11,1	3	1,8	
Organ nakli	0	0,0	3	1,8	
Diğer	0	0,0	3	1,6	

Ki-kare testi kullanılmıştır

Reaktivasyon gelişmeyen olgularla karşılaştırıldığında, reaktivasyon gelişen olgular arasında tedavi öncesi HBV DNA ve HBsAg pozitiflik sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, antiHBs pozitiflik sıklığı anlamlı düzeyde daha azdı ($p<0,05$). Tablo 28’de reaktivasyon durumuna göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

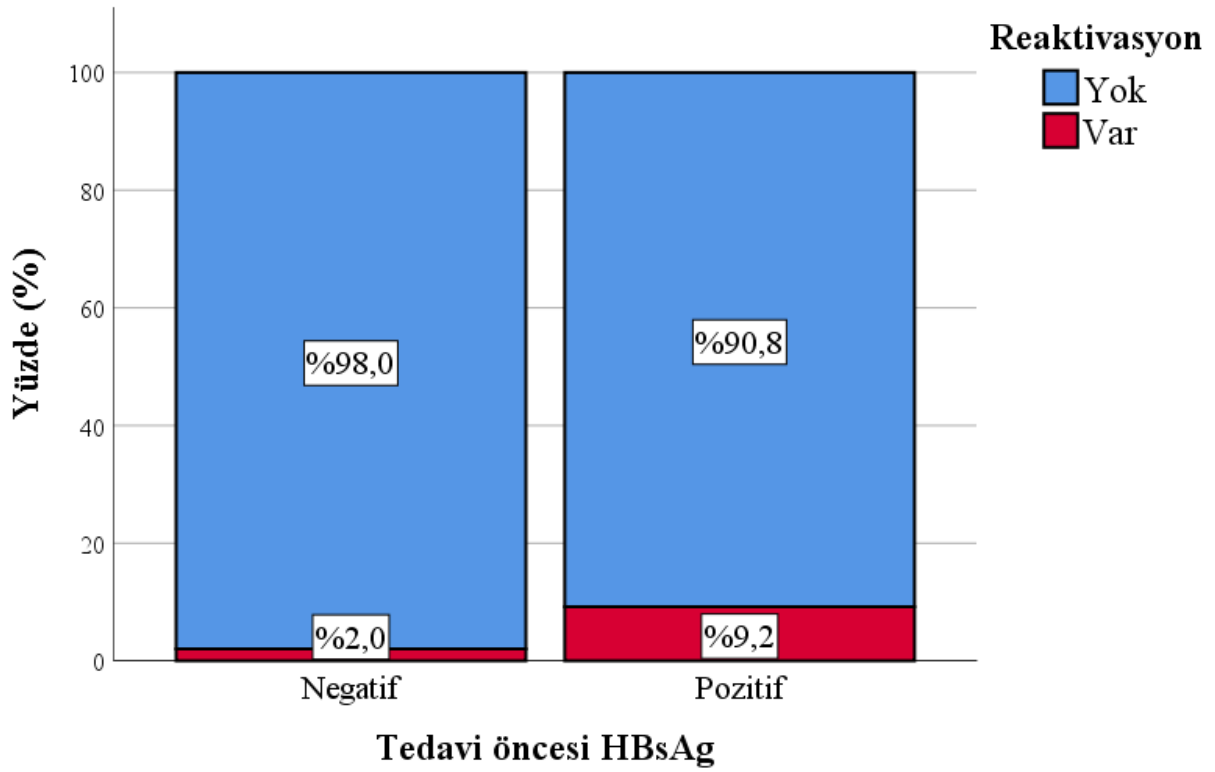
Tablo 28. Reaktivasyon durumuna göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Reaktivasyon				p
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tedavi öncesi HBV DNA					
Negatif	1	11,1	60	36,4	0,001
Pozitif	8	88,9 ^a	47	28,5 ^b	
Bilinmiyor	0	0 ^a	58	35,2 ^b	
Tedavi öncesi Anti-HBS					
Negatif	7	77,8	82	49,7	0,048
Pozitif	1	11,1 ^a	79	47,9 ^b	
Bilinmiyor	1	11,1 ^a	79	47,9 ^b	
Tedavi öncesi HBsAg					
Negatif	2	22,2	96	58,2	0,034
Pozitif	7	77,8	69	41,8	
AST ya da ALT artışı					
Var	2	22,2	36	21,8	0,977
Yok	7	77,8	129	78,2	
Hepatosteatoz					
Var	4	50,0	58	42,6	0,638
Yok	4	50,0	78	57,4	
Sağkalım					
Sağ	8	88,9	139	84,2	0,708
Ex	1	11,1	26	15,8	

Ki-kare testi kullanılmıştır

^{a,b}: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

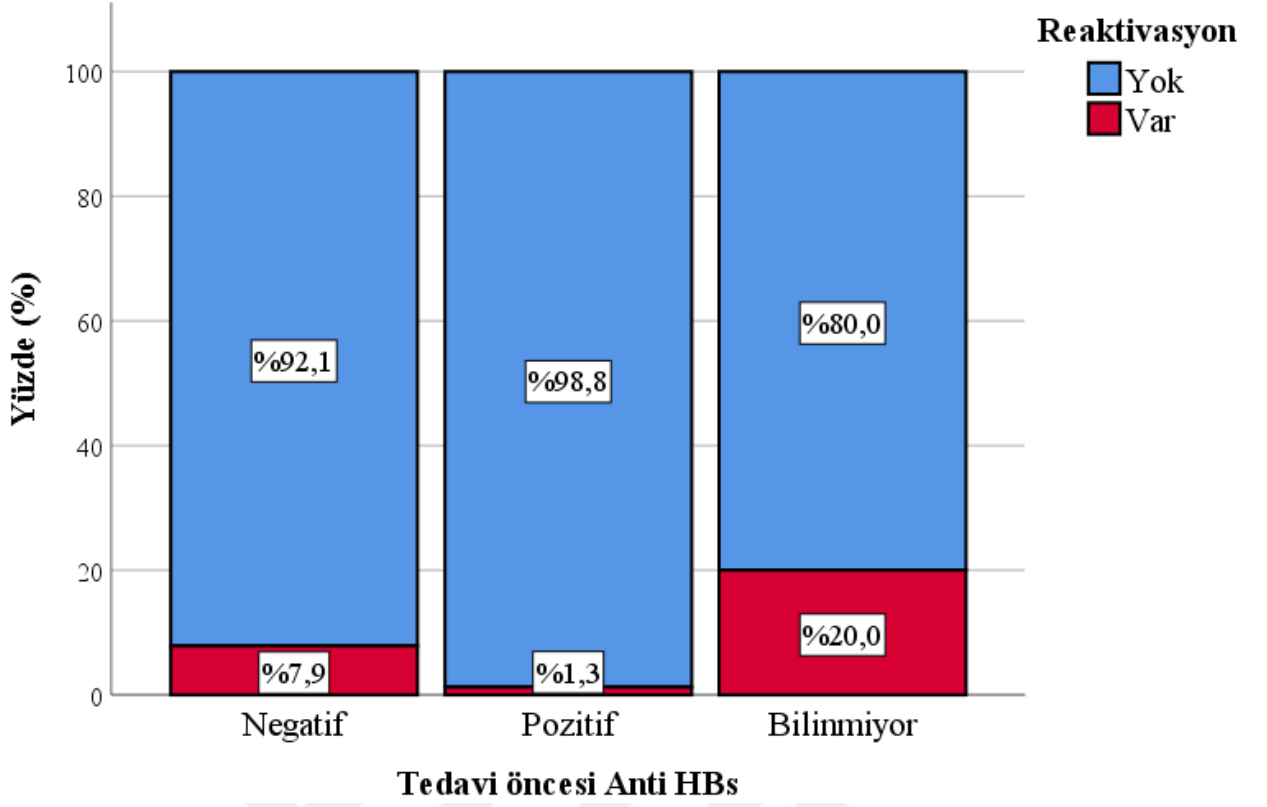
Tedavi öncesi HBsAg pozitif olan 76 kişinin 7’sinde (%9,2), HBsAg negatif olan 98 kişinin 2’sinde (%2,0) reaktivasyon gelişti. Tedavi öncesi HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta reaktivasyon görüldü ($p = 0,034$). Şekil 10’da HBsAg pozitif ve negatif olan hasta gruplarında reaktivasyon oranları gösterilmiştir.



