

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOLOJİ, GASTROENTEROLOJİ VE MEDİKAL
ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE BİYOLOJİK TEDAVİ VEYA
SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ TEDAVİSİ İLE TAKİPLİ
HASTALARDA HEPATİT SEROLOJİSİ TARAMA SIKLIĞININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE TEDAVİ SONRASI VİRAL
REAKTİVASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Arif KILÇAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Atalay DOĞRU

ISPARTA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda desteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Atalay Doğru olmak üzere hocalarıma;

Tez çalışmalarım sırasında destek olan Uzm.Dr. Özgür Sirkeci'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca karşılıklı sevgi ve saygı içinde birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, yan dal asistanı abilerime ve ablalarıma;

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden eksik etmeyen, benimle uykusuz kalan, benimle gülen, sabırla fedakarlıklarla beni yetiştiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum, her zaman yanımda olan aileme;

Uzmanlık eğitimim sırasında, her konuda destekçim, yol gösteren sevgili eşim, Dr. Mihriban Kılçar'a, oğlum Alim Kılçar ve Atahan Kılçar'a

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Arif KILÇAR

Isparta, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Genel Özellikleri	3
2.2. Hepatit B Virüs Serolojisi	3
2.3. Hepatit B Enfeksiyonunun Tanısı	4
2.3.1. Serolojik Tanı	4
2.3.2. Moleküler Tanı	5
2.4. Kronik Hepatit B Tedavisi	6
2.5. Antiviral Ajanlar.....	7
2.5.1. İnterferonlar	7
2.5.2. Nükleot(z)id Analoglar	7
2.6. HBV Reaktivasyonu.....	9
2.6.1. HBV Reaktivasyonun Tanısı	9
2.6.2. HBV Reaktivasyonu Risk Grubu Sınıflandırması	9
2.6.3. HBV Reaktivasyonun Önlenmesi ve Profilaksi	11
2.7. Kemoterapi ve Biyolojik Tedavi ile Reaktivasyon	12
2.8. Hepatit C Özellikleri ve Reaktivasyon	14
3. MATERYAL ve METOD	15
4. BULGULAR	19
SONUÇ	43
ÖZET	46
ABSTRACT	48
KAYNAKLAR	50

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. HBV risk sınıflandırması	10
Tablo 2. Bölümlere göre hastaların demografik bilgileri	19
Tablo 3. Hastaların tanı sınıflandırmasına göre yaş ortalaması	22
Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımına göre tanı sınıflandırması.....	23
Tablo 5. Romatoloji hastalarına ait tanı türleri.....	24
Tablo 6. Gastroenteroloji hastalarına ait tanı türleri.....	24
Tablo 7. Hepatit serolojisinin, bölümlere göre dağılımı.....	25
Tablo 8. Onkoloji hastalarının HBsAg ile HBV DNA ilişkisi	26
Tablo 9. Romatoloji hastalarında, HBsAg testi ile HBV DNA testi karşılaştırılması	26
Tablo 10. Romatoloji hastalarına uygulanan tedavi türleri	27
Tablo 11. Gastroenteroloji hastalarına ait tedavi türleri.....	27
Tablo 12. Onkoloji hastalarının ALT, AST, tanı ilişkisi.....	28
Tablo 13. Romatoloji hastalarının ALT, AST değerleri ile tanı ilişkisi.....	29
Tablo 14. Gastroenteroloji hastalarının, tedavi türleri ile ortalama AST, ALT kıyaslanması	30
Tablo 15. Bölümlere göre hastaların antiviral tedavi durumları	30
Tablo 16. Romatoloji hastalarının antiviral tedavi çeşitleri ile HBsAg, Anti-HBc ilişkisi	31
Tablo 17. Romatoloji hastalarından, rituksimab tedavisi alanlarda antiviral tedavi ile Anti-HBc ilişkisi	31
Tablo 18. Romatoloji hastalarında, rituksimab dışı biyolojik tedavi alanlarda antiviral tedavi ile ALT, AST ilişkisi.....	32
Tablo 19. Onkoloji hastalarının hepatit risk gruplarına göre tanı sınıflarının kıyaslanması.....	33
Tablo 20. Onkoloji hastalarının risk gruplarına göre ALT, AST kıyaslanması	33
Tablo 21. Onkoloji hastalarının risk gruplarına göre antiviral tedavi durumunun kıyaslanması.....	34
Tablo 22. Bölümlere göre hastaların reaktivasyon durumları.....	34
Tablo 23. Romatoloji hastalarında, antiviral tedavi ile reaktivasyon varlığı karşılaştırılması	35

Tablo 24. Romatoloji hastalarında, biyolojik tedavi ile reaktivasyon varlığı karşılaştırılması	35
Tablo 25. Etanercept tedavisi alan HBsAg negatif olan antiviral tedavi almayan hastaların reaktivasyon durumunun değerlendirilmesi	36
Tablo 26. Medikal onkoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen hastaların dağılımı	36
Tablo 27. Romatoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen hastaların dağılımı ...	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Bölümlere göre hasta dağılımı.....	19
Şekil 2. Hastaların yaşlarının bölümlere göre dağılımı	20
Şekil 3. Hastaların cinsiyetlerinin, bölümlere göre dağılımı	21
Şekil 4. Hastalara ait tanı bilgileri	21
Şekil 5. Cinsiyete göre tanı sınıflandırmasının dağılımı.....	24
Şekil 6. Onkoloji hastalarının AST kategorilerine göre tanı sınıflaması	29



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

n	: Kişi sayısı
p	: p değeri
Ort.	: Aritmetik ortalama
SS	: Standart sapma
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HBVr	: Hepatit B virüsü reaktivasyonu
KHB	: Kronik hepatit B
EIA	: Enzim immunoassay
ECLIA	: Elektrokemilüminesans immunoassay
CLIA	: Kemilüminesans immunoassay
RIA	: Radyoimmunoassay
MEIA	: Mikropartikül enzim immunoassay
CMIA	: Kemilüminesans mikropartikül immunoassay
PCR	: Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemleri
NÜS	: Normal üst sınırı
IFN	: Standart interferonlar
PegIFN	: Pegile-interferonlar
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
LAM	: Lamuvidin
TAF	: Tenofovir alafenamid
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği
APASL	: Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AASLD	: Amerikan Karaciğer Çalışma Derneği
ASCO	: Amerikan Onkoloji Derneği

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), aktif fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin (HCC) nedenidir. Ülkemizde hepatit B virüsü orta endemik bölge içinde bulunmaktadır. Türkiye’de HBsAg pozitifliği %4 oranında, anti HBc IgG pozitifliği %30,6 oranında tespit edilmiştir (1). HBV enfeksiyonunu geçirmiş olan hastaların HBsAg test sonucu negatif bile olsa virüs genetik yapısını hastada taşıyıcı olarak devam ettirmektedir (2). Hastaların immün sistemi baskılanması sonucu HBV reaktivasyonu sıklığı artmaktadır (3).

Malign ve inflamatuvar hastalıkların tedavisindeki gelişmeler ile birlikte kemoterapötik ve immünsupresif ajanların kullanımı artış göstermektedir. Bu nedenle duyarlı bireylerde HBV reaktivasyonu sık görülmektedir. HBV reaktivasyonu açısından, immünsupresif tedavi başlanmadan önce profilaktik antiviral tedavi başlanacak hastaların belirlenmesi önemlidir (4). HBV reaktivasyonu tanı koyulup tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilen şiddetli alevlenmelerle karşılaşılabilir.

İmmünsupresif tedavi alan bu hastalarda, HBV reaktivasyonu görülebilmekte, HBV DNA düzeyi artış gösterebilmekte ve bu durum asemptomatik durumdan fulminan hepatite kadar gidebilen bir klinik seyir kendini gösterebilmektedir. HBV reaktivasyonu bu hastalarda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (5, 6). Kemoterapinin sebep olduğu immünsupresyon ile birlikte görülen HBV reaktivasyonu; anti kanser tedavisinin kesilmesine ve karaciğer yetmezliği ile karşılaşılması ile sonuçlanmaktadır. Kılavuzlar HBV enfeksiyonu olan yüksek riskli hastalarda HBV taramasının yapılmasını ve kemoterapi alacak kanser hastalarında antiviral ilaçların profilaksi için kullanılmasını tavsiye etmektedir (7, 8). Bu hastalarda immün yanıt oluşturabilmek için yüksek doz aşı veya ek aşı dozu gerekliliği olabilmektedir. HBsAg pozitif hastalara, HBV DNA düzeylerine ve genotipine bakılmaksızın preemptif tedavi önerilmektedir. Yüksek viral yükü bulunanlarda nükleozid analogları gibi potent ajanlar kullanılmaktadır. Hepatit B virüsü açısından seropozitif hastalar, Anti-HBs ve Anti-HBc Ig G pozitif olsa bile profilaktik antiviral tedavi verilmesi öneri olarak mevcuttur. Anti-HBc IgG pozitif hastalarda, HBV DNA düzeyi yüksek HBsAg pozitif hasta gibi takip ve tedavi

edilmelidir. HBV DNA düşük, doğal bağımsız hastalar maksimum 1-3 aylık periyotlar ile HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi takibi yapılmalıdır. HBsAg negatif ve Anti-HBc IgG pozitifliği olan olgularda HBV DNA pozitifliğinde; immünespresif tedavi öncesi preemtif tedavi başlanması planlanabilir. İmmünespresif tedavi bitiminden sonra en az 12 ay daha tedavi verilmelidir (9). Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise genel hepatit B tedavi ilkelerine göre tedavi verilmelidir (10, 11). Kılavuzlar ışığında sağlık hizmetine erişimde ve hasta takibinde engeller olduğu göz önünde bulundurulursa koruyucu hekimlik prensiplerinin optimal düzeyde uygulanması ve hepatit B ile karşılaşmış bireylerin uygun tedaviye yönlendirilmeleri önem arz etmektedir.

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hasta sayılarının artması, organ transplantasyonun yaygınlaşması ve otoimmün hastalıkların tedavisinde biyolojik ilaçların kullanılması ile birlikte antiviral tedavi ihtiyacı artmaktadır. Türkiye HBV açısından orta endemik bölgede yer alması hastaların taranmasını önem arz etmektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda hepatit serolojisinin taranması ve takibi konusunda eksiklikler yaşanmaktadır (9, 12). Çalışmamızda, iç hastalıkları (romatoloji, medikal onkoloji ve gastroenteroloji) kliniğimizde biyolojik tedavi ve kemoterapötik tedaviler öncesi HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HCV tarama sonuçlarının bölümler arasında karşılaştırarak değerlendirilmesi ve virüs reaktivasyon durumunun araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Genel Özellikleri

Hepatit B virüsü (HBV) zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsü olup Hepadnaviridae ailesinin orthohepadna virüs cinsinde yer alan bir viral etkidir. HBV, parenteral olarak geçmekle birlikte en yaygın “serum hepatit” tipidir. Akut ve kronik karaciğer hastalığının en önemli patojenlerindedir (1). Hepatit B'nin inkübasyon süresi 1 ile 6 ay arasında değişmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonunun kliniği diğer viral hepatitlerin klinik bulgularına benzemektedir. Akut hepatit B sıklıkla anikterik ve asemptomatik bulgular görülür. Bununla birlikte sarılıkla seyreden ciddi enfeksiyonlar, akut karaciğer hasarı veya yetersizliği görülebilir. HBV ile karşılaşan immünkompetan erişkinlerin %5-10'unda virüsün kalıcılığı söz konusudur (5).

2.2. Hepatit B Virüs Serolojisi

HBsAg: HBV enfeksiyonuna akut maruziyetten 1 ila 10 hafta sonra serumda görülmektedir. Serumda akut hepatit klinik semptomların başlamasından veya serum alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesinden önce görülmektedir. HBsAg, tam iyilik hali görülen hastalarda genellikle dört-altı ay sonra tespit edilememektedir. Kronik enfeksiyon diyebilmek için altı aydan uzun süre HBsAg pozitifliğinin devam etmesi gerekmektedir. Akut hepatit B'li erişkin hastaların kronik enfeksiyona ilerlemesi yüzde 5'inden daha azında görülmektedir (13).

Anti-HBs: Akut hepatit geçiren hastaların %5-10 olguda pozitif olarak görülmeyebilir. Bağışıklanma göstergesidir. İyileşme döneminde serumda pozitif ve hayat boyu pozitif olarak kalmaktadır. Akut enfeksiyon geçiren hastalarda 6 ay boyunca serumda HBsAg pozitifliğinin görülmesi ve Anti-HBs düzeyinin pozitif olması kronik sürece girdiğini göstermektedir (14).

Anti-HBc IgG: Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ve hastalığı geçirip bağışıklık kazananlarda pozitif tespit edilir. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde kan donörlerinin %10-20'sinde, daha düşük prevalanslı ülkelerde ise %0,1-0,4'nde izole Anti-HBc pozitif olarak saptanmıştır. Pozitif durum ömür boyu devam eder. HBsAg

ile birlikte pozitif olması halinde kronik HBV enfeksiyonu düşünülür. Anti-HBs ile birlikte pozitif olması durumunda hastalığı geçirmeye bağlı kazanılmış bağışıklık olarak değerlendirilir (15).

HBeAg, Anti-HBe: HBeAg başlıca klinik yararlılığı, göreceli replikasyonu ve infektivitenin göstergesi olarak değerlendirilir. HBeAg ve Anti-HBe'nin serokonversiyonu, HBsAg ve Anti-HBs'den önce gelişmektedir (16).

HBV DNA: Viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile kantitatif (IU/ml) olarak tespit edilir. Akut enfeksiyonda HBsAg saptanmasından 10-20 gün önce kanda pozitif görülür. Akut dönemde semptomlar başladığında kaybolması beklenir (17).

2.3. Hepatit B Enfeksiyonunun Tanısı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısı çeşitli serolojik ve moleküler tanı yöntemleri ile konulur. Moleküler tanı yöntemleri, nükleik asit amplifikasyon ve hibridizasyon yöntemleri olarak iki başlık altında toplanabilir (18, 19).

2.3.1. Serolojik Tanı

HBV enfeksiyonu tanısını koymak için hastanın serumunda antijen ve antikorlar varlığı araştırılır. Tespit edilen antijen ve antikorlar enfeksiyonun evresinin belirlenmesi, kronik süreçte takibi ve klinisyenin antiviral tedaviye başlama seçimini belirler (20).

Virüse ait antijenleri ve bunlara karşı gelişen antikorları tespit etmek için çeşitli serolojik yöntemler kullanılır. Bunlar enzim immunoassay (EIA), elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA), kemilüminesans immunoassay (CLIA), radyoimmunoassay (RIA), mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) ve kemilüminesans mikropartikül immunoassay (CMIA) gibi yöntemlerdir. HBV serolojik belirteçlerinin saptanmasında en sık kullanılan teknik EIA yöntemidir.

HBV enfeksiyonunda kullanılan serolojik markerlar: HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG, Anti-HBs şeklindedir.

HBsAg; akut enfeksiyon durumunda semptomların başlamasından yaklaşık 3-5 hafta öncesinde kanda saptanabilir ve akut dönemde tepe düzeyine ulaşır. İyileşme

ile sonlanan hastalık tablosunda 4-6 ay içinde saptanamayacak düzeylere gelir (21). Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg düzeyinin serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif kalması hastalığın kronik sürece girebileceğini gösterir (22).

