



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTİ-TNF AJAN KULLANAN HASTALARDA HBV ENFEKSİYONU
REAKTİVASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH EROĞLU

PROF. DR. BÜLENT YILDIRIM

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

ANTALYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesinden, bilgisinden istifade ettiğim; karşılaştığım her zorlukta desteğini ve yakın ilgisini üzerimde hissettiğim değerli hocam, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent Yıldırım'a;

İhtisas eğitimimin her anında katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Dostluklarıyla güç aldığım, birlikte keyifle çalıştığımız sevgili hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında yanımda olan, bana olan destek ve güvenlerinin sonsuz olduğunu daima hissettiren, tüm başarılarımın mimarı canım annem ve babam Nazik ve Osman EROĞLU ile desteğiyle hep yanımda olan sevgili abim Ramazan EROĞLU'na;

Her anımda her daim koşulsuz yanımda olan desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım eşim Rumeysa Nur EROĞLU'na ;

Ve hayat enerjim minik oğlum Oğuzhan EROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım

Dr. Fatih EROĞLU

Antalya – 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TNF-α MOLEKÜLÜ VE ETKİLERİ.....	2
2.2 ANTİ-TNF TEDAVİ.....	5
2.2.1 İnfiliximab.....	6
2.2.2 Etanercept.....	7
2.2.3 Adalimumab.....	7
2.2.4 Sertolizumab Pegol.....	8
2.2.5 Golimumab.....	8
2.3 ANTİ-TNF TEDAVİ YAN ETKİLERİ.....	9
2.4 ANTİ-TNF TEDAVİ KONTRAENDİKASYONLARI.....	9
2.5 HEPATİT B VİRÜSÜ.....	9
2.5.1 Tarihçe.....	9
2.5.2 Epidemiyoloji.....	10
2.5.3 Genel Özellikleri.....	10
2.5.4 Hepatit B Virüsü Replikasyonu.....	12
2.5.5 Hepatit B Serolojik ve Moleküler Testler.....	13
2.5.6 Hepatit B virüsü Enfeksiyonu Klinik Seyri.....	15
2.5.6.1 Akut Enfeksiyon:.....	15
2.5.6.2 Kronik Enfeksiyon.....	15
2.5.7 İmmünsüpresif Kullanımı ve HBV Reaktivasyonu.....	17
2.5.7.1 Anti-TNF tedavi ve Hepatit B reaktivasyonu.....	22
2.5.8 HBV Reaktivasyonda Kullanılan Antiviraller.....	23
2.5.9 Antiviral Tedavi Süresi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Hastalar ve Metod.....	24

3.2 İstatistiksel Analiz	25
4.BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇLAR.....	32
7.KAYNAKLAR.....	34

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 HBV enfeksiyon dönemi ve serolojik belirtileri
Tablo 2 AGA immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması
Tablo 3 NIH immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması
Tablo 4 Sosyodemografik Özellikler
Tablo 5 İnflamatuar Hastalıklara Göre Kullanılan Anti-TNF İlaçların Dağılımı
Tablo 6 İnflamatuar Hastalık Grupları, Anti-TNF Tedavi Grupları ve Yaş Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Tablo 7 Kronik ve iyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların hastalık ve ilaç dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 TNFR1 ve TNFR2'nin genel TNF- α sinyal yolu.
Şekil 2 İBH'da TNF- α etkisi
Şekil 3 PsA ve RA'da TNF- α etkisi
Şekil 4 Otoimmün hastalıklarda TNF- α inhibitörlerinin onay tarihlerinin zaman çizelgesi.
Şekil 5 Anti-TNF ajanlar ve özellikleri
Şekil 6 HBV reaktivasyonu klinik ve laboratuvar bağıntısı

KISALTMALAR

AFR	: Akut Faz Reaktanı
AGA	: American Gastroenteroloji Derneği
AHB	: Akut Hepatit B
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-HBc	: Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikoru
Anti-HBsAb	: Hepatit B Yüzey Antijeni Antikoru
cccDNA	: Halkasal DNA
CH	: Crohn Hastalığı
DD	: Ölüm Alanını
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HBcAg	: Hepatit B Çekirdek Antijeni
HBeAg	: Hepatit B Enfektifte Proteinini
HbsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüs
HBVr	: Hepatit B Virüs Reaktivasyonu
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
IBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü 1
IFN	: İnterferon
IG	: İmmunglobulin
IL	: İnterlokin
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
KHB	: Kronik HBV
LPS	: Lipopolisakkarit

MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Bir Protein Kinaz
MLKL	: Psödokinaz Gibi Karışık Soy Kinaz Alan
MMP	: Matriks Metallo Proteinazları
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa B
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
PEG	: Polietilen Glikolize
pgRNA	: Pregenomik RNA
PMA	: Phorbol-12-Myristate-13-Acetate
PS	: Psoriasis
PSA	: Psoriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
sTNF-a	: Çözünür TNF-A
TACE	: TNF-A Dönüştürücü Enzim
TBC	: Tüberküloz
Th	: Yardımcı T Hücresi
TIMP	: Doku İnhibitörü Metalloproteinazları
tmTNF-a	: Transmembran TNF-A
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TNFR1	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü 1
TNFRSF1A	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü Süper Ailesi Üyesi 1A
TNFRSF1B	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü Süper Ailesi Üyesi 1B
TRADD	: TNFR1 ile İlişkili Ölüm Alanı
TRAF	: TNFR2 İlişkili Faktör
Treg	: Düzenleyici T Hücresi
UK	: Ülseratif Kolit
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1

ÖZET

ANTI-TNF AJAN KULLANAN HASTALARDA HBV ENFEKSİYONU REAKTİVASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: TNF- α 'nın enfeksiyonlar ile mücadeledeki etkileri anti-TNF tedavi ile baskılanır. Bu anti-TNF ajanları kullanan hastalarda HBV enfeksiyon reaktivasyonu, bu ajanların kullanımını sınırlandıran bir neden olarak gözükmektedir. Bu çalışmada çeşitli endikasyonlar ile Anti-TNF ajan kullanan hastalarda HBV reaktivasyon oranının araştırılarak ilaçların güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalında takipli, 1 Ocak 2015-1 Ocak 2023 tarihleri arasında poliklinikte çeşitli endikasyonlar ile anti-TNF ajan başlanmış, 18 yaş ve üzeri 291 (164 erkek, 127 kadın ortalama yaş 40 ± 14.01) hasta dahil edilmiştir. Olgular anti-TNF tedavi öncesi HBV serolojisi bakılmış ve sonrasında en az 6 ay boyunca düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelerek kontrolleri yapılmış hastalardır.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 164'ü (%56.4) erkek ve 127'si (43.6) kadındı. Yaş ortalaması $40,27\pm13,99$ idi. Hastaların 169'si (%57,9) Crohn ve 122'i (%42,1) ÜK hastasıydı. Bu hastaların 167'si(%57,4) İnfiliximab, 112'si(%38.5) Adalimumab ve 12'si(%4,1) Sertolizumab kullanmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ü (%1) Kronik HBV (HbsAg pozitif) ve 63'ü (%21) iyileşmiş/çözünmüş HBV enfeksiyonuna (HbsAg negatif, Anti HBc pozitif) sahip hastalardı. Kronik HBV hastaların tamamı anti-viral tedavi almaktaydı. İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların ise 3'ü (%4,7) antiviral profilaksi almaktaydı. Bu hastaların hiçbirinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır.

Sonuç: Yapılan bu çalışmada Anti-TNF ajan kullanan hastalarda HBV reaktivasyonu saptanmamıştır. Literatürde yapılan küçük vaka serilerinde de benzer sonuçlar görülmüştür. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda anti-viral profilaksi verilmelidir. İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise anti-viral profilaksi verilmesi açısından görüş birliği sağlanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Tümör nekrozis faktör, Anti-TNF, Anti-viral profilaksi, Hepatit B, Hepatit B reaktivasyonu, İmmüsupresyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HBV REACTIVATION IN PATIENTS TREATED WITH ANTI-TNF AGENTS

Background and aim: The effects of TNF- α in fighting infections are suppressed by anti-TNF treatment. HBV infection reactivation in patients using anti-TNF agents appears to be a reason limiting the use of these agents. In this study, we aimed to evaluate the safety of the drugs by investigating the HBV reactivation rate in patients using anti-TNF agents for various indications.

Patients and methods: The study included 291 patients (164 men, 127 women, mean age 40 ± 14.01) aged 18 years and over, who were followed up in Akdeniz University Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology, and anti-TNF agents were started for various indications in the outpatient clinic between January 1, 2015 and January 1, 2023. . The cases were patients whose HBV serology was checked before anti-TNF treatment and then they came for regular outpatient clinic checks for at least 6 months.

Results: Of the cases included in the study, 164 (56.4%) were male and 127 (43.6) were female. The average age was 40.27 ± 13.99 . 169 (57.9%) of the patients had Crohn's disease and 122 (42.1%) had UC. 167 (57.4%) of these patients had Infliximab, 112 (38.5%) had Adalimumab and 12 (4.1%) had UC. 4.1%) were using Certolizumab. Of the patients included in the study, 3 (1%) had Chronic HBV (HbsAg positive) and 63 (21%) had healed/resolved HBV infection (HbsAg negative, Anti HBc positive). Chronic All HBV patients were receiving anti-viral treatment. Three (4,7%) of the patients with recovered HBV infection were receiving antiviral prophylaxis. HBV reactivation was not detected in any of these patients.

Conclusion: In this study, HBV reactivation was not detected in patients using anti-TNF agents. Similar results have been seen in small case series in the literature. Anti-viral prophylaxis should be given in patients with chronic HBV infection. There is no consensus regarding the administration of anti-viral prophylaxis in patients with recovered HBV infection.

Keywords: Tumor necrosis factor, Anti-TNF, Anti-viral prophylaxis, Hepatitis B, Hepatitis B reactivation, Immunosuppression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α), inflamasyon patogeneğinde ve ayrıca enfeksiyonlarda, özellikle hücre içi patojenlere karşı immün yanıtta önemli yeri olan bir sitokindir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması ve apoptoz süreçleri açısından önemlidir. Lenfosit ve makrofajlar çoğunlukta olmak üzere çeşitli hücrelerden sentezlenirler.

Granülom yapısının oluşması ve yapılandırılmasında TNF- α önemli bir sitokin olup; makrofaj içinde canlı kalan basilleri sınırlandırmayı sağlamaktadır. Bundan dolayı Anti- TNF- α kullanımı başta tüberküloz (TBC) olmak üzere granümatöz enfeksiyonların reaktivasyonunda risk oluşturmaktadır.

TNF- α inhibitörleri, inflamasyondan sorumlu patolojik mekanizmaları baskıladığından, kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini olumlu etkilediklerinden dolayı psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok immün aracılı inflamatuvar hastalığın tedavisinde ve kontrol altında tutulmasında önemli yer edinmiştir. Ancak bununla birlikte bağışık yanıtı da etkilediği için enfeksiyonların reaktivasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenden dolayı kronik ve latent enfeksiyon nedenlerinden olan Tüberküloz ve Hepatit B ve C için ilaç öncesi taranması önerilmektedir.

Hastalık aktivitesini kontrol altına alınmasında etkili olan bu ajanların kullanımının giderek artmasından dolayı çeşitli enfeksiyonların sıklığında artışlar bildirildiği için ilaç kullanım öncesi TBC ve HBV başta olmak üzere enfeksiyonların taranması, aşı ile önlenabilir durumlar için aşılama ve gerektiğinde profilaktik tedavi önerilmektedir.

