



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLID ORGAN TÜMÖRÜ OLAN ERİŞKİN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜ HEPATİT C VİRÜSÜ HIV
ENFEKSİYONU TARAMA SIKLIĞININ VE
PREVALANSLARININ SAPTANMASI**

DR. ŞEYHMUS ABAKAY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN ERİŞKİN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜ HEPATİT C VİRÜSÜ HIV
ENFEKSİYONU TARAMA SIKLIĞININ VE
PREVALANSLARININ SAPTANMASI**

DR. ŞEYHMUS ABAKAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ HÜSEYİN SALİH SEMİZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma ve meslek büyüklerime,

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca gerek akademik gerek sosyal açıdan desteklerini esirgemeyen başta Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca her konuda bilgi ve tecrübesini aktaran ve tezimin planlanma aşamasından son anına dek sorun yaşadığım her alanda desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Salih SEMİZ hocama,

Çalışmamın birçok aşamasında bana yardımcı olan değerli meslek büyüklerim Uzm. Dr. Halil İbrahim ELLEZ'e ve Uzm. Dr. Mehmet UZUN'a,

Uzmanlık eğitimi sırasında birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tıp eğitimim ve tüm hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem, babam, kardeşime

Uzmanlık eğitimi boyunca karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, tez çalışmam süresince desteğini ve anlayışını esirgemeyen kıymetli eşime,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Şeyhmus ABAKAY

İzmir 2022

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ ÖZELLİKLERİ	5
2.2 HBV GENOTİP VE SEROTİPLERİ	5
2.3 HBV EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.3.1. Türkiye’de HBV Prevalansı	7
2.3.2. Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HBV Prevalansı.....	8
2.4. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN BULAŞ YOLLARI	8
2.5. HBV ENFEKSİYONU	10
2.5.1. HBV yaşam döngüsü ve patogenez.....	10
2.5.2. Kronik HBV enfeksiyonunun patofizyolojisi	11
2.5.3. Akut HBV Enfeksiyonu	12
2.5.4. Kronik HBV Enfeksiyonu.....	13
2.5.4.1. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları	15
2.5.4.2. Kronik HBV’de Tedavisiz İzlem.....	16
2.5.4.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi Seçimi.....	17
2.6. HBV TARAMASI VE SEROLOJİK BELİRTEÇLER	18
2.6.1. HBV Taraması.....	18
2.6.2. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Belirteçler	19

2.7. SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA HBV REAKTİVASYONU VE PROFİLAKSİ YÖNETİMİ	21
2.7.1. Hepatit B Reaktivasyonu Tanımı	21
2.7.2. HBV Reaktivasyonu Gelişiminde Risk Faktörleri	22
2.7.3. Sitotoksik Kemoterapi Öncesinde HBV Taraması.....	25
2.7.4. Profilaksi Yönetimi	25
2.7.4.1. Profilakside Antiviral İlaç Seçimi	26
2.7.4.2. Profilakside Tedavi Süresi.....	27
2.8. SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA HCV PREVALANSI VE YÖNETİMİ	27
2.8.1 Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HCV Prevalansı.....	27
2.8.2 Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HCV Enfeksiyonu Yönetimi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	30
3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN TANIMLAMALAR	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKÇA.....	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hepatit B virüsünün coğrafi prevalansı

Tablo 2: HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler

Tablo 3: HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması

Tablo 4: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 5: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 6: Hastaların tanılara göre dağılımı

Tablo 7: Seroloji isteme oranları

Tablo 8: Hastaların HCV serolojik durumu

Tablo 9: Hastaların HIV serolojik durumu

Tablo 10: HbsAg demografik verileri

Tablo 11: Tanılara göre HbsAg dağılımı

Tablo 12: Anti-HBs demografik verileri

Tablo 13: Anti-HBc demografik verileri

Tablo 14: Tanılara göre Anti-HBc durumu

Tablo 15: Hastaların HBV serolojik profiline göre sınıflandırılması

Tablo 16: Maligniteye yönelik tedavi uygulanan hastalarda uygun tarama oranları

Tablo 17: Tarama yapılan hastaların başvuru yılına göre dağılımı

Tablo 18: Risk profili

Tablo 19: Tanılara göre risk profili

Tablo 20: Risk durumuna göre antiviral profilaksi uygulama oranları

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD: Amerika Karaciğer Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGA: Amerika Gastroenteroloji Derneği

Anti-HBc: Hepatit B çekirdek antikoru

Anti-HBe: Hepatit B e antijeni antikoru

Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru

Anti-HCV: Hepatit C antikoru

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

CDC: Hastalık Kontrol ve Komuta Merkezi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DNA: Deoksiribo nükleik asit

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ETV: Entekavir

HbeAg: Hepatit B e antijeni

HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HBVr: Hepatit B virüs reaktivasyonu

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü

HİA: Histolojik aktivite indeksi

HSK: Hepatosellüler kanser

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin M

NA: Nükleosid analogu

TAF: Tenofovir alafenamid

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TNF: Tümör nekroz faktörü

ÖZET

SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN ERİŞKİN HASTALARDA, HEPATİT B VİRÜSÜ, HEPATİT C VİRÜSÜ, HIV ENFEKSİYONU TARAMA SIKLIĞININ VE PREVALANSLARININ SAPTANMASI

Dr. Şeyhmus Abakay

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/Balçova/İzmir 35340

Amaç: Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü ve HIV enfeksiyonu, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, tüm dünyada, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemiz, HBV açısından orta endemik bölgede yer almakta ve popülasyonun azımsanmayacak kısmında, HbsAg pozitifliği görülmektedir. Solid organ tümörü olan hastalarda da bu enfeksiyonlar ile karşılaşmaktadır. Malignite nedeniyle takip edilen ve HBV, HCV ile karşılaşmış olan hastalarda, immünsupresif tedavi sırasında veya sonrasında reaktivasyon görülebilmektedir. Özellikle, HBV reaktivasyonu, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceğinden oldukça önem taşımaktadır. Hastaları, tedavi öncesinde, bu enfeksiyonlara yönelik taramak, reaktivasyonun önlenmesi için kilit noktadır. Yapılan çalışmalarda, tedavi öncesi tarama yapılmasına yeterli önemin verilmediği görülmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada, merkezimizde solid organ tümörü nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalarda, HBV, HCV, HIV görülme sıklığını ve tedavi öncesi tarama oranlarını tespit ederek, bu konuda farkındalık oluşturmaya amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmamıza, 01.01.2016 ile 01.01.2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında solid organ tümörü nedeniyle takip edilmiş olan 15.902 hastadan, HbsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, HIV ag/ab tetkiklerinden en az birine bakılmış olan 2195 hasta dahil edildi. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, histopatolojik tanısı, tedavi ajanları, antiviral profilaksi uygulanması ve serolojik parametreleri retrospektif olarak tarandı ve kaydedildi. İmmünsupresif tedavi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc

IgG'nin birlikte bakılması, HBV için uygun tarama olarak nitelendirildi. HBV reaktivasyonu açısından, hastalar, seroloji durumlarına ve tedavide kullanılan ajanlara göre risk gruplarına ayrıldı ve risk gruplarına uygun antiviral profilaksi uygulama oranları araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, hastaların, %13,7'sine HbsAg, %13,3'üne Anti-HCV, %11,8'ine Anti-HBs ve %10,5'ine Anti-HBc IgG istendiği görüldü. İlgili tetkiklerin istendiği hasta grubunda, HbsAg pozitifliği %3,3, Anti-HCV pozitifliği %1, Anti-HBs pozitifliği %35,5, Anti-HBc IgG pozitifliği %35,5 ve izole Anti-HBc IgG pozitifliği %6,2 bulundu. İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan 137 hastada ise tedavi öncesinde, HBV-DNA istenmediği görüldü. Maligniteye yönelik tedavi uygulanan hastalarda, HBV için yapılan uygun tarama oranının %69,8 olduğu izlendi. Bu veri sonucunda, tedavi uygulanan hastaların %30,2'sinin, uygun taranmamış olduğu saptandı. Uygun tarama yapılmış olan hastaların, yıllara göre dağılımına bakıldığında ise hastaların %77,6'sının son üç yıla ait hastalar olduğu saptandı. Tarama sonucunda, risk sınıflaması yapılan ve yüksek riskli değerlendirilen hastaların 13'üne (%76,5) antiviral profilaksi uygulanmışken, dördüne ise (%23,5) uygulanmadığı görüldü. Orta riskli hastaların 59'una (%67,8) profilaksi uygulandığı, 28'ine (%32,3) uygulanmadığı saptandı. Düşük riskli değerlendirilen hastaların ise 151'ine (%46,4) antiviral profilaksi uygulandığı, 172'sine (%53,6) uygulanmadığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, solid organ tümörü olan hastalarda, HBV, HCV ve HIV serolojik parametrelerinin bakılma sıklığı ve immünsupresif tedavi planlanan hastalarda, HBV'ye yönelik uygun tarama oranlarının yeterli olmadığı görülmektedir. Uygun tarama yapılan hastalarda ise hatalı antiviral profilaksi uygulamaları göze çarpmaktadır. Hastaları, HBV ve HCV reaktivasyonundan korumak için, bu konudaki farkındalığın artmasının oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle, konuyla ilgilenen derneklerin güncel kılavuzlarındaki tarama ve antiviral profilaksi uygulama önerilerinin anlatıldığı düzenli eğitim toplantılarının düzenlenmesi ve hastane otomasyon sistemine, immünsupresif tedavi öncesinde, HBV, HCV taraması yapılması için uyarı mesajı entegre edilmesi gibi yaklaşımların, uygun tarama ve uygun antiviral profilaksi uygulama oranlarında artış sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Solid organ tümörü, Hepatit B, Hepatit C, Tarama, Reaktivasyon

ABSTRACT

DETERMINATION OF SCREENING FREQUENCY AND PREVALENCES FOR HEPATITIS B VIRUS, HEPATITIS C VIRUS, HIV INFECTION IN ADULT PATIENTS WITH SOLID ORGAN TUMOR

Dr. Şeyhmus Abakay

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı/Balçova/İzmir 35340

Aim: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus and HIV infection, continue to be an important public health problem, all over the world, despite the improvement in diagnosis and treatment methods. Our country is located in the middle endemic region in terms of HBV and HBsAg positivity is observed in a substantial part of the population. These infections are also encountered in patients with solid organ tumors. Reactivation can be seen during or after immunosuppressive therapy in patients followed up for malignancy and exposed to HBV and HCV. In particular, HBV reactivation is of great importance as it can result in morbidity and mortality. Screening patients for these infections prior to treatment is key to preventing reactivation. In the studies, it is seen that sufficient importance is not given to pre-treatment screening. In our study, we aimed to determine the incidence of HBV, HCV, HIV and pre-treatment screening rates in patients who were followed up and treated for solid organ tumors in our center and to raise awareness about this issue.

Material and Method: Patients over the age of 18, who were followed up and treated for solid organ tumors in Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Medical Oncology between 01.01.2016 and 01.01.2022 were included in our study. The age, gender, histopathological diagnosis, treatment agents, antiviral prophylaxis administration and serological parameters of the patients were retrospectively scanned and recorded. In patients treated with immunosuppressive therapy, pre-treatment HbsAg, Anti-HBs and Anti-HBc IgG together was considered as appropriate

screening for HBV. In terms of HBV reactivation, patients were divided into risk groups according to their serology status and the agents used in the treatment, and antiviral prophylaxis application rates suitable for risk groups were investigated.

Findings: In our study, it was observed that 13.7% of the patients were requested HbsAg, 13.3% Anti-HCV, 11.8% Anti-HBs and 10.5% Anti-Hbc IgG. In the patient group for which the relevant tests were requested, HbsAg positivity was 3.3%, Anti-HCV positivity was 1%, Anti-HBs positivity was 35.5%, Anti-HBc IgG positivity was 35.5%, and isolated Anti-HBc IgG positivity was 6.2%. In 137 patients with isolated Anti-HBc IgG positivity, it was observed that HBV-DNA was not requested before treatment. It was observed that the appropriate screening rate for HBV was 69.8% in patients treated for malignancy. As a result of this data, it was determined that 30.2% of the treated patients were not screened appropriately. When the distribution of the patients who had appropriate screening was examined according to the years, it was determined that 77.6% of the patients belonged to the last three years. As a result of the screening, antiviral prophylaxis was applied to 13 (76.5%) of the patients who were risk-classified and evaluated as high-risk, while it was not applied to four (23.5%). It was determined that prophylaxis was applied to 59 (67.8%) of the moderate-risk patients, while 28 (32.3%) were not applied. It was determined that antiviral prophylaxis was applied to 151 (46.4%) of the patients evaluated as low risk, and 172 (53.6%) were not applied.

Results: When the data in our study are evaluated, it is seen that the frequency of HBV, HCV and HIV serological parameters in patients with solid organ tumors and the appropriate screening rates for HBV in patients who are planned for immunosuppressive treatment are not sufficient. Incorrect antiviral prophylaxis practices were found in patients who were screened appropriately. We think that it is very important to increase awareness on this issue in order to protect patients from HBV and HCV reactivation. For this reason, approaches such as organizing regular training meetings in the current guidelines of the associations interested in the subject, where screening and antiviral prophylaxis application recommendations are explained, and integrating a warning message to the hospital automation system for HBV and HCV screening before immunosuppressive treatment, increase the rates of appropriate screening and antiviral prophylaxis application. We think it will.

Keywords: Solid organ tumors, Hepatitis B, Hepatitis C, Screenig, Reactivation

1. GİRİŞ VE AMAC

Hepatit B virüsü (HBV), insanlarda kalıcı enfeksiyon oluşturabilen, Hepadnovirüs ailesinin Ortohepadnovirüs cinsinde yer alan zarflı, çift sarmallı DNA içeren hepatotropik bir virüstür¹. HBV enfeksiyonu, dünyada en yaygın görülen kronik viral enfeksiyondur. Yaklaşık olarak iki milyar insan, hayatlarının bir döneminde enfekte olmuş ve 350 milyondan fazla insan, bu virüsün kronik taşıyıcıları olmuştur. Dünya nüfusunun kabaca %30'unda, geçirilmiş HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtları mevcuttur². Türkiye'de yapılan çalışmalarda Hepatit B yüzey antijen (HbsAg) pozitifliği %4 saptanmıştır. Bu veriye ek olarak, popülasyonun %30.6'sında Hepatit B çekirdek antikoru (Anti-HBc) pozitifliği ve %32'sinde Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) pozitifliği saptanmıştır. Bu konuda, solid organ tümörü olan hastalarla ilgili yapılan çalışmaların sayısı yetersiz olsa da genel popülasyon ile benzer özellik gösterdiği tahmin edilmektedir³.

Kronik HBV; kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom ve hatta akut karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Hepatosellüler karsinom (HSK) olgularının %60-80'i Hepatit B virüsü ile ilişkilidir⁴.

Hepatit C virüsü (HCV), kan yolu (transfüzyon, cinsel ilişki, damar içi ilaç bağımlılığı vb.) ile bulaşan zarflı bir RNA virüsüdür. Yalnızca insanlarda enfeksiyona neden olur ve bağışıklık sisteminden kaçarak, vakaların %70'inde kronik enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. HCV, özellikle, karaciğer hücrelerini hedef alır ve tedavi edilmez ise hastaların %20'sinde karaciğer sirozu gelişir. Hastaların %2'sinde ise HSK gelişmektedir. Dünyada, yaklaşık olarak 70 milyon insan (dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü) kronik HCV enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl 1,7 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir⁵. Yapılan çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), HCV ile karşılaşmış ve Anti-HCV antikoru pozitif olan hasta prevalansı %1,3 ölçülmüştür⁶.

HCV enfeksiyonuna yönelik antiviral tedavi uygulanması, kronikleşmeyi önlemek açısından oldukça önemlidir. Son yıllarda bulunan yeni tedaviler ile kür şansının %100'e yakın seviyede olduğu tespit edilmiştir. Sahip olunan bu güç sayesinde, kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların, serolojik tarama yapılarak erkenden tanınması ve tedavi edilmesi ile HSK, karaciğer sirozu gibi hastalıkların prevalansı azaltılabilir⁷. Solid organ tümörü olan hastaların bir kısmında, kemoterapi uygulanabilmesi için sık damar içi girişim yapılmaktadır. Aynı zamanda, bu hasta grubunda, kemoterapi tedavisi veya hastalık ile ilişkili olarak kan

ürünü transfüzyonu ihtiyacı olabilmektedir. Bu durumlar nedeniyle, onkolojik hastalar, HCV açısından riskli gruba dahil edilebilir. Bu hasta grubunun, HCV serolojisi açısından taranması, ileride oluşabilecek kronik enfeksiyonların önlenmesi ve gerekirse tedavi edilmesi açısından önemli olabilir. Buna rağmen, HSK haricindeki olgularda, normal popülasyon için uygulanan tarama protokolü dışında ek bir tarama henüz önerilmemektedir⁸.

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), RNA yapısında, zarflı, vücut salgıları, cinsel yol ve kan teması ile bulaşabilen, fırsatçı enfeksiyonlara, hematolojik ve onkolojik kanserlere yol açabilen bir virüstür⁹. İlk olarak 1981 yılında, homoseksüel erkeler arasında yaygın görülmeye başlanan kaposi sarkomu ve pneumocystis jiroveci pnömonisi olguları nedeniyle yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Etki alanı, başlangıçta sınırlı olsa da giderek büyümüş ve pandemi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. 2021 yılının sonunda, 38,5 milyon yetişkin insanın HIV ile enfekte olduğu ve tüm dünyada genel prevalansının %0,7 olduğu saptanmıştır¹⁰.

HIV enfeksiyonu için risk faktörü olmayan, 13-75 yaş arasındaki hasta gruplarında, erken tanı ve tedavi şansı açısından en az bir kez HIV taraması önerilmektedir¹¹. HIV ilişkili tümörler dışındaki solid organ malignitesi olan hastalar için ise enfeksiyon hastalıkları ve onkoloji dernekleri kılavuzlarında, rutin tarama yapılması gerektiğine dair kesin bir görüş bulunmamaktadır¹².

Yapılan bazı çalışmalarda, kanser hastalarında, HbsAg prevalansının normal popülasyon ile benzer olduğu saptanmıştır¹³. HBV enfeksiyonu ile karşılaşma kanıtı taşıyan (HbsAg veya Anti-HBc IgG pozitifliği) hastalara, gerekli durumlarda, kemoterapi ve radyoterapi gibi immünsupresif tedaviler verilmektedir. Kanser tedavisine yönelik uygulanan bu immünsupresyon, HBV reaktivasyonu (HBVr) için risk teşkil etmektedir. HBVr, bazı durumlarda asemptomatik seyredilebilmekle birlikte, akut hepatit, fulminan hepatit ve hatta ölüm riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlara ek olarak, yine oldukça kötü bir sonuç olan, kanser tedavisine ara verilmesine ve hatta tedavinin sonlandırılmasına neden olabilir¹⁴.

HBVr, kronik HBV enfeksiyonu olan veya önceden HBV ile karşılaşmış hastalarda, viral replikasyonda ani artış anlamına gelmektedir. HBV reaktivasyonu, spontan olarak gelişebilse de daha sıklıkla kanser, romatolojik hastalıklar ve organ transplantasyonları sırasında veya sonrasında uygulanan immünsupresif tedaviler tarafından tetiklenmektedir.

Reaktivasyonu tanımlarken kullanılan temel parametreler, HBV DNA ve ALT'dir. Ek bir neden olmadıkça, ALT değerinde, normal değerin üç katı üzerinde bir artış olması, HBV DNA'nın negatifken ölçülebilir düzeye gelmesi veya HBV DNA'da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla artış olması, genel anlamda reaktivasyon olarak kabul edilmektedir¹⁵.

