



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ ALAN HASTALARIN
HEPATİT B SEROLOJİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BEKİR TUNCA

DÜZCE-2020



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ ALAN HASTALARIN
HEPATİT B SEROLOJİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BEKİR TUNCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi NEVİN İNCE

DÜZCE-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Virolojik Özellikleri	3
2.3. Bulaş yolları	3
2.3.1. Parenteral bulaş	3
2.3.2. Cinsel yolla bulaş	3
2.3.3. Perinatal bulaş	4
2.3.4. Horizontal bulaş	4
2.4. Tanı Yöntemleri	4
2.4.1 Serolojik testler	4
2.4.2 Biyokimyasal testler	5
2.4.3 Moleküler testler	5
2.4.4 Histopatolojik testler	5

2.5. Klinik.....	5
2.5.1 Akut hepatit B	6
2.5.2 Kronik hepatit B	7
2.6 Tedavi.....	10
2.6.1 Akut hepatit B tedavisi.....	10
2.6.2 Kronik hepatit B tedavi	10
2.7 Korunma.....	14
2.8 HBV Reaktivasyon.....	15
2.8.1 HBV reaktivasyon fazları.....	17
2.8.2 Reaktivasyon risk faktörleri	18
2.8.3 Antiviral profilaksi ve preemtif tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri.....	29
3.2. Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri	29
3.3 Laboratuvar Tetkikleri.....	30
3.4. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48

7. KAYNAKLAR..... 50



KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciger Hastalıkları Derneği

ADV: Adefovir

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

ALP: Alkalem fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APASL: Asya Pasifik Karaciger Hastalıkları Derneği

AS: Ankilozan spondilit

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

AST: Aspartat aminotransferaz

ccc DNA : “Covalently closed circular” DNA

CDC: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CHOP: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

DNA: Deoksiribonükleik asit

EASL: Avrupa Karaciger Hastalıkları Derneği

ETV: Entekavir

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

GGT: Gama glutamil transferaz

HBV: Hepatit B virusu

HCV: Hepatit C virusu

HIV : “Human immunodeficiency deficiency” virüs

HSCT: Hemotopetik kök hücre nakli

HSK: Hepatoselüler kanser

IgM: İmmünoglobulin M

IgG: İmmünoglobulin G

IFN: İnterferon

IFN -a: İnterferon alfa

IU: İnternasyonal unite

KHB: Kronik hepatit B

LAM: Lamivudin

ml: Mililitre

NÜS: Normal üst sınır

Peg IFN: Pegile IFN

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PsA: Psöriatik artrit

PT: Protrombin zamanı

R-CHOP: Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon

RA: Romatoid artrit

TAF: Tenofovir alafenamid

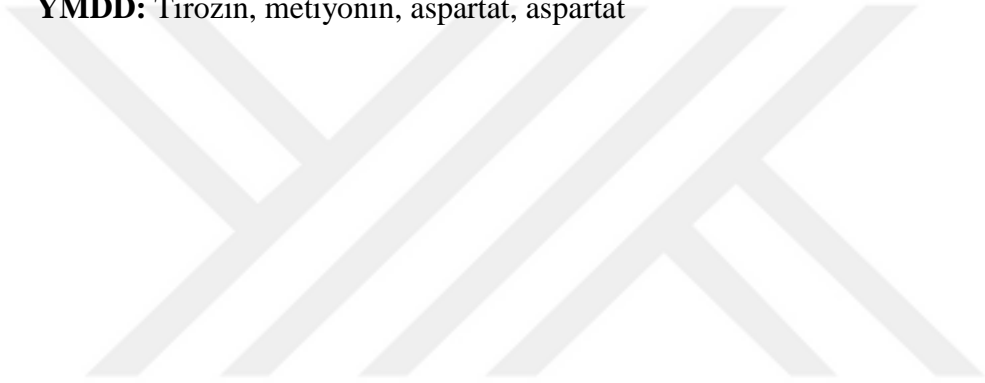
TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

TBV: Telbuvidin

TDF: Tenofovir

TNF: Tümör nekroz faktör

YMDD: Tirozin, metiyonin, aspartat, aspartat



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İyileşme ile sonuçlanan akut HBV enfeksiyonu	7
Şekil 2: Akut HBV enfeksiyon sonrası kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme	7
Şekil 3: İmmünsüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonunun seyri	18
Şekil 4: İmmünsüpresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riskli hastaya yaklaşım	28

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Hepatit B'nin Klinik Evreleri	8
Tablo 2: Hepatit B hastalarında serolojik profil.....	9
Tablo 3: Rehberlere göre immünsüpresif tedavi öncesi HBV tarama Önerileri	17
Tablo 4: HBV reaktivasyonu için risk faktörleri.....	19
Tablo 5: Serolojik Duruma Göre Reaktivasyon Riskleri	20
Tablo 6: İmmünosüpresif hastalıklara göre profilaksi almayan hastalarda HBV reaktivasyon insidansı	22
Tablo 7: HBV serolojisi ve immünsüpresif tedaviye göre risk sınıflaması	25
Tablo 8: immünsüpresif ajanlar ve HBV reaktivasyon risk tahminleri	26
Tablo 9: Hastaların demografik verileri, serolojik özellikleri ve aldıkları biyolojik ajanlar	32
Tablo 10: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda reaktif ve saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo 11: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 12: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanmayan hastaların bazal ve son kontrol tetkiklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 13: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanmayan ve saptanan hastaların bazal tetkiklerinin karşılaştırılması.....	36

Tablo 14: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubu hastalarında HBVr saptanan hastaların reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 15: HBsAg negatif ve antiviral profilaksi alan hastalar grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 16: HBsAg negatif profilaksi alan hasta grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların bazal tetkiklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 17: HBsAg negatif profilaksi alan hasta grubunda HBVr saptanan hastaların reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması 40	
Tablo 18: HBsAg pozitif hastalar grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 19: HBsAg pozitif hastalar grubunda HBVr saptanan hastanın reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması.....	42

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmünsüprese tedavi alan kronik hepatit B ve daha önce geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu görülebilmektedir. Hepatit B reaktivasyonu açısından enfeksiyon hastaları polikliniğinde takip edilen hastaların serolojik durumları ve HBV reaktivasyonunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Fizik tedavi ve rehabilitasyon ile Dermatoloji polikliniklerinde biyolojik ajan tedavisi alan ve Şubat 2017-Şubat 2020 yılları arasında Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde HBVr açısından takip edilen 166 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların HBV serolojileri, hepatit B reaktivasyon durumları ve antiviral profilaksileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 73 (%43,9) hasta romatoid artrit, 62 (%37,3) hasta ankilozan spondilit, 17 (%10,2) hasta psöriatik artrit, 14 (%8,4) hasta psöriazis nedeni ile biyolojik ajan tedavisi almaktaydı. Hastaların almakta olduğu biyolojik ajanlar hepatit B reaktivasyonu açısından orta risk kategorisindeydi. Serolojik olarak 16 hasta HBsAg pozitif/anti-HBcIgG pozitif, 150 hasta HBsAg negatif ve anti-HBcIgG pozitif olduğu görülmüştür. HBsAg pozitif hastaların tamamına antiviral profilaksi aldığı görülmüş olup lamivudin profilaksisi alan bir hastada HBVr saptanmıştır. HBsAg negatif/anti-HBcIgG pozitif hastalar profilaksi başlanan ve profilaksisiz izlem yapılan hastalar olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Profilaksisiz izlem yapılan 104 hastanın 18' inde (%17,3) HBVr saptanmış olup, HBVr saptanan hastalarda HBsAg ters serokonversiyonu olmamış ve AST, ALT değerlerinde artış görülmemiştir. Anti-HBs titresi 100 IU/L altında olan hastalarda 2,5 kat fazla HBVr saptanmıştır. Antiviral profilaksi başlanan 46 hastanın dördünde (%8,7) HBVr görülmüş olup HBsAg ters serokonversiyonu ve AST, ALT değerlerinde artış saptanmamıştır.

Sonuç: HBsAg negatif/anti-HBcIgG pozitif HBV reaktivasyonu görülen hastalarda yalnızca HBV DNA pozitifliği saptanmış olup biyokimyasal hepatit ve HBsAg ters serokonversiyonu görülmemiştir. HBV reaktivasyonu açısından orta risk kategorisinde immünsüpresif ajan kullanımı olan hastalarda preemtif tedavi

yaklaşımının daha uygun olabileceği düşünülmüştür. Anti-HBs titresi 100 IU/L altında olan hastalarda 2,5 fazla görülmesi nedeni ile Anti-HBs yüksek titrede olmasının HBVr' yi önlemede koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. HBsAg pozitif lamivudin profilaksisi alan bir hastada HBVr saptanmıştır. Antiviral profilaksi kararı verilirken yüksek direnç bariyeri olan entekavir ve tenofovir gibi antiviral ajanların tercih edilmesinin daha uygun bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.



ABSTRACT

Introduction and Aim: Hepatitis B reactivation can be seen in patients with chronic hepatitis B who receive immunosuppressed treatment and those who have previously had HBV infection. In terms of hepatitis B reactivation, we aimed to retrospectively evaluate the serological status and HBV reactivation of the patients being followed up in the infection diseases clinic.

Material and Method: 166 patients who were followed up in the infectious diseases clinic for HBVr between February 2017 and February 2020, who received biological agent treatment in our hospital's physical treatment and rehabilitation and dermatology clinics, were included in the study. HBV serology and hepatitis B reactivation status and antiviral prophylaxis of the patients were evaluated retrospectively.

Results: Of the patients included in the study, 73 (%43.9) patients with rheumatoid arthritis, 62 patients (%37.3) patients ankylosing spondylitis, 17 (10.2%) patients with psoriatic arthritis, 14 (%8.4) with psoriasis, was receiving biological agent treatment. The biological agents taken by the patients are in the medium risk category in terms of hepatitis B reactivation. Serologically, it is found that 16 patients were HBsAg positive /anti-HBcIgG positive, 150 patients were HBsAg negative ve anti-HBcIgG positive. All of the HBsAg positive patients received antiviral prophylaxis and HBVr was detected in one patient who received lamivudine prophylaxis. HBsAg negative / anti-HBcIgG positive patients were evaluated in two groups as patients who were started prophylaxis and those who were followed up without prophylaxis. HBVr was detected in 18 of 104 patients who were followed up without prophylaxis (%17.3), HBsAg reverse seroconversion did not occur in patients with HBVr and no increase in AST and ALT values were observed. In patients with anti-HBs titres below 100 IU / L, 2.5 times more HBVr was detected. HBVr was observed in 4 (%8.7) of 46 patients in whom antiviral prophylaxis was initiated, and no HBsAg reverse seroconversion and increase in AST, ALT values were observed.

Conclusion: In HBsAg negative / anti-HBcIgG positive patients, only HBV DNA positivity was detected in patients with HBV reactivation, and biochemical hepatitis and HBsAg reverse seroconversion were not observed. In terms of HBV reactivation, it was thought that the preemptive treatment approach would be more appropriate in patients with the use of immunosuppressive agents in the medium risk category. Since it is seen 2.5 more in patients with anti-HBs titer below 100 IU / l, it has been suggested that high titre of Anti-HBs may be protective in preventing HBVr. HBVr was detected in a patient receiving HBsAg positive LAM prophylaxis. While deciding on antiviral prophylaxis, it was thought that preference of antiviral agents such as ETV and TDF, which have high resistance barriers, may be a more appropriate option.

1. GİRİŞ

Hepatit B enfeksiyonu, hepatositleri enfekte ederek akut ve kronik hastalığa neden olabilen viral bir enfeksiyondur. Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, aşısı olmasına rağmen hala karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %30'u kronik veya çözülmüş HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtını göstermektedir. Kronik enfeksiyon, HBsAg'nin en az 6 ay devam etmesi ile karakterizedir. Kronik hepatit B (KHB) hastaları, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri (hepatoselüler karsinom) gelişmesi açısından risk altındadır (1). Günümüzde, küresel nüfusun %3,5'i HBV ile kronik olarak enfekte olmakla birlikte, HBV enfeksiyonlarının insidansı, aşılama ve daha az bir ölçüde kronik olarak enfekte olmuş kişilerin viral yükünü azaltmak için antiviral tedavi kullanımı nedeniyle bu sayı azalmaktadır (2). Türkiye %2-7 oranı ile orta prevalans bölgesinde yer almakta ve enfeksiyon çoğunlukla erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Türkiye'de yirmi milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve 3,5-4 milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B hastasının var olduğu düşünülmektedir (3). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen TURHEP çalışmasında, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %4, hepatit B core antikoru (anti-HBc total) pozitifliği %30,6, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) pozitifliği %31,9 olarak saptanmıştır (4). HBV, kan ve vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. Perinatal, cinsel ve parenteral olarak bulaş olabilmektedir (5). Erişkin dönemde HBV bulaşı olması durumunda %5 oranında kronik hepatit B gelişmektedir. Perinatal enfeksiyonda (6. aya kadar) bu oran %90'dan yüksektir, 6 ay-5 yaş arasında ise %20-60 civarındadır (6). Kronik hepatit B, ilerleyici karaciğer hasarına yol açabilmektedir ancak %60-85 hastada asemptomatik seyir görülür ve siroz veya hepatoselüler kanser (HCC) belirtileri ortaya çıkıncaya kadar fark edilmeyebilir. Kronik hepatit B hastaları veya daha önce HBV ile karşılaşmış hastalarda bazı hastalıkların (malign, otoimmün, kronik romatizmal hastalıklar) tedavisinde veya nakil sonrası reddin kaçınmak amacıyla immünosüpresif ajanlar kullanılabilir. İmmünsüpresif ajanlarla tedavi durumunda HBVr riski artmaktadır (7). HBVr sonucunda akut karaciğer hasarı ve sonuç olarak ölüm görülebilir. Ayrıca, HBVr immünsüpresif kemoterapinin erken sonlandırılmasına veya mevcut immünsüpresif tedavide gecikmeye neden

olarak morbidite ve mortalite artışına neden olabilir (8). Literatür incelendiğinde son yıllarda yeni biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle ve immünsüprese tedavi alan hasta sayısında artışa paralel olarak hepatit B reaktivasyon vakalarında artış bildirilmiştir. İmmünsüprese tedavi sonrası hepatit B reaktivasyonuna yönelik çok sayıda çalışma mevcut olup tam olarak uygulamaya yönelik fikir birliği geliştirilememiş olması sebebiyle farklı sonuçlar ve öneriler bulunmaktadır. Bu sebeple hastanemiz fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji polikliniklerinde immünomodülatör tedavi başlanıp hepatit B reaktivasyonu açısından enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takipli hastaların retrospektif olarak hastaların takip durumları, hepatit B serolojilerinin değerlendirilmesi ve reaktivasyon durumlarının belirlenmesi amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Hepatit B aşısına rağmen HBV enfeksiyonu dünya çapında bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada tahmini 257 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu ile yaşamaktadır (9). Yıllık 600.000 HBV ile ilişkili ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (10). Ülkemizde, 2009'da 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği %4 ve anti-HBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır. Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır (4). Bu durum ülkemizdeki farkındalığın son derece düşük olduğunun ortaya koyması açısından önemlidir. Ülkemizde 1999-2009 arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölge özelinde değerlendirildiği sistematik bir derlemede HBsAg pozitifliğinin %4,6 olduğu yaklaşık 3,3 milyon kişinin kronik HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. En düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2,8), en yüksek prevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu saptanmıştır (11). HBV, kronik hepatite bağlı olarak siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler kanser gibi kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, hepatit B

enfeksiyonunun Türk popülasyonunda HCC gelişimi için birincil risk faktörü (% 44,4) olduğu saptanmıştır (12).

2.2. Virolojik Özellikleri

HBV, Hepadnaviridae ailesinde ortohepadnavirüs genusunda yer alan 42 nm çapında, çift sarmallı zarflı bir DNA virüsüdür. HBV kendi içinde düşük düzeyde farklılık içeren 8 genotipe ayrılmıştır (A-H). Türkiye’de D genotipi yaygındır (13). Hepatit B virüsü, Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) a, d, y, w, r antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. Bu üç bölgenin farklı şekilde birleşimi ile adw, ayw, adr, ayr olmak üzere dört ana subtip oluşur (14).