Güncel rehberler HbsAg pozitif hastalara profilaksi önermektedir. Ancak HbsAg negatif, anti-Hbc IgG ($\pm$ antiHbs) pozitifliği durumunda profilaksi açısından fikir birliği sağlanamamıştır.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve çeşitli endikasyonlar ile anti TNF- α ajan kullanan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

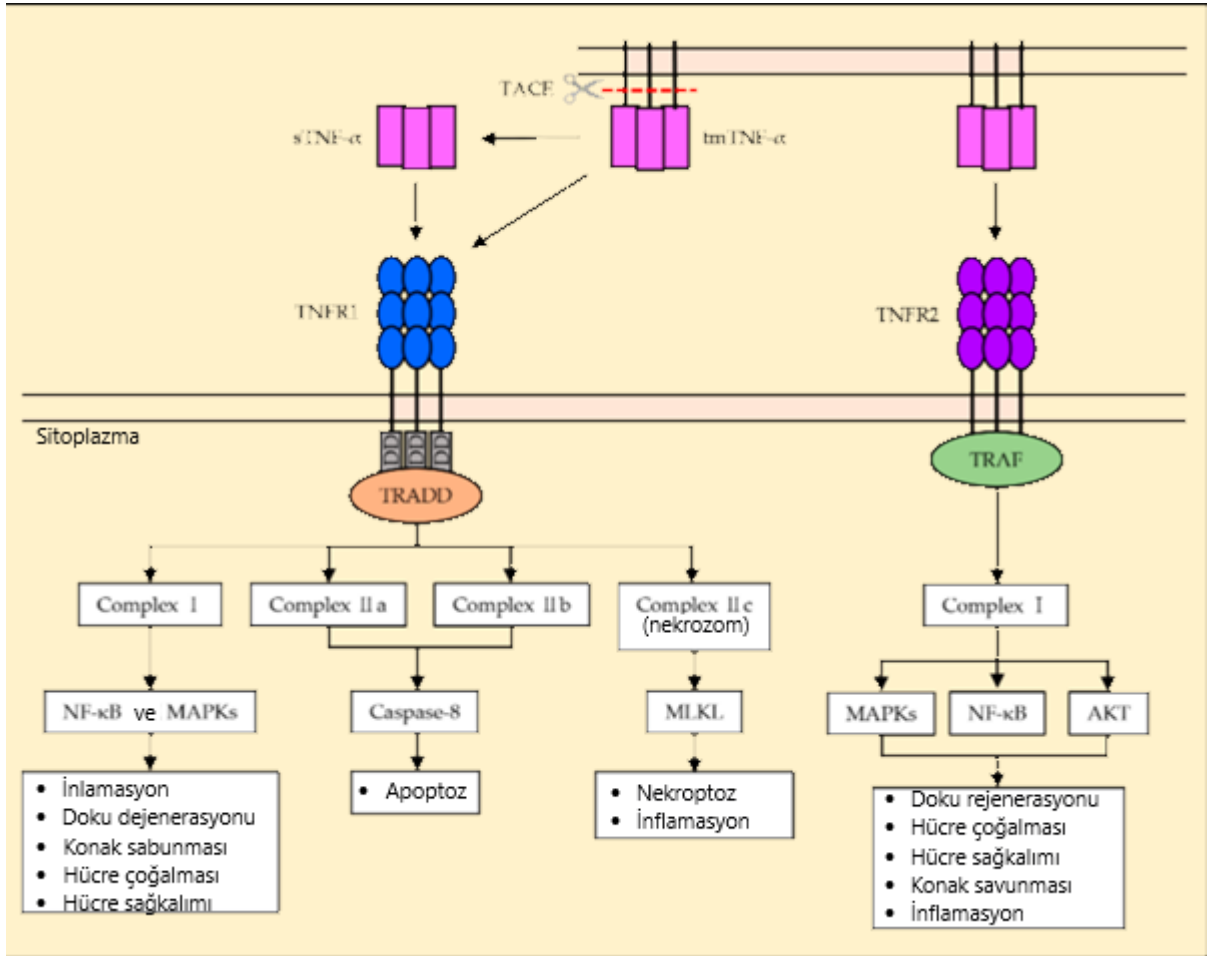
2.1 TNF- α MOLEKÜLÜ VE ETKİLERİ

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a), enflamasyon, bağışıklık, hücre yaşamının devamı ve apoptozunda yer alan çeşitli sinyal yollarında pleitropik işlevlere sahip çok fonksiyonlu ana sitokindir. TNF, ilk olarak 1976 yılında tümör hücrelerinin in vitro nekrozuna neden olan endotoksin ile indüklenebilir bir molekül olarak keşfedildi [1, 2]1985 yılında iki farklı yapısal türü tanımlandı; makrofaj kaynaklı TNF- α ve Lenfosit kaynaklı lenfotoksin (TNF-Beta). TNF- α esas olarak aktive edilmiş makrofajlar, T-Lenfositler ve doğal katil hücreler tarafından üretilen 157 amino asitten oluşan homotrimer proteindir [3, 4]

TNF-a, transmembran ve çözünür formda bulunur. Transmembran TNF- α (tmTNF- α) başlangıçta sentezlenen prekürsör formdur ve çözünür TNF-a (sTNF-a) olarak salınması için membrana bağlı bir disintegrin metaloproteinaz olan TNF- α dönüştürücü enzim (TACE veya ADAM17) tarafından işlenmesi gerekir [5].TACE tarafından oluşturulan sTNF-a biyolojik aktivitelerini tip 1 reseptörler(TNFR1, TNFRSF1A, CD120a ve p55) ve tip 2 reseptörler (TNFR2, TNFRSF1B, CD120b ve p75) aracılığıyla gösterirler [6, 7, 8, 9] tmTNF-a, hem TNFR1 hem de TNFR2 üzerinden etkilidirler, ancak esas biyolojik etkilerini TNFR2 üzerinden gösterirler [10].TNFR1 tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilir ve TNF-a için temel sinyal reseptör iken TNFR2 genellikle bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilir ve sınırlı biyolojik aktivitelerde görevlidir [11].TNF-a, reseptörlerine bağlanarak, temel olarak TNFR1 ve TNFR2, enflamasyon ve hücre ölümü gibi biyolojik işlevler için moleküler sinyaller iletir. TNFR1, hem sTNF-a hem tmTNF-a tarafından aktive edilir [12].

TNFR1 sinyal yolu, sTNF-a ve tmTNF-a'nın ligasyonu ile aktive edilir ve TNFR1 ilişkili ölüm alanı TRADD aktiflenir. Kompleks I, enflamasyon, doku dejenerasyonu, konak savunması, hücre proliferasyonu ve hücre hayatta kalması ile sonuçlanan NF- κ B ve MAPK'leri aktive eder. Ila ve IIb kompleksleri kaspaz-8'i aktive eder ve apoptozu indükler. Kompleks IIc'nin, MLKL'nin aktivasyonu yoluyla nekroapoptoz ve enflamasyonu indüklediği bilinmektedir. TNFR2 sinyal yolu esasen tmTNF-a tarafından aktive edilir. TNFR2'nin bir ölüm alanı yoktur ve TNFR2 TNFR2 ilişkili faktör (TRAF) domaini ile TRAF'ı aktifler. Aktif TRAF, NF- κ B ve MAPK'ler ve protein kinaz B(AKT) aktivasyonu ile sonuçlanan kompleks

I'i aktifler. TNFR2 aktivasyonu, doku rejenerasyonu, hücre proliferasyonu ve hücre sağkalımı gibi homeostatik biyoaktivitelerin yanı sıra konak savunması ve inflamasyon ile ilişkilidir [5].(Şekil 1)



Şekil 1 TNFR1 ve TNFR2'nin genel TNF- α sinyal yolu.

TNFR ekspresyonu, başta interferonlar(IFN) olmak üzere diğer sitokinler tarafından düzenlenir [13]TNF- α reseptörüne bağlandıktan sonra patojenlere karşı konak savunmasında etkili olan bir dizi biyolojik işlevi yerine getirir. Interlokin(IL)-1,IL-6 ve IL-8 [14] içeren sitokin kaskatını yönetir, monosit/makrofaj farklılaşmasını destekler [15] ve endotel tabakası geçirgenliğini ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak lökosit göçünü artırır [16] [17].

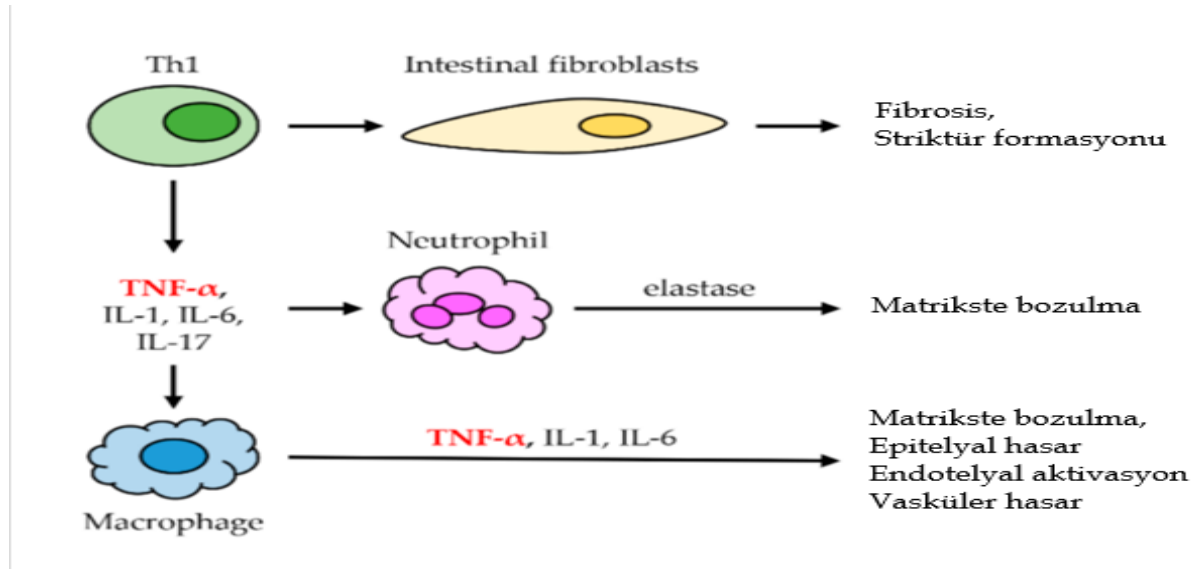
TNF-α, proinflamatuvar sitokin üretimi ve inflamasyon bölgesine immün hücrelerin alınmasının ana düzenleyici rolünün yanı sıra makrofaj M1 polarizasyonunu teşvik ederek Listeria Monositogenes gibi hücre içi patojenlerin büyümesini inhibe eder ve virüs ile enfekte hücrelerin antiviral IFN'lerin desteğiyle TNFR1 aracılı apoptotik hücre ölümünü sağlar [18]

[19].Streptococcus Pneumoniae gibi hücre dışı bakterilere karşı da doğal bağışıklıkta görev alır [20, 21].

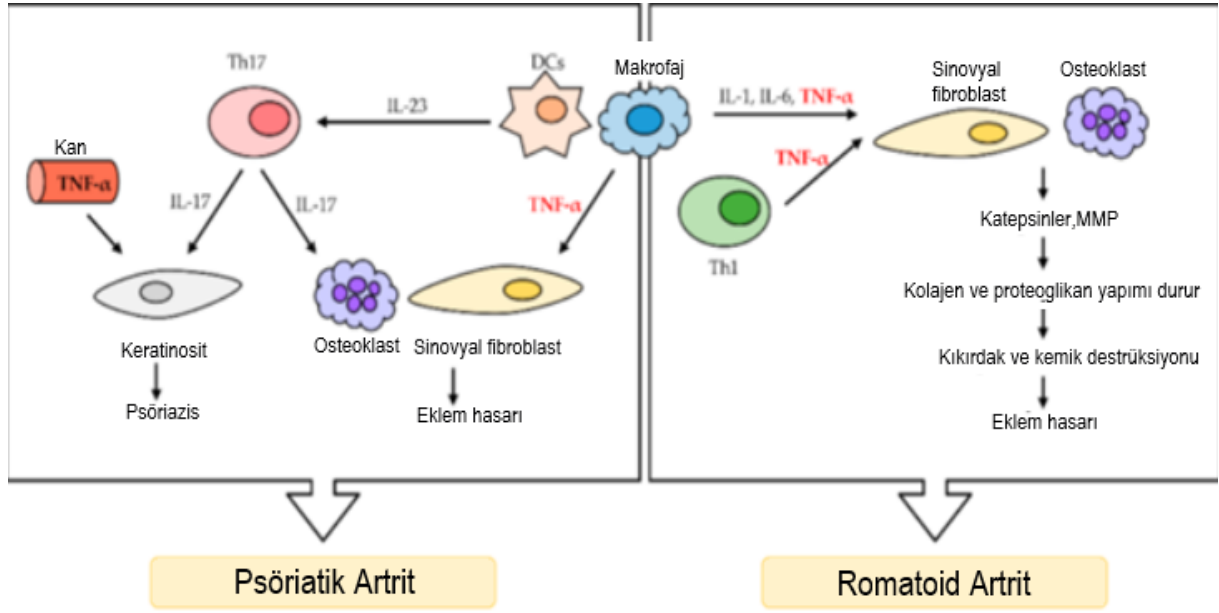
TNF-a enfeksiyon bölgesine monosit ve lenfosit alımını uyarak granülom oluşum patogenezinde ve idamesinde önemli rol oynar. Granülomatöz enflamasyon, mikobakterileri ve diğer hücre içi mikroorganizmaları içeren bir bağışıklık mikro çevreyi temsil eder ve bu enflamasyonun aracılık ettiği doku hasarının lokalize edilmesine ve patojenin yayılmasının önlenmesini sağlar [22].Yapılan hayvan modelleri, TNF-a yokluğunda düzensiz olsalar da primer granülomların oluştuğu göstermiştir [23].TNF sinyalinin kaybı, hali hazırda oluşan granülomları bozar ve hücre içi mikobakteriyel büyümeyi artırır, bu da granülomun parçalanmasına ve mikobakterilerin hücre dışı ortama salınmasına yol açar. Bu etki CD4, CD8 ve γ/δ T hücresinin bozulmuş aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [24].

TNF-a'nın konak savunmasında çok önemli işlevleri olsa da uygunsuz veya aşırı üretimi birtakım hastalıkların patogenezinin oluşturduğu bulunmuştur. Romatoid artrit (RA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), psoriasis (PS), Psoriatik artrit (PSA) ve non-infeksiyöz üveit gibi hastalıklarda lokal ve serum TNF-a düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır ve bu da yüksek TNF-a seviyelerinin doku hasarına doğrudan katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [25].