HBVr riski, temel olarak iki ana unsura bağlıdır. Bunlar; sitotoksik tedavinin türü ve serolojik durum şeklinde sınıflandırılabilir. Serolojik durum, HBV reaktivasyon riskinin belirlenmesinde ve önlenmesinde en önemli belirteçtir¹⁶. HbsAg pozitifliği, en ciddi risk faktörü olarak değerlendirilmekle birlikte Anti-HBc IgG pozitifliğinde de risk artmaktadır. Bu durumlara ek olarak, erkek cinsiyet, tedavi öncesinde yüksek HBV DNA ve ALT düzeyleri, immünsupresif ajanın türü risk açısından önem arz etmektedir¹⁷.

Serolojik testlerden faydalanarak, olası reaktivasyonu ön görmek ve risk tahmini yapmak adına, immünsupresif tedavi başlamadan önce, HbsAg, Anti-HBc IgG ve Anti-HBs düzeyleri çalışılabilir¹⁸. Bununla birlikte, bu konuda uluslararası alanda henüz net bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı dernekler tarafından her üç ölçütün de taranması gerektiği önerilmekirken bazıları da yalnızca HbsAg ve Anti-HBc IgG taranmasını önermektedir. Bu konudaki görüş farklılığının aksine, ilgili derneklerin tamamı (EASL, AASLD, APASL, CDC, ASCO), immünsupresif tedavi başlanacak her hastanın HBV enfeksiyonu için taranması gerektiğini belirtmektedir^{19,20,21,22}.

Sistemik kemoterapi planlanan ve HbsAg pozitifliği olan hastalarda, HBV reaktivasyonu riski nedeniyle, mevcut kılavuzlar tarafından, risk sınıflamasına göre antiviral profilaksi önerilmektedir. HbsAg pozitif hastalarda, HBVr riski yaklaşık %4-68 (ortalama %25) olup, kemoterapi rejimine ve hepatit serolojisinin durumuna göre bu oran değişebilmektedir²³. Yapılan çalışmalarda, antiviral profilaksi verilen hastalarda, HBVr daha düşük saptanmıştır (%0.9-%31.4 [ortalama %4.1])²³. HbsAg negatif olan fakat Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda, reaktivasyon riski ve yönetimi konusunda görüş farklılıkları olsa da bu konuda yapılan bazı çalışmalarda HBVr riskinin azımsanmayacak düzeyde olduğu belirtilmiş ve risk grubuna göre antiviral profilaksi verilmesi gerektiğini belirten görüşler sunulmuştur. Sitotoksik kemoterapi uygulanan ve HbsAg negatif Anti-HBc IgG pozitif olan hastaları içeren retrospektif bir çalışmada, antiviral profilaksi uygulanmayan 602 hastanın %3'ünde HBV reaktivasyonu gelişirken, antiviral profilaksi verilen 43 hastanın tamamının HBV reaktivasyonundan korunduğu saptanmıştır³.

Onkoloji hastalarının takip edildiği ve immünsupresif tedavi uygulandığı tüm merkezlerde, kılavuzların önerilerine uygun olacak şekilde, tedavi öncesinde HBV, HCV enfeksiyonlarına yönelik taraması yapılması gerekmektedir. Bu tarama sayesinde, olası bir enfeksiyon varlığı ve tedavi sırasında veya sonrasında oluşabilecek reaktivasyon riski tespit edilebilmektedir. Literatür taraması yapıldığında, bahsedilen hasta grubunda, çeşitli merkezlerdeki seroloji tarama sıklığının ve prevalanslarının farklı olduğu görölmüşür. Bu çalışma ile merkezimizde takip edilen hastalarda, HBV, HCV, HIV serolojisi tarama sıklığı ile bu virüslerin prevalanslarını belirlemek ve olası bir HBV reaktivasyonunun önlenbilmesine yönelik farkındalığı arttırmak amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ ÖZELLİKLERİ

Hepatit B virüsü, retrovirüslere benzer özelliklere sahip, küçük bir DNA virüsüdür. HBV, A-H arasında isimlendirilecek şekilde sekiz farklı genotipe ayrılmıştır. Her genotipin farklı bir coğrafi dağılımı vardır. Enfekte serum, elektron mikroskopunda incelendiğinde, virüsün üç tip partikülü görülebilmektedir. Viral partiküllerden ikisi, 20 nm (nanometre) çapında küçük küresel yapılar ve 22 nm genişliğinde filamentlerden oluşmaktadır²⁴. Bu partiküllere ek olarak, enfeksiyöz özelliğe sahip olan ve bulaşta önemli rol oynayan, nükleik asit içeren Dane partikülleri de görülebilir. Dane partikülü, yaklaşık 44 nm çapında, ortasında çekirdek, etrafında zarf olan ve küresel şekilli virion yapısında bir partiküldür. Zarflı bir virüs olmasına rağmen birçok dezenfektana dirençlidir. Bu özelliği, kişiden kişiye bulaşta önem arz etmektedir²⁵.

2.2 HBV GENOTİP VE SEROTİPLERİ

HBV, genom dizisine göre birçok genotipe ayrılır. Bugüne kadar iyi bilinen sekiz farklı genotip bulunmuş ve A'dan H'ye olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Yakın zamanda, henüz çok iyi tanınmasa da I ve J olarak adlandırılan iki yeni genotip tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma, genomlardaki nükleotid farklılığına göre yapılmaktadır. Her genotip arasında %8'den daha fazla nükleotid farklılığı mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, genotiplerin farklı coğrafi dağılım ve prognoz, antiviral tedaviye yanıt, antiviral tedavi direnci ve hastalığın klinik bulguları açısından değişik özellikler gösterdiği saptanmıştır²⁶.

Genotip A, sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Afrika'da yaygındır. B, C genotipleri, Asya'da daha sık görülmekteyken genotip C Güneydoğu Asya'da yaygındır. Genotip D, Afrika, Avrupa, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan'da baskın olan türdür. Genotip G, Fransa, Almanya ve ABD'de rapor edilmiştir. Genotip H, Orta ve Güney Amerika'da yaygın görülmektedir. En yeni HBV genotipi olan genotip J ise ilk olarak, Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda tanımlanmıştır²⁶.

HBV genotipinin, konak faktörlerinin, spesifik viral mutasyonların, viral yükün ve HbsAg seviyelerinin belirlenmesi, prognoz tahmini açısından önem taşımaktadır. HBV genotipi, kronikleşme riskinde de önemli bir belirteçtir. Yapılan değerlendirmelerde, HBV enfeksiyonunun kronikleşme ihtimalinin en yüksek olduğu tip, genotip D olarak

gözükmektedir²⁷. Genotip D, ülkemizde de en yaygın görülen HBV genotipi olma özelliğine sahiptir²⁸. Kronik HBV enfeksiyonu, tüm dünyada en çok Asya ülkelerinde görüldüğünden, en sık rastlanan genotipler, B ve C olarak değerlendirilmektedir²⁹

2.3 HBV EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV enfeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılında yaptığı açıklama ile dünyada 296 milyon HBV taşıyıcısı, yılda 1,5 milyon yeni HBV enfeksiyonu ve 820 bin ölüm olduğunu bildirmiştir³⁰. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, etkin aşılama çalışmaları yapılması, enfeksiyonun insidansının azalmasını sağlasa da HBV hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır³¹.

Dünya çapında, yaklaşık iki milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu ve 296 milyon kişinin ise taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Coğrafi konumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, dünya genelinde HbsAg pozitifliğinin %3,5 olduğu tahmin edilmektedir. HBV, 116 milyon enfeksiyon ile Batı Pasifik bölgesinde en yüksek prevalansa sahiptir. Bu bölgeyi, 81 milyon ile Afrika ve ardından her biri yaklaşık 60 milyon ile Doğu Akdeniz bölgesi ve Güneydoğu Asya bölgesi takip etmektedir. Bu değer, Avrupa ve Amerika bölgesinde sırasıyla 14 ve beş milyon olarak saptanmıştır³². Beş yaşından küçük çocuklar arasında kronik HBV prevalansı %1'den azdır. Bu veri, HBV'ye karşı olan aşılama programının başarısını yansıtırsa da daha iyi sonuçlara ulaşılması için doğumdan hemen sonra uygulanacak doza olan erişimin artırılması, eradikasyon mücadelesinde oldukça önem taşımaktadır³³

Dünyanın değişik bölgelerinde, kronik HBV enfeksiyonu prevalansındaki farklılığın nedeni, büyük ölçüde, virüs ile karşılaşma yaşı ile ilişkilidir. Yaş grupları incelendiğinde, akut enfeksiyondan kronik enfeksiyona ilerleme oranı perinatal enfeksiyon için yaklaşık %90 iken, bir ile beş yaş arası grupta %20-50 ve yetişkinlerde %5'in altında saptanmıştır³⁴. Bu bilgi sayesinde, düşük HBV prevalansının olduğu ülkelerdeki kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunun, yüksek endemi bölgelerinde doğmuş veya o bölgelerden göç etmiş ailelerin çocukları olabileceği sonucu çıkarılabilir³⁵. Prevalans oranlarına göre, dünya üç farklı endemi bölgesine ayrılmıştır. Bu bölgeler; düşük endemik (<%2), orta endemik (%2-8) ve yüksek endemik (>%8) bölgeler olarak sıralanabilir. (Tablo 1)³⁶. Tablo 1'de coğrafi dağılım özetlenmiştir.

TABLO 1. Hepatit B virüsünün coğrafi prevalansı

Prevalans	Coğrafi bölge	Karşılaşma yaşı	Olası bulaş yolu
Düşük (<%2)	Kuzey Amerika, Batı Avrupa	Erken yetişkinlik dönemi	Cinsel temas, perkütan girişim
Orta (%2-%8)	Akdeniz, Doğu Avrupa	Çocukluk dönemi	Horizontal
Yüksek (>%8)	Doğu Asya, Afrika	Doğumda, yenidoğan ve okul öncesi dönemde	Vertikal, horizontal

2.3.1. Türkiye’de HBV Prevalansı

DSÖ verilerine göre, Türkiye, orta endemik bölge olarak tanımlanmaktadır. HbsAg prevalansının önceki yıllarda %4-5 aralığında olduğu bilinmekle birlikte, artan aşılama programları sayesinde, son yıllarda %3-%4 civarına kadar düştüğü düşünülmektedir. Özellikle, 1998 yılında, tüm çocuklarda ve risk grubundaki bireylerde uygulanmaya başlanan aşılama programı, düşüşte önemli bir rol oynamıştır. 1998 yılından önce, sıfır ile 15 yaş arasındaki çocuklarda HBV prevalansı %5,9 iken, bu tarihten sonra başlatılan aşılama politikası ile aynı yaş grubundaki oran %2,84’e gerilemiştir³⁷.

Yapılan çalışmalarda, Türkiye’de en sık genotip D’nin görüldüğü saptanmıştır. 2012 yılında, Türkiye Viral Hepatit Derneği’nin, 73.175 kişi ile yaptığı HBV prevalansı çalışmasında, HbsAg pozitifliği %2,3 saptanmıştır. Türkiye’deki tahmini HBV taşıyıcısının 3,3 milyon ve HBV prevalansının %4,57 olduğu tespit edilmiştir³⁸.

HBV prevalansı ile ilgili, İzmir iline spesifik çok sayıda çalışma mevcut olmasa da yol gösterebilecek birkaç çalışma mevcuttur. 2008 yılında, sağlıklı kan bağışçıları örnekleri ile üç yıl süresince yapılan bir çalışmada, toplam 44.982 donör değerlendirilmiş ve 620 kişide (%1,38) HbsAg pozitifliği saptanmıştır³⁹. Yine İzmir ilinde, 2020 yılında yayımlanan bir diğer çalışmada ise 2007-2016 yılları arasında, tek merkezde takip edilen ve hematolojik malignitesi olan hastalarda, HBV prevalansının tespit edilmesi amaçlanmış ve toplam 499 hastanın serolojik profili incelenmiştir. Bu hastaların %3,4’ünde HbsAg pozitifliği, %33,3’ünde Anti-HBs pozitifliği ve %23,8’inde Anti-HBc pozitifliği saptanmıştır. Bu

sonuçlar, ülkedeki genel prevalans ile uyumlu değerlendirilmiş ve yapılan çalışma sonucunda, orta endemik olarak değerlendirilebilecek bölgede yaşayan malignite hastalarında profilaktik tedavinin ve aşılamanın önemi vurgulanmıřtır⁴⁰

2.3.2. Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HBV Prevalansı

HBV reaktivasyonu, immünsupresif tedavinin önemli bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Reaktivasyon sonucunda, kemoterapiye ara verme, akut hepatit, fulminan hepatit ve hatta ölüm görülebilmektedir. HBVr açısından yüksek risk teşkil eden immünsupresif ajanlar (rituksimab, ofatumumab) daha çok hematolojik malignitelere kullanılmaktadır. Bu nedenle, yakın zamanda, kılavuzlar tarafından tüm hematolojik malignitesi olan hastaların kemoterapi öncesinde HBV serolojisi açısından taranması önerilmiştir. Bu durumun aksine, solid organ tümörlerinde HBV serolojisine dair epidemiyolojik veriler sınırlı olduğundan tarama ve antiviral tedavi protokolü konusunda kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu farklılıklar ve önerilerin net olmaması nedeniyle HBV enfeksiyonu için bu hasta grubunun yalnızca %20'den azı kemoterapiye başlamadan önce taranmaktadır⁴¹. Solid organ malignitesi olan hastalarda HBV epidemiyolojisine dair yeterli çalışma mevcut olmamakla birlikte birkaç çalışmadan söz edilebilir.

in'de, 2013 yılında, solid organ tümörü olan 6646 hasta üzerinde yapılan çalışmada, kemoterapi öncesinde HBV tarama sıklığı %17,1 ve HBV prevalansı %13,4 saptanmıřtır⁴². Güney Tayland'da 2019 yılında 810 hasta değerlendirilmiş ve kemoterapi öncesinde bu hastaların %27,7'sinin HBV serolojisi açısından tarandığı, taranan grup içerisinde HBV prevalansının %7,1 ile genel popülasyonla uyumlu olduğu saptanmıřtır⁴³. Yine Asya bölgesinden yapılan HBVr alışmalarında, HbsAg pozitif olan veya HbsAg negatif fakat Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda, kemoterapi öncesinde antiviral tedavi başlanmasının reaktivasyon oranlarını belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen verilerin çoğu HBV enfeksiyonun orta veya yüksek endemik olduğu bölgelerden yapılan çalışmalar ile elde edilmiştir. Bu verilerin genellenebilmesi için diğer bölgelerden de benzer epidemiyolojik çalışmalar yapılması oldukça önem arz etmektedir⁴¹.

2.4. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN BULAş YOLLARI

HBV, enfekte bireylerden, bağışıklığı olmayan (Anti-HBs negatif bireyler) kişilere kan, vücut sıvıları ve cinsel temas yolları ile bulaşabilmektedir. HBV bulaş şeklinin

baskınlığı, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Yaş grupları arasında da farklılıklar mevcuttur⁴⁴. Anneden çocuğa olan vertikal bulaş, yüksek endemik bölgelerde başlıca bulaş şeklidir. Erken çocukluk döneminde olan horizontal geçiş, orta endemik bölgelerde daha yaygın bir bulaş şekliyken yetişkinlerde, korunmasız cinsel ilişki ve damar içi ilaç bağımlılığı, daha sıklıkla görülen bulaş şeklidir⁴⁵

1-Vertikal geçiş: HbsAg pozitif olan anneden, yenidoğana bulaş şeklidir. HBV, gebelik sırasında, doğum esnasında veya doğumdan sonra bulaşabilir. HBV taşıyıcısı veya kronik HBV enfeksiyonu olan bir anneden doğan ve HBV aşısı ile immünglobulin uygulanmayan yenidoğanda, HBV bulaş oranı %90'a kadar çıkmaktadır. Annede yüksek bir HBV yükü varsa, bulaş riski en yüksek seviyesine ulaşır. Doğumdan önce antiviral tedavi bulaş riskini azaltabilir. Vertikal geçiş, erken yaşta HBV ile karşılaşma nedeniyle, kronikleşme ihtimalinin en yüksek olduğu bulaş şeklidir. Yenidoğanın, doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde aktif ve pasif bağışıklanması, HBV bulaş riskini %95'ten daha fazla oranda azaltmaktadır⁴⁶.

2-Perkütan bulaş: Bulaşma, HBV ile enfekte olan kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucunda gerçekleşir. Düşük endemik bölgelerde, yetişkinler arasındaki bulaşta en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Damar içi uyuşturucu bağımlıları, çoklu kez kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, piercing ve dövme yaptıran kişiler, özellikle cerrahlar ve diş hekimleri olmak üzere kan ile temasın yoğun olduğu meslek gruplarında çalışanlar, risk altındaki bireyleri oluşturmaktadır⁴⁷. ABD'de yapılan çalışmalarda, damar içi uyuşturucu kullanımının, HBV bulaşı açısından, son yıllarda, en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁴⁸.

3-Cinsel temas: Cinsel yol ile olan bulaşma, HBV bulaşının önemli bir kaynağı olmaya devam etmektedir. Özellikle, erkeklerle cinsel ilişkiye giren aşılammış erkekler, birden fazla partneri olan ve seks işçileri ile cinsel teması olan bireyler risk altındadır⁴⁹.

4-Horizontal geçiş: Endemik bölgelerde, özellikle sosyoekonomik ve hijyenik koşulların kötü olduğu kalabalık toplumlarda, cinsellik içermeyen temas nedeniyle az miktarda enfekte kan ve vücut salgıları nedeniyle bulaş gerçekleşebilmektedir. Özellikle, ülkemizde, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, yaygın görülen bir bulaş türüdür. Bu yol ile, baba ile çocuk veya kardeşler arasında da bulaş meydana gelebilir⁵⁰.

5-Nakil alıcıları: HBV enfeksiyonu, HbsAg'nin pozitif olduğu donörlerden, bağışıklığı olmayan ve HbsAg negatif olan alıcılara bulaşabilir ve ciddi klinik sonuçlar doğurabilir. Solid organ nakillerinde, özellikle karaciğer transplantasyonlarında, risk artmaktadır⁵¹. Bununla birlikte, böbrek gibi ekstrahepatik organlar ve hatta kornea nakillerinde dahi bulaş görüldüğü bildirilmiştir⁵².

2.5. HBV ENFEKSİYONU

2.5.1. HBV yaşam döngüsü ve patogenezi

HBV, Hepadnavirüs grubuna ait bir DNA virüsüdür. Virüs, 3200 bp'lik dairesel bir DNA genomu içerir. Hücrel bir reseptör olan sodyum taurokolat kotransporting polipeptit (NTCP)'e bağlanarak hücre içine geçer ve sitoplazma içerisinde kalmadan hepatosit çekirdeğine girer. Hepatosit çekirdeği içerisinde, replikasyon ile HBV DNA sentezi tamamlanır ve viral genom ccc DNA'ya dönüştürülür. Bir RNA pregenomu, kapsid içerisinde ters transkripsiyon yolu ile DNA'yı kopyalar ve virüs çoğalmaya başlar³⁶. Ccc DNA'nın uzun bir yarı ömre sahip olduğu ve antiviral tedavi ile inhibe edilmediği bilinmektedir. Bu durum, kronik hepatit B tedavisindeki başlıca zorluklardan birisidir⁵³.

HBV ilişkili karaciğer hasarının patogenezi, büyük ölçüde, immün sistem aracılı mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. HBV'nin, doğrudan sitotoksik hasara neden olduğu durumlar da mevcuttur.

1-İmmün sistem aracılı karaciğer hasarı: T hücre yanıtı, hem bağışıklığın kontrolünde hem de karaciğer hasarında rol alan, iki ucu keskin bir kılıçtır. HBV ile ilişkili karaciğer hasarının, enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücreleri ile yıkımı sonucu olduğu düşünülmektedir⁵⁴. Bu olayda, interferonlar (IFN) ve T lenfosit cevabı önem taşımaktadır. Hastalığın seyrini temelde sitotoksik T lenfosit cevabı belirler. Bu cevap iyi ve yeterli olursa hastalık iyileşir. Yetersiz olursa, taşıyıcılık veya kronik hepatit gelişebilir. Cevap, şiddetli ve kontrolsüz olursa, fulminan hepatit gibi bir tabloya yol açabilmektedir⁵⁵.