2.3. Bulaş yolları

HBV, enfekte kan veya sekresyonlarla, perinatal (vertikal), horizontal, perkutan (parenteral) ve HBV enfekte kişilerle cinsel temas olmak üzere başlıca dört ana bulaş yolu mevcuttur (15).

2.3.1. Parenteral bulaş

HBV taşıyıcısı kişinin kanı ile kontamine olmuş iğnelerin ortak kullanımı veya diğer kesici delici aletler ile yaralanmalar, HBV ile enfekte kan ve kan ürünleri nakli, hemodiyaliz bu tip bulaşın en önemli örnekleridir. Kan vericilerinde HBsAg taraması yapılmaya başlandıktan sonra bu yolla gerçekleşen bulaş oldukça azalmıştır. Ancak HBV, HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kan ve dokuların transfüzyonu ile bulaşabildiğinden nadir de olsa bu yolla da bulaş görülebilmektedir (13).

2.3.2. Cinsel yolla bulaş

Düşük endemik bölgelerde cinsel bulaş yolu baskındır. Cinsel temas yoluyla bulaş özellikle homoseksüel erkeklerde, heteroseksüel olup birden fazla partneri olan kişilerde ve seks işçisi ile cinsel temasta bulunanlarda daha yüksek oranda görülmektedir (6). Cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyon öyküsü olan kişilerde HBV bulaşı daha sık olabilmektedir (1).

2.3.3. Perinatal bulaş

Yüksek endemisite olan bölgelerde, HBV çoğunlukla enfekte olmuş annelerden yenidoğana perinatal yolla bulaşır (1). HBV, nadiren birinci ve ikinci trimesterde yenidoğanın HBV enfeksiyonuna neden olurken HBV bulaşı sıklıkla üçüncü trimesterde, intrapartum ve postpartum dönemlerde olmaktadır (16).

2.3.4. Horizontal bulaş

HBV enfekte bireylerle cinsel ilişki dışı yakın temas yoluyla gerçekleşir. Parenteral, perinatal ve ya seksüel bulaş gösterilememiştir. Özellikle yüksek ve orta endemisite bölgelerinde sık görülmektedir (17). Horizontal bulaşın, açık yara veya mukozaların enfekte kişinin sekresyonu ile karşılaşması sonucunda geliştiği düşünülmektedir. (18)

2.4.Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik, biyokimyasal, moleküler ve histolojik tetkikler kombine olarak kullanılmaktadır. HBV tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HBe (hepatit B e antikoru) ve HBeAg'dir (19).

2.4.1 Serolojik testler

HBsAg, HBV bulaşından birkaç hafta sonra pozitifleşir. HBsAg pozitifleşmesi sonrasında ilk oluşan antikor anti-HBc IgM'dir ve 6 ay içinde negatifleşmesi beklenir. HBsAg pozitifliğinden 4-10 hafta sonra klinik belirtiler görülmeye başlar. HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde veya kısa süre sonrasında saptanabilir seviyeye gelir ve HBsAg'den önce negatifleşerek anti-HBe pozitifliğine dönüşür. HBeAg, artmış enfektivite ve artmış replikasyonu düşündürmesi açısından önemlidir (19). HBV ile temasın göstergesi olan anti-HBc IgG oldukça güvenilir bir tarama testidir. HBV'ye karşı bağışıklık oluşsa bile anti-HBc IgG ömür boyu pozitif kalmaktadır (20).

2.4.2 Biyokimyasal testler

HBV'nin tanı ve takibinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total ve direkt bilirubin, protrombin zamanı (PT) ve albümin kullanılmaktadır. ALT, AST'ye göre karaciğer hasarının değerlendirilmesinde çok daha duyarlı bir parametredir (21).

2.4.3 Moleküler testler

HBV DNA, HBsAg pozitifliğinden önceki 3 hafta içerisinde tespit edilebilir düzeye gelmekte olup viral replikasyonun en iyi göstergesidir (19). Başlıca klinik kullanımları; serolojik tanıyı zorlaştıran mutant suşların gösterilmesi, viral replikasyon ve klinik seyirin takibi, antiviral tedavi yanıtının izlenmesi ve antiviral ajan direnci hakkında fikir vermesi açısından önemlidir (20).

2.4.4 Histopatolojik testler

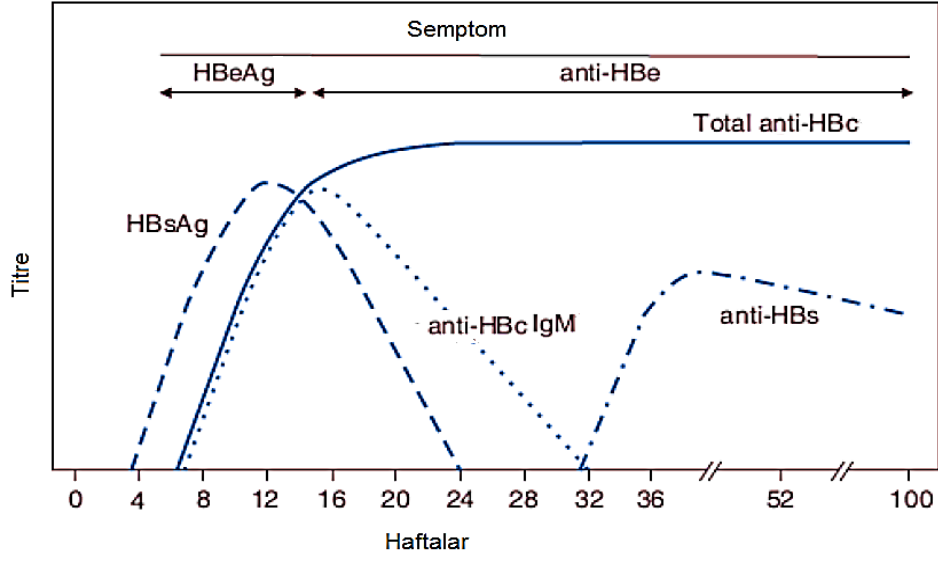
Histopatolojik değerlendirmede en yaygın tercih edilen yöntem karaciğer iğne biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyon ve fibroz değerlendirmesi için kullanılmakta olup hastalığın evrelendirilmesi, prognozu ve tedavi planı açısından yol göstericidir (22).

2.5. Klinik

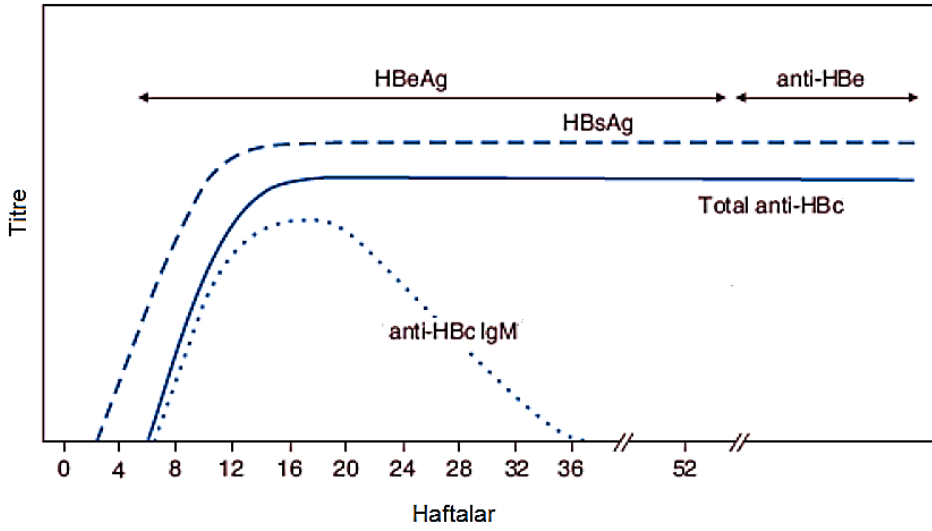
HBV enfeksiyonunda virüs genotipi, konakçı immün cevabı doğal seyri belirleyen en önemli faktörlerdir. HBV enfeksiyonu; akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi birçok klinik prezentasyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların bir kısmında bağışıklık gelişirken bir kısım hastada enfeksiyon kronikleşmektedir (13). HBV ile enfekte olma yaşı azaldıkça kronikleşme oranı artmaktadır. Enfekte bebeklerin %80-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekte olup yetişkinlerin % 5'inden azında kronikleşme görülür (23). 1-5 yaş arası çocukların ise %30' unda kronikleşme görülmektedir (24).

2.5.1 Akut hepatit B

Akut hepatit B, bulaş sonrası ilk altı aylık dönemi kapsamaktadır. Akut hepatit B asemptomatik seyirli olabileceği gibi fulminan hepatit gibi ağır seyreden klinik görünümüyle de ortaya çıkabilmektedir. Akut hepatit B, %95-99 oranında iyileşebilirken, %1 olguda fulminan seyir gösterebilmektedir (25). Akut HBV enfeksiyonu sırasında semptomların ortaya çıkması ve klinik seyir, hastanın yaşına göre değişmektedir. Bebekler ve çocuklar çoğunlukla asemptomatik seyir gösterirken yetişkinlerin %70'inde subklinik veya anikterik hepatit,% 30'unda ikterik hepatit görülür (1). Akut hepatit B enfeksiyonunda, yetişkinlerin yaklaşık % 30'unda ateş, yorgunluk, iştahsızlık, halsizlik, bulantı ve vücut ağrıları gibi prodromal dönemde belirti ve semptomlar gelişir (26). HBV'ye maruziyet sonrasında HBsAg serumda 1-10 hafta içinde saptanabilir seviyeye ulaşır. Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg, HBeAg ve anti-HBc IgM pozitif saptanır (27). Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA, HBsAg saptanmadan 10-20 gün önce kanda saptanabilir (28). HBs Ag serumda ilk saptanan serolojik belirteçtir (29). Serumda HBs Ag oluşumu sonrasında ilk olarak anti-HBc IgM oluşmakta ardından anti-HBc IgG oluşmaktadır. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri 1000-2000 IU / L' ye kadar çıkabilmektedir; tipik olarak ALT, AST'den daha yüksektir. Prognozu belirlemede PT en iyi belirteçtir. Akut hepatit B enfeksiyonunda HBsAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBs'nin pozitifleşmesi sonucunda doğal bağışıklık gerçekleşmektedir. İnfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (30).



Şekil 1: İyileşme ile sonuçlanan akut HBV enfeksiyonu (31).



Şekil 2: Akut HBV enfeksiyon sonrası kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme (31).

2.5.2 Kronik hepatit B

Perinatal bulaş sonucu enfekte olan bireylerde kronikleşme riski %90 iken erişkinlerde bu oran %5'ten azdır (23). Yakın zamana kadar kronik hepatit B viral replikasyon ve transaminaz değerlerine göre immuntoleran dönem, immunklirens dönem, inaktif kronik hepatit B dönemi ve reaktivasyon dönemi olarak 4 döneme ayrılmaktaydı (32). 2017 yılında yayınlanan Avrupa Karaciğer Araştırmaları

Derneği'nin rehberinde Kronik hepatit B; HBeAg pozitifliği, HBV DNA ve ALT düzeyleri ve karaciğer nekroinflamasyon derecesine göre beş faza ayrılmıştır (33).

Tablo 1: Kronik Hepatit B'nin Klinik Evreleri (19)

	HbeAg pozitif		HbeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	$10^4 - 10^7$ IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Nekroinflamatuvar aktivite	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/Ciddi
Eski Terminoloji	İmmuntoleran	İmmun reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif Kronik hepatit

2.5.2.1 Kronik hepatit B klinik fazları

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV

Eski sınıflamada immüntoleran faz olarak isimlendirilmiştir. HBeAg pozitif, HBV DNA çok yüksek olup ALT ise normal seviyededir. Karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis yoktur veya minimaldir. Bu hastaların HBV bulaştırıcılığı yüksektir (33).

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B

HBeAg pozitif, HBV DNA ve ALT yüksek seviyededir. Karaciğerde orta-ağır nekroinflamasyon ve hızlı ilerleyen fibrozis vardır. Bu faz sonrası çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması gelişebilir ve HBeAg negatif kronik hepatit B fazına geçilebilir. Bazı hastada ise HBeAg serokonversiyonu uzun yıllar sürebilir (33).

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV

Eski sınıflamada inaktif hepatit B olarak isimlendirilmiştir. HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA düşük seviyede (<2.000 IU/ml) veya negatif, ALT ise normal aralıktadır. Karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Kronik hepatit B, bu fazda kalır ise hastada siroz ve hepatoselüler kanser gelişme riski düşüktür. Bu gruptaki hastaların %1-3'ünde spontan HBsAg kaybı olabilir (33).

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit B

HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, orta veya yüksek HBV DNA seviyeleri, ALT ise aralıklı veya sürekli yüksek düzeyde görülmektedir. Bu fazda olan hastaların karaciğer histolojisinde, nekroinflamasyon ve fibrozis saptanmaktadır (33).

Faz 5: HBsAg negatif faz (Okült hepatit B)

Okült hepatit B olarak da adlandırılır. HBsAg negatif, anti-HBc pozitifdir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. HBV DNA sıklıkla tespit edilemeyecek kadar düşüktür, ancak karaciğerde ccc DNA (kovalent bağlı kapalı sirküler DNA) saptanır. ALT düzeyleri genellikle normal aralıktadır. Bu hastalarda immünsupresyon gelişmesi durumunda HBV reaktivasyonu görülebilir (33).

Tablo 2: Hepatit B hastalarında serolojik profil (19)

Serolojik testler	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg taşıyıcısı	Okült HBV
Anti-HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc	-	+	+	+	+	-/+
AntiHBe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA	-	+	-	+	+	+
				>10 ⁵ kopya	<10 ⁵ kopya	>10 ³ kopya

2.6 Tedavi

2.6.1 Akut hepatit B tedavisi

Akut hepatit B, asemptomatik seyir edebileceği gibi tüm olguların %1' inde fulminan hepatit görülebilmektedir (19). Akut HBV enfeksiyonunda, yatak istirahati ve semptomatik tedavi önerilir ve hepatotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Şiddetli akut HBV kliniği olan ve $INR \geq 1,5$ ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olan hastalara nükleozid/nükleotid analogu tedavisi önerilmektedir (34).

2.6.2 Kronik hepatit B tedavisi

2.6.2.1 Tedavi amacı

Güncel tedavilerle ccc DNA' nın hepatositlerden eradikasyonu mümkün olmayıp KHB'de tedavinin amacı, HBV DNA'yı sürekli baskılayarak hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonları önlemektir (35).

2.6.2.2 Tedavi endikasyonları

- HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT $>$ normal üst sınır (NÜS) ve/veya en az orta derece karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu olan HBeAg pozitif veya negatif KHB olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT $> 2 \times$ NÜS olan hastalara fibroz derecesine bakılmaksızın (biyopsisiz) tedaviye başlanmalıdır.
- HBeAg pozitif, normal ALT ve yüksek HBV DNA seviyesi olan 30 yaşından büyük kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, karacigerdeki histolojik lezyon şiddetine bakılmaksızın tedavi edilebilir.
- HSK aile hikayesi olan, HBeAg pozitif/negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar standart tedavi endikasyonlarını karşılamasalar bile tedavi edilebilir.
- Dekompanse ve kompanse sirozu olan hastalar, HBV DNA ve ALT düzeyine bakılmaksızın tedavi başlanmalıdır.

- Gebe kadınlarda yüksek viremi saptanması durumunda anneden bebeğe HBV bulaşını engellemek için tedavi başlanmalıdır.
- İmmünoşpresif tedavi veya kemoterapi alan, Kronik hepatit B ve doğal bağışık hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için tedavi verilebilir (33).