IBH, RA ve PSA'da inflamasyon-sitokin ilişkisi şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2 İBH'da TNF- α etkisi

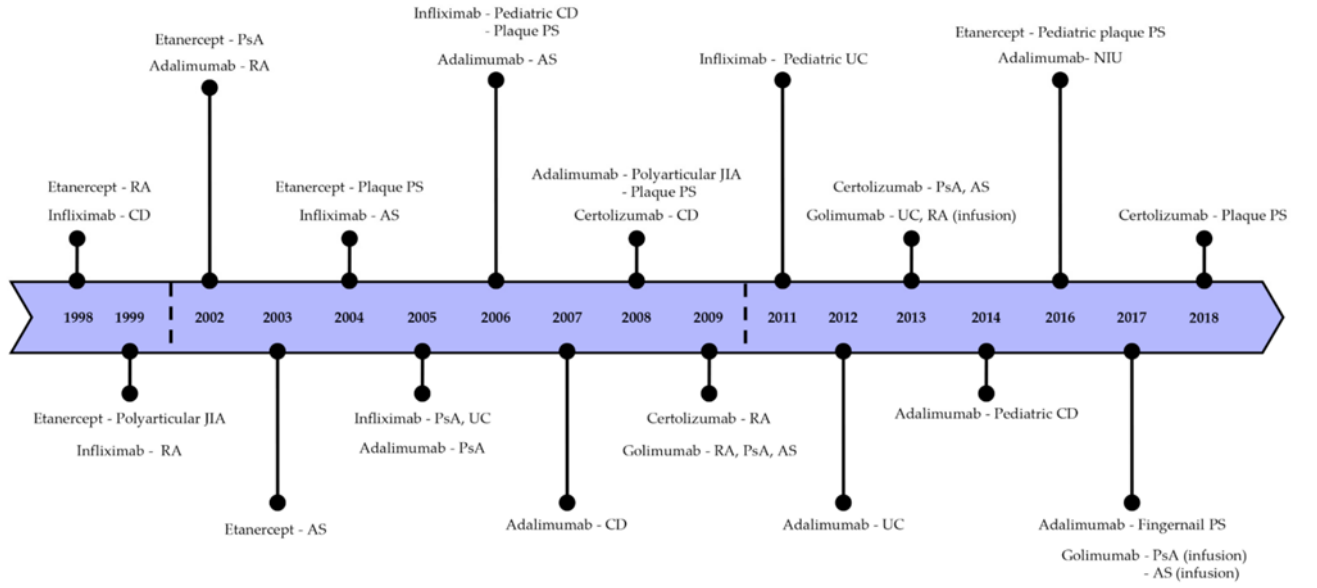


Şekil 3 PsA ve RA'da TNF- α etkisi

2.2 ANTİ-TNF TEDAVİ

Anti-TNF ajanlar, sitokinin kendisine yüksek afinite ile bağlanarak ve/veya TNF- α 'nın reseptörlerini bloke ederek yukarıda sayılan biyolojik aktivitelerini inhibe eder. Böylece inflammatuar hücrelerin doku infiltrasyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak doku hasarını önler [26]. Bu nedenle günümüzde bu ajanlar, inflammatuar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anti-TNF ajanlar, TNF-a'nın TNFR1/2 ile etkileşimini bloke ederek veya ters uyarı sinyal uyarımıyla TNF-a üreten bağışık hücrelerin apoptozuna neden olarak etki gösterirler [27] [28] [29].Günümüzde klinik kullanımında olan beş tane anti-TNF ilaç bulunmaktadır; infliximab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab. Anti-TNF ilaçların otoimmün hastalıkların tedavisinde FDA onay aldığı tarih çizelge olarak Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4 Otoimmün hastalıklarda TNF- α inhibitörlerinin onay tarihlerinin zaman çizelgesi.

2.2.1 İnfiliximab

İnfiliximab bir fare değişken bölgesi ve bir insan İmmünglobulin(Ig) G1 sabit bölgesi içeren rekombinant kimerik monoklonal antikordur. TNF-a'nın soluble ve transmembran reseptörlerine bağlanmasını etkili bir şekilde bloke ederler [30].İBH hastalarında infliximab sonrası, TNF-a eksprese eden hücre dizilerinin kompleman ve antikor bağımlı sitotoksiste tarafından apoptoza uğradığı ve inflame dokuların sayısının azaldığı gösterildi [31].Apoptoz oluşumunun yanı sıra kolonik ve uyarılmış T hücrelerinde IFN- γ üretimini bloke eder [32].Ayrıca, hücre içi adezyon molekülü 1'i(ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'i(VCAM-1) azaltır ve matriks metallo proteinazları(MMP)/doku inhibitörü metalloproteinazları (TIMP) dengesini modüle eder [33] [34].

İnfiliximab yarı ömrü yaklaşık 8-10 gündür ve her sekiz haftada bir uygulanır [35]. Tedavi başında, ikinci haftada, altıncı haftada ve sonra her altı-sekiz haftada bir, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İlk olarak 1998'de crohn hastalığı (CH) tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) tarafından onaylanmıştır ve daha sonra RA için onay almıştır. Daha sonra ankilozan spondilit(AS), pSA ve PS için tedavi onayı almıştır [36].

2.2.2 Etanercept

Etanercept, insan IgG1'in Fc parçasına bağlı TNFR2'nin iki ekstraselüler parçasından oluşan tek rekombinant TNFR füzyon proteinidir [37].sTNF-a veya tmTNF-a bağlanır ve reseptörlerle etkileşimi bloke ederek onları etkisiz hale getirir [38]. Bu ajanlardan etanercept, monoklonal antikör özelliği göstermemesi nedeniyle diğerlerinden farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. İnflksimab ve adalimumab T hücre aktivasyonunu ve IFN- γ üretimini inhibe ederken, etanercept etmez.

Enjeksiyon sonrası yarı ömrü 3-3.5 gündür [39].RA hastalarında artrit semptomlarını hafifletir ve hastalık progresyonunu önler [40].Ayrıca plaklı PS'deki NF- κ B gibi proinflamatuvar genleri modüle ettiği ve böylece TNF-a'nın üretiminde belirgin düşüş sağladığı gözlenmiştir [41].Juvenil idiyopatik artrit (JIA), PsA, RA, PS, ve AS tedavisi için 1998 yılında FDA onayı almıştır [42].Eklem tutulumları için etkili olduğu gösterilmiştir ancak üveit gibi oküler inflamasyonda sınırlı etkiye sahiptir [43]. Haftada bir 50 mg veya haftada iki kez 25 mg subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

2.2.3 Adalimumab

Adalimumab insan TNF-a reseptörlerini spesifik olarak bloke edebilen insan IgG1 monoklonal antikördür. Çünkü işlevsel ve yapısal olarak insan IgG1 ile tamamıyla aynıdır [44].Adalimumab yaklaşık 10-13 gün nispeten daha uzun yarı ömrü nedeniyle daha az sıklıkta uygulamaya ihtiyaç duyulur [45].Ayrıca infliximab'dan daha düşük immunojenisite gösterir ve böylece daha güvenli ve etkin şekilde kullanım sağlanır [46].Adalimumab ile tedavi edilen PS hastalarında akut faz reaktanlarının(AFR) yanı sıra TNF-a ve IL-6 seviyelerinde de düşüşler gösterilmiştir [47].Ek olarak, adalimumab kullanan RA hastalarında kullanmayanlara kıyasla düzenleyici T hücrelerinin(Treg) sayısını artırarak Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL17'yi inhibe ettiği bulunmuştur([48].

Adalimumab ilk olarak 2002 yılında RA için FDA tarafından onaylandı ve sonrasında PsA, PSA, AS, JIA ve CH ile üveit ve hidradenitis süpürativa tedavisi için onay almıştır [47] [48] [49] [50]. İki haftada bir 40 mg subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

2.2.4 Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol, polietilen glikolize(PEG) edilmiş bir Fab fragmanına sahip olan ve Fc bölgesinden yoksun olan humanize bir monoklonal antikordur [51].Fc bölgesi içermemesinden dolayı kompleman veya antikor aracılı sitotoksosite içermez. PEGilasyon nedeniyle infliximab ve adalimumab'a kıyasla inflame dokulara daha belirgin bir şekilde dağılmaktadır [52].Sertolizumab pegol'ün PEGilasyonu yarılanma ömrünü iki haftaya kadar çıkarabilmektedir, bu inflame dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi sayesinde [52].FDA tarafından 2018 yılında CH, RA, PsA, AS ve plaklı PS tedavisi için onay almıştır [53].

2.2.5 Golimumab

Golimumab, insan TNF-a için fonksiyonel özgüllüğe sahip tamamen humanize bir IgG1 monoklonal antikordur [54].İnfliximab ve adalimumab ile karşılaştırıldığında reseptör afinitesi daha yüksektir ve sTNF-a ve tmTNF-a'nın nötralizasyonunda daha güçlüdür, dolayısıyla TNF-a'nın biyolojik aktivitesini etkili bir şekilde inhibe edebilir [55]. Ayrıca E-selektin,ICAM-1 ve VCAM-1 gibi hücre yapışma proteinlerinin yanı sıra proinflamatuvar sitokin salgılanmasını önleyerek lökosit infiltrasyonunu bloke eder [56].

Golimumab yarı ömrü 7-20 gündür [57].İlk olarak metotreksat ile birlikte kullanımıyla RA hastalarında 2009 yılında FDA onayı almıştır. Ayrıca ülseratif kolit (UK),AS ve PsA tedavisi için FDA onayı mevcuttur [58]. Ayda bir 50 mg subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

	İnfliximab	Etanersept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Sınıf	Monoklonal antikor	Fc fuzyon proteini	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor fragmanı	Monoklonal antikor
Yapı	Fare/insan kimerik IgG1κ	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IgG1κ	PEG-İnsan IgG1κ Fab	İnsan IgG1κ
Moleküler ağırlık (kDa)	150	120	150	~95	150
Spesifite	TNF	TNF/α	TNF	TNF	TNF
TNF liganti	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF
LT liganti	-	LTα3, LTα2β1	-	-	-
Nötralizan etki					
sTNF	Orta	Güçlü	Orta	Veri yok	Veri yok
tmTNF	Güçlü	Orta	Güçlü	Güçlü	Veri yok

LT: Lenfotoksin; PEG: Polietilenglikol; tmTNF: Transmembran TNF; TNF: Tümör nekrozis faktörü; TNFR: TNF reseptörü

Şekil 5 Anti-TNF ajanlar ve özellikleri

2.3 ANTİ-TNF TEDAVİ YAN ETKİLERİ

TNF-alfa inhibitörü ilaçların klinik uygulamalarda pek çok yan etkisi bildirilmiştir.

Bunlar şunlardır; [59]

- Enjeksiyon yeri reaksiyonları
- Kalp yetmezliği
- İnfüzyon reaksiyonları
- Maligniteler
- Enfeksiyonlar
- Otoimmün hastalıklarda artış
- Sitopeni
- Pulmoner fibrozis
- Demiyelinizan hastalıklar
- Karaciğer toksisitesi

2.4 ANTİ-TNF TEDAVİ KONTRAENDİKASYONLARI

- Aktif bakteriyel enfeksiyonlar
- Aktif tüberküloz (Tbc) veya tedavi edilmemiş latent Tbc
- İyileşmemiş enfekte cilt ülser
- Aktif Herpes Zoster enfeksiyonu
- Aktif invazif mantar enfeksiyonları (örneğin, kokidioidomikoz, invazif aspergilloz)
- Child-Pugh sınıf B veya C olarak tanımlanan önemli karaciğer hasarı olan hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV). Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonu veya kronik HBV veya HCV enfeksiyonu ile akut enfeksiyon [60] [61]

2.5 HEPATİT B VİRÜSÜ

2.5.1 Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak M. Ö 5.yy'da Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı dönemde epidemik sarılık nedeni olarak tarif edilmiştir ve hepatit Latince karaciğer iltihabı anlamına gelmektedir.19. ve 20.yy'da savaş dönemlerinde sarılık salgınları yaygın

görülmekteydi birçoğunun nedeni Hepatit A virüsü olarak görülmektedir. Ancak sonrasında kan ve kan ürünlerinin kullanımıyla Hepatit B virüs yaygınlaşma başlamıştır

Hepatit A ve Hepatit B virüsleri ilk olarak 1947 yılında MacCallum ve Bauer tarafından bildirilmiştir [62]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1973 yılında Hepatit A ve Hepatit B kabul edilmiştir [63]. Hepatit virüsü tanımlandıktan sonra bilimsel çalışmalar hızla artmış; 1981’de plazma kökenli aşı bulunmuş, daha sonra rekombinant aşılar 1986’da üretilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır [64]

2.5.2 Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olup dünya çapında 2 milyardan fazla kişinin HBV ile enfekte olduğunu ve bu kişilerin de yaklaşık 400 milyonunun Kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin HBV enfeksiyonu nedeniyle yaşamını yitirdiği düşünülmektedir [65] [66] [67] [68]. Kronik HBV (KHB) enfeksiyonu olan kişilerin %15-20’si siroz veya karaciğer kanserinden ölmektedirler.

HbsAg pozitifliğine göre ülkeler yüksek, orta ve düşük endemisite bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. HBsAg pozitif prevalans $>8\%$ olan ülkeler yüksek, $2-8\%$ arası olan ülkeler orta ve 2% ’den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleridir [69]. Ülkemiz orta (HBsAg pozitif prevalansı $2-8\%$) endemisite bölgesinde yer almaktadır [70] [71]. HBV prevalansı (HbsAg) Sahra-altı Afrika ve Batı Pasifik bölgelerinde en yüksektir. Amerika ve Batı Avrupa düşük endemik kabul edilir ve HbsAg prevalansı 2% ’den azdır [71]. Türkiye’de yapılan bir meta analiz sonucunda ise HBsAg prevalansı $4,5\%$ olarak saptanmış ve tahmini 3.3 milyon insanın KHB’li olduğu saptanmıştır. Bölgesel olarak, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek oranda HBsAg pozitif hasta bulunmaktadır [69] [70]

2.5.3 Genel Özellikleri

Hepatit B virüsü; primer olarak karaciğeri enfekte ederek (hepatotrop) hepatosellüler nekroz ve enflamasyona neden olan Hepadnaviridae ailesinden, Ortohepadnavirus genusunda yer alan, yuvarlak, zarflı, kısmen çift (70%)- kısmen tek iplikli (30%) bir DNA virüsüdür. HBV virionları aynı zamanda Dane parçacıkları olarak bilinirler ve 42 nm boyutundadırlar [72].

