

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ VEYA SİTOTOKSİK
KEMOTERAPİ ALAN, RESOLVED HEPATİT B VİRÜSLÜ
OLGULARDA VİRAL REAKTİVASYON

Dr.Khatira ABBASOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ VEYA SİTOTOKSİK
KEMOTERAPİ ALAN, RESOLVED HEPATİT B VİRÜSLÜ
OLGULARDA VİRAL REAKTİVASYON

Dr.Khatira ABBASOVA

İç hastalıkları Anabilim dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr Tuncer TEMEL

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr.Khatira ABBASOVA'a ait 'Immünoşüpresif Tedavi veya Sitotoksik Kemoterapi Alan, Resolved Hepatit B Virüslü Olgularda Viral Reaktivasyon' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri başkanı	Doç. Dr.Tuncer TEMEL	İmza
	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Prof.Dr.Erkin Öztaş	İmza
	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Öğr.Üyesi. Dr.Süleyman Coşkun	İmza
	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi	
	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....tarih ve...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. I.Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hocam Doç.Dr.Tuncer TEMEL'e tez çalışmamda öneri ve deneyimlerini paylaşarak destek olan değerli hocalarım Prof.Dr.Erkin ÖZTAŞ'a ve Dr.Öğr.Üyesi Süleyman COŞKUN'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Khatira. A Immünosüpresif tedavi alan, resolved hepatit B virüslü olgularda viral reaktivasyon Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir,2020 HBV enfeksiyonu çözülmüş hastalarda (hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif, hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) pozitif ve hepatit B yüzey antikoru pozitif) hepatit B virüsünün (HBV) reaktivasyonunu önlemek için kemoterapi veya immünosüpresif tedaviden önce antiviral profilaksinin rolü açık değildir. Bu çalışma, kemoterapi veya immünosüpresif tedavi alan resolved HBV (HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif ve Anti-HBs pozitif) olgularında reaktivasyon oranını ve profilaktik antiviral tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. 2010-2019 yılları arasında tek bir üniversite hastanesinde kemoterapi veya immünosüpresif tedavi gören HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif ve Anti-HBs pozitif hastaların tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak değerlendirdik. Hastaların %54,5'ü (n=486) erkek, %45,6'sı (n=408) kadın, yaş ortalaması 61,83±12,73'dür. Çalışmaya dahil edilen hastaların %11,5'nin (n= 103) HBV reaktivasyon riski yüksek derecede, %74,8'in (n=669) orta, %13,6 (n=122) düşük derecededir. 34 (%3,8) hastaya immünosüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu teşhisi konuldu. Tanı grupları ile HBV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların %11,4 (n=24) hematolojik malignite, %1,6 (n=7) solid organ kanserleri, %6,9 (n=2) immünosüpresif tedavi alan nefroloji, %1,5 (n=1) ve dermatolojik tanısı olan hastalarıdır (p:0,01<0,05). Toplam hasta sayısının %2,6'ı (n=23) oluşturan kök hücre nakli olanların %50'sinde (n=11) HBV reaktivasyonu gelişmiştir (p:0,01<0,05). HBV reaktivasyonu gelişen hastaların kullandığı immünosüpresif ajanların risk gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut (p:0,01<0,05). Reaktivasyon gelişen yüksek risk grubu hastalarında tedavide en çok %36,8 (n=7) Rituksimab bazlı kemoterapiler, orta risk grubu hastalarda ise en %40'ı (n=6) platin grubu ajanlar kullanılmıştır. HBV profilaksisi durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p:0,01<0,05). Yüksek risk grubu hastalarında %86,1 (n=31) Rituksimab tedavisi görenlere profilaksi verilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda yüksek risk grubunda Anti -HBs değerleri, düşük ve orta risk grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktür (p<0,016). HBV reaktivasyonu durumuna göre HBV reaktivasyonu olmayanların Anti-HBs değerleri, HBV reaktivasyonu olanların medyan değerlerine bakıldığında daha yüksektir (p<0,05).HBV reaktivasyonu gelişen hastaların ALT, AST, GGT direkt ve total bilirubin değerlerinde zaman diliminde anlamlı derecede fark vardır (p<0,05).