Şekil 10. HBsAg pozitif ve negatif olan hasta gruplarında reaktivasyon oranları

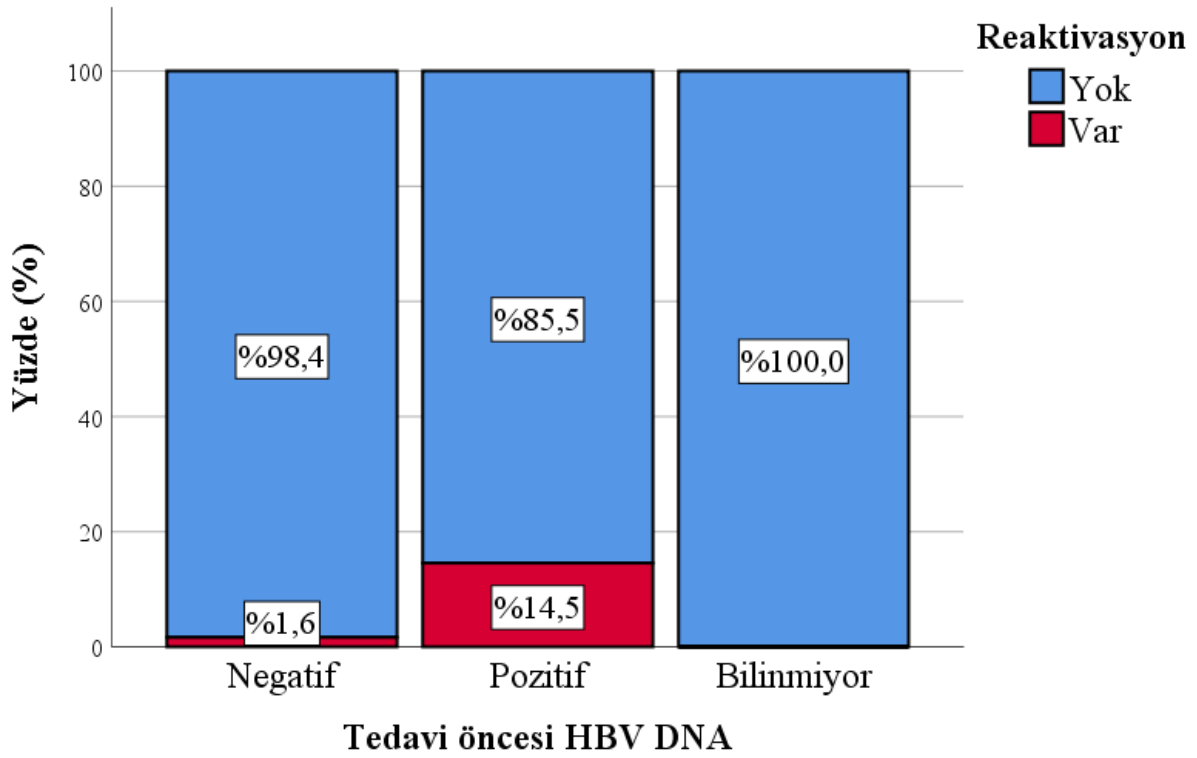
Tedavi öncesi anti-HBs pozitif olan 80 kişinin 1'inde (%1,3), negatif olan 89 kişinin 7'sinde (%7,9) reaktivasyon gelişti. Tedavi öncesi anti-HBs pozitif olanlarla karşılaştırıldığında, anti-HBs negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta reaktivasyon saptandı ($p = 0,048$).

Tedavi öncesi anti-HBs düzeyi 100'ün altında olan 126 kişinin 7'sinde (%5,6), anti-HBs düzeyi 100'ün üzerinde olan 43 kişinin 1'inde (%2,3) reaktivasyon görüldü. Tedavi öncesi anti-HBs düzeyi 100'ün altında ve üstünde olan gruplar arasında reaktivasyon gelişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,681$). Şekil 11'de tedavi öncesi anti-HBs durumuna göre reaktivasyon oranları gösterilmiştir.



Şekil 11. Tedavi öncesi anti-HBs durumuna göre reaktivasyon oranları

Tedavi öncesi HBV DNA negatif olan 61 kişinin 1'inde (%1,6), HBV DNA pozitif olan 55 olgunun 8'inde (%14,5) reaktivasyon gelişti. Tedavi öncesi HBV DNA negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBV DNA pozitif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta reaktivasyon geliştiği görüldü ($p = 0,001$). Şekil 12'de HBV DNA pozitif ve negatif olan hastalarda reaktivasyon oranları gösterilmiştir.



Şekil 12. Tedavi öncesi HBV DNA pozitif ve negatif olan hastalarda reaktivasyon oranları

Reaktivasyon görülmeyen olgularla karşılaştırıldığında, reaktivasyon görülen olgular arasında tedavi öncesi HBV DNA ve fosfor düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az, tedavi sonrası HBV DNA düzeyi daha fazlaydı ($p<0,05$).

Reaktivasyon görülmeyen olgu grubunda tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası HBV DNA, antiHBs, ALT ve fosfor düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü, reaktivasyon görülen olgular arasında ise sadece fosfor değerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,05$). Tablo 29’da reaktivasyon olan ve olmayan olgularda tedavi öncesi ve sonrası çeşitli laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 29. Reaktivasyon olan ve olmayan olgularda tedavi öncesi ve sonrası çeşitli laboratuvar değerleri

	Reaktivasyon		
Değişkenler	Var	Yok	<i>p</i>
Yaş	59,56 ± 11,44	59,55 ± 11,89	0,860
HBV DNA			
Tedavi öncesi	52042,89 ± 148588,75	6509058,91 ± 37546584,96	0,014
Tedavi sonrası *	1174,78 ± 1720,92	138,59 ± 1225,26	<0,001
<i>p</i> **	0,110	<0,001	
AntiHBs			
Tedavi öncesi	65,77 ± 178,67	170,44 ± 313,54	0,216
Tedavi sonrası *	4,18 ± 9,6	127,2 ± 268,5	0,062
<i>p</i> **	0,091	<0,001	
AST			
Tedavi öncesi	22,07 ± 5,66	33,65 ± 63,65	0,518
Tedavi sonrası *	24,36 ± 8,86	21,94 ± 12,47	0,190
<i>p</i> **	0,953	0,238	
En yüksek	63 ± 49,5	467,01 ± 1677,34	0,284
ALT			
Tedavi öncesi	20,67 ± 5,86	34,03 ± 78,34	0,459
Tedavi sonrası *	18,04 ± 7,94	20,12 ± 16,25	0,639
<i>p</i> **	0,398	0,009	
En yüksek	201,5 ± 88,39	273,64 ± 556,18	0,284
Total protein	6,47 ± 1,13	7,09 ± 1,29	0,290
Albumin	3,86 ± 0,49	3,92 ± 0,59	0,676
ALP	85,67 ± 14,88	98,8 ± 81,09	0,685
GGT	30,43 ± 17,37	54,64 ± 92,76	0,554
Total bilirubin			
Tedavi öncesi	0,6 ± 0,13	0,85 ± 1,02	0,634
Tedavi sonrası *	0,45 ± 0,19	0,62 ± 0,45	0,184
<i>p</i> **	0,398	0,052	
Direk bilirubin	0,21 ± 0,08	0,4 ± 0,73	0,997
Üre			
Tedavi öncesi	33,99 ± 16,14	38,41 ± 20,06	0,481
Tedavi sonrası *	35,04 ± 9,36	37,38 ± 20,04	0,721
<i>p</i> **	0,735	0,079	
GFR			
Tedavi öncesi	86,46 ± 15,11	90,68 ± 26,84	0,419
Tedavi sonrası *	85,71 ± 32,81	89,32 ± 30,73	0,521
<i>p</i> **	0,260	0,230	
Kreatinin			
Tedavi öncesi	0,87 ± 0,14	0,95 ± 0,70	0,649

Tedavi sonrası *	0,94 ± 0,3	0,92 ± 0,37	0,51
p**	0,326	0,509	
Sodyum	137,86 ± 2,41	138,93 ± 3,12	0,267
Potasyum	4,6 ± 0,29	4,5 ± 0,45	0,488
Kalsiyum	9,01 ± 0,92	9,24 ± 0,78	0,352
Fosfor			
Tedavi öncesi	3,87 ± 0,72	3,75 ± 0,83	0,420
Tedavi sonrası *	2,68 ± 0,61	3,24 ± 0,75	0,041
p**	0,042	<0,001	
Hemoglobin	12,94 ± 2,3	12,25 ± 2,22	0,249
Hematokrit	38,12 ± 6,81	37,27 ± 6,5	0,520
Platelet	199,22 ± 79,41	239,56 ± 119,34	0,314
Lökosit	7,74 ± 3,46	19,66 ± 62,8	0,754

*Tedavi sonrası: preemtif tedavinin devam ettiği süreçteki takiplerde en son ölçülen değer alınmıştır.

**Grup içi, öncesi sonrası karşılaştırma; Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Diğer analizlerde Kruskal Wallis testi kullanılmış, ikili gruplar arası karşılaştırmada Bonferroni düzeltilmesi yapılarak anlamlı grup harfleriyle gösterilmiştir.