HBV'nin on çeşit (A-J) genotipi bulunmaktadır. Türkiye'de en sık genotip D görülmektedir [73].

Genotip A: Sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa, Batı Afrika 'da;

Genotip B: Tayvan ve Vietnam 'da daha sık olmak üzere Asya Pasifik bölgesinde;

Genotip C: Çin 'de, Japonya 'da Kore'de;

Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan 'da;

Genotip E: Batı Afrika 'da;

Genotip F: Orta ve Güney Amerika 'da;

Genotip G: Fransa, Almanya, ABD _de;

Genotip H: Orta Amerika 'da;

Genotip I: Vietnam ve Laos 'ta;

Genotip J: Japonya'da görülmektedir [74].

Kısmen çift sarmallı olan HBV genomu uzun (L veya negatif) ve kısa (S veya pozitif) iki sarmaldan oluşmuştur. İki sarmal birbirine 5' ucundaki hidrojen bağları ile bağlanır. DNA sarmalı dört tane protein kodlayan nükleik asit dizisi içerir [75]. Bunlardan;

C (core veya nükleokapsid) geni: Çekirdek proteini olan "c" antijeni (HBcAg) ve virüsün enfektifte proteinini yani "e" antijenini (HBeAg) sentezletir.

S (surface=yüzey, zarf) geni: HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg)'ı içerdiği pre-S1, pre-S2 ve S gen bölgeleri aracılığı ile kodlar.

P (polimeraz) geni: Revers transkriptaz, DNA polimeraz ve RNAaz H aktivitesine sahip bir enzim olan viral polimeraz enzimini kodlar ve viral genomun $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturur.

X geni: X proteinini kodlar ve bu da HBV tarafından düzenlenen transkripsiyonu aktive eder [75]

2.5.4 Hepatit B Virüsü Replikasyonu

Replikasyon hepatositte tutunma ile başlar ve replikasyonu çok hızlıdır [76] [77].

a-Virüsün hücre içine girmesi ve çekirdekte çift iplikli DNA'nın tamamlanması:

Hedef hücreye tutunma L-HBsAg (büyük yüzey antijeni) ile olur ve hemen sonra nükleokapsid hücreye girer. Enzimlerle kapsid parçalandıktan sonra polimeraz enzimi ve viral DNA çekirdeğe ulaşır. Bir dizi olaydan sonra negatif ve pozitif ipçikler birbirine bağlanır, böylece halkasal DNA (cccDNA) oluşur ki bu da enfeksiyonun başladığını gösterir. Hepatositte cccDNA mini kromozom halinde kalır ve HBV'nin persistan seyretmesinde ve reaktivasyonunda rol oynar [76] [77]

b-Pregenomik ve subgenomik RNA'ların sentezi:

Çekirdekte, hücresel RNA polimeraz II enzimi ile cccDNA'dan mRNA sentezi yöneten PreC/C, PreS1, S ve X olmak üzere dört promotör bölge vardır. "Core promotör" bölgesi pregenomik RNA (pgRNA) olarak adlandırılan en büyük RNA'yı sentezletir ve viral replikasyonun merkezidir. Bu pgRNA ise hem translasyona uğrayarak HBcAg, HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezler hem de revers transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır [76] [77].

c-Viral kapsidin sentezi ve genomun replikasyonu: Revers transkriptaz, pgRNA'yı kalıp olarak kullanır ve viral DNA'yı sentezler [76] [77].

d-Diğer proteinlerin sentezi: HBsAg, subgenomik mRNA'lardan sentezlenir.

Yüzey proteinleri: L-HBsAg, M-HBsAg, S-HBsAg olmak üzere üç farklı formdadır. Virüsün zarf kazanmasında rol alıp, ayrı görevlerde yer alır [76] [77].

HBeAg; viral replikasyonda görevli olup kronikleşmeyi destekler.

X proteini virüs replikasyonu için gereklidir, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesinden hepatokarsinogenezi destekleyerek sorumlu tutulmaktadır [76] [78].

e-Zarfın kazanılması, salınması: Kapsid endoplazmik retikulumda L-HBsAg tarafından yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Golgi cisimciğine her üç yüzey proteinini içeren zarflı virüsler taşınır böylece zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion oluşur [76] [77]

2.5.5 Hepatit B Serolojik ve Moleküler Testler

Hepatit B serolojik testleri, HBV'nin birkaç antijen ve antikorların ölçümüne dayanır. Farklı serolojik belirteçler veya belirteç kombinasyonları, HBV enfeksiyonunun farklı aşamalarını tanımlamak ve bir hastanın akut veya kronik HBV enfeksiyonuna sahip olup olmadığını, önceki enfeksiyon veya aşılama sonucunda HBV'ye karşı bağışık olup olmadığını veya enfeksiyona duyarlı olup olmadığını belirlemek için kullanılır [78].

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg):

Akut veya kronik HBV enfeksiyonu sırasında serumda yüksek seviyelerde saptanabilen HBV yüzeyinde bulunan bir proteindir. HBsAg varlığı, bir doz HBV aşısından sonraki 30 gün içinde geçici olarak pozitif olabileceği durumlar dışında, kişinin bulaşıcı olduğunu gösterir. Vücut normalde enfeksiyona karşı normal bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak HBsAg 'ye karşı antikorlar oluşturur. Eğer hasta iyileşmişse genellikle 4-6 ayda kaybolur ve bunu anti-HBs antikorlarının saptanması izler. Serumda HBsAg pozitifliğinin altı aydan daha uzun sürmesi kronik HBV olarak tanımlanır. HBsAg, HBV aşısı yapmak için kullanılan antijendir [78].

Hepatit B yüzey antikor (Anti-HBsAb):

Anti-Hbs'lerin varlığı genellikle, HBV enfeksiyonundan iyileşme ve bağışıklığın göstergesi olarak yorumlanır. Akut enfeksiyonun seyrinde HbsAg 'nin kaybolmasını takiben anti-HBs antikorları birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir. Her iki belirtecin de serumda saptanamadığı bu döneme “pencere dönemi” denir [79]. Anti-HBs ayrıca, HBV karşı başarılı şekilde aşılanmış bir kişide de gelişir. Bir aşı serisini tamamlayan aşılarla yanıt verenler arasında, anti-HBs seviyeleri zamanla düşebilir, ancak çoğunluğu hala bağışıklıktır ve HBV'ye maruz kalındığında yanıt oluşturacaktır [78].

Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) ve antijene karşı gelişen toplam antikor(anti-HBc):

Akut hepatit B'de semptomların başlangıcında ortaya çıkar hem IgM hem de IgG 'nin bir ölçüsüdür ve ömür boyu devam eder. Toplam anti-HBc 'nin varlığı tanımlanmamış bir zaman diliminde HBV ile önceki karşılaşmayı veya devam eden enfeksiyonu gösterir. Aşı sonrası hepatit B'ye karşı bağışıklığı olan kişilerde anti-HBc gelişmez.

Hepatit B çekirdek antijenine karşı IgM antikor (anti-HBc IgM):

Pozitiflik, yakın zamanda hepatit B virüsü enfeksiyonunu gösterir (<6 ay). Varlığı akut enfeksiyonu gösterir [78].

HBeAg ve Anti-HBe:

HBV enfeksiyonu tanısında değerli olabilen diğer test HBeAg 'dir. Başlıca klinik yararlığı, göreceli replikasyonun ve infektivitesinin göstergesidir. HBeAg-anti-HBe serokonversiyonu HbsAg-anti-HBs 'den önce gelişir [80].

Serum HBV DNA:

Serum HBV DNA, HBeAg gibi HBV replikasyonun göstergesi olmakla birlikte HBV DNA daha sensitif ve kantitatifdir. HBV DNA düzeyi antiviral tedavi kararında ve karaciğer hasarının düzeyi saptanmasında kullanılır.

Bu serolojik ve moleküler testler kullanılarak HBV enfeksiyon evresi belirlenir (Tablo 1)

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (IU/mL)
Akut viral hepatit	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif/Pozitif
Akut viral hepatit penceresi dönemi	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif/Pozitif
HBV'ye karşı bağışıklık (geçmiş enfeksiyon)	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	<2000
HBeAg-pozitif kronik hepatit B	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	>2000
HBeAg-negatif kronik hepatit B	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif veya Pozitif	Negatif	>2000
İzole anti-HBc pozitifliği	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif Pozitif (gizli hepatit)
HBV'ye karşı aşılanmış	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif

Tablo 1 HBV enfeksiyon dönemi ve serolojik belirtileri

2.5.6 Hepatit B virüsü Enfeksiyonu Klinik Seyri

HBV enfeksiyonunun doğal seyri kişinin bağışıklık sisteminin gelişimi, bağışıklık yanıtın şiddeti ve virüse ait özellikler nedeniyle oldukça değişkendir. Şöyle ki akut Hepatit B (AHB) geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir kısım hastada ise hastalık kronikleşmektedir [81] [82].

2.5.6.1 Akut Enfeksiyon:

Akut HBV enfeksiyonunun seyri oldukça değişkendir. Kuluçka süresi 6 hafta ile 6 ay arasında değişir ve klinik belirtilerin gelişimi büyük ölçüde yaşa bağlıdır. Yenidoğanlarda genellikle herhangi bir klinik bulgu veya semptom görülmez ve enfeksiyon 1 ile 5 yaşındaki çocukların yalnızca %5-15'inde tipik hastalığa neden olur [83]. Daha büyük çocuklar ve yetişkinler enfeksiyonların %33-50'sinde semptomatiktir. Semptomatik enfeksiyonların şiddeti hafif ile fulminan formlar arasında değişir.

Akut HBV enfeksiyonunun klinik belirti ve semptomları arasında ateş, iştahsızlık bulantı, halsizlik, kusma, sarılık, koyu renkli idrar, kil renginde veya soluk dışkılama ve karın ağrısı yer alır. Nadiren ekstra hepatik belirtiler ortaya çıkar; deri döküntüleri artralji ve artrit. Fulminan hepatit, akut hastalığı bildirilen kişilerin yaklaşık %1-2'sinde görülür ve ölüm oranı %63-93 arasında değişir.

2.5.6.2 Kronik Enfeksiyon

Kronik HBV enfeksiyonu, en az 6 aydır serumda HbsAg bulunması veya HbsAg varlığı ve anti-Hbc İmmunglobulin M(IgM) yokluğu olarak tanımlanır. Kronik enfeksiyon gelişme riski yaş ile ters orantılıdır ve perinatal dönemde enfekte olan bebeklerde en yüksektir(%90'a kadar) [84] [83]. 1 ile 5 yaş arasındaki enfekte çocukların %25-50'si kronik enfeksiyon geliştirirken, akut olarak enfekte olan daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde bu oran %6-10'dur. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde karaciğer sirozu ve primer hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıkları geliştirme riski önemli ölçüde artmıştır [85] [86] [87] [88]. Kronik enfeksiyonun meydana geldiği yaş, hastalığın gelişme riskini değiştirebilir. Prospektif çalışmalar, bebekler ve küçük çocuklar olarak HBV enfeksiyonu geçiren kişilerin %25'e varan oranlarda hepatoselüler karsinom veya siroz geliştirdiğini gösterirken, kronik HBV enfeksiyonu geçiren ergenler ve gençlerde bu oran

%15'tir [89] [90].Hepatoselüler karsinom riski, kronik HBV enfeksiyonunun düzelmesiyle azalır [91].

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerden alınan karaciğer biyopsisinde genellikle üç yapı şeklinde görülür; kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve siroz [92].Kronik aktif hepatit olan kişilerde karaciğer fibrozisi gelişir ve siroz oluşumuna yatkındırlar. Siroz hepatosit rejenerasyonunun promotif etkisi yoluyla hepatoselüler karsinom gelişimine yol açabilen, geri dönüşümsüz bir karaciğer hasarı şeklidir [93].Tipik olarak enfeksiyonun başlamasından 25-30 yıl sonra ortaya çıkan HCC gelişimi için spesifik bir HBV onkogen sekansı tanımlanmamıştır.

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen beş fazdan oluşur [94]

Faz 1: HBeAg pozitif kronik Hepatit B enfeksiyonu

Serum HBeAg pozitif, ALT normal sınırlar içinde ve çok yüksek düzeyde HBV DNA seviyesi ile karakterizedir. Bu dönemde yüksek HBV DNA nedeniyle bulaştırmacılık çok yüksektir [94].