2.6.2.3 Tedavi seçenekleri

İnterferonlar: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk KHB tedavisi alfa-interferon'dur. Antiviral ve immünomodülatör etkinliği mevcuttur. Daha sonra kullanıma giren uzun etki süreli ve yan etki profili daha iyi olan pegile-interferon KHB tedavisinde kullanılmaktadır. İnterferonlar, HBeAg pozitif, sirozu olmayan, viral yükü düşük hastalarda ($< 2 \times 10^6$ IU/ml) önerilmektedir (13).

Nükleozid ve Nükleotid analogları

Etkilerini HBV replikasyonunu durdurarak gösterirler. HBV DNA'nın sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedirler. Bu ilaçlar DNA polimerazın viral "reverse" transkriptazın yarışmalı inhibitörleri olarak etkilerini gösterirler. nükleozid analogu ilaçlar; Lamivudin (LAM) , telbivudin (TBV) ve entekavirdir (ETV). Adefovir (ADV) , tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) ise Nükleotid analogları olarak kullanılmaktadır (36).

Lamivudin: Tedavi dozu 100 mg/gün olarak kullanılır. Atılımı renal yolla olmaktadır ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) 50 ml/dk altında olan hastalarda doz ayarı gereklidir. LAM kullanım süresiyle doğru orantılı olarak antiviral direncinde artış mevcuttur (37). Lamivudin'in kısa süreli kullanımda yüksek antiviral etkinliği olup, uzun süreli kullanımlarda Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonu sonucu kronik hepatit alevlenmesi görülebilir. Bu sebeple uzun süreli tedavi planlanan hastalarda lamivudin uygun bir seçenek olarak görülmemektedir. YMDD dizini HBV ile birlikte HIV (Human immunodeficiency deficiency virüs) polimerazında da mevcuttur, YMDD mutasyonu sonucu LAM ile birlikte emtrisitabin ve TBV'de de antiviral direnci görülebilmektedir ve ETV için de antiviral direnç riski taşımaktadır (38). LAM' ın bilinen önemli yan etkileri steatoza

bağlı hepatomegali ve laktik asidozdur. Plesantadan geçişi mevcut olup risk kategorisi C' dir ve anne sütüne geçişi mevcuttur (39).

Entekavir: Guanozin analogudur. Antiviral etkinliğini daha iyi olması ve direnç oranının daha düşük olması lamiduvine karşı üstünlüğüdür. Direnç gelişmesi için üçlü mutasyona ihtiyaç olması sebebi ile antiviral direnç lamivudine göre daha zor gelişir. Direnç gelişmesi için üçlü mutasyon gerekmekte olup bunlardan ikisi lamivudin direncinde de görülmesi nedeni ile lamivudin direnci olan hastalarda entekavir direnç riski mevcuttur (13). Nükleozid-naif hastalarda uzun süreli entekavir monoterapisi çalışmalarından elde edilen bulgularda altı yıllık tedavi süresince direncin düşük kaldığı (% 1,2) sonucuna varılmıştır (40). Entekavir' in erişkin dozu 0,5 mg/gün'dür (daha önce nükleozid analogu tedavisi almayanlarda). LAM direnci olanlarda 1 mg/gün'dür. Emilimini gıdaların geciktirmesi sebebiyle yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Böbrekler yoluyla atılmakta olup GFR 50 ml/dk altında olan hastalarda renal doz ayarı gereklidir. Yan etki profili iyidir ancak baş ağrısı, letarji, sersemlik, bulantı, gastroenterit ve fotosensitiviteye neden olabilir. Nadiren steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C' dir (39)

Tenofovir disoproksil fumarat: Adenozin analogudur (13). KHB' ye ek olarak HIV tedavisinde kullanılmaktadır. Günlük tedavi dozu 245 mg' dır. GFR 50 ml/dk altında renal doz ayarı gereklidir (39). Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir. Altı yıllık veriler sonucunda direnç bildirilmemiştir. En sık karşılaşılan yan etkisi doz azaltılması veya tedavi kesilmesi ile geri dönüşümlü olan nefrotoksisitedir. Dikkate alınması gereken diğer yan etkisi kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açmasıdır. Nefrotoksisite ve osteomalazi yan etkileri HIV tedavisi için TDF alan hastalarda daha sık görülmektedir. TDF kullanan hastalarda, bulantı, kusma, diyare, dispepsi, gaz, hipofosfatemi gibi yan etkilerde görülebilmektedir (41). Gebelik risk kategorisi B' dir (39).

Telbivudin: KHB tedavisinde kullanılan nükleozid analogu bir antiviraldir. Günlük kullanım dozu 600 mg'dır, antiviral etkinliği entekavir ile benzer olup lamivudinden daha potenttir. Lamivudin direnci olan hastalarda telbivudin direnci de gelişmektedir.

Telbivudin kullanımında en ciddi yan etki kreatinin fosfokinaz artışı ve buna eşlik eden rabdomyoliz, myalji ve myopati'dir. Gebelik risk kategorisi B'dir (41).

Adefovir: Nükleotid analogudur. YMDD mutasyonu olan HBV'de etkili olması sebebi ile lamivudin direnci olan hastalarda uzun yıllar kullanılmıştır (41). Günlük tedavi dozu 10 mg/gün'dür. Nefrotoksisite en önemli yan etkisi olup doz ayarı gerektirmesi dezavantajıdır. TDF'nin antiviral potansı ADV'den üstün olması sebebiyle TDF, ADV'nin yerini almıştır. Gebelik risk kategorisi C'dir (39).

Tenofovir alafenamid fumarat: TDF, böbrek toksisitesi ve kemik mineral yoğunluk kaybı gibi yan etkileri mevcuttur. Bu güvenlik kaygıları nedeni ile TAF, TDF'nin ön ilacı olarak geliştirilmiştir. TAF'ın tedavi dozu 25 mg/gün'dür. TAF'ın %1'i renal itraha uğrar ve böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarına gerek yoktur. Yağlı diyetle plazma konsantrasyonu artmakta olup tok karnına alınması önerilir. TDF'ye göre sistemik dolaşımında %90 daha az oranda bulunması nedeniyle nefrotoksisite ve kemik mineral yoğunluğu açısından daha güvenilirdir. Yeterli veri bulunmadığından TAF'ın gebelerde kullanımı önerilmemektedir (36).

2.6.2.4 Naif KHB de tedavi önerileri

Karaciğer hastalığının şiddetine bakılmaksızın yüksek genetik bariyeri olan güçlü bir nükleot(z)id analogunun uzun süreli uygulanması önerilmektedir. Tedavi naif hastalarda ETV, TDF ve TAF monoterapileri tercih edilmelidir. LAM, ADV ve TBV başlangıç tedavisi olarak önerilmemektedir. Uzun süreli ETV ya da TDF / TAF tedavisi ile virolojik yanıt tam alınamayan hastalarda tedavi değişikliği yapılabilir veya kombinasyon tedavisi tercih edilebilir (33). Peg-İFN α tedavisi, Hafif-orta dereceli HBeAg pozitif veya negatif KHB hastalarında başlangıç tedavisi olarak verilebilir. Standart tedavi süresi 48 hafta olmakla birlikte bazı HBeAg negatif KHB hastalarında Peg İFN α tedavi süresinin uzatılması faydalı olabilir (33).

2.6.2.5 Nükleoz(t)id analogları kesme kriterleri

- Anti HBs serokonversiyon olsun ya da olmasın HBs Ag serokonversiyonu.

- HBeAg pozitif hastalarda Anti-HBe serokonversiyonu sonrasında antiviral tedaviye en az bir yıl devam edilerek tedavi kesilebilir.
- Antiviral tedavi ile HBV DNA negatifliği sağlandıktan sonra bu negatiflik üç sene daha devam etmesi durumunda tedavi kesilmesi düşünülebilir (33).

2.6.2.6 Peg IFN α yanıtının değerlendirilmesi ve kesilme kriterleri

- HBeAg pozitif genotip B ve C olan KHB hastalarında, 12 haftalık Peg IFN α tedavisine rağmen HBsAg seviyeleri >20.000 IU/ml ise veya genotip A ve D için HBsAg seviyelerinde düşüş olmadıysa sonrasında HBeAg serokonversiyonu olasılığı düşük olması sebebi ile Peg IFN α tedavisi kesilmesi önerilmektedir.
- HBeAg pozitif genotip A ve D olan KHB hastalarında, 24 haftalık Peg IFN α tedavisi sonrasında HBsAg düzeyleri >20.000 IU/ml ise HBeAg serokonversiyonu olasılığı çok düşük olması sebebi ile Peg IFN α tedavisi kesilmesi önerilmektedir.
- HBeAg negatif genotip D olan KHB hastalarında 12 haftalık Peg IFN α tedavisi sonrasında HBsAg düzeylerinde düşüş olmaması ve serum HBV DNA seviyelerinde <2 log₁₀ kopya/ml'den daha az azalma varsa tedavi yanıtı zıllığı düşünülüp Peg IFN α tedavisi kesilmesi önerilmektedir (33).

2.7 Korunma

HBV bulaşmasını önlemek için davranış değişikliği, pasif immünoprofilaksi ve aktif immünizasyon olmak üzere üç ana strateji mevcuttur (42).

Davranış değişikliği, HBV' nin erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmaktadır. Güvenli cinsellik eğitimi ve damar içi madde kullananların rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleki HBV bulaşının engellenmesine yönelik önlemler ile HBV bulaşının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (43).

Pasif immünizasyon, İnsan kanından elde edilen ve HBV' ye karşı antikorlar içeren Hepatit B İmmün Globulin (HBIG) ile sağlanmaktadır. Pasif

immünoprofilaksi; HBV enfekte anneden doğan yenidoğanlara, HBV enfekte alet ile perkütan temas sonrasında, cinsel maruziyet ve karaciğer nakli sonrasında uygulanmaktadır (42). Erişkinlerdeki standart dozu 0.6 ml/kg' dır. HBsAg pozitif anneden doğan yenidoğanlarda 100.000 IU yapılması önerilmektedir ve yaklaşık 3- 6 ay koruyuculuk sağlamaktadır. Deltoid ve ya gluteal kasa İntramuskuler uygulanmaktadır ve aşı ile aynı anda uygulanacaksa farklı bölgelerden yapılmalıdır (43). HBIG ve aşı kombinasyonu perinatal bulaş açısından %90' dan fazla koruma sağlamaktadır (42).

Aktif immünizasyon aşısı ile sağlanmaktadır. HBV aşısı ilk olarak 1981 yılında kullanılmaya başlanılmıştır. HBV aşısı aşısı şeması 0, 1 ve 6. aylarda üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. HBV aşısı pediatrik dozu 10 µg, erişkin dozu 20 µg' dır. intramuskuler olarak deltoid kasa uygulanmalıdır. Üç doz aşılama ile % 95 koruyuculuk sağlamakta ve Anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda HBV enfeksiyonu için koruyuculuk sağlamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği, İleri yaş, kronik karaciğer hastalığı, immünosupresif hastalıklar aşısıya karşı bağışıklık yanıtı düşürmektedir. Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemekte olup rutin hemodiyalize giren hastalar, Sağlık çalışanları ve immünsüprese hastalara bağışık yanıt açısından antikor bakılması önerilmektedir ve anti HBs 10 mUI/ml'den düşük saptanması durumunda ikinci üç dozluk aşısı uygulaması önerilmektedir. İkinci 3 dozluk aşısı ile % 44-100 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir (43).

2.8 HBV Reaktivasyon (HBVr)

HBV reaktivasyonu, daha önce inaktif HBV enfeksiyonu olan hastada HBV DNA' nın artışı veya HBV doğal bağışık olan bir hastanın serumunda HBV DNA' nın saptanır duruma gelmesi olarak tanımlanmaktadır (44). HBV reaktivasyonu sıklıkla hematolojik malignite nedeni ile kemoterapi alan hastalarda, kemik iliği veya kök hücre nakli yapılan hastalarda rapor edilir (45). HBV reaktivasyonu, solid tümörler için kemoterapi alan hastalar, solid organ nakli alıcıları ve anti-CD₂₀ antikorları, tümör nekrosis faktör (TNF) inhibitörleri, kortikosteroidler veya diğer immünsüpresif ajanlar ile tedavi gören onkolojik, gastrointestinal, romatolojik veya

dermatolojik rahatsızlıkları olan hastalar da dahil olmak üzere çok çeşitli kliniklerle ortaya çıkabilir (46). Uluslararası rehberlerde HBV reaktivasyonu tanımında görüş birliği sağlanamamıştır. HBV reaktivasyonunu, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Derneği (APASL) HBsAg ters serokonversiyonu ve HBV DNA'nın artması olarak tanımlarken, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) inaktif HBsAg taşıyıcısı veya HBV doğal bağışık hastalarda nekroenflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışını kıstas olarak almıştır (39,47,48). HBV reaktivasyonu, Lok ve arkadaşları tarafından HBV DNA seviyesinde >10 kat artış veya serumda HBV DNA'nın yeniden tespit edilebilir olması ve karaciğer hasarının belirginleşmesi olarak tanımlanmıştır (49). AASLD, HBV reaktivasyon tanımının standardizasyonu amacıyla 2013 yılında yaptığı toplantıda HBV reaktivasyonunu, daha öncesinde HBV DNA'sı stabil düzeylerde veya negatif hastalarda HBV DNA'nın 2 log'luk artışı veya 100 IU/ml seviyesinde yeniden tespit edilmesi olarak tanımlamıştır (46). HBV reaktivasyonu aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif hastalarda HBV DNA seviyesinin 10 kat artışı
- HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda HBV DNA yeniden tespit edilmesi
- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda HBsAg pozitifleşmesi ya da HBsAg negatif olan hastada HBV DNA'nın yeniden tespit edilmesi (46).

HBV reaktivasyonunu önlemenin en önemli adımı, immünsüpresif tedaviden önce HBV ile enfekte hastaların tespit edilmesidir (50). Gerçek hayat verileri HBV tarama oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Avustralya ve ABD'deki onkoloji kliniklerinde yapılan bir çalışmada HBV tarama oranları %20' den düşük saptanmıştır. Başka bir çalışmada, biyolojik ajan tedavisi öncesinde tarama oranı % 69 olarak saptanmıştır. Uluslararası sağlık organizasyonları HBV taraması ve profilaktik tedavi için kılavuzlar yayınlamıştır ancak tarama önerileri arasında önemli farklılıklar vardır. AASLD 2009' da yayınlanan kılavuzunda sadece HBV için yüksek riskli hastaların taranmasını önermiş olup en son 2018'de yayınlanan kılavuzda tüm hastaların taranmasını önermiştir. Diğer kılavuzlar ya tüm hastalarda

veya orta-yüksek HBV reaktivasyon riski olan hastalarda HBV taraması önerilmektedir (51). Rehberlere göre immünsüpresif tedavi öncesi HBV tarama önerileri Tablo 3' te gösterilmiştir (7).

