



T.C

TOKAT

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ ALANLARDA HEPATİT B
ENFEKSİYONU REAKTİVASYON PROFİLAKSİSİ SONUÇLARI
VE ENTEKAVİR İLE TENOFÖVİR KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Salim Tutkaoğlu

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020



T.C

TOKAT

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ ALANLARDA HEPATİT B ENFEKSİYONU
REAKTİVASYON PROFİLAKSİSİ SONUÇLARI VE ENTEKAVİR İLE TENOFÖVİR
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Salim Tutkaoğlu

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe KEFELİ

TOKAT

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Şafak Şahin'e, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Doç. Dr. Özge Gümüşay'a, Doç. Dr. Abdurrahman Şahin'e, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser Demir'e, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Uzun'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Başak'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye ve çalışmamızın istatistik aşamasında emeği geçen Öğr. Gör. Yunus Emre Kuyucu'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan annem Fadime Tutkaoğlu ve babam Eyyüp Tutkaoğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın en başından beri yanımda olan, bu sürecin tüm zorluklarını beraber göğüslediğim biricik eşim Bahar Emine Tutkaoğlu'na, son 1 yıldır aramızda olan biricik oğlum Kemal Tutkaoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Salim TUTKAOĞLU

ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B kor antijeni (HBcAg) gibi antijenik yapılara sahip çift iplikli bir DNA virüsüdür. Bu virüse bağlı olarak gelişen akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi tablolar, ülkemizin sağlık sorunları arasında önemli yer tutan hastalık gruplarından (1).

Başlıca bulaş; parenteral, vertikal, seksüel ve horizontal yolla olur. Virüsün kendisi sitopatik olmayıp, immün sistem aktivasyonu ile hücresel hasar oluşmasına neden olmaktadır (3). 1981 yılından itibaren aşısı mevcut olup, ülkemizde 1997 yılında rutin aşılama programına alınmıştır.

HBV'ye bağlı enfeksiyonu önlemek ve tedavi etmek amacıyla çeşitli aşı ve antiviral ilaçlar geliştirilmiştir. Antiviral ilaçların temel amacı HBsAg kaybıdır. Ancak hepatosit nükleusundan 'covalently closed circular DNA' (cccDNA)'nın mutlak kaybı sağlanmadan başarıdan bahsetmek mümkün değildir. Ne yazık ki, günümüzde cccDNA kaybını sağlayan tedavi henüz yoktur.

HBV ile temas öyküsü olan, doğal bağışıklık geliştiren veya HBsAg pozitif olup antiviral tedavi endikasyonu olmayan hastalar immünsüpresif tedavi aldıklarında HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar.

Biz bu çalışmada Tokat bölgesinde yaşayan ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde çeşitli kliniklerce immünsüpresif tedavi başlanan ve antiviral tedavi gerekliliği açısından Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilen hastalarda preemptif antiviral tedavinin etkinliğini, reaktivasyon gelişen hastaların verilerini sunmayı amaçladık.

2016-2018 yılları arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı. Preemptif antiviral tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen 425 hastanın 177'si çalışmaya dahil edildi. Hastalar serolojik durumları ve immünsüpresif tedavilerine göre risk gruplarına ayrıldı. Demografik özellikleri, ilgili

karaciğer testleri, aldıkları preemptif tedavi türü, tedavi süresi, tedavi süresince transaminaz düzeyleri ve HBV serolojisi ve klinik durumları kaydedildi. Takiplerinde çalışmamızda belirlenen reaktivasyon kriterlerine göre reaktivasyon geliştiği kabul edilen hastalar ek olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 177 hastanın 94 (%53,1)'ü erkek, 83 (%46,9)'ü kadın idi. Hastaların 99 (%55,94)'u düşük risk grubunda, 76 (%42,94)'sı orta risk grubunda, 2 (%1,12)'si yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Ultrasonografide hepatosteatoz saptanan hasta sayısı 47 (%26,6) idi. Ortalama yaş 61,12 ±10,99 yıl idi. En küçük yaş 27, en büyük yaş 84 idi. Ortalama antiviral tedavi kullanım süresi 19,73 ay idi. Entekavir kullanan hasta sayısı 115 (%65,0) , Tenofovir Disoprosil Fumarat kullanan hasta sayısı 59 (%33,3) idi. Bu hastaların dışında 1 hastada yan etki nedeniyle Tenofovir Disoprosil Fumarat'tan Entekavir'e geçilmişti. 1 hastada ise ilaç direnci nedeniyle Lamivudin'den Entekavir'e geçilmişti. Başlangıçta Lamivudin kullanan 1 hastada ilaç direnci nedeniyle Entekavir'e, ardından reaktivasyon nedeniyle Tenofovir Disoprosil Fumarat'a geçilmişti.

Reaktivasyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, ortalama yaşı 54,82/yıl idi. Reaktivasyon gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 61,54/yıl idi. Reaktivasyon gelişen hastaların ortalama yaşı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,049$). Reaktivasyon gelişen hastaların 3 (%27,3)'ü erkek, 8 (%72,7)'i kadın idi. Reaktivasyon açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı ($p=0,66$). Tedavi başlangıcında yapılan ölçüm sonuçlarına göre HBsAg pozitif 22 hastanın 8 (%36,36)'inde reaktivasyon gelişmiş iken, HBsAg negatif 155 hastanın 3 (%1,94)'ünde reaktivasyon gelişmiştir. HBsAg pozitifliği reaktivasyon açısından risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Hastalar aldıkları immünsüpresif tedaviye göre iki gruba ayrılmıştı. Her iki grup arasında reaktivasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,735$). Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ise orta risk grubunda reaktivasyon gelişen hastaların anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,003$). Preemptif antiviral tedaviler açısından değerlendirme yapıldığında reaktivasyon açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,2$). Anti-HBs serolojisine göre değerlendirildiğinde, negatif ile pozitif hastaları arasında fark saptanmadı ($p=0,366$). Başlangıç HBV DNA titreleri göz önüne alındığında, pozitif olan hastalarda reaktivasyon riskinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Sonuç olarak; düşük yaşı, başlangıç HBsAg pozitifliği, orta risk grubunda olmak, başlangıç HBV DNA pozitifliği reaktivasyon ile ilişkili bulundu. Cinsiyet, immünsüpresif tedavi türü, preemtif antiviral tedavi türü ve anti-HBs titreleri reaktivasyon ile ilişkili bulunmadı.



ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) is a double stranded DNA virus which belongs to the hepadnavirus family with antigenic structures such as Hepatitis B surface antigen (HBsAg), Hepatitis B e antigen (HBeAg) and Hepatitis B core antigen (HBcAg). Clinical forms such as acute hepatitis, fulminant hepatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), developing in consequence of this virus are among the disease groups that have an important place among the health problems of our country (1).

The contamination comes true with parenteral, vertical, sexual and horizontal ways fundamentally. The virus is not cytopathic by itself and causes cellular damage by activation of the immune system (3). The vaccine has been present since 1981, and was placed in the routine vaccination program in our country in 1997.

Various vaccines and antiviral drugs have been developed to prevent and treat HBV related infection. The main purpose of antiviral drugs is HBsAg loss. However, absolute success is not possible until the 'covalently closed circular DNA' (cccDNA) is completely cleared from the hepatocyte nucleus. Unfortunately, there is currently no cure that provides cccDNA loss.

Patients who have a history of contact with HBV, develop natural immunity, or have HBsAg positive and no indication for antiviral therapy are at risk for HBV reactivation and acute exacerbation when receiving immunosuppressive therapy.

In this study, we aimed to present the efficacy of preemptive antiviral therapy and the data of patients who developed reactivation in patients living in Tokat region, who were initiated by various clinics at Gaziosmanpaşa University Hospital and who were referred to the Gastroenterology outpatient clinic for the necessity of antiviral treatment.

Patients who applied to the Gastroenterology outpatient clinic between 2016 and 2018 were retrospectively screened. 177 of 425 patients who were referred for evaluation of preemptive antiviral treatment were included in the study. The patients

were divided into risk groups according to their serological status and immunosuppressive treatments. Demographic features, relevant liver tests, preemptive treatment type, duration of treatment, transaminase levels and HBV serology and clinical conditions were recorded. Patients who developed in our study during reactivation in our study during their follow-up according to the reactivation criteria were additionally examined.

Of the 177 patients included in the study, 94 (53.1%) were male and 83 (46.9%) were female. 99 (55.94%) patients were in the low-risk group, 76 (42.94%) patients were in the medium-risk group, and 2 (1.12%) patients were in the high-risk group. The number of patients with hepatosteatosis on ultrasonography was 47 (26.6%). The mean age was 61.12 ± 10.99 years. The youngest age was 27, the oldest was 84. The mean antiviral treatment duration was 19.73 months. The number of patients using Entecavir was 115 (65.0%), and the number of patients using Tenofovir Disoproxil Fumarate was 59 (33.3%). Apart from these patients, 1 patient was switched from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Entecavir due to side effects. 1 patient was switched from Lamivudine to Entecavir due to drug resistance. Initially, one patient using Lamivudine switched to Entecavir for drug resistance and then to Tenofovir Disoproxil Fumarate for reactivation.

When the patients who developed reactivation were evaluated, their average age was 54.82 / year. The average age of patients who did not develop reactivation was 61.54 / year. The mean age of patients who developed reactivation was statistically significantly lower than who did not develop reactivation ($p=0.049$). Three (27.3%) of the patients who developed reactivation were male and 8 (72.7%) were female. There was no difference between the sexes in terms of reactivation ($p=0.66$). According to the measurement results made at the beginning of treatment, while 8 (36.36%) of 22 HBsAg positive patients developed reactivation, 3 (15.5%) of 155 HBsAg negative patients developed reactivation. HBsAg positivity was determined as a risk factor for reactivation ($p<0.001$). The patients were divided into two groups according to the immunosuppressive treatment they received. there was no significant difference in reactivation development between both groups ($p=0.735$). When evaluated according to risk groups, it was found that patients who developed reactivation in the medium risk

group were significantly higher than other groups ($p=0.003$). When evaluated in terms of preemptive antiviral treatments, there was no significant difference in reactivation ($p=0.2$). When evaluated according to anti-HBs serology, there was no difference between negative and positive patients ($p=0,366$). Considering baseline HBV DNA titers, the risk of reactivation was found to be higher in patients who were positive ($p<0.001$).

As a result; low age, baseline HBsAg positivity, moderate risk group, baseline HBV DNA positivity were associated with reactivation. Gender, immunosuppressive therapy type, preemptive antiviral therapy type, and anti-HBs titers were not associated with reactivation.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. ÖNLEME.....	3
2.3. TANI.....	5
2.3.1. Akut Enfeksiyon.....	5
2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu.....	7
2.3.2.1. Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmün Toleran Dönem).....	9
2.3.2.2. Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B (İmmün Kleren Dönem).....	10

2.3.2.3. Faz 3: HBeAg Negatif Kronik Hepatit Enfeksiyonu (İnaktivasyon Dönemi).....	10
2.3.2.4. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B (Reaktivasyon Dönemi).....	10
2.3.2.5. Faz 5: HBsAg Negatif Faz.....	11
2.4. TEDAVİ.....	13
2.4.1. HBV Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	17
2.4.1.1. İnterferon.....	17
2.4.1.2. Nukleoz (t) ide Analogları.....	18
2.4.1.2.1. Lamivudin.....	19
2.4.1.2.2. Telbivudin.....	19
2.4.1.2.3. Adefovir.....	19
2.4.1.2.4. Entekavir.....	19
2.4.1.2.5. Tenofovir.....	20
2.4.2. Kimleri Tedavi Edelim?.....	22
2.5. İZLEM.....	26
2.5.1. Tedaviyi Ne Zaman Sonlandıralım?.....	27
2.6. ÖNERİLER.....	29
2.7. HBV REAKTİVASYONU.....	29

2.7.1. HBV Reaktivasyonu Açısından Risk Grubundaki Hastalar	31
2.7.2. Risk Değerlendirmesi.....	32
2.7.2.1. Serolojik Durum.....	32
2.7.2.2. İmmünsüpresif Tedavi Tipi.....	32
2.7.3. Risk Düzeyi Belirlenmesi.....	34
2.7.4. HBV Reaktivasyonu Tanımı Ve Fazları.....	36
2.7.4.1. 1. Faz.....	37
2.7.4.2. 2. Faz.....	37
2.7.4.3. 3. Faz.....	37
2.7.5. HBV Reaktivasyon Tedavisi.....	38
2.7.6. Tedavi Süresi.....	39
3.MATERYAL METOD.....	40
4.BULGULAR.....	42
4.1. REAKTİVASYON GELİŞEN VAKALAR.....	56
4.1.1. Vaka 1.....	56
4.1.2. Vaka 2.....	57
4.1.3. Vaka 3.....	57
4.1.4. Vaka 4.....	58
4.1.5. Vaka 5.....	59
4.1.6. Vaka 6.....	60
4.1.7. Vaka 7.....	61
4.1.8. Vaka 8.....	61
4.1.9. Vaka 9.....	62

4.1.10. Vaka 10.....	63
4.1.11. Vaka 11.....	64
4.2. TEDAVİ BAŞLANGICINDA TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN VAKALAR.....	65
4.2.1. Vaka 12.....	65
4.2.2. Vaka 13.....	66
4.2.3. Vaka 14.....	68
4.2.4. Vaka 15.....	68
4.2.5. Vaka 16.....	70
4.3. TEDAVİ SIRASINDA TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ GELİŞEN VAKALAR.....	72
4.3.1. Vaka 17.....	72
4.3.2. Vaka 18.....	74
4.3.3. Vaka 19.....	75
4.3.4. Vaka 20.....	76
4.3.5. Vaka 21.....	77
4.3.6. Vaka 22.....	78
4.3.7. Vaka 23.....	79
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
7. KAYNAKLAR.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

ADV: Adefovir

AFP: Alfa Fetoprotein

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

Anti-CD: Anti-Cluster of Differentiation

Anti-HBcIgM-IgG: Hepatit B Kor Antijeni Antikoru

Anti-HBe: Hepatit B e Antikoru

Anti-HBs: Hepatit B Yüzey Antijeni Antikoru

AMA: Anti Mitokondriyal Antikor

ANA: Anti Nükleer Antikor

ASMA: Anti Düz Kas Antikor

ATP: Adenozin Trifosfat

APASL: Asya Pasifik Derneği Karaciğer Çalışma Grubu

cccDNA: Covalently Closed Circular DNA

CK: Kreatin Kinaz

CMV: Sitomegalovirüs

DNA: Deoksi-ribonükleik Asit

DBİL: Direkt Bilirubin

DM: Diabetes Mellitus

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

EBV: Epstein Barr Virüsü

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

ETV: Entekavir

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GİS: Gastrointestinal Sistem

HAV: Hepatit A Virüsü

HBcAg: Hepatit B kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B e Antijeni

HBIG: Hepatit B İmmünglobülini

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HEV: Hepatit E Virüsü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSK: Hepatosellüler Karsinoma

HSV: Herpes Simpleks Virüsü

İHSY: İntrahepatik Safra Yolları

IL-12: İnterlökin 12

IL-23: İnterlökin 23

Iu/L: Uluslararası Birim/Litre.

İNR: Uluslararası Normalizasyon Oranı

KHB: Kronik Hepatit B

KMD: Kemik Mineral Dansitometrisi

LAM: Lamivudin

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LKM: Liver Kidney Mikrozomal Antikor

MA: Monoklonal Antikor

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

mTOR: Mechanistic Target Of Rapamycin

NA: Nükleoz (t) id Analogu

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NSAİD: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç

OIHM: Otoimmün Hepatit Markerları

PAN: Poliarteritis Nodoza

Peg IFN: Pegile İnterferon

PTK: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi

RA: Romatoid Artrit

sT4: Serbest T4

SKT: Sistemik Kemoterapi

TAF: Tenofovir Alafenamid

TAH-BSO: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingoooferektomi

TBV: Telbivudin

TBİL: Total Bilirubin

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TVHTTK: Türkiye Viral Hepatitler Tan ve Tedavi Kılavuzu

ULN: Normalin Üst Sınırı

USG: Ultrasonografi

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzu'na Göre HBV Bulaşı Açısından Yüksek Riskli Gruplar

Tablo 2: HBV'ye Ait Viral Belirteçler, Kısaltmaları Ve Klinik Kullanımları

Tablo 3: HSK Gelişim Riskini Artıran Faktörler

Tablo 4: KHB Tedavisinde Sonlanım Noktaları

Tablo 5: KHB Tedavisinde Tedaviye Yanıtsızlık Tanımları

Tablo 6: Antiviral İlaçların Kullanım Süreleri Ve Dozları

Tablo 7: Nükleozid Analoglarının Yan Etki Ve Gebelik Kategorileri

Tablo 8: KHB'de Nonsirotik Hastalarda Takip Önerileri

Tablo 9: Tedavi Sonlandırma İle İlgili Ulusal Ve Uluslararası Kılavuzların Önerileri

Tablo 10: Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi Ve Tanımlamaları

Tablo 11: HBV İle İlgili Tarama Sonuçlarına Göre Hastalar

Tablo 12: İmmünsüpresif Ajanların Reaktivasyon Açısından Risk Grupları

Tablo 13: HBV Serolojisi Ve Kullanılacak İmmünosüpresif Rejime Göre HBV Reaktivasyon Riski Sınıflaması

Tablo 14: Serolojik Duruma Göre Risk Sınıflaması

Tablo 15: HBV Reaktivasyonu Düşünülen Hastalarda Bakılması Gereken Diğer Nedenler

Tablo 16: Nitel Verilerin Dağılımı

Tablo 17: Nicel Verilerin Dağılımı

Tablo 18: Risk Gruplarına Göre Hasta Sayısı, Ortalama Yaş, Cinsiyet Dağılımı Ve Serolojik Durum Dağılımı

Tablo 19: Tedavi Gruplarına Göre Cinsiyet Ve Yaş Dağılımı

Tablo 20: Risk Gruplarına Göre Sayı Ve Tedavi Gruplarına Dağılımı

Tablo 21: Tedavi Gruplarına Göre İmmünsüpresif Tedavi Endikasyonu Açısından Dağılımı

Tablo 22: Tedavi Gruplarına Göre İmmünsüpresif Tedavi Türü Açısından Dağılımı

Tablo 23: Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Başlangıcındaki HBV DNA Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı

Tablo 24: Risk Gruplarına Göre Tedavi Başlangıcındaki HBV DNA Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı

Tablo 25: İmmünsüpresif Tedavi Sonrasında Reaktivasyon Gelişen 11 Hastanın Klinik Özellikleri

Tablo 26: Vaka 1-HBV Serolojisi

Tablo 27: Vaka 2-HBV Serolojisi

Tablo 28: Vaka 3-HBV Serolojisi

Tablo 29: Vaka 4-HBV Serolojisi

Tablo 30: Vaka 5-HBV Serolojisi

Tablo 31: Vaka 6-HBV Serolojisi

Tablo 32: Vaka 7-HBV Serolojisi

Tablo 33: Vaka 8-HBV Serolojisi

Tablo 34: Vaka 9-HBV Serolojisi

Tablo 35: Vaka 10-HBV Serolojisi

Tablo 36: Vaka 11-HBV Serolojisi

Tablo 37: Vaka 12-HBV Serolojisi

Tablo 38: Vaka 12-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

Tablo 39: Vaka 13-Başlangıç HBV Serolojisi

Tablo 40: Vaka 13-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

Tablo 41: Vaka 14-HBV Serolojisi

Tablo 42: Vaka 15-HBV Serolojisi

Tablo 43: Vaka 15-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

Tablo 44: Vaka 15-Tedavinin 3. Yılında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

Tablo 45: Vaka 15-OIHM Sonuçları

Tablo 46: Vaka 16-HBV Serolojisi

Tablo 47: Vaka 17-HBV Serolojisi

Tablo 48: Vaka 17-Tedavinin 6. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

Tablo 49: Vaka 17-Tedavinin 3. Yılında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

Tablo 50: Vaka 17-OIHM Sonuçları

Tablo 51: Vaka 18-HBV Serolojisi

Tablo 52: Vaka 18-Tedavinin 6. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

Tablo 53: Vaka 19-HBV Serolojisi

Tablo 54: Vaka 19-Tedavinin 6. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

Tablo 55: Vaka 20-HBV Serolojisi

Tablo 56: Vaka 20-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

Tablo 57: Vaka 21-HBV Serolojisi

Tablo 58: Vaka 21-HBV Serolojisi Ve Transaminaz Değerleri

Tablo 59: Vaka 22-HBV Serolojisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların KHB Prevelansına Göre Dağılımı

Şekil 2: Akut HBV Enfeksiyonu Sırasında Viral Belirteçlerin Seyri

Şekil 3: Kronik HBV Enfeksiyonu Sırasında Viral Belirteçlerin Seyri

Şekil 4: KHB Evrelerine Göre Virolojik Belirteç Ve Diğer Laboratuvar Sonuçları

Şekil 5: HBV Enfeksiyonu Yönetim Algoritması

Şekil 6: Gebelikte KHB takibi

Şekil 7: Çalışma Akış Şeması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift iplikli bir DNA virüsüdür. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B yüzey antijeni antikoru (anti-HBs), Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B e antikoru (anti-HBe), Hepatit B kor antijeni (HBcAg) ve Hepatit B kor antijeni antikoru (anti-HBcIgM-IgG) gibi birkaç serolojik belirtece sahiptir. Bu virüse bağlı olarak gelişen akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi tablolar, ülkemizin sağlık sorunları arasında önemli yer tutan hastalık gruplarındandır(1). Klinik spektrum eski deyimle asemptomatik taşıyıcılıktan akut karaciğer yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, siroz hatta HSK'ya kadar uzanan geniş bir yelpazeyi içerir. Akut faz sırasında, belirtiler subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatite ve bazı durumlarda fulminan hepatite kadar ilerleyebilir. Kronik evrede ise asemptomatik taşıyıcı durumdan kronik hepatit, siroz ve HSK'ye kadar uzanır. Ekstrahepatik bulgular hem akut hem de kronik enfeksiyon sırasında ortaya çıkabilir (2).

HBV; parenteral, vertikal, seksüel ve horizontal yolla bulaşır. HBV sitopatik değildir. Hem karaciğer hasarı hemde virüs kontrolü konağın immün sistem aktivasyonu sonucu meydana gelir (3).

Virüs yapısında meydana gelen değişikliklere rağmen 1981'den beri etkili bir aşısı mevcuttur. Birçok ülkede çocukluk çağı rutin aşılama takvimine alınması ile prevalansında keskin bir düşüş meydana gelmiştir. 1980'li yıllarda dünyada kullanılmaya başlayan bu aşı, ülkemizde ancak 1997'de rutin aşılama programına alınmış ve 1998 yılından itibaren uygulanmaya başlamıştır.

HBV enfeksiyonunu önlemek ve tedavi etmek için güvenli ve etkili profilaktik aşılar ve etkili antiviral ilaçlar mevcuttur. Bu tedaviler ile ulaşılması hedeflenen HBsAg kaybıdır. Ancak hepatosit nükleusundan 'covalently closed circular DNA' (cccDNA)'nın mutlak kaybı sağlanmadan başarıdan bahsetmek mümkün değildir. Ne yazık ki, günümüzde cccDNA kaybını sağlayan tedavi henüz yoktur. Bu nedenle HBV temas öyküsü olan bireyler immünsüpresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. Bu durum artmış transaminazlar, fulminan hepatit ve/veya ölüme dahi yol açabilmektedir. Bununla birlikte reaktivasyon,

immünsüpresif tedavinin bırakılması sonucunda, alttaki hastalık tedavisinin gecikmesine sebep olabilmektedir (1).

2. GENEL BİLGİLER

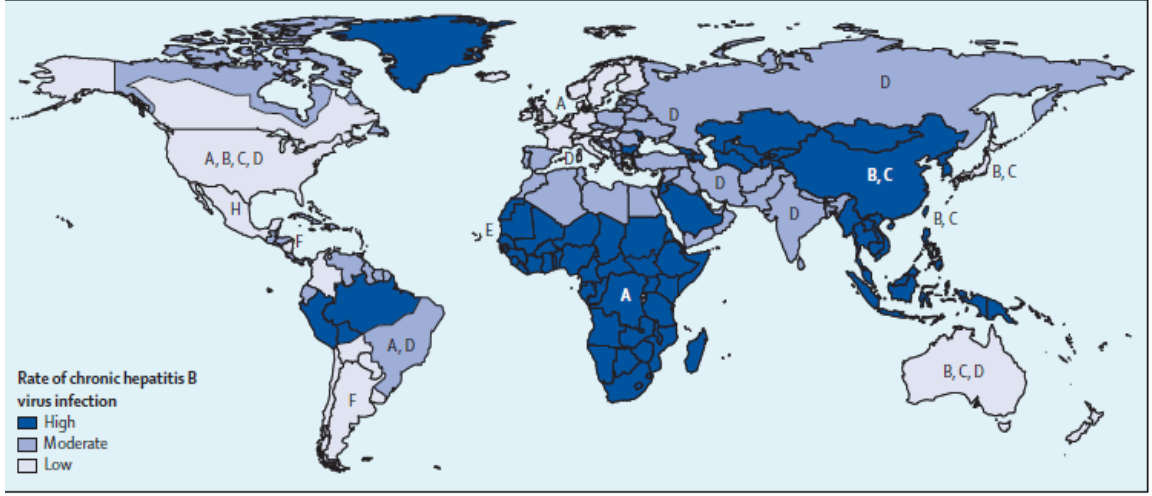
2.1. EPİDEMİYOLOJİ

HBV enfeksiyonu, ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının en önde gelen sebeplerindendir (4). Dünya çapında büyük bir halk sağlığı problemidir. Dünya nüfusunun kabaca %30'u aktif veya geçirilmiş enfeksiyonun serolojik kanıtlarını taşımaktadır (3). Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfektedir ve yaklaşık 400 milyon kişi de Kronik Hepatit B (KHB) hastasıdır (5). HBV enfeksiyon sıklığı endemik özelliklere göre %2 ile %8 arasında ülkeden ülkeye değişmektedir (6). Ülkemizde HBV prevalans çalışması sonuçlarına göre HBV taşıyıcılığı oranı %4, HBV ile karşılaşma oranı %30,6 olarak bulunmuştur (7).

HBV; parenteral, vertikal, seksüel ve horizontal yolla bulaşır. Endemik bölgelerde bulaş daha çok enfekte anneden perinatal yolla bebeğe bulaş şeklindedir. Endemisitesi düşük alanlarda ise bulaş daha çok cinsel yolla olur. Özellikle çoklu partneri olan ve eşcinsel erkeklerde bu bulaş şekli yaygındır. Diğer bulaş yolları ise kan tranfüzyonu, enfekte tıbbi aletlerle temas, hemodiyaliz ve hijyenik olmayan enjeksiyonlardır. HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı bulaş anındaki yaşa bağlıdır. Yenidoğan bebeklerin %95'inde, 1-5 yaş arası çocukların %20-30'unda ve yetişkinlerin %5'inden azında kronikleşme meydana gelir (8).