Faz 2: HBeAg pozitif kronik Hepatit B

Serum HBeAg pozitif, HBV DNA seviyeleri ve ALT seviyesi yüksektir. Karaciğerde orta veya ciddi seviyede fibrozis mevcuttur. Bu faz Faz 1'den yıllar sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha hızlı bir şekilde görülebilir. Bu fazda çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu görülebilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Az bir hasta grubunda ise HBV DNA'yı kontrol edemeyip HBeAg negatif KHB fazına ilerleyebilir. [94]

Faz 3: HBeAg negatif kronik Hepatit B enfeksiyonu

HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif ve düşük HBV DNA ve normal ALT varlığı ile karakterize olan fazdır. Bu fazdaki bazı hastaların, ALT seviyesi normal olmakla birlikte HBV DNA seviyesi 2.000 IU/ml (genellikle <20000 IU/ml) düzeyinde olabilir. Siroz veya HCC'ye ilerleme riski bu fazda düşük olmakla birlikte, genellikle HBeAg negatif hastalar KHB'ye ilerleyebilir. HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu her yıl yaklaşık vakalarının %1-3'ünde kendiliğinden ortaya çıkabilir. [94]

Faz 4: HBeAg negatif kronik Hepatit B

HBeAg negatif ve tespit edilebilir anti-HBe ile karakterize olan fazdır. Bu fazda orta veya yüksek seviyelerde serum HBV DNA'sının (genellikle HBeAg-pozitif hastalardan daha düşük) ve ALT değerlerinin dalgalanması ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis gözükür. Bu faz, düşük hastalık remisyon oranları ile ilişkilidir [94]

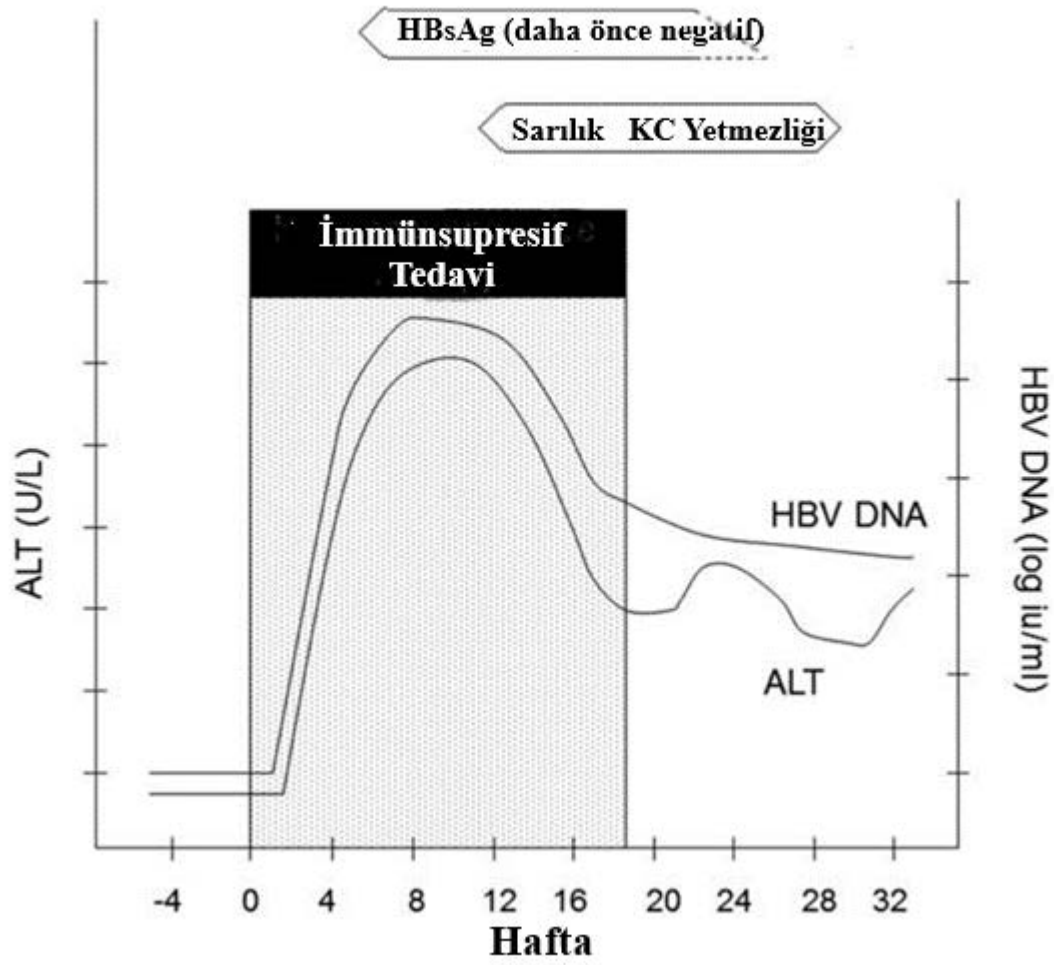
Faz 5: HBsAg negatif faz

Okült HBV enfeksiyonu olarak da bilinen bu fazda HBsAg negatif ve HBcAg ‘ye (anti-HBc) karşı antikorlar pozitif, HBsAg ‘ye (anti-HBs) karşı antikorla pozitif veya negatiftir. Bu aşamadaki hastalar genellikle normal ALT değerlerine sahiptir, ancak her zaman saptanamayan serum HBV DNA'sı vardır. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. İmmüsupresyon bu hastalarda yeniden aktivasyona neden olabilir [94].

2.5.7 İmmüsupresif Kullanımı ve HBV Reaktivasyonu

Hepatit B’nin reaktivasyonu, genellikle serum aminotransferaz düzeylerinde yükselmelerin ve bazen de sarılığın eşlik ettiği, HBV replikasyonunda ani, belirgin bir artışla tanımlanan, nadir fakat ayırt edilmesi gereken bir sendromdur. HBV’nin reaktivasyonu spontan olarak ortaya çıkabilir, ancak immüsupresyon veya kanser kemoterapisi ortamında daha yaygın olarak görülür. Tipik olarak HBsAg pozitif önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş kişilerde görülür. Daha nadiren, HBV enfeksiyonundan kurtulmuş, serumda HBsAg olmayan ve HBV’ye karşı antikorları (anti-HBs ile birlikte veya anti-HBs olmadan anti-HBc varlığı) olan “çözölmüş” HBV enfeksiyonu olarak adlandırılan kişilerde de görülür. Genellikle akut viral hepatit kliniğı ve sarılık görülür. Reaktivasyon, bazı kişilerde akut karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olacak kadar şiddetli olabilir. HBV reaktivasyonunun ölüm oranı %25’e kadar çıktığı bildirilmektedir. [95] [96]

HBV reaktivasyonunun meydana geldiğı mekanizma net olmamakla birlikte, başlatıcı faktörün viral replikasyon üzerindeki immün kontrolün kaybı olduğı düşünölmektedir. Bu en iyi kanser kemoterapisi mekanizmasında anlaşılır. Bu ilaçlar verildiğinde, lenfosit fonksiyonu baskılanır ve gamma-interferon ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi viral inhibitör sitokinlerin üretimi de dahil olmak üzere birçok efektör yolak inhibe edilir [96]. Bu da enfekte olmuş hepatositlerin yüzeyinde viral protein ekspresyonunun ve viral replikasyonunun artmasına izin verir. Kanser kemoterapi tedavisi kesildikten sonra veya uygulama döngüleri arasında, bağışıklık sistemi yeniden oluşur ve lenfosit fonksiyonu düzelir. Sitotoksik T hücreleri, viral peptit eksprese eden hepatositleri tanır ve değışken derecelerde karaciğer hücresi hasarına ve nekroza neden olur [97](Şekil 6)



Şekil 6 HBV reaktivasyonu klinik ve laboratuvar bağıntısı

Bazı immünosupresif ajanlar, B hücre fonksiyonunu doğrudan bloke eder. Ofatumumab ve Rituximab, humoral bağışıklığı bloke eden, B lenfositleri üzerinde bir hücre yüzeyi belirteci olan CD20'ye yönelik hümanize antikorlardır; ancak bağışıklık tepkisinin diğer unsurlarını etkileyen ilaçlar da benzer şekilde HBV reaktivasyonuna neden olabilir. Çünkü kronik HBV enfeksiyonunda HBV DNA, dolaşımda HBV DNA saptanmayanlarda bile hepatositler içinde varlığını sürdürür. HBsAg için seronegatif olan ancak saptanabilir anti-HBc 'ye sahip hastalarda, HBV DNA dolaşımda nadiren bulunur, ancak eser miktarlar genellikle karaciğerde bulunur ve immün yanıt baskılandığında yeniden aktive edilebilir.

HBV reaktivasyonu ilk olarak kanser kemoterapisi alanlarda tarif edildi. İlk vaka raporları, HBsAg titresinde bir artış ve anti-HBs kaybı göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, HBsAg için seropozitif olan hastalarda HBV DNA düzeylerinde artışın eşlik ettiği, bazen karaciğer yetmezliği (sarılık, hipoprotrombinemi, asit gelişimi ve hatta ölüm) özellikleri olan

hastaların serum aminotransferaz düzeylerinde yükselmeler olduğu tanımlanmıştır. Bir kaç retrospektif vaka ile sorun tanımlanmıştır, ancak HBV reaktivasyonuna ilişkin ilk prospektif çalışma Hong Kong’da yapıldı [98]. Rituximab öncesi dönemde çeşitli kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen 100 non-Hodgkin lenfoma hastasıyla yapılan çalışmada, 27 HBsAg pozitif hastanın 13’ünde (%48), 45 anti-HBc pozitif hastanın 2’sinde (%4) hepatit reaktivasyonu gözlemlendi, daha önce HBV enfeksiyonu geçmişi olmayan yani anti-HBc negatif 28 hastada herhangi bir olay gözlemlenmedi. Daha sonra organ transplantasyon sonrası, kemik iliği nakli sonrası ve solid organ kanseri nedeniyle kemoterapi sonrası HBV reaktivasyonları tanımlandı. Benign otoimmün/inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsupresif özelliklere sahip biyolojik ajan kullanımlarının yaygınlaşmasıyla birlikte bu hastalarda da HBV reaktivasyonları bildirilmeye başlanmıştır. Bu hastalarda saptanan HBV reaktivasyonları batı ülkelerinde saptanmıştır ve düşük sıklıkta izlenmiştir, ancak HBV prevalansının düşük olması HBV reaktivasyonu görülme sıklığını da az göstermiş olabileceği düşünülmektedir [95]

2018 yılında anti-TNF ajan kullanan hastalarda HBV reaktivasyon riskini saptamak için yapılan bir çalışmada HBV reaktivasyonu aşağıdaki kriterlerden biri olarak tanımlanmıştır [99].

- Serum HBV-DNA ‘nın 1 log artışı
- Önceden negatif HBV-DNA olan hastalarda HBV-DNA ‘nın saptanabilir hale gelmesi
- Bazal HBV-DNA ‘sı bilinmeyen hastalarda HBV DNA >2000 IU/mL olması
- HBsAg serokonversiyonu

Pek çok farklı durumda gözlenebilen HBV reaktivasyonun gelişme riski immünoşüpresif tedaviye ve bu immünsupresif tedavinin süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) immünoşüpresif ilaçları HBV reaktivasyon riskine göre gruplandırmıştır. Bu gruplandırmada yüksek risk grubu > %10, orta risk grubu %1-10 ve düşük risk grubu < %1 bulunmaktadır. HBsAg (+) veya HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastalarda rituksimab ve ofatumumab gibi B hücrelerini tüketen ilaçlar HBV reaktivasyonu açısından yüksek risklidir.

HBsAg (+) hastalarda ise doksorubisin, epiribusin gibi antrasiklin türevleri ve 4 haftadan fazla günlük orta doz prednizolon (10-20 mg) veya yüksek doz (>20 mg) prednizolon kullanıldığında HBV reaktivasyon gelişme riski %10’un üzerinde yüksek riskli olup bu

gruptaki hastalara AGA profilaksi önermektedir

HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli grupta ise risk oranı <%1'dir. Hem kronik hepatit B hastalarında hem de iyileşmiş hepatit B 'si olan hastalarda intraartiküler kortikosteroid, herhangi bir dozda 1 haftadan daha kısa süren oral steroid tedavisi, geleneksel immünosüpresif ilaçların (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat) kullanımı düşük risklidir. 4 haftadan daha fazla süren HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda düşük doz steroid kullanımı da HBV reaktivasyonu açısından düşük risklidir. AGA bu gruba profilaksi önermemektedir. (Tablo 2)

Risk grupları diğer kuruluşlarda farklı tanımlanmış olabilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü 'nün (NIH) belirlediği risk gruplarında HBsAg pozitif hastalarda kök hücre ya da solid organ nakilleri sonrası verilen immunsüpresif tedaviler, kemoterapik rejimler, anti-CD20 ilaçlar yüksek risk olarak belirtilmiştir. HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda ise hematolojik hastalara uygulanan kemoterapiler ve antiCD20 ilaçlar yüksek riskli olarak belirtilmiştir. NIH, HBVr açısından yüksek riskli hastalara profilaktik antiviral tedavi önermektedir. Yine bu derlemede anti-TNF tedavi alan, düşük doz steroid kullanan HBsAg (+) hastalar orta riskli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda solid tümörler için kemoterapi kullanımı ya da steroidlerin diğer immunsüpresif ilaçlarla kombinasyonu orta risk grubunda değerlendirilmiştir. NIH, HBVr açısından ortak riskli gruptaki hastalara profilaktik ya da preemptif tedavilerden birinin uygulanabileceğini belirtmiştir. Ayrıca HBsAg (+) hastalarda kısa süreli steroid kullanımını, HBsAg (-) anti-HBc pozitif hastalarda ise anti-TNF tedavileri, düşük doz steroid kullanımını HBVr açısından düşük riskli olarak değerlendirip bu grup hastalarda antiviral profilaksi önermemiştir [100].(Tablo 3)