^{a,b}: Farklı harfle ifade edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Reaktivasyon gelişmesi açısından bağımsız risk faktörlerinin incelenmesi amacıyla temel sosyodemografik özellikler ve tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) çıkan parametrelerin dahil edildiği lojistik regresyon modelinin sonuçlarına göre, yaş (OR: 1,013 [%95GA: 0,949 – 1,081], $p = 0,702$), cinsiyet (OR: 1,411 [%95GA: 0,317 – 6,292], $p = 0,651$), risk durumu (OR: 3,549 [%95GA: 0,656 – 19,189], $p = 0,141$), hastalık türü (OR: 1,143 [%95GA: 0,431 – 3,032], $p = 0,788$), tedavi öncesi HBV DNA pozitifliği (OR: 1,130 [%95GA: 0,365 – 3,499], $p = 0,832$), antiHBs (OR: 0,918 [%95GA: 0,244 – 3,459], $p = 0,900$) ve HBsAg (OR: 0,273 [%95GA: 0,034 – 2,160], $p = 0,219$) değerlerinin reaktivasyon açısından bağımsız risk faktörleri olmadıkları görüldü. Tablo 30’da reaktivasyon için risk faktörlerinin belirtildiği regresyon analizi gösterilmiştir.

Tablo 30. Reaktivasyon için risk faktörleri (çoklu lojistik regresyon analizi)

	β coefficient	Standard Error	Wald	df	p	Exp(β)	%95 GA	
Yaş	0,013	0,033	0,146	1	0,702	1,013	0,949	1,081
Cinsiyet	0,345	0,763	0,204	1	0,651	1,411	0,317	6,292
Risk durumu	1,267	0,861	2,164	1	0,141	3,549	0,656	19,189
Hastalık türü	0,134	0,498	0,072	1	0,788	1,143	0,431	3,032
Tedavi öncesi HBV DNA	0,123	0,577	0,045	1	0,832	1,130	0,365	3,499
Tedavi öncesi antiHBs	-0,085	0,677	0,016	1	0,900	0,918	0,244	3,459
Tedavi öncesi HBsAg	-1,299	1,056	1,514	1	0,219	0,273	0,034	2,160
(Sabit)	-7,245	4,153	3,044	1	0,081	0,001		
Bağımlı değişken: Reaktivasyon; Nagelkerke R ² =0,142; p<0,001								

4.4. Reaktivasyon Gelişen Vakalar

9 hastada reaktivasyon geliştiği saptandı. Bu hastalarla ilişkili özet klinik ve laboratuvar bulguları aşağıda sunulmuştur.

4.4.1. Olgu 1

72 yaşında, erkek hasta. Mesane kanseri nedeniyle Onkoloji bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (-)

Hastaya 28.08.2019 tarihinde mesane kanseri tanısıyla gemsitabin ve sisplatin tedavisi başlanmıştı. Hastanın orta risk grubunda olduğu belirlenerek kemoterapi ile eş zamanlı olarak 28.08.2019 tarihinde TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 03.07.2020 tarihinde yapılan tetkiklerinde bakılan HBV DNA'sı 690 IU/ml olarak saptanması nedeniyle hasta HBV reaktivasyonu kabul edildi. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi.

4.4.2 Olgu 2

70 yaşında, kadın hasta. SLE nedeniyle Romatoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(659 copy/ml)

Hastaya 29.05.2019 tarihinde SLE tanısıyla mikofenolat mofetil ve steroid tedavisi başlanmıştı. Hastanın orta risk grubunda olduğu belirlenerek eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 17.07.2019 tarihinde bakılan HBV DNA'sı negatifleşmiş olduğu görüldü. Daha sonraki takiplerinde 20.11.2019 tarihinde bakılan HBV DNA'sının 5339 copy/ml saptanması nedeniyle hasta HBV reaktivasyonu kabul edildi. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. Hastanın dosyasındaki takip bilgilerinin incelenmesinden TDF tedavisine devam edilmiş olduğu ve 10.03.2020 tarihinde bakılan

HBV DNA'sı tekrar negatifleşmiş olduğu görüldü. Hastanın 26.07.2020 tarihinde covid-19 pnömonisi nedeniyle exitus olmuştu.

4.4.3 Olgu 3

58 yaşında, erkek hasta. NHL nedeniyle Hematoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (-), Anti-HBs (+), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(491 copy/ml)

Hastaya 20.06.2018 tarihinde NHL tanısıyla ritüximab tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 05.10.2018 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 368445 copy/ml saptanmıştı. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normalin 3 katından daha yüksekti. Yapılan batın usg de karaciğer ve safra yollarında patoloji saptanmadı. Tedavi öncesi HBV DNA değeri 490 copy/ml olan hastada HBV DNA titresinde 10 kat artış olması nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi. Hastanın daha sonraki takiplerinde TDF tedavisine devam edilmiş olduğu ve daha sonra birkaç defa tekrarlanan HBV DNA değerlerinin negatif olduğu görüldü. Hastaya akciğer ca tanısı ile 14.07.2020 tarihinde gemsitabin ve karboplatin başlanmış olduğu görüldü. Hasta TDF tedavisine devam etmekteydi.

4.4.4 Olgu 4

56 yaşında, erkek hasta. NHL nedeniyle Hematoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(2743 copy/ml)

Hastaya 23.03.2017 tarihinde NHL tanısıyla ritüximab tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 24.11.2017 tarihinde tedaviden yaklaşık 8 ay sonra HBV DNA'sı negatifleşmişti. Fakat takiplerinde 19.09.2018 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 1750 copy/ml saptanmıştı.

Hastanın eş zamanlı bakılan AST:30 ALT:63 saptanmıştı. İzlemde hastanın HBV DNA değerinin pozitifleşmesi nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi. Hastanın en son 16.03.2020 tarihinde yapılan kontrolünde hala HBV DNA'sının yüksek (5100 IU/ml) olduğu görüldü.

4.4.5 Olgu 5

58 yaşında, erkek hasta. Otoimmün hemolitik anemi nedeniyle Hematoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (-), Anti-HBs (+), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(473 copy/ml)

Hastaya 03.01.2017 tarihinde Otoimmün hemolitik anemi tanısıyla ritüximab tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 07.08.2017 tarihinde tedaviden yaklaşık 7 ay sonra HBV DNA'sı negatifleşmişti. Fakat takiplerinde 19.01.2018 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 1223 copy/ml saptanmıştı. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. İzlemde hastanın DNA değerinin pozitifleşmesi nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi. Hastanın bu tarihten sonraki takiplerinde TDF tedavisine devam edildiği ve 13.08.2018 tarihinde bakılan HBV DNA'nın negatifleşmiş olduğu görüldü.

4.4.6 Olgu 6

69 yaşında, kadın hasta. Mide kanseri nedeniyle Onkoloji bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(1072 copy/ml)

Hastaya 14.11.2017 tarihinde mide adenokarsinom tanısıyla FOLFOX tedavisi başlanmıştı. Hasta orta risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 16.07.2018 tarihinde tedaviden yaklaşık 8 ay sonra HBV DNA'sı negatifleşmişti. Fakat takiplerinde 30.11.2018 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 9369 copy/ml saptanmıştı. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. Yapılan batin usg de patoloji

saptanmamıştı. İzlemlerde hastanın DNA değerinin pozitifleşmesi nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi. Takiplerinde kemoterapisi bittiğinde eş zamanlı olarak hastanın kendi isteğiyle TDF tedavisini de bıraktığı ve en son 27.05.2019 tarihinde bakılan HBV DNA'nın 343 copy/ml olduğu görüldü.

4.4.7 Olgu 7

35 yaşında, erkek hasta. Ülseratif kolit nedeniyle Gastroenteroloji bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(448208 copy/ml)

Hastaya 14.12.2017 tarihinde Ülseratif kolit tanısıyla steroid tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 05.03.2018 tarihinde tedaviden yaklaşık 3 ay sonra HBV DNA'sı negatifleşmişti. Fakat takiplerinde 24.06.2019 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 1759 copy/ml saptanmıştı. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. İzlemlerde hastanın DNA değerinin pozitifleşmesi nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi. Hastanın daha sonraki takiplerinde TDF tedavisine devam edilmiş olduğu, 18.12.2019 tarihinde HBV DNA'nın negatifleştiği ve 1 yıl sonra hastanın profilaktik tedavisinin kesilmiş olduğu görüldü.

4.4.8 Olgu 8

65 yaşında, kadın hasta. Romatoid artrit(RA) nedeniyle Romatoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(4863 copy/ml)

Hastaya 17.05.2017 tarihinde RA tanısıyla steroid tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı. Hastanın 29.01.2019 tarihinde tedaviden yaklaşık 18 ay sonra HBV DNA'sı negatifleşmişti. Fakat takiplerinde 31.12.2019 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 790 IU/ml saptanmıştı. Hastanın

eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. İzlemde hastanın DNA değerinin pozitifleşmesi nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi.