Tablo 3: Rehberlere göre immünsüpresif tedavi öncesi HBV tarama Önerileri (7)

Rehberler	immünosüpresyon öncesi hepatit B tarama testleri			
	HBsAg	Anti-HBc	HBV DNA	Anti-HBs
CDC	Evet	Evet	Hayır	Evet
AASLD	Yüksek risklilerde	Yüksek risklilerde	Hayır	Hayır
EASL	Evet	Evet	Hayır	Hayır
APASL	Evet	Evet	Hayır	Hayır
ASCO	Yüksek risklilerde	Yüksek risklilerde	Hayır	Evet

2.8.1 HBV reaktivasyon fazları

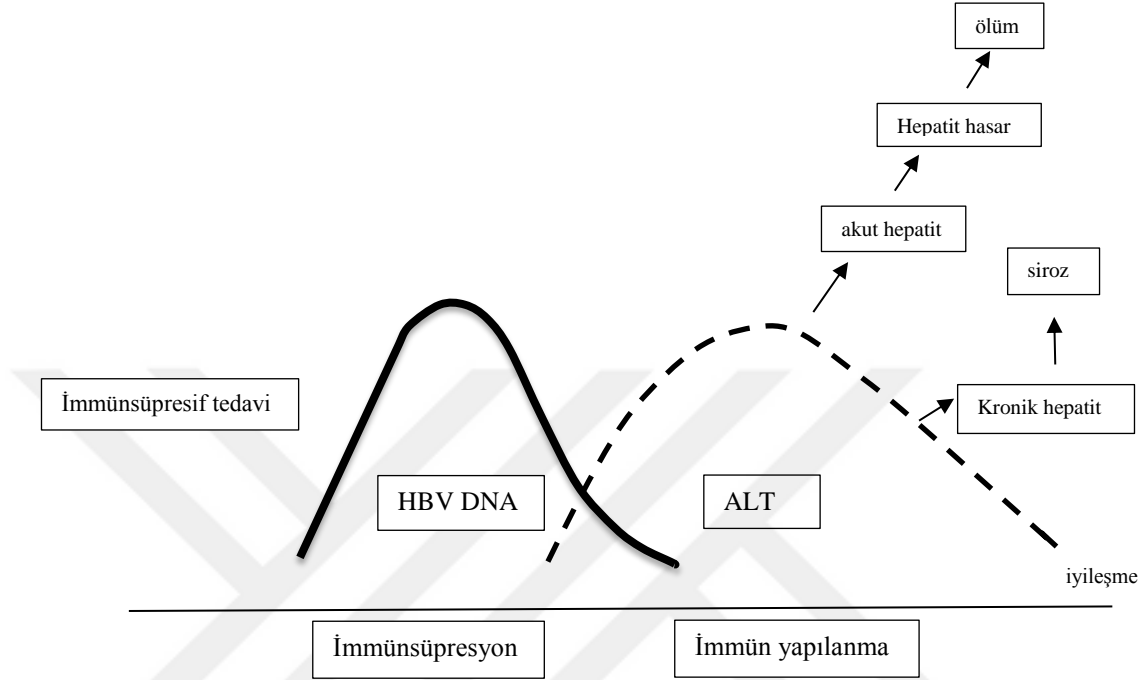
Reaktivasyon tipik olarak immünosüpresyon veya kemoterapinin başlamasından sonra viral replikasyonda ortaya çıkan ani artışla başlar. HBV reaktivasyonu üç faza ayrılabilir (şekil 3) (44).

Faz 1- Viral replikasyon artışı: İmmünosüpresyondan hemen sonraki fazdır. HBV reaktivasyonu, HBsAg pozitif hastada HBV DNA seviyesinde artış veya HBsAg negatif olan hastada HBsAg' nin veya HBV DNA' sı negatif olan hastada HBV DNA' nın saptanır duruma gelmesi ile ortaya çıkar. HBeAg ve anti-HBc IgM pozitifliği saptanabilir. Viral replikasyon artış fazında hepatit kliniği genellikle görülmemektedir ve ALT düzeyinde yükseklik saptanmaz (44)

Faz 2- Hepatik hasar dönemi: İmmünsüpresif durumun ortadan kalkması ya da azalması ve immünitinin yeniden yapılanması ile ALT seviyelerinde artış ve HBV DNA düzeylerinde düşüş başlar. İmmünitinin yeniden yapılanması ile hepatoselüler hasar ortaya çıkabilir ve bunun sonucu olarak akut karaciğer yetmezliğine bağlı mortalite gerçekleşebilir (44).

Faz 3- İyileşme dönemi: immünitinin spontan olarak toparlanması veya immünsüpresif tedavisinin kesilmesi veya reaktivasyonunun tespit edilerek antiviral tedavi başlanmasına bağlı olarak karaciğer hasarı düzelme sonucunda iyileşme ile sonuçlanabilir. Reaktivasyon görülen hastaların tümünde üç fazın tamamı

olmayabilir. Solid organ nakli ve kemik iliği alıcıları gibi immünsüpresif durumun sürekli devam ettiği hastalarda HBV DNA yeniden ortaya çıkar ve yüksek düzeylere ulaşır ancak karaciğer hasarı gelişmez ve hepatit tablosu kronikleşebilir (44).



Şekil 3: İmmünsüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonunun seyri (52).

2.8.2 Reaktivasyon risk faktörleri

İmmünsüpresif tedavi alan kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda HBV reaktivasyonu görülmemektedir. Reaktivasyon görülen bazı hastalarda kendini sınırlayan reaktivasyon tablosu görülürken bazı hastalarda karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm görülmesinin nedeni anlaşılamamıştır. Yayınlanmış çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda altta yatan hastalık, konakçı faktörü, immünsüpresif tedavinin tipi ve başlangıç HBV durumunun reaktivasyon riskini ve sonuçlarını etkilediğini göstermektedir (46).

Tablo 4: HBV reaktivasyonu için risk faktörleri (7)

Hasta	Viral faktörler	İmmünsüpresif ilaçlar
Erkek hasta	Yüksek HBV DNA yükü	İmmünsüpresyon süresi ve yoğunluğu
Genç	HBsAg pozitifliği	Ritüksimab kullanımı
İmmünsüpresyon öncesi ALT yüksekliği	HBeAg pozitifliği	Yüksek doz steroid kullanımı
Altta yatan hastalık	“Precore/core promoter” mutant	Antrasiklin türevleri kullanımı
	Düşük anti-HBs titresi (okült ya da geçirilmiş)	Kök hücre nakli

2.8.2.1 Konak faktörleri

Erkek cinsiyet ve genç yaşın artmış HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 46). HBsAg pozitif çeşitli kanser tiplerine sahip 78 hastayı içeren bir çalışmada, HBV reaktivasyonu erkek hastaların %29'unda görülürken HBV reaktivasyon oranı kadın hastalarda %10 olarak saptanmıştır (46).

2.8.2.2 Viral faktörler

Başlangıç tetkiklerinde HBV DNA pozitif olmasının önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HBsAg pozitif hastaların, HBsAg negatif ve anti-HBc-pozitif hastalara göre HBV reaktivasyonu riski 8 kat daha yüksektir (53). HBsAg pozitif hastalarda, immünsüpresif tedavi öncesinde saptanabilir veya yüksek serum HBV DNA seviyesine sahip olan hastalar saptanamayan veya düşük HBV DNA seviyelerine sahip olanlardan daha yüksek HBV reaktivasyonu riski taşırlar (54, 55). HBsAg ve HBeAg pozitif hastaların, HBeAg negatif hastalara göre reaktivasyon riski daha fazladır (56). HBsAg negatif ve anti-HBc-pozitif olup bazal HBV DNA negatif saptanan hastaların reaktivasyon riski saptanabilir bazal HBV DNA'sı pozitif olan hastalardan daha düşüktür (57, 58). HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda, immünsüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs'si negatif olanların veya

immünesüpresif tedavi sırasında anti-HBs pozitiften negatife dönen hastaların HBV reaktivasyonu riski yüksektir (59). HBV genotip B ve C'nin reaktivasyon riski genotip A'ya göre daha fazladır (53). HBsAg mutasyonu olan hastaların reaktivasyon riski daha fazladır (60).

Tablo 5: Serolojik Duruma Göre Reaktivasyon Riskleri (59)

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

2.8.2.3 Altta yatan hastalık

İmmünesüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonu sıklıkla, hematolojik maligniteler için tedavi alan hastalarda bildirilmiştir. HBV reaktivasyonu lenfoma, lösemi, multiple myelom için tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. HBV enfeksiyonu, non hodking lenfomam gelişimi açısından risk faktörü olup bu hasta grubunun immünesüpresif ajanlarla tedavi edildiğinde HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Lenfoma hastalarından oluşan bir kohortta KHB prevalansı %26 olarak saptanmıştır. HBV reaktivasyonu, lenfoma için tedavi edilen HBsAg pozitif hastaların %18-73'ünde ortaya çıkabilir. Yüksek doz kortikosteroidler ve/veya rituksimab tedavisi alan hastalarda daha yüksek HBV reaktivasyon oranları bildirilmiştir (61). HBV reaktivasyonu remisyona ulaşmış lenfoma hastalarında da görülmekte olup HBsAg negatif / anti-HBc pozitif hastada karaciğer nakli gerektiren HBV reaktivasyonuna bağlı fulminan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir (62). İmantinib ve erlotinib tedavisinin akut veya kronik lösemi hastalarında HBV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu görünmektedir. Tirozin kinaz inhibitörü olan ve myelom tedavisinde kullanılan bortezomib' in HBV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hematolojik malignite nedeniyle kemik iliği veya hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) olan hastalar, nakil kemoterapisi için uzun

sürekli immünsüpresif tedavi alması nedeni ile HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır (61). Otolog ve allojenik kök hücre nakli olan 33 KHB hastasını içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada, nakilden 2 yıl sonra HBV reaktivasyon oranları sırasıyla %66 ve %81 olarak saptanmış ve reaktivasyonların çoğunluğunun nakilden sonraki ilk 12 ay içinde meydana geldiği gözlenmiştir (63).

Solid tümörü olanların % 12'sinde KHB bildirilmiştir. Malignite nedeniyle tedavi alan ve antiviral profilaksi almayan KHB' li hastaların yaklaşık %20'sinde HBV reaktivasyonu görülmektedir (56). HBsAg pozitif olup meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan ve antiviral profilaksi almayan kadın hastaların %41' inde HBV reaktivasyonu geliştiği gözlenmiştir (64).

Romatoid artrit (RA) için immünoşüpresyon alan hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Romatoid artriti olan HBsAg negatif / anti-HBc pozitif hastalardan oluşan bir kohortta hastaların %5' inde HBV reaktivasyonu görülmüş ve etanersept alanlarda reaktivasyon insidansı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. TNF-alfa inhibitörü olan metotreksat, B hücresi tüketen biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu vaka raporları yayınlanmıştır. KHB veya HBV doğal bağışık psöriazis ve ya psöriatik artriti olan hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilen birçok vaka raporu yayınlanmıştır, küçük olgu serilerinde sedef hastalığı olan hastaların biyolojik ajanların kullanımıyla bile HBV reaktivasyon riskinin ihmal edilebilir olduğu sonucuna varılmıştır (61).

Tablo 6: İmmünoşüpresif hastalıklara göre profilaksi almayan hastalarda HBV reaktivasyon insidansı (61)

Hastalık	HBsAg pozitif hastalar (%)	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut lösemi	61	2.8-12,5
Kronik lösemi	VY*	VY*
Multiple myelom	VY*	6.8-8
Kemik iliği/hemotopoetik kök hücre nakli	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	VY*
Nazofarenks kanseri	33	VY*
Karaciğer kanseri (sistemik kemoterapi)	36	11
Karaciğer kanseri (trans-arteriel kemoembolizasyon)	21-30	9,3
Romatoid artrit	12,3	3-5
Psöriazis/psöriatik artrit	VY*	VY*
İnflamatuvar barsak hastalıkları	36	0-7**
Otoimmün hastalıklar	VY*	17**
Böbrek nakli	45-70	0.9

*Veri yok **Olgu sunumları veya küçük olgu seriler

2.8.2.4 İmmünoşüpresif tedavi

Kullanılan immünoşüpresif tedavinin tipine göre HBV reaktivasyonu riski, değişmektedir. Rituksimab gibi B hücrelerini baskılayan ilaçlar, antrasiklin türevleri ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan hastalarda reaktivasyon riski %10' un üzerindedir. Hastanın hepatit B serolojisine bağlı olarak Tümör nekroz faktörü- α

(TNF- α), sitokin, integrin ve tirozin kinaz inhibitörleri ve orta seviyede kortikosteroid kullanımı olan hastalarda reaktivasyon riski %1 ile %10 arasında değişmektedir. Geleneksel immünsüpresif tedavi (azatiyoprin, 6-merkaptopürin, metotreksat) ve düşük doz kortikosteroid veya eklem içi kortikosteroid tedavisi alan hastalarda reaktivasyon riski % 1' in altındadır (61).

Antimetabolitler: Antimetabolit ilaçlara bağlı bildirilen HBV reaktivasyonlarının sayısı daha az olarak bildirilmiştir (7). Antimetabolitler düşük riskli ilaçlar olup örneğin azatiyoprin veya metotreksat kullanımı ile HBV reaktivasyonu nadirdir (52). Yüksek doz metotreksat tedavisi alan hastalara ilişkin veriler çok sınırlı olup metotreksatla indüklenen HBV reaktivasyonu metotreksatın diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımını kapsamaktadır (65, 66).

TNF inhibitörleri: Anti-TNF-a ilaçlar grubunda infliksimab, adalimumab, certolizumab, golimumab ve etanersept bulunur. Romatolojik hastalığı olan anti-TNF-a tedavisi alan izole anti-HBc pozitifliği olan 468 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada HBV reaktivasyon oranı %1,7 olarak saptanmıştır (67). HBV reaktivasyonu için HBsAg pozitif hastalarda çok daha yüksek oranlar (%12,3) bildirilmiştir. TNF-a inhibitörleri olan infliksimab ve adalimumab ile etanersepte göre daha fazla reaktivasyon bildirilmektedir. Anti-TNF-a ajanlar tek başlarına kullanıldığında HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu riski %1 ile %10 arasında ve HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda ise %1 olup, anti- TNF-a ilaçlar reaktivasyon risk kategorisi orta risk olarak değerlendirilmektedir (68). Çeşitli endikasyonlarla anti-TNF-a ilaçlar ile tedavi alan 257 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, HBsAg negatif / anti-HBc pozitif hastalarda HBV reaktivasyon insidansı %5 olarak saptanmış olup HBsAg pozitif hastalarda 7 kat daha fazla % 39 oranında HBV reaktivasyonu saptanmıştır (69).

Biyolojik ajanlar: Rituksimab ve ofatumumab anti-CD 20 antikoru olup HBV reaktivasyonu için yüksek risk kategorisinde sınıflandırılmaktadır (70). FDA verilerine göre, rituksimab ve ofatumumab kullanımı olan hastalarda birçok HBV reaktivasyonu rapor edilmiştir. 2013 yılında, bu ilaçların fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabileceğini belirten bir uyarı yayınlanmış olup bu uyarı

sadece HBsAg-pozitif vakalar için olmayıp HBsAg-negatif / anti-HBc IgG-pozitif vakaları da kapsamaktadır (66,70). Rituksimab, non-hodgkin lenfoma tedavisi sırasında HBV reaktivasyon oranını arttırmakta olup standart CHOP rejimi (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve glukokortikoidler) ile birlikte rituksimab kullanan HBsAg pozitif hastaların %70' inin, HBsAg-negatif ve anti-HBc pozitif hastaların %10-20'sinin reaktive olduğu gösterilmiştir (71,72). Standart non-hodgkin lenfoma tedavisi bitiminden 12 ay içinde hastaların %25'inde HBVr gelişebileceği bildirilmiştir (73). Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib ve dasatinib), sitokin ve integrin inhibitörleri (ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, vedolizumab) gibi biyolojik ajanlar, HBVr açısından orta risk sınıfında yer almaktadır (68).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmakta olup birçok kemoterapötik tedavi rejiminin temel dayanağını oluşturmaktadır. Monoterapi halinde veya başka bir immünsüpresif ajan ile kombinasyon halinde kullanıldığında HBV reaktivasyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir (66). HBV reaktivasyon riski steroidin süresi ve dozu ile doğru orantılıdır (74). Steroid kullanıma bağlı risk sınıflaması tablo 8' de gösterilmiştir.

Sistemik kemoterapi: HBV reaktivasyonu riski, sistemik kemoterapi alan hastalarda sık görülmekte olup uygulanan kemoterapötik ajan ve malignitenin tipine göre değişmektedir. Hematolojik malignitesi olan bireyler HBV reaktivasyonu açısından daha yüksek risk altındadırlar (75). HBV reaktivasyonu ayrıca meme, akciğer, kolon, baş ve boyun maligniteleri, gastrointestinal sistemin stromal tümörleri, sarkom, retinoblastom ve teratom dahil olmak üzere birçok katı organ malignitelerinin tedavisi sırasında da görülebilmektedir. HBV reaktivasyonu, solid organ maligniteleri arasında en sık meme kanseri olan hastalarda saptanmış olup %20-40 arasında reaktivasyon oranları bildirilmektedir (68). Hematolojik malignitelerde görülen yüksek HBV reaktivasyon oranı, kullanılan kompleks tedavi rejimlerinin yüksek immünsüpresif potansiyelinden ve özellikle rituksimab ve yüksek doz glukokortikoidler gibi ilaçlarla kombine olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek doz glukokortikoid içeren CHOP tedavi rejimindeki HBV reaktivasyon oranı glukokortikoid içermeyen rejimlere oranla daha yüksek saptanmaktadır (76).