Risk sınıfı	HBsAg (+) AntiHBc(+)	HBsAg(-) AntiHBc(+)	Tedavi
Yüksek risk	•B hücre depleasyonu yapan ilaçlar (rituksimab,ofatumumab) •Antrasiklin deriveleri (doksorubisin,epirubisin) •Orta veya yüksek doz prednizolon >4 hafta	•B hücre depleasyonu yapan ilaçlar	Profilaksi
Orta risk	•TNF-Alfa blokerleri •Sitokin veya integrin inhibitörleri •Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib,nilotinib) •Düşük doz steroid >4 hafta	•TNF-Alfa blokerleri •Sitokin veya integrin inh. •Tirozin kinaz inhibitörleri •Orta veya yüksek doz prednizolon >4 hafta •Antrasiklin deriveleri (doksorubisin,epirubisin)	Profilaksi veya pre-emptif tedavi
Düşük risk	•İmmüsupresif ajanlar (metotreksat,azatiopurin) •İntraartiküler steroid tedavisi •1 hafta süreli herhangi bir dozda steroid tedavisi	•İmmüsupresif ajanlar(metotreksat,azatiopurin) •İntraartiküler steroid tedavisi, •1 hafta süreli herhangi bir dozda steroid tedavisi, •Düşük doz steroid >4 hafta	Profilaksiye gerek yok

Tablo 2 AGA immüsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması

Risk sınıfı	HBsAg (+) AntiHBc(+)	HBsAg(-) AntiHBc(+)	Tedavi
Yüksek risk	• Kemoterapi • Anti-CD20 ve/veya Anti-CD52 ilaçlar • Kök hücre ya da solid organ transplantasyonu için immunsupresif tedaviler • Diğer immunsupresiflerle birlikte steroid kombinasyonu	• Hematolojik maligniteler için kemoterapi kullanımı • Anti-CD20 ve/veya CD52 ilaçlar	Profilaksi
Orta risk	• Anti-TNF ajanlar • Düşük doz steroid kullanımı • Steroidsiz diğer immunsupresif ilaçlar	• Solid organ maligniteleri için kemoterapi • Transplantasyon için immunsupresif tedaviler • Diğer immunsupresiflerle birlikte steroid kombinasyonu	Profilaksi veya pre-emptif tedavi
Düşük risk	• Birkaç günlüğüne düşük doz steroid kullanımı	• Anti-TNF ajanlar • Düşük doz steroid kullanımı • Steroidsiz diğer immunsupresif ilaçlar	Profilaksiye gerek yok

Tablo 3 NIH immunsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyon risk sınıflaması

2.5.7.1 Anti-TNF tedavi ve Hepatit B reaktivasyonu

Kronik HBV hastalarında yüksek serum ve hepatosit TNF-a seviyeleri görülmektedir. İn vitro hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, TNF 'nin HBV replikasyonunu inhibe ettiğini ve HBV'ye özgü T hücre yanıtını uyardığını göstermiştir, bu da HBV'nin enfekte hepatositlerden temizlenmesinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir [101, 102, 103]. Sonuç olarak TNF 'nin inhibisyonunun, virüsün konak antiviral savunma mekanizmalarından kaçmasına izin vererek viral replikasyonun artması beklenebilir.

Anti-TNF ilaçlar tek başına kullanıldığında, reaktivasyon riski hastanın HBV serolojisine bağlı olarak %1 ile %10 arasında değişmekte olup, bu ilaçlar orta riskli olarak nitelendirilmişlerdir. İnfliksımab ve adalimumab kullanımında reaktivasyon riski ise, etanersept kullanımına göre daha yüksek bulunmuştur [104]. Anti-TNF tedavi, AGA

rehberinde HBV reaktivasyon açısından orta riskli olarak kabul edilip antiviral profilaksi önerilmiştir

2.5.8 HBV Reaktivasyonda Kullanılan Antiviraller

Reaktivasyonunun profilaksisi için tenofovir ve entekavir daha çok kullanılmaktadır. Profilaktik tedavi ile ilgili çalışmalar genelde lamivudin ile yapılmıştır [105]. Tenofovir ve entekavire direnç azdır ve etkinlikleri lamivudinden daha fazla olduğu gösterilmiştir Her ikisinin de bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda HBV reaktivasyon insidansını azalttığı görülmektedir [105]. Lamivudin sadece bu 1.basamak ajanlar bulunmadığında kullanabilmekle beraber İnterferon asla kullanılmamalıdır. Düşük risk, çok düşük risk grubundaki hastalarda proflaktik antiviral tedavisinden çok takip önerilmektedir. HBV DNA düzeyi ve transaminaz seviyelerine immunsupresif tedavi altındayken ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar düzenli bakılmalıdır.

2.5.9 Antiviral Tedavi Süresi

HBV reaktivasyonu geliştiğinde verilecek antiviral tedavinin süresi; verilen immunsupresif tedavi türü, HBV DNA seviyesi ve mevcut karaciğer hastalığının şiddetine bağlıdır. Bununla birlikte proflaktik tedavi süresi ile de aynıdır. İmmunsupresif tedavi kesilse bile, en az 6 ay daha antiviral tedavi devam edilir. Anti-CD20 ajan alanlarda B hücre fonksiyonlarının geç iyileştiğinden antiviral tedavi, en az 12 ay daha devam ettirilir

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Metod

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji bölümünde 1 Ocak 2015-01 Ocak 2023 tarihleri arasında anti-TNF ajan tedavisi alan 297 hastanın dosyası, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay alınarak retrospektif incelendi. (Onay numarası: 2023/199).

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli ≥ 18 yaş üstü 169 (%57) CH ve 122 (%43) ÜK hastası olmak üzere toplamda 291 hasta dahil edildi.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Anti-TNF ajan kullanan hastalar
- En az 6 ay süreyle doktor vizitlerine katılarak ilacı kullanmış olmak

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Hepatit serolojisi tam çalışılmamış hastalar
- Düzenli olarak takiplere gelmemiş hastalar

Hepatit B reaktivasyon tanımı

Aşağıdakilerden herhangi birinin olması şeklinde tanımlandı.

- 1-)HBsAg serokonversiyonu
- 2-)HBV-DNA başlangıçta negatif olanlarda pozitifleşmesi
- 3-) Başlangıç HBV-DNA'sı bilinmeyenlerde HBV-DNA değerinin 100 IU/ml'den fazla olması

HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit ise ALT 'nin bazal değerlerin 3 kat üzerine çıkması şeklinde tanımlandı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile verildi.



4.BULGULAR

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli yaşları 18 ile 81 arasında değişen 169 (%57,9) CH ve 122 (%42,1) ÜK hastası olmak üzere toplamda 291 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın tamamı retrospektif olarak dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması 40.04 ± 13.99 olup 168'i(%56,5) erkek 129'u(%43,5) kadın hastaydı. Kadınların yaş ortalaması 40.37 ± 14.95 iken erkeklerin yaş ortalaması 39.78 ± 13.25 olarak saptandı.(Tablo 4)

Tablo 4 Sosyodemografik Özellikler

Değişkenler (N=291)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Min-Max
Yaş (yıl)	40,27±13,99	39(29-51)	18-81
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Erkek	164	56.4	
Kadın	127	43.6	

Hastaların anti-TNF tedavi almasını gerektiren inflamatuvar hastalıklarının dağılımı incelendiğinde; 169 olgu (%57,9) CH 122 olgu (%42,1) ÜK hastalığı olduğu görülmüştür. Olguların hastalıklarına göre kullandıkları anti-TNF tedavileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5 İnflamatuvar Hastalıklara Göre Kullanılan Anti-TNF İlaçların Dağılımı

	CH	ÜK	Toplam
İnfiliximab	87(%29,9)	80(%27,5)	167(%57,4)
Adalimumab	71(%24,4)	41(%14,1)	112(%38,5)
Sertolizumab	11(%3,8)	1(%0,3)	12(%4,1)
Toplam	169(%57,9)	125(%42,1)	291(%100)

Adalimumab kullanan olguların yaş ortalaması $38,24 \pm 14,8$, infliksimab kullanan olguların yaş ortalaması $40,83 \pm 13,51$, sertolizumab kullanan olguların yaş ortalaması $45,83 \pm 10,81$ yıl olarak kaydedilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6 İnflamatuvar Hastalık Grupları, Anti-TNF Tedavi Grupları ve Yaş Grupları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Yaş Grupları		
		18-30	31-50	51 yaş ve üzeri
		n	n	n
İnflamatuvar hastalık grupları				
	ÜK	33	50	39
	CH	51	84	34
Anti-TNF tedavi grupları				
	Adalimumab	29	56	27
	İnfiliximab	52	74	41
	Sertolizumab	3	4	5

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ü (%1) Kronik HBV (HbsAg pozitif) ve 63'ü (%21) iyileşmiş/çözünmüş HBV enfeksiyonuna (HbsAg negatif, Anti HBc pozitif) sahip hastalardı. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların 2si crohn hastasıydı ve Adalimumab kullanmaktaydı. Diğer hasta ise ülseratif kolit hastasıydı ve İnfiliximab almaktaydı. Bu hastaların tamamı anti-viral tedavi almaktaydı. İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların ise 3'ü (%4,7) antiviral profilaksi almaktaydı. Bu hastaların hiçbirinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır.

Tablo 7 Kronik ve iyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların hastalık ve ilaç dağılımı

		ÜK n	Crohn n
Kronik HBV	Adalimumab	0	2
	İnfiliximab	1	0
	Sertolizumab	0	0
İyileşmiş HBV	Adalimumab	13	16
	İnfiliximab	16	14
	Sertolizumab	1	3

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü(HBV),dünya çapında yaklaşık 400 milyon insanı etkileyen, perkütan, cinsel ve perinatal yolla bulaşan Hepadnaviridae ailesinden bir DNA virüsüdür. Ticari olarak bulunabilen testlerde antijen olarak kullanılan virüsün temel bileşen proteinleri, bir zarf proteini (yüzey antijeni, HBsAg) ve 2 yapısal nükleokapsid proteinidir (çekirdek antijeni, HBcAg ve çözünür e antijeni, HBeAg). Akut enfeksiyondan sonra, hastaların yaklaşık %10'unda kalıcı HBsAg pozitifliği olarak tanımlanan kronik HBV enfeksiyonu gelişmesine rağmen çoğu hasta virüsü ortadan kaldırır ve çözülmüş HBV enfeksiyonu olarak serumda HBsAg negatif ve anti-HBc IgG 'nin pozitif şekilde saptanır. HBsAg negatif kişiler nadiren serumda veya karaciğerde HBV DNA içerebilir (gizli HBV enfeksiyonu). Kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda spontan olarak veya başta kemoterapi veya immunsupresif ilaçlar olmak üzere yoğun immün baskılama sonrasında reaktivasyon olabilir. Bununla birlikte, HBV reaktivasyon hızı, immunsupresyonun uzunluğuna ve derecesine göre büyük ölçüde değişir. Kemoterapi alan hastalarda, HBV reaktivasyonu hastaların %38 ile 53'ü arasında değişmektedir ve %40 civarı mortalite oranı vardır [106],biyolojik olmayan immunsupresif ajan (kortikosteroidler, azatiyoprin, metotreksat) alan romatizmal otoimmün hastalıkları olan hastalarda reaktivasyon sadece vaka raporları şeklinde bildirilmiştir [107]

TNF- α , hücre içi patojenlere karşı sistemik enflamasyon ve konakçı savunma mekanizmasını içeren önemli bir proinflamatuvar sitokindir. HBV'ye özgü sitotoksik T hücre yanıtları yoluyla virüsün replikasyonunu ve eradikasyonunu baskılama işlevi görür. TNF- α ekspresyonunun azalması, HBV gibi gizli enfeksiyonların yeniden aktivasyonu ile sonuçlanır [108].

İmmünsüpresif tedavi alan hastalar, hepatit B reaktivasyonu açısından risk altındadır. HBVr bu hastalarda hayatı tehdit eden durumlara dönüşebilmektedir. Uluslararası kılavuzlar, immunsupresif tedavi alan HBsAg pozitif hastalar için antiviral profilaksisi endikasyonlarını çoğunlukla tarif etmektedir. Fakat immünsüpresif tedaviler altında iyileşmiş/çözülmüş HBV enfeksiyonu(HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif) olan hastaların tedavisine ilişkin düzgün bir fikir birliği yoktur. İyileşmiş Hepatit B 'li hastalarda yönetimin belirsizliği ve HBVr vakalarının artması nedeniyle bu gruplarda yapılan çalışma sayısı artırmıştır. Bu hastalarda HBVr ile alakalı farklı görüşlerin ve çalışmaların bulunduğu ilaçlardan biri de anti-TNF

ilaçlardır. Anti-TNF ajanlarla HBVr oranlarının, kanser kemoterapisi ile gözlemlenenlerden daha düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca iyileşmiş/çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalarda, HBsAg pozitif hastalara oranla HBVr daha az oranlarda görüldüğü bilinmektedir [109]. Fakat HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF kullanımı konusunda herkes tarafından kabul edilen genel bir görüş bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda anti-TNF kullanmakta olan 291 hastada, 3 hastanın (%1) Kronik HBV (HbsAg pozitif) ve 63 hastanın (%21) iyileşmiş/çözülmüş HBV enfeksiyonu (HbsAg negatif, Anti HBc pozitif) olduğu saptanmıştır. 291 olgunun 23 (%7,9) tanesinde HBV DNA bakılmış olup, HBV DNA bakılan kronik HBV 'li hastaların 1 (%0,3)'inde HBV DNA negatif 1 (%0,3)'inde <10 IU/ml şeklinde saptanmıştır. 1 (%0,3) hastada ise HBV DNA pozitif (2360 IU/ml) saptanmıştır. 291 olgunun 3'ü entekavir, 2'si tenofovir disproksil fumarat ve 1' de tenofovir alfenamid olmak üzere 6 (%2) tanesi anti-viral tedavi almaktaydı. 63 iyileşmiş/çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastanın 3 (%4,7) tanesi profilaktik antiviral almaktaydı. Bu 291 olgunun takiplerinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır.