Çin, Güneydoğu Asya, Afrika'nın çoğu, Orta Doğu'nun bir kısmı ve Amazon havzasını kapsayan yüksek yaygınlık bölgeleri olarak adlandırılan endemik bölgelerde KHB prevalansı >%9 düzeylerindedir. KHB'li hastaların yaklaşık %45'i bu bölgelerde yaşar. Güney, Orta ve Güneybatı Asya gibi KHB prevalansının %2-7 olduğu bölgeler orta derece yaygınlık bölgeleri olarak adlandırılır. KHB'li hastaların yaklaşık %43'ü bu bölgelerde yaşar. %12'lik kalan kısım ise KHB prevalansının <%2 olduğu düşük derecede yaygınlık bölgeleri olarak adlandırılan Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Japonya gibi ülkelerde yaşamaktadır.

Hastaların KHB prevelansına göre dağılımı şekil 1’deki gibidir.



Şekil 1. Hastaların KHB prevelansına göre dağılımı.

2.2. ÖNLEME

HBV enfeksiyonuna karşı alınabilecek en temel önlemler, enfekte kişilerden bulaşın önlenmesi ve enfekte olmayan bireylerin aşılanarak bağışık hale getirilmesidir. Aşılama, HBV enfeksiyonundan korunmanın en etkili yoludur. Bu amaçla yenidoğanların aşılanması, risk altındaki bireylerin taranması, temas varsa tedavisinin düzenlenmesi, yok ise aşılama programına dahil edilmesi küresel yükü önemli ölçüde azaltacaktır. 1981’den beri etkili ve güvenli bir aşı mevcuttur. Aşı sadece HBsAg ihtiva etmekte olup, monolavan ve kombine aşılar mevcuttur. HBV enfeksiyonu, 180 ülkede rutin çocukluk çağı aşılama programlarına dâhil edilmiştir (9). Türkiye’de 1998 yılında rutin aşılama takvimine eklenmiştir.

Perinatal geçiş, doğum anında veya doğumdan sonra her evrede gerçekleşebilir. HBV’nin perinatal bulaşının önlenmesi çok önemlidir. Çünkü %90 oranında kronikleşmesi beklenmektedir. Bu nedenle HBV pozitif anne çocuklarına pasif-aktif immünprofilaksi uygulanmakta olup, %95’e varan koruyuculuk bildirilmektedir. Ayrıca gebeliğin son trimesterinde viral yükü yüksek olan annelere antiviral tedavi başlamak perinatal bulaş riskini daha da azaltılması nedeniyle önerilmektedir (10).

2017 yılında yayımlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Klavuzu’ na göre yüksek riskli gruplar aşağıda Tablo 1’de verilmiştir (10).

Tablo 1. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Klavuzu'na göre HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruplar

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler
- Dövme ve piercing yaptırılanlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dil altı, ense kestirme ve hacamat öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar
- Homoseksüeller
- Hapishanelerde bulunan ve buralarda çalışan kişiler
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Diyaliz hastaları
- Tüm gebe kadınlar (Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması henüz zorunlu değildir; tavsiye niteliğindedir ancak zorunlu hale getirilmesi için çalışmalar devam etmektedir).
- Kan ve kan ürünleri alanlar
- Riskli diş tedavisi görenler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya immün süpresif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel kronik hastalığı olan hastalar
- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması için önemlidir)

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

HBV aşısı yetişkinlerde deltoid, bebeklerde uyluktan kas içine yapılır. 0,1 ve 6. aylarda ya da 0, 1, 2 ve 12. aylarda yapılır. Bulaş riski yüksek olanlarda antikor oluşumu kontrol edilmelidir. Koruyucu düzeyde antikor tespit edilenlerde ilave dozlara gerek yoktur.

Organ transplantasyonu sonrasında HBV enfeksiyonu bulaşı meydana gelebilir. Özellikle HBsAg pozitif bireyden HBsAg negatif bireye bulaş oldukça risklidir.

Ayrıca HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif donör varlığında, alıcı immünsüpresif tedavi alacağı için risk altındadır. Bu şekilde HBV enfeksiyonu iletiminin olduğuna dair bildirimler mevcuttur. Bu hastalara aşı programı önerilmektedir (11).

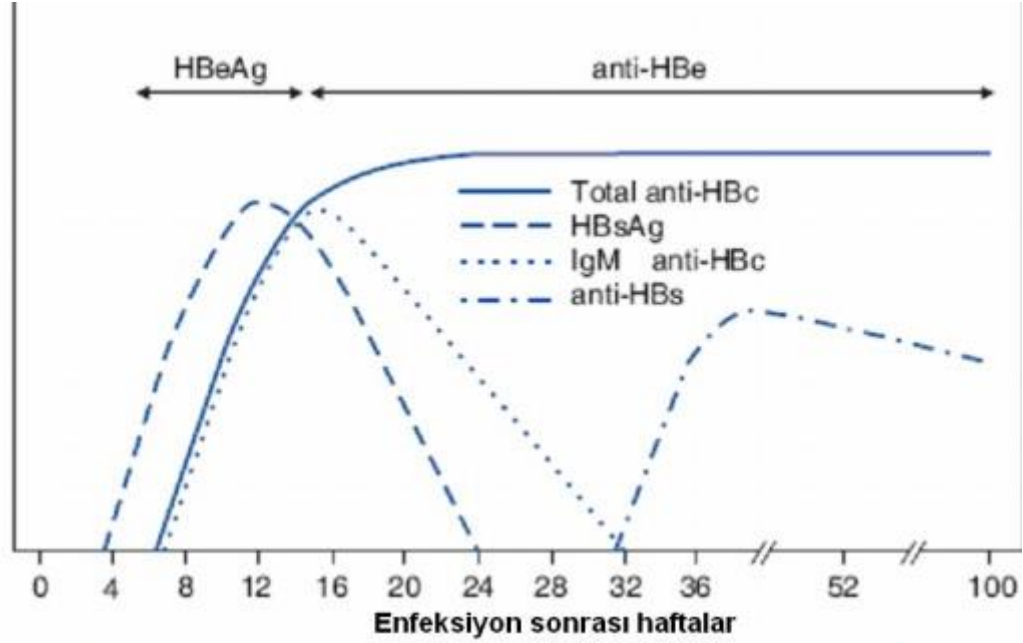
2.3. TANI

2.3.1. Akut Enfeksiyon

Akut enfeksiyon tanısı, HBsAg pozitifliği ve anti-HBcIgM pozitifliği, anti-HBcIgG negatifliği ve anti-HBs negatifliği ile konur. Kuluçka süresi yaklaşık 1-4 aydır. Akut enfeksiyonda semptomların varlığı yaş ile ilişkilidir. Bebekler ve çocuklar genellikle asemptomatik seyrederken, yetişkinlerin %70'inde subklinik ya da anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit gelişir. Prodromal dönemde nonspesifik semptomlar (iştahsızlık, bulantı, kusma, sarılık ve sağ üst kadranda şişkinlik hissi) görülür. Genellikle 1-3 ay sonra sarılık ve diğer semptomlar geriler. Akut faz sırasında alanin transaminaz (ALT) baskın aminotranferaz yüksekliği, ikterik hastalarda bilirübin yüksekliği mevcuttur. Karaciğeri tutan diğer patojenler ile koinfekte olan hastalarda hastalık daha şiddetli olabilir (12). Protorombin zamanı prognozun en önemli göstergesidir. İyileşen hastalarda 4 ay içerisinde laboratuvar testlerinde düzelme olması beklenir. Sebat eden aminotransferaz yüksekliği kronik enfeksiyonun işaretçisi olabilir. Karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimali %1'den azdır. Erişkin yaşta enfekte olan bireylerin yaklaşık %5'inde kronik HBV enfeksiyonu meydana gelir.

HBsAg pozitifleştikten bir süre sonra anti-HBcIgM pozitifleşir. Anti-HBs ise bağışıklığı işaret eder. Aşılı bireylerde pozitifleşen tek belirteçdir. Beraberinde anti-HBcIgG pozitifliği geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Bazı anti-HBs ve HBsAg negatif hastalarda anti-HBcIgG pozitifliği durumunda periferik kan veya karaciğer dokusunda tespit edilebilir düzeyde HBV DNA pozitifliği mevcuttur (13). Buna gizli enfeksiyon denir (14). HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar, immünsüpresif tedavi veya kemoterapi ile HBsAg pozitifleşmesi ile karakterize reaktivasyonu yaşayabilirler (15). Reaktivasyon şiddeti, hafif veya asemptomatik olabileceği gibi fulminan hepatite kadar ilerleyebilir.

Şekil 2’de Akut HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçler şematize edilmiştir.



Şekil 2. Akut HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri

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

HBV’ye ait viral belirteçler, kısaltmaları ve klinik kullanımları tablo 2’de verilmiştir.

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

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

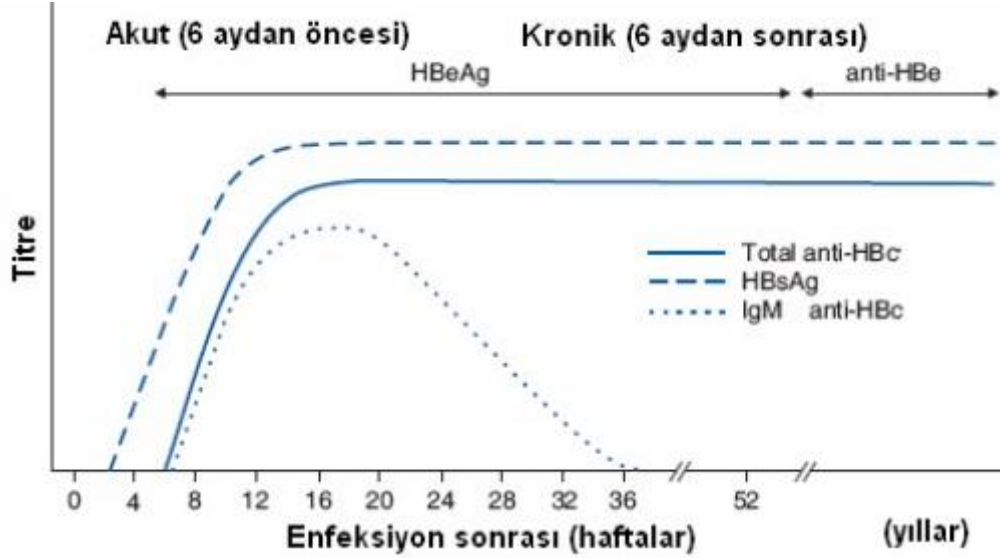
Çoğu hastada tedavi destek tedavisidir. Antiviral tedavi gerekliliği, şiddetli ve uzun süreli seyir varlığında gündeme gelmektedir. 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Klavuzu’na göre ciddi hepatit kliniği ve INR (Uluslararası normalizasyon oranı) $\geq 1,5$ veya PT > 4 sn’den fazla uzama varlığında; EASL klavuzuna göre akut

karaciğer yetersizliği ve $INR \geq 1,5$ ve 4 haftadan uzun süren sarılık varlığında; APASL klavuzuna göre akut karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati, ≥ 17 mg/dl bilirübin varlığı, $INR > 1,5$ ve inatçı sarılık kriterlerinden ikisinin varlığında tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Ayrıca akut hepatit sonrası gelişen karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda da reinfeksiyon riskini azaltmak amacıyla tedavi verilir. İmmünitesi baskılı, Hepatit C virüs (HCV) veya Hepatit D virüs (HDV) ile koinfeksiyon varlığında ya da önceden var olan karaciğer hastalığı durumlarında özellikle yaşlı hastalarda tedavi verilmesi uygun görülmektedir. Nekroinflamasyonu artırabileceğinden interferon tedavisinden kaçınılmalıdır. Tedavide Entekavir (ETV), Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) kullanılabilir. Ancak hastanın akut HBV veya kronik üzeri HBV alevlenmesi olup olmadığı net değerlendirilemediğinde ETV veya TDF veya Tenofovir Alafenamid (TAF) tercih edilir. Akut hepatit sonrası tedavi kesme kararı ise 4 hafta arayla iki ardışık test sonucunda HBsAg'nin negatifleştiğinin gösterilmesi ile alınır.

2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, 6 aydan uzun süredir HBsAg pozitifliğine dayanır. HBsAg, bulaştan 2-10 hafta sonra, henüz semptomlar oluşmadan ve aminotransferaz düzeylerinde dalgalanma olmadan periferik kanda saptanabilir düzeye gelir. Genellikle 4-6 ay içerisinde negatifleşir. HBsAg negatifleşmeden birkaç hafta önce veya negatifleştikten birkaç hafta sonra anti-HBs titreleri pozitifleşir. HBsAg negatifleşmez ve anti-HBs pozitifleşmez ise Kronik HBV enfeksiyonu karşımıza çıkar.

Şekil 3'te Kronik HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri gösterilmiştir.



Şekil 3. Kronik HBV enfeksiyonu sırasında viral belirteçlerin seyri

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

Hastalar siroz, HSK veya ekstrahepatik bulgular (PAN (Poliarteritis Nodoza), membranoproliferatif glomerulonefrit vb.) gelişmedikçe genellikle asemptomatiktir ya da yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar tarif ederler. Hastaların fizik muayene bulguları geniş bir yelpazede olabilir. Tamamen normal olabileceği gibi karaciğer sirozunun periferik bulguları saptanabilir. Laboratuvar testlerinde normal ya da hafif artmış aminotransferaz düzeyleri olabilir. İlerlemiş siroz varlığında ise, hipersplenizme bağlı pansitopeni ve/veya karaciğer sentez fonksiyonlarında azalmanın göstergesi olan hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, koagülasyon sürelerinde uzama gibi bulgular karşımıza çıkabilir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastanın başlangıç değerlendirmesi aşağıdaki parametreleri içerir:

-Özgeçmiş: Alkol kullanımı, bilinen başka bir karaciğer hastalığı, bilinen başka bir hastalığı, geçirilmiş hepatit öyküsü vb.

-Soygeçmiş: Ailede kronik HBV enfeksiyonu ya da diğer kronik karaciğer hastalıkları vb.

-Fizik muayene: Siroza ait bulgu ve belirtiler, kronik HBV enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik bulgular vb.

-Laboratuar: Hemogram, AST, ALT, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), Total Bilirubin, Direk Bilirubin, İNR, Albumin, alfa fetoprotein (AFP), HBV DNA, HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HBcIgG-IgM, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, anti-HCV, delta antijeni (endemik bölgelerde), anti-HIV, anti-Hepatit A virüs vb.

-Siroz araştırması için noninvaziv testler: Hepatobilier ultrasonografi (USG), Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi, Serum Fibroz Paneli

-Siroz araştırması için invaziv testler: Karaciğer biyopsisi

- Karaciğer sirozu varlığında Üst Gastrointestinal Sistem (GİS) Endoskopisi

Kronik HBV enfeksiyonunun seyri, virüs ve konakçı tarafından oluşturulan immün yanıt arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalık klinik olarak birbirini takip etme zorunluluğu olmayan 4 evreye ayrılmaktaydı. 2017 Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) klavuzundan itibaren bu isimlendirme değişmiş olup günümüzde yeni isimlendirme kullanılmaktadır (16).

2.3.2.1. Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmün Toleran Dönem)

HBV enfeksiyonu bebeklik ya da erken çocukluk döneminde edinilirse HBeAg'nin pozitif olduğu bu dönem ile başlar. Normal aminotransferaz düzeyleri, çok yüksek titrede HBV DNA pozitifliği ve yüksek titrede HBsAg mevcuttur. Karaciğer biyopsisinde minimal değişiklikler dışında bulgu yoktur. Ancak yapılan 2 çalışmada bu evrede hastaların %30-50'sinde evre 0, kalan kısmında evre 1 fibrozis olduğu gösterilmiştir (17-18). Çalışmalardan biri ise 5 yıllık takip sonrası fibrozis derecesinde değişme olmadığını göstermiştir (18). Spontan HBeAg serokonversiyonu pek mümkün değildir. Bu dönem bebeklik döneminde alındı ise hastalık ilerlemesi olmaksızın 20-40 yıl kadar sürerken, erişkin dönemde alındığında 1-2 yıl kadar sürebilir ya da yakalanamayacak kadar kısa da sürebilir. Sebebi ise inutero HBeAg maruziyeti sonrası T hücre popülasyonunda antijene karşı tolerans gelişmesidir. Yetersiz immün gelişim

nedeniyle cevap oluşmamaktadır (19). Ancak bu durumun tersini gösteren, T hücre yanıtının HBeAg pozitif Kronik Hepatit fazı ile benzer olduğunu savunan çalışmalarda yayınlanmıştır (20).

2.3.2.2. Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B (İmmün Kleren Dönem)

Perinatal geçiş olan hastalarda yaşamın 2-4. dekadında görülür. Erişkin yaşta alındığında ise Faz 1'in değişken süresinden dolayı bu süre farklılık gösterebilir. Hızlı bir HBV DNA düşüşü ve aminotransferaz artışı ile karakterizedir. Yıllık HBeAg klerensi %10-20 oranında gerçekleşir. Serokonversiyon döneminde enfekte hepatositlerin immün aracılı yıkımına bağlı aminotransferaz alevlenmeleri meydana gelir. Alevlenmeler genellikle asemptomatiktir. Bazı hastalarda ise akut hepatite benzer laboratuvar sonuçlarına sebep olabilir.

Alevlenmeler erkeklerde daha sık görülür (21-22). Bazen bu alevlenmeler hepatik dekompanseasyon ile sonuçlanabilir. Bazı hastalarda ise aminotransferaz alevlenmeleri esnasında HBeAg serokonversiyonu gelişmez ve bu tekrarlayan ataklar siroz ve HSK gelişme riskini artırır. Genotip C gibi geç HBeAg serokonversiyonu olan serotiplerde HSK gelişim oranlarının yüksek oluşu bu alevlenmelere bağlı olabilir.

2.3.2.3. Faz 3: HBeAg Negatif Kronik Hepatit Enfeksiyonu (İnaktivasyon Dönemi)

HBeAg'nin negatifleştiği, anti-HBe'nin pozitifleştiği, çoğu hastada düşük pozitif olmakla beraber hastaların %40'ında negatif bulunan HBV DNA düzeylerinin saptandığı, HBsAg konsantrasyonunun en az 6 aydır pozitif olduğu, kademeli olarak düştüğü ve sürekli normal aminotransferaz konsantrasyonları ile karakterize fazdır. Bu dönemdeki hastalarda HBsAg titreleri düşüktür. Hastalar bu evrede kalırlarsa HSK ve siroz riskleri düşüktür (23). Hastalar minimal nekroinflamasyon skoru (<4) ve düşük fibrozis skoru (0-1)'na sahiptirler. Hastaların inaktivasyon sürecinde olduklarına karar vermek için 12 aylık süreçte en az 3 kez ALT düzeylerinin normal olduğunu göstermek gerekmektedir.

2.3.2.4. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B (Reaktivasyon Dönemi)

İnaktivasyon fazının ardından hastaların yaklaşık %20-30'unda reaktivasyon fazına geçiş gerçekleşir. İnaktif fazda kalan hastaların siroz ve HSK geliştirme riski

reaktivasyon fazına geçiş yapan hastalara göre oldukça düşüktür (24). Perinatal bulaş sonrası erkek hastaların yaklaşık %40'ında, kadın hastaların %15'inde karaciğer sirozu ya da HSK meydana gelecektir (25).

Bu evredeki bazı hastalarda orta düzeyde HBV replikasyonu ve aktif karaciğer hastalığı bulguları vardır. Bu gibi hastalarda HBeAg negatif kronik hepatit varlığından söz edilir. Bazıları ise HBeAg negatif immün aktif kronik hepatit B olarak adlandırılır. Bu hastalar daha ileri yaşlıdır ve daha ileri karaciğer hastalığına sahiptirler. Bu hastaların HBV DNA ve aminotransferaz düzeylerinde dalgalanmalar mevcuttur.

2.3.2.5. Faz 5:HBsAg Negatif Faz

Faz 5'te HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitifdir. Anti-HBs pozitif ya da negatif bulunabilir. Hastalarda HBV DNA düzeyleri genellikle negatif olmakla beraber karaciğer dokusunda cccDNA tespit edilebilir. Bu faz occult HBV enfeksiyonu olarak adlandırılır. HBsAg serokonversiyonu siroz gelişmeden meydana gelirse HSK gelişme riski oldukça azdır.

Şekil 4'te KHB evrelerine göre virolojik belirteç ve diğer laboratuvar sonuçları şematize edilmiştir.

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

Şekil 4. KHB evrelerine göre virolojik belirteç ve diğer laboratuvar sonuçları

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

Tablo 3'te KHB'de HSK gelişme riskini artıran faktörler yer almaktadır.

Tablo 3. HSK gelişim riskini artıran faktörler

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

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

2.4. TEDAVİ

KHB tedavisinde temel amaç hastalığın ilerlemesi sonucu meydana gelebilecek olan siroz, dekompanse karaciğer hastalığı, kronik karaciğer yetmezliği ve HSK'yı engellemektir. Bu temel amacın yanında diğer bireylere bulaşın engellemesi, HBV ile ilişkili ekstrahepatik olayların önüne geçilmesi ikincil amaçlardır. Bu amaçla viral replikasyon baskılanmalı ve histolojik düzelmenin sağlanması gerekmektedir. Hastaya uygun zamanda uygun dozda uygun tedavinin verilmesi büyük önem taşımaktadır.

Tedaviye yanıtı objektif kriterlerle değerlendirmek amacıyla çeşitli sonlanım noktaları belirlenmiştir (10). Bunlar tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. KHB tedavisinde sonlanım noktaları

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

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

Ayrıca tedaviye yanıt değişik parametreler kullanılarak tanımlanmıştır (10). Tablo 5’te tedaviye yanıtızsızlık için kullanılan parametreler tanımlanmıştır.

Tablo 5. KHB tedavisinde tedaviye yanıtızsızlık tanımları

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	NA tedavisinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	NA tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Peg IFN’a kalıcı yanıt	Tedavi bittikten 12 ay sonra HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olmasıdır.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg’nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra devam eden yanıttır.

NA: Nükleoz (t) id analogu. HBV: Hepatit B virüsü. Peg IFN: pegile interferon. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni.

Primer yanıtızsızlığın en temel nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Uyumlu hastada ise olası direnç mutasyonlarını belirlemek amacıyla HBV suşlarının genotiplendirilmesi yol gösterici olabilir. Primer yanıtızsızlık daha çok düşük potense sahip Adefovir kullanımı ile görülmekte olup TDF veya ETV’ye geçiş yapılmalıdır. Günümüzde Adefovir tedavisi başlanması önerilmemektedir. Kullanmakta olan hastalarda TDF veya ETV’ye geçiş önerilir (10, 16).

Kısmi virolojik yanıt, tüm Nükleoz (t) id analogu (NA) kullananlarda görülebilir. En sık nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Düşük potense sahip molekül kullanımı varlığında çapraz direnç gelişiminin önüne geçmek amacıyla yüksek potense sahip moleküllere geçilmelidir. TDF’e ve ETV’ye karşı meydana gelen kısmi yanıt ilacın etkisizliğinden çok, yüksek başlangıç viral yüke bağlı ilacın etki sınırının aşılmasından kaynaklanmaktadır (16).

HBV replikasyon düzeyi, hastalığının ilerlemesi ve uzun dönem sonuçları hakkında fikir verebilecek en önemli prediktif biyobelirteçtir. Antiviral tedavi ile viral replikasyonun baskılanması nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis gelişiminin ortadan

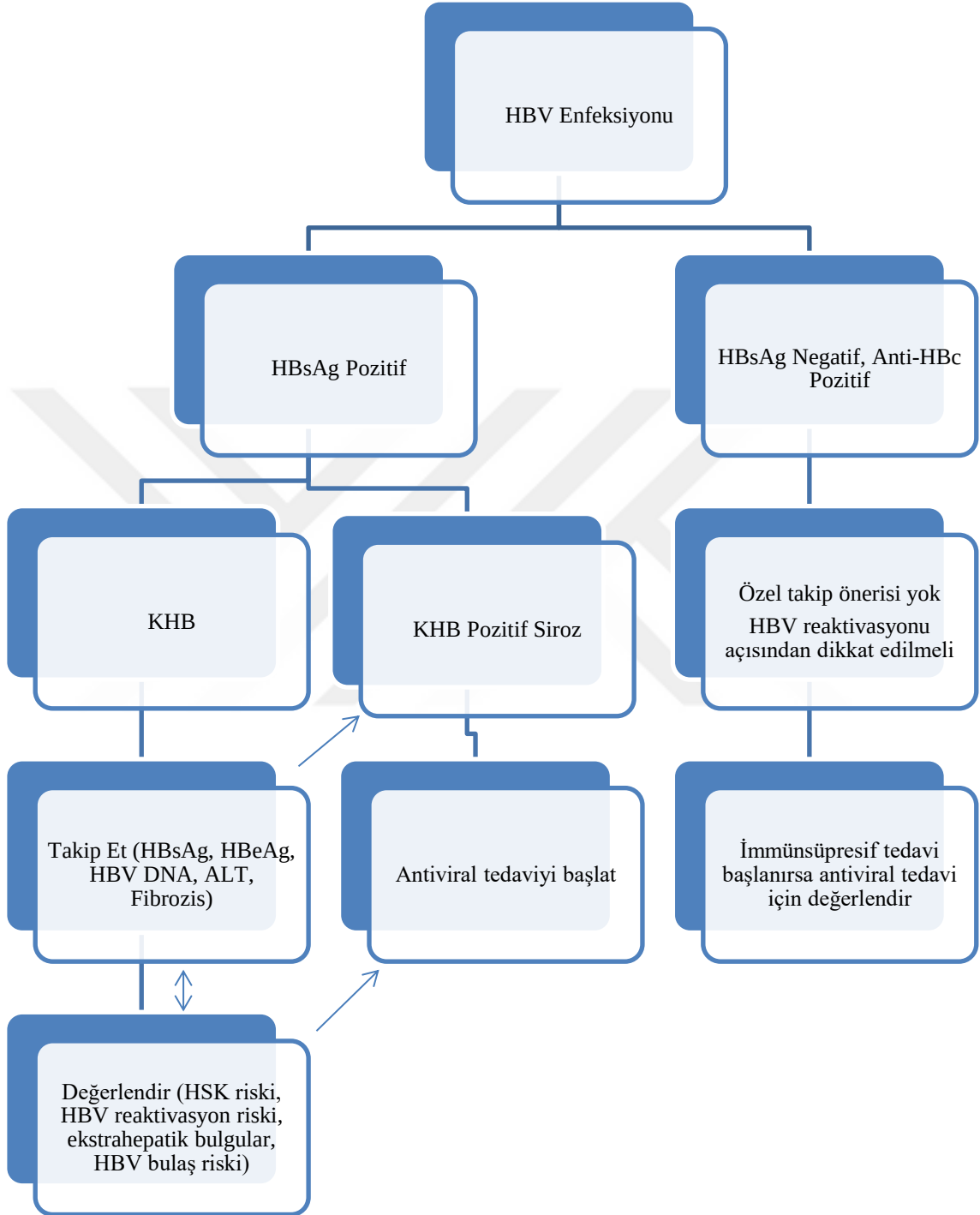
kalkmasına, bunun sonucu olarakta HSK gelişim riskinin azalmasına neden olmaktadır. Tedaviye bağlı HBeAg kaybı ve anti-HBe dönüşümü kısmi bir viral replikasyon kontrolü anlamına gelir.