Transarteriel kemoembolizasyon (TAKE): TAKE orta evre hepatoselüler karsinomu (HSK) olan hastalarda sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir ve HSK evresinin düşürülmesi amacıyla karaciğer nakli öncesinde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (77). TAKE kemoteröpatik tedavinin hepatic arterin bir dalına verilmesine bağlı olarak çok az sistemik yan etkisi olsa da arteriyovenöz şantlar ve peritümöral mikrodolaşım ile sistemik dolaşıma karışabilir ve konakta immünsüpresyona neden olabilir. TAKE’de antrasiklinler sık kullanılmakta olup, deneysel modellerde antrasiklinler HSK hücrelerinde HBV DNA sentezini uyardığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak TAKE tedavi rejiminde doksorubisin kullanılan hastalarda daha yüksek HBV reaktivasyon riski olduğu gösterilmiştir (68).

Tablo 7: HBV serolojisi ve immünsüpresif tedaviye göre risk sınıflaması (46)

	HBsAg pozitif	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar	Antiviral Tedavi
Yüksek risk	kemoterapi Anti-CD20 ve/veya anti-CD52 ajan kullananlar	Hematolojik kanserler için kemoterapi alanlar	
	Transplantasyon açısından immünsüpresif tedavi alanlar		Profilaksi
	Diğer immünsüpresiflerle beraber steroid kombinasyonu	Anti- CD20 ve/veya Anti-CD52 ajan kullananlar	
Orta risk	TNF-a blokörleri	Solid tümörler için kemoterapi alanlar**	
	Düşük doz steroid kullananlar**	Transplantasyon açısından immünsüpresif tedavi alanlar (kök hücre, solid organ) **	Profilaksi ya da pre-emptif tedavi
	Steroidsiz diğer immünsüpresif tedavi**	Diğer immünsüpresiflerle beraber steroid kombinasyonu **	
Düşük risk	Birkaç gün steroid kullananlar**	TNF-a blokörleri	Profilaksi
		Sadece düşük doz steroid ile idame tedavi alanlar** Steroidsiz diğer immünsüpresif tedavi **	Önerilmiyor

*Saptanabilir HBV DNA ’sı bulunan HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastaların HBV reaktivasyon riski HBsAg pozitif hastalar gibi kabul edilir.

** HBV reaktivasyonu bu tür vakalarda rapor edilmesine rağmen risk sınıflaması yapabilmek için yeterli veri yoktur.

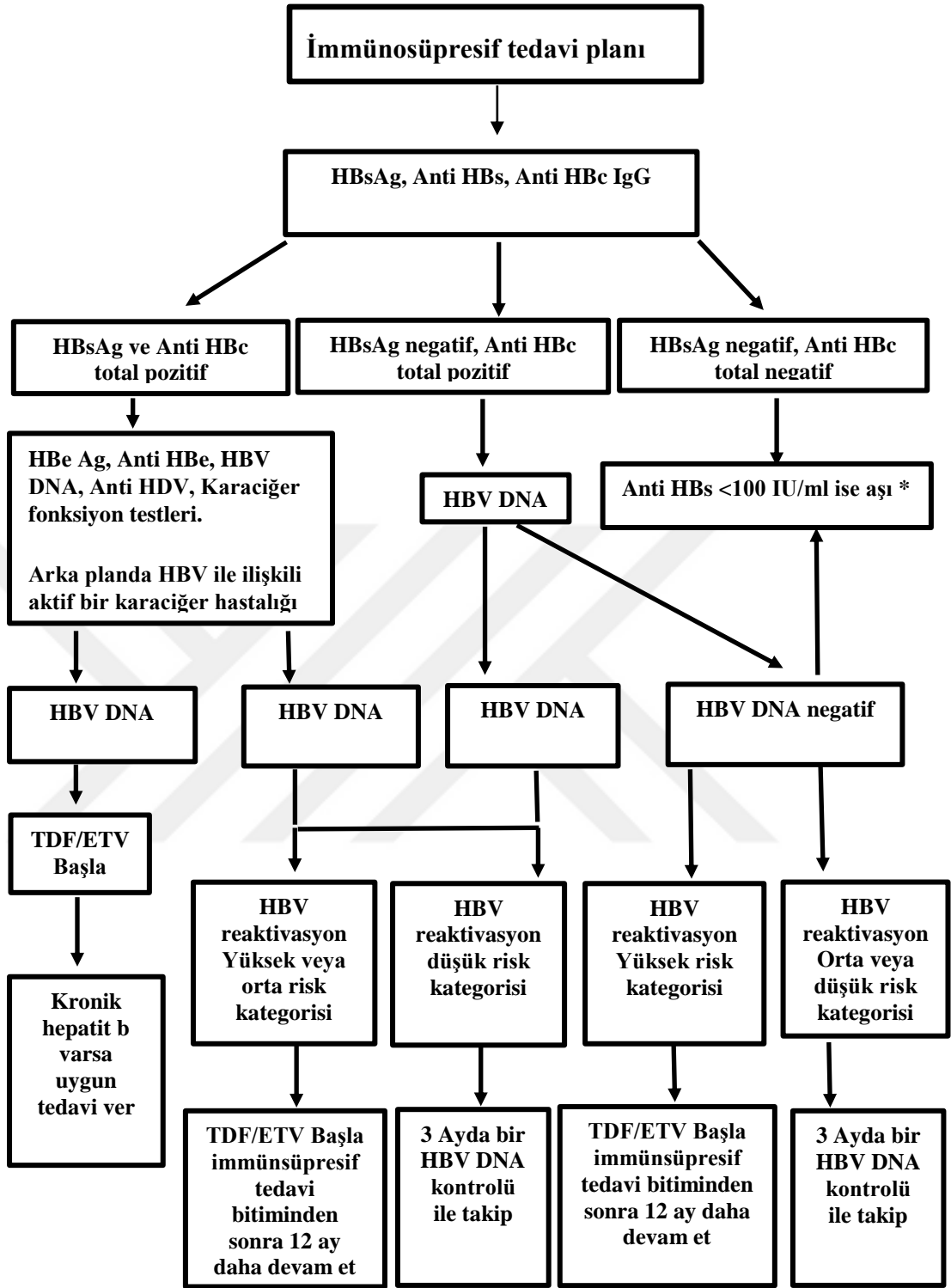
Tablo 8: immünsüpresif ajanlar ve HBVreaktivasyon risk tahminleri (68)

Risk grubu	İmmünsüpresif ajanlar	Hastalıklar
Yüksek risk > %10	Ritüksimab ve ofatumumab gibi B hücre baskılanması yapan ilaçlar <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %30-60 (A)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: >%10 (A)	Lenfoma/lösemi, romatoid artrit, idiyopatik trombositopenik purpura, kryoglobulinemi
	Antrasiklin türevleri (Doksorubisin ve epirubisin gibi) <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %15-30 (A)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, ankilozan spondilit
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: >%10 (B) (orta/yüksek doz*)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
Orta risk %1-10	TNF-α inhibitörleri: Etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, ankilozan spondilit
	Diğer sitokin ve integrin inhibitörleri: Abatasept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C)	Psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalıkları
	Tirozin kinaz inhibitörleri: İmatinib, nilotinib <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (B)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1 (C)	Kronik miyelositer lösemi, gastrointestinal stromal tümörler
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (düşük doz*)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C) (orta/yüksek doz*)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar
	Antrasiklin türevleri (Doksorubisin ve epirubisin gibi) <ul style="list-style-type: none">HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: %1-10 (C)	Meme, over, endometriyum, akciğer kanseri, lenfoma ve lösemiler, TAKE
Düşük risk < %1	Geleneksel immünosüpresif ajanlar: Azatiyopirin, 6-merkaptopürin, metotreksat <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: < %1 (A)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: < %1 (A)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis, sarkoidoz, otoimmün karaciğer hastalıkları, artritler
	İntraartikular kortikosteroidler <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: << %1 (A)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: << %1 (A)	Artritler
	Kortikosteroidler ≤ 1 hafta <ul style="list-style-type: none">HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif: < %1 (B)HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: < %1 (A)	Astım, kontakt dermatitler
	Kortikosteroidler ≥ 4 hafta <ul style="list-style-type: none">HBsAg negatif/anti-HBc pozitif: <1% (B) (düşük doz*)	Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar

Kanıt düzeyi: A: Yüksek kanıt düzeyi, B: Orta kanıt düzeyi, C: Düşük kanıt düzeyi veya kanıt yok * Glukokortikoidler (prednizon ya da eşdeğerleri): Düşük doz <10 mg, orta doz 10-20 mg, yüksek doz >20 mg

2.8.3 Antiviral profilaksi ve preemtif tedavi

Profilaksi, immünsüpresif tedavi öncesinde veya eşzamanlı olarak başlatılan antiviral tedavi olarak tanımlanmaktadır. Preemtif antiviral tedavi, immünsüpresif tedavi sırasında veya sonrasında hepatit veya karaciğer yetmezliği bulguları görülmeden HBV DNA ve ALT seviyelerinde yükselme saptanması ile antiviral tedavi başlatılmasıdır (46). Yapılan randomize çalışmalar profilaktik antiviral tedavinin preemtif stratejilerden daha etkin olduğunu göstermiştir (78). Preemtif antiviral tedavinin orta HBV reaktivasyon riskine sahip hastalarda düşük maliyetli olup olmadığı belirsizdir. Preemtif antiviral tedavinin en önemli sınırlaması HBV DNA seviyelerinin yakından izlenmesi gerekliliği ve immünsüpresif tedavi takibini yapan doktor ile HBV reaktivasyonunu takip eden doktor arasında koordinasyon gerektirmesidir. HBV reaktivasyon riski yüksek tüm hastalar için profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir. Orta derecede HBV reaktivasyon riskine sahip hastalara profilaktik antiviral başlanabilir veya yakın takip edilerek HBV reaktivasyonu saptanması durumunda antiviral tedavi başlanabilir. HBV reaktivasyonu riski düşük olan hastalar HBV reaktivasyonu saptanması durumunda antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (46). Profilaksi için kullanılacak ideal oral antiviral ajanlar entekavir ve tenofovirdir. Tenofovir ve entekavir, diğer nükleoz(t)id analogları (Lamivudin, adefovir ve telbivudin) ile karşılaştırıldığında HBV DNA supresyonu açısından daha potent ve antiviral direncine karşı yüksek bir genetik bariyere sahiptir. Bu nedenle profilaksi için bu ajanlar tercih edilmelidir (51). Profilaktik antiviral tedaviye immünsüpresif tedavi bitiminden sonra en az altı ay tercihen 12 ay daha devam edilmesi gerekmektedir. Ritüksimab tedavisi alan hastalarda kemoterapinin kesilmesinden sonra gecikmiş reaktivasyon riski mevcuttur. Bu nedenle Ritüksimab tedavisi alan veya immünsüpresif tedavi öncesinde yüksek serum HBV DNA seviyeleri olan hastalarda daha uzun süreli antiviral tedavi önerilmektedir (46).



* Anti-HBs negatif ise, 0, 1 ve 6. aylarda çift doz HBV aşısı (40 µg); > 10 ila <100 mIU/ml ise, bir kez çift doz HBV aşısı

Şekil 4: İmmünoşüpresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riskli hastaya yaklaşım (51)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Fizik tedavi ve rehabilitasyon ve Dermatoloji polikliniklerinde biyolojik ajan tedavisi alan, HBV reaktivasyonu ve antiviral profilaksi tedavi gereksinimi nedeniyle yönlendirilen ve Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastaların dosya verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. HBV reaktivasyonu ve antiviral profilaksi açısından takip edilen dosya bilgileri eksiksiz olan 166 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet vs), aldıkları biyolojik ajanın türü ve bu tedavinin başlangıç tanısı ile birlikte takibindeki viral serolojileri, HBV DNA değerleri ve HBV reaktivasyon durumu değerlendirilmiştir. Ayrıca antiviral profilaksi başlanan hastalarda, antiviral profilaksinin türü, antiviral profilaksinin başlangıç zamanı, profilaksi süresi ve hastaların takip durumları hastane veri tabanı ile hasta takip dosyaları taranarak retrospektif olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Etik Kurulu tarafından (tarih: 20.01.2020, karar no: 2020/01) yapılmıştır.

3.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya 01.02.2017-28.02.2020 yılları arasında çeşitli nedenlerle biyolojik ajan tedavisi alan ve HBV reaktivasyonu açısından enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HBsAg pozitif, HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs pozitif ve/veya negatif olan 18 yaşın üzerindeki hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri

- İmmünsüpresif tedavi öncesinde kronik hepatit B nedeni ile antiviral tedavi alan hastalar
- Kronik hepatit C virüsü (HCV), HIV ve hepatit D virüs (HDV) koenfeksiyonu olan hastalar
- Otoimmün hepatit, alkolik hepatit ve non alkolik hepatit gibi viral hepatit dışında hepatit hastalığı olanlar

- Takiplerine düzenli olarak gelmeyen hastalar
- HBV ile ilişkili olmayan nedenlerden dolayı tedaviyi kesen ve/veya 6 aylık takip eşiğinden önce kaybedilen hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Dosya ve takip verilerinde eksiklik olan hastalar

3.3 Laboratuvar Tetkikleri

Biyolojik ajan tedavi alan ve HBVr açısından polikliniğimizde takip edilen hastaların takiplerinde rutin olarak yapılan HBsAg, anti-HBs, Anti-HBc total, HBV DNA, AST, ALT, hemogram tetkikleri çalışmamızda değerlendirilmiştir. Karaciger fonksiyon testleri (AST, ALT) ve hemogram tetkikleri Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitler ile ölçüldü. Hepatit serolojileri, Mikrobiyoloji Anabilim dalında kemiluminesans mikropartikül immünassay (CMIA) yöntemiyle Architect I-2000 SR cihazında (Abbott, Germany) Architect kitleri kullanılarak çalışılmıştır. HBV DNA seviyesi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi (Anatolia geneworks, Turkey) ile ölçüldü.