Anti-TNF ile yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonunun, HBsAg pozitif hastalarda küçük vaka serileri için % 0 ve büyük toplu vaka serilerinde ise %40 olarak meydana geldiği, HBsAg negatif Anti-HBc pozitif hastaların ise % 0-5'inde meydana geldiği bildirilmiştir. Reaktivasyon bildirilen vakalarda ise ek olarak kortikosteroid gibi ek immunsupresif ajan kullanımının olduğu görülmüştür [110].

2018 yılında anti-TNF ajan kullanan HBsAg negatif Anti-HBc pozitif 120 hastada yapılan çalışmada 1 hastada HBV reaktivasyon HBsAg serokonversiyonu olarak görülmüştür. Bu çalışmada HBV reaktivasyonu olarak HBsAg serokonversiyonu olarak kabul edilmiştir. Reaktivasyon gelişen hasta RA nedeni etanercept 50mg/hafta ve metotreksat 25mg/hf kullanmaktaydı. Hastanın 15 ay ilaç kullanım sonrasında HBsAg pozitifleşmiş, HBV-DNA değeri 24.200.000 IU/ml değerine ulaşmış ve karaciğer enzim değerleri (ALT:165) yükselmiştir. Sonrasında etanercept ve metotreksat kesilen ve tenofovir başlanan hastanın 9 ay sonra karaciğer enzimleri normale gelmiş 11 ay sonra HBV-DNA değerleri negatifleşmiştir. Bu dönemde metotreksat ve etanercept tekrar başlanmış. 18 ay sonra da HBsAg negatifleştiği görülmüştür. 3 hastada ise HBsAg serokonversiyonu olmadan (HBsAg negatif, anti HBc pozitif) viral yük artışı görülmüştür. hastalardı. Bu hastalar antiviral profilaksi almayan, anti-TNF tedavi ile birlikte metotreksat kullanımı olan romatoid artrit hastalarıydı. Olgulardan

birinde infliximab kesilmiş, birinde adalimumab almaya devam etmiş ancak tenofovir başlanmış ve son olguda ise adalimumab tedavisi devam edilmiştir. İnfiliximab kesilen ve tenofovir başlanan olgularda DNA saptanamaz düzeye gerilemiştir, adalimumab devam edilen olguda ise viral yük düşük düzeyde saptanacak şekilde takip edilmiştir. Hastaların hiçbirinde dekompanse karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom veya ölüm gibi yan etkiler görülmemiş.

2018 yılında yayınlanan, 2001-2010 arası çeşitli endikasyonlarla anti-TNF kullanan 8877 hastanın retrospektif incelendiği, HBV reaktivasyonu olarak HBsAg serokonversiyonu, HBV DNA'da $\log > 1$ artış, daha önce negatifken pozitifleşen HBV DNA, tedavi öncesi düzeyi bilinmeyenlerde HBV DNA 2000 IU/ml üzerine çıkması olarak kabul edilen çalışmada, kronik HBV 'li 23 hastanın 9(%39)'unda reaktivasyon saptanmıştır. 178 HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastanın hiçbirinde reaktivasyon gelişmemiştir [99]. Anti-TNF kullanan 87 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada HBsAg (-) anti-HBc (+) 50 hastanın 4 ile 18 ay arasında ortalama 12 aylık takipleri sırasında hiçbirinde reaktivasyon gelişmemiştir. 37 HBsAg + hastanın 6'sı kronik hepatit 31'i inaktif taşıyıcı şeklindeydi. Kronik hepatit B olan 6 hastanın içinde antiviral profilaksi almayan 2 hastada da HBV reaktivasyon gelişmiştir. Antiviral profilaksi alan diğer dört hasta, 2 ile 9 ay arasında ortalama 9 aylık tedavi ve 2 ile 22 ay arasında ortalama 8,7 ay takip süresince HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Bu çalışmada reaktivasyon tanımı HBV-DNA'da 10 kat artış ya da HBV-DNA değeri negatif olanlarda saptanabilir düzeylere yükselmesi olarak tanımlanmıştır [111]. Spondiloartropatisi olan 131 HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-TNF tedavi alan hastanın alındığı bir çalışmada 75.50 ± 33.37 ay takip süresince HBVr gelişmemiştir. Olguların hiçbirisi tedavi öncesinde ya da tedavi süresince antiviral profilaksi almamıştır. [112]

2010 yılında yayınlanan, 2001 ile 2008 yılları arasında Kuzey İtalya'da iki romatoloji kliniğinde takipli, eş zamanlı immunsupresif ajan kullanan, HBsAg negatif anti-HBc pozitif 67 hasta prospektif olarak takip edilmiştir. Aminotransferaz yükselmesi olması durumunda çalışma sonlandırılmıştır. Hastalar ortalama 42 ay takip edilmiş olup HBV reaktivasyonu gözlenmemiştir. Bu hastaların 51'i eş zamanlı olarak metotreksat, 43'ü ise kortikosteroid kullanmaktaydı [113]. 10 hastanın eş zamanlı metotreksat kullandığı 21 anti-TNF alan HBsAg(-) anti-HBc (+) hastanın ortalama 27 aylık süre takiplerinde HBVr gelişmemiştir [114]. Romatolojik hastalığı olan 146 HBsAg (-) Anti-HBc(+) hastada ortalama 56.3 ay

boyunca anti-TNF kullanımları boyunca hepatit B reaktivasyonu gelişmemiştir. Biyolojik ajanlara ek olarak bu hastalardan 115'i DMARD ve 74'u steroid almıştır [115].

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde, anti-TNF veya DMARD alan HBsAg pozitif 122 olgunun 15(%12.3)'inde reaktivasyon görülmüştür. Reaktivasyon gelişen olguların yalnız birinin antiviral (lamivudin) profilaksisi aldığı bildirilmiştir. İzole anti-HBc pozitifliği olan 468 olgunun ise 8(%1.7)'inde reaktivasyon saptanmıştır [116]

İspanya'da anti-TNF ajan kullanan 89 HBsAg pozitif ve 168 anti HBcAb pozitif hastanın dahil edildiği çalışmada, HBsAg taşıyıcısı 35(%39) hastada HBV reaktivasyonu görülmüştür. Reaktivasyon gelişen hastaların %25'inin antiviral profilaksi aldığı görülmüştür. 168 anti-HBc pozitif hastanın 9 (%5)'unda HBV reaktivasyon görülmüştür. Bu olguların hiçbirinin antiviral profilaksi almadığı görülmüştür [116].

HBV reaktivasyonu görülen çalışmaların çoğunda anti-TNF tedavisine ek immunsupresif ajan kullanım olduğu görülmekteydi. Çalışmamızda anti-TNF dışı immunsupresif ajan kullanılmaması HBV reaktivasyonu daha önceki çalışmalardan düşük oranda gözükmesine neden olmuş olabilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 291 hastanın hiçbirinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır. Bu hastaların 3'ü kronik HBV enfeksiyonuna sahip ve 63'ü ise iyileşmiş HBV enfeksiyonuna sahip hastalardı. Kronik HBV 'li hastalarda daha önce yapılan küçük vaka serili çalışmalarda da reaktivasyon oranı %0 olarak bulunmuştur. Büyük vaka serileriyle yapılan çalışmalarda ise %40'a kadar reaktivasyon oranı görülmektedir. İyileşmiş HBV 'li hastalar üzerinde yapılan küçük veya büyük vaka serili çalışmalarda ise reaktivasyon oranı %0-5 arasında değişmektedir.

Daha önceki çalışmalarda HBV reaktivasyonu görülen hastalarda çoğunlukla ikincil bir immunsupresif ajan kullanımı mevcuttu. Çalışmamızda seçilen hasta popülasyonunun İBH grubundan olması ve ek ikinci bir immunsupresif almıyor olmaları çalışmamızı sınırlandıran etkenlerden biri olarak görülmektedir. Hasta popülasyonunun romatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere (ikincil immunsupresif kullanım gereksinimi) genişletilmesi ve hasta sayılarının artırılması sonucunda daha önce çalışmalarda da saptandığı gibi HBV reaktivasyon oranları saptanabileceği düşünülmektedir

HBV reaktivasyonunu önlemek açısından kronik HBV 'li hastaların anti-TNF tedavi ile birlikte anti-viral profilaksisi verilmesi gerekliliğinde fikir birliği sağlanmıştır. Ancak iyileşmiş HBV enfeksiyonu olan anti-TNF tedavisi alan hastalarda anti-viral profilaksisi verilmesi konusunda halen fikir birliği sağlanamamıştır.

Çalışmamız vaka sayıları az olsa da literatürde yapılan az sayılı vaka serilerinde de olduğu gibi reaktivasyon saptanmamıştır. Ancak anti-TNF tedavi öncesi hastalar hepatit yönünden taranmalı ve profilaksi açısından değerlendirilmelidir. Kronik HBV hastalarına anti-TNF başlanacaksa anti-viral profilaksi verilmesi sonrası tedavi başlanmalıdır. İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastalar profilaksi verilmeden anti-TNF tedavi başlanabilir. Bu grup hastalar HBV reaktivasyon açısından takip edilmelidir. Hastalar Anti-TNF tedavi süresince 3-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Kronik HBV hastalarında HBV DNA takibi de yapılmalıdır. İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV reaktivasyonunun belirlenmesi ve anti-viral profilaksi verilmesi konusunda ortak konsensus sağlanması için randomize kontrollü prospektif çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır .Biz Akdeniz Üniversitesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Ana Bilim Dalı Kliniği olarak NIH kılavuz önerileri doğrultusunda HbsAg

pozitif hastaların Anti-TNF ajan kullanımında profilaksi önerirken geçirilmiş enfeksiyona sahip hastalarda profilaksi önermemekteyiz.



7.KAYNAKLAR

- [1] «Fernández-Ruiz, M., Aguado, J. M. Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy. Expert Review of Anti-infective Therapy 2018;16, 939–956.».
- [2] «Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975;72:3666-3670».
- [3] «Kelker HC, Oppenheim JD, Stone-Wolff D, Henriksen-DeStefano D, Aggarwal BB, Stevenson HC, Vilček J. Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin. International journal of cancer,» cilt 36(1), no. 69-73, 1985.
- [4] «(4) Horiuchi, T.; Mitoma, H.; Harashima, S.; Tsukamoto, H.; Shimoda, T. Transmembrane TNF-alpha: Structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology 2010, 49, 1215–1228.».
- [5] D.-i. Jang, A.-H. Lee, H.-Y. Shin, H.-R. Song, J.-H. Park, T.-B. Kang, S.-R. Lee ve S.-H. Yang, «The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics,» *International Journal of Molecular Science*, 2021.
- [6] Y. Jiang, M. Yu, X. Hu, L. Han, K. Yang, H. Ba, Z. Zhang, B. Yin, X. Yang ve Z. Li, «et al. STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. Cell Death Differ. 2017, 24, 660–671».
- [7] «Vandenabeele, P.; Declercq, W.; Beyaert, R.; Fiers, W. Two tumour necrosis factor receptors: Structure and function. Trends Cell Biol. 1995, 5, 392–399.».
- [8] «Bazzoni, F.; Beutler, B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N. Engl. J. Med. 1996, 334, 1717–1725».
- [9] «Black, R.A.; Rauch, C.T.; Kozlosky, C.J.; Peschon, J.J.; Slack, J.L.; Wolfson, M.F.; Castner, B.J.; Stocking, K.L.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. Nature 1997, 385,,» pp. 729-733.
- [10] «Moss, M.L.; Jin, S.L.; Milla, M.E.; Bickett, D.M.; Burkhart, W.; Carter, H.L.; Chen, W.J.; Clay, W.C.; Didsbury, J.R.; Hassler, D.; et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. Nature 1997,».
- [11] M. Grell, E. Douni, H. Wajant, M. Lohden, M. Clauss, B. Maxeiner, S. Georgopoulos, W. Lesslauer, G. Kollias ve K. Pfizenmaier, «The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. Cell 1995, 83, 793–802».
- [12] C. Morita, T. Horiuchi, H. Tsukamoto, N. Hatta, Y. Kikuchi, Y. Arinobu, T. Otsuka, T. Sawabe, S. Harashima, K. Nagasawa ve e. al., «Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with Systemic lupus erythematosus in the Japanese: Molecular and functional analysis. Arthritis Rheum. 2001, 44, 2819–2827».
- [13] «Pinckard, J.K., K.C. Sheehan, C.D. Arthur, and R.D. Schreiber. 1997. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors in vivo. J. Immunol. 158:3869–3873».
- [14] «Mario Fernández-Ruiz & José María Aguado (2018): Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy, Expert Review of Anti-infective Therapy».