HBV DNA düzeylerinin baskılanması ALT seviyelerinin normalleşmesi ile ilişkilidir. Ancak ALT düzeylerinin yüksek kalmaya devam etmesi başka bir karaciğer hastalığının da eşlik edebileceğini düşündürmelidir. Bunlar delta hepatit, hepatit C enfeksiyonu veya yağlı karaciğer gibi hastalıklar olabilir. Ayrıca bu geçici artışlar immün yapılandırmanın etkisiyle oluşabilir ki bu durum olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Hastalığın bulaşını engellemek için hastalar bulaş yolları açısından bilgilendirilmelidir. Mevcut karaciğer hasarını artırabilecek alışkanlıklar gözden geçirilmelidir. Tedavi seçenekleri ve karşılaşılabilecekleri durumlar hakkında yeterli bilgi sahibi olmaları sağlanmalıdır. Ailesinde HBV'ye bağlı karaciğer sirozu ve HSK olan hastalarda daha hızlı davranılmalı, tedavi endikasyonları değerlendirilmeli ve vakit kaybetmeksizin USG ve AFP gibi tetkikler yapılmalıdır (26).

Kılavuzların tedavi ve takip önerileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Kronik HBV için onaylanmış güncel tedaviler; ETV, TDV, TAF'dır (10, 16).

Şekil 5’te HBV enfeksiyonu yönetim algoritması özetlenmiştir.



Şekil 5. HBV enfeksiyonu yönetim algoritması

Hbsag: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-hbc: Hepatit B kor antijeni. KHB: Kronik Hepatit B. HBV: Hepatit B Virüsü. HSK: Hepatoselüler Kanser

2.4.1. HBV Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.4.1.1. *İnterferon*

Temel endikasyonu, uzun süre tedavi almak istemeyen iyi kompanse karaciğer hastalığı olan genç hastadır. HBeAg pozitif viral yükü düşük, ALT seviyeleri yüksek olan hastalarda başarı oranı daha yüksektir. HBV DNA düzeyleri $>10^9$ olan hastalara verilmemelidir.

Hem antiviral hemde immünmodölatör etkileri mevcuttur. Dekompense hastalığı veya kompanse siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yan etki spektrumu geniştir. Bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Yorgunluk, kemik iliği baskılanması, depresyon ve otoimmün hastalıkların alevlenmesi gibi etkileri mevcuttur. HBeAg pozitif hastalarda Lamivudin (LAM) içeren ve içermeyen 1 yıllık pegile interferon tedavisi ile hastaların yaklaşık %29-32'sinde HBeAg serokonversiyonu, tedavi bitiminden 24 hafta sonra ise hastaların %3-7'sinde HBsAg kaybı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (27,28). HBeAg serokonversiyonu hastaların %80'inde kalıcı seyrettiği belirtilmiştir. HBeAg negatif hastalarda LAM içeren ve içermeyen 1 yıllık pegile interferon tedavisi ile 3 yıl sonra hastaların yaklaşık %25'inde HBV DNA baskılanması ve HBsAg negatifleşmesi ile karakterize kalıcı yanıt meydana gelmiştir (29). HBsAg kaybı oral antiviral tedavilere göre daha yüksektir.

HBeAg pozitif hastalarda tedaviye yanıt öngörmeye aminotransferaz düzeyleri, HBV DNA düzeyleri ve viral genotip (genotip A iyi yanıt verir) parametreleri kullanılır. Yüksek ALT, düşük HBVDNA düzeyleri iyi yanıt öngürür. HBeAg negatif hastalar için böyle bir parametre yoktur (30,31). Her iki grupta da HBsAg düzeylerindeki düşüş yanıt öngörmeye faydalıdır (32,33). Bu hastaların hepsinde tedaviye başlamadan önce; psikiyatrik muayene yapılmalı, kalp yetmezliği açısından değerlendirmeli, renal fonksiyonlar değerlendirilmeli, karaciğer sirozu varlığında dekompanse bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Otoimmün hepatit ve inflamatuvar barsak hastalıkları açısından değerlendirme yapılmalıdır. Gebelik ve laktasyon reproduktif çağıdaki tüm kadın hastalarda sorgulanmalıdır. Tam kan sayımı, aylık ALT, 3 ayda bir TSH ve sT4 bakılmalıdır.

2.4.1.2. Nukleoz (t) ide Analogları

Etkilerini HBV polimeraz enzimini inhibe ederek gösterirler. cccDNA üzerine etkileri yoktur. İlk molekül Lamivudin olup ardından Adefovir, Telbivudin, ETV ve TDF çıkmıştır. Günümüzde yüksek direnç bariyerine sahip olmalarından dolayı ETV ve TDF/TAF tercih edilmektedir. En önemli yan etkileri mitokondrial toksisite olup bu etkileri grup etkisi olarak değerlendirilmektedir. Bu etkilerinin insan mitokondrial polimeraz- γ inhibisyonu üzerinden yaparlar (34-36). Adenozin Trifosfat (ATP) ve Deoksi-ribonükleik Asit (DNA) sentezi gibi oksidatif fosforilasyon gibi reaksiyonların gelişmesini engeller ve serbest radikal oluşumu yoluyla hücre hasarı oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda, hematolojik bozukluklar, myopati, karaciğer yetmezliği, periferik nöropati ve laktik asidoz gibi hayati tehdit eden bulgular ortaya çıkabilir (37,38).

Herhangi bir antiviral ilaca dirençli HBV ile enfekte olmuş hastalar, aynı mekanizma ile etki eden diğer ilaçlara karşı direnç riski altındadır. Bu nedenle, ilk ilacın seçimi, çoklu ilaç direncini önlemek için önemlidir. HBeAg pozitif hastalarda yanıtın en önemli göstergesi tedavi öncesi ALT düzeyleridir (39). Normal veya hafif artmış ALT düzeyi olan hastalarda HBeAg serokonversiyon ve HBV DNA negatifleşme oranları daha düşüktür (40). HBeAg negatif hastalarda böyle bir belirteç saptanamamıştır. Tedavi ile karaciğerdeki inflamasyonun azalmasına ek olarak siroz bulgularında da gerileme olduğu bildirilmiştir (41,42).

NA'lar kabaca düşük direnç bariyerine sahip olanlar (Adefovir, Telbivudin, LAM) ve yüksek direnç bariyerine sahip olanlar (ETV, TAF/TDF) şeklinde ikiye ayrılabilir. Yüksek direnç bariyerine sahip (örneğin, ETV, TDF, TAF) moleküllerin temel avantajı hastaların büyük çoğunluğunda saptanamayan HBV DNA seviyelerine yol açan uzun vadeli yüksek antiviral etkinlikleridir (16). Bu nedenle KHB tedavisinde monoterapi ETV, TDF ve TAF önerilirken, LAM, ADV ve TBV önerilmez (16). NA'lar ayrıca immünsüpresif hastalarda uygulanan preemptif antiviral tedavi için tek seçenektir.

NA tedavisi alan tüm hastaların düzenli aralıklarla HBV DNA ve ALT seviyeleri takip edilmelidir.

2.4.1.2.1. Lamivudin

Hücre içerisinde fosforilize edilerek aktif formuna dönüşür. Viral revers transkriptazı inhibe ederek DNA uzamasını sonlandırır. Düşük maliyetli ve uzun süreli kullanımına bağlı hekimlerin yaygın tecrübe sahibi olduğu bir moleküldür. Yüksek direnç oranı nedeniyle yerini yeni tedavilere bırakmaktadır. En sık yan etkileri, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), nazofarenjit, baş ağrısı ve halsizliktir. En ciddi yan etkisi ise ilaç direnci sonrası aminotransferaz düzeylerinde yükselme sonrası görülen hepatik dekompanseasyondur.

2.4.1.2.2. Telbivudin

Potent viral inhibitör etkisine karşın yüksek direnç oranları ile ilaç kullanımı kısıtlıdır. En sık yan etkileri, ÜSYE, baş ağrısı, nazofarenjit ve halsizliktir. İlginç bir özelliği ise, renal protektif etkisidir (43). Bu yüzden bu etkisi nedeniyle bazı merkezlerde kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmıştır.

2.4.1.2.3. Adefovir

Nefrotoksiktir. Renal doz ayarı gerektirir. En sık yan etkileri, halsizlik, farenjit, baş ağrısı, karın ağrısı ve ÜSYE benzeri semptomlardır.

2.4.1.2.4. Entekavir

Güçlü antiviral etki ve düşük direnç oranlarına sahiptir. Ancak LAM dirençli hastaların yaklaşık yarısında ETV direnci mevcut olduğundan LAM direnci sonrası kullanımı önerilmemektedir. Renal doz ayarı gerektirir. Günlük doz 0.5 mg'dır. Dekompanse karaciğer hastalığı varlığında ve LAM dirençli hastalarda 1 mg kullanılır. En sık yan etkileri, baş ağrısı, ÜSYE, halsizlik, nazofarenjit ve karın ağrısıdır. En az mitokondrial toksisiteye sahip moleküldür. Dekompanse karaciğer hastalığı varlığında tercih edilebilir ancak yüksek MELD skoruna (>20) sahip hastalarda laktik asidoz sıklığı artmaktadır.

2.4.1.2.5. Tenofovir

Tedavi naif hastalarda ya da ilaç direnci gelişmiş hastalarda kullanılabilir. İlk 8 yıl verilerde direnç bildirimi olmayan TDF tedavisinde 10. yılda vaka serileri halinde mutasyon bildirimleri mevcuttur (44,45).

Tanımlanmış ilaç rezistansı olmaması ve düşük yan etki profiline sahip olması nedeniyle öncelikli tercih edilmesi önerilen ilaçtır. Tenofovir, TDF ve TAF olarak 2 formda bulunur. TDF günlük 300 mg, TAF 25 mg dozunda kullanılır. TDF kullanan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörü varsa, TAF'a geçilmesi önerilmektedir. Etkileri eşit olarak görülmekle beraber TAF'ın renal toksisite ve kemik toksisitesi daha az görülmektedir. En sık yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve bulantıdır.

Tablo 6'da antiviral ilaçların kullanım süreleri ve dozları özetlenmiştir.

Tablo 6. Antiviral ilaçların kullanım süreleri ve dozları

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 mikrogram/haftada 1	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1,5 mikrogram/kg/haftada 1	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Entekavir	0,5-1 mg/gün	*
Tenofovir alafenamid	25 mg/gün	*
Tenofovir disoproksil fumarat	245 mg/gün	*
Telvivudin	600 mg/gün	*

*Oral antiviral tedaviler için tedavi sonlanım endikasyonu HBsAg kaybıdır. HBeAg pozitif nonsirotik bireylerde Anti-HBe oluşumundan 12 ay sonra tedavi kesilebilir.

Tablo 7’de NA’ların yan etki ve gebelik kategorileri özetlenmiştir.

Tablo 7. Nükleozid Analoglarının yan etki ve gebelik kategorileri

	Sınıf etkisi	Renal etki	En sok yan etki	Lab. tetkik	Nadir-ciddi yan etki	Gebelik kategorisi	Anne sütünde saptanma
Lamivudin	Myopati Nöropati	Yok	ÜS YE Nazofarenjit Baş ağrısı Yorgunluk ALT artışı CK artışı	ALT Bilirübin	Rabdomyoliz Akut distoni Pankreatit Laktik asidoz	C	Var
Telvivudin	Myopati Nöropati *	Renoprotektif	ÜS YE Nazofarenjit Baş ağrısı Yorgunluk CK artışı	CK Laktat	Laktik asidoz	B	Var
Entekavir	Myopati ***	yok	Baş ağrısı ÜS YE Öksürük Nazofarenjit Yorgunluk Baş dönmesi Karın ağrısı Bulantı	Laktat	Laktik asidoz	C	Bilinmiyor
TDF	Yok**	GFR azalması Hipofosfatemi	Baş ağrısı Nazofarenjit Bel ağrısı Bulantı Kemik mineral kaybı	Kreatin Fosfor KMD	Yok	B	Var
TAF	Yok**	****	Baş ağrısı Yorgunluk İshal Mide bulantısı	ALT	Yok	Bilinmiyor	Var

NA: Nükleoz (t) id analogu., Alt: alanin aminotransferaz. CK: kreatin kinaz., GFR: Glomerüler filtrasyon hızı., KMD:kemik mineral yoğunluğu., TDF: Tenofovir disoproksil fumarat., TAF: Tenofovir alafenamid.,

*özellikle interferon ile kombine edildiğinde. **çok nadir, plasebo ile benzer. ***tek başına kullanıldığında çok nadir, kombinasyon tedavisinde risk artırır. ****GFR >15 doz ayarı gerekmez, GFR<15 Son dönem böbrek hastalığında (diyaliz ile veya diyaliz olmadan) güvenliği, etkinliği ve optimal dozajı belirleyen veriler mevcut değildir.

2.4.2. Kimleri Tedavi Edelim?

KHB enfeksiyonunda tedavi 3 kriterle bağılıdır. Bu 3 kriter; serum HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi ve karaciğer hasarının şiddetidir. Ayrıca ailede karaciğer hastalığı varlığı ve hastanın yaşı diğer önemli kriterlerdir. Mevcut tedaviler ile viral replikasyon inhibe edilirken virüs tam olarak yok edilemez. Ayrıca HSK riski tam olarak ortadan kalkmaz. Bu nedenle hastaların uzun süreli tedaviye gereksinimleri vardır. Birçok kılavuz akut karaciğer yetmezliği, dekompanse siroz, kronik HBV enfeksiyonunun şiddetli alevlenmeleri gibi durumlarda en kısa sürede tedaviye başlanmasını önermektedir (46).

Tedavi naif hastalar için, güçlü antiviral etkileri ve düşük yan etki profilleri nedeniyle TDF/TAF ve ETV öncelikle önerilmektedir.

Nonsirotik HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA > 20,000 IU / mL ve ALT normalin 2 katından yüksek olduğunda tedavi başlatılmalıdır. Yeni tanı alan kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda ise spontan HBeAg serokonversiyonu olup olmayacağını belirlemek üzere tedavi 3 ila 6 ay ertelenmelidir. ALT düzeyi düşük olan hastalar ise akut alevlenmeler açısından dikkatli takip edilmelidir. Nonsirotik HBeAg negatif hastalarda ise sürekli remisyon nadir olduğundan tedavi hemen başlanmalıdır. Nonsirotik hastalarda pegile interferon, ETV ve TDF/TAF kullanılabilir. Tedavi >20000 IU/ml HBV DNA, sürekli artan ALT düzeyleri ve inflamasyon veya fibrozisin saptandığı histolojik kanıtlara dayanılarak başlanır. Tedavi kararı vermeden önce ailede siroz ve HSK varlığı, hastanın yaşı, maruziyet dönemi ve süresi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. HBV DNA düzeyleri 10000-20000 IU/ml aralığında olan hastalarda ise histolojik olarak orta-şiddetli inflamasyon ve fibrozisin saptanması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir.

Kompense sirotik hastalarda HBeAg ve ALT düzeylerinden bağımsız olarak antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu hastalarda ETV ve TDF/TAF kullanılabilir. Kompense sirotik hastalarda dikkatli şekilde pegile interferon başlanabilir ancak dekompanse sirozu olan hastalarda pegile interferon kontrendikedir. Dekompense sirozu olan hastalarda nefrotoksik etkisi gösterilmeyen ETV'nin kullanımı öncelikle önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilmemiştir.

Herhangi bir NA ile tedavi edilen ve böbrek yetmezliği açısından risk taşıyan hastalar ve TDF ile tedavi edilen tüm hastalarda periyodik renal izlem yapılmalıdır. İlk

yıl boyunca her 3 ayda bir ve daha sonra her 6 ayda bir renal fonksiyonların değerlendirilmesi önerilir. GFR <60 ml/dk veya serum fosfat düzeyi <2 mg / dl olan renal fonksiyon izlem sıklığı artırılmalıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda TAF ya da ETV tercih edilmelidir. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)<15 olduğunda ise ETV tercih edilmelidir (16).

Tablo 8’de KHB’de nonsirotik hastalarda takip önerileri özetlenmiştir.

Tablo 8. KHB’de nonsirotik hastalarda takip önerileri

HBeAg (pozitif)	ALT< 1ULN	3-6 ayda 1 kez ALT gör 6-12 ayda 1 kez HBeAg gör
	ALT 1-2 x ULN	3 ayda 1 kez ALT gör 6 ayda 1 HBeAg gör Yüksek ise ve hasta >40 yaş ise biyopsiyi düşün
	ALT > 2x ULN	3 ayda 1 ALT gör 3 ayda 1 HBeAg gör Yüksek ise tedavi edin, biyopsi opsiyoneldir. Dekompansasyon veya sarılık gelişmesi halinde acil tedavi başlayın
HBeAg (negatif)	ALT ≥ 2x ULN HBV DNA ≥ 20000 IU/ml	ALT ve HBV DNA düzeyleri kalıcı ise tedavi et, biyopsi opsiyoneldir
	ALT 1-2 x ULN HBV DNA 2000-20000	3 ayda 1 ALT gör 3 ayda 1 HBV DNA gör Yüksek ise biyopsi yap
	ALT <1 x ULN HBV DNA<2000	İlk 9 ay 3 ayda 1 ALT gör ALT <1 x ULN kalırsa 6-12 ayda 1 ALT gör

ULN: Normalin üst sınırı. ALT: Alanin aminotransferaz. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü

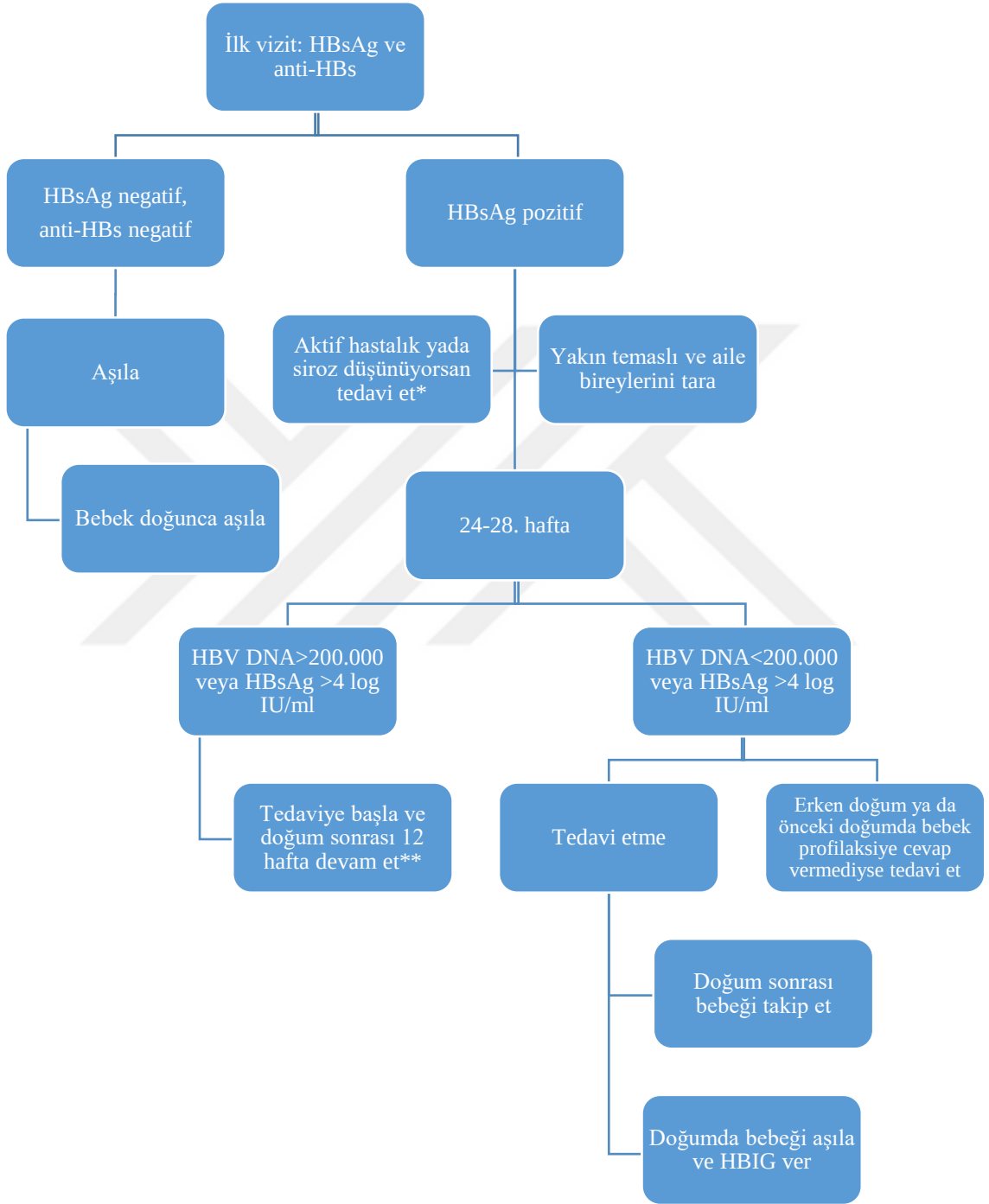
İmmünsüpresif tedavi alacak HBsAg pozitif hastalarda da reaktivasyonu engellemek amacıyla preemptif tedavi önerilmektedir. Bununla beraber HBsAg negatif anti-HBcIgG pozitif hastalarda da, sonraki bölümlerde bahsedilecektir, immünsüpresif tedavi varlığında antiviral tedavi önerilmektedir (47). Nüks riski kullanılan immünsüpresif ajana göre değişmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun fertilizasyon üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Gebelerin çoğu yaşları itibarıyla immüntoleran dönemdedirler. Gebelerde tedavi endikasyonları gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, gebelikle HBV DNA düzeylerinin >200.000 IU/ml olması halinde 3. trimesterde TDF/TAF başlanmasını ve doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde aktif ve pasif immünizasyon uygulanmasını önermektedir (47). İnterferon kontrendike olup diğer moleküller hakkında yeterince veri yoktur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi gebelerin ilk doktor kontrolü esnasında taranmasını ve HBsAg

ve anti-HBs negatif hastaların aşılama programına alınmasını önermektedir (48). 2017 EASL kılavuzunda HBV DNA düzeyi 200.000 IU/ml veya HBsAg >10000 IU/ml olması halinde 24-28. haftalar arasında antiviral tedavi başlanması önerilir. Tedavi alan ve almayan hastaların emzirmesinde bebek açısından fark görülmemektedir (16). Daha önce yapılan çalışmalarda sezaryen ile doğumun bebeğe bulaş riskini azalttığına dair veriler olsa da son çalışmalarda normal doğumun bulaş riskini artırmadığı bulunmuştur (49).

Şekil 6’da gebelikte Kronik Hepatit B takibi özetlenmiştir.





ŞEKİL 6.Gebelikte KHB takibi

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV: Hepatit B virüsü. HBIG: Hepatit B İmmünglobülini

*İleri derece fibrozis olmaması halinde, gebelik planlanıyorsa tedavi gebelik sonrasına bırakılabilir. Eğer ileri derece fibrozis veya siroz varsa ve tedavi alırken gebe kaldı ise TDF ile tedaviye devam edilmelidir (16).

**TDF ile tedavi edilmelidir (16).

HSK'lı hastalarda TDF/TAF veya ETV ile tedavi önerilmektedir. Nüks riskini azaltmakta, küratif tedavinin ardından HSK'nın prognozunu iyileştirebilmektedir.

Akut karaciğer yetmezliği ve dekompanse siroz varlığında hastalara ivedikle antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu hastalar karaciğer nakli açısından da değerlendirilmelidir. NA'nın karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurduğu, bazı durumlarda ise tersine çevirdiği gösterilmiştir (50,51).

2.5. İZLEM

- Antiviral tedavi almayan hastalarda, ALT ve HBV DNA kontrollerinin yanısıra noninvaziv yöntemlerle karaciğer fibrozisi açısından takip yapılmalıdır.
- HBeAg pozitif KHB'li hastalarda en az 3 ayda bir ALT, 6-12 ayda bir HBV DNA, 12 ayda bir karaciğer fibrozisi açısından değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır (16).
- HBeAg negatif KHB'li HBV DNA <2000 IU/ml olan hastalarda her 6-12 ayda bir ALT ve HBV DNA ölçümü ve 2-3 yılda bir karaciğer fibrozisi açısından değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır (16).

Bu hastalarda takip sıklığını belirlemede HBsAg düzeyleride kullanılabilir. HBsAg düzeyleri <1000 IU/ml ise 12 ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri, 3 yılda bir karaciğer fibrozisi belirlemek üzere değerlendirme yapılabilir. Ancak HBsAg $\geq$ 1000 IU/ml ise 6 ayda bir ALT ve HBV DNA ve 2 yılda bir karaciğer fibrozisi açısından değerlendirme yapılabilir (16).

- HBeAg negatif KHB'li ve HBV DNA $\geq$ 2000 IU/ml olan hastalarda ilk yıl 3 ayda bir daha sonra 6 ayda bir ALT ve HBV DNA, en azından ilk 3 yıl boyunca

da noninvaziv yöntemlerle karaciğer fibrozisi açısından değerlendirme yapılmalıdır.

- Tedavi alan hastalarda en az 2 ardışık kontrolde negatif HBV DNA düzeyi saptanıncaya kadar 3 ayda 1, ardından 6 ayda bir HBV DNA ölçümü.

ALT düzeyleri birinci yılda her 3-4 ayda bir ve daha sonra altı ayda bir yapılmalıdır.

Negatif HBV DNA düzeyleri ve normal ALT düzeyleri elde edilene kadar 3 ayda 1, ardından 6 ayda 1 ALT ölçümü

- HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyon elde edilene kadar 6 ayda 1 anti-HBeAg ölçümü
- Yıllık HBsAg ölçümü, negatifleşen hastalarda anti-HBs ölçümü

2.5.1. Tedaviyi Ne Zaman Sonlandırılmalı?

İnterferon tedavisinde tedavi süresi sınırlıdır.

Oral tedaviler için optimal tedavi süresi yoktur. Nonsirotik KHB tanılı, oral tedavisini kesen 1716 hasta ile yapılan geniş çaplı bir derleme çalışmasında hastaların yaklaşık yarısında 12 ay sonra reaktivasyon gelişmiştir (52). HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonlanım noktası HBeAg serokonversiyonudur. HBeAg serokonversiyonu gelişen ve negatif HBV DNA saptanan ve 12 aylık konsolidasyon tedavisi tamamlanan hastaların tedavisi kesilebilir (16). Oral tedavi ile 5 yıllık tedavinin ardından serokonversiyon oranı yaklaşık %40 civarında olmuştur (53-55). HBeAg serokonversiyonundan sonra yaklaşık 12 ay boyunca 3 ay aralıklarla takipler devam etmelidir. 12 ayın ardından dahi nüks izlenebildiğinden bir diğer sonlanım noktası olarak HBsAg kullanılabilir. Ancak bu ömür boyu antiviral tedavi anlamını taşımaktadır. HBeAg negatif hastalarda ise HBsAg kaybı sonrasında anti-HBs serokonversiyonu beklenmeden tedavi kesilebilir. NA kullanımı sonrasında uzun süreli virolojik yanıt saptanmış nonsirotik hastalarda yakın izlem mümkün ise tedavi kesilebilir (16). Sirotik hastalarda ise dekompanseasyon riskini azaltmak amacıyla ömür boyu tedavi önerilir.