Anahtar Kelimeler: anti-HBs; HBV reaktivasyonu; çözülmüş hepatit B; rituximab

ABSTRACT

Khatira. A. Viral reactivation in cases with resolved hepatitis B virus who received immunosuppressive therapy Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2021 In patients with resolved HBV infection (hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative, hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive and hepatitis B surface antibody positive) the role of antiviral prophylaxis before chemotherapy or immunosuppressive therapy to prevent reactivation of hepatitis B virus (HBV) is unclear. This study aims to evaluate the reactivation rate and the effectiveness of prophylactic antiviral therapy in resolved HBV (HBsAg-negative, anti-HBc-positive and Anti-HBs positive) cases receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. Between the years 2010-2019 in a single university hospital receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy HBsAg-negative, anti-HBc-positive and anti-HBs positive patients and their medical records were retrospectively evaluated. 54.5% (n = 486) of the patients were male, 45.6% (n = 408) were female the average age was 61.83 ± 12.73 . 11,5 % of the patients included in the study (n = 103) a high degree of risk of HBV reactivation, 74.8% (n = 669) medium, 13.6% (n = 122) is at a low degree HBV reactivation was diagnosed in 34 (3.8%) patients during immunosuppressive therapy. There was a statistically significant relationship between the diagnostic groups and HBV reactivation. Of the patients who developed HBV reactivation, 11.4% (n =24) hematological malignancy, 1.6% (n=7) solid organ cancers, 6.9% (n=2) nephrology receiving immunosuppressive therapy, 1.5% (n =1) and patients with a diagnosis of dermatology (p: 0.01 <0.05). HBV reactivation developed in 50% (n =11) of those with stem cell transplantation, which constitutes 2.6% (n =23) of the total number of patients (p: 0.01 <0.05). There is a statistically significant difference in the distribution of immunosuppressive agents used by patients with HBV reactivation according to risk groups (p: 0.01 <, 05). Rituximab-based chemotherapies were used the most in 36.8% (n =7) in the treatment of high-risk group patients who developed reactivation, and platinum group agents were used at most 40% (n =6) in medium-risk group patients. There is a statistically significant relationship between HBV prophylaxis status and risk groups (p: 0.01 <0,05). In the treatment of high risk patients developing reactivation most 36.8% (n =7) rituximab-based chemotherapy, while 40% of patients at intermediate risk group (n=6) kullanılmışd agents are platinum group. There is a statistically significant relationship between HBV prophylaxis status and risk groups (p: 0.01 <0,05). Prophylaxis was given to 86.1% (n=31) of high risk group patients who received rituximab treatment. As a result of paired comparisons, Anti-HBs values in the high risk group are statistically significantly lower than the low and medium risk group values (p <0.016). According to the HBV reactivation status, the Anti-HBs values of those without HBV reactivation are higher when looking at the median values of those with HBV reactivation (p <0.05). Patients with HBV reactivation show a significant difference in ALT, AST, GGT direct and total bilirubin values (p <0.05).

Key Words: anti-HBs; HBV reactivation; resolved hepatitis B; rituximab

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sınıflandırılması	3
2.2. Morfolojik Özellikleri	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Bulaşma Yolları	6
2.5. Hepatit B Enfeksiyonu İçin Klinik Bulgular	7
2.5.1. İmmün Tolerans Dönemi	7
2.5.2. İmmün Klerens Dönemi	8
2.5.3. HBeAg Negatif Kronik Hepatit Fazı	8
2.5.4. İnaktif Taşıyıcılık	9
2.5.5. Reaktivasyon Dönemi (HBeAg negatif KHB)	9
2.6. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma Yolları	13
2.6.1. Pasif İmmünizasyon	13
2.6.2. Aktif İmmünizasyon	13
2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	14
2.8. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi	16
2.8.1. Tedavi Endikasyonları	16
2.8.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları	17
2.8.3. INF ve Pegile INF	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	20
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	20
3.3. Araştırma Değişkenleri	20

3.4. Araştırma Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	21
3.5. İstatiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIşMA.....	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AntiHBc	Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
AntiHBc IgM	IgM sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBs	Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor
AntiHBe	Hepatit B Zarf Antijenine Karşı Antikor
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALL	Akut lenfositik lösemi
AML	Akut myeloid lösemi
BCP	Bazal çekirdek promoter
DMARD	Modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBeAg	Hepatit B Zarf Antijeni
HBVr	Hepatit B Virüs Reaktivasyonu
HBV DNA	Hepatit B Virüsü Deoksiribo Nükleik Asidi
HBIG	Hepatit B Immunglobulini
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HSK	Hepatosellüler Karsinom
ITP	İmmün trombositopenik purpura
IFN	İnterferon
KHB	Kronik Hepatit B
KLL	Kronik lenfoblastik lösemi