3.4. İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılırken, grup içi karşılaştırmalarında Friedman ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher Exact testleri uygulanmıştır. Verilerin analizinde SPSS 22.0 for Windows ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 166 hastanın 70'i (%42,1) erkek, 96' sı (%58,8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $54 \pm 12,7$ (27-83 yaş) idi. Hastaların 150' sinde (%90,3) HBsAg negatif/anti HBcIgG pozitif, 16 (%9,6) hasta HBsAg pozitif/anti HBc IgG pozitif idi. Antiviral profilaksi 62 (%37,3) hastaya başlanmış olup 104 (%62,6) hastaya antiviral profilaksi verilmeden izlem yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu, FTR ve Dermatoloji kliniklerinde biyolojik ajan tedavisi başlanan HBV reaktivasyon durumlarının ve antiviral profilaksi gereğinin takibi için Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastalardan oluşmuştur. FTR kliniğinden 152 hasta, Dermatoloji kliniğinden 14 hasta çalışmaya alınmıştır. FTR kliniğinden çalışmaya alınan hastaların 73'ü (%43,9) romatoid artrit, 62'si (%37,3) ankilozan spondilit, 17'si (%10,2) psöriatik artrit tanısı ile biyolojik ajan başlanmış olan hastalar idi. Dermatoloji polikliniğinde yönlendirilen ve çalışmaya dahil edilen 14 (%8,4) hasta psöriazis nedeni ile biyolojik ajan tedavisi almaktaydı. Hastaların almakta olduğu biyolojik ajanların tümü HBV reaktivasyonu açısından orta risk kategorisinde olup, yedisi (%4,2) tofacitinib, 49'u (%29,5) golimumab, 11'i (%6,6) sertolizumab, 43'ü (%25,9) adalimumab, 38'i (% 22,8) etanercept, beşi (%3) ustekinumab, üçü (%1,8) tosilizumab, beşi (%3) infliksimab ve beşi (%3) sekukinumab tedavilerini almıştır. Hastaların 16'sı (%9,6) HBsAg pozitif, 150'si (%90,3) ise HBsAg negatif ve anti HBc pozitif idi. Toplamda 62 (%37,1) hastaya antiviral profilaksi başlanmış olup; 23'üne (%37) TDF, 30'una (%48,3) ETV, dördüne (%6,4) TAF, beşine (%8) ise LAM profilaksileri başlandı. Profilaksi başlanmadan takip edilen 104 (%62,6) hasta mevcuttu. Tüm hastalar içinde 23'ünde (%13,8) HBV reaktivasyonu görülmüştür. Tüm bu bilgiler tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Hastaların demografik verileri, serolojik özellikleri ve aldıkları biyolojik ajanlar

Özellikler		n (%)
Toplam		166
Yaş (min- max)		54 ± 12,7 (27-83)
Cinsiyet		
	Erkek	70 (%42,1)
	Kadın	96 (%58,8)
Tanı		
	Romatoid artrit	73 (%43,9)
	Ankilozan spondilit	62 (%37,3)
	Psöriatik artrit	17(%10,2)
	Psöriazis	14(%8,4)
HBsAg ve/veya anti HBcIgG pozitif		16 (%9,6)
HBsAg negatif, Anti HBcIgG pozitif		150 (%90,3)
Kullanılan biyolojik ajanlar		
	Tofacitinib	7 (%4,2)
	Golimumab	49 (%29,5)
	Sertolizumab	11 (%6,6)
	Adalimumab	43 (%25,9)
	Etanercept	38 (%22,8)
	Ustekinumab	5 (%3)
	Tosilizumab	3 (%1,8)
	İnfliksimab	5 (%3)
	Sekukinumab	5 (%3)
Antiviral profilaksi türü		62 (%37,3)
	TDF	23 (%37)
	ETV	30 (%48,3)
	TAF	4 (%6,4)
	LAM	5 (%8)
Profilaksisiz izlem		104 (%62,6)
Reaktivasyon		23 (%13,8)

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat, TAF: Tenofovir alafenamid fumarat
ETV: Entekavir, LAM: Lamivudin

Çalışmamıza alınan hastalar serolojik duruma göre, HBsAg negatif ve pozitif olarak iki gruba ayrılmıştır. HBsAg negatif ve anti HBcIgG pozitif hastalar kendi içinde antiviral profilaksi başlanan ve başlanmayan olarak iki gruba ayrılmış olup tüm HBsAg pozitif hastalar antiviral profilaksi başlanması nedeni ile tek grupta değerlendirilmiştir. Hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır.

- HBs Ag negatif ve antiviral profilaksi başlanmayan (n:104)
- HBs Ag negatif ve antiviral profilaksi başlanan
- HBs Ag pozitif ve antiviral profilaksi başlanan

Hastalar, HBV reaktive olma yüzdeleri ve HBV reaktivasyon risk durumları açısından kendi grupları içinde de değerlendirilmiştir.

HBsAg negatif olup, profilaksi almayan hasta grubunda 104 hastanın 18'inde (%17,3) HBV reaktivasyonu saptanmıştır. HBV reaktivasyonu 58 erkek hastanın dokuzunda (%15,5), 46 kadın hastanın dokuzunda (%19,6) görülmüştür ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,588$). Yaşa göre gruplandırma yapıldığında 65 yaş üstü 30 hastanın altısında (%20), 65 yaş altı 74 hastanın 12'inde (%16,2) reaktivasyon görülmüştür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,644$).

Biyolojik ajan başlanma tanılarına göre 48 romatoid artrit hastasının yedisinde (%14,6), 38 ankilozan spondilit hastasının sekizinde (%21,1), 12 psöriatik artrit hastasının birinde (%8,3), altı psöriazis hastasının ikisinde (%33,3) reaktivasyon görülmüş olup aralarında reaktivasyon açısından anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p=0,461$).

Başlanan biyolojik ajanlara göre; Tofacitinib başlanan dört hastanın birinde (%25), Golimumab başlanan 34 hastanın altısında (%17,6), Sertolizumab başlanan altı hastanın ikisinde (%33,3), Adalimumab başlanan 23 hastanın üçünde (%13), Etanercept başlanan 28 hastanın dördünde (%14,3) ve Ustekinumab başlanan iki hastanın ikisinde de (%100) HBV reaktivasyonu görülmüş olup biyolojik ajanlar açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Sekukinumab başlanan dört, Tosilizumab başlanan iki ve infliksimab başlanan bir hastanın hiç birinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bulgulara göre; cinsiyete, 65 yaş ve üstü olup olmamasına, hastalık tanısına ve başlanan biyolojik ajana göre reaktivasyon oranları arasında anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir.

HBsAg negatif olup, profilaksi almayan hasta grubunda; anti-HBs değerinin 100 mIU/ml' nin altında olma durumuna göre reaktivasyon oranları karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir fark saptanmıştır ($p=0.049$). Anti-HBs değeri 100 mIU/ml' nin altında olan 42 hastadan 11' inde (%26,2) reaktivasyon gözlemiştir. Anti-HBs değeri 100 mIU/ml' nin üstünde olan 62 hastanın yedisinde (%11,3) reaktivasyon gözlenmiş olup diğer grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda reaktive saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Özellikler	Reaktivasyon durumu				P değeri		
		Yok		Var			Toplam	
		n	%	n	%			n
Cinsiyet	Kadın	37	80,4	9	19,6	46	100	0,588*
	Erkek	49	84,5	9	15,5	58	100	
Yaş	<65	62	83,8	12	16,2	74	100	0,644*
	≥65	24	80,0	6	20,0	30	100	
Tanı	Romatoid artrit	41	85,4	7	14,6	48	100	0,461#
	Ankilozan spondilit	30	78,9	8	21,1	38	100	
	Psöriazis	4	66,7	2	33,3	6	100	
	Psöriatik artrit	11	91,7	1	8,3	12	100	
Biyolojik ajan	Tofacitinib	3	75,0	1	25,0	4	100	0,216#
	Golimumab	28	82,4	6	17,6	34	100	
	Sertolizumab	4	66,7	2	33,3	6	100	
	Adalimumab	20	87,0	3	13,0	23	100	
	Etanercept	24	85,7	4	14,3	28	100	
	Ustekinumab	0	0,0	2	100	2	100	
	Tosilizumab	2	100	0	0,0	2	100	
Anti-HBs (mIU/ml)	Sekukinumab	4	100	0	0,0	4	100	0,049*
	İnfliksımab	1	100	0	0,0	1	100	
	>100	55	88,7	7	11,3	62	100	
	<100	31	73,8	11	26,2	42	100	
	Toplam	86	82,7	18	17,3	104	100	

*: Pearson ki-kare testi, #: Fisher Freeman Halton testi

HBsAg negatif olup profilaksi almayan hasta grubunda reaktivasyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması 54±13,1 yıl, reaktivasyon saptanan hastaların

yaş ortalaması 55,9±13,6 yıl olup aralarında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Reaktivasyon görülmeyen hastalarda biyolojik ajan kullanım süresi ortalama 24,2±27,2 ay, reaktivasyon görülen hastalarda ortalama 25±17,4 ay olup ortalama rank değerleri (sırasıyla 50,7 ve 61,1) açısından anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgular Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Reaktivasyon durumu						p
	Yok		Var		Toplam		
	n	Ort±SS Ort Rank [§]	n	Ort±SS Ort Rank [§]	n	Ort±SS	
Yaş	86	54±13,1 51,9 [§]	16	55,9±13,6 55,3 [§]	104	54±13,2	0,664 [§]
Biyolojik ajan süresi (ay)	86	24,2±27,2 50,7 [§]	16	25±17,4 61,1 [§]	104	24,4±25,7	0,183 [§]

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, §: Mann-Whitney U testi, Ort Rank[§]: Ortalama Rank değeri

HBsAg negatif izlem grubu HBVr saptanmayan hastalarda başlangıç ve son kontrol (ortalama 25,2 ay) tetkiklerinde AST, ALT, PLT ve anti-HBs karşılaştırmasında aralarında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). (Tablo 12) HBsAg negatif profilaksi almayan hasta grubunda reaktivasyon saptanan ve saptanmayan hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesinde bakılan bazal AST, ALT, PLT, Anti HBs değerlerine ait ortalama rank değerleri açısından anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). HBsAg negatif izlem grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların bazal AST, ALT, PLT, Anti-HBs ortalamaları ve ortalama rank değerleri Tablo 13’ de gösterilmiştir.

Tablo 12: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanmayan hastaların bazal ve son kontrol tetkiklerinin karşılaştırılması

n=86	AST, U/l (Ort±SS)	ALT, U/l (Ort±SS)	PLT, bin/mm ³ (Ort±SS)	Anti-HBs, mIU/ml (Ort±SS)
Bazal	25,3 ± 16,2	19,6 ±12,5	308,8 ±87,2	360,0 ± 381,1
Son kontrol (ortalama 25,2 ay)	25,2 ± 14,9	23,4 ±17,5	293,9 ± 79,0	333,2 ± 371,5
p	0,953 ^Φ	0,146 ^Φ	0,161 ^Φ	0,520 ^Φ

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ^ΦWilcoxon testi

Tablo 13: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubunda HBVr saptanmayan ve saptanan hastaların bazal tetkiklerinin karşılaştırılması

Bazal tetkikler	Reaktivasyon durumu						p
	Yok		Var		Toplam		
	n	Ort±SS Ort Rank [§]	n	Ort±SS Ort Rank [§]	n	Ort±SS Ort Rank [§]	
Anti-HBS (mIU/ml)	86	360±381,1 54,8 [§]	18	277,9±394,7 41,8 [§]	104	345,7±382,8 141	0,095 [§]
AST (U/l)	86	25,3±16,2 52,2 [§]	18	23,2±8,1 54,1 [§]	104	24,9±15,1 21,2	0,810 [§]
ALT (U/l)	86	19,6±12,5 52,2 [§]	18	20,2±11,3 53,9 [§]	104	19,7±12,3 16,2	0,833 [§]
PLT (/mm³)	86	308,8±87,2 53,2 [§]	18	302,8±89,3 49,4 [§]	104	307,7±87,1 293	0,633 [§]

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [§]Mann-Whitney U testi, Ort Rank[§]: Ortalama Rank değeri

HBsAg negatif izlem grubu hastalarında HBVr saptanan hastaların bazal, reaktivasyon dönemi, reaktivasyon sonrası üçüncü ay ve son kontrol tetkiklerinde AST, ALT, PLT değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). HBVr ortalama 18,3 ayda saptanmıştır. HBsAg serokonversiyonu ve biyokimyasal hepatit gelişimi hiçbir hastada görülmemiş olup yalnızca virolojik reaktivasyon saptanmıştır (Tablo 14). Reaktivasyon gelişen 11 hastaya ETV, üç

hastaya TDF tedavisi başlanmıştır. Dört hasta tedavisiz izleme devam edilmiştir. Preemptif tedavi başlanan ve tedavisiz izleme devam edilen tüm hastaların HBVr sonrası 3. ay kontrollerinde HBV DNA negatif olarak saptanmıştır.

Tablo 14: HBsAg negatif profilaksisiz izlem grubu hastalarında HBVr saptanan hastaların reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması

n=18	HBsAg Pozitifliği (n)	Anti HBs, mIU/ml (Ort±SS)	Saptanabilir HBV DNA (n)	AST, U/l (Ort±SS)	ALT, U/l (Ort±SS)	PLT, bin/mm ³ (Ort±SS)
Bazal	0	277,9±394,7	0	23,2±8,1	20,2±11,3	302,8±89,3
Reaktivasyon (ortalama 18,3 ay)	0	283,5±403,2	18	29,4±21,4	32,8±42,7	299,4±87,6
Reaktivasyon sonrası 3. ay	0	294,9±398,9	0	27,3±15,1	29,6±26,3	314,3±100,2
Son kontrol (ortalama 26,5 ay)	0	291,5±400,5	0	24,8±15,4	28,8±26,2	294,7±91,5
p	-	0,991 [Ⓜ]	-	0,435 [Ⓜ]	0,296 [Ⓜ]	0,682 [Ⓜ]

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, [Ⓜ] Friedman Test, HBV DNA saptanabilir seviye > 10 IU/ ml

HBsAg negatif olup profilaksi alan hasta grubunda toplam 46 hasta mevcuttur. Yirmi sekiz erkek hastanın üçünde (%10,7), 18 kadın hastanın birinde (%5,6) reaktivasyon görülmüş olup cinsiyet açısından reaktivasyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Altmış beş yaş ve üstü 15 hastanın birinde (%6,7), 65 yaş altı 31 hastanın üçünde (%9,7) reaktivasyon görülmüş olup reaktivasyon oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Tanısına göre 20 romatoid artrit hastasından ikisinde (%10), 17 ankilozan spondilit hastasından birinde (%5,9), altı psöriazis hastasından birinde (%16,7) reaktivasyon görülmüş olup reaktivasyon oranları açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Antiviral profilaksi olarak TDF başlanan 15 hastanın ikisinde (%13,3), ETV başlanan 28 hastanın ikisinde (%7,1) reaktivasyon görülmüş olup reaktivasyon oranları açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Anti-HBs 100 mIU/ml altında olan 34 hastanın üçünde (%8,8), Anti

HBs 100 mIU/ml üstünde olan 12 hastanın birinde (%8,3) reaktivasyon görülmüş olup aralarında reaktivasyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Özet olarak cinsiyete, 65 yaş ve üstü olup olmamasına, tanısına, anti HBs değerinin 100'ün altında olup olmamasına ve başlanan antiviral profilaksiye göre reaktivasyon oranları arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur ($p>0,05$). HBsAg negatif olup, profilaksi alan hastalar grubunda verilen biyolojik ajana göre reaktivasyon gözlenen kişi sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Tüm veriler Tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15: HBsAg negatif ve antiviral profilaksi alan hastalar grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Reaktivasyon durumu						p	
	Yok		Var		Toplam			
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	17	94,4	1	5,6	18	100	0,999 ^{&}
	Erkek	25	89,3	3	10,7	28	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	
Yaş	65 yaş altı	28	90,3	3	9,7	31	100	0,999 ^{&}
	65 yaş ve üstü	14	93,3	1	6,7	15	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	
Tanı	Romatoid artrit	18	90	2	10	20	100	0,842 [#]
	Ankilozan spondilit	16	94,1	1	5,9	17	100	
	Psöriazis	5	83,3	1	16,7	6	100	
	Psöriatik artrit	3	100	0	0	3	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	
Biyolojik ajan	Tofacitinib	1	100	0	0	1	100	-
	Golimumab	9	90	1	10	10	100	
	Sertolizumab	4	100	0	0	4	100	
	Adalimumab	15	93,8	1	6,3	16	100	
	Etanercept	8	88,9	1	11,1	9	100	
	Ustekinumab	1	50	1	50	2	100	
	Tosilizumab	1	100	0	0	1	100	
	İnfliksımab	3	100	0	0	3	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	
Antiviral profilaksi	TDF	13	86,6	2	13,3	15	100	0,699 [#]
	TAF	3	100	0	0	3	100	
	ETV	26	92,8	2	7,1	28	100	
	LAM	0	0	0	0	0	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	
Anti-HBs (mIU/ml)	>100	11	91,7	1	8,3	12	100	0,999 ^{&}
	<100	31	91,2	3	8,8	34	100	
	Toplam	42	91,3	4	8,7	46	100	

&: Fisher Exact test, #: Fisher Freeman Halton testi

HBsAg negatif olup, profilaksi alan grupta reaktivasyon gözlenen hastaların sayısı az olduğu için reaktivasyon durumuna göre yaş, biyolojik ajan süresi açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır.