4.4.9 Olgu 9

53 yaşında, kadın hasta. RA nedeniyle Romatoloji Bölümünde takip edilmekte olan hastanın, immunsupresif tedavi planlanması üzerine bakılan HBV serolojisi ve HBV DNA:

- HBs Ag (+), Anti-HBs (-), Anti-HBcIgG (+)
- HBV DNA: (+)(8900 IU/ml)

Hastaya 02.12.2019 tarihinde RA tanısıyla steroid tedavisi başlanmıştı. Hasta yüksek risk grubundaydı ve hastaya eş zamanlı ETV tedavisi başlanmıştı. Hastanın 02.07.2020 tarihinde tedaviden yaklaşık 8 ay sonra HBV DNA'sı 22 IU/ml'ye düşmüştü. Fakat takiplerinde 04.03.2021 tarihinde bakılan HBV DNA'sı 2500 IU/ml saptanmıştı. Hastanın eş zamanlı bakılan transaminaz değerleri normaldi. İzlemde hastanın DNA titrelerinde 10 kat artış olması nedeni ile reaktivasyon olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olan bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın doğal seyrinde karşılaşılan aktivasyonların yanı sıra günümüzde immün sistemi etkileyen birçok ilacın çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle immünsupresyonla ilişkili HBV reaktivasyonu vakaları da giderek artan bir sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. İmmünsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu riskinin ortadan kaldırmak veya en azından azaltmak için, yüksek riskli gruptaki hastaları belirlemek ve sürekli izlemek dışında iki farklı strateji kullanılabilir. Çoğu zaman pratik olmayan ve altta yatan hastalığın yetersiz tedavisi nedeniyle telafisi mümkün olmayan sonuçlarla neden olabilen ilk seçenek, HBV reaktivasyonuna neden olan immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesidir. Bugün için yaygın kabul gören ve tüm uluslararası kılavuzlarda önerilen diğer seçenek ise immünosupresif ilaçların başlamasından önce veya eş zamanlı profilaktik tedavinin başlatılmasıdır. Hemen hemen tüm çalışmalar bu ikinci yaklaşımın etkinliğini doğrulamıştır. Bu fikir birliğine rağmen, antiviral tedavinin başlama zamanlaması ve optimal süresi, özellikle rituksimab uygulaması veya hematopoietik kök hücre nakli sonrası, konusunda hala tartışmalar ve farklı öneriler mevcuttur (91). Profilaktik tedavide kullanılan antiviral ilaçlarla ilişkili direnci riski de çeşitli kurumlar tarafından vurgulanan bir diğer kritik faktördür (92-94). Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin gastroenteroloji kliniğine başvuran ve çeşitli nedenlerle immünsupresif tedavi alacak olan ve HBV serolojisinin (+) olması nedeniyle profilaktik antiviral tedavi başlanan 174 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %64,9'una TDF, %22,4'üne ETV ve %12,6'sına TAF tedavisi verilmiş olduğu ve olguların %5,2'sinde reaktivasyon gelişmiş olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında reaktivasyon oranları açısından anlamlı fark görülmedi. Reaktivasyon için tek değişkenli analizlerde HBV DNA, HBsAg ve anti-HBs birer risk faktörü olarak belirlense de, çok değişkenli analizlerde bu parametrelerin bağımsız birer risk faktörü olmadığı görüldü.

HBV reaktivasyonu, immünsupresif tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Şiddetli olabilir ve %25'e varan oranlarda akut karaciğer yetmezliğine ve hatta ölüme neden olabilmektedir (95). Hepatit geliştiği durumlarda antiviral tedaviler daha az etkilidir (96, 97). Bu nedenle mevcut kılavuzlar, HBV için immünsupresif tedavi alacak tüm hastaların taranmasını, viral seroloji ve potensine dayalı olarak öngörülen HBV

reaktivasyon riskine göre antiviral profilaksi başlatılmasını önermektedir (88, 98-100). HBsAg (+) hastalarda, kılavuzlar ya tüm hastalara (47, 99, 101) ya da orta veya yüksek reaktivasyon riski taşıyanlara antiviral profilaksi önermektedir. HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastaların yönetimi tartışmalıdır. Bazı kılavuzlar orta ve yüksek riskli hastalara antiviral profilaksi önerirken (98), diğerleri sadece HBV-DNA pozitif hastalara, anti-CD20 monoklonal antikörleri alacak olanlara veya hematopoietik kök hücre nakli olacaklara profilaksi önermektedir (47, 99, 101).

Çalışmamızda olguların %5,2'sinde HBV reaktivasyonu görüldü ve TDF, ETV ve TAF grupları arasında HBV reaktivasyon sıklığı bakımından herhangi anlamlı fark saptanmadı. Literatürde immünsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için profilaktik antiviral tedavi alan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu, daha eski tarihlerde kullanıma girmesi nedeniyle, lamivudin kullanımı ile ilgilidir (102, 103). Sitotoksik kemoterapi alan toplam 173 hastayı içeren 10 prospektif çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, profilaktik lamivudin uygulamasının HBV reaktivasyon riskini 4-7 kat azalttığı rapor edilmiştir (104). Kırk lenfoma hastasında lamivudin profilaksisini lenfomalı 116 kontrol hastasıyla karşılaştıran bir başka çalışma, lamivudinin akut hepatit oranını (%17,5'e karşı %51,7) ve ayrıca HBV reaktivasyonu nedeniyle kemoterapinin kesilmesi, karaciğer yetmezliği ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (103). Fakat sonraki çalışmalarda çalışmamızda da sonuçları değerlendirilen farklı profilaktik tedaviler kullanıma girmiş ve daha başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.

ETV 2010 yılında antiviral profilaksi için kullanılmaya başlanmış ve sonraki yıllarda yapılan birçok çalışma, lamivudinden daha etkili olduğunu göstermiştir (102, 105-107). Kemoterapi alan toplam 770 lenfoma hastasını içeren 8 çalışmanın meta-analizinde ETV, HBV reaktivasyonu (OR: 5.0, $p < 0.001$), hepatit (OR: 11.44, $p < 0.001$) ve kemoterapi kesilmesini (OR: 6.71, $p < 0.001$) önlemede lamivudinden daha etkili bulunmuştur (108). Çalışmamızda tedavi almayan ya da lamivudin tedavisi alan olgu grubu olmadığı için ETV'nin etkinliği bu açıdan karşılaştırılarak değerlendirilememiş, TAF ve TDF ilaç kullanımları ile etkinlik farkları incelenmiş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İmmünsupresif tedavilerde HBV reaktivasyonu profilaksisinde TDF'nin etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı çok fazla değildir. Buti ve ark. rituksimab bazlı rejimler alan hematolojik maligniteleri olan 61 HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastayı içeren randomize,

kontrollü bir çalışmada kontrol grubunda, profilaktik tedavi almayan hastaların %10,7'sinde HBV reaktivasyonu ortaya çıkarken TDF alan hastaların hiçbirinde reaktivasyon olmadığını bildirmişlerdir (109). Diğer bir çalışmada Picardi ve ark. rituksimab temelli rejimlerle eş zamanlı olarak TDF profilaksisi alan prospektif bir HBsAg (+) hasta serisini, lamivudin alan bir kohortla karşılaştırmış, lamuvidin kohortundaki 38 hastanın 15'inde (%39) reaktivasyon gelişirken, TDF grubundaki 39 hastanın hiçbirinde HBV reaktivasyonu gelişmediğini bildirmiştir (110). Bir başka retrospektif çalışmada, anti-TNF, rituksimab ve konvansiyonel kemoterapilerle eşzamanlı olarak profilaktik TDF alan 25 hastada HBV reaktivasyonu gelişmediğini bildirmiştir (111). Çalışmamızla uyumlu olarak, bu çalışmalar TDF'nin HBV reaktivasyonu önlemede oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Toka ve ark. immünsupresif tedavi alan hastalarda profilaktik ETV ve TDF tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran 120 hastalık bir çalışmada gerek ETV grubunda ve gerekse TDF grubunda antiviral tedavi kullanan hastalarda tedavi süresinin sonunda yapılan değerlendirmede hiçbir HBV reaktivasyonu vakası gözlenmediğini bildirmişlerdir (79). Aynı çalışmada hastaların profilaksi tamamlandıktan sonraki takiplerinde ETV grubunda %10,8 ve TDF grubunda %14,3 HBV reaktivasyonu ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda ETV ve TDF profilaksilerinin, immünsupresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonunu önleme açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir(79). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da TDF, ETV ve TAF'ın immünsupresif tedavi alan hastalarda reaktivasyonu önlemede etkili olduğu ve TDF, ETV ve TAF grupları arasında HBV reaktivasyonu gelişmesi açısından fark olmadığı saptanmamıştır. Retrospektif olarak yapılan bu tez çalışmasında profilaktik tedavide olguların %64,9'una TDF, %22,4'üne ETV ve %12,6'sına TAF verilmiş olduğu görülmüştür. TDF'nin kliniğimizde diğer tedavi rejimlerine kıyasla daha fazla tercih edilmesinin nedenlerinden biri, ülkemizde bu ilacın diğer iki ilaca göre daha ucuz olması dolayısıyla düşük tedavi maliyetinin hekimlerin ilaç tercihini etkilemesi olabilir. Diğer yandan daha önce yayınlanan çalışmalarda kronik HBV tedavisinde ETV kullanımı ile düşük sıklıkta da olsa direnç gelişimi bildirilmiştir (112). Bunun da hekimlerin TDF'yi tercih etmelerinde etkili olmuş olabileceğini düşünüyoruz. Diğer yandan bu çalışmada TAF kullanan vaka sayısının da diğer tedavi rejimlerine göre daha az olduğu görülmüştür. Bu durumun tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de TAF'ın diğer ilaçlara göre daha geç kullanıma girmiş olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Diğer yandan TAF'ın ülkemizde ilk

kullanılmaya başlandığı dönemde Sosyal Güvenlik Kurumu'nun (SGK) TAF'ın kullanımı ve geri ödemesi ile ilişkili belirli şartlar ve kısıtlamalar koymuş olmasının da bu durum üzerinde etkisi olabilir.