MM	Multipl miyelom
m RNA	Messenger Ribonükleik asit
NU	Nukleikasit analogu
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PC	Ön çekirdek
PEG INF	Pegillenemiş interferon
RT	Revers Transkriptaz
RNA	Ribonükleik asit
R-CHOP	Rituksimab siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TDF	Tenofovir disoproksil Fumarat
TAF	Tenofovir alafenamide
TAKE	Transkateter arteriyel kemoembolizasyon

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. HBV reaktivasyonun risk sınıflandırması	11
2.2. HBV reaktivasyonu için risk faktörleri	12
2.3. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun aşamaları	12
4.1. Hastaların cinsiyet, yaş, hepatit B reaktivasyon durumu	23
4.2. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların alt gruplara göre dağılımı	24
4.3. Hastaların altda yatan hastalıklarının risk gruplarına göre dağılımı ve HBV reaktivasyon durumu	25
4.4. Hastalarda altda yatan hastalığa göre HBV Reaktivasyonu dağılımı ve kök hücre nakli olanlarda HBV reaktivasyonu durumu	26
4.5. Genel hastaların ALP, ALT, AST değerlerinin zaman ve risk gruplarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	27
4.6. Direkt ve total bilirubin, GGT değerlerinin zaman ve risk gruplarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	39
4.7. ALP, ALT, AST, GGT direkt ve total bilirubin değerlerinin zaman ve HBV profilaksisi alan ve almayanların karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	31
4.8. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların ALT, AST, ALP, GGT direkt ve total bilirubin değerlerinin zaman içindeki değişimlerinin dağılımı	33
4.9. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda reaktivasyon sonrası hepatit marker pozitifliğinin dağılımı	35
4.10. Anti HBS ve Anti HBc risk gruplarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	35
4.11. Anti -HBs ile Anti-HBc değerlerinin HBV profilaksi ve HBV Reaktivasyonu	36

TABLolar

	Sayfa
4.12. HBV profilaksisi alan hastalarda risk gruplarına göre immunosüpresif ajanlar	37
4.13. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların risk gruplarına göre immunosüpresiv ilaçların dağılımı	38
4.14. HBV reaktivasyonuna bağlı ve HBV profilaksisi için antiviral ilaçların risk gruplarına göre dağılımı	39

1. GİRİŞ

Hepatit B virusu enfeksiyonu, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur; Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası hepatit B virüsü (HBV) ile enfektedir ve 350 milyon insanda kronik HBV enfeksiyonu var, bunların% 75'i Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik bölgelerinde yaşıyor (1). Hastalık spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, inaktif bir taşıyıcı durumdan siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) dönüşebilen ilerleyici kronik hepatit B'ye (KHB) kadar çeşitli ve değişkendir (2). HBV ile ilişkili son evre karaciğer hastalığı veya HSK, yılda 0,5-1 milyondan fazla ölümden sorumludur ve şu anda karaciğer transplantasyonu vakalarının %5-10'unu temsil etmektedir (2). Kronik enfeksiyon ilerleyici karaciğer hasarına yol açabilse de, hastaların çoğu (%60-%85) asemptomatiktir ve bu nedenle enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı ve siroz belirti veya semptomları ortaya çıkana kadar tanınmadan kalır (3). Kronik hepatit B enfeksiyonu, 6 aylık enfeksiyondan sonra serum hepatit B yüzey antijeninin HBsAg (viral glikoprotein) saptanması olarak tanımlanır (4). HBV'nin bulaşma yolu esas olarak kan ve vücut sıvıları yoluyla. Aynı zamanda perinatal ve erken bebek geçişini (anneden çocuğa transmisyon) ve cinsel ve parenteral bulaş modlarını da içerir (4).