Anti-HBs; HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık geliştiğini gösterir. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesi durumunda veya başarılı bir aşılama sonrası pozitif tespit edilir (23).

HBeAg; akut enfeksiyonda HBsAg ile birlikte pozitifleşir. HBeAg düzeyinin pozitif olması kanda virüs yükünün fazla olduğunu gösterir. Aktif viral replikasyonun göstergesidir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı yüksektir (24).

Anti-HBe; HBeAg negatif olduktan 1-2 hafta sonra saptanmaktadır. Anti-HBe antikollarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye başladığını göstermektedir (25, 26).

Anti-HBc IgM; akut enfeksiyonda semptomatik dönem ile birlikte pozitif tespit edilir ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye geriler. Bazı durumlarda akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. Bu döneme pencere dönemi adı verilir. Bu dönemde Anti-HBc IgM pozitif görülmesi veya onunla birlikte Anti-HBc IgG antikor varlığının saptanması HBV enfeksiyonunun tek göstergesidir (27, 28).

Anti-HBc IgG; nötralizan bir antikor değildir. Kronik hepatit B vakalarında ve HBV enfeksiyonu olup iyileşen kişilerde ömür boyu pozitif görülür.

2.3.2. Moleküler Tanı

HBV enfeksiyonunda, replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın tespit edilmesi son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Bu amaçla kullanılan yöntemler, hibridizasyon ve nükleik asit amplifikasyon yöntemi olarak iki başlık altında sınıflandırılmıştır.

Hibridizasyon yöntemi: Hibridizasyon yöntemlerinde, DNA veya RNA'dan oluşturulmuş çeşitli enzimler, antijenler, kemiluminesan bileşikler ya da radyoizotoplarla işaretlenmiş ve aranan hedef nükleik aside özgüllükle bağlanan

dizilere sahip problemler kullanılmaktadır. HBV DNA'nın serumda gösterilmesi için kullanılan slot hibridizasyon yönteminde duyarlılık sınırı 10-500 pg/ml (1 pg/ml yaklaşık 105 kopya/mL'ye eşdeğerdir), likit faz hibridizasyon yönteminde ise yaklaşık 1.6-5 pg/ml aralığındadır (29, 30).

Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemleri (PCR): PCR (Polymerase Chain Reaction = Polimeraz zincir reaksiyonu) bilinen en eski amplifikasyon yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem in vitro olarak DNA'nın hedef bölgesinin çoğaltılması ve çoğaltılan bölgenin jel elektroforezinde yürütülerek saptanmasına dayanır. HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR yöntemidir. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA (10-50 kopya/mL) tespit edilme imkanı sağlamaktadır. Hibridizasyon tekniğinin duyarlılığının fazla olmaması nedeniyle, tanı koyma ve tedavi takibinde kullanımı sınırlı kalmıştır (31, 32).

2.4. Kronik Hepatit B Tedavisi

Kronik hepatit B hastalarında tedavinin etiyolojiye göre ve erken dönemde siroz gelişimi başlamadan yapılması önerilir. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen dekompanse sirozlu hastalarda tek tedavi alternatifi olarak karaciğer transplantasyonu önerilir (33-35).

Kronik hepatit B hastalarında antiviral tedaviye başlama endikasyonlarında Serum HBV DNA seviyesi, serum ALT seviyesi ve karaciğer hastalığının derecesi önem arz etmektedir (36). HBeAg pozitif veya negatif olan tüm kronik Hepatit B hastaları için tedavi endikasyonları şu şekildedir;

- HBV DNA > 20.000 IU/ml ve ALT > 2 x NÜS olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanması önerilir.
- HBeAg pozitif ve 30 yaş üzerinde olup kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV DNA seviyesi yüksek saptanırsa; ALT seviyesi normal olsa bile karaciğer biyopsisine gerek kalmadan tedavi başlanması önerilir.
- HBeAg pozitif veya negatif kronik HBV enfeksiyonu ve ailesinde hepatoselüler kanser öyküsü olan hastalar; tedavi endikasyon kriterlerini karşılamasalar bile tedavi edilmesi önerilir.

- Kompanse veya dekompanse sirozlu hastalarda ALT veya HBV DNA düzeyi dikkate alınmadan tedavi başlanması önerilir.
- HBV DNA>2.000 İÜ/ml, ALT> normal üst sınır ve/veya en az orta derece karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozis ile tanımlanan HBeAg pozitif veya negatif kronik hepatit B olan tüm hastaların tedavi edilmesi önerilir.
- Yüksek viremiye sahip gebe kadınlarda virüsün anneden çocuğa bulaşmasının önlenmesi için tedavi verilebilir.
- Kemoterapi veya immunoterapi gibi immünsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu önlemek için tedavi başlanabilir (10, 36-42).

2.5. Antiviral Ajanlar

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için kullanılan ilaçlar iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar immünomodülatör ilaçlar: Standart interferonlar (IFN), pegile-interferonlar (PegIFN) ve Viral polimeraz inhibitörleri: Nükleozid ve nükleotid analoglarıdır (43).

2.5.1. İnterferonlar

Hem antiviral hemde immünmodülatör etkileri vardır (44). Kompanse ve dekompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmaması önerilir. Yan etki spektrumu geniş olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır. Yorgunluk, kemik iliği supresyonu, depresyon ve otoimmün hastalıkların alevlenmesi gibi birçok yan etkisi vardır. KHB enfeksiyonlarında tercih edilecek interferon pegile interferon olup, pegile interferon alfa-2a 180 microG haftada bir cilt altına 48 hafta uygulaması önerilen tedavi doz ve süresidir. (44-46).

2.5.2. Nükleot(z)id Analoglar

Nükleozid ve nükleotid analogları HBV'nin replikasyonunu engelleyerek etki etmekle birlikte viral "reverse" transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapmaktadırlar. Polimeraz inhibitörü olarak etki gösterebilmeleri için fosforile edilerek aktive olmalıdır. Günümüzde nükleozid

analoğu olarak Lamivudin, Telbivudin ve Entekavir, nükleotid analoğu olarak da Adefovir, Tenofovir disoproksil fumarat ve Tenofovir alafenamid HBV tedavisinde kullanım onayı almış olan tedavi ajanlarıdır (47, 48).

Lamivudin (LAM): Viral revers transkriptazı inhibe ederek DNA uzamasını sonlandırmaktadır. Yüksek direnç oranı nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. En sık yan etkileri arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), nazofarenjit, baş ağrısı ve halsizlik ön plandadır (49). İlaç direnci ile birlikte aminotransferaz düzeylerinde yükselme sonrası görülen hepatik dekompensasyon en ciddi yan etkisidir (50).

Adefovir: Reverse transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincir sonlanmasına neden olmaktadır (51). Nefrotoksik olması nedeniyle renal doz ayarı gerekmektedir. Tedavide 10 mg/gün dozda kullanılır. Gebelik risk kategorisi C'dir (52).

Telbivudin: Hücre içinde fosforilasyon sonrası aktifleşmektedir. Timidin ile yarışarak HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılmaktadır. Potent viral inhibitör etkisine karşın yüksek direnç görülmesi ile ilaç kullanımı kısıtlı kalmıştır. En sık görülen yan etkileri ÜSYE, baş ağrısı ve halsizliktir (53). Renal protektif etkisi bulunmaktadır (54).

Entekavir: Gcl antiviral etki ve düşük direnç oranlarına sahiptir. LAM dirençli hastaların yaklaşık yarısında entekavir direnci mevcut olduğundan direncin görüldüğü hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. Renal doz ayarı gerektirir. Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analoğu tedavisi almamış hastalarda 0,5 mg/gün, LAM dirençli hastalarda 1 mg/gün olarak verilir (55). Gebelik risk kategorisi C'dir (56).

Tenofovir: Tanımlanmış ilaç rezistansı olmaması ve düşük yan etki profiline sahip olması nedeniyle öncelikli tercih edilen antiviraldir (57). Tenofovir, TDF(Tenofovir disoproksil fumarat) ve TAF (Tenofovir alafenamid) olarak 2 formda bulunur. TDF 300 mg/gün ve TAF 25 mg/gün dozunda kullanılır. TDF kullanan hastalarda yaş, böbrek yetmezliği ve osteoporoz için risk faktörü varsa, TAF'a geçilmesi önerilir. En sık görülen yan etkileri nazofarenjit, baş ağrısı, sırt ağrısı ve bulantıdır (58).

2.6. HBV Reaktivasyonu

HBV reaktivasyonu, geçirilmiş ya da latent HBV enfeksiyonu olan kişilerde klinik belirtilerin ortaya çıkması, serum HBV DNA seviyelerinde artış ve KCFT’de anormal yükseklik olmasıdır (59, 60). HBV reaktivasyonu için hepatitin klinik veya histolojik belirtilerinin oluşması veya HBV reaktivasyonunu gösteren hepatit laboratuvar bulgularının olması kabul edilen iki komponenttir (61, 62).

2.6.1. HBV Reaktivasyonun Tanısı

HBV reaktivasyonu tanımı yapılırken; başlangıç HBV DNA’sı negatif olan hastalarda HBV DNA düzeyinin pozitif hale gelmesi, başlangıçta HBV DNA pozitif olan hastalarda ise $>2 \log_{10}$ IU/mL HBV DNA da artış olmasıdır (bazı çalışmalarda bu durum bazal HBV DNA düzeyi baz alındığında ≥ 10 kat artış olarak tanımlanmaktadır). Ters serokonversiyon (HBsAg negatif / Anti-HBc pozitif iken HBsAg pozitifleşmesi) olması şeklinde tanımlanır (63, 64).

2.6.2. HBV Reaktivasyonu Risk Grubu Sınıflandırması

HBV reaktivasyonu risk seviyesi Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kılavuzlarına göre sınıflandırılmaktadır. AGA kılavuz önerilerine göre antrasiklin türevleri ve yüksek doz kortikosteroid kullanıldığında reaktivasyon riski %10’un üzerindedir. Sitokin, integrin, TNF- α ve tirozin kinaz inhibitörleri ve orta doz kortikosteroid kullanımı ile reaktivasyon riski hastanın HBV serolojisine göre %1-10 arasında, düşük doz veya intraartiküler kortikosteroid ve geleneksel immünosüpresif ilaçların (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat) kullanımında ise reaktivasyon riski %1’in altında olarak gruplandırılmıştır (65).

Tablo 1. HBV risk sınıflandırması

Risk grubu	HBVr ilaç risk tahminleri (HBsAg pozitif veya anti-HBc pozitif)	Tedavi için olası bozukluklar
Yüksek risk grubu (>%10)	Ritüksimab ve ofatumumab gibi B hücrelerini tüketen ajanlar <ul style="list-style-type: none">• HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %30-60 (A)• HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: >%10 (A) Doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin türevleri <ul style="list-style-type: none">• HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %15-30 (A) ≥4 hafta boyunca kortikosteroid tedavisi <ul style="list-style-type: none">• HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: >%10 (B) (orta/yüksek doz ^a)	Lenfoma/lösemi, romatoid artrit, idiyopatik trombositopenik purpura, kriyoglobulinemi Meme, yumurtalık, rahim ve akciğer kanserleri; lenfoma ve lösemiler; transarteriyel kemoembolizasyon İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün bozukluklar
Orta risk grubu (%1-10)	TNF- α inhibitörleri: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) Diğer sitokin inhibitörleri ve integrin inhibitörleri: abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) Tirozin kinaz inhibitörleri: imatinib, nilotinib HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C) ≥4 hafta boyunca kortikosteroid tedavisi HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (düşük doz ^a) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (orta/yüksek doz ^a) Antrasiklin türevleri: doksorubisin ve epirubisin HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C)	İnflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit Plak sedef hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı Kronik miyeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümörler İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün bozukluklar Meme, yumurtalık, rahim ve akciğer kanserleri; lenfoma ve lösemiler; transarteriyel kemoembolizasyon
Düşük risk grubu (<%1)	• Geleneksel immünosupresif ajanlar: azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: <%1 (A) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <<%1 (A) • Eklem içi kortikosteroidler HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: <<%1 (A) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <<%1 (A) • ≤1 hafta için kortikosteroid tedavisi HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: <%1 (B) HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <<%1 (A) • ≥4 hafta boyunca kortikosteroid tedavisi HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <%1 (B) (düşük doz ^a)	İnflamatuvar barsak hastalığı, sedef hastalığı, sarkoidoz, otoimmün karaciğer hastalığı, artrit Artrit Astım, kontakt dermatit İnflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, sarkoidoz, otoimmün bozukluklar

Kanıt düzeyi: A: Yüksek kanıt düzeyi, B: Orta kanıt düzeyi, C: Düşük kanıt düzeyi veya kanıt yok
a. Glukokortikoidler: prednizon (veya eşdeğeri): düşük doz, <10 mg; orta doz, 10-20 mg; yüksek doz, >20 mg

2.6.3. HBV Reaktivasyonun Önlenmesi ve Profilaksi

İmmünesüpresif tedavi başlanacak hastalara EASL(Avrupa Karaciğer Hastalığı Araştırmaları Derneği) ve APASL(Asya-Pasifik Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği) rehberlerinde HBV taraması yapılması önerilir. AGA(Amerikan Gastroenteroloji Derneği), AASLD(Amerikan Karaciğer Derneği) ve ASCO(Amerikan Onkoloji Derneği) rehberlerinde risk faktörü olan hastalar için immünesüpresif tedavi öncesi HBV açısından taranması yönünde öneriler mevcuttur (6).

HBsAg pozitif hasta grubu: HBsAg pozitif hastalarda HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalara göre reaktivasyon riski yüksek tespit edilmiştir (40). Rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda bazal HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalar, HBV DNA düzeyi düşük olan hastalara göre reaktivasyon riski daha yüksek bulunmuştur (6). HBsAg pozitif hastalarda immünesüpresif tedaviden önce veya tedavi ile eş zamanlı olarak profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilir (66). Profilaktik antiviral tedavi verilmesi reaktivasyona bağlı hepatitin oluşmasını ve reaktivasyon nedeniyle immünesüpresif tedavinin kesilmesini anlamlı düzeyde düşürmektedir (67).

HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hasta grubu: HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalar geçirilmiş veya iyileşmiş HBV enfeksiyonu olabileceği gibi okült hepatit de olabilir. Okült hepatitte HBV DNA pozitif saptanır (68).

HBsAg negatif hasta grubunda immünesüpresif tedavi planlanan hastalar için reaktivasyon açısından güçlü bir öneri bulunmamakla beraber iki farklı yaklaşım önerilir (69). Birinci yaklaşım HBV DNA takibi ve takiplerde pozitif saptanması halinde antiviral tedavi başlanması olan preemptif yaklaşımdır. Preemptif yaklaşım reaktivasyon açısından orta riskli kemoterapi planlanan HBsAg negatif hastalarda tedavi başlamanın maliyet ve etkinlik durumu netlik kazanmamıştır. Preemptif yaklaşımda hastaların HBV DNA ile takibinin gerekliliği klinik kullanımını zora sokmaktadır (6). İkinci yaklaşım ise özellikle yüksek riskli kemoterapi başlanan HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalarda profilaktik antiviral tedavi verilmesidir (70).