2-Doğrudan virüs ilişkili sitotoksik hasar: HBV, genellikle, sitopatik bir virüs değildir. Örneğin, kronik HBV'li hastalarda, viral yük ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon yoktur. Nadir de olsa, bazı durumlarda, virüse bağlı sitotoksik hasar görülebilir. Karaciğer nakli sonrası görülen ve nadir bir durum olan fibrozan kolestatik hepatitte, viral yük çok yüksek olduğundan, doğrudan sitopatik karaciğer hasarı meydana gelebilir⁵⁶.

2.5.2. Kronik HBV enfeksiyonunun patofizyolojisi

HBV ile karşılaşan bireylerde, normal bir immün cevap oluştuğunda, virüs vücuttan temizlenebilir fakat yukarıda da bahsedildiği gibi bu cevabın yetersiz olması durumunda kronik HBV enfeksiyonu gelişebilmektedir. Hepatositlerden ve lenfositlerden üretilen IFN yapımında yetersizlik olması ve bunun sonucu olarak MHC Class 1 ve 2 tarafından immün sisteme yeterli antijen sunulamaması, HBV spesifik sitotoksik T hücrelerinin periferik kandaki miktarının az olması, var olan T hücrelerinin yeterince aktif olmaması, kronik HBV hastalarındaki önemli bozukluklardır⁵⁷.

Hastalığın seyrini ve kronikleşmeyi belirleyen en önemli faktörlerden birisi de karşılaşma yaşıdır. Yenidoğan döneminde, HBV ile karşılaşıldığında kronik HBV gelişme oranı %90 civarındayken erişkin dönemde %5 civarına kadar düşmektedir⁵⁸.

Kronik HBV olan hastaların tanısında, önemli yöntemlerden birisi karaciğer biyopsisidir. Yapılan biyopsi sonucunda hepatositlerde bazı temel patolojik özellikler görülür⁵⁹.

1-İnterface hepatit: Parankime ait bağ doku sınırında, hepatositlerin ilerleyici hasarı ve hepatositlerde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Bunun sonucunda, hepatositlerde yıkım meydana gelir.

2-Köprüleşme nekrozu: Hepatositlerde, santral vene yakın alanda inflamasyon nedeniyle nekroz alanları gelişir. Bu duruma verilen isimdir.

3-Portal inflamasyon: CD4+ ve CD8+ hücrelerinden oluşan ve az da olsa plazma hücrelerinin de eşlik ettiği, mononükleer hücre infiltrasyonu nedeniyle meydana gelen duruma verilen isimdir.

4-Fibrozis: İnflamasyon sonucunda, karaciğerde skar dokusu oluşmasına verilen isimdir. HBV tanısında, invaziv ve non-invaziv testlerle, karaciğerdeki fibrozis derecesi belirlenerek üretilen bazı skorlamalar mevcuttur. Knodell skorlama sistemi, metavir skorlama sistemi ve ishak skorlama sistemi örnek olarak verilebilir. Bunlar arasında en sık kullanılan ishak skorlama sistemidir⁶⁰.

2.5.3. Akut HBV Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonunda, klinik belirtiler hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklik göstermektedir. Akut hastalık sırasında klinik, anikterik veya subikterik hepatitten, ikterik hepatite ve bazen fulminan hepatite kadar değişiklik gösterebilir⁶¹.

HBV'nin kuluçka dönemi, bir ile dört ay arasındadır. Bu süre, bulaş yoluna ve konağa ait faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Hastalığın prodromal döneminde, bulantı, kusma, iştahsızlık, grip benzeri semptomlar ve halsizlik, yorgunluk gibi diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilecek yakınmalar olabilir. İlerleyen dönemlerde ise bu semptomlara ek olarak sarılık tabloya eklenebilir. İkterik dönemde, diğer semptomlar kısmen hafifleyebilir. Bu dönemde, cilt renginde sararmayla birlikte idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma meydana gelebilir. Sarılık ve diğer semptomlar genellikle bir ile üç ay arasında kaybolur ancak yorgunluk uzun süre devam edebilmektedir⁶².

Hastalığın esas göstergesi, transaminaz enzimlerindeki yükseliştir. Enzimlerin yükselişi, semptomlar başlamadan önce başlar ve semptomlar görüldükten yedi ile on gün sonra pik yapar. Alanin aminotransferaz daha baskın olmakla birlikte, düzeyleri, 1000 U/ml'nin üzerine kadar yükselebilmektedir. Enzimlere ek olarak, serum bilirubin değerleri de artabilir. Protrombin zamanının uzaması sık görülen bir durum değildir ve uzaması durumunda, fulminan hepatit açısından yakın izlem yapılması gerekmektedir⁶³.

HbsAg, akut enfeksiyonda, inkübasyon periyodu sonrasında saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. Bu durumdan kısa bir süre sonra da Anti-HBc antikoru oluşmaya başlar. Erken dönemde bu antikor IgM izotopundadır ve daha sonraki süreçlerde IgG izotopu baskın hale gelmektedir. İlk dönemlerde, HBV-DNA düzeyleri oldukça yüksek seviyededir ve 200 milyon IU/ml'nin üzerine çıkar. HbeAg de akut dönemde oluşur ve bu durum bulaştırıcılık açısından oldukça önem taşır⁶⁴. Sitotoksik T lenfosit yanıtının ardından, viral yük ve HBV-DNA düzeyleri hem kanda hem de karaciğerde düşüşe geçer. HbsAg ve HbeAg dolaşımdan kaybolur. Bağışıklığı gösteren Anti-HBs antikorları oluşmaya ve ölçülebilir düzeye gelmeye başlar⁶⁵.

Akut enfeksiyondan sonra hastalığın izleyeceği seyir, hastanın yaşına, immün sistemin yanıtına ve konağın diğer faktörlerine bağlıdır. Örneğin, altta yatan karaciğer hastalığı olan veya diğer hepatit virüsleri ile enfekte olan hastalarda klinik daha şiddetli olabilir⁶⁶. HBV

enfeksiyonlarının çoğunluğu, antiviral tedavi gerektirmeden, kendiliğinden iyileşir. Hastaların yaklaşık %70'i subklinik hepatit olarak süreci atlatır. Akut HBV enfeksiyonunda, fulminan karaciğer yetmezliği sık görülmemektedir. Hastaların yalnızca %0,1-%0,5'inde fulminan hepatit görülür. İmmün sistemin aşırı aktive olması ile enfekte hepatositlerin yoğun bir şekilde yıkımı sonucunda geliştiği düşünülmektedir⁶⁷.

Fulminan hepatit; protrombin zamanında uzama ve hepatik ensefalopati tablosu ile karakterizedir. Protrombin zamanındaki uzamaya bağlı olarak peteşiler ve hayatı tehdit edici kanamalar görülebilir. Mortalite oranı yüksektir ve hastalar mutlaka karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkezin yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir⁶⁸.

Akut HBV enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Çoğu durumda, tedavinin esası destek tedavidir. Akut HBV enfeksiyonundan karaciğer yetmezliğine progresyon ihtimali %1'den azdır. Yine de daha uzun süreli ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda tedavi verilebilir. Örneğin koagülopatisi olan ve dört haftadan uzun süre aşikar sarılığı devam eden hastalara antiviral tedavi uygulanabilir.⁶⁹.

2.5.4. Kronik HBV Enfeksiyonu

HBV ile enfekte olan karaciğerin, kronik inflamatuvar hastalığıdır. HbsAg'nin altı aydan daha uzun süre pozitif olması, HbeAg pozitif hastalarda HBV-DNA'nın 20.000 IU/ml'nin üstünde, HbeAg negatif hastalarda 2000 IU/ml'nin üstünde olması, aminotransferazların aralıklı olarak yüksek seyretmesi, karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi inflamasyon bulgularının olması kronik hepatit B enfeksiyonu olarak tanımlanabilir⁶⁹.

Kronik HBV enfeksiyonlarında, HbsAg varlığı, HBV-DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğerdeki nekroinflamasyon düzeyine göre evreleme yapılmaktadır. İmmüntoleran evre, immün klirens evresi, inaktif HBV taşıyıcılığı evresi, reaktivasyon evresi ve iyileşme evresi şeklinde beş evre tanımlanabilir. Bu evreler her hastada benzer sırayı izlemek zorunda değildir²²

1-HbeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: Virüs ile doğumda veya erken çocukluk döneminde karşılaşan kişilerde daha çok görülür. HBV-DNA seviyesi çok yüksek, ALT düzeyi genelde normal ve HbeAg pozitif saptanır. Aktif karaciğer hastalığı yoktur. HBV replikasyonu yüksek olmasına rağmen, karaciğer hasarının olmayışı, immüntolerans ile açıklanmaktadır. Bu evredeki hastalar genelde asemptomatiktir ve süreç iyi seyirli olduğundan herhangi bir tedavi gerekmemektedir⁷⁰.

2-HbeAg pozitif kronik hepatit B: HbeAg pozitifdir ve ALT ile HBV-DNA düzeyleri yüksek seyrederek. HBV antijenlerine karşı oluşan immün yanıt nedeniyle hepatositlerde hasar oluşmaya başlar. Karaciğerde inflamasyon ve buna bağlı olarak fibrozis gelişmeye başlar. Hastaların çoğunda, HbeAg serokonversiyonu olur ve bu dönemden sonra HbeAg negatif döneme girilir. Bu dönemde, spontan bir şekilde, yıllık %10 ile %20 arasında HbeAg serokonversiyonu olur. İmmün aktivasyona bağlı olarak, tekrarlayan hepatit atakları nedeniyle karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski artar⁷¹.

3-HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu: Bu evre, önceki kılavuzlarda inaktif taşıyıcılık evresi olarak da tanımlanmıştır. HbeAg negatifliği, Anti-HBe pozitifliği, çok düşük hızda viral replikasyon ve ALT'nin normal olması ile karakterizedir. Karaciğerde inflamasyon minimal ve fibrozis oldukça azdır. İnaktif taşıyıcılık olarak tanımlanabilmesi için bir yıl içerisinde üç kez HBV-DNA ve ALT ölçümü yapılmalıdır. HBV-DNA<20.000 IU/ml ve ALT persistan normal olması durumunda bu evreden söz edilebilir⁷². Bu hastalarda, kronik hepatit B'ye veya hepatosellüler karsinoma gidiş ihtimali düşük olmakla birlikte ileri yaş, aile öyküsü ve alkol kullanımı HSK açısından risk faktörleridir. ALT düzeyinin persistan normal ve HBV-DNA<2000 IU/ml olması durumunda HSK gelişimi oldukça nadirdir. Bu hastalarda yılda %1 ile %3 oranında, spontan HbsAg kaybı olmaktadır⁷³.

4-HbeAg negatif kronik hepatit B: HbeAg pozitif olan evreye göre daha düşük HBV-DNA düzeyleri görülmesine rağmen, sürekli veya aralıklı olarak yüksek seyreden ALT seviyeleri ve HbeAg negatifliği ile karakterizedir. Karaciğerde inflamasyon ve fibrozis mevcuttur⁷⁴. Normal şartlarda, HbeAg'den Anti-HBe serokonversiyonu remisyon ile ilişkiliyken, bu serokonversiyona rağmen hastalık sürebilmektedir. Bu hastalarda, prekor bölgelerde olan mutasyon nedeniyle, HbeAg ekspresyonu olmamasına rağmen genom replikasyonu devam eder. Spontan hastalık remisyonu ihtimalinin düşük olduğu bir dönemdir⁷⁵.

5-HbsAg negatif evre: HbsAg kaybının olduğu dönemdir. HbsAg negatif, Anti-HBe IgG antikorları ise pozitif saptanır. HBV-DNA, serumda tespit edilemeyecek düzeydedir ve ALT genelde normal seyretmektedir. HBV-DNA, serumda tespit edilemese de karaciğerde saptanabilir. HbsAg serokonversiyonu olduktan 10 yıl sonra dahi HBV-DNA pozitif kalabilmektedir⁷⁶. Bu duruma occult (gizli) HBV enfeksiyonu da denilmektedir. HbsAg kaybı karaciğer sirozu ortaya çıkmadan önce olursa, siroz ve HSK gelişme riski oldukça

düşmektedir. HbsAg kaybı karaciğer sirozu geliştikten sonra olursa, HSK riski, varlığını korumaya devam eder. Bu nedenle, bu hasta grubunda, izleme devam edilmeli ve özellikle immünsupresif tedavi verilmesi planlandığında, reaktivasyon açısından dikkatli olunması gerekmektedir⁷⁷.

2.5.4.1. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları

HBV tedavisinde amaç; karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom gibi hastalıkları engellemek, yaşam kalitesini arttırmak ve anneden bebeğe olan bulaşı önleyerek toplumdaki sıklığını azaltmaktır. Tedavi kararında, ALT ve HBV-DNA düzeyi ile karaciğer hasarının şiddeti önem taşımaktadır. Tedavideki birincil hedef, HBV-DNA negatifliğini elde etmektir. İkincil hedefler ise ALT normalizasyonunun sağlanması, hepatosit histolojisinin düzelmesi, HbeAg serokonversiyonu ve fonksiyonel kür olarak nitelendirilen HbsAg kaybının olmasıdır. Günümüz tedavi seçeneklerinin hiçbirinde, ccc DNA kaybı sağlanamadığından kalıcı kürden bahsetmek mümkün değildir. Kronik HBV enfeksiyonu olan her hastaya tedavi verilmemektedir. Antiviral tedavi endikasyonu olan gruplar sınıflandırılarak tedavi kararı verilmektedir⁷⁸.

1-Akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar: HBV'ye bağlı hayatı tehdit edici karaciğer hastalığı olan bireylerde, antiviral tedavi, mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Bu hastalar, karaciğer nakil ihtiyacı açısından da yakından takip edilmelidir⁷⁹.

2-Kompanse karaciğer sirozu olan hastalar: ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi endikasyonu vardır.

3-Sirozu olmayıp tedavi endikasyonu olan hastalar: HBV-DNA düzeyi >2000 IU/ml ve ALT değerinin normalin iki kat üzerinde olduğu hastalarda, tedavi endikasyonu mevcuttur. Bununla birlikte, ALT sürekli normal olduğu halde, yapılan karaciğer biyopsisinde, ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HIA) >5 veya fibrozis derecesi >1 hastalara da tedavi önerilmektedir⁶⁹.

4-Hamile hastalar: Gebe hastalardaki antiviral tedavi endikasyonları diğer hastalarla genel olarak benzerdir. Fakat özellikle, viral yükü yüksek olan hastalarda, yenidoğana bulaşı engellemek adına, ALT düzeylerinden bağımsız olarak, ikinci trimesterin sonunda veya üçüncü trimesterde başlanacak şekilde, antiviral tedavi endikasyonu mevcuttur⁸⁰.

5-Hepatosellüler karsinom olan hastalar: HSK olan ve HBV enfeksiyonu olan tüm hastalara tedavi verilmelidir. HSK'ye yönelik küratif tedavi uygulanan hastalarda, nükleosid analoglarının kullanımında, nüksün daha az görüldüğü ve prognozun daha iyi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁸¹.

6-HCV ile koenfekte olan hastalar: HCV'ye yönelik uygulanan tedavi sırasında HBV reaktivasyonu görülebilmektedir. Bu nedenle, HBV tedavi endikasyonu olan tüm hastalara, HCV tedavisi sırasında nükleosid analogu (NA) ile tedavi verilmelidir. HbsAg pozitif olup tedavi kriterlerini karşılamayan hastalara ise HCV tedavisi süresince ve tedaviden 12 ay sonra da devam edecek şekilde NA ile profilaktik tedavi önerilir. Bu hastalar, HBV reaktivasyonu açısından yakın takip edilmelidir⁸².

7-HIV ile koenfekte olan hastalar: Bu hasta grubunda, HBV enfeksiyonunun ilerleme riski, siroz ve HSK gelişme riski daha yüksektir. HIV ve HBV koenfekte olan tüm hastalara, CD4 düzeyinden bağımsız olarak HIV tedavisi başlanmalı ve seçilecek rejimde mutlaka bir NA bulunmalıdır⁸³.

8-Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar: HBV ilişkili karaciğer hastalığı nedeniyle nakil listesinde olan tüm hastalarda, antiviral tedavi endikasyonu mevcuttur. HbsAg negatif olan alıcı, önceden HBV ile karşılaştığı bilinen bir donörden karaciğer alıyor ise nakil öncesinde mutlaka NA ile profilaktik tedavi verilmelidir⁸⁴.

2.5.4.2. Kronik HBV'de Tedavisiz İzlem

1-HbeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: Bu hasta grubu, 30 yaşın altındaysa, ailede HSK veya siroz öyküsü yok ise DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi verilmeden üç ile altı ay arayla izlenebilir. Otuz yaş üzerinde olan, ailede karaciğer hastalığı öyküsü veya hepatit B'nin ekstrahepatik bulguları olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak HİA ve fibrozis skorlarına göre tedavi planlanabilir⁷⁸.

2-HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif HBV taşıyıcılığı): ALT düzeyi normal ve HBV-DNA düzeyi düşük veya negatif olan bireyler, ilk yıl üç ayda bir sonraki yıllarda ise altı ile 12 ayda bir tedavisiz izlenebilir. Karaciğer fibrozisi açısından, invaziv olmayan yöntemlerle iki üç yılda bir izlem yapılabilir²².

3-İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar: Anti-HBs negatif olan hastalarda bir doz aşı yapıldıktan sonra Anti-HBs oluşmuyorsa, HBV-DNA düzeyi ölçülmelidir. HBV-DNA pozitif saptanırsa, diğer HBV enfeksiyonu hastaları ile benzer izlem yapılmalıdır⁸⁵.

2.5.4.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi Seçimi

Kronik HBV enfeksiyonunda, antiviral ajanın seçiminde önemli olan parametreler; oral yoldan kullanılabilmesi, ulaşılabilirliğin kolay olması, maliyet etkin olması, yan etki profilinin zayıf ve dar olması, farklı hasta gruplarında kullanılabilmesi ve tedaviye direnç oranlarının az olması, şeklinde sayılabilir. Avrupa ve Amerika kılavuzlarında, entekavir (ETV), tenofovir disproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve bazı seçilmiş hasta gruplarında kullanılmak üzere pegile interferon tedavide önerilmektedir. Uzun süreli kullanımda, direnç gelişme riski ve nispeten zayıf antiviral aktivite nedeniyle, lamivudin, adefovir ve telbivudin ile monoterapi önerilmemektedir⁸⁶.

1-Pegile interferon: İnterferon, viral DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir. Ana kullanım alanı, uzun süreli tedavi görmek istemeyen genç hastalardır. Tedavi süresinin kısa olması, HbsAg kaybı ihtimalinin daha yüksek olması, nükleosid analoglarına göre sahip olduğu avantajlardan sayılabilir. NA'ya göre yan etki profilinin daha rahatsız edici olması, gebelerde, sirozu olan hastalarda kullanılamaması ise genel olarak tedavide nükleosid analoglarının seçilmesine neden olan faktörlerdir⁸⁷.

2-Entekavir: Nükleosid analoglarından birisidir. Güçlü antiviral aktivite ve düşük ilaç direnci başlıca avantajlarıdır. Bununla birlikte, lamivudin direnci olan hastalarda entekavir kullanılmamalıdır. Oral olarak uygulanır ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz ayarı yapılması gerekmektedir⁸⁸.

3-Tenofovir: Tenofovir, daha önce tedavi verilmemiş hastalarda ve diğer ilaçlara karşı direnç gelişmiş olan hastalarda birinci tercih olarak güvenle kullanılabilir. TDF ve TAF olmak üzere iki formu mevcuttur. Yaşlı olan, böbrek hastalığı, osteoporoz gibi komorbiditeleri bulunan hastalarda, TAF kullanılması önerilmektedir⁸⁹.