Daha önce HBV ile temas halinde olan hastaların küçük bir yüzdesi muhtemelen farklı hastalıkların (kötü huylu, otoimmün, kronik romatizmal hastalıklar) tedavisi olarak veya nakil sonrası reddinden kaçınmak için immünosupresyona ihtiyaç duymaktadır. Bununla birlikte, bu tür ajanlarla tedavi HBV reaktivasyonu (HBVr) riskini artırır. Bu özellikle daha önce tespit edilmemiş kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarla beraber aynı zamanda tedavi almış, çözülmüş veya gizli enfeksiyonu olanlar için de geçerlidir (hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-negatif, hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor (antiHBc)-pozitif, hepatit B yüzey antijeni (antiHbs –pozitif seroloji) (5,6). Bu olaylar HBVr olarak adlandırılır; ilk kez 40 yıl önce böbrek nakli ve kanser kemoterapisinin bir komplikasyonu olarak tanımlandılar. Etkili HBV aşılarının mevcudiyetine, risk altındaki hastaları tanımlamak için kolayca bulunabilen ucuz testlere, güvenli ve etkili antiviral tedavilere rağmen şiddetli hepatite, karaciğer yetmezliğine ve hatta ölüme neden olmaya devam etmektedir (3).

Artan kanıtlar, bu tedaviler altında HBV reaktivasyonunun sadece HBV yüzey antijeni (HBsAg) için pozitif olan HBV taşıyıcılarında değil, aynı zamanda HBsAg için negatif ve HBV çekirdek antijenine karşı antikolar (anti-HBc) pozitif hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) olan veya olmayan çözülmüş HBV'li hastalarda da meydana geldiğini göstermektedir (7,8). Pozitif HBsAg'li hastaların tedavi sırasında yüksek HBVr riski altında olduğu kabul edilmiştir ve bu nedenle, klinik uygulama kılavuzlarına göre bu popülasyon için profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir. Çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda risk, virolojik profile, altta yatan hastalığa ve immünsüpresif rejimin türü ve süresine göre değişir (8). HBV enfeksiyonu çözülmüş hastalarda HVB reaktivasyonunu önlemek için kemoterapi ve immünsüpresif tedaviden önce antiviral profilaksinin rolü açık değildir (7). Profilaktik antiviral tedavi veya HBV DNA'nın izlenmesi ile düzenli olarak takip edilmesi ve önleyici antiviral tedavi bu hastalar için bir alternatif olabilir (9,11). Literatür incelendiğinde immünsüpresif ilaç tedavisi alan çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu ve antiviral tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenlerle bu çalışmada bir üniversite hastanesinin romatoloji, hematoloji, onkoloji, nefroloji, dermatoloji, gastroenteroloji ve noroloji kliniklerinde immün baskılayıcı tedaviler alan hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ile HBV reaktivasyon oranları ve antiviral profilaksi ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sınıflandırılması

HBV genotipleri, farklı etnik ve coğrafi kökenlerine göre daha da alt gruplara ayrılabilir. Hepatit B genotip A'nın 3 majör subgenotipi vardır. HBV A2 subgenotipi Avrupa ülkeleri ve ABD'de yaygın olarak görülürken diğer iki alt tipi A1 ve A3 Afrika'da yaygın olarak görülmektedir (12). Genotipik olarak, HBV genomları genetik değişkenliklerine (tüm genom için >%8) göre A'dan J'ye kadar olan on ana genotype göre sınıflandırılmıştır (13). Genotip B'nin iki alt tipi tanımlanmıştır (Ba ve Bj). Genotip Ba (B2), HBV genotip B ve C arasındaki bir rekombinasyondan kaynaklanır ve birçok Asya ülkesinde bulunurken, genotip Bj (B1) (genotip C ile rekombinasyondan kaynaklanmayan) esas olarak Japonya'da bulunur (14). Türkiye'nin farklı bölgelerindeki hepatit B hastaları arasında genotip D'nin baskın tip olduğunu göstermiştir (15). Genotip A hastalarında kronikleşme eğilimi daha yüksektir. Genotip C, D ve F hastaları, diğer genotiplere göre daha yüksek siroz ve HSK riskine sahiptir ve bu da daha kötü bir klinik sonuçlara yol açmaktadır (16).

Hepatit B virüsü, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) antijenik bölgelerine göre dört alt tipe veya serotipe (adr, adw, ayr ve ayw) ayrılır (17). HBV ayrıca dokuz farklı serotip olarak sınıflandırılmıştır (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq + ve adrq-) (18).