Çalışmamızda reaktivasyon görülen ve görülmeyen olgular arasında değişkenlerin dağılımı incelendiğinde tek değişkenli analizlerde HBV DNA ve HBsAg pozitifliği ve anti-HBs negatif olmasının reaktivasyon gelişmesi açısından birer risk faktörü olduğu belirlense de, çok değişkenli analizlerde bu parametrelerin aktivasyon açısından bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilememiştir. Bu durumun çalışmamızda reaktif olan olgu sayısının sınırlı olmasından kaynaklanmış olabileceği, daha fazla sayıda olgu ile gerçekleştirilecek çalışmalarda anlamlı farklılık elde edilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle gerçek yaşamda reaktivasyonda etkili olabilecek ilaç uyumu ya da çeşitli nedenlerle ilaca zorunlu ara verilmesi, ilaç etkileşimleri gibi birtakım faktörler değerlendirilememiştir. Her üç ilacın da reaktivasyonu önlemede çok etkili olduğu düşünülürse özellikle ilaç uyumunun tedavi alan hastalarda reaktivasyon gelişmesi ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biri olacağını düşünüyoruz. Daha önce yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu açısından çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Su ve ark. HBsAg (-), anti-HBc (+) ve immünsüpresif tedavi alan 1000 olgunun sonuçlarını değerlendirdikleri retrospektif kohort çalışmasında, olguların %76,6'sında immünsüpresif tedavi öncesinde anti-HBs seropozitifliği saptadıklarını, telbivudin, ETV, lamivudin ve TDF tedavisi alan olguların %0,7'sinde reaktivasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında rituksimab temelli tedavi alma (OR: 11,74) reaktivasyon riskini arttıran ve tedavi öncesi anti-HBs pozitif olma durumu (OR: 0,17) da reaktivasyondan koruyucu bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (113). Erkek cinsiyet (özellikle genç erkek bireyler) de birçok çalışmada HBV reaktivasyonu açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (114, 115). Sitotoksik kemoterapi uygulanan 626 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 78'inin HBsAg (+) olduğu ve 15 hastada reaktivasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada reaktivasyon gelişen olguların 11'inin (%73) erkek, 4'ünün (%27) kadın olduğu ve reaktivasyon gelişmeyen HBsAg taşıyıcısı olgularla karşılaştırıldığında reaktivasyon gelişen grupta arasında anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta erkeklerin yer aldığı belirtilmiştir (114).

Viral replikasyon, HBV reaktivasyon riski ile ilişkili diğer bir önemli risk faktörüdür. Birçok çalışmada HBsAg (+) olan hastalarda viral replikasyonun, HBsAg (-) ve anti-HBc (+) olan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak pozitif

HBsAg, HBV reaktivasyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (116, 117). Ayrıca, HBV DNA serum seviyelerindeki yükseklik, düşük veya saptanamayan HBV DNA seviyesine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili bulunmuştur (118). Kronik HBV enfeksiyonu olan ve tedaviye sekonder ya da doğal yolla HBs Ag negatifleşen hastalar bile hala HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır, ancak risk HBsAg pozitif olanlara ve saptanabilir HBV DNA düzeyi olanlara göre daha azdır. Bu hastalardaki reaktivasyon riski, HBV genomunun karaciğerde hepatositlerde kalıcı olması ile açıklanabilir. Reaktivasyon sıklığı, çeşitli faktörlere bağlı olarak %1'den az ve %50'den fazla olabilir (118). HBV DNA, HBV reaktivasyonu ile ilişkili en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (119). Ayrıca HBeAg (+) olan hastalarda, HBV reaktivasyonunun HBeAg (-) olanlara göre daha sık olduğu öne bildirilmiştir (114, 120). Bu faktörlere ek olarak, non-A HBV genotipleri, daha yüksek reaktivasyon riski ile ilişkili diğer viral faktörler olarak bildirilmiştir (121). Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde HBsAg pozitifliği, anti-HBs negatifliği ve tedavi öncesi HBV DNA pozitifliği açısından reaktivasyon olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülse de yapılan çok değişkenli regresyon analizinde bu parametrelerin reaktivasyonla ilişkili bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilememiştir. Bütün bu parametrelerin çalışmamızda reaktif olan ve olmayan olgu gruplarında literatürle benzer sıklıklarda dağılmış olmalarına rağmen çok değişkenli analizlerde ilişkinin gösterilememiş olmasının toplam vaka ve reaktif olan hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

İmmüsupresif tedavi alan olgularda HBV reaktivasyonunu inceleyen çalışmalarda uygulanan immüsupresif tedavi çeşidi ve altta yatan hastalık türünün de reaktivasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Cholongitas ve ark. immüsupresif tedavi alan HBsAg (-) ve anti-HBc pozitif olgularda nükleotid analogu kullanımı ve HBV reaktivasyonunu ilişkisini değerlendirdikleri sistematik derlemede rituksimab içeren tedavi rejimlerinin uygulandığı hastalıklarda reaktivasyon sıklığının anlamlı düzeyde (OR:1,8) daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(122). Bu çalışmada HBV reaktivasyonunun hematolojik hastalıkları olanların %10,9'unda, hematolojik hastalığı olmayanların ise %3,6'sında görüldüğünü bildirmişlerdir (122). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda HBV reaktivasyonun en sık olarak bildirildiği hastalıklar lenfomalardır ve bunu meme kanserleri izlemektedir (114, 119, 123). Bu durum, lenfoma hastalarında primer hastalığın kendisi ve kullanılan tedavi rejimleri ile ilişkili ortaya çıkan belirgin immünosupresyon ve meme kanserli

hastalarda ise gene immün sistemi belirgin olarak baskılayan antrasiklin bazı kemoterapötiklerin tercih edilmesi ile ilgili olabilir. Lenfomalı hastalarda HBV reaktivasyonu insidansının %20 ile %73 arasında değiştiği bildirilmektedir; bu sıklıklar hastalığı tedavi etmek için anti-CD20 ajanının (rituksimab) sık kullanımı ile açıklanmaktadır (124-126). Ayrıca meme kanserli hastalarda da reaktivasyon %20 ile %41 arasında değişen yüksek oranlarda bildirilmiştir (127-129). Romatizmal hastalığı olan hastalarda HBV reaktivasyonu ile ilgili çeşitli çalışmalarda bildirilen reaktivasyon oranları lenfomalar ve meme kanserleri kadar yüksek değildir (130-132). Çeşitli romatizmal hastalıklar nedeniyle Anti-TNF-  ajanları veya hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi gören 122 HBsAg pozitif hastayı içeren bir çalışmada 15 olguda (%12,3) HBV reaktivasyonu geliştiği rapor edilmiştir (133). Anti-TNF-  tedavisi alan romatolojik hastaların incelendiği bir çalışmada yüksek riskli HBs Ag (+) olan hastalara profilaktik antiviral tedavi verilmesinin reaktivasyonu engellemek açısından güvenli bir seçenek olduğu bildirilmiştir. Aynı  alışmada HBV seropozitif düşük riskli olgularda (HBs Ag negatif, anti HBc Ig G pozitif) HBV profilaksisi uygulanmadan anti-TNF-  tedavisi verilmesinin güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır (134). Kemoterapi gören HSK hastalarında HBV reaktivasyonu riski oldukça yüksektir. Bu durum, HSK hastaları arasında HBV enfeksiyonu prevalansının yüksek olması ile açıklanmaktadır. Çeşitli  alışmalarda HBV'nin endemik olduğu bölgelerindeki HSK hastalarında %80'e varan oranlarda HBsAg pozitifliği ve vakalarının %90'ından fazlasında anti-HBc Ig G pozitifliği bildirilmiştir (135). Çalışmamızda reaktivasyon gelişen olguların yaklaşık üçte birinde çeşitli hematolojik ve romatolojik hastalıklar mevcutken reaktivasyon gelişmeyen olguların yaklaşık yarısında hematolojik hastalıklar ve %14' nde ise romatolojik hastalıklar mevcuttu. Hastalıkların dağılımı reaktif olan ve olmayan gruplar arasında farklı olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda bütün tedavi gruplarında, tedavi sonrasında HBV DNA düzeyi anlamlı düzeyde azalmıştı. Antiviral tedavinin etkinliğini gösteren bu durum tedavinin doğal bir sonucudur. Bekleneceği üzere literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli otoimmün hastalıkları olan ve immünosupresif tedavi gören anti-HBc pozitif hastalarda nükleozid analoglarının etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, antiviral tedavi almış olanların hiçbirinde HBV DNA seviyelerinde bir artış g zlenmemişken, kontrol grubunun %11,5'inde bir artış görülmüş, serum ALT düzeyinin antiviral profilaktik tedavi alan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir (136). İnada ve ark.

immünsupresif tedavi öncesi TAF (n = 11) veya ETV (n = 66) alan olguları reaktivasyon ve diğer klinik özellikler açısından değerlendirdikleri çalışmalarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HBV DNA düzeylerinde bir düşüş olduğunu ve bu etkinin her iki grupta da benzer düzeyde görüldüğünü rapor etmişlerdir (137).