Tedavi sonlandırma ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Tedavi sonlandırma ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri

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

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

Tablo 10’da tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve tanımlamaları özetlenmiştir.

Tablo 10. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve tanımlamaları

Virolojik cevap	NA tedavisi için: tedavi ile HBV DNA<10IU/ml inmesi 3 aylık tedaviye rağmen HBV DNA’nın 1 log’dan az düşmesi primer cevapsızlık olarak tanımlanır 1 yılın sonunda HBV DNA’da 1 log’dan fazla düşüş olmasına karşın saptanabilir HBV DNA olması parsiyel cevap olarak tanımlanır. Tedavi altında saptanabilen en düşük HBV DNA düzeyinden 1 log daha yüksek HBV DNA saptanması virolojik breakthrough olarak tanımlanır. Tedavi bitiminden 12 ay sonra HBV DNA’nın <2000 IU/ml olması kalıcı cevap olarak adlandırılır. IFN tedavisi için: tedavinin 6. ayı ve sonunda HBV DNA<2000 IU/ml olması Tedavi bitiminin 12. ayından sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması kalıcı cevap olarak tanımlanır.
Serolojik cevap	HBeAg: HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleşmesi ve serokonversiyon gelişmesi HBsAg: HBsAg kaybı, anti-HBs pozitifleşmesi
Biyokimyasal cevap	Tedavi ile ALT normalizasyonu Tedavi ile düşen ALT seviyelerinin tekrar yükselmesi biyokimyasal breakthrough olarak tanımlanır.
Histolojik cevap	Tedavi öncesi histolojik bulgulara göre tedavi sonrasında nekroinflamatuvar aktivite ve İshak Fibrozis skorunda $\geq$ düzelme

NA: Nükleoz (t) id analogu. HBV: Hepatit B virüsü. IFN: İnterferon. ALT: Alanin aminotransferaz. HBeAg: Hepatit B e antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor.

2.6. ÖNERİLER

Kronik HBV’li hastaların alkol kullanımından sakınması gerekmektedir. Hepatik dekompanseasyon ve HSK gelişimine katkısı kanıtlanmıştır.

Tüm hastalar HAV enfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır.

Hastalar bulaş konusunda bilinçlendirilmelidir.

Tüm hastalar periyodik şekilde HSK açısından taranmalıdır.

2.7. HBV REAKTİVASYONU

HBV, tüm dünya nüfusunu ilgilendiren global bir sorundur. Ülkemizde HBV prevalans çalışması sonuçlarına göre HBV taşıyıcılığı oranı %4, HBV ile karşılaşma oranı %30,6 olarak bulunmuştur (7). HBV enfeksiyonunu önlemek ve tedavi etmek için

güvenli ve etkili profilaktik aşılar ve etkili antiviral ilaçlar mevcuttur. Bu tedaviler ile ulaşılması hedeflenen HBsAg kaybıdır. Ancak hepatosit nükleusundan cccDNA'nın mutlak kaybı sağlanmadan başarıdan bahsetmek mümkün değildir. Bu yüzden HBV temas öyküsü olan bireyler immünsüpresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. Bu durum artmış transaminazlar, fulminan hepatit ve/veya ölüme yol açabilmektedir. Bununla birlikte reaktivasyon, immünsüpresif tedavinin bırakılması sonucunda, alttaki hastalık tedavisinin gecikmesine sebep olabilmektedir (1).

2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda immünsüpresif tedavi alacak tüm hastaların taranması önerilmektedir (10). Yine uluslararası kılavuzlardan Amerikan Gastroenteroloji Birliği 2015 Kılavuzu'nda ve EASL 2017 Hepatit B virüs Enfeksiyonu Tedavisinde Klinik Uygulama Rehberleri Kılavuzu'nda immünsüpresif tedavi alacak olan tüm hastalarda HBsAg ve anti-HBcIgG, anti-HBs bakılması önerilmektedir (16). Bu nedenle tedavi öncesinde anti-HBc ve HBsAg bakılması gerekmekte olup, rutin olarak anti-HBs bakılması gerekliliği yoktur. Çünkü Anti-HBs preemtif tedavi endikasyonunu belirlemekte kullanılmamakta olup ayrıca reaktivasyondaki rolü tam olarak belirlenememiştir (56). Bu hastalarda başlangıç testlerinin sonuçlarına göre ayrıca HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, HDV, HCV, HIV istenmelidir. İmmünsüpresif tedavi başlangıcında HBV'ye dair herhangi bir serolojik kanıt saptanmaması halinde hastalar aşılanmalıdır. Bu hastalarda aşılarda 0., 1., 2. ve 6. aylarda çift doz şeklinde önerilir. Çünkü immünsüpresif tedavi esnasında aşıya yanıt azalmaktadır. Aşılanmış hastalarda bakılan anti-HBs titresini <100 IU/ml ise çift doz tek uygulama şeklinde aşılama önerilir.

HBV ile ilgili tarama sonuçlarına göre hastalar 5 gruba ayrılabilir. Tablo 11’de bu 5 grup özetlenmiştir.

Tablo 11. HBV ile ilgili tarama sonuçlarına göre hastalar

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

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

2.7.1. HBV Reaktivasyonu Açısından Risk Grubundaki Hastalar

HBV reaktivasyonu çeşitli hematopoetik ve solid tümör nedeniyle kemoterapi alan hastalarda bildirilmiştir (57-59). Standart kemoterapi alan HBsAg pozitif bireylerde reaktivasyon oranı %70'lere ulaşmaktadır (59-61). Standart kemoterapi protokollerinde reaktivasyon riski rejim tipine bağlı olmaktadır. Steroid ve anti-CD 20 içeren protokollerde risk bir miktar daha yüksektir (62).

İmmünsüpresif ajanlar ile tedavi edilen romatolojik hastalıkların tedavisi sırasında da KHB reaktivasyonu saptanmıştır. İnfliksımab, Metotreksat, Abatacept ve Ustekinumab gibi ajanların kullanımı sırasında reaktivasyon saptanmıştır (63-66).

Hematopoetik kök hücre nakli ya da solid organ transplantasyonu sonrasında immünsüpresif ajan kullanımı gerekmektedir. Tedavi seyrinde HBsAg pozitif bireylerde reaktivasyon saptandığı gibi HBsAg negatif bazı hastalarda da seroreversiyon meydana gelmiştir (67). Ayrıca hematolojik malignitesi olan kişilerde HBV reaktivasyonu kazanma eğiliminin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Cinsiyet açısından bakıldığında HBV reaktivasyonu için erkeklerin kadınlardan daha yüksek risk altında oldukları görülmektedir (68,69).

2.7.2. Risk Değerlendirmesi

2.7.2.1. Serolojik Durum

HBsAg pozitif bireyler HBsAg negatif bireylere oranla daha yüksek reaktivasyon riskine sahiptir. HBeAg pozitif, HBV DNA pozitif olan HBsAg pozitif bireyler en yüksek riske sahiptir. Reaktivasyon için en önemli risk faktörü HBV DNA > 10⁵ kopya/ml olarak değerlendirilmiştir (70).

HBsAg negatif bireylerde reaktivasyon açısından risk altındadır. Bu bireylerdeki reaktivasyon raporlarının çoğunda anti-CD20 ajan kullanımı söz konusudur.

2.7.2.2. İmmünsüpresif Tedavi Tipi

Reaktivasyon riski açısından serolojik durum gibi kullanılan immünsüpresif ajanın türü de önemlidir. Klasik kemoterapötikler, glukokortikoidler, anti-CD20 ajanlar, anti-TNF ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri, mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibitörleri vb. ajanlar bu ilaç gruplarından bazılarıdır.

Rituksimab ve Ofatumumab gibi anti-CD20 ajan kullanımı sonrasında HBsAg pozitif ya da anti-HBcIgG pozitif bireylerde ciddi hepatit alevlenmelerinin görüldüğüne dair raporlar mevcuttur (71). Birçok uzman görüşüne göre immünsüpresif tedaviler arasında en yüksek reaktivasyon riskinin Rituksimab kullanımına bağlı olduğuna inanılmaktadır (59).

Steroid kullanan HBsAg pozitif bireylerde reaktivasyon riski, yüksek doz veya uzun süreli orta doz alanlarda bildirilmiştir. Düşük doz steroid (<20 mg/gün metilprednizolon) alanlarda ise reaktivasyon tam olarak tanımlanamamıştır (59). Steroid kullanımı ile HBV replikasyon hızı artmaktadır. Aminotransferaz düzeylerinde düşmeyi takiben steroidin kesilmesiyle beraber aminotransferaz düzeylerinde pik olmaktadır. Bu artış tedavi kesildikten yaklaşık 4-6 hafta sonra olmaktadır (72).

Anti-TNF ajanlar ile hem HBsAg pozitif hem de HBsAg negatif anti-HBcIgG pozitif hastalarda HBV reaktivasyonuna bağlı karaciğer yetmezliği ve ölüm vakaları bildirilmiştir (73). HBsAg negatif hastalarda reaktivasyon sık değildir. HBsAg pozitif hastalarda ise reaktivasyon oranı %0-40 arasında değişmektedir (59).

Metotreksat ve azotiyopürin gibi antimetabolit kullanımına bağı reaktivasyon oranları düşüktür (74).

Transarteryal kemoembolizasyon uygulaması sonrasında, her ne kadar kemoterapötik ajan kitleye verilse de nadir de olsa reaktivasyon bildirilmiştir (75).



İmmünsüpresif ajanların reaktivasyon açısından risk grupları tablo 12’de belirtilmiştir (76).

Tablo 12. İmmünsüpresif ajanların reaktivasyon açısından risk grupları

HBV reaktivasyon risk oranı	İlaç grubu	İlaç
Yüksek >%10	Anti-CD20	Rituksimab
		Ofatumumab
	Antrasiklinler	Dokсорubisin
		Epirubisin
Orta %1-10	Steroidler	≥4 hafta, HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif, Orta-yüksek doz (10-20 mg veya >20 mg)
		İnfliksımab
		Etanercept
		Adalimumab
	Anti-TNF	Sertalizumab
		Sitokin Ve İntegrin İnhibitörleri
		Abatasept
		Ustekinumab
	Sitokin Ve İntegrin İnhibitörleri	Natalizumab
		Vedolizumab
		Tirozin Kinaz İnhibitörleri
		İmatinib
	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Nilotinib
		Antrasiklinler (HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif)
		Dokсорubisin
		Epirubisin
Düşük <%1	Steroidler (HBsAg pozitif, anti-HBcIgG pozitif)	≥4 hafta, düşük doz (<10 mg)
		Steroidler (HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif)
	Steroidler (HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif)	≥4 hafta, Orta-yüksek doz (10-20 mg veya >20 mg)
		Konvensiyonel kemoterapi
	Konvensiyonel kemoterapi	Azotiyopürin
		6-merkaptopürin
		Metotreksat
		İntraartüküler steroid
	İntraartüküler steroid (HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif)	≤1 hafta
		≥4 hafta, düşük doz<10 mg

HBV: Hepatit B Virüsü. Anti-CD: Anti-Cluster of Differentiation. Anti-TNF: Anti-Tümör Nekrozis Faktör. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-HBc: Hepatit B kor antijeni antikoru. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru.

2.7.3. Risk Düzeyi Belirlenmesi

Reaktivasyonun tahmini için hastanın serolojik durumu ve kullanacağı immünsüpresif tedavi bilinmelidir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve AASLD immünsüpresif tedavi alan hastalarda risk değerlendirmesi yapmıştır (58). HBV reaktivasyon riski yönünden hastalar HBV serolojisi ve kullanılacak immünosüpresif rejime göre dört gruba ayrılırlar (77).

Bu grupta tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13. HBV serolojisi ve kullanılacak immünosüpresif rejime göre HBV reaktivasyon riski sınıflaması

1.Çok yüksek riskli (reaktivasyon riski >%20) hastalar:	HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab alanlar (75)
2. Yüksek riskli (reaktivasyon riski %11–20) hastalar:	HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup Rituksimab, Ofatumumab alanlar. HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (Doksorubisin, Epirubisin), Alemtuzumab ve >10 mg Prednizolon ≥4 hafta kullananlar (75)
3. Orta derecede (reaktivasyon riski %1–10) riskli hastalar:	HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup anti-TNF ajanlar (Etanersept, Adalimumab, Sertolizumab, İnflksimab) alanlar, T hücre ko-stimulasyon inhibitörü (abatasept), IL12/IL-23 inhibitörü (ustekinumab), integrin inhibitörleri (Natalizumab, Vedolizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (İmatinib, Nilotinib) alanlar HBsAg pozitif/Anti-HBc pozitif olup 10 mg Prednizolon ≥4 hafta kullananlar (75)
4. Düşük riskli (reaktivasyon riski <%1) hastalar:	HBsAg pozitif veya HBsAg negatif /Anti-HBc pozitif olup da Azatiopurin, 6-Merkaptopurin, Metotreksat, intraartiküler steroid, herhangi bir dozda kortikosteroidi 1 hafta ve daha kısa süre kullananlar HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup da <10 mg Prednizolon ≥4 hafta kullananlar (75)

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

Yalnızca serolojik duruma göre risk grubu sınıflaması da yapılabilmektedir.

Serolojik duruma göre risk sınıflaması aşağıda Tablo14’de verilmiştir.

Tablo 14. Serolojik duruma göre risk sınıflaması

Risk durumu	Seroloji
Yüksek	HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ya da negatif, HBV DNA>2000 IU/ml
Orta	HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif, anti-HBs negatif
Düşük	HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif, anti-HBs pozitif

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

Amerikan Gastroenteroloji Birliği 2015 kılavuzunda yüksek ve orta riskli hastalarda rutin oral antiviral profilaksi önerilirken, düşük riskli hastalarda rutin profilaksi önerilmez (77).

Ayrıca reaktivasyon riskinin belirsiz kaldığı bazı gruplar vardır. Örneğin solid organ nakli geçiren HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastaların reaktivasyon riski altında olabileceği ancak riskin büyüklüğünün iyi tanımlanamadığı belirtilmiştir (78).

Risk seviyesinin değerlendirmesi hastanın preemtif tedavi alıp almayacağını belirlemek için kullanılır. Erken tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaz. Tedavi kriterlerini karşılayan hastalarda ise antiviral tedavi başlanır. Koruyucu antiviral tedavinin, HBV reaktivasyonunun tedavisinden daha etkili olduğu bilinmektedir.

2.7.4. HBV Reaktivasyonu Tanımı Ve Fazları

HBV reaktivasyonu olan çoğu hasta asemptomatiktir. Genellikle tek bulgu HBV DNA seviyesindeki artıştır. HBV reaktivasyonu aşağıda belirtildiği gibi tanımlanır (79,80):

- Başlangıç HBV DNA'sı negatif olan hastalarda saptanabilir HBV DNA seviyesinin meydana gelmesi
- Başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda $>2 \log^{10}$ IU/mL HBV DNA artışı. Bazı çalışmalarda bu durum bazal HBV DNA ile karşılaştırıldığında ≥ 10 kat artış olarak tanımlanmaktadır.
- Ters serokonversiyon (HBsAg negatif / anti-HBc pozitif iken HBsAg pozitifleşmesi)

HBV reaktivasyonu açısından en güçlü risk faktörü tedavi başlangıcında yüksek HBV DNA (>2000 IU/ml) seviyeleridir (70,80). HBsAg ve anti-HBc serolojisinden bağımsız olarak HBV DNA titreleri daha yüksek olan hastaların reaktivasyon riski daha yüksektir. HBsAg pozitif bireylerin reaktivasyon riski izole anti-HBcIgG pozitifliği olan hastalardan yaklaşık 8 kat daha yüksektir (68). HBeAg pozitif bireylerde reaktivasyon riski HBeAg negatif bireylere oranla daha yüksektir (81). Pozitif anti-HBs titrelerinin anti-HBcIgG pozitif bireylerde koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar olmasına karşın, mevcut bilgiler ile tedavi planlamasında anti-HBs pozitifliği ya da titresi önem taşımamaktadır (82,83).

HBV DNA düzeyi hasta immünsüpresif tedavi alırken artar. Kemoterapi döngüleri arasında ya da kullanılan diğer immünsüpresiflerin kesilmesi/ara verilmesi esnasında enfekte hepatositlerin immün aracılı yıkımı sonrasında karaciğerde hücre hasarı ve nekroz gelişebilir (78). İmmün sistemin aktifleşmesi sonrasında serum HBV DNA düzeylerinde düşme meydana gelebilir. Reaktivasyonun 3 fazı vardır.

2.7.4.1. 1.Faz

Artmış viral replikasyon fazıdır. Genellikle asemptomatiktir. İmmünsüpresyonun ardından gelen ilk fazdır. Bu fazda HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif bireylerde HBV DNA miktarında artış, HBsAg pozitif HBV DNA negatif bireylerde HBV DNA’da pozitifleşme, HBsAg negatif anti-HBcIgG pozitif bireylerde HBsAg ters serokonversiyonu ya da HBsAg pozitifleşmeden HBV DNA pozitifleşmesi meydana gelir (73).

2.7.4.2. 2. Faz

Karaciğer hasarının meydana geldiği fazdır. Bu fazda immünsüpresif tedavi dozunda ya azalma ya da kesilme söz konusudur. ALT seviyeleri artar. HBV DNA seviyeleri düşer. Hepatik yetmezliğe hatta ölüme kadar ilerleyebilir.

2.7.4.3. 3. Faz

Karaciğer hasarının gerilediği fazdır. HBV DNA ve ALT seviyeleri başlangıç düzeyine geriler. Bu tür hastalarda HBV reaktivasyonu dışında başka nedenlerde araştırılmalıdır.

Bu nedenler Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. HBV reaktivasyonu düşünülen hastalarda bakılması gereken diğer nedenler

Ayrı Tanı:
Akut HBV enfeksiyonu: yüksek Anti-HBcIgM titresi
HBeAg pozitif KHB
İlaç direnci gelişmesi
Hepatotoksinler
Diğer virüsler ile enfeksiyon
Diğer: metastaz, sepsis, veno-oklüzif hastalık

HBV: Hepatit B Virüsü. Anti-HBc: Anti-HBc: Hepatit B kor antijeni antikoru. HBeAg: Hepatit B e antijeni KHB: Kronik Hepatit B.

2.7.5. HBV Reaktivasyon Tedavisi

HBV reaktivasyonu gelişen tüm hastalara antiviral tedavi önerilir. Çünkü reaktivasyon gelişen hastaların %25-50’sinde ciddi hepatik yetmezlik gelişebilir. Bu risk hematolojik maligniteler ve anti-CD20 ajan içeren immünsüpresif tedavi protokollerinde daha yüksektir (84).

Antiviral tedavide ETV ya da TDF/TAF tercih edilir. LAM, Adefovir, Telbivudin ve diğer nükleoz(t)id analogları yüksek direnç nedeniyle tercih edilmemektedir. LAM’dan ETV’ye geçilmesi önerilmemektedir. Öncelikle TDF/TAF tercih edilmelidir. Preemptif tedavi amaçlı interferon kullanılmaz.

İmmünsüpresif tedavi ile eş zamanlı antiviral tedavi başlanması ile reaktivasyon gelişiminde yaklaşık %90 azalma görülmüştür (61). Tedavinin reaktivasyon nedenli aksamalarının önüne geçilmiştir. Ancak hepatik yetmezlik ve ölüm oranlarında belirgin azalma saptanmamıştır (1).

Orta veya çok yüksek riskli grupta preemptif antiviral tedavinin immünsüpresif tedavi ile eş zamanlı ya da daha önce başlanması önerilmektedir ancak immünsüpresif tedaviden ne kadar önce antiviral tedaviye başlanması gerektiğini gösteren net bilgiler yoktur. Preemptif tedaviye immünsüpresif tedaviden 2 hafta önce ya da en geç eş zamanlı başlanmasını öneren kaynaklar mevcuttur (78). Ayrıca reaktivasyon sonrası antiviral tedavinin başlanması akut alevlenmeyi önlememektedir (85,86).

2.7.6. Tedavi Süresi

Randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre preemtif antiviral tedaviler önleyici stratejilerden daha etkili bulunmuştur (87). Preemtif antiviral tedavinin süresi ise antiviral tedavi türüne, reaktivasyon riskine, immünsüpresif tedavi süre ve türüne bağlıdır (88).

Genel olarak anti-CD20 içeren protokoller nedeniyle antiviral tedavi başlanan hastaların tedavisine immünsüpresif tedavi kesildikten sonra en az 12 ay devam edilmelidir. Diğer ajanlar ile bu süre 6 aydır. KHB'li hastalar için bu süre HBsAg negatifleşinceye kadardır. Karaciğer nakli sonrasında yaşam boyu preemtif tedavi önerilmektedir (16).

Biz bu çalışmada Tokat bölgesinde yaşayan ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde çeşitli kliniklerce immünsüpresif tedavi başlanan ve antiviral tedavi gerekliliği açısından Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilen hastalarda preemtif antiviral tedavinin etkinliğini, reaktivasyon gelişen hastaların verilerini sunmayı amaçladık.

3.MATERYAL VE METOD

2016 ile 2018 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar, hasta veri tabanı üzerinden (Enlil version:v2.20.14 20200406) tarandı. İmmünsüpresif tedavi alması planlanıp, Hepatit B serolojisi bakılan ve preemtif tedavi için değerlendirmek üzere polikliniğe yönlendirilen 425 hasta değerlendirmeye alındı. En az 1 döngü immünsüpresif tedaviyi tamamlayan ve risk grubunda olup preemtif tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri HBsAg ve/veya anti-HBcIgG pozitifliği ile immünsüpresif tedavi alacak olmaktadır.

Dışlanma Kriterleri ise:

1. Kronik Hepatit B'ye bağlı veya hali hazırda preemtif antiviral tedavi alanlar,
2. Başka bir etyolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan (Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı dışlanmamıştır),
3. Preemtif tedavi başlanmayanlar,
4. En az 1 döngü kemoterapiyi tamamlamayanlar,
5. 17 yaşından küçük olanlar şeklindedir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, ilgili laboratuvar testleri (karaciğer fonksiyon testleri, ELISA sonuçları ...) alacakları immünsüpresif tedavi, KHB'nin fazı, risk grubu, preemtif tedavi alıp almadığı, alıyor ise ne kadar süre aldığı, tedavi süresince transaminaz düzeyleri, HBV DNA düzeyleri ve klinik durumları (ek semptom gelişmesi, exitus, ilişkili hastalığa bağlı komplikasyonlar gibi...) kaydedildi. Tedavi sırasındaki tüm biyokimyasal ve moleküler testleri, radyolojik değerlendirmeleri, poliklinik başvuruları analiz edildi.

Tüm hastalara bakıldığında immünsüpresif neoplastik ilaç tedavisi olarak hastalara Monoklonal Antikorlar (Bevacizumab, Setuksimab, Rituksimab, Herceptin, Ofatumumab, İnflksimab, Etanercept, Adalimumab, Sertalizumab,) Antrasiklinler (Doksorubisin, Epirubisin), Alkilleyici Ajanlar (İfosfamid, Karboplatin, Oxaliplatin, Cisplatin, Siklofosfamid), Antimetabolitler (Gemcitabin, 5-FU, Pemetrexed, Metotreksat), Vinka Alkaloidleri (Etoposid, Vinkristin, İrinotekan, Paklitaksel, Doseetaksel), Anti-tümör Antibiyotikler (Bleomisin, Mitomisin-C, Doksorubisin, Epirubisin), Sitokin ve İntegrin İnhibitörleri (Abatasept, Ustekinumab, Natalizumab,

Vedolizumab), Tirozin Kinaz İnhibitörleri (İmatinib, Nilotinib) ve Sistemik Steroidler verildi.

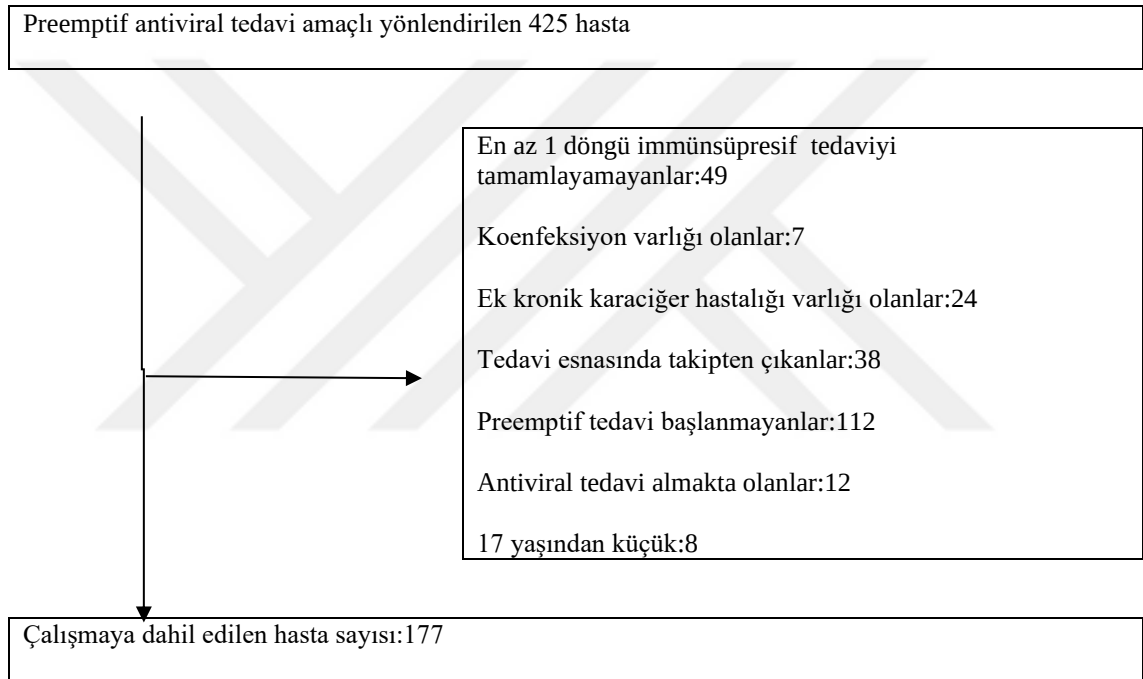
425 hasta KHB açısından değerlendirildi. Serolojik değerlendirme ve alacağı immünsüpresif tedaviye göre risk gruplarına ayrıldı. Hangi risk grubuna göre izlem ya da preemtif tedavi alıp almadığına bakıldı ve kaydedildi. Preemtif tedavi alanlar, sistem taranarak hangi molekülü aldığı kaydedildi. Tüm hastalara bakıldığında preemtif tedavi olarak potent antiviral olan ETV ve TDF tedavisi büyük çoğunluğu oluşturunuyordu. Bu iki tedaviye göre hastalar iki gruba ayrıldı. Tedavi başlangıcından itibaren hastaların klinik değişkenleri (karaciğer hastalığına bağlı semptomlar, genel durum, yeni gelişen semptom, altta yatan hastalığa bağlı yeni gelişen semptom), laboratuvar değişkenleri (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, HBV DNA da artış ya da pozitifleşme) kaydedildi. Tedavi sırasındaki komplikasyonlar ve reaktivasyon oranları karşılaştırıldı.