Hepatit B hastalarında virüsün yapısal ve yapısal olmayan genlerinde ve düzenleyici unsurlarında doğal olarak meydana gelen mutasyonlar tespit edilmiştir (19). Hepatit B virüsü (HBV) bir RNA ara maddesinin ters transkripsiyonu yoluyla asimetrik olarak replike olur ve onu mutasyonlara yatkın hale getirir (20). Hepadnavirüs genomunun tahmini mutasyon oranı, diğer DNA virüslerinden yaklaşık 100 kat daha yüksektir (20). HBV mutantlarının hastalığın klinik seyri ile ilişkili olduğuna ve antivirallere direnç kazandırabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (19). Kronik HBV enfeksiyonu sırasında, sıklıkla HBeAg'nin ekspresyonunu etkileyen iki ana tip çekirdek gen varyantı: precore (PC) ve bazal çekirdek promoter (BCP) mutantları meydana gelir (21). BCP'nin pregenomik RNA ve precore mRNA'nın transkripsiyonunu düzenlediği göz önüne alındığında, bu varyantlar, HBV replikasyonunun güçlendirilmesi ve konakçı immün tepkisinin azalması

ilişkilendirilmiştir (22).

2.2. Morfolojik Özellikleri

HBV, Hepadnaviridae ailesine aittir. Yaklaşık 3200 baz çiftine sahip kısmen çift şeritli bir DNA virüsüdür (23). Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda olup DNA virusları içinde bilinen en küçük, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücrelerin yüzeyinden alınmış lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır (büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri). Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; HBcAg, HBeAg ve viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (24). Daireselleştirilmiş HBV genomu, Pol (P), Çekirdek (C), Yüzey (S) ve X olan ve yedi HBV proteinini kodlayan dört okuma çerçevesinden oluşur. Pol, viral genomun %70'ini kapsayan en uzun okuma çerçevesidir ve viral polimerazı kodlar (25). C-çekirdek proteinin yanı sıra ön çekirdek antijeni HBeAg'yi kodlar. HBeAg aktif HBV enfeksiyonu ve replikasyonu için serolojik bir belirteçtir ve kalıcılığın sağlanması için gerekli olduğu kabul edilir (26). S- üç HBV yüzey proteinini kodlar: büyük (L), orta (M) ve küçük (S) proteinler (27). X -yapısal bir protein olmayan ancak cccDNA transkripsiyonu için gerekli olan ve bu nedenle HBV replikasyonunun anahtar düzenleyicisi olan X proteini olan HBx'i kodlar. Aynı zamanda HBV'ye karsinojenik bir potansiyel verir (28).

Hepatit virüsü karaciğerde uzun süreli kalıcılık için yaşam döngüsünü optimize etmiştir. Bunu başarmak için virüs, plazmit benzeri kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) formu oluşturur. HBV cccDNA tüm HBV RNA'ların transkripsiyonu ve soy virüsünün üretimi için bir şablon görevi görür, HBeAg ve HBsAg gibi viral antijenlerin ve soy viryonlarının üretimini yönlendirir. CccDNA'nın tersine, enfeksiyöz viryonlarda bulunan DNA, yalnızca kısmen çift sarmallıdır ve bu durumdan kaynaklanan gevşemiş bir dairesel DNA (rcDNA) oluşturur (29). Kapsid proteini ve viral polimerazı kodlamanın yanı sıra, viral kapsid içerisinde pregenomik RNA ters transkripsiyonla yeni rcDNA oluşturur. Böylece uzun ömürlü hepatositlerin nükleusunda persistan olarak kalan cccDNA reaktivasyon durumunda rezervuar olarak görev alır (30). CccDNA, mevcut antiviral tedavi ile eradikasyona duyarlı değildir. Mevcut antiviral tedavi, viral replikasyonu etkili bir şekilde baskılayabilir,

ancak HBV'nin kalıcı olarak ortadan kaldırılması cccDNA rezervuarı nedeniyle neredeyse imkansızdır (25).