HBsAg Negatif, Anti-HBc negatif, Anti-HBs pozitif hasta grubu: HBsAg negatif, Anti-HBc negatif, Anti-HBs pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu çok nadir olmakla birlikte literatürde immüsupresif tedavi sonrası HBV reaktivasyonu olan vakalar bildirilmiştir (69). Kaçış mutasyonu nedeniyle HBsAg negatif saptanabilmekte ve bir kısmında core promoter veya precore mutasyonları sonucu Anti-HBc negatif görülmektedir (71, 72). İmmüsupresif tedavi planlanan hastalarda mutasyon açısından rutin tarama önerilmemektedir.

Antiviral Profilaksi

Antiviral profilaksi immüsupresif tedaviden 1-4 hafta önce başlanması, bu süre geçmiş ise tedavi ile eş zamanlı olarak başlanması önerilir (69). Kemoterapi veya immüsupresif tedavinin kesilmesinden sonra 6-12 ay daha antiviral tedaviye devam edilmesi önerilir (42). Profilaksi boyunca 3 ayda bir AST, ALT ve HBV DNA değerlerinin takibi önerilmektedir (1, 36, 69, 73).

2.7. Kemoterapi ve Biyolojik Tedavi ile Reaktivasyon

Sistemik Kemoterapi: Sistemik kemoterapi verilen hastalarda HBV reaktivasyonu daha sık görülmektedir. İmmüsupresyon derecesi ve tedavi edilen kanser tipi ile HBV reaktivasyonu ilişkilidir (74, 75). HBsAg pozitif olup kemoterapi ve immüsupresif tedavi planlanan hastalarda HBV DNA düzeyleri kontrol edilmelidir. Preemptif nükleoz(t)id analogları, HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak kemoterapi başlangıcından bir hafta önce uygulanmalı ve tedavi kesildikten sonra 12 ay daha verilmelidir (76).

Kemoterapi ve/veya immüsupresyon uygulanan hastalarda HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif olanlar 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir. Hastaların takibi kemoterapi ya da immüsupresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca devam edilmelidir. Hastaların takiplerinde ALT yükselmesi beklenmeden HBV reaktivasyonu doğrulandığında nükleoz(t)id analogu başlanmalıdır (4, 77-79).

HBV DNA >2000 IU/ml olan hastaların tedavisi kronik hepatit B'de düzelme görüldükten sonra kesilmelidir (80).

HBV DNA<2000 IU/ml olan hastaların antiviral tedavisi kemoterapi veya immünespresif tedavi kesildikten sonra 6-12 ay daha devam edilmesi önerilir (56, 76, 81).

Antrasiklinler: Klinik kullanımda olan doksorubisin, epirubisin, daunorubisin ve idarubisin gibi antrasiklin içeren kemoterapi tedavisi HBVr açısından risk oluşturmaktadır. HBsAg pozitif hastalarda antrasiklin kullanımı HBVr açısından yüksek riskli olarak kabul edilir. HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalarda ise orta riskli grupta kabul edilir (82).

TNF- α inhibitörleri: Psöriazis, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörleri tedavi şemasında yer almaktadır (82). TNF- α inhibitörü kullanılan hastalarda en çok reaktivasyon romatoid artrit tanılı hastalarda bildirilmektedir (63). TNF- α inhibitörleri HBsAg pozitif hastalar için orta riskli, HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif hastalar düşük riskli grupta yer almaktadır (63).

Sitokin ve İntegrin İnhibitörleri: Abatacept T hücre kostimülasyonu inhibe ederek etki etmektedir. Abatacept HBVr açısından orta risk kategoride yer almaktadır (>%1, <%10)(63).

Ustekinumab, interlokin 12 ve İL23 üzerinden direkt etkili insan monoklonal antikordur. Psöriazis tedavisinde kullanılan ustekinumab orta derece risk grubunda yer almaktadır (63).

Natalizumab ve Vedolizumab: α 4 integrini ve lenfositlerde bulunan adezyon moleküllerini inhibe ederek etki etmektedir. Natalizumab ve vedolizumab HBVr açısından orta risk grubunda yer almaktadır (83).

Rituksimab: B hücre süpresyonu ve antikor üretiminde belirgin baskılama yapan Anti CD-20 monoklonal antikordur. HBVr, rituksimab tedavisi ile eş zamanlı gelişebileceği gibi rituksimab tedavisi tamamlandıktan sonra 12. aya kadar reaktivasyon görülebilir. Rituksimab tedavisi alan hastalarda tedavi kesildikten sonra 12 ay daha antiviral profilaksinin devam edilmesi önerilmektedir (82). Rituksimab tedavisi HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli grupta yer almaktadır (63).

2.8. Hepatit C Özellikleri ve Reaktivasyon

HCV; kronik karaciğer hastalığı, hepatoselüler kanser (HCC) ve siroza neden olabilen RNA virüsüdür (84). HCV'nin 6 genotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6) vardır. Türkiye'de en sık görülen genotip 1b'dir (85).

İmmünespresif tedavi sonrasında HCV reaktivasyonu nadir gözlenmektedir. Kemoterapi verilen kronik HCV hastalarında, enfekte olmayan hastalara göre ilaca bağlı hepatotoksisite daha sık görülmektedir (86).

Kronik HCV takipli hastalarda HCV RNA düzeyleri stabil seyretmektedir. Bu nedenle HCV RNA düzeyinde 1 log 10 IU/MI'dan daha fazla artış HCV reaktivasyonunu düşündürmektedir (87). Karaciğer malignitesi olmayan, yakın zamanda kan nakli öyküsü olmayan, hepatotoksik ilaç almayan ve HCV dışında başka sistemik hastalık öyküsü olmayan hastalarda ALT düzeyinde en az 3 kat artış alevlenme olarak değerlendirilebilir (87). Karaciğer enzim yüksekliğine HCV RNA'nın yeniden ortaya çıkması ya da mevcut HCV RNA düzeyinin ani artışı eklenebilir (88).

3. MATERYAL ve METOD

Ocak 2019 - ocak 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi medikal onkoloji, romatoloji ve gastroenteroloji bölümüne başvuran sitotoksik kemoterapi ve biyolojik tedavi verilen 18 yaş ve üzeri hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Romatoloji, gastroenteroloji ve medikal onkoloji bölümüne başvurup tedavi almış hasta sayısı 1147 kişi hasta grubunu oluşturmuştur. Tedavi öncesi veya tedavi sonrasında ait klinik veya laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar, Hamileler, imza yetkisi olmayan engelliler, bilinci kapalı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü sitotoksik kemoterapi ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalar
2. SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji, Gastroenteroloji ve Medikal onkoloji bölümünde takip ediliyor olmak
3. Tedavi öncesi ve sonrasında ait sosyo-demografik verilerine, klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşılan hastalar

Dahil Olmama Kriterleri:

1. Dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar
2. En az 1 döngü kemoterapiyi tamamlamayanlar
3. Hastaya başlanan biyolojik tedaviyi planlanan dozda ve sürede almayan hastalar
4. İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) pozitif belirteçleri olan hastalar
5. Kronik karaciğer hasarı yapan hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve ciddi kardiyopulmoner hastalık, hepatoselüler karsinomu gibi sekonder karaciğer hastalığı bulunan hastalar,
6. Biyolojik tedavi veya kemoterapi sırasında primer hastalığa bağlı hayatını kaybederek tedavisi sonlandırılan hastalar
7. Tedavi sırasında veya tedavi sonrası 6 ay süre içerisinde covid yoğun bakım serviste takibi yapılan hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri planlanan kemoterapi veya biyolojik tedaviden önce hepatit seroloji tarama durumlarına bakıldı. Hepatit taraması için HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV verileri kullanıldı. Romatoloji, gastroenteroloji ve medikal onkoloji bölümlerinde tarama sıklığı karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastalara planlanan kemoterapi ve biyolojik tedavi öncesi profilaktik antiviral tedavi başlama durumu ve verilen ajanlar değerlendirilmeye alındı. Antiviral tedavi olarak adefovir, entekavir, lamuvidin ve tenofovir alındı. HBsAg testi pozitif - negatif ve Anti-HBc testi pozitif - negatif olması durumuna göre antiviral tedavi verilme sıklığı değerlendirildi.

Medikal onkoloji bölümünde çalışmaya alınan sitotoksik kemoterapi verilen hastaların demografik özellikleri, tanı, hepatit seroloji taraması, başlanan profilaktik antiviral tedavi verileri kayıt edildi. AGA(Amerikan Gastroenteroloji Derneği), kılavuzuna göre verilen sitotoksik kemoterapiler değerlendirildi. Gruplandırma kılavuzuna uygun olarak yüksek, orta, düşük olarak gruplandırıldı. Risk gruplarına göre ayrılan hastaların reaktivasyon sıklıkları değerlendirildi ve başlanan profilaktik antiviral tedaviler gruplandırıldı. Risk gruplarına göre ayrılan hastaların verilen kemoterapi sonrası AST ve ALT düzeyi değerlendirilmesi yapıldı. Antiviral tedavi başlanan ve başlanmayan hastaların AST ve ALT düzeylerinde anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Romatoloji bölümünde çalışmaya alınan biyolojik tedavi verilen hastaların demografik özellikleri, tanı, hepatit seroloji taraması, başlanan profilaktik antiviral tedavi verileri kayıt edildi. Hastalara verilen biyolojik tedaviler ayrıntılandırılıp incelendi. Biyolojik tedavi olarak Sitokin ve İntegrin İnhibitörü; abatacept, TNF- α inhibitörleri; adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, sertolizumab, Anti CD-20 monoklonal antikoru; rituksimab, interlökin 17 reseptör inhibitörü; sekukinumab, interlökin 6 reseptör inhibitörü; tocilizumab, , interlökin 12 ve interlökin 23 üzerinden direkt etkili insan monoklonal antikoru ustekinumab dahil edildi. Hastalar tanı olarak romatoid artrit, spondiloartropatiler, Behçet hastalığı, bağ doku hastalığı, vaskülitler olarak gruplandırıldı. Hastaların tanıya ve verilen biyolojik tedaviye göre reaktivasyon durumları değerlendirildi. Hepatit seroloji verileri ile reaktivasyon durumları karşılaştırıldı. Reaktivasyon olan hastalara başlanan biyolojik

tedavilerin risk sınıflandırılmasına göre değerlendirilmesi yapıldı. Biyolojik tedavi sonrası hastaların AST ve ALT verileri kayıt edildi.

Gastroenteroloji bölümünde çalışmaya alınan biyolojik tedavi verilen hastaların demografik özellikleri, tanı, hepatit seroloji taraması, başlanan profilaktik antiviral tedavi verileri kayıt edildi. Hastalara verilen biyolojik tedaviler gruplandırıldı. Biyolojik tedavi olarak adalimumab, infliximab ve vedolizumab değerlendirmeye alındı. Hastalar ülseratif kolit ve crohn hastalığı olarak hastalık gruplandırılması yapıldı. Hastaların tanıya ve verilen biyolojik tedaviye göre reaktivasyon durumları değerlendirildi. Hepatit seroloji verileri ile reaktivasyon durumları karşılaştırıldı. Hastalara başlanan biyolojik tedavi sonrası AST ve ALT düzeylerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda HBV reaktivasyonu başlangıç HBV DNA'sı negatif olan hastalarda HBV DNA düzeyinin pozitif hale gelmesi, başlangıçta HBV DNA pozitif olan hastalarda ise $>2 \log_{10}$ IU/mL HBV DNA da artış olması olarak tanımlandı (bazı çalışmalarda bu durum bazal HBV DNA düzeyi baz alındığında ≥ 10 kat artış olarak tanımlanmaktadır). Ters serokonversiyon (HBsAg negatif / anti-HBc pozitif iken HBsAg pozitifleşmesi) olması şeklinde tanımlanmış olup reaktivasyon gelişen hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri kaydedildi (63, 64).

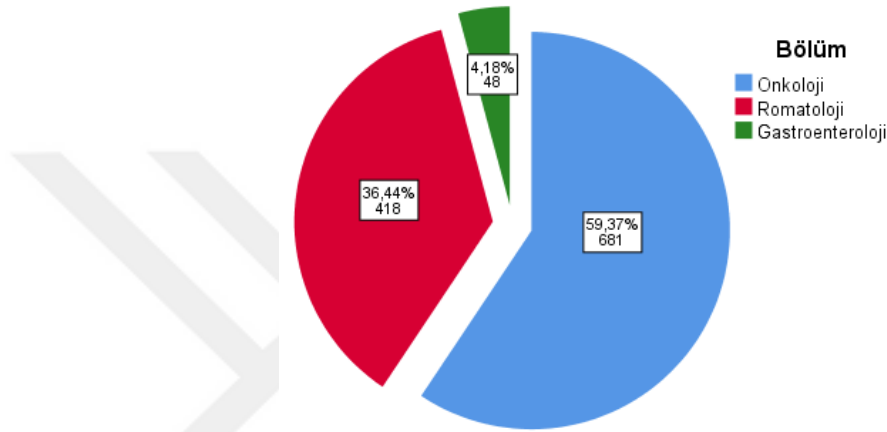
Çalışmamız retrospektif olarak geriye dönük verileri tarama yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV ve HBV DNA tetkikleri SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında hepatit ve moleküler seroloji laboratuvarında yapıldı. HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV tetkikleri ELISA yöntemiyle Roche Diagnostic cobas E411 otomatik immunoassay unıassay kimya analiz cihazı ile çalışıldı. HBV DNA, COBAS (Roche Molecular Diagnostics) cihazlarıyla PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Biyokimyasal incelemeler; ALT (IU/L) ve AST (IU/L) SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler olan AST ve ALT AU 5800 serisi AU model biyokimya analizör cihazında çalışıldı. AST ve ALT değeri; 0-35 IU/L normal değer olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerin de ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare test analizi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk's normallik testi ile varyans homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. Üç düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım görülmeyen durumlarda Kruskal Wallis-H testi ile yapıldı. İlişi bulunması halinde Post-Hoc testleri kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Romatoloji, gastroenteroloji ve medikal onkoloji kliniğinde takipli 1147 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları $53,66 \pm 14,50$ yılıdır. Erkek hastaların yaş ortalaması 54,01, kadın hastaların yaş ortalaması 53,3 yılıdır. En küçük hasta 18, en büyük hasta 90 yaşındaydı. Çalışmaya katılan hastaların 556'sı (%48,5) erkek, 591'i (%51,5) kadındı.



Şekil 1. Bölümlere göre hasta dağılımı

Hastaların, 681'i (%59,4) onkoloji, 418'i (%36,4) romatoloji ve 48'i (%4,2) gastroenteroloji bölümünde takipliydi. (Şekil 1.)

Hastalara ait demografik bilgiler, bölümlere göre incelendi (Tablo 2).