Farklı çalışmalar, düşük anti-HBs titresinin veya anti-HBs yokluğunun HBV reaktivasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu öne sürmüştür (123, 138-140). Ancak yakın zamanda 15 farklı çalışmanın sonucunu ve 578 hastayı içeren bir meta-analizde anti-HBs durumunun reaktivasyon riski üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (141). Çalışmamızda da bu meta-analizin sonuçları ile uyumlu olarak anti-HBs düzeyinin HBV reaktivasyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptandı. Ancak çalışmamızda dikkati çeken bulgulardan bir tanesi de immünsupresif tedavi alan hastalarda anti-HBs titrelerinde tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşme saptanmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda da immünsupresif tedavi kullanımının tür, doz ve süresi ile ilişkili olarak, daha önce serumda bulunan çeşitli antikorların seviyelerinde azalmalar olduğu gösterilmiştir (142, 143). Bu tedaviler immün sistemi ve dolaylı olarak serum antikor seviyesini etkilemektedir. Bu çalışmada immünsupresif tedavi alan hastalarda anti-HBs titrelerinde gözlenen düşüşün nedeninin immün sistemin baskılanması nedeniyle immünglobulin sentezinin azalması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda TDF, ETV ve TAF alan hastalarda tedavi sonrası serum ALT düzeylerinde de düşme olduğu görülmüştür. Bu durumun bir nedeni, viral replikasyonun baskılanması nedeniyle karaciğerdeki enfekte hepatosit sayısının ve buna paralel olarak karaciğerdeki inflamasyonun azalması olabilir. Diğer yandan HBV'nin sitopatik bir virüs olmadığı ve hepatoselüler hasarın immün sistem aracılı ortaya çıktığı göz önüne alınırsa çalışmamızdaki hastaların aldıkları immünosupresif tedaviye sekonder immün sistemin baskılanmış olması da karaciğerdeki inflamasyonu baskılayarak serum ALT düzeylerinin tedavi sonrasında düşmesi üzerine etkili olmuş olabilir.

İmmünsupresif tedavi alan hastalarda dikkat edilmesi gereken noktalardan bir tanesi de profilaktik antiviral ilaçların yan etkileridir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle yan etkilerle ilişkili ayrıntılı değerlendirme yapılamamakla birlikte çalışma kapsamındaki hiçbir hastanın antiviral ilaca bağlı yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmadığı tespit edilmiştir. Toka ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ETV ve TDF'nin benzer yan etki oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir(79). Aynı çalışmada gözlenen tüm

yan etkilerin bulantı, halsizlik gibi hafif şiddette yan etkiler oldukları ve çalışmamızla benzer şekilde hiçbir hastada ilaç kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki gelişmediği rapor edilmiştir (144). Rituksimab bazlı kemoterapilerle eşzamanlı olarak TDF alan 33 hasta ile yürütülen bir çalışmada yan etki oranının %27,2 olduğu ve hiçbir vakada tedavinin kesilmesine neden olan ciddi bir yan etki görülmediği rapor edilmiştir (109). Çalışmamızda yan etkiler açısından ayrıntılı bir değerlendirme yapılamamış olsa da, laboratuvar analizleri üzerinden bakıldığında, TDF alan grupta serum kreatinin düzeyinde yükselme ve serum P düzeyinde azalma olduğu görülmüştür. TAF alan grupta ise renal fonksiyonlarda düzelme olduğu; serum üre seviyesi düşerken GFR'nin de anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. TDF'nin renal yan etkileri ve TAF'ın renal protektif etkileri daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir. TDF, bu ilacı kullanan olguların %1'inden daha azında meydana gelen proksimal renal tübülöpato dahil olmak üzere renal istenmeyen yan etkilerle ilişkili bulunmuştur (145, 146). Bir tenofovir ön ilacı olan TAF, TDF ile karşılaştırıldığında ortalama %91 daha düşük plazma tenofovir maruziyeti ile ilişkilidir (147). Daha yüksek plazma tenofovir seviyeleri nefrotoksisite ile ilişkilendirildiğinden dolaşımdaki tenofovir seviyelerinin azalmasının daha az renal istenmeyen etki ile sonuçlanacağı ileri sürülmektedir (148, 149). Yetişkinler ve çocuklarda yapılan faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda, TAF içeren rejimlerin tedavi açısından yüksek etkinliğinin yanında kreatinin klirensi, proteinüri ve albüminüri gibi renal biyobelirteçler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (147, 150). Jeong ve ark.'nın 363 kronik hepatit B olgusunda TDF, ETV ve TAF tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, her üç tedavinin de güvenilir olduğu ve benzer antiviral etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (151). Aynı çalışmada tedavi sonrasında serum kolestol düzeyinin ETV ve TAF gruplarında arttığı, TDF grubunda ise azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 48 haftalık tedavi sonrasında eGFR değerlerinin ETV grubunda TAF grubuna göre daha fazla azalmakla birlikte eGFR açısından her 3 tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (151). Gupta ve ark. HIV enfeksiyonunda TAF ve TDF kullanımı ile ilişkili 26 çalışmanın verilerini havuz yaparak analiz ettikleri çalışmalarında bu ilaçların böbrek fonksiyonları üzerindeki etki ve yan etkilerini değerlendirmişlerdir (152). Bu çalışmada TAF alan 6360 olgunun hiçbirinde proksimal renal tübülöpato görülmediği, TDF alan 2962 olgunun ise 10'unda görüldüğü ve bu oranın anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada TAF kullanımı ile karşılaştırıldığında TDF kullanan olgularda renal yan etkiler nedeniyle ilaç değişimi/ilaca devam edememe sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu rapor edilmiştir. Ayrıca

çalışmacılar, ortalama 96 haftalık ilaç kullanımı sonrasında TAF kullanan hastalarda TDF kullananlara kıyasla böbrek fonksiyon testleri bakımından daha olumlu sonuçlar ortaya çıktığını saptamışlardır (152). Trinh ve arkadaşları TDF veya ETV ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında önemli derecede böbrek yetmezliği olmayan hastalarda TDF'nin böbrek fonksiyonlarını ETV'den daha farklı düzeyde etkilemediğini; ancak ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, TDF ile tedavi sonrası eGFR değerinin ETV grubundan daha fazla azaldığını bildirmişlerdir (153). Uluslararası güncel tedavi kılavuzlarında da böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda TAF veya ETV kullanılması önerilmektedir (99). Çalışmamızın sonuçları bu açılardan da literatürle uyumludur. Öncelikle çalışma grubu incelenirse TAF grubundaki hastalarda tedavi öncesi ortalama GFR düzeyinin daha düşük olduğu görülebilir. Bunun nedeni kliniğimizde de uluslararası kılavuzların önerileri dikkate alınarak GFR değeri daha düşük hastalarda tedavide TAF'ın öncelikli olarak tercih edilmiş olmasıdır. Çalışmamızın sonuçlarında TDF alan hastalarda tedavi sonrası GFR ve serum fosfor düzeylerinde azalma olduğu ve TAF kullanan hastalarda GFR'nin arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda gerek TDF gerek TAF alan HBs Ag (-) grupta hematolojik maligniteler anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bunun nedeninin hematolojik malignitelerde rituximab ve yüksek doz steroid tedavilerinin sıklıkla kullanılması olduğu düşünülmüştür. Her iki tedavinin de reaktivasyon açısından yüksek risk taşıması nedeniyle bu tedavileri alacak hastalara Hbs Ag (-) olsalar bile anti HBc Ig G (+)'liği nedeniyle profilaktik antiviral tedavi verilmesi gerekmektedir. Rituksimab ve ofatumumab, HBV ile enfekte hastalarda çok yüksek riskli tedaviler olarak tanımlanan iki ana B hücre inhibitörüdür (anti-CD20). Rituximab, 1997 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Hodgkin dışı lenfoma tedavisi için onaylanan bir anti-human CD20 antikorudur. Zaman içerisinde lenfomalar dışında birçok başka hastalığın tedavisinde de kullanm alanı bulan rituximab B hücrelerinin yüzeyindeki CD20 antijen ekspresyonuna doğrudan etki eder. Rituksimabın çok yüksek HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (132, 139-141, 154). Rituksimab tedavisi ile ilişkili ilk HBV reaktivasyonu vakası 2001 yılında yayınlanmıştır (155). Rituksimabın kullanıma başlamasından sonra 2009 yılına lenfoproliferatif hastalıklar nedeniyle rituximab tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu araştıran bir meta-analizde HBsAg (+) hastalarda HBsAg (-) ve anti-HBc (+) hastalara kıyasla daha erken reaktivasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir (156).