2.3. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtına sahiptir ve 350-400 milyon kişi kronik HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarıdır. Hastalık spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, inaktif bir taşıyıcı durumdan siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) dönüşebilen ilerleyici kronik hepatit B'ye (KHB) kadar çeşitli ve değişkendir (2). HBV enfeksiyonunun prevalansı coğrafi bölgeye göre dünyanın farklı yerlerinde % 0,1 ile % 20 arasında değişmekte. Örnek olarak, yetişkinlerde kronik HBV prevalansı Amerika'nın bölgelerinde %0,4 ile 1,6, 328 Avrupa'da %1,2 ile 2,6, Güneydoğu Asya'da %1,5 ile 4,0,doğu Akdeniz'de % 2,6 ile 4,3 ve % 5,1 ile 7,6 arasında değişmektedir. En yüksek prevalans %8.83 ile Afrika'da ve %5.26 ile Batı Pasifik'tedir (31). Birçok ülkede etkili aşılama programlarının uygulanması, yeni hepatit B enfeksiyonu insidansında önemli bir düşüşle sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, HBV enfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (32). Her yıl yaklaşık 686.000 HBV'ye bağlı ölüm meydana gelmektedir (33). Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerin %40 kadarı siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK'ye ilerler (34). Türkiye'nin de dahil olduğu hepatit B enfeksiyonu için "orta" düzeyde endemisite sahip olan ülkelerde %2 ile % 8 arasında değişmektedir (35).

HBV-de bulaş, sperm ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması yolu ile gerçekleşir (36). Endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde HBV çoğunlukla perinatal olarak enfekte annelerden yenidoğanlara bulaşır. Düşük endemik bölgelerde cinsel yolla bulaşma baskındır. Üçüncü ana enfeksiyon kaynağı güvenli olmayan enjeksiyonlar, kan transfüzyonları ve diyalizdir. Kan ürünlerinin taranması, transfüzyonla ilişkili HBV enfeksiyonunu önemli ölçüde azaltmış olsa da, bu şekilde enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde hala sıktır. HBV'nin diğer olası kaynakları arasında kontamine tıbbi, cerrahi veya dental aletler yoluyla nozokomiyal enfeksiyon, iğne batması yaralanmaları ve HBsAg-pozitif veya HBV-DNA-pozitif donörler tarafından organ bağışlarıdır. Ev içi

veya cinsel olmayan yakın temas ve kalabalık koşullarda yaşamak da olası risklerdir (37).

Akut HBV enfeksiyonu kronikleşme durumu yaşa bağlıdır. Yenidoğanların yaklaşık %95'i, çocukların %20-30'u (1-5 yaş) ve yetişkinlerin %5'inden azı kronik enfeksiyon geliştirir (38). Bebeklerde evrensel HBV aşılamasının uygulanması, dünyanın birçok yerinde yaygınlıkta keskin bir düşüşle sonuçlanmıştır (39).

KHB'deki morbidite ve mortalite, viral replikasyonun kalıcılığı ve siroz ve /veya hepatoselüler karsinoma (HSK) evrimiyle bağlantılıdır. Tedavi edilmeyen KHB hastalarının 5 yıllık kümülatif siroz gelişme insidansının %8 ila %20 arasında değiştiğini gösterilmiştir. Karaciğer dekompanse sirozunun 5 yıllık kümülatif insidansı kompanse sirozu olan tedavi edilmemiş hastalar için yaklaşık %20'dir. Dekompanse sirozu olan tedavi edilmeyen hastaların prognozu kötüdür ve 5 yılda sağkalım olasılığı %2 ila %5 arasında değişir (40).

2.4. Bulaşma Yolları

Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i enfeksiyonların çoğunun perinatal olarak veya erken çocukluk döneminde HBV enfeksiyonu için oldukça endemik olan bölgelerde kazanmaktadır. Çoklu bulaşma modlarının (yani perinatal, ev içi, cinsel, enjeksiyon uyuşturucu kullanımıyla ve sağlıkla ilişkili) önemli olduğu orta düzeyde endemik bölgelerde yaşanıyor. Endemisitenin düşük olduğu ülkelerde enfeksiyonların çoğu ergenler ve yetişkinler arasında cinsel ve enjeksiyon uyuşturucu kullanımına maruz kalma durumlarında meydana gelir (41). Ana bulaşma yolları arasında perinatal enfeksiyon, kontamine kan veya vücut sıvılarıyla açık yara veya mukozaların karşılaşması (horizontal bulaş), kan transfüzyonu, kontamine enjektör kullanımı, hemodiyaliz, invazif testler, cerrahi ve cinsel temas yer alır (42). HBV'li anne HBeAg-pozitifse ve yüksek düzeyde serum HBV-DNA'sına sahipse perinatal enfeksiyon sıklıkla ortaya çıkar. HBsAg-pozitif anneden doğan bebekler perinatal hepatit B aşısı ve immünoglobulin profilaksisi almazsa enfeksiyon oranı sırasıyla %70 ila %90 ve bunların %90'ı kronikleşmektedir (43). Yetişkinler arasında HBV, öncelikle perkütan kana maruz kalma (örneğin, enjeksiyon uyuşturucu kullanımı) ve cinsel temas yoluyla bulaşır. HBV, hem heteroseksüeller arasında hem de erkeklerle