Tablo 2. Bölümlere göre hastaların demografik bilgileri

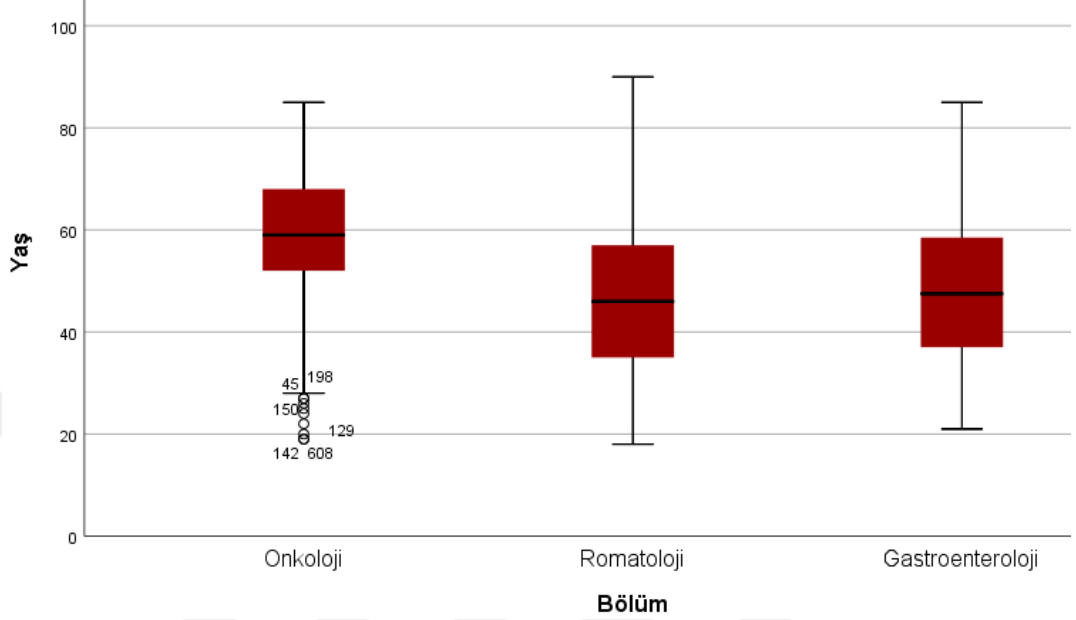
	Onkoloji	Romatoloji	Gastroenteroloji	<i>p</i>
Yaş (Ort. \pm SS)	58,72 \pm 11,90	46,15 \pm 14,76	47,31 \pm 15,08	<0,001*
Cinsiyet (n, %)				<0,001*
Kadın	311 (45,7)	256 (61,2)	24 (50,0)	
Erkek	370 (54,3)	162 (38,8)	24 (50,0)	

*: $p < 0,05$

Kruskal Wallis-H testi, Ki kare testi

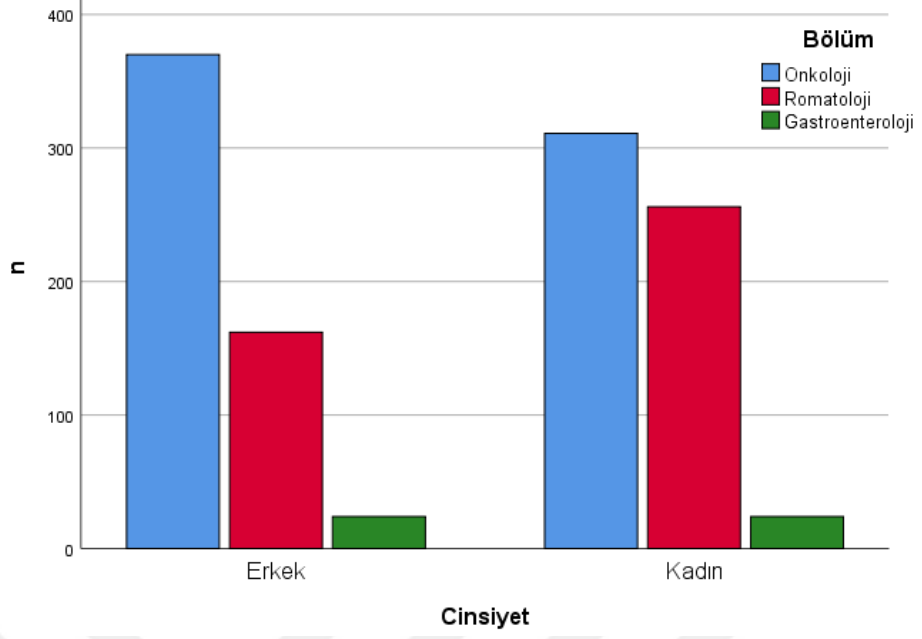
Onkoloji bölümündeki hastaların ortalama yaşı $58,72 \pm 11,90$ yıl, romatoloji bölümündekilerin $46,15 \pm 14,76$ yıl, gastroenteroloji bölümündekilerin ise $47,31 \pm 15,08$ yıl olarak elde edildi. Ortalama yaş ile bölümler arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu farklılığın sebebi; onkolojideki hastaların yaş ortalamasının, romatolojidekilere ve gastroenterolojidekilere göre daha fazla olması nedeniyledir (Şekil 2.).



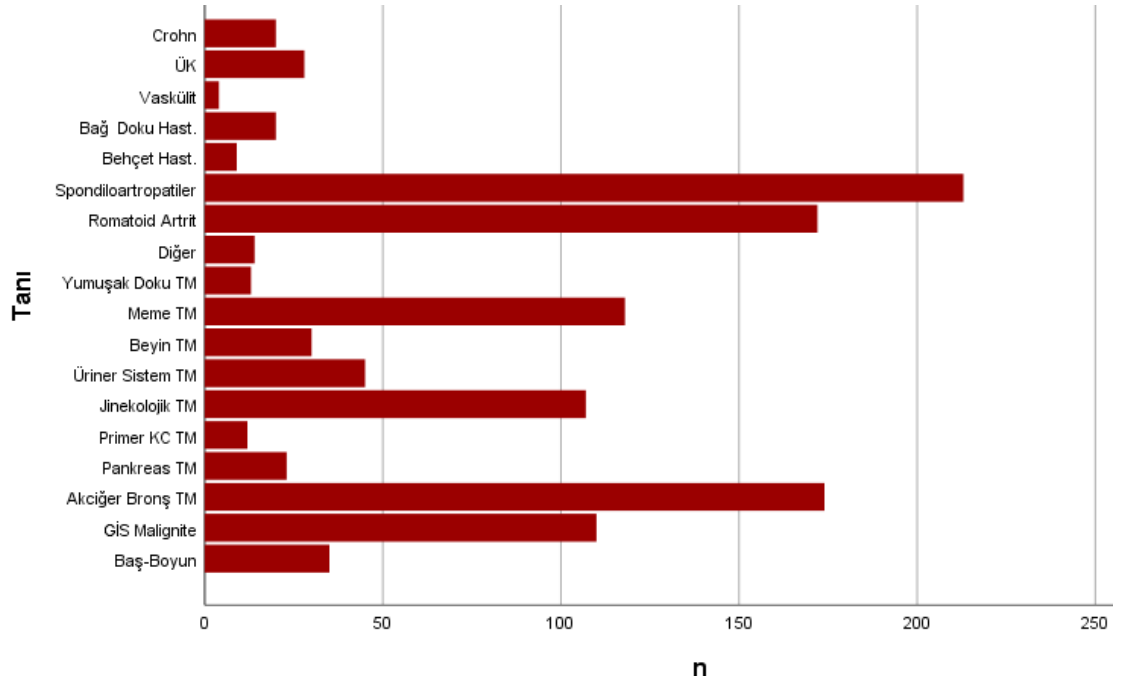
Şekil 2. Hastaların yaşlarının bölümlere göre dağılımı

Onkoloji bölümündeki hastaların %54,3'ü erkek, romatoloji bölümündekilerin %38,8'si erkek iken, gastroenteroloji bölümündekilerin %50'si erkekti. Cinsiyet ile bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 3.).



Şekil 3. Hastaların cinsiyetlerinin, bölümlere göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların tanıları incelendiğinde; romatoloji bölümünde en sık Spondiloartropatiler(%18,6), Romatoid artrit(%15) tanısı ile takipli olduğu, onkoloji bölümünde en sık akciğer bronş TM (%15,2), meme TM (%10,3) tanısı ile takipli olduğu görüldü (Şekil 4.).



Şekil 4. Hastalara ait tanı bilgileri

Tablo 3. Hastaların tanı sınıflandırmasına göre yaş ortalaması

Tanı	Yaş		
	n	Ort. ± SS	p
Baş-Boyun	35	53,46 ± 11,19	<0,001*
GİS Malignite	110	59,60 ± 11,46	
Akciğer Bronş TM	174	62,18 ± 9,68	
Pankreas TM	23	63,74 ± 9,08	
Primer KC TM	12	52,58 ± 13,38	
Jinekolojik TM	107	57,80 ± 11,54	
Üriner Sistem TM	45	56,96 ± 16,70	
Beyin TM	30	54,93 ± 13,27	
Meme TM	118	55,92 ± 11,28	
Yumuşak Doku TM	13	64,62 ± 9,37	
Diğer	14	58,00 ± 17,57	
Romatoid Artrit	172	49,55 ± 16,28	
Spondiloartropatiler	213	44,07 ± 13,20	
Behçet Hast.	9	36,56 ± 11,18	
Bağ Doku Hast.	20	42,90 ± 13,35	
Vaskülit	4	48,25 ± 8,10	
ÜK	28	46,07 ± 12,75	
Crohn	20	49,05 ± 18,06	

*: p<0,05

Kruskal Wallis-H testi

En yüksek yaş ortalamasına sahip tanı grupları sırasıyla yumuşak doku TM, pankreas TM, akciğer bronş TM olarak görüldü. Tanı grupları ile ortalama yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (p<0,001). Bu sebebi; baş-boyun ve akciğer, bronş TM, baş boyun ve pankreas TM arasındaki ortalama yaşın daha büyük olmasındandı. Spondiloartropatiler, romatoid artrit, behçet hastalığı, bağ doku hastalığı ve ÜK hastalarında ise ortalama yaş daha küçük olarak saptandı (Tablo 3.).

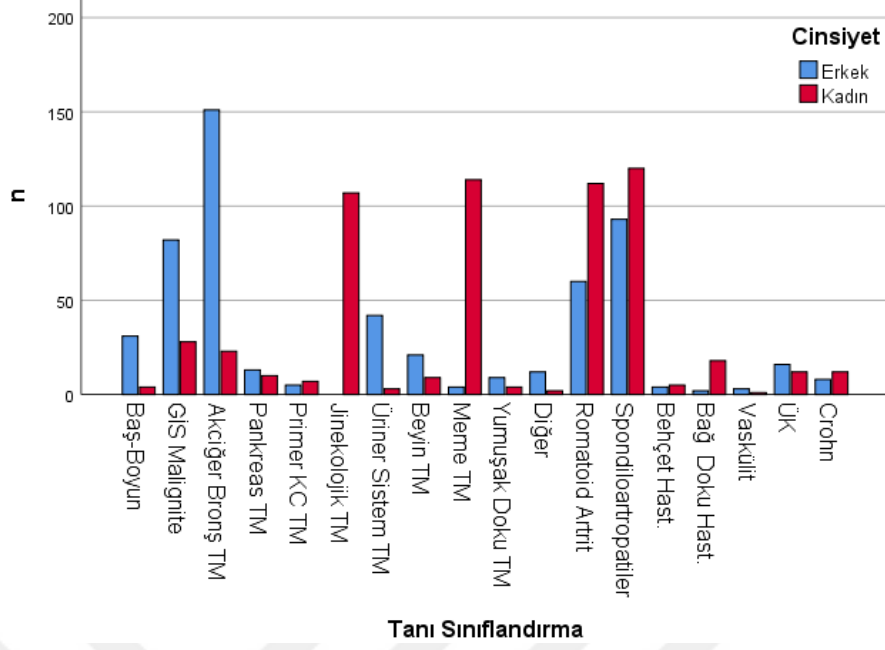
Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımına göre tanı sınıflandırması

Tanı	Erkek	Kadın	<i>p</i> <0,001*
	n (%)		
Baş-Boyun	31 (5,6)	4 (0,7)	
GİS Malignite	80 (14,7)	28 (4,7)	
Akciğer Bronş TM	151 (27,2)	23 (3,9)	
Pankreas TM	13 (2,3)	10 (1,7)	
Primer KC TM	5 (0,9)	7 (1,2)	
Jinekolojik TM	0 (0,0)	107 (18,1)	
Üriner Sistem TM	42 (7,6)	3 (0,5)	
Beyin TM	21 (3,8)	9 (1,5)	
Meme TM	4 (0,7)	114 (19,3)	
Yumuşak Doku TM	9 (1,6)	4 (0,7)	
Diğer	12 (2,2)	2 (0,3)	
Romatoid Artrit	60 (10,8)	112 (19,0)	
Spondiloartropatiler	93 (16,7)	120 (20,3)	
Behçet Hast.	4 (0,7)	5 (0,8)	
Bağ Doku Hast.	2 (0,4)	18 (3,0)	
Vaskülit	3 (0,5)	1 (0,2)	
ÜK	16 (2,9)	12 (2,0)	
Crohn	8 (1,4)	12 (2,0)	

*: p<0,05

Ki kare Testi

Erkek hastalarda en sık görülen onkolojik malignite %27,2 ile akciğer bronş TM ve %14,7 ile GİS malignite görüldü. Erkek hastalarda romatoloji bölümünde en sık %16,7 ile Spondiloartropatiler görüldü. Kadın hastalarda en sık görülen onkolojik malignite %19,3 ile meme TM, %18,1 ile jinekolojik TM görüldü. Kadın hastalarda romatoloji bölümünde en sık %23 ile spondiloartropatiler, %19 ile romatoid artrit tanısı olduğu görüldü. Tanı grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu elde edildi (p<0,001)(Şekil 5.)(Tablo 4.).



Şekil 5. Cinsiyete göre tanı sınıflandırmasının dağılımı

Tablo 5. Romatoloji hastalarına ait tanı türleri

Tanı	n (%)
Spondiloartropatiler	213 (51,0)
Romatoid Artrit	172 (41,1)
Bağ Doku Hast.	20 (4,8)
Behçet Hast.	9 (2,2)
Vaskülit	4 (1,0)

Romatoloji hastalarının %41,1'ine romatoid artrit, %51'ine Spondiloartropatiler, %2,2'sine Behçet hastalığı, %4,8'ine bağ doku hastalığı, %1'ine ise vaskülit tanısı konuldu (Tablo 5.).

Tablo 6. Gastroenteroloji hastalarına ait tanı türleri

Tanı	n (%)
Crohn	20 (41,7)
ÜK	28 (58,3)

Gastroenteroloji hastaların %41,7'sine Crohn tanısı, %58,3'üne ise ÜK tanısı konuldu (Tablo 6.).