HBsAg negatif profilaksi alan hastalar grubunda reaktivasyon saptanan ve saptanmayan hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesinde bakılan bazal AST, ALT, PLT, Anti HBs değerlerinin ortalamaları Tablo 16’ da gösterilmiş olup HBVr saptanan kişi sayısı az olması sebebi ile istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 16: HBsAg negatif profilaksi alan hasta grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların bazal tetkiklerinin karşılaştırılması

Bazal tetkikler	Reaktivasyon durumu					p
	Yok (n:42)		Var (n:4)		Toplam (n:46)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Anti-HBS (mIU/ml)	109,6±256,7	91,3±122	108±247,1			-
AST (U/l)	22,1±8,7	25,9±11,1	22,4±8,9			-
ALT (U/l)	19,2±11,4	22,4±7,7	19,5±11,1			-
PLT bin/mm ³	286,3±93,4	207,3±64,1	279,5±93,4			-

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

Toplam dört hastanın ikisi ETV, ikisi TDF profilaksisi sırasında HBV reaktivasyonu olup, HBsAg serokonversiyonu ve biyokimyasal hepatit tablosu görülmemiştir. Yalnızca virolojik reaktivasyon saptanmıştır. HBVr saptanan hastalarda antiviral tedavilerine devam edilmiş olup, HBVr sonrası 3. ay kontrol HBV DNA değerleri negatif saptanmıştır. Hastaların bazal, reaktivasyon dönemi, reaktivasyon sonrası 3. ay ve son kontrollerinde ölçülen anti-HBs, AST, ALT ve PLT değerlerinin ortalaması Tablo 17’ de gösterilmiştir. HBVr saptanan hasta sayısı az olması sebebi ile istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 17: HBsAg negatif profilaksi alan hasta grubunda HBVr saptanan hastaların reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması

	Anti HBs, mIU/ml (Ort±SS)	Saptanabilir HBV DNA (n)	AST, U/l (Ort±SS)	ALT, U/l (Ort±SS)	PLT, bin/mm³ (Ort±SS)
Bazal	91,3±122,0	0	25,9±11,1	22,4±7,7	207,3±64,1
Reaktivasyon (ortalama 41,25 ay)	169,6±296,0	4	20,2±8,0	32,8±42,7	226,0±36,9
Reaktivasyon sonrası 3. ay	221,5±396,8	0	17,3±7,8	29,6±26,3	256,8±11,2
Son kontrol (ortalama 54,25 ay)	208,1±368,7	0	20,7±7,6	28,8±26,2	259,5±15,9
P değeri	-	-	-	-	-

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

HBV DNA saptanabilir seviye > 10 IU/ ml

HBsAg pozitif olup profilaksi alan hasta grubunda 16 hasta mevcuttu (K/E=6/10). Altı kadın hastanın birinde (%16,1) HBVr saptandı, erkek hastaların hiç birinde reaktivasyon görülmedi. Erkek ve kadınlar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Bu sonuçlar tablo 18' de verilmiştir. Hastaların 65 yaş ve üstü olup olmamasına, tanısına, verilen biyolojik ajana ve başlanan antiviral profilaksiye göre reaktivasyon gözlenen kişi sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. HBs Ag pozitif hastalar grubunda HBVr saptanan tek hasta olduğu için reaktivasyon olan ve olmayanlar arasında yaş, biyolojik ajan süresi açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 18: HBsAg pozitif hastalar grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler		Reaktivasyon durumu						p
		Yok		Var		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	5	83,3	1	16,7	6	100	0,375 &
	Erkek	10	100	0	0	10	100	
	Toplam	15	93,8	1	6,3	16	100	
Yaş	65 yaş altı	15	93,8	1	6,3	16	100	-
	65 yaş ve üstü	0	0	0	0	0	0	
	Toplam	15	93,8	1	6,3	16	100	
Tanı	Romatoid artrit	5	100	0	0	5	100	-
	Ankilozan spondilit	6	85,7	1	14,3	7	100	
	Psöriazis	2	100	0	0	2	100	
	Psöriatik artrit	2	100	0	0	2	100	
	Toplam	15	93,8	1	6,3	16	100	
Antiviral profilaksi	TDF	8	100	0	0	8	100	-
	TAF	1	100	0	0	1	100	
	ETV	2	100	0	0	2	100	
	LAM	4	80	1	20	5	100	
	Toplam	15	93,7	1	6,2	16	100	
Biyolojik ajan	Tofacitinib	2	100	0	0	2	100	-
	Golimumab	4	80	1	20	5	100	
	Sertolizumab	1	100	0	0	1	100	
	Adalimumab	4	100	0	0	4	100	
	Etanercept	1	100	0	0	1	100	
	Ustekinumab	1	100	0	0	1	100	
	Sekukinumab	1	100	0	0	1	100	
	İnfliksimumab	1	100	0	0	1	100	
Toplam	15	93,8	1	6,3	16	100		

&:Fisher Exact test

HBsAg pozitif grupta reaktivasyon saptanan ve saptanmayan hastaların bazal AST, ALT, PLT tetkikleri değerlendirilmiş olup HBVr saptanan bir hasta olması sebebi ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Reaktif olan tek hasta lamivudin profilaksisi kullanmakta iken HBVr saptanmış olup biyokimyasal hepatit tablosu görülmemiş yalnızca virolojik reaktivasyon saptanmıştır (Tablo 19). Hastanın antiviral profilaksisi değiştirilerek TDF' ye geçiş yapılmış olup hastanın 3. ay kontrol HBV DNA' sı negatif saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 19: HBsAg pozitif hastalar grubunda HBVr saptanan hastanın reaktivasyon öncesi, reaktivasyon dönemi ve sonrası tetkiklerinin karşılaştırılması.

n=1	HBsAg Pozitifliği (n)	Anti-HBe pozitifliği (n)	Hbe ag pozitifliği (n)	Saptanabilir HBV DNA (n)	AST, U/l (Ort±SS)	ALT, U/l (Ort±SS)	PLT, bin/mm ³ (Ort±SS)
Bazal	1	1	0	0	23,0	16,9	230
Reaktivasyon (40 ay)	1	1	0	1	26,9	25,5	238
Reaktivasyon sonrası 3. ay	1	1	0	0	27,6	27,5	233
Son kontrol (68 ay)	1	1	0	0	32,2	29,4	222
p	-	-	-	-	-	-	-

5. TARTIŞMA

HBVr, giderek artan bir şekilde klinik bir problem olarak kabul edilmektedir ve önemli morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. HBVr'nin karmaşıklığının yönetilmesi; risk altındaki hastaların taranmasını, HBV serolojik durumu ve immünoşüpresyon tipine göre hastaları risk açısından sınıflandırmayı ve profilaksi olarak kullanılacak tedavi türünün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini içerir. Kronik hepatit B veya HBV doğal bağışık kişilerin çeşitli endikasyonlarla biyolojik ajan tedavisi alması HBV reaktivasyon riskini de beraberinde getirmektedir. HBV, anti-HBs varlığına rağmen hepatositlerde ccc DNA' nın latent olarak kalması nedeni ile uzun süre devam edebilen kronik bir enfeksiyondur. Karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan ters serokonversiyon ve/veya reaktivasyon meydana gelebilir. Hepatit B'ye doğal bağışık olan hastalarda yeniden aktivasyon, kemoterapi, monoklonal antikolar, immünoşüpresif ajanlar, hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ve çeşitli hematolojik malignitelerin tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir (79, 80).

Yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu risk faktörleri olarak konak faktörleri, viral faktörler ve kullanılan immünoşüpresif ajanın türüne ve süresine göre sınıflandırılmaktadır. Konak risk faktörleri: Erkek cinsiyet, genç yaş ve bazal alt seviyesinin yüksekliği. Viral risk faktörleri: Yüksek HBV DNA seviyesi, HBsAg pozitifliği ve anti HBs düzeyinin düşük olması, HBeAg pozitifliği, core promoter mutasyonudur. Kullanılan immünoşüpresif ajana göre risk faktörleri: immünoşüpresif tedavinin süresi ve tipi, rituksimab, antrasiklin türevlerinin kullanımı ve kök hücre naklidir (46).

Viral faktörler içinde HBV DNA seviyesinin yüksekliği (>2.000 IU/ml) ve HBsAg pozitifliği en yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir (54). Çalışmamızda hastalar HBsAg negatif ve pozitif olarak iki gruba incelenmiştir. HBsAg negatif ve anti HBcIgG pozitif hastalar kendi içinde antiviral profilaksi başlanan ve başlanmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Kılavuzlar (EASL, AASLD, AGA),

HBsAg pozitif ve saptanabilir HBV DNA' sı olan tüm hastalara antiviral profilaksi başlanmasını önermektedir (33, 39, 81). Çalışmamızda HBsAg pozitif tüm hastalara antiviral profilaksi başlanması nedeni ile tek grupta değerlendirilmiştir.

HBV reaktivasyonu için konak faktörleri; erkek cinsiyet, genç yaş, altta yatan hastalık ve bazal ALT seviyesinin yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (7). Çalışmamızda profilaksi verilmeden izlem yapılan grupta konakçı risk faktörleri açısından hastalar cinsiyete, 65 yaş altı ve üstü olup olmamasına, bazal ALT seviyelerine ve altta yatan hastalıklarına göre karşılaştırılmış olup reaktivasyon saptanan ve saptanmayan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde HBVr en sık lenfomalı ve kök hücre nakli yapılan hematolojik kanser hastalarında bildirilmiştir (45). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar ise romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve psöriazis tanıları ile biyolojik ajan tedavisi alan hastalardan oluşmaktaydı.

HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif 468 hastanın olduğu dokuz çalışmayı içeren bir metaanalizde, 327 hastada RA, 73 hastada ankilozan spondilit (AS) ve 73 hasta psöriatik artrit (PsA) hastası olup bu vakaların 269' una etanersept, 95' ine adalimumab ve 100' üne infliksimab tedavisi başlanmış ve HBV reaktivasyonu sekiz (% 1,7) olguda bildirilmiştir (67). Bu ilaçlara atfedilen HBV reaktivasyonunun değerlendirildiği başka bir kapsamlı bir incelemede HBsAg taşıyıcılarında %39 ve anti-HBcIgG pozitif ve HBsAg-negatif hastalarda %5 reaktivasyon yüzdesi bildirilmiştir (69). Bizim çalışmamızda HBsAg negatif ve anti HBc IgG pozitif profilaksi almayan 104 hasta mevcut olup 18 (%17,3) hastada HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Reaktivasyon görülen hastaların tamamında virolojik reaktivasyon olup hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu ve biyokimyasal hepatit tablosu görülmemiştir. HBVr saptanan 11 hastaya ETV, üç hastaya TDF tedavisi başlanmıştır. Dört hasta tedavisiz izleme devam edilmiştir. Preemptif tedavi başlanan ve tedavisiz izleme devam edilen tüm hastaların HBVr sonrası ilk kontrollerinde HBV DNA negatif olarak saptanmıştır.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü'nün immünosupresif ilaç tedavisi sırasında hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisi hakkındaki

inceleme çalışmasında, B lenfositleri etkileyen ilaçlar alan hastalarda anti-HBs titrelerinin >100 IU'nun olması durumunda HBV reaktivasyonuna karşı koruma sağlayabileceğini belirtmektedir (68). Yapılan diğer çalışmalarda da Anti-HBs pozitifliği ve titresinin HBVr'yi önlemede koruyucu olduğu bildirilmektedir. İmmünoşüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs saptanmayan hastalar veya immünoşüpresif tedavi sırasında anti-HBs kaybı olan hastalarda HBV reaktivasyon riski yüksektir (59). Perrillo ve arkadaşlarının yaptığı lenfoma tanısıyla kemoterapi alan hastaların değerlendirildiği bir meta-analizde, 252 anti-HBs pozitif hastanın 11'inde (%4,3) HBVr saptandığı ve anti-HBs negatif hastalara göre daha düşük oranda HBVr görüldüğü bildirilmiştir (68). Yeo ve arkadaşlarının lenfoma nedeniyle kemoterapi alan 21 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, anti-HBs pozitif beş hastada HBVr görülmediği, anti-HBs negatif 16 hastanın beşinde HBVr saptandığı bildirilmiştir (73). Çin merkezli başka bir çalışmada ise biyolojik tedavi alan, HBsAg negatif ve anti HBc IgG pozitif 380 romatoloji hastasında dört yıllık bir süre boyunca anti-HBs seviyelerine göre negatif (<10 mIU/ml), düşük (10-100 mIU/ml) ve yüksek (>100 mIU/ml) olarak gruplandırılmıştır. Yüksek anti-HBs titresine sahip grupta HBVr vakası görülmemiş olmakla birlikte, anti-HBs titresi düşük grupta yıllık bazda %2,5, anti HBs titresi negatif grupta yıllık bazda %4,7 geçici HBV viremi vakaları görülmüştür (82). Kusumoto ve arkadaşlarının B hücreli lenfomalı hastalarda HBV reaktivasyonu üzerine yapmış olduğu bir çalışmada anti-HBs titreleri <10 mIU/ml olan hastaların, başlangıçta ≥ 100 mIU/mL titreleri olanlardan 20 kat daha yüksek HBV reaktivasyonu riski olduğunu göstermişlerdir (83). HBsAg-negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalarda HBV reaktivasyonunun değerlendirildiği sistematik bir derlemede toplam havuzlanmış HBV reaktivasyon oranı, anti-HBs pozitif hastalarda (%5,2) anti-HBs negatif (%17) hastalara oranla daha düşük olduğu görülmüştür (84). Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda anti HBs negatif olanlara profilaksi başlandığı görülmüş olup hasta grupları anti HBs seviyesi 100 mIU/ml üstünde ve altında olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir. Anti-HBs seviyesi 100 mIU/ml üstünde olan 62 hastanın yedisinde (%11,3) HBVr saptanmış olup anti-HBs seviyesi 100 mIU/ml altında olan hastalardan 2,5 kat fazla (42 hastanın 11'inde %26,2) HBVr görülmüştür. Anti-HBs seviyesi 100 mIU/ml altında olmasının HBVr açısından bir risk faktörü olabileceği

düşünülmüştür. Yirmidokuz lenfoma hastasının katıldığı bir çalışmada tedavi öncesi anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin üzerinde olan on vakanın hiçbirinde rituksimab tedavisinden sonra anti-HBs kaybı olmamıştır. Buna karşılık, tedavi öncesi anti-HBs titreleri 100 mIU/mL'nin altında olan 19 hastanın sekizinde anti-HBs kaybı görülmüştür ve bir hastada HBsAg serokonversiyonu gelişmiştir (85). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ajanların tümü orta risk kategorisinde idi. HBsAg negatif profilaksi almayan hastaların bazal anti-HBs ortalaması 360 mIU/ml ve son kontrol anti-HBs ortalaması 333,2 mIU/ml olup bazal ve son kontrol anti-HBs titreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. HBsAg negatif profilaksi almayan hastalarda Anti-HBs 100 mIU/ml 'nin altında olan üç hastada anti-HBs kaybı görülmüştür. Diğer hastalarda anti-HBs kaybı olmamıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda antiviral profilaksi kararı verilirken anti-HBs seviyesinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır. Anti-HBs titresine göre profilaksi kararı verilmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HBsAg negatif olan ve profilaksi başlanan hasta sayısı 46 hasta olup dört (%8,7) hastada HBVr görülmüştür. HBVr saptanan iki hasta TDF, iki hasta ETV profilaksisi almakta idi. Profilaksi altında HBV DNA'nın saptanabilir olması hastaların profilaksiyi aksatmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Reaktif olan hastaların antiviral profilaksilerinde değişikliğe gidilmemiş olup devam eden takiplerinde HBV DNA negatif olarak seyretmiştir. HBsAg negatif profilaksi alan hastalarımızda HBVr görüldüğü dönemde HBsAg pozitifliği, AST ve ALT artışı görülmemiş olup yalnızca virolojik reaktivasyon saptanmıştır.