seks yapan erkekler arasında cinsel temas yoluyla bulaşır (44). Kişilerarası temastan (örneğin, bir diş fırçası veya tıraş bıçağı paylaşmak, dermatolojik lezyonlardan gelen eksüdalarla temas veya HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas) ve okullar, çocuk bakım merkezleri gibi ortamlarda bulaşma olabilir (44). Diğer olası enfeksiyon kaynakları arasında kontamine tıbbi veya dişçilik aletleri, güvenli olmayan enjeksiyonlar, iğne batması yaralanmaları, organ nakli ve diyalizdir (45). Dünya Sağlık Örgütü kan transfüzyonu yoluyla bulaşı önlemek için hem HBsAg hem de hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) ile taramayı önermektedir. Kan transfüzyonları yoluyla HBV bulaşma riski, donörlerin HBsAg için serolojik taramasına başlandıktan sonra önemli ölçüde azalmıştır (46). Transplant alıcılarına bulaşta enfeksiyon kaynakları arasındadır. HBV enfeksiyonu, HBsAg-pozitif donörlerden HBsAg-negatif alıcılara bulaşabilir ve alıcı immün olmadığına (yani anti-HBs-negatif) ciddi klinik sonuçlar doğurabilir (47).

2.5. Hepatit B Enfeksiyonu İçin Klinik Bulgular

Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği, kronik HBV enfeksiyonunun karakteristik belirteçidir. Kronik hepatit B, virüs replikasyonu ile konakçı immün tepkisi arasındaki etkileşimden kaynaklanan dinamik bir süreçtir (48). Kronik HBV'li birçok hasta dekompanse siroz veya ekstrahepatik belirtiler olmadıkça asemptomatiktir. Diğerlerinde ise yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar vardır. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle dört aşamadan oluşur, ancak tüm hastalar dört aşamadan geçmez ve çoğu hasta bir aşamadan diğerine geçerken, bazen daha erken bir aşamaya dönüş meydana gelebilir (49,50).

2.5.1. İmmün Tolerans Dönemi

Perinatal olarak edinilmiş enfeksiyonu olan hastalarda, ilk faz, hepatit B e antijeni (HBeAg) ve yüksek seviyelerde serum HBV DNA, ancak normal seviyelerde aminotransferaz varlığı ile karakterize edilir (51). Bu fazda karaciğer nekroinflamasyonu hafif veya hiç yok düşük üretim IL-10 ve pro-inflamatuar sitokinler (IL-6, IL-8 ve TNF-a) mevcut. Fibrozisin ilerlemesi ya hiç yok ya da çok

yavaştır (52). HBV replikasyonunun yüksek seviyelerine rağmen karaciğer hastalığının olmaması tipik olarak HBV'ye immün toleransla ilişkilendirilmiştir(49). Bu aşama, bağışıklık sistemi henüz olgunlaşmamışken virüsü dikey geçişle kapmış gençlerde (<40 yaş) tipiktir ve 20 ila 30 yıl sürebilir. Ancak enfeksiyonu ergenlik veya yetişkinlik döneminde kapan hastalarda daha kısa sürebilir. Bu aşamada, anti-HBe gelişimi ile HBeAg kaybı olarak tanımlanan spontan serokonversiyon oranı çok düşüktür. Bu hastalar çok yüksek viral yüke sahip oldukları için oldukça bulaşıcıdır (48).