2.6. HBV TARAMASI VE SEROLOJİK BELİRTEÇLER

2.6.1. HBV Taraması

Akut veya kronik hepatit semptomları gösteren, aminotransferaz enzim yüksekliği araştırılan, herhangi bir kronik karaciğer hastalığı olan bireyler ile risk altında olan bireyler HBV açısından mutlaka taranmalıdır. HBV taraması yapılırken HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc antikorlarına bakılmalıdır. Risk altındaki bireyler aşağıda sıralanmıştır⁶⁹.

- 1-Orta veya yüksek endemik bölgede (>%2) doğmuş olan bireyler.
- 2-Damar içi uyuşturucu kullanımı olan, dövme veya piercing yaptıran bireyler.
- 3-Homoseksüel erkekler, seks işçileri ve şüpheli cinsel teması olan bireyler.
- 4-İmmünsupresif tedavi planlanan ya da organ nakli yapılacak olan bireyler.
- 5-Kan, plazma veya organ nakli donörleri.
- 6-Tüm gebeler ve HbsAg pozitif anneden doğan çocuklar.
- 7-HIV veya HCV ile enfekte olan hastalar.
- 8-HbsAg pozitif bireylerle aynı evde yaşayanlar ve ortak iğne kullanımı, cinsel teması olan bireyler.
- 9-Enfekte kan veya kan ürünlerine maruz kalma riski olan mesleklerde çalışan bireyler.
- 10-Cezaevinde kalan bireyler.
- 11-Hijyen koşullarının kötü olduğu, düşük sosyoekonomik düzeye sahip, kalabalık toplumlarda yaşayan kişiler.
- 12-Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları.
- 13-HBV açısından orta veya yüksek endemik bölgelere seyahat eden bireyler.
- 14-Çok eşli ve korunmasız cinsel ilişkide bulunan bireyler.
- 15-Diyabetes mellitusu olan 19-59 yaş aralığındaki bireyler.
- 16-Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için tetkik veya tedavi edilen bireyler.

17-Tüm sağlık alışanları.

18-Bakım evlerinde çalışan bireyler.

2.6.2. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Belirteçler

HBV enfeksiyonu için serolojik belirteçler, HbsAg, HbeAg, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HBc IgG ve Anti-HBc IgM'den oluşmaktadır. Bu belirteçler ile kronik hastalar, aşılanmış bireyler ve hastalık dönemi tespit edilebilmektedir. Aynı zamanda, bu belirteçler yardımıyla, tedavi verilen hastaların izlemi de yapılmaktadır⁹⁰.

HbsAg, HBV'ye maruz kaldıktan bir ile on hafta içerisinde serumda tespit edilebilmektedir. Serumda altı aydan fazla kalması, kronik HBV enfeksiyonunu ifade eder⁹¹. Anti-HBs, nötralizan bir antikordur ve uzun süreli bağışıklık sağlar. Aşılanmış ve bağışık olan bireylerde, serumda tespit edilebilen tek belirteçtir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda ise Anti-HBc IgG antikoruyla birlikte pozitif saptanabilir. Geçmiş dönemlerde, HbeAg, bulaştırıcılık ve virüs replikasyonu için bakılmaktayken, günümüzde, bu durumlar için HBV-DNA kullanılmaktadır. HbeAg'den Anti-HBe serokonversiyonu, hastalığın remisyonu ile ilgili olmakla birlikte virste ki prekor ve kor mutasyonlar nedeniyle bazı durumlarda replikasyon devam eder ve HbeAg negatif kronik hepatit B olarak bilinen form oluşur. Bu evre, aynı zamanda ülkemizde de en sık görülen evredir⁹². Anti-HBc IgM ise akut enfeksiyon döneminde pozitif saptanır. HBV ile karşılaştıktan sonra, genelde, ilk altı ay içerisinde serumda saptanamaz duruma gelir. Hastalığın pencere döneminde ise tek başına pozitif saptanabilir. Anti-HBc IgG ise virüs ile karşılaştıktan sonra varlığını sürekli sürdürmeye devam eder. Bağışıklık kazanılmış ise Anti-HBs ile birlikte pozitif saptanır. Kronik hastalık varlığında ise HbsAg ile pozitif olduğu görülür. Pozitif olması durumunda, geçirilmiş HBV enfeksiyonunu gösteren en önemli serolojik belirtetir⁹⁰.

İzole Anti-HBc pozitifliği, üç durumda görülebilir. İlk olarak, akut fazın pencere döneminde, izole Anti-HBc IgM pozitifliği vardır. İkinci olarak, akut enfeksiyon sonrasında, Anti-HBs'nin saptanabilir düzeyin altında olduğu durumlarda, izole Anti-HBc IgG pozitifliği görülür. nc olarak da kronik HBV enfeksiyonunda HbsAg'nin saptanamayan seviyelere düştüğü durumlarda izole Anti-HBc IgG pozitifliği olabilmektedir. Bu duruma occult (gizli) HBV enfeksiyonu da denilmektedir. Böyle bir serolojik profil varlığında, mutlaka HBV-DNA

bakılmalıdır. Çünkü, gizli enfeksiyon varlığında, HbsAg'nin saptanamadığı durumlarda dahi HBV-DNA pozitif bulunabilir⁹³.

Virüsün replikasyonunu ve viral yükü gösteren en önemli belirteç ise HBV-DNA'dır. Virüs ile karşılaştıktan yaklaşık bir ay sonra kanda tespit edilebilecek düzeye ulaşır. Karşılaşmadan yaklaşık üç ay sonra düzeyi yavaş yavaş azalır. İyileşme olması halinde ise tamamen kaybolur. HBV-DNA tespiti, hem tedavi kararı verilecek hastaların seçiminde hem de hastalık progresyonu konusunda bilgi vermesi açısından oldukça önemlidir. Tedavi verilen hastalarda, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Yüksek HBV-DNA düzeyleri, daha hızlı progresyon ve daha çok HSK gelişimi ile yakından ilişkilidir⁹⁴.

Serolojik belirteçlerin, aşılama, iyileşme, kronikleşme, gizli enfeksiyon ve inaktif taşıyıcılık evrelerindeki durumları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Belirteçler

Evreler	HbsAg	AntiHBs	HbeAg	AntiHBe	AntiHBc	DNA	ALT
Aşı durumu	-	+	-	-	-	-	N
İyileşme	-	+	-	+	IgG+	-	N
Akut hepatit	+	-	+	-	IgG -/+, IgM +	+++	+++++
Akut hepatit pencere dönemi	-	-	-	-	IgM+	++	+++++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	+	<2000 IU/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-/+	-	-	IgG +	+	N
Kronik hepatit	+	-	+/-	+/-	IgG +	>2000 IU/ml	+
Kronik hepati alevlenme	+	-	+/-	+/-	IgG +, IgM +/-	+	++

2.7. SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA HBV REAKTİVASYONU VE PROFİLAKSİ YÖNETİMİ

2.7.1. Hepatit B Reaktivasyonu Tanımı

HBV enfeksiyonu, akut, kronik ve gizli enfeksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. HBV ile karşılaştıktan sonra tamamen iyileşmeden söz etmek mümkün değildir. Virüs ile enfekte olan hepatositlerde, ccc DNA oluşması nedeniyle virüs vücuttan tamamen atılamamaktadır. Genel olarak, sitotoksik T hücre yanıtı ile sağlanan immün kontrol iyileşme olarak adlandırılmaktadır. Eğer bu immün yanıt baskılayacak herhangi bir olay meydana gelir ise inaktif veya iyileşmiş bir enfeksiyonda, tekrar HBV replikasyonu olur ve HBV-DNA düzeyi artmaya başlar. HBV-DNA'nın yeniden ortaya çıkmasıyla birlikte, inflamatuvar karaciğer hastalığının oluşmasına, HBV reaktivasyonu denilmektedir⁹⁵.

HBVr, viral replikasyon, karaciğer hasarı ve iyileşme dönemi olmak üzere, üç dönem olarak değerlendirilmektedir.

1-Viral replikasyon dönemi: HbsAg veya Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda, HBV-DNA'nın pozitifleşmesi veya başlangıç düzeyine göre 10 kattan fazla artması olarak tanımlanır. Aynı zamanda, HbsAg negatif olan hasta grubunda HbsAg'nin pozitifleşmesi de reaktivasyon lehine değerlendirilmektedir⁹⁶.

2-Karaciğer hasarı dönemi: Semptomların ve karaciğer hasarının sonuçlarının görüldüğü dönemdir. ALT düzeylerinde üç kattan fazla artış olması ile tanımlanır. Bu süreçte immünsupresif tedaviye ara vermek gerekebilir ve akut hepatit, akut hepatik yetmezlik hatta ölüm görülebilir⁹⁷.

3-İyileşme dönemi: Karaciğer hasarının düzeldiği ve dolayısıyla serum ALT düzeyinin normale geldiği dönemdir. Bu dönemde, HBV-DNA negatifleşir⁹⁶.

HBV reaktivasyonu olan hastaların bir kısmı, tamamen asemptomatik seyrete de bir kısmında, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık gibi akut hepatit semptomları görülebilmektedir. Semptomu olan veya olmayan hastalarda, ALT düzeyinde bazal değere göre üç kattan, normal değerlere göre ise beş kattan fazla artış, reaktivasyon açısından anlamlıdır⁹⁸. Bu durumda olan ve HBVr için risk faktörleri bulunan bir hastada, öncelikle akut hepatit tablosuna ve aminotransferaz yükselmesine sebep olabilecek diğer durumların dışlanması gerekmektedir. Kullanılan immünsupresif ajanın direk hepatotoksik hasarı, tümör

infiltrasyonu, venookluziv hastalık, diğer hepatotrop virüslerle oluşan enfeksiyonlar, akut kolesistit ve sepsis gibi nedenler benzer bir tabloya sebep olabildiğinden, hastaların bu açılardan da değerlendirilmesi gerekmektedir⁹⁹.

HBV reaktivasyonu, immünsupresif tedavinin herhangi bir döneminde meydana gelebilir. Sitotoksik kemoterapi veya kortikosteroid gibi ilaçlar kullanılırken veya ilaç bırakıldıktan bir süre sonra reaktivasyon görülebilir. HBVr, kemoterapi alan hastalarda, sıklıkla iki veya üçüncü tedavi fazından sonra meydana gelir. Bu nedenle, risk grubunda olan hastalarda, immünsupresif tedaviye başlamadan önce veya mümkün olan en kısa sürede profilaktik antiviral tedavi başlamak oldukça önem taşımaktadır¹⁰⁰.

2.7.2. HBV Reaktivasyonu Gelişiminde Risk Faktörleri

HbsAg veya geçirilmiş enfeksiyon lehine değerlendirilen Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar, immünsupresif tedavi uygulanması durumunda, HBV reaktivasyonu için risk altındadır. Otoimmün hastalığı, solid organ tümörü, hematolojik malignitesi olan veya organ nakli yapılan hastalar, bu grubun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır¹⁰¹.

HBV reaktivasyon riski, hastanın, HBV yönünden serolojik durumu, primer hastalığı ve tedavide kullanılacak immünsupresif ajanın türü, dozu, süresi ile yakından ilişkilidir. Özellikle, HbsAg pozitif olan hastalarda, reaktivasyon riski belirgin şekilde artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, solid organ tümörü için standart kemoterapi alan ve HbsAg pozitif olan hastalarda reaktivasyon riski yaklaşık %25 saptanmıştır. İzole Anti-HBc IgG pozitifliğinde ise yaklaşık %3 saptanmıştır¹⁰². Serolojik durum kadar kullanılan ilacın türü de oldukça önemlidir. Özellikle, B hücre baskılanmasına yol açan CD20 antikoru (rituksimab, ofatumumab) veya sistemik kortikosteroidler, HBVr açısından en yüksek riske sahip olan ilaçlardır¹⁰³.

Hastanın serolojik durumuna ve verilecek ajanın türüne göre yapılan risk sınıflandırmaları mevcuttur. Bu risk sınıflandırmaları ile, profilaktik antiviral tedavi verilmesi gereken hasta grubu, immünsupresif tedavi başlamadan tespit edilebilmekte ve gerekli koruma sağlanmaktadır. Risk sınıflandırması, çeşitli kılavuzlara göre farklılık göstermektedir. Hastalar, genel olarak, yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılmaktadır¹⁰¹.

1-Yüksek risk grubu (>%10): CD20 antikoru ile tedavi verilmesi ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılması planlanan ve HbsAg durumundan

bağımsız olarak, Anti-HBc IgG pozitif olan hastalar bu grupta değerlendirilmektedir. Bu grup içerisinde, en yüksek risk, HbsAg pozitif ve HBV-DNA>2000 IU/ml olan hastalardır. Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin), dört haftadan daha uzun süre olacak şekilde yüksek doz (>20 mg/gün prednizolon) sistemik kortikosteroid, TNF alfa inhibitörleri (etanercept hariç), tirozin kinaz inhibitörleri, sitokin veya integrin inhibitörleri kullanılması planlanan ve HbsAg pozitif olan hastalar da bu gruba dahil edilmektedir.

2-Orta risk grubu (%1-%10): TNF alfa inhibitörleri, sitokin veya integrin inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleri kullanılması planlanan ve HbsAg durumundan bağımsız olarak Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar, bu grup içerisinde yer almaktadır. Ek olarak, antrasiklin deriveleri veya dört haftadan daha uzun süre günde 10 mg'dan fazla sistemik kortikosteroid tedavisi verilmesi planlanan ve izole Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar da HBVr için orta riske sahip olarak değerlendirilmektedir. Dört hafta veya daha uzun süre düşük doz (<10 mg/gün prednizolon) sistemik kortikosteroid kullanılacak hastalar ise ancak HbsAg pozitifliği durumunda orta risk sınıflandırmasında yer almaktadır. Antrasiklin deriveleri dışındaki sitotoksik kemoterapi ilaçları ile tedavi verilmesi planlanan ve HbsAg pozitifliği olan hastalar da bu gruba dahil edilebilmektedir.

3-Düşük risk grubu (<%1): Geleneksel immünsupresif ajanlarla (methotrexate, azathioprine, 6-mercaptoprine) tedavi verilmesi veya intraartiküler kortikosteroid uygulanması planlanan ve HbsAg durumundan bağımsız olarak Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar, bu grup içerisinde değerlendirilmektedir. Dört hafta veya daha uzun süre düşük doz sistemik kortikosteroid tedavisi planlanan ya da antrasiklin içermeyen sitotoksik kemoterapi verilen ve Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalar da düşük risk grubuna dahil edilmektedir.

Tablo 3. HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması (2021 APASL kılavuzuna göre)

Risk Sınıflaması	HBV serolojisi	
	HbsAg +	HbsAg - , Anti-HBc IgG +
Yüksek risk (>%10)	-Anti-CD20 antikorları -4 haftadan uzun süre yüksek doz steroid kullanımı (>20 mg/gün) -Adalimumab, infliximab,	-Anti-CD20 antikorları -Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

	golimumab, sertolizumab -Antrasiklin türevi sitotoksik ilaçlar -Hematopoetik kök hücre nakli (otolog-allojenik) -Tirozin kinaz inhibitörleri -Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab -HCC için yapılan lokal tedaviler	
Orta risk (%1-%10)	-Antrasiklin türevi dışındaki sitotoksik kemoterapi ilaçları -Etanercept -Dört haftadan uzun süre 10-20 mg/gün steroid kullanımı -Bortezomib, ustekinumumab	-Antrasiklikler -Otolog hematopoetik kök hücre nakli -Yüksek risk potansiyeli olan TNF alfa inhibitörleri -Bortezomib -Ustekinumumab
Düşük risk (<%1)	-Methotrexate -Azathioprine -10 mg/gün'den daha az miktarda steroid kullanımı	-Antrasiklin türevi dışındaki sitotoksik kemoterapi ilaçları -Yüksek risk potansiyeli olmayan TNF alfa inhibitörleri -Yüksek doz steroid kullanımı -Tirozin kinaz inhibitörleri

2.7.3. Sitotoksik Kemoterapi Öncesinde HBV Taraması

Malignite tanısı olan ve sitotoksik kemoterapi planlanan her hasta, HBVr riski açısından, tedavi öncesinde mutlaka taranmalıdır. ASCO, AGA, APASL ve EASL kılavuzlarına göre, HbsAg, Anti-HBc ve Anti-HBs birlikte olacak şekilde her hastada bakılmalıdır^{104,105}. Tarama sonucunda, HBV ile hiç karşılaşmamış bireyler, aşılama programına alınmalıdır. HbsAg pozitif saptanması durumunda profilaksi verilmesi, sadece Anti-HBc IgG pozitif saptanması durumunda ise mutlaka HBV-DNA bakılması ve profilaksi yönetimine HBV-DNA sonucu ile karar verilmesi önerilmektedir¹⁹.

Yapılan çalışmalarda, solid organ malignitesi olan hasta grubunda, kemoterapi öncesi HBV tarama sıklığının, olması gereken düzeyin oldukça altında olduğu saptanmıştır. ABD’de yapılan bir çalışmada, klinik onkologların %20’sinin HBV taraması yapmadığı, %40’ının ise yalnızca HBV için yüksek riskli bir durum varlığında tarama yaptığı saptanmıştır¹⁰⁶. Yine ABD’de yapılan bir çalışmada, solid organ tümörü olan ve bu nedenle kemoterapi verilen hastaların yalnızca %16’sının tedavi öncesinde tarandığı görülmüştür¹⁰⁷.

Ülkemizde, 2020 yılında, HBV reaktivasyonu sıklığını göstermek için yapılan bir çalışmada ise hastaların %63’ünün tedavi öncesinde tarandığı tespit edilmiştir. Yıllara göre dağılımda ise kılavuzların güncellemeleriyle örtüşecek şekilde günümüze yaklaştıkça tarama sıklığında belirgin bir artış olduğu anlamlı olarak gösterilmiştir³.

HBV reaktivasyonunun ciddi sonuçlarının olduğu ve bu sonuçların yapılacak serolojik tarama ile önceden engellenebileceği göz önünde bulundurulduğunda, serolojik profilin aydınlatılmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, onkoloji, hepatoloji ve enfeksiyon hastalıkları derneklerinin tamamı, sitotoksik kemoterapi uygulanması öncesinde, hastaların, HBV serolojisi yönünden taranmasını önermektedir^{108,19,104,105,101}.

2.7.4. Profilaksi Yönetimi

HbsAg pozitif olan hastalarda, tedavi planlanması durumunda, AASLD, EASL ve ASCO kılavuzları, immünsupresif tedavinin türünden bağımsız olarak, antiviral profilaksi başlanmasını önermektedir. AGA kılavuzu ise aynı grup hastalarda, yalnızca orta ve yüksek risk grubunda profilaksi önermektedir¹⁰⁹.

HbsAg pozitif olan hastalarda, kılavuzlar arasında ciddi farklılıklar olmamakla birlikte geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. CD-20 antikorları ile tedavi edilen veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda, AASLD, AGA ve EASL kılavuzları, antiviral profilaksi başlanmasını önermekteyken, ASCO kılavuzu ise ya profilaksi başlanmasını ya da hastaların üç ayda bir HbsAg, ALT, HBV-DNA ile izlenmesini ve reaktivasyon bulgusu (HbsAg pozitifleşmesi veya HBV-DNA>1000 IU/ml) olması halinde profilaksi başlanmasını önermektedir. AASLD, ASCO ve EASL kılavuzları, yüksek risk teşkil eden durumlar haricinde profilaksi önermemektedir. Üç ayda bir HbsAg, ALT, HBV-DNA izlenmesini ve reaktivasyon bulgusu durumunda antiviral tedavi başlanmasını önermektedir. AGA kılavuzu ise orta risk grubunda da profilaksi başlanabileceğini veya tedavi verilmiyor ise üç aylık periyotlarla serolojik izlem yapılmasının uygun olacağını belirtmektedir¹⁰⁹.