HBV reaktivasyonu: immünsüpresif tedavi nedeniyle başlangıç HBV DNA'sı negatif olan hastalarda saptanabilir HBV DNA seviyesinin meydana gelmesi, başlangıçta HBV DNA'sı pozitif olan hastalarda $>2 \log_{10}$ IU/mL HBV DNA artışı (bazı çalışmalarda bu durum bazal HBV DNA ile karşılaştırıldığında ≥ 10 kat artış olarak tanımlanmaktadır.), ters serokonversiyon (HBsAg negatif / anti-HBc pozitif iken HBsAg pozitifleşmesi) olarak tanımlandı. Reaktivasyon gelişen hastaların klinik takipleri, seyirleri kaydedildi.

4.BULGULAR

Hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğine immünsüpresif tedavi başlanan ve preemptif antiviral tedavi yönünden değerlendirilmek üzere yönlendirilen 425 hastanın verileri tarandı. En az 1 döngü immünsüpresif tedaviyi tamamlayan ve risk grubunda olup preemptif tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 177 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilmeyen hastaların sayı ve grupları çalışma akış şemasında belirtilmiştir.



Şekil 7: Çalışma Akış Şeması

Tüm 177 hastanın 94 (%53,1)'ü erkek, 83 (%46,9)'ü kadın idi. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,244$). ETV alan hasta sayısı 115 (%65,0) , TDF alan hasta sayısı 59 (%33,3) idi. Bu hastaların dışında 1 hastada yan etki nedeniyle TDF'ten ETV'ye, diğer 1 hastada ise ilaç direnci nedeni LAM'dan ETV'ye geçilmişti. Başlangıçta LAM kullanan 1 hastada ilaç direnci nedeni ETV'ye, ardından reaktivasyon nedeni TDF'e geçilmişti.

Tüm çalışma grubunda 99 (%55,94) hasta düşük risk grubunda, 76 (%42,94) hasta orta risk grubunda, 2 (%1,12) hasta yüksek risk grubunda yer almaktaydı.

Tedavi başlangıcında yapılan ultrasonografik inceleme sonuçlarına göre 47 (%26,6) hastada hepatosteatoz saptanmıştı. Hepatosteatoz tespit edilen 47 hastanın 4 (%8,51)'ünde tedavi başlangıcında transaminaz yüksekliği tespit edilmişken, 2 (%4,25)'sinde tedavi ortasında transaminaz yüksekliği meydana gelmişti. Hastaların 115(%65,0)'inde ise hepatosteatoz saptanmamıştı. Tedavi başlangıcında ultrasonografik değerlendirme yapılmayan hasta sayısı ise 15 (%8,5) idi.

Yalnızca 9 (%5,1) hastada immünsüpresif tedavi sonrasında preemtif tedavi süresinin tamamlanması nedeniyle tedavi kesilmişti. Hastaların 137 (%77,4)'sinde tedavi başlangıcından itibaren düzenli antiviral kullanımı olduğu görüldü. Antiviral tedavisini düzenli bir şekilde almayan hasta sayısı ise 40 (%22,6) idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 166 (%93,8) hastada reaktivasyon bulgusu tespit edilmezken, 11 (%6,2) hastada ise elde edilen sonuçlar ile reaktivasyon geliştiği kabul edildi. Reaktivasyon gelişen hastalar ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Tüm çalışma grubunda 22 (%12,4) hasta HBsAg pozitif, 169 (%95,5) hasta ise anti-HbcIgG pozitif. İmmünsüpresif tedavi öncesi anti-HBs seropozitifliği oranı ise %74,6 (132 hasta) idi. Tedavi başlangıcında anti-HBs açısından değerlendirilmeyen hasta sayısı 17 (%9,6) idi. Tedavi başlangıcında anti-HBs titresi negatif olan hasta sayısı ise 28 (%15,8) idi. Tedavi başlangıcındaki HBV DNA titreleri değerlendirildiğinde 20 (%11,4) hastanın HBV DNA titreleri pozitif, 54 (%30,7) hastanın negatif idi. Kalan 102 (%58) hastanın ise tedavi öncesi HBV DNA titresi ölçülmemişti.

Hastalara ait nitel verilerin dağılımı tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Nitel Verilerin Dağılımı (n=177)

		n	%
Cinsiyet	Erkek	94	53,1
	Kadın	83	46,9
Etken Madde	Entekavir	115	65,0
	Tenofovir	59	33,3
	Tenofovir-Entekavir	1	0,6
	Lamivudin-Entekavir	1	0,6
	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir	1	0,6
Risk Grubu	Düşük(<%1)	99	55,9
	Orta(%1-10)	76	42,9
	Yüksek(%10-20)	2	1,1
Hepatosteatoz	Yok	115	65,0
	Var	47	26,6
	Bilinmiyor	15	8,5
İlaç Kesilmesi	Yok	168	94,9
	Var	9	5,1
Yan Etki	Yok	176	99,4
	Var	1	0,6
İlaç Bırakma	Yok	137	77,4
	Var	40	22,6
İlaç Değiştirme	Yok	174	98,3
	Var	3	1,7
Reaktivasyon	Yok	166	93,8
	Var	11	6,2
HBsAg Başlangıç	Negatif	155	87,6
	Pozitif	22	12,4
	Bilinmiyor	-	-
Anti HBs Başlangıç	Negatif	28	15,8
	Pozitif	132	74,6
	Bilinmiyor	17	9,6
Anti HBcIgG	Negatif	0	0,0
	Pozitif	169	95,5
	Bilinmiyor	8	4,5
HBV DNA Başlangıç	Negatif	54	30,7

Pozitif	20	11,4
Bilinmiyor	102	58,0

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Ortalama yaş 61,12 ±10,99 yıl idi. En küçük yaş 27, en büyük yaş 84 idi.

Ortalama antiviral tedavi kullanım süresi 19,73 ay idi.

Tedavi başlangıcında ortalama ALT değeri 20,97 IU/L, minimum 5,10 IU/L ve maksimum 130,0 IU/L idi. Ortalama tedavi sonu ALT değeri 18,71 IU/L, minimum tedavi sonu 7,10 IU/L ve maksimum 50,0 IU/L idi. Ortalama tedavi sonu 6. ay ALT değeri 20,37 IU/L, minimum 7,10 IU/L ve maksimum 55,0 IU/L idi. Tedavi başlangıcı ortalama AST değeri 23,54 IU/L, minimum 7,0 IU/L ve maksimum 178,0 idi. Tedavi sonu ortalama AST değeri 22,63 IU/L, minimum 11,3 IU/L, maksimum 56,0 IU/L idi. Tedavi sonu 6. ay ortalama AST düzeyi 20,71 IU/L, minimum 13,0 IU/L, maksimum 33,0 IU/L idi.

Hastalara ait nicel verilerin dağılımı tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Nicel Verilerin Dağılımı (n=177)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş (Yıl)	61,12	10,99	27,00	84,00
İlaç kullanım süresi (Ay)	19,73	11,62	6	67,00
ALT başlangıç (İu/L)	20,97	17,11	5,10	130,00
ALT T.S. (İu/L)	18,71	13,07	7,10	50,00
ALT T.S.6.Ay (İu/ L)	20,37	15,38	7,10	55,00
AST Başlangıç (İu/L)	23,54	18,01	7,00	178,00
AST T.S. (İu/L)	22,63	13,92	11,30	56,00
AST. S.6.Ay (İu/L)	20,71	7,31	13,00	33,00

ALT: Alanin aminotransferaz. ALT T.S.: Alanin aminotransferaz tedavi sonu. AST: Aspartat aminotransferaz. AST T.S.: Aspartat aminotransferaz tedavi sonu. İu/L: Uluslararası birim/Litre.

Risk gruplarına göre değerlendirme yapıldığında; düşük risk (< %1) grubunda 99, orta risk (%1-10) grubunda 76, yüksek risk (%10-20) grubunda ise 2 hasta bulunmaktaydı. Düşük risk grubunda ortalama yaş 64,41±9,74/yıl, orta risk grubunda

56,83±11,23/yıl, yüksek risk grubunda 61,50±6,36/yıl idi. Risk grupları arasında ortalama yaş, orta risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar düşük idi ($p<0,001$). Çalışmaya alınan erkek hastaların 60 (%63,8)'ı düşük risk grubunda, 34 (%36,2)'ü orta risk grubunda idi. Yüksek risk grubunda erkek hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların 39 (%47,0)'u düşük risk grubunda, 42 (%50,6)'si orta risk grubunda, 2 (%2,4)'si yüksek grubunda idi. Risk grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ($p=0,021$). Ancak bu farkın yüksek risk grubundaki hasta sayısının az olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Çalışmaya dahil edilen HBsAg negatif hastaların 99(%63,9)'u düşük risk, 55 (%35,5)'i orta risk, 1 (%0,6)'i yüksek risk grubunda idi. Çalışmaya dahil edilen HBsAg pozitif hastaların 21 (%95,5)'i orta risk grubunda, 1 (%4,5)'i yüksek risk grubunda idi. Düşük risk grubunda HBsAg pozitif hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastalar HBsAg serolojisine göre değerlendirildiğinde, HBsAg pozitif hastaların orta risk grubunda ağırlıklı olarak bulunduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,001$). Hastalar başlangıç anti-HBcIgG serolojisine göre değerlendirildiğinde 169 (%95,48) hastanın pozitif olduğu saptandı. 8 (%4,52) hastada ise ölçüm yapılmamıştı. Anti-HbcIgG pozitif olan hastalar değerlendirildiğinde, 99 (%58,6) hastanın düşük risk grubunda, 69 (%40,8) hastanın orta risk grubunda, 1 (%0,6) hastanın yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Risk grupları arasında anti-HbcIgG pozitifliği açısından düşük risk ve orta risk gruplarında yüksek risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde fazla hasta mevcut idi ($p<0,001$). Bu farkın yüksek risk grubunda hasta sayısının az oluşundan kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Tedavi başlangıcında anti-HbcIgG serolojisine bakılmayan hastalar değerlendirildiğinde ise 7 (%87,5) orta risk grubunda, 1 (%12,5) hastanın yüksek risk grubunda olduğu saptandı. Bu hastalarda tedavi başlangıcında HBsAg titreleri pozitif saptandığı için anti-HbcIgG titreleri ölçülmemişti. Risk gruplarına göre hasta sayısı, ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve serolojik durum dağılımı tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Risk Gruplarına Göre Hasta Sayısı, Ortalama Yaş, Cinsiyet Dağılımı Ve Serolojik Durum Dağılımı

	n	YAŞ	HBSAG					
			CİNSİYET		BAŞLANGIÇ		ANTİ HBCIGG	
			Erkek	Kadın	Negatif	Pozitif	Pozitif	Bilinmiyor
DÜŞÜK (<%1)	99	64,41±9,74	60(%63,8)	39(%47,0)	99(%63,9)	0(%0)	99(%58,6)	0(%0)
RİSK GRUBU								
ORTA (%1-10)	76	56,83±11,2	34(%36,2)	42(%50,6)	55(%35,5)	21(%95,5)	69(40,8)	7(%87,5)
YÜKSEK(%10-20)	2	61,50±6,36	0	2(%2,4)	1(%0,6)	1(%4,5)	1(0,6)	1(%12,5)
Test		p<0,001*	p=0,021*		p<0,001*		p<0,001*	

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikorü.

*: İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

ETV kullanan hastaların ortalama yaşı 62,97±10,68 / yıl idi. TDF kullanan hastaların yaş ortalaması 57,68±10,65 /yıl idi. Her iki grup arasında ortalama yaş değerlendirildiğinde ETV grubunda yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,002). Çalışmaya alınan erkek hastaların 68 (%73,3)'i ETV grubunda, 25 (%26,6)'i TDF grubunda idi. Kalan 1 (%1,1) erkek hastada ise LAM'dan ilaç direnci nedeniyle ETV'ye, ardından reaktivasyon nedeniyle TDF'e geçilmişti. Kadın hastaların ise 47 (%56,6)'si ETV grubunda, 34 (%41,0)'ü TDF grubunda idi. 1 (%1,12) kadın hastada yan etki nedeniyle TDF'ten ETV'ye, diğer 1 (%1,12) kadın hastada ilaç direnci nedeniyle LAM'dan ETV'ye geçilmişti. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde ETV grubunda erkek cinsiyet bayan cinsiyete oranla istatistiksel açıdan fark oluşturacak düzeyde daha fazla idi (p=0,036).

Hastaların tedavi gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımları tablo 19’da belirtilmiştir.

Tablo 19. Tedavi Gruplarına Göre Cinsiyet Ve Yaş Dağılımı

Tedavi grubu					
	Entekavir	Tenofovir	Tenofovir-Entekavir	Lamivudin-Entekavir	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir
Cinsiyet					
Erkek	68(73,3)	25(26,6)	0	0	1(1,1)
Kadın	47(56,6)	34(41,0)	1(1,2)	1(1,2)	0
Yaş	62,97±10,68	57,68±10,65	75,00	41,00	59,00
Cinsiyet p=0,036*			Yaş p=0,002*		

Düşük risk grubunda yer alan hastaların 75 (%75,8)’i ETV, 24 (% 24,2)’ü TDF kullanmaktaydı. Orta risk grubunda hastaların 39 (%51,3)’u ETV, 34 (%44,)’ü TDF kullanmaktaydı. Orta risk grubundaki 1 (%1,3) hastada yan etki nedeniyle TDF’ ten ETV’ye, 1 (%1,3) hastada ilaç direnci nedenli LAM’dan ETV’ye, 1 (%1,3) hastada ilaç direnci nedeniyle LAM’dan ETV’ye, ardından reaktivasyon nedenli TDF’e geçilmişti. Yüksek risk grubunda yer alan 1 (%50) hasta ETV, 1 (%50) hasta TDF kullanmaktaydı. Tedavi grupları, risk grubu dağılımı açısından değerlendirildiğinde ETV grubunda TDF grubuna göre daha fazla düşük risk grubundan hasta olduğu görüldü. Bu durum tedavi gruplar arasında risk grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmasına neden olmuştu (p=0,036).

Hastaların risk gruplarına göre sayı ve tedavi gruplarına dağılımı tablo 20’de belirtilmiştir.

Tablo 20. Risk Gruplarına Göre Sayı Ve Tedavi Gruplarına Dağılımı

Risk grubu	n	Tedavi grubu				
		Entekavir	Tenofovir	Tenofovir-Entekavir	Lamivudin-Entekavir	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir
Düşük(<%1)	99	75(75,8)	24(24,2)	0	0	0
Orta(%1-10)	76	39(51,3)	34(44,7)	1(1,3)	1(1,3)	1(1,3)
Yüksek(%10-20)	2	1(50,0)	1(50,0)	0	0	0
p=0,036*						

Hastaların 124 (%70,01)’ü solid tümör, 48 (%27,1)’i romatolojik hastalıklar, 3 (%1,7)’ü dermatolojik otoimmün hastalıklar, 2 (%1,1)’si hematolojik malignite nedeniyle immünsüpresif tedavi almaktaydı. Solid tümör nedeniyle sistemik kemoterapi alan hastaların 88 (%71,0)’i ETV, 35 (%28,2)’i TDF tedavisi almakta idi. Hastaların 1 (%0,8)’inde ise LAM’dan ilaç direnci nedeniyle ETV’ye, ardından reaktivasyon nedeniyle TDF’ e geçilmişti. Romatolojik hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastaların 25 (%52,1)’i ETV, 21 (%43,8)’i TDF tedavisi almaktaydı. Hastaların 1 (%2,1)’inde yan etki nedeniyle TDF’den ETV’ye, 1(%2,) diğer hastada da ilaç direnci nedeniyle LAM’dan ETV’ye geçilmişti. Hematolojik maligniteler nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastaların 1 (%50,0)’i ETV, 1 (%50,0)’i TDF tedavisi almaktaydı. Dermatolojik hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastaların 1 (%33,3)’i ETV, 2 (% 66,7)’si TDF tedavisi almaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların immünsüpresif tedavi almalarına sebep olan sistemik hastalıklarının, preemptif tedavi gruplarına göre dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0,105).

Hastaların tedavi gruplarına göre immünsüpresif tedavi endikasyonu açısından dağılımı tablo 21’de belirtilmiştir.

Tablo 21. Tedavi Gruplarına Göre İmmünsüpresif Tedavi Endikasyonu Açısından Dağılımı

		n	İmmünsüpresif Tedavi Endikasyonu			
			Solid Tümör	Hematolojik Malignite	Romatolojik Hastalık	Dermatolojik Hastalık
Tedavi Grubu	Entekavir	115	88(%71)	1(%50,0)	25(%52,1)	1(%33,3)
	Tenofovir	59	35(%28,2)	1(%50,0)	21(%43,8)	2(%66,7)
	Tenofovir-Entekavir	1	0	0	1(%2,1)	0
	Lamivudin-Entekavir	1	0	0	1(%2,1)	0
	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir	1	1(%0,8)	0	0	0
p=0,105						

Sistemik kemoterapi alan hastaların 89 (%71,8)’u ETV, 34 (%27,4)’ü TDF almaktaydı. Sistemik kemoterapi alan 1 (%0,8) hastada ise LAM’dan ilaç direnci nedeniyle ETV’ye, ardından reaktivasyon nedeniyle TDF’e geçilmişti. Monoklonal antikor kullanan hastaların 26 (%49,1)’sı ETV, 25 (%47,2)’i TDF almakta idi. Bu gruptaki hastaların 1 (%1,9)’inde yan etki nedeniyle TDF’den ETV’ye, 1 (%1,9)’inde ilaç direnci nedeniyle LAM’dan ETV’ye geçilmişti. Çalışmaya dahil edilen hastaların immünsüpresif tedavi türlerine göre preemptif tedavi gruplarına dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p=0,011). Bu farklılık sistemik kemoterapi alan hastalar arasında ETV kullanımının daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu.

Hastaların tedavi gruplarına göre immünsüpresif tedavi türü açısından dağılımı tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 22. Tedavi Gruplarına Göre İmmünsüpresif Tedavi Türü Açısından Dağılımı

n		İmmünsüpresif Tedavi Türü	
		Sistemik kemoterapi	Monoklonal antikor
Tedavi Türü	Entekavir	89(%71,8)	26(%49,1)
	Tenofovir	34(%27,4)	25(%47,2)
	Tenofovir-Entekavir	0	1(%1,9)
	Lamivudin-Entekavir	0	1(%1,9)
	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir	1(%0,8)	0
		p=0,011	

Tedavi başlangıcında 74 hastanın HBV DNA sonuçları ölçülmüştü. Bu hastaların 54 (%73,0)‘ünde negatif, 20 (%27,0)‘sinde pozitif sonuç elde edilmişti. HBV DNA ölçümü bulunan hastalar arasında ETV grubunda HBV DNA titresi pozitif olan hasta sayısı 10 (%50,0), TDF grubunda 9 (%45,0) idi. Başlangıç serolojisi pozitif olan diğer 1 (%5,0) hasta ise yan etki nedeniyle TDF’den ETV’ye geçilen hasta idi. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcında HBV DNA titresinin pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,644).

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki HBV DNA ölçüm sonuçlarının dağılımı tablo 24’de verilmiştir.

Tablo 23. Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Başlangıcındaki HBV DNA Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı

		n	Tedavi grubu				
			Entekavir	Tenofovir	Tenofovir-Entekavir	Lamivudin-Entekavir	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir
Tedavi başlangıcındaki HBV DNA	Negatif	54	33(%61,1)	20(%37,0)	1(%1,9)	0	0
	Pozitif	20	10(%50,0)	9(%45,0)	0	1(%5,0)	0
p=0,644							

HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Tedavi başlangıcında HBV DNA titresi negatif ölçülen 54 hastanın 22 (%40,7)’si düşük risk grubunda, 32 (%59,3)’si orta risk grubundaydı. HBV DNA titresi pozitif olan 20 hastanın 1 (%5,0)’i düşük risk grubunda, 18 (%90,0)’i orta risk grubunda, 1 (%5,0)’i ise yüksek risk grubundaydı. Tedavi başlangıcında risk gruplarına göre değerlendirilme yapıldığında, orta risk grubunda belirgin sayıda daha fazla HBV DNA pozitif hasta olduğu görüldü. Bu da HBV DNA titresi pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşturuyordu (p=0,005).

Tedavi başlangıcında HBV DNA titresi ölçülen hastaların risk gruplarına göre dağılımı tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. Risk Gruplarına Göre Tedavi Başlangıcındaki HBV DNA Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı

		n	Risk grubu		
			Düşük (<%1)	Orta (%1-10)	Yüksek (%10-20)
Tedavi başlangıcındaki HBV DNA	Negatif	54	22(%40,7)	32(%59,3)	0
	Pozitif	20	1(%5,0)	18(%90,0)	1(%5,0)
p=0,005					

HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Reaktivasyon gelişen hastaların ortalama yaşı 54,82/yıl idi. Reaktivasyon gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 61,54/yıl idi. Reaktivasyon gelişen hastaların ortalama yaşı, gelişmeyen hastaların ortalama yaşına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü (p=0,049).

Reaktivasyon gelişen hastaların 3 (%27,3)'ü erkek, 8 (%72,7)'i kadın idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı değerlendirildiğinde erkekler arasında reaktivasyon oranı %3,19, kadınlar arasında reaktivasyon oranı %9,63 idi. ancak cinsiyetler arasında reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,066).

Tedavi başlangıcında yapılan ölçüm sonuçlarına göre HBsAg pozitif 22 hastanın 8 (%36,36)'inde reaktivasyon gelişmiş iken, HBsAg negatif 155 hastanın 3 (%1,94)'ünde reaktivasyon gelişmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde HBsAg pozitif olan hastaların reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (p<0,001).

Reaktivasyon gelişen hastalar arasında sistemik kemoterapi alan hasta sayısı 8 (%72,7), monoklonal antikor kullanımı olan hasta sayısı 3 (% 27,3) idi. İmmünsüpresif tedavi türleri arasında reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktu ($p=0,735$). Düşük risk grubundan 1 (%9,1) hastada, orta risk grubundan 9 (%81,8) hastada, yüksek risk grubundan 1 (%9,1) hastada reaktivasyon gelişmişti. Risk grupları arasında reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$).

Reaktivasyon geliştiği kabul edilen hastalar arasında preemptif tedavi başlangıcında 5 (%45,5) hasta ETV, 4 (%36,4) hasta TDF, 2 (%18,2) hasta LAM tedavisi almaktaydı. Reaktivasyon gelişimi açısından başlangıç preemptif tedavi türleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,2$). Bu hastalar arasında ETV tedavisi alan hastaların 4 (%80,0)'ü orta risk, 1 (%20,0)'i yüksek risk grubundan idi. TDF tedavisi alan hastaların 1 (%25,0)'i düşük risk, 3 (%75,0)'ü orta risk grubundan idi. LAM tedavisi alan hastaların 2 (%100)'si de orta risk grubundan idi.

Reaktivasyon gelişen hastaların bazal anti-HBs değerlendirildiğinde, 7 (%63,6) si negatif, 4 (%36,4)'ü pozitif serolojiye sahipti. Bu veriler göz önüne alındığında anti-HBs serolojisi negatif olanlar ile pozitif olanlar arasında reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,366$).

Tedavi başlangıcında HBV DNA ölçümü yapılan hastalar göz önüne alındığında, reaktivasyon gelişen hastaların 6 tanesinin başlangıç serolojisi pozitif, 3 tanesinin negatif olduğu görülmektedir. Reaktivasyon gelişen 2 hastanın ise başlangıç HBV DNA titreleri ölçülmemiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında HBV DNA pozitif olan hastaların reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde yüksek risk taşıdığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 25’de immünsüpresif tedavi sonrasında reaktivasyon gelişen 11 hastanın klinik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 25. İmmünsüpresif Tedavi Sonrasında Reaktivasyon Gelişen 11 Hastanın Klinik Özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Bazal anti-HBs	Bazal HBV DNA	Bazal HBsAg	Bazal anti-HBcIgG	İmmünsüpresif tedavi	Tedavi süresi	Preemptif tedavi	Reaktivasyon kriteri	Reaktivasyona kadar geçen süre	Risk Grubu
1	41	K	Neg	Poz	Poz	Poz	MA	71/ay	Lamivudin-Entekavir	HBV DNA +	20/ay	Orta
2	66	K	Poz	Neg	Neg	Poz	MA	6/ay	Tenofovir	HBV DNA +	8/ay	Orta
3	59	E	Neg	(--)	Poz	(--)	SKT	67/ay	Lamivudin-Entekavir-Tenofovir	HBV DNA +	47/ay	Orta
4	57	K	Neg	Poz	Poz	(--)	MA	36/ay	Entekavir	HBV DNA +	19/ay	Yüksek
5	68	K	Neg	Neg	Poz	Poz	SKT	38/ay	Entekavir	HBV DNA +	8/ay	Orta
6	43	K	Poz	Poz	Poz	Poz	SKT	21/ay	Tenofovir	HBV DNA +	14/ay	Orta
7	48	K	Neg	Poz	Poz	Poz	SKT	23/ay	Entekavir	HBV DNA +	16/ay	Orta
8	63	E	Neg	Poz	Neg	Poz	SKT	26/ay	Tenofovir	HBV DNA +	9/ay	Orta
9	40	K	Poz	Neg	Poz	Poz	SKT	30/ay	Entekavir	HBsAg +	27/ay	Orta
10	61	K	Poz	(--)	Neg	Poz	SKT	6/ay	Tenofovir	HBV DNA +	16/ay	Düşük
11	56	E	Neg	Poz	Poz	(--)	SKT	21/ay	Entekavir	HBV DNA +	12/ay	Orta

Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. K: Kadın. E: Erkek. Neg: Negatif. Poz: Pozitif. MA: Monoklonal Antikor, SKT: Sistemik Kemoterapi.

4.1. REAKTİVASYON GELİŞEN VAKALAR

11 hastada reaktivasyon geliştiği kabul edildi. Hastaların ayrıntılı öyküsü aşağıda vaka sunumu şeklinde belirtilmiştir.

4.1.1. Vaka 1

42 yaşında, Romatoid Artrit nedeniyle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde takipli kadın hasta, immünsüpresif tedavi planlanması üzerine HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 26'da belirtilmiştir.

Tablo 26. Vaka 1-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikoru. Anti-HBe: Hepatit B e antikoru. HBeAg: Hepatit B e antijeni.