Tablo 7. Hepatit serolojisinin, bölümlere göre dağılımı

		Onkoloji	Romatoloji	Gastroenteroloji	<i>p</i>
		n (%)			
HBsAg	Negatif	642 (94,3)	363 (86,8)	43 (89,6)	<0,001*
	Pozitif	16 (2,3)	12 (2,9)	3 (6,3)	
	Test yok	23 (3,4)	43 (10,3)	2 (4,2)	
Anti HBs	Negatif	450 (66,1)	239 (57,2)	31 (64,6)	<0,001*
	Pozitif	206 (30,2)	119 (28,5)	15 (31,3)	
	Test yok	25 (3,7)	60 (14,4)	2 (4,2)	
Anti HBc	Negatif	366 (53,7)	132 (31,6)	18 (37,5)	<0,001*
	Pozitif	165 (24,2)	39 (9,3)	3 (6,3)	
	Test yok	150 (22,0)	247 (59,1)	27 (56,3)	
Anti HCV	Negatif	657 (96,5)	369 (88,3)	46 (95,8)	<0,001*
	Pozitif	2 (0,3)	4 (1,0)	0 (0,0)	
	Test yok	22 (3,2)	45 (10,8)	2 (4,2)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Onkoloji hastalarının %3,4'ünün HBsAg testi, %3,7'sinin Anti-HBs testi, %22'sinin Anti-HBc testi tedavi öncesinde görülmemiştir, %3,2'sine Anti-HCV yönelik tarama yapılmamıştır. Romatoloji hastalarının %10,3'unun HBsAg testi, %14,4'nün Anti-HBs testi, %59,1'inin Anti-HBc testi tedavi öncesinde görülmemiştir, %10,8'ine Anti-HCV yönelik tarama yapılmamıştır. Gastroenteroloji hastalarının ise %4,2'ünün HBsAg testi, %4,2'sinin Anti-HBs testi, %56,3'ünün Anti-HBc testi tedavi öncesinde görülmemiştir, %2'sinin Anti-HCV yönelik tedavi öncesinde tarama yapılmamıştır. Bölümler ile HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV test grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,001)(Tablo 7.).

Hastaların 1048'inde (%91,4) HBsAg negatif, 31'inde (%2,7) pozitif saptandı. Hastaların 720'sinde (%62,8) Anti HBs negatif, 340'unda (%29,6) pozitif saptandı. Hastaların 516'sında (%45,0) anti HBc negatif, 207'sinde (%18,0) pozitif saptandı. Hastaların 1072'sinde (%93,5) Anti HCV negatif, 6'sında pozitif ve 39'unda (%3,4) HBV DNA negatif, 15'inde (%1,3) pozitif olarak izlendi.

Tablo 8. Onkoloji hastalarının HBsAg ile HBV DNA ilişkisi

		HBsAg (n, %)			<i>p</i>
		Negatif	Pozitif	Test yok	
HBV DNA	Negatif	12 (1,9)	6 (37,5)	0 (0,0)	<0,001*
	Pozitif	0 (0,0)	9 (56,3)	0 (0,0)	
	Test yok	630 (98,1)	1 (6,3)	23 (100,0)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Onkoloji hastalarında HBsAg testi pozitif olan hastaların %37,5'inde HBV DNA negatif, %56,3'ünde HBV DNA pozitif saptandı. HBsAg pozitif olan 15 hastadan 1 hastaya takibinde HBV DNA tetkiki görülmediği saptandı. Onkoloji hastalarında 23 hastadan hem HBsAg hemde HBV DNA testi istenmediği saptandı (Tablo 8.). Onkoloji hastalarında HBsAg ile HBV DNA testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0,001).

Tablo 9. Romatoloji hastalarında, HBsAg testi ile HBV DNA testi karşılaştırılması

		HBsAg (n, %)			<i>p</i>
		Negatif	Pozitif	Test yok	
HBV DNA	Negatif	8 (2,2)	6 (50,0)	0 (0,0)	<0,001*
	Pozitif	0 (0,0)	6 (50,0)	0 (0,0)	
	Test yok	355 (97,8)	0 (0,0)	43 (100,0)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Romatoloji hastalarında, HBsAg testi pozitif gelen hastaların %50'sinin HBV DNA testi sonucuda pozitif saptandı. HBsAg testi negatif gelen hastaların %97,8'inde HBV DNA testinin bakılmadığı tespit edildi. HBsAg pozitif olan romatoloji hastalarının tamamına takiplerinde HBV DNA test takibi yapıldığı saptandı. Romatoloji hastalarında 43 hastadan hem HBsAg hemde HBV DNA testi istenmediği saptandı (Tablo 9.). Romatoloji hastalarında, HBsAg testi ile HBV DNA testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Tablo 10. Romatoloji hastalarına uygulanan tedavi türleri

Tedavi	n (%)
Abatacept	1 (0,2)
Adalimumab	19 (4,1)
Etanercept	151 (36,1)
Golimumab	3 (0,7)
İnfliximab	77 (18,4)
Rituksimab	117 (28,0)
Sekukinumab	32 (7,7)
Sertolizumab	13 (3,1)
Tocilizumab	4 (1,0)
Ustekinumab	1 (0,2)

Romatoloji hastalarının %36,1'ine Etanercept, %28'ine Rituksimab, %18,4'üne İnfliximab, %7,7'sine sekukinumab tedavisi uygulandı (Tablo 10.).

Gastroenteroloji bölümündeki 48 hastaya ait değişkenler incelendiğinde (Tablo 6,7) hastaların yaş ortalaması 47,31±15,08 yıl, en küçük hasta 21, en büyük hasta ise 85 yaşındaydı. Antiviral tedavisi başlayanların hiçbirinde reaktivasyon görülmedi (Tablo 23).

Tablo 11. Gastroenteroloji hastalarına ait tedavi türleri

Tedavi	n (%)
Adalimumab	20 (41,7)
İnfliximab	17 (35,4)
Vedolizumab	11 (22,9)

Gastroenteroloji hastaların %41,7'sine Adalimumab, %35,4'üne İnfliximab, %22,9'una Vedolizumab tedavisi uygulandı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların AST ve ALT değişkenleri aşağıda sunuldu (Tablo 12-14). Çalışmaya katılan tüm hastaların medyan AST değeri 41 U/L, medyan ALT değeri ise 41 U/L idi.

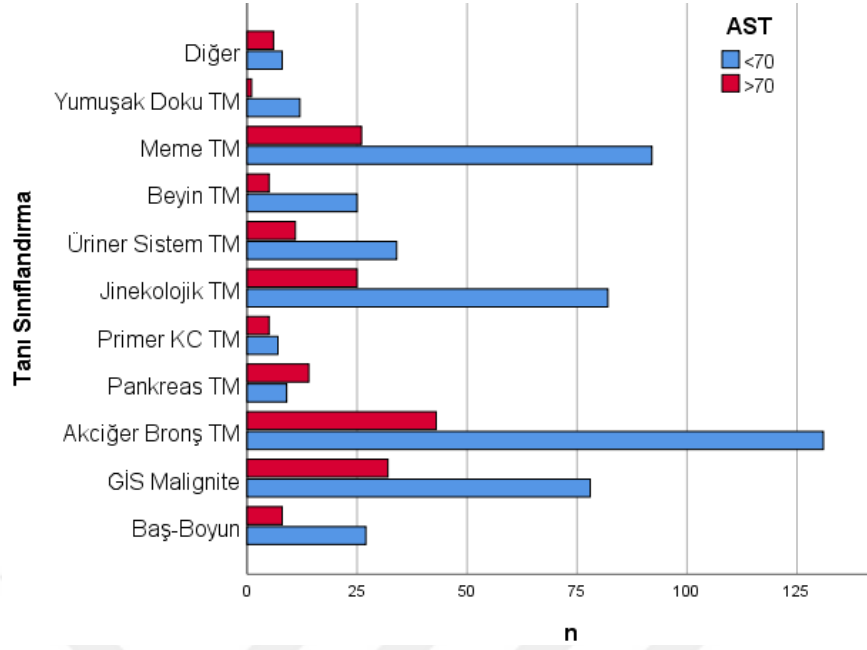
Tablo 12. Onkoloji hastalarının ALT, AST, tanı ilişkisi

Tanı	ALT<2xNÜS		ALT>2xNÜS		AST<2xNÜS		AST>2xNÜS	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Baş-Boyun	23(4,7)	12(6,3)	0,267	27(5,3)	8(4,5)	0,014*		
GİS Malignite	82(16,7)	28(14,8)		78(15,4)	32(18,2)			
Akciğer Bronş TM	126(25,6)	48(25,4)		131(25,9)	43(24,4)			
Pankreas TM	13(2,6)	10(5,3)		9(1,8)	14(8,0)			
Primer KC TM	8(1,6)	4(2,1)		7(1,4)	5(2,8)			
Jinekolojik TM	83(16,9)	24(12,7)		82(16,2)	25(14,2)			
Üriner Sistem TM	33(6,7)	12(6,3)		34(6,7)	11(6,3)			
Beyin TM	18(3,7)	12(6,3)		25(5,0)	5(2,8)			
Meme TM	86(17,5)	32(16,9)		92(18,2)	26(14,8)			
Yumuşak Doku TM	12(2,4)	1(0,5)		12(2,4)	1(0,6)			
Diğer	8(1,6)	6(3,2)		8(1,6)	6(3,4)			

*: p<0,05

Ki kare testi

Onkoloji hastalarında, ALT değeri 2xNÜS'in üzerinde olan hastaların %14,8'ine GİS Malignite, %25,4'üne Akciğer Bronş TM, %16,9'una meme TM tanılı olduğu saptandı. Onkoloji hastalarında, tanı sınıflandırması ile ALT'nin 2xNÜS değerinin altında veya üstünde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0,267). AST değeri 2xNÜS değerinin üstünde olan hastaların %18,2'sine GİS Malignite, %24,4'üne Akciğer Bronş TM, %14,8'ine Meme TM, %14,2'sine jinekolojik TM tanılı olduğu saptandı. Onkoloji hastalarında tanı sınıflandırması ile AST'nin 2xNÜS değerinin altında veya üstünde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi(p=0,014)(Tablo 12.).



Şekil 6. Onkoloji hastalarının AST kategorilerine göre tanı sınıflandırması

Tablo 13. Romatoloji hastalarının ALT, AST değerleri ile tanı ilişkisi

Tanı	ALT		AST	
	Min.-Maks.	Medyan	Min.-Maks.	Medyan
Romatoid Artrit	4-414	23,5	12-331	28,0
Spondiloartropatiler	8-730	25,0	12-174	25,0
Behçet Hast.	8-58	21,0	13-54	23,0
Bağ Doku Hast.	7-379	22,5	14-181	24,5
Vaskülit	12-253	48,0	16-186	27,0
<i>p</i>	0,795		0,427	

Bağımsız örneklem medyan testi

Romatoloji hastalarından vaskülit tanısı alan 4 hastanın medyan ALT değeri 48,0 U/L, medyan AST değeri ise 27,0 U/L idi. Behçet hastalarının ise medyan ALT değeri 21,0 U/L, medyan AST değeri ise 23,0 U/L olarak bulundu (Tablo 13). Romatoloji hastalarında, ALT ve AST medyan değerlerinin, tanı sınıflandırması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0,795$, $p=0,427$).

Tablo 14. Gastroenteroloji hastalarının, tedavi türleri ile ortalama AST, ALT kıyaslanması

	Adalimumab	İnfliximab	Vedolizumab	
	Medyan			P
AST	26,5	23,0	25,0	<i>0,840</i>
ALT	19,5	20,0	20,0	<i>0,865</i>

Kruskal Wallis-H testi

Gastroenteroloji hastalarında adalimumab tedavisi alan hastaların AST medyan değeri 26,5 U/L, ortalama ALT değeri 19,5 U/L; İnfliximab tedavisi alanların AST medyan değeri 23,0 U/L, ALT medyan değeri 20,0 U/L; Vedolizumab tedavisi alanların AST medyan değeri 25,0 U/L, ALT medyan değeri 20,0 U/L olarak bulundu (Tablo 14). Gastroenteroloji hastalarının, tedavi çeşidi ile AST, ALT medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 14.)

Hastaların 58'i (%5,1) Entekavir, 26'sı (%2,3) Tenofovir, 3'ü (%0,3) Lamuvidin tedavisi almışken, 1060 (%92,4) hastanın antiviral tedavi almadığı saptandı (Tablo 15.).

Tablo 15. Bölümlere göre hastaların antiviral tedavi durumları

	Onkoloji	Romatoloji	Gastroenteroloji		
	n (%)			P	
	60 (8,8)	23(5,5)	4(8,4)		
Antiviral Tedavi	Entekavir	42 (6,2)	15 (3,6)	1 (2,1)	<i>0,072</i>
	Tenofovir	17 (2,5)	7 (1,7)	2 (4,2)	
	Lamuvidin	1 (0,1)	1 (0,2)	1 (2,1)	
	Yok	621 (91,2)	395 (94,5)	44 (91,7)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Onkoloji hastalarının %8,8'i, romatoloji hastalarının %5,5'i, gastroenteroloji hastalarının ise %8,3'ü antiviral tedavi aldı (Tablo 15.). Antiviral tedavi ile bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0,072).

Tablo 16. Romatoloji hastalarının antiviral tedavi çeşitleri ile HBsAg, Anti-HBc ilişkisi

		Antiviral Tedavi (n, %)				
		Entekavir	Tenofovir	Lamuvudin	Tedavi yok	p
HBsAg		15(100)	7(100)	1		
	Negatif	13 (86,7)	1 (14,3)	0	349 (88,4)	<0,001*
	Pozitif	2 (13,3)	6 (85,7)	1	3 (0,8)	
	Test yok	0 (0,0)	0 (0,0)	0	43 (10,9)	
Anti-HBc		15(100)	7(100)	1		
	Negatif	0 (0,0)	0 (0,0)	0	132 (33,4)	<0,001*
	Pozitif	13 (86,7)	6 (85,7)	0	20 (5,1)	
	Test yok	2 (13,3)	1 (14,3)	1	243 (61,5)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Romatoloji hastalarında, entekavir antiviral tedavisi alanların %13,3'ünün HBsAg testi pozitif, %86,7'sinin Anti-HBc testi pozitif. Tenofovir antiviral tedavisi alanların %85,7'sinin HBsAg testi pozitif, %85,7'sinin Anti-HBc testi pozitif. Lamuvudin antiviral tedavisi alan 1 hastanın HBsAg testi pozitif. Antiviral tedavisi almayan hastaların ise 3 tanesinin HBsAg testi pozitif, 20 tanesinin Anti-HBc testi pozitif (Tablo 16). Romatoloji hastalarında, antiviral tedavi çeşitleri ile HBsAg, Anti-HBc testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 17. Romatoloji hastalarından, rituksimab tedavisi alanlarda antiviral tedavi ile Anti-HBc ilişkisi

		Antiviral Tedavi (n, %)		
		Entekavir	Tedavi Yok	p
Anti HBc	Negatif	0 (0,0)	51 (47,2)	<0,001*
	Pozitif	9 (100,0)	6 (5,6)	
	Test yok	0 (0,0)	51 (47,2)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Romatoloji bölümünde yüksek risk grubundan bir ilaç olan rituksimab tedavisi alan hastaların tamamının entekavir antiviral tedavisi başlandığı saptandı. Antiviral tedavi alan hastaların tamamının Anti-HBc testi pozitif geldi. Antiviral tedavi almayan 6 hastanın Anti-HBc testi pozitif olduğu tespit edildi. Antiviral tedavi almayan 51 hastada Anti-HBc testi olmadığı saptandı (Tablo 17.). Romatoloji hastalarında, rituksimab tedavisi alanlarda antiviral tedavi ile anti-HBc testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu elde edildi ($p<0,001$).