Düşük veya çok düşük risk grubunda değerlendirilen ve antiviral profilaksi için uygun görülmeyen hastalar, tüm kılavuzların ortak görüşüne göre, üç ayda bir HbsAg, ALT ve HBV-DNA ile takip edilmelidir¹¹⁰.

2.7.4.1. Profilakside Antiviral İlaç Seçimi

HBV reaktivasyonu profilaksisinde kullanılması planlanan ajanın, yüksek potansiyele sahip ve direnç gelişimi açısından düşük riskli olması, koruyuculuk için önem taşımaktadır. Nükleozid analogları, bu kriterleri son derece iyi bir şekilde karşılamaktadır. Bu nedenle, tüm kılavuzların ortak görüşü ile profilakside, nükleozid analoglarının kullanılması önerilmektedir. NA seçiminde ise ufak farklılıklar mevcuttur. ASCO, AASLD ve EASL kılavuzları, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid ilaçlarından herhangi birini önermekteyken, AGA kılavuzu, entekavir veya tenofovir disoproksil fumarat kullanılmasını önermektedir. Lamivudin ise antiviral etkinliğinin nispeten daha zayıf olması ve direnç gelişme riskinin daha yüksek nedeniyle, önerilmemektedir¹⁰⁹. HBVr profilaksisi için yapılan çoğu çalışma, lamivudinin de etkili olduğunu gösterse de entekavir ile karşılaştırılmalı yapılan randomize çalışmalarda, entekavire göre belirgin şekilde başarısız olduğu gösterilmiştir^{111,112}.

2.7.4.2. Profilakside Tedavi Süresi

Profilaktik tedavi, immünsupresif tedavi başlangıcından iki ile dört hafta önce veya mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. İmmünsupresif tedavi kullanımı süresince uygulanmalı ve tedavi bitiminden 12-18 ay sonrasına dek profilaksiye devam edilmelidir¹¹³. AASLD, AGA ve ASCO kılavuzları, tedavi bittikten sonra en az 12 ay daha profilaksiye devam edilmesini önermekteyken, EASL kılavuzu, özellikle CD-20 antikörleri ile tedavi edilen hastalarda, bu sürenin 18 aya uzatılmasını önermektedir. Tüm kılavuzların ortak önerisine göre, hastalar, antiviral profilaksi uygulanan dönem boyunca, HBVr açısından üç ile altı ayda bir ALT, HBV-DNA ve HbsAg negatif olan grupta HbsAg ile takip edilmelidir¹⁰⁹.

2.8. SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA HCV PREVALANSI VE YÖNETİMİ

2.8.1 Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HCV Prevalansı

HCV enfeksiyonu, tüm dünyada 184 milyondan fazla insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. HCV, hepatik ve ekstrahepatik birçok patolojik duruma sebep olabilmektedir. Çeşitli maligniteler de kronik HCV enfeksiyonunun sonuçları arasında yer almaktadır. HCV, özellikle HSK ve lenfoma ile yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, HSK riski, HCV ile enfekte olan bireylerde, HCV ile enfekte olmayan bireylere göre 10 kat daha yüksek saptanmıştır. HCV enfeksiyonu olan hastalarda, HSK gelişme riski %1 ile %3 arasında değişmektedir. Bu oran, karaciğer sirozu gelişmesi durumunda artmaktadır. HCV, hepatosellüler karsinomu olan hastalarda etiyolojide çok önemli bir yere sahiptir. 2015 yılında, HCV enfeksiyonunun, HSK insidansına olan katkısının değerlendirilmesinin amaçlandığı ve 119.000 HSK vakasının incelendiği bir çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmaya göre, ABD ve Kanada'da HSK ile takip edilen hastaların %67'sinin HCV ile enfekte olduğu saptanmıştır¹¹⁴.

Kanser hastalarındaki HCV prevalansı, hepatosellüler karsinom dışındaki solid organ tümörlerinde de çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Fransa'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada, solid organ tümörü olan 388 hasta incelenmiş ve %1.3'ünün HCV ile enfekte olduğu saptanmıştır¹¹⁵. ABD'de yapılan bir çalışmada ise, 3051 kanser hastası HCV serolojisi açısından taranmış ve %2.4'ünde HCV enfeksiyonu olduğu görülmüştür¹¹⁶. Tayvan'da

yapılan bir çalışmada, 5601 kanser hastası, kemoterapi verilmeden önce Anti-HCV bakılarak taranmış ve HCV enfeksiyonu sıklığı %6 saptanmıştır¹¹⁷.

Ülkemizde solid organ tümörü olan hastalarda, HCV prevalansının değerlendirilmesini amaçlayan bir çalışmada, 914 hasta, HCV serolojisi açısından değerlendirilmiş ve %2,8’inde HCV enfeksiyonu saptanmıştır¹¹⁸.

Hepatit B reaktivasyonu, iyi bilinen ve ciddi sonuçları olan bir durumdur. Bu nedenle, birçok dernek, kanser hastalarında, immünsupresif tedavi öncesinde, HBV serolojisi bakılmasını önermektedir. Aynı durum HCV için geçerli değildir. CDC, ASCO, NCCN gibi derneklerin kılavuzları, kanser tanısı olan her hastada HCV serolojisi taranmasını henüz rutin olarak önermemektedir. Bu durum nedeniyle, solid organ tümörü olan hastalarda, HCV prevalansına dair yapılan bazı çalışmalar mevcut olsa da veriler oldukça sınırlıdır¹¹⁹.

2.8.2 Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda HCV Enfeksiyonu Yönetimi

Başta hepatosellüler karsinom olmak üzere, birçok kanser türünde, HCV enfeksiyonu olan hastalar ile karşılaşmaktadır. HCV enfeksiyonu varlığında, kemoterapi uygulanması sırasında veya sonrasında reaktivasyon görülebilmektedir. Kemoterapi, immünsupresyona yol açmakta ve sessiz kalmış olan HCV enfeksiyonunu yeniden etkin hale getirebilmektedir. HCV reaktivasyonu olan kanser hastalarının çoğunda, önemli bir klinik sorun olmamakla birlikte, %26-%52’sinde kemoterapide doz azaltmaya ve kemoterapiyi kesmeye neden olabilecek klinik sonuçlar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kemoterapi uygulanan ve HCV ile enfekte olan hastaların ortalama %23’ünde HCV reaktivasyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların da yaklaşık %40’inde, kemoterapiye ara vermeye veya kemoterapiyi kesmeye neden olabilecek hepatik hasar gelişmiştir¹¹⁷.

Hastaları, HCV reaktivasyonundan korumak ve bu açıdan takip edebilmek amacıyla, kemoterapi uygulanmadan önce serolojik profillerinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Buna rağmen, kemoterapi alan kanser hastalarında, HCV’ye yönelik rutin bir tarama protokolü konusunda fikir birliğine varılamamıştır¹¹⁷. EASL kılavuzu, HCV reaktivasyonu olasılığı nedeniyle, malignitesi olan tüm hastaların, kemoterapi öncesinde, HCV enfeksiyonu açısından taranmasını önermektedir¹²⁰. Tarama yapılması amacıyla ise Anti-HCV testinin kullanılması önerilmektedir. Anti-HCV, geçirilmiş veya mevcut enfeksiyon ayırımında kullanılamamaktadır. Bu nedenle, Anti-HCV pozitif olan bir hastada, mevcut enfeksiyonun

saptanabilmesi için HCV-RNA test edilmelidir. HCV-RNA, pahalı bir tetkik olduğundan rutin tarama için önerilmemektedir¹²⁰.

Anti-HCV pozitif saptanan hastalarda, HCV-RNA bakılması önerilmektedir. HCV-RNA'nın negatif sonuçlanması durumunda ise HCV'ye yönelik herhangi bir tedavi verilmesine gerek yoktur. HCV-RNA'nın pozitif saptanması durumunda ise birçok faktör gözeticilerle karar verilmelidir. Kemoterapi planı olmayan ve HCV tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalar, direk etkili antiviraller ile tedavi edilebilir. Kemoterapi planlanan hastalarda ise antiviral tedavinin başlanma kararı bireyselleştirilmeli ve kanser tedavi planı da gözeticilerle şekillendirilmelidir. Kanser hastaları içerisinde; gebelerde, hızlı progrese olan tümörlerde, tedaviye rağmen yaşam beklentisi 12 ayın altında olan hastalarda ve kanser tedavisi ile major ilaç etkileşimine girilebilecek durumlarda, antiviral tedavi kontrendikedir. Herhangi bir ilaç etkileşimi yoksa ve kontrendikasyon bulunmuyorsa kemoterapiden önce, kemoterapi sırasında veya sonrasında antiviral tedavi verilebilmektedir¹¹⁷.

Kemoterapi planlanan ve HCV ile enfekte olan hastalarda, antiviral tedavi amacıyla, sofosbuvir ile ledipasvir veya glecaprevir ile pibrentasvir kombinasyon tedavileri kullanılabilir. Bu ilaçlar, kanser hastalarında güvenli ve son derece etkilidir. Yapılan prospektif bir çalışmada, sofosbuvir bazlı tedavi verilen ve HCV ile enfekte olan kanser hastalarında tedavi başarı oranının %91 olduğu gösterilmiştir¹²¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2016-Ocak 2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip edilen ve solid organ tümörü olan 15.902 hasta içerisinde, HbsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM , Anti-HBs, Anti-HCV ve HIV ag/ab tetkiklerinden en az birinin bakılmış olduğu 2195 hasta dahil edildi. Hasta bilgilerine, hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı ve yaş, cinsiyet, tanı tarihi, histopatolojik tanı, sitotoksik tedavi, antiviral profilaksi durumu, HbsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV ve HIV ag/ab değerleri retrospektif olarak tarandı.

HBV, HCV ve HIV serolojisi incelenerek bu popülasyondaki tarama sıklığının ve prevalansların tespit edilmesi amaçlandı. HBV için HbsAg, Anti-HBc IgG ve Anti-HBs birlikte bakılması, HCV için AntiHCV ve HIV için HIV ag/ab bakılması uygun tarama olarak değerlendirildi. Ayrıca, tarama yapılan hastaların, 2016 ile 2022 yılları arasındaki dağılımı, altı gruba ayrılarak değerlendirildi.

Çalışmada ek olarak, solid organ tümörü olan 2195 hastanın, HBV, HCV ve HIV serolojisi tanımlandı ve bu sonuçların, hasta özellikleri (patolojik tanı, cinsiyet, yaş) ile ilişkisi değerlendirildi.

Hastaların dahil edilme kriterleri;

1. Hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında Ocak 2016-Ocak 2022 tarihleri arasında solid organ malignitesi nedeniyle takip edilmiş olmak
2. 18 yaş ve üzerinde olmak

Hastaların dışlanma kriterleri;

1. Hematolojik malignite tanısı almış olmak
2. Hastane veri yönetim sisteminden verilerine ulaşılamayan hastalar
3. HbsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM, Anti-HCV, HIV ag/ab tetkiklerinden hiçbirinin istenmediği hastalar

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.01.2022 tarihli ve 2022/03-09 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız,

tek merkezli yapılmıştır. Hastaların verilerinin incelenebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Başhekimlik izinleri yazılı olarak alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN TANIMLAMALAR

Hastalar, serolojik profillerine göre; HBV ile karşılaşmamış grup (HbsAg, Anti-HBc ve Anti-HBs negatif), aşılama ile bağışık olan grup (HbsAg ve Anti-HBc negatif, Anti-HBs pozitif), enfeksiyon geçirdikten sonra bağışık olan grup (HbsAg negatif, Anti-HBc IgG ve Anti-HBs pozitif), kronik enfekte grup (HbsAg ve Anti-HBc IgG pozitif), izole Anti-HBc IgG pozitif ve belirsiz (serolojik veri eksikliği nedeniyle sınıflandırılmayan) grup olarak, altı gruba ayrıldı.

HBV reaktivasyonu için, serolojik profile ve tedavide kullanılan ajana göre, 2021 APASL kılavuzu rehber alınarak risk sınıflaması yapıldı ve hastalar, düşük riskli ($<1\%$), orta riskli ($1\%-10\%$), yüksek riskli ($>10\%$) olarak sınıflandırıldı. HbsAg ve Anti-HBc negatif olan veya kemoterapi verilmeyen hastalar risksiz, eksik serolojik veri nedeniyle risk sınıflaması yapılamayan hastalar ise belirsiz olarak tanımlandı ve sınıflandırmaya dahil edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki analizler, IBM SPSS Statistics 24 (Statistical Package for Social Sciences 24 version) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ölçümle elde edilen değerler için aritmetik ortalama, standart sapma (SS), minimum (min.), maksimum (max.) değerler olarak verildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Independent Sample T Test kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel olarak p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 2016 Ocak – 2022 Ocak tarihleri arasında, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve takip edilmiş toplam 15.902 hasta olduğu tespit edildi. Bu hasta grubu içerisinde, HbsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM, Anti-HCV ve HIV ag/ab değerlerinden en az birine bakılmış olan 2195 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 2195 hastanın, 1045'i (%47,6) kadın, 1150'si (%52,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 63,0±13,8 (19-93) idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4, yaş gruplarına göre dağılımı, Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	1150	52,4
Kadın	1045	47,6
Toplam	2195	100,0

Tablo 5. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grupları	N	%
35 yaş altı	95	4,3
35-44	165	7,5
45-54	339	15,4
55-64	573	26,1
65-74	630	28,7
75 yaş ve üzeri	393	17,9
Toplam	2195	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları tanılara bakıldığında, sırasıyla meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanseri en büyük üç grubu oluşturmaktaydı. Toplam 458 (%20,9) hasta meme kanseri, 387 hasta (%17,6) kolorektal kanser ve 364 (%16,6) hasta akciğer kanseriydi. Hastaların tüm tanılara göre dağılımı, Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Tanılara Göre Dağılımı

Tanı	N	%	Kadın %	Erkek %	Yaş
Akciğer kanseri	364	16,6	19,5	80,5	66,7
Baş-boyun kanserleri	56	2,6	19,0	81,0	64,0
Bağ doku kanserleri	58	2,6	41,1	58,9	50,6
Birden fazla kanser	59	2,7	40,7	59,3	64,1
Deri kanseri	71	3,2	38,0	62,0	59,8
Hepatosellüler karsinom	48	2,2	29,2	70,8	62,5
Jinekolojik kanserler	116	5,3	100,0	0,0	56,6
Kaposi Sarkomu	10	0,5	30	70	55,8
Kas-iskelet sistemi kanserleri	3	0,1	33,3	66,7	44,4
Kolorektal kanserler	367	17,6	38,0	62,0	62,9
Meme kanseri	458	20,9	98,3	1,7	56,3
Mide kanseri	144	6,6	28,5	71,5	63,3
Özefagus kanseri	34	1,5	44,1	55,9	63,1
Pankreas kanseri	88	4,0	45,5	54,5	66,1
Prostat kanseri	70	3,2	0,0	100,0	70,1
SSS kanserleri	37	1,7	37,8	62,2	58,0
Testis kanseri	33	1,5	0,0	100,0	33,6
Tiroid kanseri	12	0,5	41,7	58,3	55,7
Ürotelyal kanserler	107	4,9	23,4	76,6	67,6
İnce bağırsak kanserleri	10	0,5	60	40	64,6
Endokrin bez kanserleri	8	0,4	37,5	62,5	58,6
Mediasten tümörleri	13	0,6	23,1	76,9	65,5
Mezotelyoma	3	0,1	66,7	33,3	65,3
Primeri bilinmeyen malignite	6	0,3	66,7	33,3	62,6
Toplam	2195	100,0	47,6	52,4	63,0

Ocak 2016 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilen 15.902 hasta olduğu saptandı. Bu hasta grubu içerisinde, yukarıda da belirtilmiş olan serolojik tetkiklerden en az birinin istendiği 2195 hasta olduğu tespit edildi. Serolojik tetkiklerden en az birine bakılmış olan hastalarda ise HbsAg bakılan hasta sayısı 2181 (%13,7), Anti-HBs

bakılan hasta sayısı 1881 (%11,8), Anti-HBc IgG bakılan hasta sayısı 1681 (%10,5), Anti-HCV bakılan hasta sayısı 2120 (%13,3) ve HIV ag/ab bakılan hasta sayısı 1912 (%12) idi. HBV serolojisinin uygun istenme durumu, HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG tetkiklerinin birlikte bakılmış olması olarak nitelendirildiğinde, HBV serolojisinin uygun istendiği hasta sayısı 1512 (%9,5) saptandı. Serolojik tetkiklerin bakılma sıklığı, Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Seroloji İsteme Oranları

Seroloji	İstenmiş	İstenmemiş
HbsAg	2181 (%13,7)	13721 (%86,3)
Anti-HBs	1881 (%11,8)	14021 (%88,2)
Anti-HBc	1681 (%10,5)	14221 (%89,5)
Anti-HCV	2120 (%13,3)	13782 (%86,7)
HIV ag/ab	1912 (%12)	13.990 (%88)
HBV için her üç test	1512 (%9,5)	14390 (%89,5)

Çalışmaya alınan 2195 hastadan 2120’sine AntiHCV istenmişti. Tetkikin istendiği grup içerisinde, 21 (%1) hasta AntiHCV pozitif saptandı. Pozitif saptanan hastaların, 8’i (%38,1) kadın, 13’ü (%61,9) erkekti. AntiHCV pozitif olan hastaların yaş ortalaması ise $67,0 \pm 10,0$ idi. AntiHCV pozitif saptanan hastalar arasındaki en sık tanı, hastaların 6’sında (%28,6) olmak üzere kolorektal kanserdi. Hastaların 2099’unda ise (%99) AntiHCV negatif saptandı. HCV serolojisi ile ilgili veriler, Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların HCV Serolojik Durumu

Seroloji	Pozitif	Negatif
Anti-HCV	21 (%1)	2099 (%99)

Çalışmaya alınan 2195 hastanın 1912’sinde HIV ag/ab çalışılmıştı. Hastaların 283’ünde (%12,9) belirtilen tetkik istenmemişti. Tetkikin istendiği hasta grubu içerisinde, yalnızca bir hastada pozitiflik saptandı. Pozitif saptanan hastanın cinsiyeti erkekti ve yaşı 56 idi. Hastanın tanısı ise kaposi sarkomu idi. HIV serolojisi ile ilgili veriler, Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların HIV Serolojik Durumu

Seroloji	Pozitif	Negatif
HIV ag/ab	1	1911

Çalışmaya dahil edilen ve serolojik tetkiklerden en az birine bakılmış olan hastaların 2181'inde (%99,4) HbsAg bakılmış, 14'ünde (%0,6) ise bakılmamıştı. Belirtilen testin istendiği grupta, 72 (%3,3) hastanın HbsAg pozitif olduğu, 2109 (%96,1) hastanın negatif olduğu görüldü. HbsAg pozitif olan hastaların 45'i (%62,5) erkek, 27'si (%37,5) ise kadındı ve yaş ortalaması $59,8 \pm 9,2$ idi. HbsAg negatif olan grupta ise yaş ortalaması $61,4 \pm 13,9$ saptandı ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. HbsAg sonucuna göre demografik dağılım, Tablo 11'de gösterilmiştir.