Etanercept eş zamanlı 4mg/gün dozunda Metilprednizolon ve Metotreksat kullanımı mevcut idi. Hastaya preemptif tedavi olarak LAM başlanmıştı. Hasta düzenli aralıklarla takip edildi. 2015 yılında HBV DNA pozitifleşen hastanın eş zamanlı transaminaz seviyelerinde yükselme olduğu saptanmıştı. Tüm Batın USG de patoloji saptanmamıştı. Delta antikoru negatif gelen hastanın parasetamol ve metilprednizolon kullanımı mevcut idi. LAM direncine bağlı reaktivasyon olarak değerlendirilmiş ve preemptif tedavisi ETV olarak değiştirilmişti. 3 aylık süreç içerisinde transaminaz seviyeleri normal aralığa döndüğü ve HBV DNA seviyelerinin negatifleştiği görülmüştü. Yaklaşık 4 yıl süreyle HBV DNA negatif seyreden, transaminaz seviyelerinde yükselme olmayan hastanın 2019 yılında ardışık 2 ölçümde HBV DNA titresi pozitif olarak sonuçlanmıştı. Bu sonuçlarda hasta da preemptif tedavi altında reaktivasyon geliştiği kabul edildi.

4.1.2. Vaka 2

67 yaşında, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nce Golimumab başlanması planlanan kadın hasta, preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere HBV serolojisi ile Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmişti. HBV serolojisi 27'de belirtilmiştir.

Tablo 27. Vaka 2-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Golimumab eş zamanlı TDF tedavisi başlanmıştı ve hasta takibe alınmıştı. Yapılan tüm Batın USG incelemesinde patoloji saptanmamıştı. Hastaya Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü tarafından Golimumab tedavisine ek olarak Leflunamid tedavisi verilmekteydi. Tedavi başlangıcında HBV DNA negatif olan hastanın tedavinin 9. ayında bakılan HBV DNA'sı pozitif olarak sonuçlanmıştı. Hastanın preemptif tedavisini düzenli kullanmadığı, immünsüpresif tedavisine devam ettiği görülmüştü. Bu süreçte ve tedavi başlangıcında transaminaz seviyelerinin normal aralıkta olduğu görülen hasta sonuçlarla immünsüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonu olarak değerlendirildi.

4.1.3. Vaka 3

60 yaşında, 2007 yılında dış merkezli kolon kanseri tanısı alan erkek hasta 2014 yılında tedavisine devam edilmesi amacıyla onkoloji polikliniğine başvurmuştu. Aynı yıl yapılan dış merkezli sağ femoral lenf nodu disseksiyonu sonucu kolon adenokarsinom olarak sonuçlanması üzerine evre 4 metastatik kolon kanseri tanısı ile sistemik kemoterapi planlanmıştı. Kemoterapi öncesi HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmişti. Hastanın HBV serolojisi tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Vaka 3-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni.

Hastaya onkoloji tarafından FOLFOX kemoterapisi başlanmıştı. 4. kür ile beraber kemoterapi rejimine Cetuksimab eklenmişti. FOLFOX-Cetuksimab kemoterapisi 12 kür (2 haftada 1)’e tamamlanmıştı. Bu süreçte LAM tedavisini düzenli almadığı anlaşıldı. Takiplerinde progresyon saptanması üzerine FOLFİRİ-Cetuksimab kemoterapisi planlanarak antiviral tedavi açısından değerlendirilmek üzere tekrar Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmişti. 2. basamak kemoterapi ile eş zamanlı ETV başlanmıştı. Tıbbi Onkoloji tarafından FOLFİRİ-Cetuksimab 12 kür (2 haftada 1) verilmişti. Malignite progresyonu nedeniyle 3. basamak tedavi olarak Regorafenib başlanmıştı. Takiplerde hastanın mevcut antiviral tedaviyi düzenli almadığı saptanması üzerine Gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmişti. Yapılan tetkiklerde HBV DNA pozitif saptanan hastaya TDF başlanmıştı. Mevcut preemptif tedavisini de düzenli almayan, HBV DNA titresinde ≥ 10 kat artış meydana gelen hastada immünsüpresif tedaviye bağlı reaktivasyon gelişti kabul edildi.

Takipleri esnasında transaminaz seviyeleri aralıklı yüksek seyreden hastanın yoğun hepatotoksik ajan kullanımı olduğu görülmüştü. Ancak transaminaz seviyeleri referans aralığın ≥ 2 kat üzerine çıkmamıştı. Yapılan kesitsel görüntülemeleri ve Tüm Batın USG tetkikinde karaciğerinde patolojiye rastlanmamıştı.

4.1.4. Vaka 4

58 yaşında, Romatoid Artrit nedeniyle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü’nde takipli, sistemik steroid kullanımı olması nedeniyle preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen kadın hastanın HBV serolojisi 29’da belirtilmiştir.

Tablo 29. Vaka 4-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü’nce Metilprednizolon eş zamanlı Metotreksat ve Leflunamid tedavisi verilen hastaya ETV başlanmıştır. Antiviral tedavi ile HBV DNA titreleri negatifleşmiştir. Tedavi başlangıcında yapılan Tüm Batın USG’de grade 1 hepatosteatoz mevcuttu. Takipleri sırasında transaminaz düzeyleri normalin hafif üst sınırında seyrettiği görülmüştü. Tedavinin 1 ve 2. yıllarında 2 kez bakılan HBV DNA titreleri pozitif olarak sonuçlanmıştı. Bu süreçte 1 kez yaklaşık 1 hafta süre ile antiviral tedavisini almadığı öğrenilen hasta sonuçlar ile reaktivasyon olarak değerlendirildi.

4.1.5. Vaka 5

69 yaşında, akciğer adenokanser tanısıyla Tıbbi Onkoloji tarafından sistemik kemoterapi planlanan, preemtif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen kadın hastanın HBV serolojisi tablo 30’da belirtilmiştir.

Tablo 30. Vaka 5-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

İmmünsüpresif tedaviden 1 hafta önce preemtif tedavi olarak ETV başlanmıştır. Tıbbi Onkoloji tarafından 6 kür Karboplatin-Pemetrekset (3 haftada 1 kez) tedavisi başlanmıştır. 2. basamakta 14 kür idame Pemetrekset (3 haftada 1) verildi. 3. basamak tedavi olarak 6 kür Karboplatin-Paklitaksel (3 haftada 1) verilmiştir. 4. basamakta 5 kür Gemcitabin (3 haftada 1) verilmiştir. 5. basamakta ise 4 kür Cisplatin-Gemcitabin (3 haftada 1) verilmiştir. 6. basamakta 4. Kür Docetaksel (3 haftada 1) verilmiştir. Tedavi başlangıcı ve süresinde transaminaz seviyeleri normal aralıkta seyretti. Takiplerde preemtif tedavinin 3, 14 ve 34. aylarında 3 kez HBV DNA pozitif saptanan hastanın immünsüpresif tedavi süresince preemtif antiviral tedavisini düzenli almadığı görülmüştü. HBV DNA düzeylerinde pozitifleşme olması nedeniyle HBV reaktivasyonu olarak değerlendirildi.

4.1.6. Vaka 6

44 yaşında, meme kanseri nedeniyle Tıbbi Onkoloji tarafından sistemik kemoterapi planlanan preemtif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen kadın hastanın HBV serolojisi tablo 31’de belirtilmiştir.

Tablo 31. Vaka 6-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Hastaya 4 kür Adriamisin-Siklofosfamid (3 haftada 1), 12 kür Paklitaksel (haftada 1) ardından hormonoterapi verilmesi planlanmıştır. Sistemik kemoterapi ile eş zamanlı preemtif tedavi olarak TDF başlanmıştır. Takiplerde transaminaz seviyeleri laboratuvar referans aralığının üst sınırında seyreden hastanın tüm batın USG’de grade 1-2 hepatosteatoz saptanmıştır. Antiviral tedavinin 6. ayında HBV DNA titresinin negatifleştiği görülmüştü. Düzenli antiviral tedavi aldığı tespit edilen hastada tedavinin

14. ayında HBV DNA tekrar pozitifleşmişti. Preemptif antiviral tedavi altında HBV reaktivasyonu olarak değerlendirildi.

4.1.7. Vaka 7

49 yaşında, meme kanseri nedeniyle Tıbbi Onkoloji takibine giren hasta kemoterapi öncesi HBsAg pozitifliği nedeniyle preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. Hastanın HBV serolojisi tablo 32’de belirtilmiştir.

Tablo 32. Vaka 7-HBV Serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBD DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Tıbbi Onkoloji tarafından planlanan 4 kür (3 haftada 1) Docetaksel-Siklofosfamid kemoterapisine eş zamanlı ETV başlanmıştı. Tedavi başlangıcında yapılan Tüm Batın USG’de grade 2 hepatosteatoz saptanmıştı. Başlangıç ve tedavi süresince transaminaz düzeyleri normal aralıkta seyretti. Takiplerde HBV DNA negatifleşmişti. Sistemik kemoterapi sonrasında hormonoterapi başlanmıştı. İmmünsüpresif tedavinin tamamlanmasından yaklaşık 1 yıl sonra, preemptif antiviral tedavinin 16. Ayına denk gelen dönemde ardışık 3 ay ara ile bakılan 2 ölçümde HBV DNA pozitif olarak saptanmıştı. Bu sonuçlar reaktivasyon olarak değerlendirildi.

4.1.8. Vaka 8

64 yaşında, prostat kanseri nedeniyle anti-androjen tedavi ve prednizolon tedavisi planlanan hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. Hastanın HBV serolojisi tablo 33’te belirtilmiştir.

Tablo 33. Vaka 8-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Hastaya metastatik prostatik adenokarsinom tanısı ile tedavi olarak 2*10 mg/gün dozunda prednizolon başlanmıştı. HBsAg pozitif saptanması üzerine preemtif tedavi açısından değerlendirilmişti. Hastaya TDF tedavisi başlanmıştı. Başlangıç HBV DNA ölçümü pozitif olarak sonuçlanmıştı. Tedavinin 1. ayında HBV DNA titresi negatifleşmişti. Mevcut immünsüpresif tedavi altında antiviral tedavinin 9. ayında HBV DNA titresinin pozitifleştiği görülmüştü. Bu dönemde hastanın yaklaşık 2 hafta süre ile antiviral tedavisi almadığı belirlenmişti. Hasta da tedaviye uyumsuzluğa bağlı reaktivasyon geliştiği kabul edildi.

4.1.9. Vaka 9

41 yaşında, İnvaziv Duktal Karsinom tanısı ile Tıbbi Onkoloji tarafından sistemik kemoterapi planlanan kadın hastanın HBV serolojisi tablo 34’te belirtilmiştir.

Tablo 34. Vaka 9-HBV serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBeAg	Negatif
Anti-HBe	Pozitif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Hastaya kemoterapi eş zamanlı ETV tedavisi başlanmıştı. Onkoloji tarafından 4 kür (3 haftada 1) Adriamisin-Siklofosamid, 3 kür (haftada 1) Docetaksel kemoterapisi verilmişti. Ardından hormonoterapi başlanmıştı ve remisyonda takibe alınmıştı. Takiplerde HBsAg’nin negatifleştiği görülmüştü. Son doz sistemik kemoterapi

tedavisinden yaklaşık 1,5 yıl sonra ve HBsAg negatifleştikten yaklaşık 6 ay sonra preemtif antiviral tedavi stoplanarak takibe alınmıştır.

Tedavi başlangıcında transaminaz seviyesi hastane referans aralığının 3 katından yüksekti. Hepatotoksik ajan (parasetamol) kullanım öyküsü mevcut idi. Bunun dışında ek hepatotoksik ajan kullanımı saptanmamıştı. Tüm batın USG ve portal doppler USG de patoloji saptanmamıştı. Takiplerinde 6 aylık süreç sonunda transaminaz seviyeleri normal aralığa gerilemişti.

Tıbbi Onkoloji takipleri esnasında hormonoterapi kullanımı nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü takiplerine alınan hastaya endometrial kalınlaşma nedeni Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi (TAH-BSO) önerilmişti. Preoperatif tetkiklerde HBsAg pozitif saptanan hasta Gastroenteroloji tarafından tekrar değerlendirilmişti. Hastaya ETV tekrar başlanmıştı. Hastanın eş zamanlı transaminaz seviyelerinin referans aralığının 2 katına çıktığı görülmüştü. HBV DNA negatif olarak sonuçlanmıştı. Takiplerde transaminaz seviyeleri normal aralığa gerileyen hasta antiviral tedavi altında takibe alındı. HBsAg seroreversiyonu gelişen hasta reaktivasyon olarak değerlendirildi.

4.1.10. Vaka 10

62 yaşında kadın, metastatik akciğer kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan hasta, HBV serolojisi ile preemtif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. Hastanın HBV serolojisi tablo 35'te belirtilmiştir.

Tablo 35. Vaka 10-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikoru.

Preemtif tedavi olarak TDF başlanmıştı. Sistemik kemoterapi olarak Sisplatin-Gemcitabin (6 kür, 3 haftada 1) verilmişti. Ardından malignite progresyonu nedeniyle 2. basamak tedavi olarak Karboplatin-Paklitaksel (6 kür, 3 haftada 1) verilmişti. Hastanın bu süreç içerisinde preemtif tedavisini düzenli almadığı, HBV DNA titresinin

pozitifleştiği görülmüştü. Tedavi uyumsuzluğuna bağlı HBV reaktivasyonu olarak değerlendirildi.

4.1.11. Vaka 11

57 yaşında, kolon kanseri tanısı ile Tıbbi Onkoloji tarafından sistemik kemoterapi planlanan ve preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen hastanın HBV serolojisi tablo 36’da belirtilmiştir.

Tablo 36. Vaka 11-HBV Serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
Anti-HBe	Pozitif
HBeAg	Negatif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. Anti-HBe: Hepatit B e antikor. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Hastaya sistemik kemoterapi olarak 12 kür (2 haftada 1) FOLFOX-Bevacisizumab başlanmıştır. Eş zamanlı preemptif tedavi olarak TDF başlanmıştır. Kontrastlı Abdomen BT’de karaciğer normal olarak sonuçlanmıştır. 2. Basamak tedavi olarak oral Kapesitabin başlanmıştır. Malignite progresyonu nedeniyle 3. Basamak tedavi olarak FOLFOX-Bevacisizumab tedavisine geçilmiştir. Tedavi başlangıcında transaminaz düzeyleri normal idi. Tedavinin 12. ayından itibaren transaminaz düzeylerinde artış meydana geldiği saptanmıştır. Kesitsel görüntülemelerde koledoha bası yapan lenfadenopati saptanmıştır ve ERCP ile stent takılarak takibe alınmıştır. Tedavi başlangıcında pozitif HBV DNA titreleri preemptif tedavinin 3. Ayında negatifleştiği görülmüştü. Tedavinin 14. ayında ise oral Kapesitabin tedavisi altında ardışık 3 ay ara ile 2 kez pozitif HBV DNA titreleri saptanmıştır. Bu sonuçlarla preemptif antiviral tedavi altında HBV reaktivasyonu geliştiği düşünüldü.

4.2. TEDAVİ BAŞLANGICINDA TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN VAKALAR

Preemptif tedavi başlangıcında 5 hastanın transaminaz düzeyleri normal aralığın 2 kat üzerinde idi. Hastaların ayrıntılı öyküsü aşağıda vaka sunumu şeklinde belirtilmiştir.

4.2.1. Vaka 12

63 yaşında, meme kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan kadın hasta, immünsüpresif tedavi öncesi HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 37’de belirtilmiştir.

Tablo 37. Vaka 12-HBV Serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
HBeAg	Negatif
Anti-HBe	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikoru. Anti-HBe: Hepatit B e antikoru. HBeAg: Hepatit B e antijeni.

Hastaya 4 kür Adriamisin-Siklofosfamid (3 hafta ara ile), 12 kür Paklitaksel (1 hafta ara ile), ardından hormonoterapi verilmesi planlanmıştı. Hastaya sistemik kemoterapi ile eş zamanlı preemptif tedavi olarak ETV başlanmıştı. Tetkikleri incelendiğinde uzun yıllar transaminaz seviyelerinin normal aralığın üzerinde seyrettiği görülmüştü. Tedavi başlangıcında transaminaz seviyelerinin normalin 2 katından yüksek olduğu görülmüştü. ALT:130 IU/L, AST:99 IU/L, ALP:70 IU/L, GGT:111 IU/L, TBİL:0,23mg/dl, DBİL:0,12 mg/dl olarak saptanmıştı. Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanmıştı. Bitkisel ilaç, alkol, NSAİD kullanımı olmadığı görülmüştü. Tip 2 DM nedeniyle Akarboz, Metformin ve Nateglinid kullandığı, Hipertrigliseridemi nedeniyle Fenofibrat, HT nedeniyle Losartan-Hidroklorotiazid kullandığı belirlenmişti. Etiyolojiye yönelik tetkikler planlanmıştı. Tüm Batın USG’de grade 2 hepatosteatoz ile uyumlu görünüm mevcut idi. Otoimmün Hepatit Markerları (OIHM) (ANA, AMA, ASMA, LKM, Alfa 1 Antitripsin, Seruloplazmin, Bakır) istenmişti. OIHM sonuçlarında patoloji saptanmamıştı. Lipit paneli, Demir

parametreleri, Tiroid Fonksiyon Testleri planlanmıştı. Hastanın etyolojiye yönelik tetkik sonuçları tablo 38’de belirtilmiştir.

Tablo 38. Vaka 12-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

TSH:1,21 mikro IU/mL ST4:1,27 ng/mL	DEMİR: 77,84 mikrog/L TDBK: 336,04 mikrog/L FERRİTİN: 86,04 ng/mL
ANA: Negatif AMA: Negatif ASMA: Negatif LKM: Negatif Alfa-1 Antitripsin: 1,64 g/L Bakır: 29,4 mcg/gün Seruloplazmin: 0,2 g/L	TOTAL KOLESTEROL: 201 mg/dL LDL-KOLESTEROL: 144,3 mg/dL TRİGLİSERİD: 351 mg/dL HDL-KOLESTEROL: 32,6 mg/dL

TSH: Tiroid stimulan hormon. ST4: Serbest T4. TDBK: Total demir bağlama kapasitesi. ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Kemoterapi seyri boyunca ve sonrasında HBV reaktivasyonu açısından takip edilmişti. HBV DNA takiplerde negatif seyretti. HBsAg seroreversiyonu saptanmadı. Tip 2 DM ve Hiperlipidemi tedavisine devam edilmişti. Diyet, egzersiz ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri açısından bilgilendirilmişti. Takiplerde transaminaz seviyelerinin seyrine göre ve sistemik kemoterapi sonrasında karaciğer biyopsisi açısından değerlendirilmesine karar verilmiş ancak hastanın takiplerine devam etmediği görüldü. Sistem üzerinden tetkikleri incelendiğinde transaminaz seviyelerinin normalin 2 katından yüksek seyretmeye devam ettiği görüldü.

4.2.2. Vaka 13

47 yaşında, meme kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi tedavisi alan kadın hasta, anti-HBcIgG pozitif saptanması üzerine preemptif antiviral tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. Hastanın başlangıç HBV serolojisi tablo 39’da belirtilmiştir.

Tablo 39. Vaka 13-Başlangıç HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Hastaya 4 kür Adriamisin-Siklofosfamid (3 hafta ara ile), 12 kür Paklitaksel (1 hafta ara ile), ardından hormonoterapi verilmesi planlanmıştı. 1. basamak sistemik kemoterapi sonrasında transaminaz yüksekliği nedeniyle ynlendirilmıştı. Tetkikleri incelendiğinde transaminaz seviyelerinin uzun yıllar boyunca yüksek olduğu görülmüştü. Transaminaz seviyeleri normal aralığın 2 kat üzerinde idi. ALT:130 IU/L, AST:64 IU/L, ALP:117 IU/L, GGT:478 IU/L, TBİL:0,43 mg/dl, DBİL:0,18 mg/dl olarak saptanmıştı. Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanmıştı. Bitkisel ilaç, alkol, NSAİD kullanımı yoktu. Tip 2 dm ve hipertrigliseridemi nedeniyle Metformin ve Fenofibrat kullanımı olduğu görülmüştü. Etyolojiye yönelik tetkikler planlanmış, anti-HBcIgG pozitif gelen hastaya preemptif tedavi olarak ETV başlanmıştı. Yapılan kesitsel görüntülemede hepatomegali ve karaciğer dansitesinde diffüz azalma (yağlanma) mevcut idi. Otoimmün Hepatit Markerları (OIHM) (ANA, AMA, ASMA, LKM, Alfa 1 Antitripsin, Seruloplazmin, Bakır) istenmişti. OIHM sonuçlarında patoloji saptanmamıştı. Lipit paneli, Demir parametreleri, Tiroid Fonksiyon Testleri planlanmıştı. Hastanın etyolojiye yönelik tetkik sonuçları tablo 41’te belirtilmiştir.

Tablo 40. Vaka 13-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

TSH:0,58 mikro IU/mL ST4:1,18 ng/mL	DEMİR: 103 mikrog/L TDBK: 367,9 mikrog/L FERRİTİN: 357,6 ng/mL
ANA: Negatif AMA: Negatif ASMA: Negatif LKM: Negatif Alfa-1 Antitripsin: 1,73 g/L Bakır: 29,4 mcg/gün Seruloplazmin: 0,35 g/L	TOTAL KOLESTEROL: 325 mg/dL LDL-KOLESTEROL: 239,9 mg/dL TRİGLİSERİD: 556 mg/dL HDL-KOLESTEROL: 26 mg/dL

TSH: Tiroid stimülan hormon. ST4: Serbest T4. TDBK: Total demir bağlama kapasitesi. ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Kemoterapi seyri boyunca ve sonrasında HBV reaktivasyonu açısından takip edilen hastanın HBV DNA titreleri negatif seyretmişti. HBsAg seroreversiyonu saptanmamıştı. Hepatosteatoz ve kontrolsüz tip 2 DM nedeniyle mevcut tedavisine Pioglitazon eklenmişti. Metformin tedavisi stoplanarak insülin tedavisine geçilmişti. Hiperlipidemi tedavisine devam edilmişti. Diyet, egzersiz ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri açısından bilgilendirilen hastanın takiplerde transaminaz seviyeleri gerilemekle beraber normal aralığın üzerinde seyrettiği görülmüştü. Sistemik kemoterapi tamamlandıktan sonra karaciğer biyopsisi yapılmış, patoloji sonucu: %60-

70 makro-mikroveziküler yağlanma olarak sonuçlanmıştı. NASH tanısı ile takibine devam ediliyor.

4.2.3. Vaka 14

70 yaşında, pankreas kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, immünsüpresif tedavi öncesi HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 41’de belirtilmiştir.

Tablo 41. Vaka 14-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

Dış merkezli pankreas kanseri nedeniyle opere edilen ancak operasyon esnasında inoperabl kabul edilerek koledoka stent yerleştirilen hastaya FOLFİRİNOX planlanmıştı. Sistemik kemoterapi eş zamanlı preemptif tedavi olarak ETV başlanmıştı. Tedavi başlangıcında transaminaz seviyelerinin normalin 2 katından yüksek olduğu görülen hastanın, ALT:84 IU/L, AST:83 IU/L, ALP:863 IU/L, GGT:926 IU/L, TBİL:1,16mg/dl, DBİL:0,84 mg/dl olarak saptanmıştı. Ancak 1. kürün ardından hiperbilirubinemi gelişmesi nedeniyle FOLFİRİNOX stoplanarak Gemcitabin tedavisine geçilmişti. Tüm Batın USG’sinde İHSY dilate, koledok 27 mm olarak saptanmıştı. ERCP yapılarak stent değişimi uygulanmış, stent değişimi sonrasında transaminaz seviyeleri ve bilirubin değerleri normal aralığa gerilemişti.

4.2.4. Vaka 15

64 yaşında, Romatoid Artrit nedeniyle immünsüpresif tedavi alan kadın hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 42’de belirtilmiştir.

Tablo 42. Vaka 15-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

RA nedenli Etanercept tedavisi alan hastaya preemtif tedavi olarak TDF başlanmıştı. Hastanın tedavi başlangıcında ALT: 56,7 IU/L AST: 73,5 IU/L, ALP: 66 IU/L, GGT: 150 IU/L, Total Bilirubin: 0,203 mg/dl, Direkt Bilirubin: 0,18 mg/dl idi. Tip 2 DM ve HT tanıları mevcut idi. Losartan-Hidroklorotiazid, Metformin ve Gliklazid kullanılmaktaydı. Sorgulamada hepatotoksik ajan kullanımı olmadığı görülmüştü. Hepatobilier USG incelemesinde grade 1 hepatosteatoz saptanmıştı. Etyolojiye yönelik tetkikler planlanmış olup, tetkik sonuçları tablo 43'te belirtilmiştir.

Tablo 43. Vaka 15-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

TSH:0,35 mikro IU/mL ST4:1,33 ng/mL	DEMİR: 57,04 mikrog/L TDBK: 317,24 mikrog/L FERRİTİN: 76,43 ng/mL
ANA: Negatif AMA: Negatif ASMA: Negatif LKM: Negatif Alfa-1 Antitripsin: 1,48 g/L Bakır: 157 mcg/gün Seruloplazmin: 0,2 g/L	LDL-KOLESTEROL: 175,9 mg/dL TRİGLİSERİD: 234 mg/dL

TSH: Tiroid stimulan hormon. ST4: Serbest T4. TDBK: Total demir bağlama kapasitesi. ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Hiperlipidemi ve Tip 2 DM tedavisi düzenlenmiş, yaşam tarzı değişikliği önerilmişti. Karaciğer biyopsisi planlanmasına karşın hasta kabul etmemişti. Transaminaz değerlerinin yakın takibine karar verilen hastanın, takiplerinde HBV reaktivasyonu düşündürecek kanıt saptanmamıştı.

Hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmış, yoğun NSAİD kullanımı olduğu görülmüştü. Hepatotoksik etkileri nedeniyle Leflunamid ve Metotreksat kesilmişti. Ek hepatotoksik ajan kullanım öyküsü yoktu. Tüm Batın USG de patoloji saptanmamıştı. Hastada ön planda ilaçlara bağlı toksik hepatit düşünülerek takibe alınmış, 1. ay içerisinde transaminaz değerleri normal aralığa gerilediği belirlenmişti.

Preemptif tedavinin yaklaşık 3. yılında transaminaz değerleri tekrar normal aralığın 2 katına çıkan hastanın HBV reaktivasyonu açısından HBV serolojisi çalışılmıştı. Tedavinin 3. yılında transaminaz değerleri ve HBV serolojisi tablo 44'te belirtilmiştir.

Tablo 44. Vaka 15-Tedavinin 3. yılında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

ALT:80 IU/L	HBsAg: negatif
AST: 55 IU/L	Anti-HBs: pozitif
ALP:76 IU/L	HBV DNA: negatif
GGT:44 IU/L	
TBİL:0,93 mg/dl	
DBİL:0,27 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirubin. DBİL: Direkt bilirubin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanan hastanın bitkisel ilaç, alkol kullanımı yoktu. Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü tarafından Metotreksat ve NSAİD tedavisinin tekrar başlandığı görülen hastanın Hepatotoksik ajan kullanımına ara verilmişti. Abdomen BT incelemesinde karaciğerde hepatosteatoz mevcut idi. Demir parametreleri, TFT, lipid paneli istenmiş, normal aralıkta sonuçlanmıştı. OIH Markerları istenmiş olup, sonuçları tablo 45'te verilmiştir.

Tablo 45. Vaka 15-OIHM sonuçları

ANA: negatif	Alfa 1 Antitripsin:1,58 g/l
AMA: negatif	Seruloplazmin: 0,52 g/l
ASMA: negatif	24 Saat İdrar Bakır: 37,5 mcg/gün
LKM-1: negatif	

ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor.