Tablo 18. Romatoloji hastalarında, rituksimab dışı biyolojik tedavi alanlarda antiviral tedavi ile ALT, AST ilişkisi

	Entekavir (n=5)	Tenofovir (n=6)	Lamuvudin (n=1)	Tedavi Yok (n=251)	
	Medyan				<i>p</i>
ALT	43,0	27,0	15,0	25,0	<i>0,382</i>
AST	44,0	26,0	17,0	26,0	<i>0,104</i>

Kruskal Wallis-H testi

Romatoloji hastalarının, rituksimab dışı biyolojik tedavi alanlarda entekavir antiviral tedavisi alanların ALT medyan değeri 43,0 U/L, AST medyan değeri 44,0 U/L; Tenofovir antiviral tedavisi alanların ALT medyan değeri 27,0 U/L, AST medyan değeri 26,0 U/L; tedavi almayanların ALT medyan değeri 25,0 U/L, AST medyan değeri 26,0 U/L olarak hesaplandı (Tablo 18.). Romatoloji hastalarında, rituksimab dışı biyolojik tedavi alanlarda antiviral tedavi ile ALT, AST medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0,382$, $p=0,104$).

Gastroenteroloji hastalarında entekavir antiviral tedavisi alanların tamamının HBsAg testi negatif, Anti-HBc testi pozitif; tenofovir antiviral tedavisi alan hastaların 2 kişinin HBsAg ve 2 kişinin Anti-HBc testi pozitif; Lamuvudin antiviral tedavisi alan 1 hastanın HBsAg testi pozitif tespit edilmiş olup, 1 kişinin Anti-HBc testi tetkik edilmemiş; antiviral tedavisi almayanların ise %95,5'inin HBsAg testi negatif, %40,9'unun Anti HBc testi negatifti. Gastroenteroloji hastalarının, antiviral tedavi ile HBsAg, antiHBc testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p<0,001$).

Tablo 19. Onkoloji hastalarının hepatit risk gruplarına göre tanı sınıflarının kıyaslanması

Tanı	Risk Grubu (n, %)			p
	Yüksek	Orta	Düşük	
Baş-Boyun	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (5,4)	0,022*
GİS Malignite	4 (25,0)	0 (0,0)	106 (16,2)	
Akciğer Bronş TM	5 (31,3)	5 (45,5)	164 (25,1)	
Pankreas TM	2 (12,5)	0 (0,0)	21 (3,2)	
Primer KC TM	2 (12,5)	0 (0,0)	10 (1,5)	
Jinekolojik TM	1 (6,3)	0 (0,0)	106 (16,2)	
Üriner Sistem TM	1 (6,3)	0 (0,0)	44 (6,7)	
Beyin TM	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (4,6)	
Meme TM	1 (6,3)	6 (54,5)	111 (17,0)	
Yumuşak Doku TM	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (2,0)	
Diğer	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (2,1)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Alınan kemoterapötik tedavinin hepatit aktivasyonu, yüksek risk grubunda yer alan onkoloji hastalarında %25'i GİS Malignite, %31,3'ü akciğer bronş TM tanısı; orta risk grubundakilerinin %45,5'ine akciğer bronş TM, %54,5'ine meme TM tanısı; düşük risktekilerin ise %25,1'ine akciğer bronş TM, %17'sine meme TM, %16,2'sine jinekolojik TM tanısı olduğu görüldü (Tablo 19.). Onkoloji hastalarında risk grupları ile tanı sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi (p=0,022).

Tablo 20. Onkoloji hastalarının risk gruplarına göre ALT, AST kıyaslanması

		Risk Grubu (n, %)			p
		Yüksek	Orta	Düşük	
ALT	ALT>2xNÜS	5 (31,3)	2 (18,2)	182 (27,8)	0,838
AST	AST>2xNÜS	5 (31,3)	2 (18,2)	169 (25,8)	0,732

Ki kare testi

Onkoloji hastalarında risk grupları ile ALT, AST kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırasıyla, p=0,838, p=0,732).

Tablo 21. Onkoloji hastalarının risk gruplarına göre antiviral tedavi durumunun kıyaslanması

		Risk Grubu (n, %)			
		Yüksek	Orta	Düşük	<i>p</i>
Antiviral Tedavi	Entekavir	6 (37,5)	8 (72,7)	28 (4,3)	<0,001*
	Tenofovir	7 (43,8)	1 (9,1)	9 (1,4)	
	Lamuvudin	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Yok	2 (12,5)	2 (18,2)	617 (94,3)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Yüksek riskli onkoloji hastalarının %43,8'ine tenofovir, %37,5'ine entekavir; orta riskli hastaların %72,7'sine entekavir tedavisi aldığı saptandı. Düşük riskli hastaların ise %94,3'üne antiviral tedaviye gerek duyulmadığı görüldü (Tablo 21). Risk grupları ile antiviral tedavi uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 22. Bölümlere göre hastaların reaktivasyon durumları

		Onkoloji	Romatoloji	Gastroenteroloji	
		n (%)			<i>p</i>
Reaktivasyon	Var	1 (0,1)	11 (2,6)	0 (0,0)	<0,001*
	Yok	680 (99,9)	407 (97,4)	48 (100,0)	

*: p<0,05

*Ki kare testi

Onkoloji hastalarında 1 kişide, romatoloji hastalarında 11 kişide reaktivasyon tespit edilmişken, gastroenteroloji hastalarının tamamında reaktivasyon görülmedi (Tablo 22). Bölümler ile reaktivasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,001).

Hastaların 12'sinde (%1,0) reaktivasyon görülürken, 1135'inde (%99,0) reaktivasyon görülmedi. Onkoloji grubundaki çalışmaya katılan hastaların 16'sı (%1,4) yüksek, 11'i (%1,0) orta ve 654'ü (%57,0) düşük risk grubundaydı.

Tablo 23. Romatoloji hastalarında, antiviral tedavi ile reaktivasyon varlığı karşılaştırılması

Antiviral Tedavi (n, %)						
		Entekavir	Tenofovir	Lamuvudin	Tedavi yok	p
Reaktivasyon	Var	2 (13,3)	5 (71,4)	1 (100,0)	3 (0,8)	<0,001*
	Yok	13 (86,7)	2 (28,6)	0 (0,0)	392 (99,2)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Romatoloji hastalarında, entekavir antiviral tedavisi alanların %13,3'ünde, tenofovir tedavisi alanların %71,4'ünde, Lamuvudin tedavisi alanların tamamında, antiviral tedavisi almayanların ise %0,8'inde reaktivasyon görüldü (Tablo 23). Romatoloji hastalarında, antiviral tedavi ile reaktivasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 24. Romatoloji hastalarında, biyolojik tedavi ile reaktivasyon varlığı karşılaştırılması

		Reaktivasyon		p
		Var	Yok	
Tedavi		n (%)		
	Abatacept	0 (0,0)	1 (0,2)	0,120
	Adalimumab	0 (0,0)	19 (4,7)	
	Etanercept	10 (90,9)	141 (34,6)	
	Golimumab	0 (0,0)	3 (0,7)	
	İnfliximab	0 (0,0)	77 (18,9)	
	Rituksimab	1 (9,1)	116 (28,5)	
	Sekukinumab	0 (0,0)	32 (7,9)	
	Sertolizumab	0 (0,0)	13 (3,2)	
	Tocilizumab	0 (0,0)	4 (1,0)	
	Ustekinumab	0 (0,0)	1 (0,2)	

*: p<0,05

Ki kare testi

Reaktivasyon varlığı olan hastalardan 10 kişiye Etanercept, 1 kişiye rituksimab tedavisi uygulandı (Tablo 24). Romatoloji hastalarında, tedavi ile reaktivasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (p=0,120).

Tablo 25. Etanercept tedavisi alan HBsAg negatif olan antiviral tedavi almayan hastaların reaktivasyon durumunun değerlendirilmesi

Reaktivasyon (n, %)	
Var	Yok
1 (0,9)	114 (99,1)

Etanercept tedavisi alan HBsAg negatif olan antiviral tedavi almayan hastaların 1'inde (%0,9) reaktivasyon varlığı gözlemlendi (Tablo 25). Bu grupta yer alan hastalardan 30 kişide Anti-HBc negatif, 2 kişide Anti-HBc pozitif, 83 kişide Anti-HBc tetkiki olmadığı bulundu. Hastalar reaktivasyon açısından düşük ve orta risk grubunda yer aldığı saptandı.

Tablo 26. Medikal onkoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen hastaların dağılımı

Tedavi Çeşidi (n, %)	
Antrasiklin deriveleri	2 (1,3)
Diğer	148 (98,7)
HBsAg (n, %)	
Negatif	127 (84,7)
Pozitif	1 (0,7)
Test Yok	22 (14,7)

Medikal onkoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen 150 hastanın 2 (%1,3)'sinin antrasiklin deriveleri içeren kemoterapi tedavisi aldığı görüldü. 127 hastanın HBsAg testi negatif olduğu, 1 hastanın HBsAg testi pozitif olduğu görüldü. 22 hastanın HBsAg testi olmadığı saptandı (Tablo 26.).

Tablo 27. Romatoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen hastaların dağılımı

HBsAg (n, %)	
Negatif	201 (81,4)
Pozitif	5 (2,0)
Test Yok	41 (16,6)
HBV DNA (n, %)	
Negatif	1 (0,4)
Pozitif	4 (1,6)
Test Yok	242 (98,0)
Anti HBs (n, %)	
Negatif	130 (52,6)
Pozitif	60 (24,3)
Test Yok	57 (23,1)
Tedavi Çeşidi (n, %)	
Anti-TNF	182 (73,7)
Ritüksimab	51 (20,6)
Diğer	14 (5,7)
Ritüksimab (n, %)	
HBsAg negatif	41 (80,3)
HBsAg test yok	10 (19,7)

Romatoloji bölümünde Anti-HBc testi istenmeyen hastalardan 201 kişide HBsAg testi negatif olduğu görüldü. 5 hastanın HBsAg testi pozitif saptandı. 4 hastanın HBV DNA testi negatif olduğu görüldü. 1 hastanın testi pozitif olarak görüldü. Anti-HBs testi 60 hastada pozitif olarak görüldü. Hastalardan 182 kişiye Anti-TNF tedavisi verildiği, 51 hastaya ritüksimab tedavisi verildiği görüldü. Ritüksimab tedavisi alan hastaların 10 tanesinin HBsAg testi olmadığı görüldü (Tablo 27).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, iç hastalıkları (romatoloji, medikal onkoloji ve gastroenteroloji) kliniğimizde biyolojik tedavi ve kemoterapi tedavisi öncesi HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HCV tarama sonuçlarının değerlendirilmiş olup HBV reaktivasyonu araştırılmıştır. Biyolojik tedavi ve sitotoksik kemoterapi tedavisi alan hastalarda HBV serolojisi ideal taranma oranları, literatür ile uyumlu olarak düşük saptanmıştır. AGA kılavuzuna göre düşük ve orta riskli grupta yer alan kemoterapi tedavisi alan hastalarda viral reaktivasyon görülmemiştir. Biyolojik tedavi verilen hastalarda AGA kılavuzuna göre yüksek risk grubunda bulunan hastalarda hepatit reaktivasyonu literatürle uyumlu olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Hwang ve arkadaşlarının Ocak 2004 - Eylül 2007 tarihleri arasında MD Anderson Kanser Merkezi'nde retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, kemoterapi alan ve yeni teşhis edilen 10729 kanserli hastanın 1.787'sine (% 16.7) HBV serolojisi taranmıştır. Engin ve arkadaşları immunsupresif tedavi alan 445 hastanın tedavi almadan önce %47,8'inin hepatit açısından hiç taranmadığı, %28,9'unun eksik tarandığı (HBsAg veya Anti-HBc IgG bakılmamış), %23.3'ünün ise tam olarak tarandığı saptanmıştır. Bozkurt ve ark. tarafından 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2019 yılında anti-TNF alan hastalarda HBV tarama oranı ve reaktivasyon sıklığının saptanması amacıyla bir çalışmada farklı endikasyonlarla anti-TNF kullanan 644 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda tedavi öncesi hepatit B göstergeleri (HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs) ile viral yük bakılmış, hastaların sadece 410 (%63,7)'unun tedavi öncesinde hepatit B açısından tarandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda onkoloji bölümünde kemoterapi almadan önce %77,7'sinin hepatit tarama açısından tam olarak tarandığı, %16,6'sının eksik tarandığı, %3,4'ünün hiç taranmadığı görülmüştür. Romatoloji bölümünde %40,9'unun hepatit taraması açısından tam tarandığı, %48,8'ine eksik tarama yapıldığı, %10,3'ünün hiç taranmadığı görülmüştür. Gastroenteroloji bölümünde hepatit tarama açısından %43,8'inin tam tarandığı, %52'sinin eksik tarandığı, %4,2'sinin hiç taranmadığı görülmüştür. Medikal onkoloji bölümünde kemoterapi öncesinde hepatit tetkiklerinin taramasının yüksek olduğu görülmüştür. Romatoloji ve gastroenteroloji bölümlerinde hepatit tetkikleri taramasının literatüre göre daha

yüksek olduğu görülmüştür. Romatoloji bölümünde eksik taramanın nedeni olarak verilen biyolojik tedavinin %72'sinin, gastroenteroloji bölümünde tamamının AGA kılavuzuna göre düşük-orta risk grubunda yer alan biyolojik tedaviler olması olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle düşük orta risk grubunda yer alan hastalarda Anti-HBc total bakılmadan HBsAg ve Anti-HBs bakıldığı düşünülmektedir.

Yaşlanma ile birlikte immün sistem fonksiyonları azalmaktadır. Yaş arttıkça HBVr riskinin artması beklenmektedir. Literatürde yaşın artması ile birlikte HBVr riskinde artış olduğunu bildiren yayınlar ve bunun aksine yaş ile HBVr arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Karaca ve ark. HBsAg pozitif hastalarda 2018 yılında yaptığı çalışmada Hepatit B reaktivasyonu geliştirmeyen hastaların, geliştiren hastalara göre istatistiksel olarak daha yaşlı (56/62) olduğu bildirilmiştir (89). An ve arkadaşları da yapılan çalışmada 50 yaşın üzerinde olan hastaların reaktivasyon artışı ile yaşın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (90). Tsukune ve ark. multiple miyelom tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyetin HBVr'unda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda reaktivasyon gelişen hastaların yaş ortalaması 46,3 yıl iken, reaktivasyon gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 53,7 yıl olduğu görülmüştür. Reaktivasyon gelişen hastaların reaktivasyon olmayan hastalara göre daha genç olduğu görülmüştür.