- [15] «Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 2008;58:S92-S101».
- [16] «Takashiba S, Van Dyke TE, Amar S, et al. Differentiation of monocytes to macrophages primes cells for lipopolysaccharide stimulation via accumulation of cytoplasmic nuclear factor kappaB. *Infect Immun.*».
- [17] «Mackay F, Loetscher H, Stueber D, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *J Exp Med.* 1993;177:1277-1286.».
- [18] «Gibbs LS, Lai L, Malik AB. Tumor necrosis factor enhances the neutrophil-dependent increase in endothelial permeability. *J Cell Physiol.* 1990;145:496-500.».
- [19] «Rothe J, Lesslauer W, Lotscher H, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*».
- [20] «Wong GH, Goeddel DV. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature.* 1986;323:819-822.».
- [21] «O'Brien DP, Briles DE, Szalai AJ, et al. Tumor necrosis factor alpha receptor I is important for survival from *Streptococcus pneumoniae* infections. *Infect Immun.* 1999;67:595- 601.».
- [22] «Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002;168:4620-4627».
- [23] «Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:691-702.».
- [24] R. D. B. H. e. a. Bean AG, «Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol.* 1999;162:3504-3511.».
- [25] «Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity* 2008;29:283-294.».
- [26] L. G. L. M. J. L. P. D. E. G. A. R. T. M. e. a. Rubin, «2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309- 318».
- [27] J. W. C. F. G. D. G.-R. J. J. M. E. S.-J. R. e. a. Baddley, «ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules[I]: anti-tumor necrosis factor- α agents),» *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, no. 24 Suppl 2, p. 10–20, 2018.
- [28] «Yang, S.; Wang, J.; Brand, D.D.; Zheng, S.G. Role of TNF-TNF Receptor 2 Signal in Regulatory T Cells and Its Therapeutic Implications. *Front. Immunol.* 2018, 9, 784.».
- [29] «Sedger, L.M.; McDermott, M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants— Past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014, 25, 453–472.».
- [30] «Steeland, S.; Libert, C.; Vandenbroucke, R.E. A New Venue of TNF Targeting. *Int. J.*

Mol. Sci. 2018, 19, 1442.».

- [31] «Monaco, C.; Nanchahal, J.; Taylor, P.; Feldmann, M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int. Immunol.* 2015, 27, 55–62».
- [32] «Tracey, D.; Klareskog, L.; Sasso, E.H.; Salfeld, J.G.; Tak, P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 2008, 117, 244–279.».
- [33] «Danese, S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: An anti-inflammatory multitasker. *Dig. Liver Dis.* 2008, 40, S225–S228».
- [34] I. Arijis, G. De Hertogh, K. Machiels, K. Van Steen, K. Lemaire, A. Schraenen, L. Van Lommel, R. Quintens, G. Van Assche, S. Vermeire ve e. al., «Mucosal Gene Expression of Cell Adhesion Molecules, Chemokines, and Chemokine Receptors in Patients with Inflammatory Bowel Disease Before and After Infliximab Treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 748–761».
- [35] «Guo, Y.; Lu, N.H.; Bai, A.P. Clinical Use and Mechanisms of Infliximab Treatment on Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Biomed. Res. Int.* 2013, 2013.».
- [36] «Chatzantoni, K.; Mouzaki, A. Anti-TNF- α antibody therapies in autoimmune diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006, 6, 1707–1714».
- [37] «Melsheimer, R.; Geldhof, A.; Apaolaza, I.; Schaible, T. Remicade (R) (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biol. Targets Ther.* 2019, 13, 139–178».
- [38] «Lim, H.; Lee, S.H.; Lee, H.T.; Lee, J.U.; Son, J.Y.; Shin, W.; Heo, Y.S. Structural Biology of the TNF alpha Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 768».
- [39] «Tracey, D.; Klareskog, L.; Sasso, E.H.; Salfeld, J.G.; Tak, P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 2008, 117, 244–279».
- [40] «Chatzantoni, K.; Mouzaki, A. Anti-TNF- α antibody therapies in autoimmune diseases.».
- [41] «Moreland, L.W.; Schiff, M.H.; Baumgartner, S.W.; Tindall, E.A.; Fleischmann, R.M.; Bulpitt, K.J.; Weaver, A.L.; Keystone, E.C.; Furst, D.E.; Mease, P.J.; et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis—A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*,» pp. 130, 478., 1999.
- [42] «Tan, J.K.; Aphale, A.; Malaviya, R.; Sun, Y.; Gottlieb, A.B. Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2007, 12, 38–45».
- [43] «Azevedo, V.F.; Galli, N.; Kleinfelder, A.; D’Ippolito, J.; Urbano, P.C.M. Etanercept biosimilars. *Rheumatol. Int.* 2015, 35, 197–209».
- [44] «Brambilla, A.; Simonini, G. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; Volume 11».
- [45] «Mease, P.J. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007, 3, 133–148.».
- [46] «Simon, L.S. The treatment of rheumatoid arthritis (Retracted Article. See vol 22, pg AR3, 2008). *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2004, 18, 507–538».
- [47] «Rau, R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: The initial results of five trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 70–73.».
- [48] T. Kobayashi, T. Yokoyama, S. Ito, D. Kobayashi, A. Yamagata, M. Okada, K. Oofusa, I. Narita, A. Murasawa, K. Nakazono ve e. al., «Periodontal and Serum Protein Profiles

- in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *J. Periodontol.* 2014, 85, 1480–1488.».
- [49] J. McGovern, D. Nguyen, C. Notley, C. Mauri, D. Isenberg ve M. Ehrenstein, «Th17 cells are restrained by Treg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 3129–3138.».
- [50] «LaMattina, K.C.; Goldstein, D.A. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017, 13, 181–188».
- [51] «Rivkin, A. Certolizumab Pegol for the Management of Crohn's Disease in Adults. *Clin. Ther.* 2009, 31, 1158–1176.».
- [52] «Acosta-Felquer, M.L.; Rosa, J.; Soriano, E.R. An evidence-based review of certolizumab pegol in the treatment of active psoriatic arthritis: Place in therapy. *Open Access Rheumatol.* 2016, 8, 37–44».
- [53] E. Keystone, D. van der Heijde, D. Mason, R. Landewe, R. van Vollenhoven, B. Combe, P. Emery, V. Strand, P. Mease, C. Desai ve e. al., «Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis Findings of a Fifty-Two-Week,» *Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. Arthritis Rheum*, no. 58, p. 3319–3329, 2008.
- [54] «Shealy, D.; Cai, A.; Lacy, E.; Nesspor, T.; Staquet, K.; Johns, L.; Baker, A.; Brigham-Burke, M.; Emmell, E.; Bugelski, P.; et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel fully human monoclonal antibody specific for human TNF α . *Ann. Rheum. Dis.*,» pp. 66,151, 2007.
- [55] «Shealy, D.; Cai, A.; Staquet, K.; Baker, A.; Lacy, E.R.; Johns, L.; Vafa, O.; Gunn, G.; Tam, S.; Sague, S.; et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *mAbs* 2010, 2, 428–439.».
- [56] «Oldfield, V.; Plosker, G.L. Golimumab: In the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2009, 23, 125–135.».
- [57] H. Zhou, H. Jang, R. Fleischmann, E. Bouman-Thio, Z. Xu, J. Marini, C. Pendley, Q. Jiao, G. Shankar, S. Marciniak ve e. al., «Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol.* 2007, 47, 383–396.».
- [58] «Mazumdar, S.; Greenwald, D. Golimumab. *mAbs* 2009, 1, 422–431».
- [59] «Stone JH, Furst D, Romain P. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects. *Up To Date* 2008, May 31, version. 2015;16».
- [60] «Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology.* 2016;68(1):1-26».
- [61] T. G. P. N. A. J. F. C. C. J. P. H. M. A. P. M. E. M. M. Saag KG, «American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2008;59(6),» pp. 762-84.
- [62] «Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews.* 1999;12(2):351-66.».
- [63] «Jane N, Zuckerman M, MD, Arie J. Zuckerman, MD, DS. The epidemiology of

- hepatitis B. Clinics in Liver Diseases 1999;3(2):179-87».
- [64] «Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak, F Balık, İ Tekeli, E Viral Hepatit, Birinci baskı İstanbul: Ohan Matbaası. 2007:96- 107».
- [65] «Thomas D, Zoulim FA. New challenges in viral hepatitis. Gut. 2012;61(1): 1-5.».
- [66] «Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of viral hepatitis. 2004;11(2):97-107.».
- [67] «Organization WH. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action. World Health Organization; 2012.1-22».
- [68] «Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.».
- [69] «Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. Viral Hepatit. 2013;1:25-80».
- [70] «Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. Ankem Derg. 2013;27(2):128-34.».
- [71] «Nelson, Noele P.; Easterbrook, Philippa J.; McMahon, Brian J. (2016). Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. Clinics in Liver Disease, 20(4), 607–628.».
- [72] «Liang TJ, Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology 49: S13–S21, in, Editor^Editors. 2009. p.».
- [73] «Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. in Seminars in liver disease. 2013. Thieme Medical Publishers».
- [74] «Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. Viral Hepatit 2013;1:25-80».
- [75] «Vyas GN, Yen TB. Hepatitis B Virus. Viral Hepatitis: Springer; 1999. p. 35-63».
- [76] «Danacı Y. Seçkin Y Anti-TNF tedavi öncesinde Tüberküloz ve Hepatit B serolojisi tarama oranlarının değerlendirilmesi 2019; 9-18».
- [77] «Virusu ÖTHB. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.».
- [78] «Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention».
- [79] «Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, Milich DR. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 1994;106(4):1006-15.».
- [80] «Chu C-J, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology. 2002;36(6):1408-15.».
- [81] «Değertekin B. Hepatit B Pathogenesis, Doral Seri Ave Klein. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics. 2010;3(1):45-52».
- [82] «Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical gastroenterology and hepatology. 2014;12(1):16-26.».
- [83] «Hyams, K. C. 1995. Risk of chronicity following acute hepatitis B virus infection. Clin. Infect. Dis. 20:992–1000.».
- [84] B. J. W. L. M. A. D. B. H. W. L. H. T. R. B. D. P. F. a. J. E. M. McMahon, «Acute

- hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state *J. Infect. Dis.* 151:599–603».
- [85] «Beasley, R. P. 1988. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61:1942–1956.».
 - [86] «Liaw, Y.-F., D.-I. Tai, C.-M. Chu, and T.-J. Chen. 1988. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 8:493–496».
 - [87] «Lok, A. S. F., and C.-L. Lai. 1988. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive children. *Hepatology* 8:1130–1133.».
 - [88] «McMahon, B. J., S. R. Alberts, R. B. Wainwright, L. Bulkow, and A. P. Lanier. 1990. Hepatitis B-related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch. Intern. Med.* 150:1051–1054».
 - [89] «Beasley, R. P., and L.-Y. Hwang. 1991. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.».
 - [90] «Hsieh, C. C., A. Tzonou, X. Zavitsanos, E. Kalamani, S. J. Lan, and D. Trichopoulos. 1992. Age at first establishment of chronic hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma risk: a birth order study. *Am. J. Epidemiol.* 136:1115–1121.».
 - [91] «Lok, A. S. F., H.-T. Chung, V. W. S. Liu, and O. C. K. Ma. 1993. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 105:1833–1838.».
 - [92] «Hoofnagle, J. H., and L. B. Seef. 1982. Natural history of chronic type B hepatitis. *Prog. Liver Dis.* 7:469–479.».
 - [93] «Di Bisceglie, A. M. 1988. Hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 108: 390–401.».
 - [94] «Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology.* 2017;67(2):370-98».
 - [95] «Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology.* 2015;61(2):703-11».
 - [96] «Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: The effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-52».
 - [97] «Yang PL, Althage A, Chung J, Maier H, Wieland S, Isogawa M, et al. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:798-802.».
 - [98] «Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100:182-188».
 - [99] «MP Pauly, Tucker L-Y, Szpakowski J-L, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16(12):1964-1973.».
 - [100] «Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2014;11(4):209.».
 - [101] «Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in

- viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:241-57».
- [102] «Kasahara S, Ando K, Saito K et al. Lack of tumour necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Virol.* 2003; 77: 2469–76.».
- [103] «Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: 65–91».
- [104] «Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü, immünsüpresif ilaç tedavisi sırasında hepatit B virüsü reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisi üzerine teknik inceleme. *Gastroenteroloji.* 2015; 148:221–44.».
- [105] «Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology.* 2016;22(2):219-37.».
- [106] R. Pérez-Alvarez, C. Díaz-Lagares, F. García-Hernández, L. Lopez-Roses, P. Brito-Zerón, M. Pérez-de-Lis, S. Retamozo, A. Bové, X. Bosch, J.-M. Sanchez-Tapias, X. Forns ve M. Ramos-Casals, «Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy,» *Medicine*, no. 90 (6), pp. 359-371, 2011.
- [107] «Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.*2009;49(5 Suppl):S156YS165.».
- [108] «Cantini F, Boccia S, Goletti D, et al. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF- α) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *International journal of rheumatology* 2014;».
- [109] «European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67(2):370-398.».
- [110] G. R. F.-Y. Y. Perrillo RP, «American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):221-244. e3.».
- [111] «Ye H, Zhang X-w, Mu R, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection—analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clinical rheumatology* 2014;33(1):119-123.».
- [112] L. G. V. A. e. a. Giannitti C, «Long-term safety of anti-TNF agents on the liver of patients with spondyloarthritis and potential occult hepatitis B viral infection: an observational multicentre study. *Clinical and experimental rheumatology* 2017;;35(1):93-97.».
- [113] B. F. A. F. e. a. Caporali R, «Safety of tumor necrosis factor α blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis care & research* 2010;62(6):749-754.».
- [114] «Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis research & therapy* 2009;11(6):R179.».
- [115] «Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62(1):40-46.».
- [116] «Lee, Y. H., Bae, S. C., Song, G. G. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-531.».

- [117] «McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B—clinical implications. The Medscape Journal of Medicine. 2008;10(4):91».
- [118] «Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009;49(S5):S56-S60.».
- [119] «Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. Annals of the rheumatic diseases 2010;69(7):1352- 1355».