Bazal tetkiklerinde HBsAg ve HBV DNA pozitif olmasının HBVr açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HBsAg-pozitif hastaların, HBsAg negatif ve anti-HBc-pozitif hastalara göre HBVr riski 8 kat daha yüksektir (53). Assilopoulos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada profilaksi almayan HBsAg pozitif hastalarda profilaksi alanlara oranla 2,5 kat fazla (%64'e karşı %26) HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif tüm hastalar antiviral profilaksi almaktaydılar. Sekiz hasta TAF, iki hasta ETV, bir hasta TAF, beş hasta LAM profilaksisi almakta idi. Uzun dönem LAM tedavisiyle ilgili en önemli sorun HBV polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç gelişmesidir.

İmmünsüprese olmayan hastalarda bile bir yıl LAM kullanımında ilaç direnci %20 civarında iken, 2 yıl ve daha fazla süreyle kullanımında bu oran %30 civarında olmaktadır (83). EASL kılavuzu vireminin düşük olduğu durumlarda bile LAM kullanımı esnasında HBV reaktivasyonu görülebileceği için TDF VE ETV gibi potent antiviraller ile profilaksi önermektedir (33). Hsu ve arkadaşları, CHOP tedavisi alan lenfomalı HBsAg pozitif hastalar ile yaptığı çalışmada, profilaksi verilmeyen 25 hastada reaktivasyon oranı %56 olarak bildirilirken, Lamivudin profilaksisi alan 26 hastada bu oran %11,5 olarak rapor edilmiştir (80). Koskinas ve arkadaşları'nın, immünsüpresif tedavi alan, HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu üzerine TDF'nin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında (25 hastada profilaksi ve 13 hastada HBV reaktivasyon tedavisi) profilaktik TDF tedavisi alan 25 hastanın hiçbirinde immünosüpresyon esnasında HBV reaktivasyonu görülmediği ve serum HBV DNA seviyelerinin takip süresince tespit edilemediği bildirilmiştir (87). Kuo ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında çeşitli kanser tipleri nedeniyle immünsüpresif tedavi alan 122 HBsAg pozitif ve HBeAg negatif hastada TDF (n=25) ve ETV (n=97) profilaksilerinin etkileri değerlendirmişlerdir. Antiviral profilaksi süresince her iki grupta da HBV reaktivasyonu gözlenmemiş ve antiviral profilaksi ile HBV DNA negatifleşmiştir (88). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif hastalar grubunda LAM profilaksisi alan beş hasta olup bir hastada HBVr saptanmıştır. HBVr görülen dönemde hastanın AST ve ALT artışı görülmemiştir. HBsAg pozitif olan grupta, sekiz hasta TDF, iki hasta ETV, bir hasta TAF profilaksisi almış takiplerinde HBVr saptanmamıştır. LAM profilaksisi altında HBVr saptanan hastaya TDF profilaksi ile devam edilmiş olup hastanın sonraki takiplerinde HBV DNA' sının negatifleştiği görülmüştür.

HBV reaktivasyonu, romatolojik ve dermatolojik nedenlerle biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda halen önemli bir sorundur. HBV reaktivasyonu için risk taşıyan hastalarda nasıl ve ne sıklıkla HBV taraması yapılacağı, HBV reaktivasyonu tanımlaması, risk faktörleri ve risk sınıflması ile ilgili görüş birliği sağlanmamış olup olup standardizasyona ihtiyaç vardır. Özellikle romatolojik tanılarla biyolojik tedavi alan hastalarda antiviral profilaksi başlanma konusunda farklı görüşler mevcuttur. Romatolojik hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanların hemen hemen hepsi HBVr açısından orta risk kategorisinde olup profilaksi başlanması konusunda hastanın

bazal HBsAg ve HBV DNA pozitifliğine göre karar verilmesi önerilmektedir. Anti-HBs negatifliği ve düşük titrede olması HBVr için risk faktörü olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (53). Ancak HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif hastalarda anti-HBs titresinin antiviral profilaksi kararı verilmesi konusunda yeterli kanıt olmamakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; HBsAg negatif profilaksisiz izlem yapılan 18 (%17,3) hastada biyolojik ajan tedavisi sırasında HBVr saptanmış olup yalnızca virolojik reaktivasyon görülmüştür. HBsAg ters serokonversiyonu görülmemiş, AST ve ALT artışı saptanmamıştır. Anti-HBs titresini 100 mIU/ml' den yüksek olan hastalarda HBVr daha az sıklıkta görülmüştür. Bu hastalarda preemptif tedavi yaklaşımının daha uygun olabileceğini düşündürmüştür. HBsAg pozitif olan ve LAM profilaksisi alan bir hastada HBVr görülmüştür. Lamivudin direnç bariyerinin düşük olması nedeni ile ETV, TDF ve ya TAF gibi direnç bariyeri yüksek antiviral profilaksisinin daha uygun bir seçim olacağı sonucuna varılmaktadır.

6. SONUÇ

1) Çalışmaya dahil edilen 166 hastanın 70'i (% 42,1) erkek, 96'sı (%58,8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 54±12,7 (27-83 yıl) idi. Hastaların 150'sinde (%90,3) HBsAg negatif/anti HBcIgG pozitif, 16 (%9,6) hasta HBsAg pozitif/anti HBc IgG pozitif idi.

2) Çalışmaya dahil edilen 73 (%43,9) hasta romatoid artrit, 62 (%37,3) hasta ankilozan spondilit, 17 (%10,2) hasta psöriatik artrit ve 14 (%8,4) hasta psöriazis nedeni ile biyolojik ajan tedavisi almaktaydı. Tüm hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ajan tedavileri HBVr açısından orta risk kategorisindeydi.

3) HBsAg negatif olup, profilaksi almayan (n:104) hasta grubunda 18 (%17,3) hastada HBV reaktivasyonu saptanmıştır.

4) HBsAg negatif olup, profilaksi almayan hasta grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastalar arasında; cinsiyet, yaş, 65 yaş ve üstü olup olmaması, tanı,

başlanan biyolojik ajan ve bazal AST, ALT, PLT tetkikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

5) HBsAg negatif olup, profilaksi almayan hasta grubunda; anti-HBs değeri 100 mIU/ml'nin altında olan 42 hastadan 11'inde (%26,2) reaktivasyon gözlenmiştir. Anti-HBs değeri 100 mIU/ml'nin üstünde olan 62 hastanın yedisinde (%11,3) reaktivasyon gözlenmiş olup anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır.

6) HBsAg negatif olup, profilaksi almayan hasta grubunda HBVr saptanan hastalarda yalnızca virolojik reaktivasyon saptanmıştır. Bazal tetkikleri, reaktivasyon dönemi ve sonraki kontrollerinde bakılan AST, ALT, PLT, anti-HBs tetkikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve hiçbir hastada HBsAg ters serokonversiyonu görülmemiştir.

7) HBsAg negatif profilaksi başlanan hasta grubunda 46 hasta olup dört (%8,7) hastada HBVr görülmüştür. HBVr saptanan iki hasta TDF, iki hasta ETV profilaksisi almakta idi.

8) HBsAg negatif olup, profilaksi alan hastalar grubunda HBVr saptanan ve saptanmayan hastalar arasında; cinsiyet, 65 yaş ve üstü olup olmaması, tanı, başlanan biyolojik ajan, anti-HBs titresi 100 mIU/ml' nin altında olup olmaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

9) HBsAg pozitif hasta grubunda 16 hasta olup tamamı antiviral profilaksi almakta idi ve LAM profilaksisi alan bir hastada HBVr saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014; 384: 2053-2063.
2. Man-Fung Yuen, Ding-Shinn Chen, Geoffrey M. Dusheiko, Harry L. A. Janssen, Daryl T. Y. Lau, Stephen A. Locarnini, Marion G. Peters & Ching-Lung Lai. Hepatitis B virus infection. Nature Reviews Disease Primers volume 4 , Article number: 18035 (2018).
3. Dursun H, Albayrak A. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Geline Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler. Güncel Gastroenteroloji. 2016; 20(2): 145-156. .
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, 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.
5. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nature Reviews Disease Primers, 2018, 4: 18035.
6. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.2015. [Internet] <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.Erişim: 12.05.2020.
7. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. World J. Hepatol 2016 March 18; 8(8): 385-394.
8. Soheil Tavakolpour, Seyed Moayed Alavian, Shahnaz Sali. Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy or Cancer Chemotherapy, Management, and Prevention: A Comprehensive Review. Hepat Mon. 2016 Apr; 16(4): e35810.

9. Hutin Y, Nasrullah M, Easterbrook P, Dongmo Nguimfack B, Burrone E, Averhoff F, et al. Access to treatment for hepatitis B virus infection—Worldwide, 2016. *American Journal of Transplantation*. 2018.
10. S.T. Goldstein, F. Zhou, S.C. Hadler, B.P. Bell, E.E. Mast, H.S. Margolis. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact *Int Epidemiol*, 34 (2005), pp. 1329-1339.
11. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11:337.
12. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Oct;38(10):683–8.
13. Özacar T, Saymer A. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. Baskı Cilt 2, s 1670-1686. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
14. Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*: Wiley; 2013.
15. Balık İ. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, editor. *Viral hepatit 1994*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 1994. p. 91–101.
16. Shiraki K. Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus and Its Prevention. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000. 15(2): 11-15.
17. Tasyaran M. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2002*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 2002. p. 106-112.
18. WHO. Preventing perinatal Hepatitis B virus transmission; A guide for introducing and strengthening Hepatitis B birth dose vaccination. 2015. (internet) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208278/1/9789241509831_eng.pdf. erişim tarihi:10.06.2020

19. Altındış M. (2018). Kronik hepatitlerde güncel tanı testleri. Rahmet Güner, Fehmi Tabak. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri. İstanbul. Ss: 75-90.
20. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi. 2014; 27(1): 2-18.
21. Kılınçalp S, Başar O. Karaciğer Testleri ve Klinik Kullanımları. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. 1st ed. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 2013. p. 139-157.
22. Kılıç EK. (2018). Karaciğer biyopsisi. Rahmet Güner, Fehmi Tabak. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri. İstanbul. Ss: 93-99.
23. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2:1099–1102.
24. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089-94.
25. Chang ML, Liaq YF. Overt acute hepatitis B is more severe in female patient. Hepatology 2017;66:995-996.
26. Du WJ, Liu L, Sun C, Yu JH, Xiao D, Li Q. Prodromal fever indicates a high risk of liver failure in acute hepatitis B. Int J Infect Dis 2017;57:98-103.
27. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The retrovirus epidemiology Donor Study. N Engl J Med 1996;334:1685-1690.
28. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion 2003;43:788-98.
29. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. Virology journal. 2013;10:239.
30. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and practice of infectious diseases, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Eighth edition. Elsevier;2015.

31. Koç. Z. Türk toplumunda hepatit b ve hepatit c enfeksiyonunda IL-28B polimorfizminin ve viral yük ile ilişkisinin belirlenmesi. Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlık tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara 2018.
32. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. Güncel Gastroenteroloji. 2017; 21(3): 183-201.
33. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. Journal of Hepatology. 2017; 67(2): 370-398. .
34. Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoğlu S, Akarsu M, Akıncı EG, et al. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis B Virus Infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2017; 28(2): 73-83. .
35. İftihar K. (2018). Kronik hepatitler B enfeksiyonunun güncel tedavisi. Rahmet Güner, Fehmi Tabak. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri. İstanbul. Ss: 185-201.
36. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir alafenamide: a review in chronic hepatitis B. Drugs 2017;77:1017-28.
37. Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virüs polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen–negative patients receiving lamivudine therapy. Hepatology 2000;32:1145-53.
38. Hans L Tillmann. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2007 Jan 7; 13(1): 125–140.
39. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-2.
40. Gish R, Jia JD, Locardini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. Lancet Infect Dis 2012; 12:341-54.
41. Öncül O. (2018). Kronik hepatit tedavisinde yan etki yönetimi. Rahmet Güner, Fehmi Tabak. Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri. İstanbul. Ss: 231-251.
42. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. International Journal of Medical Sciences. 2005;2(1):50-7.
43. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. Konuralp Tıp Dergisi. 2012; 4(2): 54-58.

44. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
45. Keam B, Lee JH, Im SA, Yoon JH. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:465–77.
46. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-19.
47. Liu C-J, Chen P-J, Chen D-S, Kao J-H. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int* 2013;7:316-26.
48. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
49. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
50. Kusumoto S, Tobinai K. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:576–583.
51. Bilal Toka , Ahmet Tarik Eminler , Emel Gönüllü , Mukaddes Tozlu , Mustafa Ihsan Uslan , Erkan Parlak , Oğuz Karabay , Aydın Seref Koksall. Rheumatologists' Awareness of Hepatitis B Reactivation Before Immunosuppressive Therapy. *Rheumatol Int*. 2019 Dec;39(12):2077-2085. doi: 10.1007/s00296-019-04437-y.
52. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:104–110.
53. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015;7:954.
54. Yeo W, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90:1306–11.
55. Lau GK, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface

- antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002;99:2324–30.
56. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
 57. Hui CK, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131:59–68.
 58. Ferraro D, et al. Evaluating the risk of hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies: is the serum hepatitis B virus profile reliable? *Liver Int*. 2009;29:1171–7.
 59. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 4:S306-13.
 60. Salpini R, Colagrossi L, Bellocchi MC, et al. Hepatitis B surface antigen genetic elements critical for immune escape correlate with hepatitis B virus reactivation upon immunosuppression. *Hepatology* 2015;61:823-33.
 61. Patulla V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:219–37.
 62. Sperl J, Frankova S, Kieslichova E, Oliverius M, Janousek L, Honsova E, et al. Urgent liver transplantation for chemotherapy-induced HBV reactivation: a suitable option in patients recently treated for malignant lymphoma. *Transplant Proc*. 2013;45:2834–283.
 63. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:295–300
 64. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol*. 2003;70:553–561.

65. Calimeri T, Lopedote P, Repetto M, et al. Safety and tolerability of chemotherapy (CT) containing high doses of methotrexate (HD-MTX) and cytarabine (Ara-C) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) and hepatitis B virus (HBV) infection) infection. *Annals of Oncology*. 2017;28:355–71.
66. Reynolds JA, Manch RA, Gish RG. Medical interventions associated with HBV reactivation: common and less common. *Clin Liver Dis* 2015;5:32-4.
67. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:118–21.
68. 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;148:221–44 e3.
69. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine*. 2011;90:359-71.
70. Martin ST, Cardwell SM, Nailor MD, et al. Hepatitis B Reactivation and Rituximab: A New Boxed Warning and Considerations for Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:788–96.
71. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013; 57:209–14.
72. 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; 49:3486–96.
73. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2008;27:605-11.

74. Gu HR, Shin D-Y, Choi H, et al. HBV reactivation in a HBsAg-negative patient with multiple myeloma treated with prednisolone maintenance therapy after autologous HSCT. *Blood Res.* 2015;50:51–3.
75. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:864–71.
76. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ et al. . Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37:1320–8.
77. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013;58:609-18.
78. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;47:844–53.
79. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113:3147–3153.
80. Liang R, Lau GK, 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;17:394–398.
81. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9.
82. Tien Y-C, Hsue Y-T, Hung M-H, et al. Changes in hepatitis B virus surface antibody titer and risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients undergoing biologic therapy for rheumatic diseases: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 246.
83. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, et al. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical infectious*

diseases : an official publication of the infectious diseases society of America. 2015;61(5):719-29.

84. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, et al. Hepatitis b virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 480–490.
85. Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, Chen CH. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol.* 2012;91:1007–1012.
86. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, Manesis EK, Archimandritis AI. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann rheum Dis.* 2010;69:1352-1355
87. Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, et al. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *Eur J Intern Med* 2014;25:768-71.
88. Kuo MT, Tseng PL, Chou YP, et al. The role of HBsAg in HBV relapse after entecavir or tenofovir prophylaxis in patients undergoing cancer chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(10):1766-1772.