Cheng AL ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise genç yaş ve erkek cinsiyet HBV reaktivasyonu için daha riskli bulunmuştur (92) Yeo ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, 12 aylık süre boyunca sitotoksik kemoterapi alan 626 ardışık kanserli hastada HBV reaktivasyonunun erkek, daha genç yaş, HBeAg seropozitif ve lenfoma olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (62). Alvarez ve arkadaşları tarafından yapılan Anti-TNF tedavi sonrası HBV reaktivasyonunun araştırıldığı çalışmada reaktivasyon gelişimi açısından cinsiyetler arası fark bulunmamıştır (93). Bizim çalışmamızda HBV reaktivasyonu gelişen 11 hastadan 7 kişinin cinsiyetinin kadın olduğu görülmüştür. HBV reaktivasyonunun erkeklerde sık gerçekleştiği görüşünü desteklememektedir. Bu durum hastaların takipli oldukları bölümlerde cinsiyet dağılımının farklılığından kaynaklanabilir. Romatoloji bölümünde kadın cinsiyet ağırlıklı iken onkoloji bölümünde erkek cinsiyetin ağırlıklı olduğu görülmüştür.

Hepatit reaktivasyonu sınıflandırmasına göre antiviral tedavi planlanan hastalar AGA kılavuzuna göre HBsAg(-), Anti-HBc(+) olup düşük ve orta risk grubundaysa profilaksi önerilmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Hastaların genç yaşta olması, erkek cinsiyet ve immünsüpresif tedavi öncesi hastalarda ALT seviyesinin yüksek olması risk faktörü olarak belirtilmektedir (94). Klinik yaklaşımda rituksimab dışı biyolojik tedavi planlanan hastalarda (AGA risk sınıflandırmasına göre orta risk grubunda) ALT ve AST değeri yüksek olması profilaktik antiviral tedavi başlanmasını desteklemektedir. Bessone ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada da bazal ALT seviyesinin yüksek olması HBV reaktivasyonu açısından önemli bulunmuştur (95). Karakoç ve ark. yapmış olduğu çalışmada bazal ALT seviyesinin yüksek olması HBV reaktivasyonu riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cheng ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise tedavi öncesi ALT düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (92). Biyolojik tedavi öncesinde AST ve ALT seviyesinin profilaktik antiviral tedavi başlanma kriteri olarak değerlendirme konusunda belirsizlik devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da AGA risk sınıflandırmasına göre orta risk grubunda yer alan biyolojik tedavi öncesi antiviral tedavi başlanmış ve başlanmamış hastaların AST ve ALT değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Antiviral tedavi başlanan grup ile başlanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Reaktivasyon açısından biyolojik tedavi öncesinde antiviral tedavi başlamamanın AST ve ALT değeri ile ilişkisi görülmemiştir. Reaktivasyon olan hasta sayısının az olması nedeniyle AST ve ALT değeri ile reaktivasyon ilişkisinin değerlendirilmesi zor olacaktır. Bu alanda daha geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda onkoloji bölümünde kemoterapi verilen hastaların hepatit risk grubuna göre değerlendirildiğinde; yüksek risk grubunda yer alan hastaların %87,5'ine kemoterapi öncesi antiviral tedavi başlandığı görülmüştür. Orta risk grubunda yer alan hastaların %81,8'ine antiviral tedavi başlanmıştır. Düşük risk grubunda ise %5,7'sine kemoterapi öncesi antiviral tedavi başlanmıştır. AGA ve EASL hepatit risk sınıflandırmasında orta risk grubuna profilaktik antiviral tedavi başlanmasını zayıf öneri olarak sunmaktadır. Kliniğimizde orta risk grubuna giren hastalara kemoterapi öncesi antiviral tedavi başlanması tercih edilmiştir. Onkoloji

hasta grubunda AGA hepatit risk sınıflandırmasına göre orta risk grubunda yer alan hiçbir hastada viral reaktivasyon görülmemiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların viral reaktivasyon açısından onkoloji bölümünde 1 hastada, romatoloji bölümünde 11 hastada viral reaktivasyon görülürken, gastroenteroloji bölümünde viral reaktivasyon görülmemiştir. Onkoloji takipli reaktivasyon gelişen hastanın antrasiklin içerikli kemoterapi aldığı ve kemoterapi öncesinde antiviral tedavi başlanmış olduğu görülmüştür. Onkoloji bölümünde AGA kılavuzuna göre yüksek risk grubunda yer alan 16 hastadan 1 hastada reaktivasyon gelişmiştir. Düşük ve orta risk grubunda yer alan hiçbir hastada viral reaktivasyon gelişmemiştir.

Cholongitas ve ark. yaptığı sistemik derlemede genel popülasyonda rituksimab içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda rituksimab içermeyen kombinasyon tedavisi alan hastalara göre reaktivasyon yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HBsAg(-)/Anti-HBc(+) ise rituksimab tedavisi alan hastalarda almayan hastalara göre reaktivasyon belirgin olarak yüksek saptandığı görülmüştür (96). Koskinas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rituksimab alan hastalar ile almayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda romatoloji bölümünde rituksimab tedavisi alan 117 hastadan 1 hastada reaktivasyon görülmüştür. Viral reaktivasyon HBsAg testi pozitif olan bir hastada gerçekleşmiştir. Literatürle uyumlu olarak rituksimab tedavisi alan Anti-HBc testi negatif olan hastaların hiçbirinde viral reaktivasyon gelişmemiştir. HBsAg(-)/Anti-HBc(+) rituksimab tedavisi alan 14 hastadan 9 hastaya antiviral profilaksi verilmiş olup hastaların tamamında reaktivasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda romatoloji bölümünde viral reaktivasyon gelişen 11 hastanın 10 tanesine etanercept tedavisi verilmiş olup 1 tanesi rituksimab tedavisi almıştır. Tedavi ile viral reaktivasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu. Viral reaktivasyon gelişen hastalara biyolojik tedavi başlanmadan önce 2 tanesine entekavir, 5 tanesine tenofovir, 1 tanesine lamuvidin antiviral tedavisi başlanmıştır. HBsAg pozitif hastaların viral reaktivasyon riski beklenildiği üzere daha fazladır ve bununla ilgili literatürde yer alan çalışmalar vardır. Lau ve arkadaşları tarafından otolog kemik iliği nakli yapılan hastalar ile yapılan çalışmada

bazal HBsAg serolojisi pozitif olan bireylerin negatif bireylere nazaran istatistiksel açıdan daha yüksek reaktivasyon riskine sahip oldukları saptandı (98, 99). Bizim çalışmamızda da viral reaktivasyon gelişen 10 hastanın 9'unda HBsAg testi pozitif olarak görülmüştür. Viral reaktivasyon gelişme ihtimali yüksek olan HBsAg(+) hasta grubunda reaktivasyon gelişmesi açısından daha düşük riskli bir ilaç olan etanercept tercih edilmiştir. AGA kılavuzunda etanercept tedavisi orta risk grubunda (1-10%) yer almaktadır. Bizim çalışmamızda 10 hastanın etanercept tedavisi almış olması nedeniyle; etanercept tedavisine bağlı mı yoksa hastalar reaktivasyon açısından yüksek riskli olduğundan kaynaklı mı ayrımı yapılması önemlidir. Etanercept tedavisi alan HBsAg negatif olan antiviral tedavi almayan hastaların reaktivasyon durumu değerlendirildiğinde etanercept tedavisi planlanan 115 hastadan sadece 1 kişide (%0,9) viral reaktivasyon gelişmiştir. Yaptığımız çalışmada etanercept tedavisi düşük riskli bir tedavi olarak bulunmuştur. Hastaların HBsAg(+) olması nedeniyle diğer Anti-TNF tedavileri ile karşılaştırıldığında en az reaktivasyonun etanercept tedavisi ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle seçilen hasta grubunda Anti-TNF tedavisi planlandığında etanercept tedavisi seçilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif olması bir kısıtlılık olmakla birlikte son derece değerli veriler ortaya konmuştur. Prospektif olarak düzenlenecek tarama ve takip programları oluşturularak çok sayıda hasta içeren çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır. Çalışmamızın belirtilen tarih arasında başvuran hastaları kapsamaması, reaktivasyon olan hasta sayısının yetersiz olması, daha uzun süre AST, ALT ve reaktivasyon takibi yapılamaması, AGA risk değerlendirmesine göre yüksek risk grubunda yetersiz hasta olması kısıtlılık oluşturmaktadır. Onkoloji bölümünde hastalara başlanan kemoterapi tedavisinin çok çeşitli olması ve farklı türden tedavileri içermesi nedeniyle doğru veri elde edilmesi sınırlı olduğundan dolayı daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmaya Ocak 2019 - ocak 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi medikal onkoloji, romatoloji ve gastroenteroloji bölümüne başvuran sitotoksik kemoterapi ve biyolojik tedavi verilen 18 yaş ve üzeri hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Romatoloji, gastroenteroloji ve medikal onkoloji bölümüne başvurup tedavi almış hasta sayısı 1147 kişi hasta grubunu oluşturmuştur. Çalışmamız retrospektif olarak geriye dönük verileri tarama yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Yapılan çalışmada ortaya çıkan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları $53,66 \pm 14,50$ yıldır. Erkek hastaların yaş ortalaması 54,01, kadın hastaların yaş ortalaması 53,3 yıldır. En küçük hasta 18, en büyük hasta 90 yaşındaydı. Çalışmaya katılan hastaların 556'sı (%48,5) erkek, 591'i (%51,5) kadındır. Hastaların, 681'i (%59,4) onkoloji, 418'i (%36,4) romatoloji ve 48'i (%4,2) gastroenteroloji bölümünde takipliydi.
2. Medikal onkoloji bölümünde kemoterapi öncesinde hepatit taramasının romatoloji ve gastroenteroloji bölümüne göre yüksek olduğu görülmüştür. Romatoloji ve gastroenteroloji bölümlerinde hepatit taraması literatüre göre daha yüksek olduğu görülmüştür.
3. Yapılan çalışmalarda yaşın artması ile birlikte HBV riskinde artış olduğunu bildiren yayınlar mevcut olup bizim çalışmamıza katılan hastalarda yaş ortalaması ile reaktivasyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.
4. HBV reaktivasyonunun erkek hastalarda daha yüksek olduğuna yönelik literatürde çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamız HBV reaktivasyonunun erkeklerde sık gerçekleştiği görüşünü desteklememektedir.
5. Hepatit reaktivasyonu sınıflandırmasına göre antiviral tedavi planlanan hastalar AGA kılavuzuna göre HBsAg(-), Anti-HBc(+) olup düşük ve orta risk grubundaysa antiviral profilaksi başlanıp başlanmaması konusunda

çalışmalarda yetersizlik vardır. Biyolojik tedavi öncesinde AST ve ALT seviyesinin profilaktik antiviral tedavi başlanma kriteri olarak değerlendirme konusunda belirsizlik devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da AGA risk sınıflandırmasına göre orta risk grubunda yer alan biyolojik tedavi öncesi antiviral tedavi başlanmış ve başlanmamış hastaların AST ve ALT değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Antiviral tedavi başlanan grup ile başlanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Reaktivasyon açısından biyolojik tedavi öncesinde antiviral tedavi başlamamanın AST ve ALT değeri ile ilişkisi görülmemiştir.

6. AGA ve EASL kılavuzlarına göre onkoloji bölümünde kemoterapi verilen orta risk grubundaki hastalara profilaktik antiviral tedavi başlanmasını zayıf öneri olarak sunmaktadır. Klinik yaklaşımda antiviral tedavi başlanması tercih edilmektedir. Onkoloji kliniğimizde orta risk grubuna giren hastalara kemoterapi öncesi antiviral tedavi başlanması tercih edilmiştir. Onkoloji servisinde takipli AGA hepatit risk sınıflandırmasına göre orta risk grubunda yer alan hiçbir hastada viral reaktivasyon görülmemiştir.
7. Literatürde yapılan çalışmalarda tetkik sonucu HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup rituksimab tedavisi verilen hastalarda, verilmeyen hastalara göre reaktivasyon belirgin olarak yüksek saptandığı görülmüştür. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak rituksimab tedavisi alan Anti-HBc testi negatif olan hastaların hiçbirinde viral reaktivasyon gelişmemiştir.
8. AGA kılavuzunda etanercept tedavisi orta risk grubunda (1-10%) yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da viral reaktivasyon gelişen 10 hastanın 9'unda HBsAg testi pozitif olarak görülmüştür. Viral reaktivasyon gelişme ihtimali yüksek olan HBsAg(+) hasta grubunda reaktivasyon gelişmesi açısından daha düşük riskli bir ilaç olan etanercept tercih edilmiştir. HBsAg pozitif hastaların viral reaktivasyon riski beklenildiği üzere daha fazladır ve bununla ilgili literatürde yer alan çalışmalar vardır.

Bizim çalışmamızda da viral reaktivasyon gelişen 10 hastanın 9'unda HBsAg testi pozitif olarak görülmüştür. Etanercept tedavisi alan HBsAg negatif olan hastalara yönelik yaptığımız çalışmada etanercept tedavisi planlanan 115 hastadan sadece 1 tanesinde (%0,9) viral reaktivasyon gelişmiştir. Çalışmamızın sonucuna göre etanercept tedavisi düşük riskli bir tedavi olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi öncesi hepatit taramasının literatüre yüksek oranda olmasına rağmen hastalığın gidişatı, verilecek tedavi rejimin aksamaması ve en önemlisi hastanın sağkalım üzerine etki etmesi nedeniyle tanı anında hastaların tümüne hepatit serolojisi bakılması unutulmamalıdır. Hepatit serolojisinde Anti-HBc tetkinin her hastadan istenmediği durumlarda profilaktik antiviral tedavinin aksamamasına neden olmakta ve reaktivasyon gelişmesiyle sonuçlanmaktadır. HBV reaktivasyonun potansiyel olarak önlenabilir olduğunun bilinmesi önemlidir. Bu nedenle, HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastaların belirlenmesi ve profilaktik antiviral tedavi uygulanması önemlidir.

Sonuç olarak, kılavuzların önerileri dikkate alındığında hepatit tetkiklerini eksiksiz tarama önerilmiş olsa da klinik pratikte uygulanmadığı görülmüştür. Hepatit tetkikleri tam taranan hastalarda bile profilaksi ya da aşıya yönlendirmenin eksik olduğu tespit edilmiştir. Profilaktik antiviral tedavinin başlanmaması viral reaktivasyon ile sonuçlanmaktadır. Viral reaktivasyon gelişen hastaların primer hastalığın tedavisi gecikmektedir. Bu durum hastaların primer hastalığına ve hepatite bağlı mortalitenin artmasıyla sonuçlanmaktadır. HBV eğitim ve tedavisi ile ilgilenen merkezlerin, kemoterapi ve biyolojik tedavi uygulayan merkezlerle işbirliği ile ortak eğitim toplantılarının düzenlenmesi ve bu programlarla HBV konusunda farkındalık yaratılması önerilen çözümler arasında yer almaktadır.