Hastanın hepatotoksik ajanlarının kesilmesini takip eden 1 ay içerisinde transaminaz değerleri normal aralığa gerilemiş, toksik hepatit gelişti düşünülmüştü.

4.2.5. Vaka 16

57 yaşında, pankreas kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, immünsüpresif tedavi öncesi HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 46'da belirtilmiştir.

Tablo 46. Vaka 16-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

Hastaya 7 kür FOLFİRİNOX (2 hafta ara ile) başlanmış, eş zamanlı ETV tedavisi verilmişti. Tedavi başlangıcında transaminaz seviyelerinin normalin 2 katından yüksek idi. ALT:75 IU/L, AST:39 IU/L, ALP:440 IU/L, GGT:420 IU/L, TBİL:1,41 mg/dl, DBİL:0,51 mg/dl olarak saptanmıştı. Tedavi başlangıcında evreleme amacıyla yapılan görüntülemelerde karaciğerde multipl metastatik odaklar saptanmış, etyolojiye yönelik ek tetkik yapılmamıştı. Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanmış, bitkisel ilaç, alkol, NSAİD kullanımı olmadığı görülmüştü. Kemoterapi seyri boyunca ve sonrasında HBV reaktivasyonu açısından takip edilen hastanın, HBV DNA'sı takiplerde negatif seyretmişti. HBsAg seroreversiyonu saptanmamıştı. Transaminaz düzeyleri tedavi seyrinde aralıklı olarak normalin 2 katının üzerine çıkmıştı.

4.3. TEDAVİ SIRASINDA TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ GELİŞEN VAKALAR

Preemptif tedavi seyrinde 7 hastanın transaminaz düzeyleri normal aralığın 2 kat üzerine yükseldi. Hastaların ayrıntılı öyküsü aşağıda vaka sunumu şeklinde belirtilmiştir.

4.3.1. Vaka 17

59 yaşında, Romatoid Artrit nedeniyle immünsüpresif tedavi alan erkek hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 47’de belirtilmiştir.

Tablo 47. Vaka 17-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

RA nedeni Adalimumab, Leflunamid, Metilprednizolon, Metotreksat, Sulfasalazin tedavisi alan hastaya preemptif tedavi olarak ETV başlanmıştı. Hastanın tedavi başlangıcında ALT: 30,9 IU/L AST: 20,6 IU/L, ALP: 76 IU/L, GGT: 32 IU/L, Total Bilirubin: 0,21 mg/dl, Direkt Bilirubin: 0,14 mg/dl idi. Tedavinin yaklaşık 6. ayında hastanın transaminaz değerleri normal aralığın 2 kat üzerine çıkmıştı. HBV reaktivasyonu açısından HBV serolojisi çalışılan hastanın, tedavinin 6. ayında transaminaz değerleri ve HBV serolojisi tablo 48’de verilmiştir.

Tablo 48. Vaka 17-Tedavinin 6. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

ALT:109 IU/L	HBsAg: negatif
AST: 57 IU/L	Anti-HBs: pozitif
ALP:90 IU/L	HBV DNA: negatif
GGT:69 IU/L	
TBİL:0,8 mg/dl	
DBİL:0,28 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirubin. DBİL: Direkt bilirubin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit.

Hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmış, yoğun NSAİD kullanımı olduğu görülmüştü. Hepatotoksik etkileri nedeniyle Leflunamid ve Metotreksat kesilmişti. Ek hepatotoksik ajan kullanım öyküsü yoktu. Tüm Batın USG de patoloji yoktu. Hastada ön planda ilaçlara bağlı toksik hepatit düşünülerek takibe alınmıştı. Takiplerde 1. ay içerisinde transaminaz değerleri normal aralığa gerilemişti.

Preemptif tedavinin yaklaşık 3. yılında transaminaz değerleri tekrar normal aralığın 2 katına çıkmıştı. HBV reaktivasyonu açısından HBV serolojisi çalışılan hastanın tedavinin 3. yılında transaminaz değerleri ve HBV serolojisi tablo 49’da verilmiştir.

Tablo 49. Vaka 17-Tedavinin 3. Yılında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

ALT:80 IU/L	HBsAg: negatif
AST: 55 IU/L	Anti-HBs: pozitif
ALP:76 IU/L	HBV DNA: negatif
GGT:44 IU/L	
TBİL:0,93 mg/dl	
DBİL:0,27 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirubin. DBİL: Direkt bilirubin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanmış, bitkisel ilaç, alkol kullanımı olmadığı görülmüştü. Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü tarafından Metotreksat ve NSAİD tedavisinin tekrar başlandığı görülen hastanın, hepatotoksik ajan kullanımına ara verilmişti. Abdomen BT incelemesinde karaciğerde hepatosteatoz vardı. Demir parametreleri, TFT, lipit paneli istenmiş, normal olarak değerlendirilmişti. OIH Markerları sonuçları tablo 50’de verilmiştir.

Tablo 50. Vaka 17-OIHM Sonuçları

ANA: negatif	Alfa 1 Antitripsin:1,58 g/l
AMA: negatif	Seruloplazmin: 0,52 g/l
ASMA: negatif	24 Saat İdrar Bakır: 37,5 mcg/gün
LKM-1: negatif	

ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor.

Hastanın hepatotoksik ajanlarının kesilmesini takip eden 1 ay içerisinde transaminaz değerleri normal aralığa gerilediği görülmesi üzerine toksik hepatit gelişti düşünülmüştü.

4.3.2. Vaka 18

62 yaşında, akciğer kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 51’de belirtilmiştir.

Tablo 51. Vaka 18-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

4 kür Sisplatin-Vinorelbin (4 hafta ara ile) planlanan hastaya eş zamanlı TDF başlanmıştı. Malignite progresyonu nedeniyle sistemik kemoterapisi değiştirilerek 4 kür Karboplatin-Paklitaksel (3 hafta ara ile) verilmiş, tekrar malignite progresyonu gelişmesi üzerine 4 kür Karboplatin-Pemetrekset (3 hafta ara ile) verilmesi kararlaştırılmıştı.

Preemptif tedavisinin yaklaşık 10. ayında transaminaz seviyelerinde artış meydana gelen hastanın transaminaz değerleri ve HBV serolojisi tablo 52’de verilmiştir.

Tablo 52. Vaka 18-Tedavinin 10. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

ALT:116,6 IU/L	HBsAg: negatif
AST: 157,6 IU/L	Anti-HBs: pozitif
ALP:99 IU/L	HBV DNA: negatif
GGT:95 IU/L	
TBİL:0,19 mg/dl	
DBİL:0,01 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT:Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirübin. DBİL: Direkt bilirübin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Bu dönemde hastanın tarafımıza başvurusu olmadığı için verileri sistem üzerinden değerlendirildi. Değerlendirilen kesitsel görüntülemelerinde karaciğer patolojisi saptanmadı. Ek sorgulama yapılamadı. Takiplerde transaminaz değerlerinin normal aralığa gerilediği görüldü.

4.3.3. Vaka 19

63 yaşında, Akciğer Kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 53'te belirtilmiştir.

Tablo 53. Vaka 19-HBV serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Negatif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Hastaya 4 kür Sisplatin-Pemetrekset (3 hafta ara ile), eş zamanlı ETV başlanmıştı. Malignite progresyonu nedeniyle sistemik kemoterapisi değiştirilerek 4 kür Karboplatin-Paklitaksel (3 hafta ara ile) verilmiş, tekrar malignite progresyonu gelişmesi üzerine Gemcitabin tedavisine geçilmişti.

Hastanın preemptif tedavisinin yaklaşık 21. ayında transaminaz seviyelerinde artış meydana gelmiş olup, transaminaz değerleri ve HBV serolojisi tablo 54'te verilmiştir.

Tablo 54. Vaka 19-Tedavinin 21. Ayında Transaminaz Değerleri Ve HBV Serolojisi

ALT:107,5 IU/L	HBsAg: negatif
AST: 69,8 IU/L	Anti-HBs: pozitif
ALP:112 IU/L	HBV DNA: negatif
GGT:436 IU/L	
TBİL:0,77 mg/dl	
DBİL:0,55 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT:Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirübin. DBİL: Direkt bilirübin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Bu dönemde hastanın tarafımıza başvurusu olmadığı için verileri sistem üzerinden değerlendirildi. Değerlendirilen kesitsel görüntülemelerinde karaciğerde metastaz ile uyumlu olabilecek görünümeler saptandı. Ek sorgulama yapılamadı. Takiplerde hastanın exitus olduğu görüldü.

4.3.4. Vaka 20

46 yaşında, meme kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan kadın hasta, immünsüpresif tedavi öncesi HBV serolojisi ile preemtif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 55’te belirtilmiştir.

Tablo 55. Vaka 20-HBV Serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

Hastaya 4 kür Adriamisin-Siklofosfamid (3 hafta ara ile), 12 kür Paklitaksel (1 hafta ara ile), ardından hormonoterapi verilmesi planlanmıştır. Paklitaksel tedavisi tolere edemediği için verilmemiş olup, eş zamanlı preemtif tedavi olarak ETV verilmiştir. Tedavi başlangıcında ALT:37 IU/L, AST:22 IU/L, ALP:109 IU/L, GGT:98 IU/L, TBİL:0,5mg/dl, DBİL:0,18 mg/dl idi. İmmünsüpresif tedavinin ilk ayından itibaren transaminaz seviyelerinde artış meydana gelmiş, 3. ayda ise pik değerlere ulaşmıştır. 3.ay transaminaz değerleri: ALT:251 IU/L, AST:96 IU/L, ALP:270 IU/L, GGT:593 IU/L, TBİL:0,51 mg/dl, DBİL:0,2 mg/dl şeklinde idi. Hastadan etyolojiye yönelik tetkikler planlanmış olup, sonuçları tablo 56’de verilmiştir.

Tablo 56. Vaka 20-Etyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçları

HSV Tip 1 IgM: negatif EBV IgM: negatif Anti-HEV: negatif Anti-HAV: negatif Anti-CMV IgM: negatif	HBsAg: negatif HBV DNA: negatif
ANA: Pozitif AMA: Negatif ASMA: Negatif LKM: Negatif Alfa-1 Antitripsin: 1,24 g/L Bakır: 45 mcg/gün Seruloplazmin: 0,2 g/L	

HSV Tip 1 IgM: Herpes Simpleks Virüsü Tip 1 IgM tipi antikor. EBV IgM: Epstein Barr Virüsü IgM tipi antikor. Anti-HEV: Anti Hepatit E Virüsü antikor. Anti-HAV: Anti Hepatit A Virüsü antikor. Anti CMV IgM: Sitomegalovirüs IgM tipi antikor. ANA: Anti nükleer antikor. AMA: Anti mitokondriyal antikor. ASMA: Anti düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Yapılan Hepatobilier USG incelemesinde grade 2 hepatosteatoz mevcut idi. Hepatotoksik ajan kullanımı açısından sorgulanmış, bitkisel ilaç, alkol, NSAİD kullanımı olmadığı görülmüştü. Hastanın takipleri sırasında sistemik kemoterapisinin kesilmesini takiben transaminaz değerlerinde gerileme meydana gelmişti. İmmünsüpresif tedavisi boyunca HBV reaktivasyonu açısından takip edilen hastanın transaminaz düzeylerinde tekrar yükselme olmamıştı.

4.3.5. Vaka 21

51 yaşında, kolanjioselüler kanser nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 57’de belirtilmiştir.

Tablo 57. Vaka 21-HBV Serolojisi

HBsAg	Pozitif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HBcIgG	Pozitif
HBV DNA	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikoru. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikoru. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Hastaya 7 kür Sisplatin-Gemcitabin (3 hafta ara ile), eş zamanlı TDF başlanmıştı. Hastanın tanı anında karaciğer de metastatik lezyonları mevcut idi. İlk basamak sistemik kemoterapi sonrasında karaciğerdeki metastaza yönelik metastazektomi yapılmıştı. Sonrasında malignite progresyonu olarak değerlendirilen hastaya 4 kür Kapesitabin-Oksaliplatin (4 hafta ara ile) verilmişti. Takiplerde transaminaz değerleri yüksek seyreden hastanın tetkik sonuçları tablo 58’de verilmiştir.

Tablo 58. Vaka 21-HBV Serolojisi Ve Transaminaz Değerleri

ALT: 96,4 IU/L	HBsAg: pozitif
AST: 346,2 IU/L	Anti-HBs: negatif
ALP: 514 IU/L	HBV DNA: pozitif
GGT: 910 IU/L	
TBİL: 13,8 mg/dl	
DBİL: 10,51 mg/dl	

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT:Gama glutamil transferaz. TBİL: Total bilirübin. DBİL:Direkt bilirübin. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. HBV DNA: Hepatit B Virüsü deoksi-ribonükleik asit

Yapılan tüm batın ultrasonografide, karaciğerde multiple metastatik lezyon saptanması üzerine MRCP çekilmişti. İHSY dilate, karaciğerde multiple metastatik lezyonlar saptanması üzerine Hasta PTK ve ERCP açısından değerlendirilmiş ancak uygun görülmemişti. Hastanın tablosu mevcut primer malignitesine bağlandı.

4.3.6. Vaka 22

66 yaşında, özefagus kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi planlanan erkek hasta, HBV serolojisi ile preemptif tedavi açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. HBV serolojisi tablo 59’da belirtilmiştir.

Tablo 59. Vaka 22-HBV Serolojisi

HBsAg	Negatif
Anti-HBs	Pozitif
Anti-HBcIgG	Pozitif

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antijeni antikor. Anti-HBcIgG: IgG tipinde Hepatit B kor antijeni antikor.

Hastaya 4 kür Sisplatin-5FU (3 hafta ara ile), eş zamanlı TDF başlanmıştı. 4. kür ile eş zamanlı primer malignitesine yönelik radyoterapi alan hastanın sistemik kemoterapi sonrasında transaminaz seviyelerinde artış meydana geldiği görülmüştü. ALT: 89,4 IU/L, AST:45,8 IU/L idi. Yapılan kesitsel görüntülemelerde Hepatobiliyer patoloji saptanmamıştı. Tarafımıza başvurusu olmadığı için ek değerlendirme yapılamadı.

4.3.7. Vaka 23

Preemptif tedavi esnasında transaminaz değerlerinde yükseklik saptanan bu hasta, vaka 11’dir. Önceki vaka sunumunda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.



5. TARTIŞMA

HBV, tüm dünya nüfusunu ilgilendiren küresel bir sorundur. Virüse karşı geliştirilmiş güvenli ve etkili profilaktik aşılar ve etkili antiviral ilaçlar mevcuttur. Aşılar ile amaç kişiyi bağışıklamak iken, antiviral ilaçlar ile ise HBsAg kaybı veya replikasyonu baskılayarak hastalığın ilerleyişini önlemektir. Öte yandan HBV ile bulaş, spontan virüs klerensi ve doğal bağışıklık ile sonlanabilir. Buna rağmen ilaca ya da doğal immünizasyon sonrasında hepatosit nükleusundan cccDNA tam olarak temizlenemez. cccDNA adeta HBV'nin tohumu gibi hücrenin çekirdeğinde yaşamaya devam ettiğinden uygun koşullarda yeniden aktive olur ve replikasyon başlar. Uygun koşullardan en önemlisi ise immünsüpresif tedavidir. Bu nedenle HBV temas öyküsü olan vakalar immünsüpresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. Bu riske karşı önlem amaçlı en güncel kılavuzlar olan 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu, EASL 2017 Hepatit B virüs Enfeksiyonu Tedavisinde Klinik Uygulama Rehberleri Kılavuzu, Amerikan Gastroenteroloji Birliği 2015 Kılavuzu ve Asya Pasifik Çalışma Grubu Hepatit B 2015 Güncellemesinde immünsüpresif tedavi alacak tüm vakaların geçirilmiş HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtları açısından taranması, gerekli vakalarda ise preemptif tedavi başlanmasını önermektedir (10, 16, 79, 89).

Çeşitli maligniteler nedeniyle sistemik kemoterapi alanlar, romatolojik veya dermatolojik hastalıklar, solid organ ya da hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immünsüpresif tedavi alanlar reaktivasyon açısından riskli gruplar içerisinde yer almaktadır. Hastanın serolojik durumu ile beraber kullanılan immünsüpresif ajanın özellikleri de reaktivasyon açısından önemli belirleyicilerdendir. Alınan tedaviye göre ve serolojik duruma göre tüm vakalar risk gruplarına ayrılırlar. Ancak tüm bunlara karşın risk sınıflandırmasının tam olarak yapılamadığı vakalar da mevcuttur. Bu nedenle halen hangi hastalarda reaktivasyon geliştiğinin önceden belirlenebilmesi için gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

Çalışmadaki amacımız immünsüpresif tedavi başlanan ve preemptif antiviral tedavi yönünden değerlendirilmek üzere Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilenler arasında antiviral tedavi başlanan hastalarda antiviral tedaviye uyumlarını, başlanan antiviral ajanları, reaktivasyon oranlarını, reaktivasyon gelişimi üzerine etkili yaş,

cinsiyet, biyokimyasal parametreler gibi faktörleri belirlemektir. Kullanılan antiviral ajanların etkinliklerini, varsa birbirlerine üstünlüklerini karşılaştırmak bir diğer amacımız idi. Bu çalışmada romatolojik, onkolojik daha az oranda dermatolojik ve hematolojik nedenlerle immünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için verilen preemptif tedavinin sonuçlarını ve hastalar üzerindeki etkilerini, reaktivasyon üzerine etkili bulunan ve bulunmayan diğer parametreleri sunduk. 2016-2018 yılları arasında immünsüpresif tedavi başlanan ve preemptif antiviral tedavi yönünden değerlendirilmek üzere Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilen 425 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza daha önce belirtilen kriterlere uyan 177 hasta dahil edildi. Tüm bu 177 hasta içerisinde 11 hastada reaktivasyon gelişti.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 94 (%53,1) 'ü erkek, 83 (%46,9)'ü kadın idi. Reaktivasyon gelişen 11 hastanın ise 8'i kadın, 3'ü erkek idi. Cinsiyetler arasında reaktivasyon gelişimi sayıca kadınlarda fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,066$). Yuri Cho ve arkadaşlarının geçirilmiş Hepatit B'si olan Non-Hodgkin Lenfoma'lı hastalarda Rituksimab ilişkili HBV reaktivasyonunda anti-HBs titrelerinin koruyuculuğunu hakkında yapmış olduğu çalışmada da cinsiyetler arasında reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (83). Roberto Pe´rez-Alvarez ve arkadaşları tarafından yapılan anti-TNF tedavi öncesi KHB'si olan hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası HBV reaktivasyonun araştırıldığı makalede de reaktivasyon gelişimi açısından cinsiyetler arası fark bulunamamıştır (90). Lenfoma tanısı ile sitotoksik kemoterapi alan 100 Çinli hasta ile retrospektif olarak yapılan çalışmada, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan ve sitotoksik kemoterapi başlanan CD 20 pozitif 104 hasta ile yapılan çalışmada ve 12297 hastanın bulunduğu geçirilmiş HBV enfeksiyonu bulunan steroid tedavisi başlanan hastalarda HBsAg seroreversiyonunun araştırıldığı 3 ayrı çalışmada ise erkek cinsiyet reaktivasyon açısından daha riskli bulunmuştur (68, 69, 91).

Çalışmamızda reaktivasyon gelişen hastaların ortalama yaşı 54,82/yıl, gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 61,54/yıl idi. Reaktivasyon gelişen hastaların ortalama yaşı, gelişmeyen hastaların ortalama yaşına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ($p=0,049$). Reaktivasyon gelişen 11 hastanın 9'u orta risk grubunda idi. Orta risk grubunda bulunan hastaların yaş ortalaması da diğer hastalara göre istatistiksel

olarak daha düşük idi ($p<0,001$). Bu durum reaktivasyon gelişen hastaların yaş ortalamasının düşük olmasını açıklayabilir. Literatüre bakıldığında daha küçük yaşta olmanın risk faktörü olarak tespit edildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız ilgi çekicidir. Wai-Kay Seto ve arkadaşları tarafından okkült HBV enfeksiyonu bulunan hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar ile yapılan prospektif çalışmaya göre HBV reaktivasyonu gelişen hastalar arasında >50 yaş insan sayısı istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (92). Kusumoto S. ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışma da ise yaş ilerledikçe reaktivasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır. Kusumoto ve arkadaşları daha ileri yaşta daha fazla reaktivasyona rastlanmasının nedenini daha genç yaştaki hastaların aşı ile immünize olmasına, ileri yaştakilerin ise HBV ile karşılaşarak immünize olma ihtimallerinin daha yüksek olmasına bağlamışlardır (93,94). Bizim ülkemizde ise rutin aşılama 22 yıldır yapılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilenler arasında 22 yaş altı hasta yoktur. HBV enfeksiyonunun endemik olarak görüldüğü Çin’de yapılan iki farklı vaka serisi çalışmasında 40 yaş üzeri hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha fazla reaktivasyon görüldüğü saptanmıştır (95,96). Chung Hwan Jun ve arkadaşları tarafından Kore’de geçirilmiş HBV enfeksiyonu serolojik bulguları olan kök hücre transplantasyonlu 266 hasta arasında yapılan çalışmaya göre 60 yaş üzeri hastalarda HBV reaktivasyon riskinde anlamlı olarak artış olduğu gösterilmiştir (97). Bu çalışmada yaşa bağlı immün değişikliklerin HBV reaktivasyonuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Toplam 1881 hastanın dahil edildiği dört farklı çalışmada ise reaktivasyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (83, 90, 98, 99).

Reaktivasyon gelişen hastalar tedavi başlangıcındaki HBsAg serolojisine göre gruplandırıldığında 8 hasta HBsAg pozitif, 3 hasta ise HBsAg negatif idi. HBsAg pozitif hastaların reaktivasyon riski istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde yüksek idi ($p<0,001$). HBsAg pozitif hastaların reaktivasyon riski beklenildiği üzere daha fazladır ve bunun kanıtlandığı pek çok çalışmaya literatürde rastlanır. HBsAg pozitif lenfoma hastalarının dahil edildiği, antiviral olarak LAM kullanılan iki randomize çalışmanın sonuçları, immünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg pozitif hastalarda preemptif antiviral tedavi kullanımının gerekliliğini göstermiştir (100, 101). Xiaofang Zou ve arkadaşları tarafından 446 hasta ile yapılan immünsüpresif tedavi

sırasında HBV reaktivasyonu ile başvuran hastalarda antiviral tedavinin optimal zamanlamasının araştırıldığı çalışma ile Lau GK ve arkadaşlarının yürüttüğü kemoterapi alan HBV pozitif hastalarda preemptif antiviral tedavinin erken başlanması üstünlüğünün belirtildiği çalışmada ve George K. K. 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 (99, 100, 102).

Çalışmamızın başlangıcında yapılan risk sınıflamasına göre orta risk grubunda bulunan hastaların reaktivasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek riske sahip olduğu saptandı ($p=0,003$). Bu fark düşük risk grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı görülmekle beraber, yüksek risk grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında karşılaştırma yapmak mümkün gözükmemektedir.

Reaktivasyon geliştiği kabul edilen hastalar arasında preemptif tedavi başlangıcında 5 hasta ETV, 4 hasta TDF, 2 hasta LAM tedavisi almaktaydı. Başlangıç preemptif tedavi türlerinin reaktivasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı bulundu ($p=0,2$). Xiaofang Zou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yer alan 3 antiviral molekül (LAM, ETV, Telbivudin) ile yapılan istatistiki çalışmada, profilaktik antiviral tedavi alanlar arasında Telbivudin kullananlarda daha yüksek reaktivasyon riski olduğu bulundu ($p=0,014$) (99). Telbivudin'in yan etkileri ve potent antivirallere göre düşük etki profili nedeniyle dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde kullanımı terkedilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda Telbivudin kullanan hasta yoktur. Yi-Chia Su ve arkadaşları tarafından yapılan, 1000 hastanın dahil edildiği çalışmada 7 kişide HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür. Bu hastaların 6'sına sistemik kemoterapi öncesi preemptif antiviral tedavi verilmemiş olup 1'i ise ETV tedavisi verilmiştir. Rituksimab bazlı kemoterapi ile tedavi edilen anti-HBs negatif hastalar, antiviral profilaksi varlığına göre iki gruba ayrıldığında, HBV reaktivasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,21$) (98).

İmmünsüpresif tedavi alacak hastalarda anti-HBs bakılması yakın zamana kadar tartışma konusu idi. Güncel kılavuzlarda ise tedavi öncesi anti-HBs bakılması önerilmekte ancak preemptif tedavi endikasyonunu belirlemede kullanılamayacağı belirtilmektedir. Ayrıca reaktivasyondaki rolünün tam olarak belirlenemediğini belirten

görüşler mevcuttur (56). Çalışmamızın sonuçlarına göre başlangıç anti-HBs titrelerinin reaktivasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür ($p=0,366$). Robert P. Perrillo ve arkadaşları tarafından yapılan immünsüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisi hakkında teknik inceleme isimli raporda, incelenen çalışmalara dahil edilen hastaların yaklaşık üçte ikisinin anti-HBs pozitif olduğu bildirilmiştir. Anti-HBs pozitif 252 hastanın ise 11 (%4,3)'inde reaktivasyon geliştiği rapor edilmiştir. Bu oran anti-HBc pozitif hastalarda görülen reaktivasyon oranından minimal daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle anti-HBc pozitif hastalarda antiviral profilaksi başlanıp başlanamayacağına dair kararın anti-HBs titre ya da varlığına göre verilemeyeceği görüşü bildirilmiştir (79). K. Rajender Reddy ve arkadaşları tarafından hazırlanan Amerikan Gastroenteroloji Derneği immünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyonunu önleme kılavuzunda profilaksi önerisi için anti-HBs titrelerinin kullanılabileceğine dair verilerin yetersiz olduğu bildirilmiştir (103). Chiun Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre reaktivasyon gelişen grup ile gelişmeyenler arasında anti-HBs serolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. Reaktivasyon gelişmeyen grupta pozitif anti-HBs serolojisine sahip hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak düzeyde daha yüksek idi (104). C. Schwanek ve arkadaşları tarafından 2054 hastanın dahil edildiği DMARDS tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun araştırıldığı çalışmada düşük anti-HBs titrelerinin reaktivasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (105). Chen CY ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir (106). Grace Lai-Hung Wong ve arkadaşları tarafından yapılan 12997 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise pozitif anti-HBs titreleri reaktivasyon açısından koruyucu bulunmuş iken, pozitif anti-HBcIgG titreleri HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (91). Pozitif anti-HBs titrelerinin reaktivasyona karşı koruyucu oluşu, HBsAg ters serokonversiyonunu önleyici etkisine bağlanmaktadır.

Bazal HBV DNA ölçümü sonuçları göz önüne alındığında, tedavi başlangıcında pozitif serolojiye sahip hastaların negatif serolojiye sahip hastalara oranla beklenildiği gibi reaktivasyon açısından daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamız ile benzer olarak Kusumoto S ve arkadaşları ile Xiaofang Zou ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (93,99). Chiun Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre ise çalışmaya dahil edilen

hastalar retrospektif olarak tarandığında reaktivasyon gelişen hastalardan 2'sinde tedavi başlangıcında pozitif HBV DNA titresi saptanmış iken, reaktivasyon saptanmayan grupta pozitif HBV DNA titresi olmadığı görüldü. Bu durumun gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa sebep olduğu tespit edilmişti (104).