Hematolojik maligniteler dışında başka hastalıklar nedeniyle rituximab kullanan hastalarda da HBV reaktivasyonu gelişimini bildiren birçok çalışma mevcuttur (130, 132, 157).

Bu tez çalışmasının çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların başında çalışmanın retrospektif olarak ve tek merkezde yapılmış olması sayılabilir. Çalışma retrospektif olduğu için sonuçlarda etkili olabilecek bazı parametreler konusunda geriye yönelik olarak yeterli veriye ulaşılamamıştır. Örneğin hastaların ilaç uyumu, ilaca bağlı yan etkiler, ilaç ilaç etkileşimi gibi bazı parametreler verilerin eksik olması nedeniyle değerlendirilememiştir. Çalışmanın tek merkezli olması da çalışmanın genellenebilirliğini göreceli olarak sınırlandırmaktadır. Çalışmaya alınan olgu sayısı nispeten yeterli olsa da, TAF grubunda ETV ve TDV grubuna göre belirgin olarak az sayıda vaka olması yapılan istatistiksel karşılaştırmaların gücünü azaltmaktadır. Ayrıca reaktivasyon ve mortalite gibi nihai sonuçlar az sayıda hastada ortaya çıkmış olduğundan bu parametreler açısından gruplar arasında saptanan farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olabilir. Örneğin çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizinde yaş, cinsiyet, risk durumu, hastalık türü, tedavi öncesi HBs Ag ve HBV DNA pozitifliği gibi çeşitli parametrelerden hiçbirinin HBV reaktivasyonu açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilemedi. Daha yüksek vaka sayısıyla yapılacak olan bir çalışmada HBV reaktivasyonu ile ilişkili olan bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinin mümkün olabileceğini düşünüyoruz. Diğer yandan çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi ilaçların uzun süreli etkilerin gözlenmesi ve tedavilerin güvenliği konusunda karar verilebilmesi için yeterli olmayabilir. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması nedeniyle profilaktik tedavi kesildikten sonra hastaların klinik seyirleri ve olası reaktivasyonlar değerlendirilememiştir.

6. SONUÇLAR

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin gastroenteroloji kliniğine başvuran, çeşitli nedenlerle immünsupresif tedavi alacak olan ve HBV serolojisinin (+) olması nedeniyle profilaktik antiviral tedavi başlanan 174 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %64,9'una TDF, %22,4'üne ETV ve %12,6'sına TAF başlanmış olduğu görüldü.

Profilaktik tedavi alan olguların %5,2'sinde reaktivasyon gelişmiş olduğu saptandı. Reaktif olan hastaların tamamı orta ve yüksek risk grubundaydı. Bu çalışmanın sunucunda TDF, ETV VE TAF'ın her üçünün de HBV reaktivasyonunu önlemede oldukça etkin oldukları ve tedavi grupları arasında reaktivasyon oranları açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Tedavi öncesi HBV DNA negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBV DNA pozitif olanlarda, HBsAg negatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg pozitif olanlarda, anti-HBs pozitif olanlarla karşılaştırıldığında, anti-HBs negatif olanlarda reaktivasyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise reaktivasyon gelişimi açısından incelenen değişkenlerin bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Her üç tedavi grubunda da tedavi sonrasında serum anti-HBs, HBV DNA ve ALT düzeylerinde anlamlı düzeyde düşüş olduğu belirlendi. TDF alan olguların, ilacın bilinen renal yan etkileriyle uyumlu olarak, serum kreatinin düzeylerinde yükselme ve serum P düzeylerinde azalma olduğu saptandı. TAF alan gruba ilacın renal protektif etkileri ile uyumlu olarak, renal fonksiyonlarda düzelme, serum üre seviyesinde düşüş ve GFR'de artış olduğu görüldü. Ayrıca klinik pratikte böbrek koruyucu etkisi nedeniyle GFR'si daha düşük olan olgularda TAF tercih edildiği için, tedavi öncesi GFR değeri TAF grubunda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. HBsAg (-) olgularda hematolojik maligniteler anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bu durumun, hematolojik hastalıklarda rituximab ve yüksek doz steroid kullanılması nedeniyle HBsAg (-) olmalarına rağmen profilaktik tedavi verilmesi gerekliliğinden kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuç olarak çeşitli hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavi alan ve HBV serolojisi (+) olan hastalarda HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalara risk değerlendirmesi yapılarak profilaktik antiviral tedavi verilmesi gereklidir. Bu çalışmanın sonuçlarında TDF, ETV ve TAF'ın immünsupresif tedavi alan hastalarda HBV

reaktivasyonunu engellemede oldukça etkili ilaçlar oldukları görülmüştür. Renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olması nedeniyle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TAF'ın tercih edilmesi uygun olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen M-F. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2018;392(10161):2313-24.
2. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ, editors. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. Mayo clinic proceedings; 2007: Elsevier.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. A NATIONWIDE PREVALENCE STUDY AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS A, B, C AND D INFECTIONS IN TURKEY: 789. *Hepatology*. 2010;52.
4. Ayar K, Asan A, Hattatoğlu TD. Biyolojik İlaç Tedavisi Kullanmakta Olan Romatoloji Hastalarında Hepatit B Seroprevalansının ve Hepatit B Reaktivasyonu Sıklığının Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2021;34(1):42-9.
5. Çağın Y.F. SY. İmmünosupresif Tedaviye Bağlı Hepatit B Virüs Reaktivasyonu. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016.
6. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
7. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Klavuzu. 2017.
8. Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, et al. Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;5(9):1085-91.
9. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;17(4):409-14.
10. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
11. Arikan A, Sanlidag T. Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*. 2016;29(2):56.
12. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology*. 1995;21(1):77-82.
13. Dursun H. AA. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Geline Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016.
14. Tülek N. Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2019;24(1):1-10.
15. D. S. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. D. S, editor1997.
16. F. T. Akut Hepatitleri. Hepato-Bilier Sist ve Pankreas Hast Sempozyum Dizisi. 2002.
17. Alkan G, Balcı İ, Kurtgil A. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 1998;1:56-8.

18. H. Ö. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. Viral Hepatit Dergisi. 1997:1-18.
19. ark. İTv. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 12011.
20. Tutkaoğlu S. İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ ALANLARDA HEPATİT B ENFEKSİYONU REAKTİVASYON PROFİLAKSİSİ SONUÇLARI VE ENTEKAVİR İLE TENOFOVİR KARŞILAŞTIRILMASI. GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ. 2020.
21. Hepatit B Rehber Güncelleme. AKHAN S, editor2021.
22. Dienstag JL. Acute viral hepatitis. Principles of internal medicine. 1998:1677-92.
23. Yıldır N. Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi/Evaluation of thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin levels in chronic hepatitis B patients: Bezmialem Vakıf University; 2018.
24. Organization WH. Hepatitis B (Fact sheet no. 204). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>. 2008.
25. BEYAZGÜL B, ÖZTÜRK E, KORUK İ, KORUK F. Bir doğum hastanesinde HBsAg tarama testi ve Hepatit B'yi önleme uygulamalarının değerlendirilmesi. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.6(3):332-7.
26. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2015;15(5):1162-72.
27. C SADAT. Türkiye' de sık karşılaşılan Hastalıklar II. İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2007.
28. World Health Organization (WHO) Hepatitis B.
. 2021.
29. Güçlü E. Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. Konuralp Medical Journal. 2012;4(2):54-8.
30. Curry M. Chopras. Acute viral hepatitis. Principle and practice of infectious disease Churchill Livingstone 6th ed New York: USA. 2005:1426-39.
31. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical microbiology reviews. 1999;12(2):351-66.
32. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection q. J Hepatol. . 2017.
33. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Viral Hepatit. 2003;1:316-28.
34. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(1):16-26.

35. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cellular & molecular immunology*. 2015;12(3):258-63.
36. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):986-98. e4.
37. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(30):10395.
38. Wu J-F, Chang M-H. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life-the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *Journal of biomedical science*. 2015;22(1):1-7.
39. Ni Y-H, Chang M-H, Wang K-J, Hsu H-Y, Chen H-L, Kao J-H, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1733-8.
40. Kim HS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, et al. Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):505-12.
41. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver International*. 2016;36:100-4.
42. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-90.
43. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology*. 2016;64(2):381-9.
44. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747-54. e1.
45. Sukriti S, Pati NT, Bose S, Hissar SS, Sarin SK. Impaired antigen processing and presentation machinery is associated with immunotolerant state in chronic hepatitis B virus infection. *Journal of clinical immunology*. 2010;30(3):419-25.
46. Kim H, Lee S-A, Do SY, Kim B-J. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(17):4287.
47. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
48. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010;139(2):474-82.
49. Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(3):297-302.

50. Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1092-9.
51. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit*. 2013;1:161-80.
52. Özdemir S, Yalug I, Mert A, Aker T. Psikiyatrik bakış açısıyla kronik hepatitler/Chronic hepatitis from a psychiatric point of view. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2008;9(4):253.
53. Enfeksiyonu KHHBV. Tekeli E, Balık İ (eds) *Viral Hepatit 2003*. Ankara, Viral Hepatit Savaşım Derneği. 2003:129-34.
54. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical chemistry*. 1997;43(8):1500-6.
55. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer*. 1982;49(4):678-82.
56. Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, Shibata A, Tsukuma H, Hiyama T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes & Control*. 1995;6(2):91-8.
57. Liaw Y-F, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1521-31.
58. Danalıoğlu ÖKA. *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* 2015.
59. Liaw Y-F, Kao J-H, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien R-N, Liu C-J, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology international*. 2012;6(3):531-61.
60. Özdemir D, Enfeksiyonlarının KHHBV. *Epidemiyolojisi*. *Viral Hepatit*. 2007;1:108-17.
61. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. *Viral Hepatitis: Springer*; 1999. p. 251-316.
62. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
63. Tabak RGF. *Viral Hepatit* 20182018.
64. YENİCE N, MEHTAP Ö, ARICAN N, GÖKDEN Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1):31-5.
65. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1574-85.
66. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2015;8:1815-39.
67. Reeves DS, Drummond CW, Hill M. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy: optional open access and not-for-profit*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(5):799-802.

68. Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *Ankem*, 25 (2). 2011;234-7.
69. Hepatit B'de KİK. genel tedavi yaklaşımı. *Viral Hepatit*. 2013.
70. Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(1):68-74.
71. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468-75.
72. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
73. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, Edgtton K, Zhuang H, Locarnini SA, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002;293(2):305-13.
74. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guideline update. *Hepatology*. 2009.
75. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68(1):105-12.
76. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100(1):182-8.
77. Ahmed A, Keeffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(1):249-51.
78. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, 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(23):2521-30.
79. Toka B, Koksas AS, Eminler AT, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E. Comparison of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir in the Prophylaxis of HBV Reactivation. *Digestive diseases and sciences*. 2021;66(7):2417-26.
80. Gentile G RE, De Angelis F, Di Rocco A, Fama A, Micozzi A, Pulsoni A, Martelli M, Mauro FR, Iori AP, Petrucci T, Vitale A, Antonelli G, et al. Efficacy and safety of long term tenofovir in high risk patients with hematological malignancies (HM) to prevent Hepatitis B Virus (HBV) reactivation after immunosuppressive therapies in real life. *Hepatology*. 2014.
81. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.

82. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*. 2016;10(1):1-98.
83. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
84. Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(2):219.
85. Lau GK, Leung Y-h, Fong DY, Au W-y, Kwong Y-l, Lie A, 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(7):2324-30.
86. Lau G, Yu M-L, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou J-L, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatology International*. 2021:1-18.
87. Ömer KARADAĞ TK. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral)hepatit tarama kılavuzu. *RAED dergisi*. 2015.
88. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703-11.
89. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal AŞ, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(3):259.
90. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742-9.
91. Liao Y-P, Jiang J-L, Zou W-Y, Xu D-R, Li J. Prophylactic antiviral therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hepatitis B virus patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(14):4284.
92. Reddy K, Beavers K. American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. 2015.
93. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2212.
94. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
95. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology international*. 2008;2(2):152-62.

96. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742-9.
97. Perrillo RP. Hepatitis B and renal transplantation: securing the sword of Damocles. *Hepatology*. 2002;36(5):1041-5.
98. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-44. e3.
99. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
100. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9.
101. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2016;10(1):1-98.
102. Zhang M-Y, Zhu G-Q, Zheng J-N, Cheng Z, Van Poucke S, Shi K-Q, et al. Nucleos(t)ide analogues for preventing HBV reactivation in immunosuppressed patients with hematological malignancies: a network meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017;15(5):503-13.
103. Li YH, He YF, Jiang WQ, Wang FH, Lin XB, Zhang L, et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(6):1320-5.
104. Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(7):1003-16.
105. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, 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(23):2521-30.
106. Chen W-C, Cheng J-S, Chiang P-H, Tsay F-W, Chan H-H, Chang H-W, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in solid tumor patients undergoing systemic cytotoxic chemotherapy. *PloS one*. 2015;10(6):e0131545.
107. Uchiyama M, Tamai Y, Ikeda T. Entecavir as prophylaxis against hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for lymphoma. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3):e265-e6.
108. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *International journal of clinical pharmacy*. 2016;38(5):1035-43.

109. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, 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(9):e0184550.
110. Picardi M, Della Pepa R, Giordano C, Zacheo I, Pugliese N, Mortaruolo C, et al. Tenofovir vs lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(5):498-501.
111. Koskinas J, Deutsch M, Adamidi S, Skondra M, Tampaki M, Alexopoulou A, 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. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(8):768-71.
112. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006;44(6):1656-65.
113. Su Y-C, Lin P-C, Yu H-C, Wu C-C. Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(8):925-9.
114. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology*. 2000;62(3):299-307.
115. Yeo W, Lam K, Zee B, Chan P, Mo F, Ho W, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Annals of oncology*. 2004;15(11):1661-6.
116. Kim MK, Ahn JH, Kim S-B, Im Y-S, Im Lee S, Ahn S-H, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *The Korean journal of internal medicine*. 2007;22(4):237.
117. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *The lancet oncology*. 2010;11(9):827-34.
118. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: a comprehensive review. *Hepatitis Monthly*. 2016;16(4).
119. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan P, Wong W, Ho W, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2004;90(7):1306-11.
120. Shao W, Zhang F, Cong N, Li J, Song J. The hepatitis B virus reactivation after transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients with low serum hepatitis B virus DNA level. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1367-70.

121. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa A, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(11):807-15.
122. Cholongitas E, Haidich A-B, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of Gastroenterology*. 2018;31(4):480.
123. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(5):719-29.
124. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Annals of hematology*. 2004;83(5):270-5.
125. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(3):844-53.
126. Cheng A-L, Hsiung CA, Su I-J, Chen P-J, Chang M-C, Tsao C-J, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37(6):1320-8.
127. Lee HJ, Kim DY, Keam B, Lee JH, Han S-W, Oh D-Y, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy. *Breast cancer*. 2014;21(4):387-93.
128. Yun J, Kim K, Kang E, Gwak G, Choi M, Lee J, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*. 2011;104(4):559-63.
129. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2004;88(3):209-15.
130. Ghrénassia E, Mékinian A, Rouaghe S, Ganne N, Fain O. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):100-1.
131. Nobili L, Albani L, Gabrielli A, Moroncini G. Reactivation of Hepatitis B Virus Infection Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Antivir Antiretrovir*. 2014;6:92-101.
132. Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2011;31(3):403-4.
133. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HB s A g-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor

therapy or DMARD s. International journal of rheumatic diseases. 2013;16(5):527-31.

134. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1352-5.

135. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(S5):S56-S60.

136. Liu HL, Zhao Z, Yang H, Liu FF, Liu Q, Luo Q, et al. The effects of nucleoside analogue prophylactic treatment on HBV activation in HB c A b+ patients undergoing immunosuppressive therapy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(9):645-9.

137. Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, et al. Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis. *JGH Open*. 2021;5(9):1085-91.

138. Kim E, Yune S, Ha JM, Lee WJ, Hwang J, Paik Y-H, et al. Hepatitis B virus reactivation during anti-cancer chemotherapy in patients with past hepatitis B virus infection. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(134):1704-11.

139. Seto W-K, Chan T, Hwang Y-Y, Wong D, Fung J, Liu K, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3736-43.

140. Koo YX, Tay M, Teh YE, Teng D, Tan DS, Tan IB, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Annals of hematology*. 2011;90(10):1219-23.

141. Mozessohn L, Chan K, Feld J, Hicks L. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(10):842-9.

142. Kim MJ, Schaub S, Molyneux K, Koller MT, Stampf S, Barratt J. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. *PloS one*. 2016;11(12):e0166830.

143. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Internal medicine journal*. 2007;37(10):705-12.

144. Toka B, Koksas AS, Eminler AT, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E. Comparison of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir in the prophylaxis of HBV reactivation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(7):2417-26.

145. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids*. 2007;21(10):1273-81.

146. Hamzah L, Jose S, Booth J, Hegazi A, Rayment M, Bailey A, et al. Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of Infection*. 2017;74(5):492-500.

147. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;67(1):52-8.
148. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *American journal of kidney diseases*. 2011;57(5):773-80.
149. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(10):3297-304.
150. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
151. Jeong S, Shin HP, Kim HI. Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Intervirology*. 2021:1-10.
152. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron Jr JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS (London, England)*. 2019;33(9):1455.
153. Trinh S, Le AK, Chang ET, Hoang J, Jeong D, Chung M, et al. Changes in renal function in patients with chronic HBV infection treated with tenofovir disoproxil fumarate vs entecavir. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(5):948-56. e1.
154. Salman-Monte TC, Lisbona MP, García-Retortillo M, Maymó J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatologia Clinica*. 2013;10(3):196-7.
155. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):68-9.
156. Evens A, Jovanovic B, Su Y-C, Raisch D, Ganger D, Belknap S, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of Oncology*. 2011;22(5):1170-80.
157. Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91.