ÖZET

Romatoloji, Gastroenteroloji ve Medikal Onkoloji Kliniğinde Biyolojik Tedavi veya Sitotoksik Kemoterapi Tedavisi ile Takipli Hastalarda Hepatit Serolojisi Tarama Sıklığının Karşılaştırılması ve Tedavi Sonrası Viral Reaktivasyonun Değerlendirilmesi

Hepatit B virüsü (HBV), aktif fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin (HCC) nedenidir. HBV reaktivasyonu, geçirilmiş ya da latent HBV enfeksiyonu olan kişilerde klinik belirtilerin ortaya çıkması, serum HBV DNA seviyelerinde artış ve KCFT’de anormal yükseklik olmasıdır. Hastaların immün sistemi baskılanmasıyla HBV reaktivasyonu sıklığı artmaktadır. Malign ve inflamatuvar hastalıkların tedavisindeki gelişmeler ile birlikte kemoterapötik ve immünsupresif ajanların kullanımı artış göstermektedir. Bu nedenle duyarlı bireylerde HBV reaktivasyonu sık görülmektedir. HBV reaktivasyonu açısından, immünsupresif tedavi öncesi profilaktik antiviral tedavi başlanacak hastaların belirlenmesi önemlidir. HBV reaktivasyonu tanı koyulup tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilen şiddetli alevlenmelerle karşılaşılabilir. Sitotoksik kemoterapi uygulanan hasta sayılarının artması, organ transplantasyonun yaygınlaşması ve otoimmün hastalıkların tedavisinde biyolojik ilaçların kullanılması ile birlikte antiviral tedavi ihtiyacı artmaktadır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda hepatit serolojisinin taranması ve takibi konusunda eksiklikler yaşanmaktadır. Çalışmamızda, iç hastalıkları (romatoloji, medikal onkoloji ve gastroenteroloji) kliniğimizde biyolojik tedavi ve kemoterapötik tedaviler öncesi HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HCV tarama sonuçlarının bölümler arasında karşılaştırarak değerlendirilmesi ve virüs reaktivasyon durumunun araştırılması amaçlandı.

Ocak 2019-2021 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi hastanesi medikal onkoloji, romatoloji ve gastroenteroloji bölümüne başvuran sitotoksik kemoterapi ve biyolojik tedavi verilen 18 yaş ve üzeri hastalar değerlendirilmeye alınmıştı. Hasta sayısı 1147 kişidir. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri planlanan kemoterapi veya biyolojik tedaviden önce hepatit seroloji tarama durumlarına bakıldı. Hepatit taraması için HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, Anti-HCV verileri kullanıldı. Romatoloji, gastroenteroloji ve medikal onkoloji bölümlerinde tarama sıklığı karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastalara planlanan kemoterapi ve biyolojik tedavi öncesi profilaktik antiviral tedavi başlama durumu ve verilen ajanlar değerlendirilmeye alındı. Antiviral tedavi olarak adefovir, entekavir, lamuvidin ve tenofovir alındı. HBsAg testi pozitif - negatif ve Anti-HBc testi pozitif - negatif olması durumuna göre antiviral tedavi verilme sıklığı değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda HBV reaktivasyonu başlangıç HBV DNA’sı negatif olan hastalarda HBV DNA düzeyinin pozitif hale gelmesi, başlangıçta HBV DNA pozitif olan hastalarda ise $>2 \log_{10}$ IU/mL HBV DNA da artış olması olarak tanımlandı.

Bizim çalışmamızda onkoloji bölümünde kemoterapi almadan önce %77,7’sinin, Romatolojide %40,9’unun, Gastroenterolojide %43,8’inin hepatit tarama açısından tam olarak tarandığı, sırasıyla %16,6’sının, %48,8’inin, , %52’sinin eksik tarandığı, %3,4’ünün, %10,3’ünün, %4,2’sinin hiç taranmadığı görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların viral reaktivasyon açısından onkoloji bölümünde 1 hastada, romatoloji bölümünde 11 hastada viral reaktivasyon görülürken, gastroenteroloji bölümünde viral reaktivasyon görülmemiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi hepatit taramasının literatüre göre yüksek oranda olmasına rağmen hastalığın seyrini, tedavi rejimini etkilediğinden tüm hastaların tanı anında hepatit serolojisi açısından tetkik edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. HBV reaktivasyonun potansiyel olarak önlenabilir olduğunun bilinmesi önemlidir. Bu nedenle, HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastaların belirlenmesi ve profilaktik antiviral tedavi uygulanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B reaktivasyonu, Antiviral tedavi profilaksisi, İmmüsupresif tedavi, Biyolojik tedavi, Anti-TNF



ABSTRACT

Comparison of Hepatitis Serology Screening Frequency in Patients Followed with Biological Therapy or Citotoxic Chemotherapy in The Clinic Of Rheumatology, Gastroenterology and Medical Oncology

Hepatitis B virus (HBV) is the cause of active fulminant hepatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer (HCC). HBV reactivation is the appearance of clinical signs, an increase in serum HBV DNA levels and an abnormal elevation in LFT in individuals with previous or latent HBV infection. The frequency of HBV reactivation increases with the suppression of the immune system of the patients. With the developments in the treatment of malignant and inflammatory diseases, the use of chemotherapeutic and immunosuppressive agents is increasing. Therefore, HBV reactivation is common in susceptible individuals. For HBV reactivation, before immunosuppressive therapy it is important to identify the patients who will be started on prophylactic antiviral therapy. If HBV reactivation is not diagnosed and treated, severe exacerbations that can be life-threatening may occur. In some studies conducted in our country, there are deficiencies in the screening and follow-up of hepatitis serology. In our study, it was aimed to compare the results of HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc and Anti-HCV screening between departments before biological therapy and chemotherapeutic treatments and to investigate the virus reactivation status in our internal medicine (rheumatology, medical oncology and gastroenterology) clinics.

Patients were enrolled who applied to the medical oncology, rheumatology and gastroenterology department of SDU Faculty of Medicine between January 2019-2021. Patients aged 18 years and older who were given chemotherapy and biological treatment were evaluated. The number of patients is 1147. All patients included in the study were checked for demographic characteristics and hepatitis serology screening before the planned chemotherapy or biologic treatment. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV data were used for hepatitis screening. Screening frequency was compared and evaluated in rheumatology, gastroenterology and medical oncology departments. Before planned chemotherapy and biological treatment, the status of starting prophylactic antiviral treatment and the agents given were evaluated.

In our study 77.7% of patients in oncology, 40.9 % in rheumatology, 43.8% in gastroenterology were fully screened for hepatitis before receiving chemotherapy. 16.6%, 48.8% and 52% of them, respectively, were screened incompletely and 3.4%, 10.3%, 4.2% were not screened at all. The patients participating in our study evaluated in terms of reactivation. Viral reactivation were detected in 1 patient in the oncology department and in 11 patients in the rheumatology department. Viral reactivation is not observed in the gastroenterology department.

Although in our study, pre-treatment hepatitis screening detected more frequent than the literature, it should not be forgotten that all patients should be examined for hepatitis serology at the time of diagnosis, as it affects the course of the disease, the treatment regimen. It is important to recognize that HBV reactivation is

potentially preventable. Viral treatment of the primary disease is delayed in patients who develop reactivation. This is due to the primary disease of the patients and it is resulting in mortality due to hepatitis. Therefore, identification of patients at risk of HBV reactivation and prophylactic antiviral therapy is important.

Keywords: Hepatitis B reactivation, Antiviral treatment prophylaxis, Immunosuppressive Therapy, Biological therapy, Anti-TNF



KAYNAKLAR

1. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal A, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(3):259-69.
2. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2(10):1104-8.
3. Staren ED, Essner R, Economou JS. Overview of biological response modifiers. *Semin Surg Oncol.* 1989;5(6):379-84.
4. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):219-37.
5. Baron EJ(Editor). *Medical Microbiology.* 4th edition. Bölüm 2. Virology-Hepatitis Viruses 1994-1994.
6. Law MF, Ho R, Cheung CK, Tam LH, Ma K, So KC, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6484-500.
7. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:137-46.
8. Wu YT, Li X, Liu ZL, Xu Z, Dai W, Zhang K, et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179680.
9. Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM, Hasan SS, de Los Santos M, Song J, et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(4):438-42.
10. Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):455-65.
11. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(5):864-71.
12. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract.* 2011;7(3):141-7.
13. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology.* 1989;9(3):452-6.

14. Drazilova S, Janicko M, Kristian P, Schreter I, Halanova M, Urbancikova I, et al. Prevalence and Risk Factors for Hepatitis B Virus Infection in Roma and Non-Roma People in Slovakia. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5).
15. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology*. 1988;8(4):766-70.
16. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36(6):1408-15.
17. Thio CL, Hawkins C. 148 - Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 1815-39.e7.
18. Eberle J. [Hepatitis B virus--diagnostic update]. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(6):60-3.
19. 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.
20. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2011;11(2):86-91.
21. Yang XH, Shi XF. [Significance of HBsAg quantification in guiding clinical treatment of chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24(4):317-20.
22. Kwak MS, Chung GE, Yang JI, Yim JY. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep*. 2019;9(1):19417.
23. Pondé RAA. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol*. 2019;164(11):2645-58.
24. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S71-6.
25. de Almeida Pondé RA. Dynamic profile of the HBeAg-anti-HBe system in acute and chronic hepatitis B virus infection: A clinical-laboratory approach. *Mol Biol Rep*. 2021;48(1):843-54.
26. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, von Weizsäcker F, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol*. 1995;47(4):336-41.
27. Colloredo G, Bellati G, Sonzogni A, Zavaglia C, Fracassetti O, Leandro G, et al. Semiquantitative assessment of IgM antibody to hepatitis B core antigen and prediction of the severity of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 1999;6(6):429-34.

28. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Kim DJ, Lee MS, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3953-9.
29. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(4):553-62.
30. Aspinall S, Steele AD, Peenze I, Mphahlele MJ. Detection and quantitation of hepatitis B virus DNA: comparison of two commercial hybridization assays with polymerase chain reaction. *J Viral Hepat.* 1995;2(2):107-11.
31. Gayno S, Marcellin P, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Levy P, Erlinger S, et al. Detection of serum HBV-DNA by polymerase chain reaction (PCR) in patients before reactivation of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 1992;14(2-3):357-60.
32. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):426-39, table of contents.
33. Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis. *Curr Drug Targets.* 2016;17(15):1804-17.
34. Vallet-Pichard A, Mallet V, Costentin CE, Pol S. Treatment of HBV-related cirrhosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(5):527-35.
35. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J.* 1998;74(870):193-202.
36. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
37. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54(4):650-9.
38. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263-83.
39. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1315-41; quiz 286.
40. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. Hepatitis B: Who and when to treat? *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:71-8.
41. Dandri M, Petersen J. Latest developments in the treatment of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;62(1):88-102.
42. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(1):30-40.

43. Nicolini LA, Orsi A, Tatarelli P, Viscoli C, Icardi G, Sticchi L. A Global View to HBV Chronic Infection: Evolving Strategies for Diagnosis, Treatment and Prevention in Immunocompetent Individuals. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).
44. Karakoç S. Kemoterapi ve İmmunoterapi tedavisini almakta olan İmmünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyon oranları: Cumhuriyet üniversitesi tıp fakültesi; 2019.
45. Yeh ML, Huang JF, Dai CY, Yu ML, Chuang WL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon for the treatment of hepatitis B. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(10):779-85.
46. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S103-11.
47. Raj V. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone*. 2001;3(6):24-36.
48. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2).
49. Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2002;37(10):771-8.
50. Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 2002;66(4):435-51.
51. Dai J, Tang H. [Research on molecular mechanism of drug resistance of adefovir dipivoxil]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2012;29(1):184-7.
52. Segovia MC, Chacra W, Gordon SC. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B: history and current uses. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(2):245-54.
53. Caviglia GP, Abate ML, Pellicano R, Smedile A. Chronic hepatitis B therapy: available drugs and treatment guidelines. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2015;61(2):61-70.
54. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology*. 2014;146(1):15-9.
55. Wang YJ, Yang L, Zuo JP. Recent developments in antivirals against hepatitis B virus. *Virus Res*. 2016;213:205-13.
56. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
57. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology*. 2013;58(2):505-13.
58. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016;125:63-70.
59. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S156-65.

60. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *Bmj*. 2020;370:m2200.
61. 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.
62. 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. *J Med Virol*. 2000;62(3):299-307.
63. 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.
64. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209-19.
65. 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.
66. Hwang JP, Ferrajoli A, Lok AS. Hepatitis B reactivation after chemoimmunotherapy: screen before treatment. *Lancet*. 2021;397(10273):510.
67. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2002;116(1):166-9.
68. de Almeida NAA, de Paula VS. Occult Hepatitis B virus (HBV) infection and challenges for hepatitis elimination: A literature review. *J Appl Microbiol*. 2022;132(3):1616-35.
69. Koç S. İmmünsüpresif tedavi alan olgularda HBV seroprevelansının araştırılması ve riskli olgularda profilaksi amacıyla başlanan farklı antiviral ajanların HBV reaktivasyonunu önleme açısından etkinliklerinin değerlendirilmesi: T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ; 2020.
70. Song SH, Hwang SG. [Occult hepatitis B virus infection: transmission and reactivation]. *Korean J Gastroenterol*. 2013;62(3):148-53.
71. Ferreira R, Carvalheiro J, Torres J, Fernandes A, Giestas S, Mendes S, et al. Fatal hepatitis B reactivation treated with entecavir in an isolated anti-HBs positive lymphoma patient: a case report and literature review. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(4):277-81.
72. Awerkiew S, Däumer M, Reiser M, Wend UC, Pfister H, Kaiser R, et al. Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. *J Clin Virol*. 2007;38(1):83-6.
73. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10274-89.

74. Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Viral Hepat.* 2015;22(3):346-52.
75. Dyson JK, Hudson M, McPherson S. Lesson of the month 2: Severe reactivation of hepatitis B after immunosuppressive chemotherapy. *Clin Med (Lond).* 2014;14(5):551-5.
76. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-85.
77. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1738-48.
78. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(7):917-26.
79. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2172-84.
80. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007;136(5):699-712.
81. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45(2):507-39.
82. Choi J, Lim YS. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_8):S778-s84.
83. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1297-309.
84. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74-81.
85. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis.* 2008;12(3):239-44.
86. Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, Pimpinelli F, Dessanti ML, Pisani F, et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):70-3.
87. Kelebek H. İmmünesupresif tedavi alan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit belirteçlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesi: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
88. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(3):156-66.

89. Karaca M, Tural D, Akar E, Çil İ, Bayrak S, Ozet G, et al. Hepatitis B Reactivation Rate Is Higher Undergoing Some Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Solid Tumors: A Large Retrospective Study. *Chemotherapy*. 2018;63(5):247-52.
90. An J, Shim JH, Kim SO, Choi J, Kim SW, Lee D, et al. Comprehensive outcomes of on- and off-antiviral prophylaxis in hepatitis B patients undergoing cancer chemotherapy: A competing risks analysis. *J Med Virol*. 2016;88(9):1576-86.
91. Tsukune Y, Sasaki M, Odajima T, Isoda A, Matsumoto M, Koike M, et al. Incidence and clinical background of hepatitis B virus reactivation in multiple myeloma in novel agents' era. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1465-72.
92. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37(6):1320-8.
93. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(6):359-71.
94. Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(9):925-9.
95. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol*. 2016;8(8):385-94.
96. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):480-90.
97. Koskinas JS, 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. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):768-71.
98. 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.
99. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat*. 2004;11(1):55-9.