Hastalar tanılarına göre incelendiğinde, HbsAg pozitifliğinin, %25 ile HSK'de en yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0,05$). HbsAg pozitifliğinde, hepatosellüler karsinomu sırasıyla, %4,2 ile mide kanseri, %3,9 ile akciğer kanseri ve %3,5 ile meme kanserinin izlediği görüldü. Hepatosellüler karsinom dışındaki solid organ tümörlerinde, HbsAg pozitifliği yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tanılara göre HbsAg durumu, Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 10. HbsAg Demografik Verileri

Seroloji	Pozitif			Negatif		
	Cinsiyet		Ortalama yaş	Cinsiyet		Ortalama yaş
	Erkek	Kadın		Erkek	Kadın	
HbsAg	45 (%62,5)	27 (%37,5)	$59,8 \pm 9,2$	1100 (%47,8)	1009 (%52,2)	$61,4 \pm 13,9$
Toplam	72 (%3,3)			2109 (%96,1)		

Tablo 11. Tanılara Göre HbsAg Dağılımı

Tanılar	HbsAg	
	Pozitif	Negatif
Hepatosellüler karsinom	12 (%25)	36 (%75)
Akciğer kanseri	14 (%3,9)	348 (%96,1)
Kolorektal kanserler	4 (%1)	382 (%99)
Meme kanseri	16 (%3,5)	435 (%96,5)
Mide kanseri	6 (%4,2)	138 (%95,8)
Pankreas kanseri	1 (%1,1)	87 (%98,9)
Jinekolojik kanserler	3 (%2,6)	113 (%97,4)
Ürotelyal kanserler	2 (%1,9)	108 (%98,1)
Prostat kanseri	2 (%2,9)	68 (%97,1)
Cilt kanserleri	2 (%2,9)	68 (%97,1)

Hastaların 1881'ine (%85,6) Anti-HBs bakılmışken, 314 (%14,4) hastaya ise Anti-HBs bakılmamıştı. Bakılan hastaların 668'inde (%35,5) Anti-HBs pozitif, 1213'ünde ise (%65,5) negatif saptandı. Anti-HBs pozitif saptanan hastalarda yaş ortalaması $62,8 \pm 14,3$ iken negatif saptanan hastalarda $60,7 \pm 13,2$ idi. Her iki grupta ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Anti-HBs pozitif olan 668 hastanın, 380'i (%56,8) erkek, 288'i (%43,2) kadın idi. Hastaların Anti-HBs durumuna göre demografik dağılımı, Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. Anti-HBs Demografik Verileri

Seroloji	Pozitif			Negatif		
	Cinsiyet		Ortalama yaş	Cinsiyet		Ortalama yaş
	Erkek	Kadın		Erkek	Kadın	
Anti-HBs	380 (%56,8)	288 (%43,2)	$62,8 \pm 14,3$	603 (%49,7)	610 (%50,2)	$60,7 \pm 13,2$
Toplam	668 (%35,5)			1213 (%64,5)		

Çalışmaya dahil edilen hastaların, 1681'ine (%76,5) Anti-HBc IgG bakılmış fakat 514'üne (%23,5) bakılmamıştı. Anti-HBc IgG bakılan hastaların 580'i (%34,5) pozitif, 1101'i (%65,4) negatif saptandı. Anti-HBc IgG pozitif hastaların, yaş ortalaması $65,4 \pm 11,1$ iken, negatif olan hastaların $59,2 \pm 14,4$ idi. Pozitif olan hastalarda, yaş ortalaması daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0,05$). Anti-HBc IgG pozitif hastaların, 353'ünün (%60,9) erkek, 227'sinin (%39,1) kadın olduğu görüldü. Hastaların çoğunluğu erkekti ve cinsiyet açısından farklılık saptanması, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0,05$). Hastaların, Anti-HBc IgG durumuna göre demografik verileri, Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Anti-HBc Demografik Verileri

Seroloji	Pozitif		Negatif		
	Cinsiyet		Ortalama yaş		Ortalama yaş
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
Anti-HBc	353 (%60,9)	227 (%39,1)	517 (%47)	584 (%53)	$59,2 \pm 14,4$
Toplam	580 (%34,5)		1101 (%65,4)		

Anti-HBc bakılmış olan hastalar, tanılarına göre incelendiğinde, Anti-HBc IgG pozitifliği oranının, %48,6 ile hepatosellüler karsinomda en yüksek olduğu görüldü. Hepatosellüler karsinomu, %43,9 ile mide kanserinin ve %40 ile baş-boyun kanserinin takip ettiği saptandı. Mide kanseri olan hastalarda, Anti-HBc IgG pozitifliği %43,8 iken olmayan hastalarda %33,9 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0,05$). Testis kanserinde ise durum tam tersiydi ve testis kanseri olan hastalarda Anti-HBc IgG pozitifliği %11,1 iken, olmayanlarda %34,8 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0,05$). Başlıca tanılarına göre Anti-HBc durumu Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Tanılara Göre Anti-HBc Durumu

Tanılar	Anti-HBc IgG	
	Pozitif	Negatif
Hepatosellüler karsinom	17 (%48,6)	18 (%51,4)
Meme kanseri	96 (%27,6)	252 (%72,4)
Akciğer kanseri	115 (%39,9)	252 (%72,4)
Kolorektal kanserler	112 (%38,5)	179 (%61,5)
Mide kanseri	46 (%43,8)	59 (%56,2)
Ürotelyal kanserler	84 (%62,1)	33 (%37,9)
Prostat kanseri	18 (%38,3)	29 (%61,7)
Testis kanseri	2 (%11,1)	16 (%88,9)
SSS kanserleri	9 (%30)	21 (%70)
Jinekolojik kanserler	25 (%27,8)	65 (%72,2)
Baş-boyun kanserleri	18 (%40)	27 (%60)
Özefagus kanseri	12 (%37,5)	20 (%62,5)
Pankreas kanseri	19 (%26,4)	53 (%73,6)
Cilt kanserleri	13 (%24,5)	40 (%75,5)

Çalışmaya dahil edilen hastalar, HBV serolojilerine göre; HBV ile karşılaşmamış grup, aşı ile bağışık olan grup, enfeksiyonu geçirip bağışık olan grup, kronik enfekte grup, izole Anti-HBc IgG pozitifliği ve veri eksikliği nedeniyle tanımlanamayan grup olarak beş grupta sınıflandırıldı. Hastaların 845'inde (%38,4), HBV ilişkili tüm serolojik testler negatif saptandı ve HBV ile karşılaşmamış grup olarak tanımlandı. Sadece Anti-HBs pozitifliği olan aşı ile bağışık 213 (%9,7) hasta, hem Anti-HBs hem Anti-HBc IgG pozitifliği olan HBV geçirmiş ve bağışık olmuş 362 (%16,4) hasta, HbsAg pozitifliği nedeniyle kronik enfekte veya inaktif taşıyıcı olarak değerlendirilebilecek 72 (%3,3) hasta, izole Anti-HBc IgG pozitifliği olan 137 (%6,2) hasta olduğu saptandı. Hastaların serolojik verilerine göre sınıflandırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların HBV Serolojik Profiline Göre Sınıflandırılması

Serolojik Profil	N	%
HBV ile karşılaşmamış grup	845	38,4
Aşı ile bağışık grup	213	9,7
Enfeksiyon sonrası bağışık olan grup	362	16,4
Kronik enfekte veya inaktif taşıyıcı olan grup	72	3,3
İzole Anti-HBc IgG pozitif olan grup	137	6,2
Tanımlanamayan grup	566	24,7
Toplam	2195	100

Çalışmamızda, HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarına yönelik serolojik testlerden en az birine bakılmış olan 2195 hastanın 1635’inde (%74,4) maligniteye yönelik tedavi uygulandığı görüldü. İmmüsupresif tedavi öncesinde, HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG testlerinin birlikte bakılması, HBV için uygun tarama olarak nitelendirildiğinde, 1635 hastanın 1142’sinde (%69,8) uygun tarama yapıldığı, 493’ünde (%30,2) ise yapılmadığı saptandı. Tedavi uygulanan hastalarda HBV için uygun tarama yapılma oranları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Maligniteye Yönelik Tedavi Uygulanan Hastalarda Uygun Tarama Oranları

HBV taraması	Tedavi verilen hasta sayısı	
	N	%
Uygun tarama yapılmış	1142	69,8
Uygun tarama yapılmamış	493	30,2

Uygun tarama yapılmış olan hastaların, merkezimize başvuru yılına göre dağılımı incelendiğinde, hastaların %4,6’sının 2016’da, %11,8’inin 2017’de, %6’sının 2018’de, %8,9’unun 2019’da, %24,1’inin 2020’de ve %48,6’sının 2021 yılında başvurduğu görüldü. HBV açısından uygun tarama yapılmış olan hasta grubunun büyük çoğunluğunun (%68,8) son iki yıla ait hastalar olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Uygun tarama yapılan hastaların başvuru yılına göre dağılımı, Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Tarama Yapılan Hastaların Başvuru Yılına Göre Dağılımı

Başvuru tarihi	Uygun tarama yapılan hasta sayısı
	N ve %
2016	101 (%4,6)
2017	259 (%11,8)
2018	131 (%6)
2019	195 (%4,9)
2020	528 (%24,1)
2021	981 (%48,6)
Toplam	1512 (%100)

HBV serolojik testlerinden en az birinin istenmiş olduğu hastalar, HBV reaktivasyon riski yönünden, serolojik profile ve tedavi rejimine göre sınıflandırıldığında, 321 (%14,6) hastanın düşük, 87 (%4) hastanın orta, 17 (%0,8) hastanın yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Hastaların 1254'ü (%57,1) ise risksiz olarak değerlendirildi. Serolojik verilerde eksiklik veya tedavide kullanılan ajanın risk profilinde belirsizlik olan 516 (%23,5) hasta saptandı ve risk açısından belirsiz grup olarak ifade edildi. Hastaların, HBV reaktivasyonu açısından risk profili, Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Risk Profili

Risk sınıflaması	N	%
Risk yok	1254	57,1
Düşük risk	321	14,6
Orta risk	87	4
Yüksek risk	17	0,8
Belirsiz risk	516	23,5
Toplam	2195	100

Hastalar reaktivasyon riskine göre sınıflandırıldığında, 17 yüksek riskli hasta içerisinde dokuz (%52,9) hastanın tanısının meme kanseri olduğu saptandı. Meme

kanserinin, büyük çoğunluğunu oluşturduğu bu grupta, meme kanserini, üç (%17,6) hasta ile akciğer kanserinin ve iki (%11,8) hasta ile cilt kanserinin takip ettiği görüldü. Orta riskli olan hastalar değerlendirildiğinde ise yüksek risk grubuna benzer şekilde, 41 (%47,1) hasta ile meme kanserinin en yüksek orana sahip olduğu saptandı. Bu grupta, meme kanserini, sekiz (%9,2) hasta ile hepatosellüler karsinomun ve akciğer kanserinin takip ettiği görüldü.

Hastalar, histopatolojik tanılarına göre incelendiğinde, meme kanseri hastalarının %2'si, akciğer kanseri hastalarının %0,8'i, jinekolojik kanseri olan hastaların %0,9'u, özefagus kanseri hastalarının %2,9'u, cilt kanseri hastalarının %2,8'i yüksek risk grubunda idi. Orta risk grubunda değerlendirilen hastaların yüzdesel olarak en yüksek olduğu tanı grubu HSK idi. HSK hastalarının %16,7'sinin, meme kanseri hastalarının %9'unun ve baş-boyun kanseri hastalarının %6,9'unun orta risk grubunda olduğu saptandı. Hastaların sahip oldukları tanımlara göre risk profilleri, ayrıntılı şekilde Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tanılara Göre Risk Profili

Tanımlar	Risk yok	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Belirsiz
Meme kanseri	271 (%59,2)	20 (%4,4)	41 (%9)	9 (%2)	117 (%25)
Hepatosellüler kanser	24 (%51)	8 (%16,7)	8 (%16,7)	0 (%0)	8 (%16)
Akciğer kanseri	197 (%54,8)	79 (%21)	8 (%2,2)	3 (%0,8)	77 (%%21)
Mediastinal kanserler	9 (%69,2)	1 (%7,7)	0 (%0)	1 (%7,7)	2 (%15)
Kolorektal kanserler	203 (%52,5)	85 (%22)	3 (%0,8)	0 (%0)	96 (%24,8)
Mide kanseri	76 (%52,8)	26 (%18)	3 (%2,2)	0 (%0)	39 (%27)
Özefagus kanseri	25 (%73,5)	7 (%20,6)	0 (%0)	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Pankreas kanseri	56 (%63,6)	15 (%17)	1 (%1,1)	0 (%0)	16 (%18,2)
Cilt kanseri	48 (%67,6)	2 (%2,8)	1 (%1,4)	2 (%2,8)	18 (%25,4)
Jinekolojik kanserler	70 (%60,8)	18 (%15)	2 (%1,7)	1 (%0,9)	25 (%21,6)
Ürotelyal kanserler	65 (%60,7)	20 (%18,7)	2 (%1,9)	0 (%0)	20 (%18,7)
Prostat kanseri	37 (%52,9)	8 (%11,4)	2 (%2,9)	0 (%0)	23 (%32,9)
Testis kanseri	17 (%51,5)	1 (%3)	0 (%0)	0 (%0)	15 (%45,5)
Baş-boyun kanseri	29 (%50)	13 (%22,4)	4 (%6,9)	0 (%0)	12 (%20,7)

Çalışmaya dahil edilen ve HBV serolojisi yönünden uygun şekilde taranmış olan hastaların, HBV reaktivasyon risklerine göre antiviral profilaktik tedavi alma oranları

karşılaştırıldı. Buna göre, yüksek risk grubundaki 17 hastanın 13'üne (%76,5) profilaksi uygulandığı, dördüne (%23,5) ise uygulanmadığı saptandı. Orta risk grubundaki 87 hastanın 59'una (%67,8) profilaksi uygulanmışken, 28'ine (%32,2) uygulanmadığı görüldü. Düşük risk grubundaki 321 hastanın ise 151'ine (%46,4) profilaksi uygulandığı görüldü. Çeşitli kılavuzlara göre profilaksi uygulanması gereken orta ve yüksek risk grubundaki 104 hastanın 72'sine (%69,2) antiviral profilaksi uygulanmışken 32'sine (%30,8) uygulanmadığı saptandı. Profilaksi uygulanmış olan 223 hastanın büyük çoğunluğunun, 149 (%66,8) hasta ile düşük risk grubundaki hastalar olduğu görüldü. Hastaların risk sınıflamasına göre antiviral profilaksi uygulanma oranları Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Risk Durumuna Göre Antiviral Profilaksi Uygulama Oranları

Risk sınıflaması	Profilaksi uygulanmış	Profilaksi uygulanmamış	Toplam
Yüksek risk	13 (%76,5)	4 (%23,5)	17 (%100)
Orta risk	59 (%67,8)	28 (%32,2)	87 (%100)
Düşük risk	151 (%46,4)	172 (%53,6)	323 (%100)
Orta + Yüksek risk	72 (%69,2)	32 (%30,8)	104 (%100)

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aşılama politikalarının yaygınlaşması ile önlenabilir duruma gelse de hala tüm dünyada ciddi bir nüfusu etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında açıkladığı raporda, dünyada 296 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu belirtilmektedir³².

Dünya, HBV prevalansı açısından düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Ülkemizde, 2010 yılında yapılan TURHEP çalışmasında, HbsAg prevalansı %4 saptanmış ve Türkiye, orta endemik bölge olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada, Anti-HBc seroprevalansı %30,6 ve bağışıklığı gösteren Anti-HBs seroprevalansı ise %31,9 bulunmuştur. Ege bölgesinde ise HbsAg pozitifliği %2,3 saptanmıştır¹²².

HCV enfeksiyonu, akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom, hematolojik maligniteler gibi birçok hastalıkta rol oynamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya genelinde yaklaşık 71 milyon insanın (%1) kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğunu tahmin etmektedir¹¹⁴. Ülkemizde, 2010 yılında yapılan TURHEP çalışmasında, Anti-HCV pozitifliği %1 olarak tespit edilmiştir¹²³.

Solid organ tümörü olan hastaların değerlendirildiği çalışmamızda, HbsAg istenmiş olan 2181 hastanın 72'sinde (%3,3), HbsAg'nin pozitif olduğu görülmüş ve bu popülasyondaki seroprevalansı saptanmıştır. Tarama amacıyla Anti-HCV bakılmış olan 2120 hastanın 21'inde (%1), Anti-HCV'nin pozitif olduğu görülmüş ve Anti-HCV seroprevalansı saptanmıştır. Merkezimizde, daha çok Ege Bölgesinde yaşayan hastalar takip edilmekle birlikte, ülke genelinden de birçok hasta takip edilmektedir. Bu nedenle saptadığımız HbsAg ve Anti-HCV seroprevalansının, literatür bilgisi ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir.

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, Koçoğlu ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, solid organ tümörü nedeniyle takip edilen, hepatit B ile C serolojisi bakılmış olan 3890 hasta değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer şekilde, HbsAg pozitifliğinin %3,6, Anti-HCV pozitifliğinin ise %1,2 olduğu saptanmıştır¹²⁴. Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise solid organ tümörü olan hastalar, kemoterapi öncesinde, HBV ve HCV serolojisi için taranmış ve HbsAg pozitifliği %4,4, Anti-HCV pozitifliği ise %2,8 bulunmuştur¹¹⁸. Türkoğlu ve arkadaşlarının, Ege bölgesindeki bir

merkezde, benzer hasta popülasyonunda yaptıkları HBV seroprevalansı çalışmasında, HbsAg pozitifliğinin %3,5 olduğu saptanmıştır¹²⁵. Türken ve arkadaşlarının, farklı bir popülasyonda, 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, İzmir ilindeki bir merkezde takip edilen ve hematolojik malignitesi olan hastalar taranmış, HbsAg pozitifliğinin, çalışmamızla örtüşecek şekilde, %3,4 olduğu saptanmıştır⁴⁰.

Çalışmamızda, hepatit ölçütlerinin cinsiyete göre dağılımına baktığımızda, HbsAg pozitif olan hastaların %62,5'inin erkek, %37,5'inin kadın, Anti-HCV pozitif olan hastaların %61,9'unun erkek, %38,1'inin ise kadın olduğu görüldü. Çalışmamızda, HbsAg ve Anti-HCV seropozitifliğinin erkek cinsiyette daha yüksek olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ülkemizde, Utkan ve arkadaşlarının yaptığı ve kanser hastalarında cinsiyet ve hepatit serolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da HbsAg pozitifliğinin erkeklerde daha yüksek (E/K: %3,9/1,9) olduğu gösterilmiştir¹²⁶.

Çalışmamızda, Anti-HBs bakılmış olan 1881 hastanın 580'inde (%34,5), Anti-HBs'nin pozitif olduğu görüldü. TURHEP çalışması verilerine göre, 2010 yılında, ülkemizde Anti-HBs pozitifliği %31,9 idi¹²². Çalışmamızda, HBV ile karşılaşmayı gösteren Anti-HBc IgG seroprevalansı ise %34,5 bulundu. TURHEP çalışması verilerinde bu oran %30,6 idi¹²².

Köse ve arkadaşlarının, 2014 yılında, İzmir ili içerisinde 2727 sağlıklı birey örnekleri ile yaptıkları çalışmada, İzmir ilinde Anti-HBc IgG seropozitifliği %31,4 bulunmuştur¹²⁷. Koçoğlu ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada solid organ tümörü olan ve olmayan hastalar, HBV serolojisi yönünden araştırılmış ve HbsAg ile Anti-HBc pozitifliğinin, bazı kanser türlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır¹²⁴. Bizim çalışmamızda da solid organ tümörü olan hastalarda Anti-HBc pozitifliğinin, İzmir ilinde ve Türkiye genelinde yaşayan sağlıklı insanlardan (literatür verilerine dayanarak) daha yüksek olduğunu saptadık. Bu veriler ile kanser hastalarının normal bireylere göre HBV ile daha sık karşılaşmış olduğu düşünülebilse de kesin bir sonuca ulaşmak için kontrol ve örneklem grubunun olduğu, hastaların homojen dağıldığı ve daha çok sayıda hastanın yer aldığı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG ölçütlerinin, cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; Anti-HBs pozitif olan hastaların %56,8'inin erkek, %43,2'sinin kadın, Anti-HBc IgG pozitif olan hastaların %60,9'unun erkek, %39,1'inin ise kadın olduğu görüldü ve Anti-HBs ile Anti-HBc pozitifliğinin erkeklerde daha yüksek olması, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Utkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde, Anti-HBs pozitifliği, erkeklerde daha yüksek saptanmıştır¹²⁶. İnci ve arkadaşlarının yaptığı ve kanser hastalarında hepatit B, C seroprevalansının tespit edilmesinin amaçlandığı bir çalışmada, Anti-HBs pozitifliğinin erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır¹²⁸.