Hastaların bazal ALT değerleri göz önüne alındığında, reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,934$). HBV prevelansının yüksek olduğu Uzak Doğu orjinli 6 farklı çalışmada ise reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal ALT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (83, 92, 98, 99, 104, 107).

Bazal anti-HBcIgG titreleri göz önüne alındığında, reaktivasyon gelişen hastaların 8'inde pozitif olduğu, 3'ünde ise tedavi başlangıcında ölçüm yapılmadığı görülmüştür. 3 hastada ölçüm yapılmama sebebi ise bu hastaların bazal HBsAg titrelerinin pozitif olmasıdır. Çalışmamıza dahil edilen ve bazal anti-HBcIgG değeri bulunmayan tüm hastalardan takipte anti-HBcIgG titreleri ölçüldüğü ve pozitif saptandığı görülmüştür. Planlaması gereği tüm hastaların bazal anti-HBcIgG titrelerinin pozitif olduğu kabul edilebilir. Hastanın HBV ile teması sonrasında doğal bağışıklık ile HBsAg negatifleşse dahi enfekte hepatositlerin çekirdeğinde cccDNA devam eder ve tamamen ortadan kaldırılamaz ve ayrıca HBV genomu konakçı genomuna entegre olur ve onkogeneze ve HSK gelişimini destekleyebilir. T hücre bağışıklık sistemi ise cccDNA'yı baskılayarak düşük seviyelerde kalmasını sağlar (108). Anti-HBc pozitif/HBsAg negatif hastalarda HBV reaktivasyonundan özellikle B hücre kökenli hematolojik malignitelerde kullanılan anti-CD20 olan Rituximab sorumlu tutulmaktadır.

Hastalara verilen immünsüpresif tedavi türleri değerlendirildiğinde, reaktivasyon gelişimi açısından SKT ve MA kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç oluşturacak düzeyde fark yoktu ($p=0,735$). S Yazaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada immünsüpresif tedavi türleri sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar, anti-CD 20 ajanlar ve immünoterapi olarak sınıflandırılmıştır. Reaktivasyon açısından hedefe yönelik tedavi ve anti-CD20 ajan kullanımı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde risk artışı saptanmıştır (110). Yi-Chia Su ve arkadaşları tarafından geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda immünsüpresif ajan veya sistemik kemoterapi kullanımı sonrasında oluşan HBV reaktivasyonun araştırıldığı çalışmada

Rituksimab bazlı kemoterapi rejimi alan hastalarda reaktivasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada Rituksimab alan hastalar arasında anti-HBs negatif olanlarda anti-HBs pozitif olanlara göre daha fazla reaktivasyon görülmüştür (98). Bu veriler göz önüne alındığında anti-CD20 ajanların risk artışı oluşturduğu kabul edilebilir. Çalışmamızda ise anti-CD20 ajan kullanımı göz ardı edilecek kadar düşüktür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Geriye dönük doğası nedeniyle başlangıç ve takipleri esnasında bazı parametrelerinde kayıplar vardır. Ancak eksik veriler çalışmanın amacını ve istatistiki değerlendirmesini etkilememiştir. Bununla birlikte tek merkez verilerini sunan çalışmamızı destekleyen çok sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde immünsüpresif tedavi öncesi HBV açısından tarama oranları ve hekimlerin bu konudaki farkındalığı yetersiz sayılmakta ve bu farkındalığın artırılması amaçlanmalıdır. Ayrıca değerlendirmeye alınacak belirteçlerin saptanması ve öneminin tespiti için bu konuyu araştıran çalışmaların verileri ilgiyle beklenmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İmmünsüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonuna dair ilk vaka raporları 1990’larda yayınlanmıştır. Son yıllarda biyolojik immünmodülatör ilaçların çeşitli kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla vaka raporlarında belirgin artışa sebep olmuştur. Bu durum immünsüpresif tedavi başlangıcında dikkatli bir şekilde HBV taraması yapılması gerektiğini ortaya koymuştur. Ulusal ve uluslararası kılavuzlarda HBsAg pozitif hastalara profilaksi verilmesi konusunda fikir birliği mevcut iken, HBsAg negatif ve anti-HbcIgG pozitif hastalar açısından böyle bir fikir birliği yoktur (111,112). Saptanabilir HBV DNA titresi bulunan hastalarda diğer hastalara göre reaktivasyon riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm hastalarda immünsüpresif tedavi ve seroloji durumuna göre risk değerlendirmesi yapılmalı ve tedavisi planlanmalıdır.

Çalışmamızda HBV reaktivasyonu üzerinde etkisi olabilecek etkenler değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük yaş, başlangıç HBsAg pozitifliği, orta risk grubunda olmak, başlangıç HBV DNA pozitifliği reaktivasyon ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet, immünsüpresif tedavi türü, preemtif antiviral tedavi türü ve anti-HBs titreleri reaktivasyon ile ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızın veri toplamanın geriye dönük doğası nedeniyle bazı sınırlılıkları vardır. Hastaların başlangıç ve takipleri esnasında bazı parametrelerinde kayıplar vardır. Ayrıca immünsüpresif tedavi öncesi HBV açısından tarama oranları ve hekimlerin bu konudaki farkındalığı artmakla beraber, hasta uyumu konusunda yetersizlikler mevcuttur. Çok merkezli, daha fazla hastanın yer aldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Çağın Y.F., Seçkin Y. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünosuppresif Tedaviye Bağlı Hepatitis B Virüs Reaktivasyonu, Güncel Gastroenteroloji, June 2016;20/2:130-6.
2. Teo E-K, Lok A.Sf., Kaplan S.L., et al. Epidemiology, Transmission, And Prevention Of Hepatitis B Virus Infection. Up To Date 2020.
3. Trépo C, Chan H LY, Lok A. Hepatitis B Virus Infection. Lancet 2014; 384: 2053–63.
4. Başıyigit S., Asiltürk Z., Sapmaz F., et al. Hepatitis B Virus İs Still The Most Common Etiologic Factor Of Liver Cirrhosis: Results From A Single Center In Turkey. Dicle Tıp Dergisi, 42 (4) , 416-21.
5. Winthrop K.L., Calabrese L.H. Let The Fog Be Lifted: Screening For Hepatitis B Virus Before Biological Therapy. Ann Rheum Dis 2011;70: 1701–03.
6. Toy M., Onder F.O., Wormann T., et al. Age- And Region-Specific Hepatitis B Prevalence In Turkey Estimated Using Generalized Linear Mixed Models: A Systematic Review. BMC Infect Dis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Dec 12;11: 337.
7. Tozun N., Ozdogan O., Cakaloglu Y., et al. Seroprevalence Of Hepatitis B And C Virus Infections And Risk Factors In Turkey: A Fieldwork Turhep Study. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 1020–6.
8. Beasley R.P. Rocks Along The Road To The Control Of Hbv And HSK. Ann Epidemiol 2009; 19: 231–4.
9. WHO. Hepatitis B. Fact Sheet N°204. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (accessed April 30, 2014).
10. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Klavuzu 2017.

11. Huprikar S., Danziger-Isakov L., Ahn J., et al. Solid Organ Transplantation From Hepatitis B Virus-Positive Donors: Consensus Guidelines For Recipient Management. *Am J Transplant* 2015; 15: 1162-72.
12. Liaw Y.F., Tsai S.L., Sheen I.S., et al. Clinical And Virological Course Of Chronic Hepatitis B Virus Infection With Hepatitis C And D Virus Markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 354-9.
13. Candotti D., Lin C.K., Belkhir D., et al. Occult Hepatitis B Infection In Blood Donors From South East Asia: Molecular Characterisation And Potential Mechanisms Of Occurrence. *Gut* 2012; 61: 1744-53.
14. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., et al. Occult Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160-70.
15. Yeo W., Chan HL. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Anti-Neoplastic Therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 31-7.
16. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines On The Management Of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol*. 2017 Apr 18.
17. Andreani T., Serfaty L., Mohand D., et al. Chronic Hepatitis B Virus Carriers In The Immunotolerant Phase Of Infection: Histologic Findings And Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 636-41.
18. Hui C.K., Leung N., Yuen S.T., et al. Natural History And Disease Progression In Chinese Chronic Hepatitis B Patients In Immune-Tolerant Phase. *Hepatology* 2007; 46: 395-401.
19. Milich D.R., Jones J.E., Hughes J.L., et al. Is A Function Of The Secreted Hepatitis B E Antigen To Induce Immunologic Tolerance In Utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6599-603.
20. Bertolotti A., Kennedy P.T. The Immune Tolerant Phase Of Chronic HBV Infection: New Perspectives On An Old Concept. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 258-63.

21. Kumar M., Chauhan R., Gupta N., et al. Spontaneous Increases In Alanine Aminotransferase Levels In Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Gastroenterology* 2009; 136:1272-80.
22. Lok A.S., Lai C.L. Acute Exacerbations In Chinese Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. Incidence, Predisposing Factors And Etiology. *J Hepatol* 1990; 10: 29-34.
23. Tseng T.C., Liu C.J., Yang H.C., et al. High Levels Of Hepatitis B Surface Antigen Increase Risk Of Hepatocellular Carcinoma In Patients With Low HBV Load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140–9.
24. Fattovich G., Olivari N., Pasino M., et al. Long-Term Outcome Of Chronic Hepatitis B In Caucasian Patients: Mortality After 25 Years. *Gut* 2008; 57: 84–90.
25. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., et al. Hepatocellular Carcinoma And Hepatitis B Virus. A Prospective Study Of 22 707 Men In Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129–33.
26. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–2.
27. Janssen H.L.A., van Zonneveld M., Senturk H., et al; HBV 99-01 Study Group. Pegylated Interferon Alfa-2b Alone Or In Combination With Lamivudine For HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Randomised Trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
28. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X., et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg- Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, And The Combination For HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.

29. Marcellin P., Bonino F., Lau G.K., et al. Sustained Response Of Hepatitis B E Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment With Peginterferon Alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169–79.
30. Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K., et al. Factors That Predict Response Of Patients With Hepatitis B E Antigen-Positive Chronic Hepatitis B To Peginterferon-Alfa. *Gastroenterology* 2009; 137: 2002–9.
31. Lampertico P., Liaw Y.F. New Perspectives In The Therapy Of Chronic Hepatitis B. *Gut* 2012; 61 (suppl 1): i18–24.
32. Sonneveld M.J., Hansen B.E., Piratvisuth T., et al. Response-Guided Peginterferon Therapy In Hepatitis B E Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Using Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels. *Hepatology* 2013; 58: 872–80.
33. Brunetto M.R., Moriconi F., Bonino F., et al. Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels: A Guide To Sustained Response To Peginterferon Alfa-2a In HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141–50.
34. Fung J., Lai C.L., Seto W.K., et al. Nucleoside/Nucleotide Analogues In The Treatment Of Chronic Hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* [Review]. 2011 Dec;66(12):2715-25.
35. Fung J., Seto W.K., Lai C.L., et al. Extrahepatic Effects Of Nucleoside And Nucleotide Analogues In Chronic Hepatitis B Treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* [Review]. 2014 Mar;29(3):428-34.
36. Wolters L.M., Niesters H.G., de Man R.A. Nucleoside Analogues For Chronic Hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* [Review]. 2001 Dec;13(12):1499-506.

37. Fontana R.J. Side Effects Of Long-Term Oral Antiviral Therapy For Hepatitis B. *Hepatology*. [Consensus Development Conference, NIH]. 2009 May;49(5 Suppl):S:185-95.
38. Martin J.L., Brown C.E., Matthews-Davis N., et al. Effects Of Antiviral Nucleoside Analogs On Human DNA Polymerases And Mitochondrial DNA Synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Dec;38(12):2743- 9.
39. Perrillo R.P., Lai C.L., Liaw Y.F., et al. Predictors Of HBeAg Loss After Lamivudine Treatment For Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186–94.
40. Wu I.C., Lai C.L., Han S.H., et al. Efficacy Of Entecavir In Chronic Hepatitis B Patients With Mildly Elevated Alanine Aminotransferase And Biopsy-Proven Histological Damage. *Hepatology* 2010; 51: 1185–9.
41. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., et al. Long-Term Entecavir Therapy Results In The Reversal Of Fibrosis/Cirrhosis And Continued Histological Improvement In Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886–93.
42. Dienstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J., et al. Histological Outcome during Long-Term Lamivudine Therapy. *Gastroenterology* 2003;124: 105–17.
43. Yapali S., Lok A.S. Potential Benefit Of Telbivudine On Renal Function Does Not Outweigh Its High Rate Of Antiviral Drug Resistance And Other Adverse Effects. *Gastroenterology* 2014; 146: 15-9.
44. Cho W.H., Lee H.J., Bang K.B., et al. Development Of Tenofovir Disoproxil Fumarate Resistance After Complete Viral Suppression In A Patient With Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B: A Case Report And Review Of The Literature. *World J Gastroenterol* 2018 May 7; 24(17): 1919-24.

45. Gregson J., Tang M., Ndembu N., Hamers R.L., et al. Global Tenofovir Resistance Following 1st-Line Regimens for Adult HIV-1 Infection. February 22–25, 2016 | Boston, Massachusetts. Abstract Number: 503.
46. Liaw Y.F., Kao J.H., Piratvisuth T., et al. Asian-Pacific Consensus Statement On The Management Of Chronic Hepatitis B: A 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531–61.
47. Huang Y.H., Hsiao L.T., Hong Y.C., et al. Randomized Controlled Trial Of Entecavir Prophylaxis For Rituximab-Associated Hepatitis B Virus Reactivation In Patients With Lymphoma And Resolved Hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2765–72.
48. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral Hepatitis In Pregnancy. *Obstet Gynecol.* [Practice Guideline]. 2007 Oct; 110(4):941-56.
49. Lamberth J.R., Reddy S.C., Pan J.J., et al. Chronic Hepatitis B Infection In Pregnancy. *World J Hepatol.* [Review]. 2015 May 28; 7(9):1233-7.
50. Fontana R.J., Hann H.W., Perrillo R.P., et al. Determinants Of Early Mortality In Patients With Decompensated Chronic Hepatitis B Treated With Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2002; 123:719-27.
51. Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C., et al. Lamivudine Treatment Is Beneficial In Patients With Severely Decompensated Cirrhosis And Actively Replicating Hepatitis B Infection Awaiting Liver Transplantation: A Comparative Study Using A Matched, Untreated Cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411-6.
52. Papatheodoridis G., Vlachogiannakos I., Cholongitas E., et al. Discontinuation Of Oral Antivirals In Chronic Hepatitis B: A Systematic Review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-92.

53. Tenney D.J., Rose R.E., Baldick C.J., et Al. Long-Term Monitoring Shows Hepatitis B Virus Resistance To Entecavir In Nucleoside-Naïve Patients Is Rare Through 5 Years Of Therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-14.
54. Chang T.T., Gish R.G., De Man R., et al. A Comparison Of Entecavir And Lamivudine For HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1001-10.
55. Ahn J., Lee H.M, Lim J.K, et al. Entecavir Safety And Effectiveness In A National Cohort Of Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients In The Us - The Enumerate Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 134-44.
56. Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., et al. Recent US Food And Drug Administration Warnings On Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing And Anticancer Drugs: Just The Tip Of The Iceberg? *Hepatology* 2015; 61: 703-11.
57. Loomba R., Rowley A., Wesley R., et al. Systematic Review: The Effect Of Preventive Lamivudine On Hepatitis B Reactivation During Chemotherapy. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: 519-28.
58. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute Technical Review On Prevention And Treatment Of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-44.
59. Perrillo R.P., Martin P., Lok A.S. Preventing Hepatitis B Reactivation Due To Immunosuppressive Drug Treatments. *JAMA* 2015; 313: 1617-8.
60. Cheng J.C.H., Liu M.C., Tsai S.Y., et al. Unexpectedly Frequent Hepatitis B Reactivation By Chemoradiation In Postgastrectomy Patients. *Cancer* 2004; 101: 2126-33.

61. Paul S., Saxena A., Terrin N., et al. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2016; 164: 30-40.
62. Hoofnagle J.H. Reactivation Of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 156-65.
63. Esteve M., Saro C., Gonzalez-Huix F., et al. Chronic Hepatitis B Reactivation Following Infliximab Therapy In Crohn's Disease Patients: Need For Primary Prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
64. Hagiyama H., Kubota T., Komano Y., et al. Fulminant Hepatitis In An Asymptomatic Chronic Carrier Of Hepatitis B Virus Mutant After Withdrawal Of Low-Dose Methotrexate Therapy For Rheumatoid Arthritis. *Clinical And Experimental Rheumatology* 2004; 22: 375-6.
65. Germanidis G., Hytioglou P., Zakalka M., et al. Reactivation Of Occult Hepatitis B Virus Infection, Following Treatment Of Refractory Rheumatoid Arthritis With Abatacept. *Journal Of Hepatology* 2012; 56: 1420-1.
66. Navarro R., Vilarrasa E., Herranz P., et al. Safety And Effectiveness Of Ustekinumab And Antitumour Necrosis Factor Therapy In Patients With Psoriasis And Chronic Viral Hepatitis B Or C: A Retrospective, Multicentre Study In A Clinical Setting. *British Journal of Dermatology* 2013; 168: 609-16.
67. Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., et al. Hepatitis B Virus Reactivation Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1049-59.
68. Lok A.S., Liang R.H., Chiu E.K., et al. Reactivation Of Hepatitis B Virus Replication In Patients Receiving Cytotoxic Therapy. Report Of A Prospective Study. *Gastroenterology* 1991; 100:182-8.
69. Yeo W., Chan T.C., Leung N.W., et al. Hepatitis B Virus Reactivation In Lymphoma Patients With Prior Resolved Hepatitis B Undergoing Anticancer Therapy With Or Without Rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.

70. Lau G.K., Leung Y.-H., Fong D.Y., et al. High Hepatitis B Virus (HBV) DNA Viral Load As The Most Important Risk Factor For HBV Reactivation In Patients Positive For HBV Surface Antigen Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
71. Dong H.-J., Ni L.-N., Sheng G.-F., et al. Risk Of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation In Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Rituximab-Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Journal Of Clinical Virology* 2013; 57: 209-14.
72. Sheen I, Liaw Y.F., Lin S.M., et al. Severe Clinical Rebound Upon Withdrawal Of Corticosteroid Before Interferon Therapy: Incidence And Risk Factors. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology* 1996; 11: 143-7.
73. Pattullo V. Hepatitis B Reactivation In The Setting Of Chemotherapy And Immunosuppression-Prevention Is Better Than Cure. *World J Hepatol* 2015; 7: 954-67.
74. Roche B., Samuel D. The Difficulties Of Managing Severe Hepatitis B Virus Reactivation. *Liver Int* 2011; 31: 104-10.
75. Liu F., Dan J., Zhang Y., et al. Hepatitis B Reactivation After Treatment For HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: Comparative Analysis Of Radiofrequency Ablation Versus Hepatic Resection. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2014; 22: 38-42.
76. Aygen et al. Immunosuppressive Therapy & HBV Reactivation Risk. *Türk J Gastroenterol* 2018; 29: 259-69.
77. Karadağ Ö., Kaşifoğlu T., Özer B., et al. Türkiye Romatoloji Derneği; Türk Gastroenteroloji Derneği; Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; Bristol Myers Squibb İlaçları, Kıdemli Medikal Müdür, İstanbul Guideline Of The Viral Hepatitis Screening Before Biologic Agents Use In Patients With Rheumatic Diseases. *RAED Dergisi* 2015;7(1):28–32.

78. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., et al. Recent US Food And Drug Administration Warnings On Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing And Anticancer Drugs: Just The Tip Of The Iceberg? *Hepatology* 2015; 61: 703-11.
79. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter. 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.
80. Yeo W., Zee B., Zhong S., et al. Comprehensive Analysis Of Risk Factors Associating With Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation In Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-11.
81. Yeo W., Chan P.K., Zhong S., et al. Frequency Of Hepatitis B Virus Reactivation In Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy: A Prospective Study Of 626 Patients With Identification Of Risk Factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
82. Pei S.N., Ma M.C., Wang M.C., et al. Analysis Of Hepatitis B Surface Antibody Titers In B Cell Lymphoma Patients After Rituximab Therapy. *Ann Hematol* 2012; 91: 1007-12.
83. Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, et al. High Titers Of Anti-HBs Prevent Rituximab-Related Viral Reactivation In Resolved Hepatitis B Patient With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Med Virol* 2016; 88: 1010-7.
84. Shih C.A., Chen W.-C., Yu H.C., et al. Risk Of Severe Acute Exacerbation Of Chronic HBV Infection Cancer Patients Who Underwent Chemotherapy And Did Not Receive Anti-Viral Prophylaxis. *Plos One* 2015; 10: e0132426.
85. Yeo W., Ho W.M., Hui P., et al. Use Of Lamivudine To Prevent Hepatitis B Virus Reactivation During Chemotherapy In Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research And Treatment* 2004; 88: 209-15.

86. Li Y.H., He Y.F., Jiang W.Q., et al. Lamivudine Prophylaxis Reduces The Incidence And Severity Of Hepatitis In Hepatitisb Virus Carriers Who Receive Chemotherapy For Lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 1320-5.
87. Hsu C., Hsiung C.A., Su I.J., et al. A Revisit Of Prophylactic Lamivudine For Chemotherapy-Associated Hepatitis B Reactivation In Non-Hodgkin's Lymphoma: A Randomized Trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.
88. Hwang J.P., Somerfield M.R., Alston-Johnson D.E., et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2212-20.
89. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., et al. Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines On The Management Of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatol Int.* 2016 Jan;10(1):1-98.
90. Pe´rez-Alvarez R., Di´az-Lagares C., Garcí'a-Herna´ndez F., et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation In Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy Analysis of 257 Cases. *Medicine & Volume 90, Number 6, November 2011.*
91. Wong G. L-H., Wong V.W-S., Yuen B.W-Y., et al. Risk Of Hepatitis B Surface Antigen Seroreversion After Corticosteroid Treatment In Patients With Previous Hepatitis B Virus Exposure. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jhep.2019.08.023](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jhep.2019.08.023)_ 2019 European Association For The Study Of The Liver. Published By Elsevier B.V. All Rights Reserved. *J. Hepatol.* 2020;72:57–66.
92. Seto W-K., Chan T.S-Y., Hwang Y.Y., et al. Hepatitis B Reactivation In OccultViral Carriers Undergoing HematopoieticStem Cell Transplantation: A Prospective Study. *Hepatology*, Vol. 65, No. 5, 2017: 1452-61.
93. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Ultra-High Sensitivity Hbsag Assay Can Diagnose HBV Reactivation Following Rituximab-Based Therapy In Patients

With Lymphoma, Journal Of Hepatology (2020), Doi:
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.009>

94. Kusumoto S., Tanaka Y., Suzuki R., et al. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation In B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical Infectious Diseases®* 2015;61(5):719–29.
95. Lu Z.H., Chen W., Deng J. Five Years Follow-Up Of 220 Chronic HBV Carriers. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2008;16(12): 881–4.
96. Wu D.L., Xu G.H., Lu S.M., et al. Age Versus Clinical Virological Characteristics In Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Case Series Study In China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(4):406–13.
97. Jun C.H., Kim B.S., Oak C.Y., et al. HBV Reactivation Risk Factors In Patients With Chronic HBV Infection With Low Replicative State And Resolved HBV Infection Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Korea. *Hepatol Int* (2017) 11:87–95.
98. Su Y-C., Lina P-C., Yu H-C. et al. Hepatitis B Virus Reactivation In Patients With Resolved Hepatitis B Virus Infection Receiving Chemotherapy Or Immunosuppressive Therapy. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology* August 2018 • Volume 30 • Number 8, 925-9.
99. Zou X., Guo L., Gu Y., et al. Optimal Timing Of Antiviral Therapy For Patients With Malignant Tumor Who Presented With Hepatitis Reactivation During Chemotherapy And/Or Immunosuppressive Therapy. *Journal Of Cancer* 2020, Vol 11, 3559-66.
100. Lau G.K., Yiu H.H., Fong D.Y., et al. Early Is Superior To Deferred Preemptive Lamivudine Therapy For Hepatitis B Patients Undergoing Chemotherapy. *Gastroenterology*, 2003;125(6):1742-9.

101. Loomba R., Rowley A., Wesley R., et al. Systematic Review: The Effect Of Preventive Lamivudine On Hepatitis B Reactivation During Chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519–28
102. Lau G.K.K., Leung Y-H., Fong D.Y.T., et al. High Hepatitis B Virus (HBV) DNA Viral Load As The Most Important Risk Factor For HBV Reactivation In Patients Positive For HBV Surface Antigen Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *J Viral Hepat.* 2004 Jan;11(1):55-9.
103. Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P., et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–9.
104. Hsu C., Tsou H-H., Lin S-J., et al. On Behalf Of The Taiwan Cooperative Oncology Group. Chemotherapy-Induced Hepatitis B Reactivation In Lymphoma Patients With Resolved HBV Infection: A Prospective Study. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 6, 2014, 2092-100.
105. Schwaneck E.C., Krone M., Kreissl-Kemmer S., et al. Management Of Anti HBc-Positive Patients With Rheumatic Diseases Treated With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs—A Single-Center Analysis Of 2054 Patients. *Clinical Rheumatology* (2018) 37: 2963–70.
106. Chen C.Y., Tien F.M., Cheng A., et al. Hepatitis B Reactivation Among 1962 Patients With Hematological Malignancy In Taiwan. *BMC Gastroenterology* (2018) 18:6.
107. Kuo M.H., Tseng C-W., Lee C-H., et al. Moderate Risk Of Hepatitis B Virus Reactivation In HBsAg (-)/Hbcab(+) Carriers Receiving Rituximab For Rheumatoid Arthritis. *Scientific Reports*,(2020) 10:2456/ <https://doi.org/10.1038/S41598-020-59406-4>.

108. Pollicino T., Saitta C., Raimondo G. Hepatocellular Carcinoma: The Point Ofview Of The Hepatitis B Virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122–32.
109. Rehermann B., Ferrari C., Pasquinelli C., et al. The Hepatitis B Virus Persists For Decades After Patients’ Recovery From Acute Viral Hepatitis Despite Active Maintenance Of A Cytotoxic T-Lymphocyte Response. *Nat Med* 1996;2: 1104-8.
110. Yazaki, S., Yamauchi, T. & Higashi, T. High Hepatitis B Virus Screening Rate Among Patients Receiving Systemic Anticancer Treatment In Japan. *Int J Clin Oncol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01655-4>.
111. Loras C., Gisbert J.P., Mínguez M., et al. Liver Dysfunction Related To Hepatitis B And C In Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Immunosuppressive Therapy. *Gut* 2010; 59: 1340-6.
112. Morisco F., Castiglione F., Rispo A., et al. Effect Of Immunosuppressive Therapy On Patients With Inflammatory Bowel Diseases And Hepatitis B Or C Virus Infection. *J Viral Hepat* 2013; 20: 200-8.