Çalışmamızda, Anti-HBc IgG pozitifliği erkeklerde daha yüksek orandaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HBV bulaş yolları düşünüldüğünde, HBV açısından riskli meslek gruplarında çalışan bireylerin daha sıklıkla erkek cinsiyet olması, şüpheli cinsel temasın erkeklerde daha sık görülmesi, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerin HBV açısından risk grubu içerisinde bulunması, damar içi uyuşturucu bağımlılığının erkeklerde daha sık görülmesi gibi durumların, çalışmamızdaki bu veriyi açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Hepatit ölçütlerinin yaşa göre dağılımına bakacak olursak; HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre, ortalama yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Anti-HBc pozitif olan hastaların yaş ortalaması $65,4\pm11,1$ iken negatif olan hastaların $59,2\pm14,4$ saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu durumun nedenleri olarak, ülkemizde genç yaşta bireylerin yaşlı nüfusa göre aşılama oranının daha yüksek olması, yıllar ilerledikçe HBV enfeksiyonuna yönelik farkındalığın artması ve genç nüfusun bilinçlenerek HBV bulaşından korunması gösterilebilir.

Çalışmamızda, hastaların tanılarına yönelik verileri incelersek; erkek hastaların 293'ünün (%25,5) akciğer kanseri, kadın hastaların 450'sinin (%43,1) meme kanseri olduğu saptandı. Bu veriye dayanarak, erkek hastalarda akciğer kanserinin, kadın hastalarda ise meme kanserinin en sık görülen kanser türleri olduğu görülmüştür. Tüm dünya genelinde kanser istatistiklerini inceleyen ve ülke verilerinin de paylaşıldığı, 2020 yılında yayımlanan GLOBOCAN çalışmasında, Türkiye'de, erkeklerde en sık kanser türünün akciğer, kadınlarda

ise meme kanseri olduğu belirtilmektedir¹²⁹ . Bu bilgi, çalışmamızdaki verilerin güncel literatür bilgisi ile örtüştüğünü göstermektedir.

Hepatosellüler karsinom ile HBV arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur. HBV enfeksiyonunun, HSK için en önemli sebeplerden birisi olduğu kesin olarak bilinmektedir. HBV'nin, HSK haricindeki diğer solid organ tümörleri ile benzer bir ilişki içerisinde olduğu ise şüphelidir. Literatürde, bazı solid organ tümörü türlerinin, HBV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar mevcut olsa da bu konuda kesin bir kanıt, henüz bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda, HSK olan hastaların %25'inde HbsAg pozitif saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p<0,05$). HSK dışında diğer kanser türlerinde ise HbsAg pozitifliği ile anlamlı bir ilişki saptayamadık.

HBV enfeksiyonu ile karşılaşmayı göstermesi açısından önemli bir parametre olan Anti-HBc IgG sonuçlarını, tanılara göre değerlendirdiğimizde; mide kanseri olan hastaların %43,8'inde Anti-HBc IgG pozitifliği olduğu saptandı ve mide kanseri ile Anti-HBc IgG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Literatürde, HBV enfeksiyonu ile mide kanseri arasında ilişki olabileceğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur.

Wei ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada, gizli kalmış enfeksiyonu gösterebilen Anti-HBc IgG pozitifliğinin, mide kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir¹³⁰ . Wongtrakul ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımladıkları bir meta-analizde, kronik HBV enfeksiyonunun mide kanseri gelişme riskini önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır¹³¹ . Koçoğlu ve arkadaşlarının yaptığı, randomize kontrollü bir çalışmada, 3890 hasta değerlendirilmiş ve HBV ile kanser ilişkisi araştırılmıştır. Mide kanseri olan hastaların %5,6'sında HbsAg pozitifliği saptanmış ve HBV enfeksiyonu ile mide kanseri gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur¹²⁴ . Literatür verileri bu alanda oldukça sınırlıdır. HBV enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi saptamak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, testis kanseri olan hastaların %11,1'inde Anti-HBc pozitifliği, %88,9'unda ise negatifliği saptandı. Bu veriye göre, testis kanseri olan hastalarda Anti-HBc'nin, daha sıklıkla negatif olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Literatürde, testis kanseri ile geçirilmiş HBV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunamadı. Testis kanseri hastalarının büyük

çoğunluğunun, genç popülasyondan olması nedeniyle, HBV'ye yönelik aşılamanın daha sık yapılmış olmasının, bu verinin oluşmasında önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Solid organ tümörü olan ve immünsupresif tedavi uygulanacak olan hastalarda, HBV reaktivasyonundan korunmanın en iyi yolu, hastaları, tedavi öncesinde, HBV serolojisi yönünden taramak ve endikasyonu bulunan hastalara antiviral profilaksi başlamaktır. Profilaksi endikasyonu olan hastaların belirlenmesi için HBV'ye yönelik uygun tarama yapılmalıdır. HbsAg'ye ek olarak geçirilmiş ve gizli kalmış enfeksiyonu göstermesi nedeniyle mutlaka Anti-HBc IgG de bakılmalıdır¹⁰².

Kılavuzların tarama önerileri farklılık göstermektedir. AASLD kılavuzu, tarama amacıyla, yalnızca HbsAg ve Anti-HBc IgG bakılmasını önermekteyken, APASL, AGA, EASL, ASCO ve CDC kılavuzları ise bu testlere ek olarak aşılama yapılması gereken grubun erken tespit edilebilmesi amacıyla, Anti-HBs bakılmasını da önermektedir^{132,20,21,120,108,133}. Uluslararası kılavuzlara ek olarak, 2017 tarihli Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu da immünsupresif tedavi planlanan hastalarda, her üç testin de bakılmasını önermektedir³⁸.

Tıp biliminin gelişmesi, yeni tanı yöntemlerinin bulunması ve tedavi seçeneklerinin çoğalması ile insan ömrü giderek uzamaktadır. Buna bağlı olarak, birçok kanser türünün de görülme sıklığı artmaktadır. Solid organ tümörü olan hastalarda, sitotoksik kemoterapi uzun yıllardır kullanılmakla birlikte, antikor bazlı ve hedefe yönelik tedaviler de geliştirilmekte ve bu ilaçların kullanılma sıklığı giderek artmaktadır. HBV ile karşılaşmış kişilerde, immün sistemi baskılayıcı tedaviler kullanıldığında, HBV reaktivasyonu görülebildiği bilinmesine rağmen, tarama oranları hala düşük seyretmektedir.

Farklı ülke ve merkezlerde yapılan anket çalışmaları, hekimlerin, HBV taraması açısından yeterli farkındalığa sahip olmadıklarını göstermektedir. Örneğin; ABD'de, Tran ve arkadaşlarının, hekimlere yönelik yaptığı bir anket çalışmasında, hematolog ve onkologlardan oluşan 265 hekim anket sorularını yanıtlamış ve hekimlerin yalnızca %20'sinin tedavi öncesinde HBV'ye yönelik tarama yaptığı saptanmıştır¹⁰⁶.

Literatürde, solid organ tümörü olan hastalarda, sitotoksik kemoterapi uygulaması öncesinde, HBV'ye yönelik tarama sıklığını gösteren çalışmalar mevcuttur. ABD'de, Hwang

ve arkadaşlarının, MD Anderson Kanser Merkezinde yaptığı bir çalışmada, solid organ tümörü olan 15.031 hasta incelenmiş ve hastaların yalnızca 581'inin (%4) HBV yönünden tarandığı saptanmıştır¹³⁴.

Güney Tayland'da, Laiwatthanapaisan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, 2008 ile 2013 yılları arasında takip edilen ve solid organ tümörü olan toplam 810 hasta incelenmiş, HbsAg için, hastaların %27,7'sinin tarandığı tespit edilmişti. Aynı hasta grubunda Anti-HBc IgG tarama oranının ise yalnızca %4,6 olduğu görülmüştür⁴³.

Chung ve arkadaşlarının, ABD'de yaptığı bir çalışmada, 2006 ile 2011 yılları arasında takip edilen ve kemoterapi verilen 8005 hasta geriye dönük olarak incelenmiş, HBV için 1279 (%16) hastanın tarandığı saptanmıştır¹³⁵.

Lee ve arkadaşlarının, Kanada'da yaptıkları bir çalışmada, hematolog ve onkologların tarama sıklığı açısından tutumları değerlendirilmiş ve hekimlerin %40'ının hiç tarama yapmadığı, %36 hekimin ise yalnızca HBV için yüksek risk taşıyan gruba tarama yaptığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, hematologların onkologlara göre daha sık tarama yaptığı görülmüştür¹³⁶.

Kemoterapi öncesinde HBV tarama sıklığı açısından ülkemizdeki çalışmalara baktığımızda; Türkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, solid organ tümörü olan 1476 hasta geriye dönük incelenmiş ve hastaların 864'ünde (%58,1) HbsAg tarandığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde, Anti-HBc IgG araştırılmadığı izlenmiştir. Bu sonuçlara göre, çalışmaya alınan hastaların hiçbirine HBV'ye yönelik uygun tarama yapılmadığı anlaşılmaktadır¹²⁵.

Engin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, onkolojik veya hematolojik malignite nedeniyle, 2015 ile 2016 yılları arasında takip edilen 445 hasta incelenmiş ve yalnızca 103 (%23,3) hastanın HBV'ye yönelik uygun tarandığı saptanmıştır¹³⁷.

Durak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2010 ile 2017 yılları arasında takip edilen ve solid organ malignitesi olan, kemoterapi planlanan 593 hasta geriye dönük incelenmiş ve 126 (%21,2) hastada tedavi öncesinde Anti-HBc IgG tarandığı görülmüştür.

Aynı çalışmada, hastaların %23'ünde, kemoterapi öncesinde HbsAg bakılmadığı saptanmıştır¹³⁸.

Solid organ tümörü olan hastaların değerlendirildiği çalışmamızda, merkezimizde takip edilen 15.902 hastanın 2181'inde (%13,7) HbsAg bakıldığı tespit edildi. Bu değer, Anti-HBs için %11,8, Anti-HBc IgG için ise %10,5 olduğu saptandı. HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc parametrelerinin birlikte bakılması, HBV için uygun tarama olarak tanımlandığında, her üç testin birlikte bakıldığı hasta sayısının 1512 (%9,5) olduğu görüldü. HBV serolojik ölçütlerinden en az birine bakılmış olan 2195 hasta değerlendirildiğinde, immüsupresif tedavi planlanan 1635 hastadan, tedavi öncesinde, 1142'sinin (%69,8) HBV için uygun tarandığı, 493 (%30,2) hastanın ise uygun taranmadığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızdaki ve literatürde yer alan benzer çalışmalardaki HBV tarama oranlarına bakıldığında, sonuçların, hedeflenen değerin oldukça altında olduğu anlaşılmaktadır. HBV reaktivasyonu, immüsupresif hastalarda, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek çok önemli bir sorundur. Bu nedenle, enfeksiyon, hepatoloji ve onkoloji derneklerinin kılavuzlarının tamamı immüsupresif tedavi planlanan hastalarda, tedavi öncesinde mutlaka HBV taraması yapılmasını önermektedir. Güncellenen kılavuzlar ve kılavuzların önerileri açısından yeterli bilgilendirme yapılmaması ve bu konuda hekimler arasındaki farkındalığın zayıf olması, merkezlerde sistemsel aksaklıklar nedeniyle zaman zaman ilgili tetkiklerin çalışılmaması gibi durumların, tarama sonuçlarının istenilen düzeyin altında kalmasında, önemli nedenler olduğunu düşünmekteyiz.

Güncel kılavuzlar, hekimler tarafından her zaman için ulaşılabilir olmayabilmektedir. Bu nedenle, immüsupresif tedavi planlanan hastalarda, HBV taraması konusunda düzenli aralıklarla bilgilendirme toplantıları yapılması faydalı olabilir. Ayrıca, immüsupresif tedavi planlanan hasta grubunda, HBV taraması yapılması gerektiğini belirten bir uyarı mesajının, hastane otomasyon sistemlerine entegre edilmesinin de faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, bu konuda yapılan çalışmalar da mevcuttur. Örnek olarak, Tayvan'da, Hsu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastane otomasyon sistemine, immüsupresif tedavi öncesinde, HBV taraması yapılması için uyarı mesajı verilmesini sağlayan bir program entegre edildi. İlgili program entegre edilmeden önce HBV tarama oranı %40 iken, program

eklendikten sonra tarama oranı %95,5 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi¹³⁹.

Literatürde, solid organ malignitesi olan hastalarda, yıllar içerisinde HBV tarama oranlarında belirgin artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak, Laiwatthanapasian ve arkadaşlarının, Güney Tayland'da yaptığı çalışmada, solid organ malignitesi olan hastalarda, 2009 ile 2012 yılları arasında, HBV tarama oranı %7,8-%21 iken 2013 yılında bu oranın %82,9'a yükseldiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, önemli bir hepatoloji derneğinin 2012 yılında yayımlanan kılavuz önerileri sonrasında, hekimlerin farkındalığının yükseldiğini ve tarama oranlarındaki artışın sebebinin bu durum olduğunu düşünmektedir⁴³. Bizim çalışmamızda da HBV'ye yönelik uygun tarama yapılan hastaların büyük çoğunluğu, çalışmanın son iki yılı içerisinde takip edilen hastalardır. Tarama yapılan hastaların %22,4'ü 2016-2018 yılları içerisinde takip edilen hastalar iken %77,6'sı 2019-2021 yılları içerisinde takip edilen hastalardır. Çalışmamızda saptadığımız bu verilerin güncel literatür bilgisi ile uyumlu olduğu düşünüldü.

İmmüsupresif tedavi planlanan hastalarda, HCV reaktivasyonu da önemli bir sorun olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle hematolojik veya onkolojik malignitesi olan ve immüsupresif tedavi planlanan hastalarda, antiviral tedaviye ve zamanlamasına karar verilmesi amacıyla, HCV taraması yapılması yol gösterici olabilir¹¹⁷. Buna rağmen, veriler sınırlı olduğundan, rutin HCV taraması için ortak bir görüş bulunmamaktadır. EASL kılavuzunun 2018 güncellemesinde ise immüsupresif tedavi uygulanacak hastalarda, HCV'ye yönelik tarama önerilmiştir¹²⁰.

Çalışmamızda, 15.902 hastanın 2120'sinde (%13,3) Anti-HCV bakıldığı görüldü. HBV, HCV ve HIV serolojik ölçütlerinden en az birine bakılmış ve immüsupresif tedavi uygulanmış olan 1635 hastanın 1589'unda (%97), kemoterapi öncesinde, Anti-HCV ile tarama yapıldığı, 46 (%3) hastada ise tarama yapılmadığı saptandı.

Literatürde yer alan çalışmalara bakacak olursak; ABD'de MD Anderson Kanseri Merkezinde, Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, solid organ malignitesi olan ve kemoterapi uygulanan 16.773 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve bu hasta popülasyonunda, tedavi öncesi Anti-HCV tarama sıklığının %13,9 ile oldukça düşük olduğu saptanmıştır¹³⁴. HCV reaktivasyon riski göz önünde bulundurulduğunda, HCV enfeksiyonu

olup kemoterapi uygulanan hastalarda, tedavi stratejisini belirlemek ve hastaları olası reaktivasyondan korumak amacıyla, sitotoksik kemoterapi öncesinde, HCV enfeksiyonu için tarama yapılmasının ve tarama oranlarının artmasının oldukça önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Solid organ malignitesi olan hastalarda, HBV reaktivasyonu, akut hepatit, fulminan hepatit gibi klinik sonuçlara neden olarak morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Aynı zamanda, hali hazırda, sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda tedaviye ara verilmesi ve primer hastalığın ilerlemesi de önemli bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, HBV reaktivasyonu konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde, malignite nedeniyle immüsupresif tedavi uygulanan ve HbsAg pozitifliği olan hastalarda, HBV reaktivasyon riskinin, %4 ile %70 arasında değişmekle birlikte genelde %20'nin üzerinde olduğu saptanmıştır¹⁴⁰.

Hastaları, HBV reaktivasyonundan korumak için, kemoterapi başlamadan önce, HBV için taramak ve serolojik profil ile uygulanacak tedavi rejimi değerlendirilerek risk sınıfı belirlemek oldukça önem taşımaktadır. Risk sınıfının belirlenmesinin ardından, yüksek riskli gruptaki hastalara antiviral profilaksi verilmesi, tüm kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Orta risk grubundaki hastalarda, bireysel bazda değerlendirme sonrası karar verilmesi önerilmekteyken, düşük risk grubundaki hastalarda, antiviral profilaksi uygulanmadan izlem yapılması önerilmektedir. Kılavuzlar tarafından, risk grubu fark etmeksizin, antiviral profilaksi verilen veya verilmeyen tüm hastaların, HBV reaktivasyonu açısından tedavi süresince HBV-DNA, HbsAg ve ALT gibi parametreler ile yakından izlenmesi gerektiği belirtilmektedir^{19,21,69,20,38}.

İmmüsupresif tedavi uygulanan ve HBV için uygun taranmış olan hastaları değerlendirdiğimizde; HBV reaktivasyonu açısından, 321 hastanın düşük risk, 87 hastanın orta risk ve 17 hastanın yüksek risk grubunda olduğu tespit edildi. Yüksek risk grubunda olan 17 hastanın 13'üne (%76,5) profilaksi başlandığı, 4'üne ise (%23,5) başlanmadığı saptandı. Orta risk grubundaki 59 (%67,8) hastaya profilaksi uygulanmışken, 28 (%32,2) hastaya uygulanmadığı görüldü. Düşük risk grubundaki hastalarda ise 151 (%46,4) hastaya profilaksi verildiği, 172 (%53,6) hastaya verilmediği izlendi.

Yüksek risk grubundaki 17 hastanın 9'unun (%52,9) tanısının meme kanseri olduğu ve meme kanserinin, yüksek risk grubundaki hastalarda en çok izlenen tanı olduğu görüldü. Kimi kılavuzlar tarafından, HbsAg pozitif olan hastalarda, antrasiklin derivelerinin kullanımının, HBV reaktivasyonu için yüksek risk teşkil ettiği belirtilmiştir²¹. Meme kanseri tedavisinde, antrasiklin türevi ilaçlar, çok önemli bir yere sahiptir ve sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda, yüksek risk grubunda yer alan hastaların büyük çoğunluğunun tanısının meme kanseri olmasının sebebinin, antrasiklin derivelerinin yaygın kullanımı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki antiviral profilaksi verilerini değerlendirecek olursak; yüksek riskli grupta yer alan ve antiviral profilaksi uygulanması gereken bazı hastalara profilaksi uygulanmadığı, düşük riskli grupta olan ve profilaksi verilmeden takip edilebilecek bazı hastalara da antiviral profilaksi verildiği görüldü. Yüksek riskli grupta yer alan ve profilaksi uygulanmayan hastalarda, HBV reaktivasyonu riskinin arttığı bilinmektedir. Diğer yandan, düşük riskli grupta yer alan ve gereksiz antiviral profilaksi uygulanan hastalarda, antiviral ilacın yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve polifarmasi gibi önemli sorunlar doğabilmektedir. Kılavuzların güncel önerileri ile ilgili hekimlere yeterli bilgilendirme yapılamaması, HBV reaktivasyonu konusunda farkındalığın zayıf olması, eğitimlerin yeterli seviyede olmaması ve kimi zaman koruyucu hekimlikte aşırıya kaçılması gibi durumların, hatalı profilaksi uygulamalarının nedenlerinden sayılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda HBV-DNA'nın bakılamaması nedeniyle reaktivasyon sıklığının tespit edilememesi ise çalışmamızda karşılaştığımız önemli bir zorluk olarak değerlendirildi. Solid organ tümörü olan 2195 hasta ile yapılan çalışmamızda, literatürde yer alan çalışmalar ile kıyaslandığında hasta sayısının yüksek oluşu ve tarama oranları ile bu popülasyonda HBV, HCV prevalanslarının belirlenmiş olması çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Solid organ tümörü bulunan ve daha önce HBV ile karşılaşmış olan hastalarda, immünsupresif tedavi uygulanması ile HBV reaktivasyonu gelişebilmekte ve önemli klinik sonuçlar doğabilmektedir. HBV reaktivasyonunun önlenmesi amacıyla, hastalarda, tedavi öncesinde, HBV taraması yapılması ve tarama sonucunda, reaktivasyon için risk gruplarının belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Risk grubunun tespit edilmesinden sonra antiviral profilaksi gerekliliği açısından değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın sonunda, solid organ tümörü nedeniyle, polikliniğimizde değerlendirilen hastalarda, HBV ve HCV isteme oranlarının, düşük olduğu görüldü. Tüm hastaların, %13,7'sine HbsAg, %13,3'üne Anti-HCV, %11,8'ine Anti-HBs ve %10,5'ine Anti-Hbc IgG istendiği tespit edildi. İlgili tetkiklerin istendiği hasta grubunda, HbsAg pozitifliği %3,3, Anti-HCV pozitifliği %1, Anti-HBs pozitifliği %35,5, Anti-HBc IgG pozitifliği %35,5 ve izole Anti-HBc IgG pozitifliği %6,2 saptandı. Maligniteye yönelik tedavi uygulanan hastalarda, HBV için uygun tarama oranının %69,8 olduğu izlendi. Bu veri sonucunda, tedavi uygulanan hastaların %30,2'sinin, tedavi öncesinde uygun taranmamış olduğu saptandı. İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan 137 hastada ise tedavi öncesinde HBV-DNA istenmediği görüldü. Tarama sonucunda risk sınıflaması yapılan ve yüksek riskli değerlendirilen hastaların dördünde (%23,5) endikasyon mevcutken antiviral profilaksi uygulanmadığı, düşük riskli değerlendirilen hastaların 151'ine (%46,4) ise gereksiz antiviral profilaksi uygulandığı tespit edildi.

Sonuç olarak, literatürde yer alan çalışmalar ve bizim çalışmamızda saptanan veriler incelendiğinde, solid organ tümörü olan hastalarda, HBV, HCV ve HIV seroloji tetkiklerinin istenme ve tedavi başlanacak hastalarda taranma oranlarının istenen seviyenin oldukça altında olduğu görülmüştür. Kemoterapi öncesinde ideal şekilde taranan hastalarda ise antiviral profilaksi uygulamalarında hatalar olduğu görülmektedir. Bu durumlar nedeniyle, tarama oranlarında artış olması ve antiviral profilaksinin doğru uygulanabilmesi amacıyla, HBV reaktivasyonu konusunda, Hepatit B, C virüsleri ile ilgilenen derneklerin kılavuz önerilerinin anlatıldığı eğitim toplantıları düzenlenmesi ve immünsupresif tedavi planlanması halinde, HBV taramasının uygun yapılabilmesi için hastane otomasyon sistemine uyarı mesajı entegre edilmesi gibi yaklaşımların değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4. doi:10.1038/NRDP.2018.35
2. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014;384(9959):2053-2063. doi:10.1016/S0140-6736(14)60220-8
3. Fidan S, Fidan E, Karaman E, Erkut M, Cosar AM. Hepatitis B Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive patients receiving cytotoxic chemotherapy for solid tumors.
4. Sripongpun P, Laiwatthanapaian R, Chamroonkul N, et al. Hepatitis B screening rates and reactivation in solid organ malignancy patients undergoing chemotherapy in Southern Thailand. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25:366-373. doi:10.3350/cmh.2018.0111
5. Pietschmann T, Brown RJP. Hepatitis C Virus. *Trends Microbiol*. 2019;27(4):379-380. doi:10.1016/J.TIM.2019.01.001
6. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology*. 2019;69(3):1020-1031. doi:10.1002/HEP.30297
7. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, Arjona CG, Torres JM. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1421-1432. doi:10.3748/WJG.V22.I4.1421
8. Medical Association A. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.1123
9. Lucas S, Nelson AM. INVITED REVIEW HIV and the spectrum of human disease #. *Journal of Pathology J Pathol*. 2015;235:229-241. doi:10.1002/path.4449
10. Qiao Y chao, Xu Y, Jiang D xiang, et al. Epidemiological analyses of regional and age differences of HIV/AIDS prevalence in China, 2004-2016. *Int J Infect Dis*. 2019;81:215-220. doi:10.1016/J.IJID.2019.02.016
11. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic--How Are We Doing? *N Engl J Med*. 2015;373(23):2281-2287. doi:10.1056/NEJMMS1513641

12. Chang JJ, Ashcraft AM. Human Immunodeficiency Virus in Adolescents: Risk, Prevention, Screening, and Treatment. *Prim Care*. 2020;47(2):351-365. doi:10.1016/J.POP.2020.02.011
13. Kotake T, Satake H, Okita Y, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection. Published online 2018. doi:10.1111/ajco.13050
14. Brasseur M, Heurgué-Berlot A, Barbe C, et al. Prevalence of hepatitis B and C and sensibility of a selective screening questionnaire in patients receiving chemotherapy for solid tumors. Published online 2015. doi:10.1186/s12885-015-2033-z
15. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B Virus Reactivation: Risk Factors and Current Management Strategies. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1190-1203. doi:10.1002/phar.2340
16. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):167-177. doi:10.1055/S-0033-1345722
17. Shi Y, Zheng M. Cite this as. *BMJ*. 2020;370:2200. doi:10.1136/bmj.m2200
18. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-219. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.10.039
19. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/J.JHEP.2017.03.021
20. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients with Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757
21. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1031-1048. doi:10.1007/S12072-021-10239-X
22. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-283. doi:10.1002/HEP.28156

23. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):30-40. doi:10.7326/M15-1121
24. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease S13. Published online 2009. doi:10.1002/hep.22881
25. Chisari F v., Ferrari C, Mondelli MU. Hepatitis B virus structure and biology. *Microb Pathog*. 1989;6(5):311-325. doi:10.1016/0882-4010(89)90073-9
26. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427-5434. doi:10.3748/WJG.V20.I18.5427
27. Fletcher GJ, Chundamannil &, Eapen E, Abraham P. Hepatitis B genotyping: The utility for the clinicians Hepatitis B virus (HBV) genome and the origin of genotype. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2020;39(4):315-320. doi:10.1007/s12664-019-00995-y
28. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, et al. Infection Hepatitis B Virus Genotype D Prevails in Patients with Persistently Elevated or Normal ALT Levels in Turkey. *Infection*. 2004;32(1). doi:10.1007/s15010-004-3010-7
29. Tian Q, Jia J. Hepatitis B virus genotypes: epidemiological and clinical relevance in Asia. *Hepatol Int*. 2016;10(6):854-860. doi:10.1007/S12072-016-9745-2
30. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8 Suppl(SUPPL. 1). doi:10.1016/0264-410X(90)90209-5
31. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-628. doi:10.1016/J.CLD.2016.06.006
32. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219. doi:10.1016/J.VACCINE.2011.12.116
33. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771-774. doi:10.1056/NEJM197504102921503
34. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in

- Greek adults. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1844-1850. doi:10.1016/0016-5085(87)90614-7
35. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology*. 2016;63(2):388-397. doi:10.1002/HEP.28109
 36. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2). doi:10.1128/CMR.00046-19
 37. Abstracts of the 24th Annual Conference of APASL, March 12-15, 2015, Istanbul, Turkey. *Hepatol Int*. 2015;9 Suppl 1:1-391. doi:10.1007/S12072-015-9609-1
 38. VHSD / Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Accessed November 10, 2022. <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>
 39. Afsar I, Gungor S, Sener A, Yurtsever S. The prevalence of HBV, HCV and HIV infections among blood donors in Izmir, Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2008;26(3):288-289. doi:10.4103/0255-0857.42074
 40. Türken M, Köse Ş, Özkan Acar A, Ceylan C, Albayrak H, Arkalı E. Hepatitis B seroprevalence in hematological oncology patients. Published online 2020. doi:10.18621/eurj.473241
 41. Re V lo, Schuster M. Evaluating hepatitis b virus reactivation during solid tumor chemotherapy: Evidence to guide pretreatment hepatitis b screening and prophylaxis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):64-65. doi:10.7326/M15-2722
 42. Wang Y, Luo XM, Yang D, et al. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: A retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):923-930. doi:10.3748/wjg.v19.i6.923
 43. Sripongpun P, Laiwatthanapaisan R, Chamroonkul N, et al. Hepatitis B screening rates and reactivation in solid organ malignancy patients undergoing chemotherapy in Southern Thailand. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25:366-373. doi:10.3350/cmh.2018.0111
 44. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis*. 1982;146(2):198-204. doi:10.1093/INFDIS/146.2.198

45. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis.* 1991;11(2):84-92. doi:10.1055/s-2008-1040427
46. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med.* 1975;292(15):771-774. doi:10.1056/NEJM197504102921503
47. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011;378(9791):571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
48. Harris AM, Iqbal K, Schillie S, et al. Increases in Acute Hepatitis B Virus Infections - Kentucky, Tennessee, and West Virginia, 2006-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):47-50. doi:10.15585/MMWR.MM6503A2
49. Iqbal K, Kleven RM, Kainer MA, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):584-592. doi:10.1093/CID/CIV332
50. Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology J Gastroenterol.* 2005;11(3):418-420. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/418.asp>
51. de Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalapigna M. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1238-1239. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2004.12.041
52. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001;7(1):51-58. doi:10.1053/jlts.2001.20786
53. Huang Q, Zhou B, Cai D, et al. Rapid Turnover of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Indicated by Monitoring Emergence and Reversion of Signature-Mutation in Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Hepatology.* 2021;73(1):41-52. doi:10.1002/HEP.31240

54. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S71-S83. doi:10.1016/J.JHEP.2016.01.026
55. Webster GJM, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: Dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology.* 2000;32(5):1117-1124. doi:10.1053/jhep.2000.19324
56. Lau JYN, Bain VG, Davies SE, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology.* 1992;102(3):956-962. doi:10.1016/0016-5085(92)90182-X
57. Chang KM, Liu M. Chronic hepatitis B: immune pathogenesis and emerging immunotherapeutics. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;30:93-105. doi:10.1016/J.COPH.2016.07.013
58. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14156-14171. doi:10.3748/WJG.V20.I39.14156
59. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(1):40-55. doi:10.1309/42D6-W7PL-FX0A-LBXF
60. Jevon GP. Grade and stage in chronic hepatitis. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2001;4(4):372-380. doi:10.1007/s10024001-0006-5
61. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. *Clin Liver Dis.* 2021;25(4):711-724. doi:10.1016/J.CLD.2021.06.002
62. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1(SUPPL. 1):164-175. doi:10.1111/LIV.12081
63. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol.* 2021;13(11):1688-1698. doi:10.4254/wjh.v13.i11.1688
64. Thuener J. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care.* 2017;44(4):621-629. doi:10.1016/J.POP.2017.07.005
65. Pardee M. Diagnosis and Management of Hepatitis B and C. *Nurs Clin North Am.* 2019;54(2):277-284. doi:10.1016/J.CNUR.2019.02.004
66. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(3):354-359. doi:10.1111/J.1572-0241.1998.00354.X

67. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952-955. doi:10.1016/0140-6736(92)91530-L
68. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-1415. doi:10.1002/HEP.22177
69. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/HEP.29800
70. Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1240-1248. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.01.044
71. Lee HA, Lee HW, Kim IH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):196-204. doi:10.1111/APT.15741
72. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-490. doi:10.1053/J.GASTRO.2010.04.052
73. Papatheodoridis G v., Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;57(1):196-202. doi:10.1016/J.JHEP.2011.11.030
74. Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. [Hepatitis B virus infection: Natural history, clinical manifestations and therapeutic approach]. *Rev Med Interne*. 2019;40(9):590-598. doi:10.1016/J.REVMED.2019.03.333
75. Kim H, Lee SA, Do SY, Kim BJ. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World J Gastroenterol*. 2016;22(17):4287-4296. doi:10.3748/WJG.V22.I17.4287
76. Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):297-302. doi:10.1016/J.CGH.2011.08.029

77. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol*. 2015;62(5):1092-1099. doi:10.1016/J.JHEP.2014.11.031
78. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):16-26. doi:10.1016/J.CGH.2013.04.036
79. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(5):275-284. doi:10.1038/NRGASTRO.2011.33
80. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of Hepatitis B Infection in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(1):137-145. doi:10.1097/GRF.0000000000000331
81. Yuan P, Chen P, Qian Y. Evaluation of Antiviral Therapy Performed after Curative Therapy in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/5234969
82. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(10):1033-1044. doi:10.1080/14787210.2020.1776112
83. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052. doi:10.1097/QAD.0000000000001574
84. Mohanty SR, Cotler SJ. Management of hepatitis B in liver transplant patients. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(1):58-63. Accessed October 16, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599213/>
85. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/S12072-015-9675-4
86. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306. doi:10.1002/HEP.28280
87. Sonneveld MJ, Wong VWS, Woltman AM, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;142(3):513-520.e1. doi:10.1053/J.GASTRO.2011.11.025

88. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1264-1271. doi:10.1038/AJG.2011.45
89. Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-195. doi:10.1016/S2468-1253(16)30024-3
90. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18). doi:10.21037/ATM.2016.09.11
91. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(4):553-562. doi:10.1586/17474124.2.4.553
92. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl). doi:10.1002/HEP.22898
93. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect*. 2001;43(3):187-190. doi:10.1053/JINF.2001.0878
94. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73. doi:10.1001/JAMA.295.1.65
95. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(SUPPL. 5). doi:10.1002/HEP.22945
96. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-244.e3. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.10.038
97. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009;3(1):269-282. doi:10.1007/S12072-008-9106-X
98. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B

- virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-1843. doi:10.1016/0016-5085(87)90613-5
99. Liang R, Lau GKK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):394-398. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.394
 100. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100(1):182-188. doi:10.1016/0016-5085(91)90599-G
 101. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-244.e3. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.10.038
 102. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):30-40. doi:10.7326/M15-1121
 103. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl). doi:10.1002/HEP.22945
 104. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients with Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757
 105. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. 2072;15:1031-1048. doi:10.1007/s12072-021-10239-x
 106. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):240-246. doi:10.1111/J.1365-2036.2009.04158.X
 107. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2012;8(4). doi:10.1200/JOP.2011.000450
 108. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of

- hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy.
Gastroenterology. 2015;148(1):215-219. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.10.039
109. Wang Y, Han SHB. Hepatitis B Reactivation: A Review of Clinical Guidelines. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(5):393-399. doi:10.1097/MCG.0000000000001520
 110. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757
 111. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3486-3496. doi:10.1016/J.EJCA.2013.07.006
 112. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521-2530. doi:10.1001/JAMA.2014.15704
 113. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-1309. doi:10.1053/J.GASTRO.2017.02.009
 114. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016 14:2. 2016;14(2):122-132. doi:10.1038/nrgastro.2016.176
 115. Brasseur M, Heurgué-Berlot A, Barbe C, et al. Prevalence of hepatitis B and C and sensibility of a selective screening questionnaire in patients receiving chemotherapy for solid tumors. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1-9. doi:10.1186/S12885-015-2033-Z/TABLES/4
 116. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Undiagnosed hepatitis in patients with cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(4):255. doi:10.1016/S2468-1253(19)30050-0
 117. Li YR, Hu TH, Chen WC, Hsu PI, Chen HC. Screening and prevention of hepatitis C virus reactivation during chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2021;27(31):5181. doi:10.3748/WJG.V27.I31.5181

118. Oguz A, Aykas F, Unal D, et al. Hepatitis B and C Seroprevalence in Solid Tumors - Necessity for Screening During Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(3):1411-1414. doi:10.7314/APJCP.2014.15.3.1411
119. Hwang JP, Suarez-Almazor ME, Torres HA, et al. Hepatitis C virus screening in patients with cancer receiving chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2014;10(3):e167-e174. doi:10.1200/JOP.2013.001215
120. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. doi:10.1016/J.JHEP.2018.03.026
121. Torres HA, Economides MP, Angelidakis G, et al. Sofosbuvir-Based Therapy in Hepatitis C Virus-Infected Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):250-257. doi:10.1038/S41395-018-0383-2
122. 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(11):1020-1026. doi:10.1016/J.CMI.2015.06.028
123. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-1026. doi:10.1016/J.CMI.2015.06.028
124. Kocoglu H, Karaca M, Tural D, et al. Hepatitis B and C rates are significantly increased in certain solid tumors: A large retrospective study. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(10):774. doi:10.4103/0973-1482.174544
125. Türkoğlu E, Üniversitesi AK, Fakültesi T, et al. Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented at the XVII th Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Antalya) Klimik Dergisi*. 2018;31(2):101-106. doi:10.5152/kd.2018.25
126. UTKAN G, AZAP A, MUALLAOĞLU S, et al. HEPATITIS B AND C SEROPREVALENCE IN CANCER PATIENTS: A CASE CONTROL STUDY. *International Journal of Hematology and Oncology*. 32(3):103-107. Accessed November 12, 2022. <http://uhod.org/summary.php?id=248>
127. Köse Şükran, Mandıracıoğlu A, Çavdar G, et al. Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı: İzmir, Türkiye'de yapılan bir toplum temelli çalışma. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2014;4(3):95-101. doi:10.5505/kjms.2014.21043
128. İnci H, Aşkın N, İnci F, Karataş F. Özgün Araştırma / Original Research Kanser Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı Hepatitis B and Hepatitis C

- Seroprevalence in Cancer Patients. *Türk Aile Hek Derg.* 2022;26(2):37-42.
doi:10.54308/tahd.2022.72691
129. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660
 130. Wei XL, Qiu MZ, Jin Y, et al. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases. *Br J Cancer.* 2015;112(7):1283-1290. doi:10.1038/BJC.2014.406
 131. WONGTRAKUL W, CHAROENNGAM N, PONVILAWAN B, et al. Hepatitis B virus infection and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva gastroenterology.* Published online July 2021. doi:10.23736/S2724-5985.21.02946-6
 132. Gerberding JL, Director Tanja Popovic M, Stephens JW, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection Editorial Board. 2008;57. Accessed November 10, 2022. www.cdc.gov/mmwr
 133. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(4):162-167.
doi:10.1002/CLD.883
 134. Hwang JP, Fisch MJ, Lok ASF, Zhang H, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer.* 2013;13. doi:10.1186/1471-2407-13-534
 135. Wi C il, Loo NM, Larson JJ, et al. Low level of hepatitis B virus screening among patients receiving chemotherapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):970-975.
doi:10.1016/J.CGH.2014.10.032
 136. Lee RSM, Bell CM, Singh JM, Hicks LK. Hepatitis b screening before chemotherapy: A survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *J Oncol Pract.* 2012;8(6):325-328. doi:10.1200/JOP.2012.000597
 137. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldız C, Betül Paköz Z. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri.
doi:10.5606/fng.btd.2016.046

138. Durak S, Remzi D, Rize AA. Solid tümörü olan hastalarda hepatit b virüsü ile temasın araştırılması ve tespit politikasının değerlendirilmesi. Published online 2017. Accessed November 12, 2022. <http://acikerisim.erdogan.edu.tr/xmlui/handle/11436/275>
139. Hsu PI, Lai KH, Cheng JS, et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology*. 2015;62(2):387-396. doi:10.1002/HEP.27843
140. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):30-40. doi:10.7326/M15-1121