2.5.2. İmmün Klerens Dönemi

HBeAg-pozitif bağışıklık toleransından immün-aktif veya klirens fazına geçiş perinatal olarak edinilmiş veya erken çocukluk yıllarında edinilen HBV enfeksiyonu olan hastalarda ikinci ve üçüncü dekadlarda gerçekleşir. Bu faz sırasında spontan hepatit B e antijeni (HBeAg) klirensi, yıllık %10 ila 20'lik bir orana yükselir.(53, 54). Bu faz başlangıçta geniş çapta salınan serum HBV DNA ve ALT seviyeleri ile karakterize edilen ve sonuçta yüksekte düşüşe geçen veya saptanamayan DNA ile karakterize edilir (36). Karaciğer histolojisi, yüksekte minimal nekroinflamasyona kadar değişir. Bazı hastalarda çekirdek ve ön çekirdek mutasyonları ve HBeAg (-) KHB ortaya çıkmaktadır (36). HBeAg'nin (antiviral tedavi olmaksızın) yıllık spontan serokonversiyon oranı %1-%20'dir. Yıllarca bu aşamada kalan hastalar, özellikle tekrarlayan nekroz alevlenmeleri varsa, siroz ve HSK gelişme riski altındadır (55, 56).

2.5.3. HBeAg Negatif Kronik Hepatit Fazı

Kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda, HBeAg pozitifliği olmamasına rağmen enflamatuar aktivite devam eder. Çoğu durumda, bu fenomen, enfekte hepatositlerin HBeAg üretmesini engelleyen belirli genomik mutasyonlara sahip virüslerin enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. ALT değerlerinde bir artışla birlikte, HBV DNA seviyelerinde bir yükselme ve ardından değişken remisyon dönemleri ile birlikte zaman zaman alevlenme epizotları meydana gelebilir. Bu dönemlerde fibrozun ilerlemesi izlenmektedir. Remisyon dönemlerinde, HBV DNA seviyeleri düşük (2.000

IU / ml'den az) ve ALT değerleri normal olabilir. Bu nedenle, bu hastaları uygun şekilde kategorize etmek için bir yıl süreyle ALT ve HBV DNA düzeylerinin sık (her 3-4 ayda bir) belirlenmesi gerekmektedir (56).

2.5.4. İnaktif Taşıyıcılık

Düşük veya replike olmayan faz / inaktif taşıyıcı durumundaki hastalar HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Bazı hastalarda HBV DNA'sı serumda saptanamaz ve normal serum ALT konsantrasyonları ve karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyonun çözülmesiyle kanıtlandığı üzere karaciğer hastalığı bu aşamada remisyonudur (36). Genel olarak, bu aşamadaki hastaların uzun vadeli prognozu iyidir. Öte yandan, genellikle HBeAg-negatif olan KHB'ye ilerleme de meydana gelebilir. Bu nedenle, inaktif HBV taşıyıcıları ilk yıldan sonra en az 6 ayda bir ALT tayinleri ve HBV DNA düzeylerinin periyodik ölçümü ile ömür boyu takip edilmelidir (2). Hepatit B yüzey antikorlarının (anti-HBs) gelişmesiyle birlikte HBsAg kaybı, genellikle saptanamayan HBV DNA seviyelerinde birkaç yıl sonra olmak üzere, her yıl vakaların %1 -%3'ünde spontan olarak ortaya çıkabilir (57).

2.5.5. Reaktivasyon Dönemi (HBeAg negatif KHB)

HBsAg kaybindan sonra fonksiyonel iyileşme aşaması anti-HBs içeren veya içermeyen negatif HBsAg ve pozitif hepatit B çekirdek antikorları (anti-HBc) ile tanımlanır ve normal ALT değerleri ve genellikle serumda saptanamayan HBV DNA seviyeleri ile karakterize edilir. Bununla birlikte kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) sıklıkla karaciğerde tespit edilebilir (58). HBV enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu süreli immünsüpresif ilaç tedavisi ile indüklenen HBsAg pozitif veya HBsAg negatif ve anti- HBc pozitif yüzey antijenine (anti-HBs) karşı antikor ile veya olmadan akut hepatit hatta şiddetli karaciğer yetmezliği geliştirebilen ve kronik enfeksiyonu olan kişilerde viral replikasyonun ortaya çıkmasıdır (59). HBV reaktivasyonunun başlangıç zamanı, konağın durumuna, altta yatan hastalığa ve immunsüpresif tedavinin tipine bağlı olarak değişebilir. Tedavinin başlangıcında veya tedavinin herhangi bir anında meydana gelebilmesine rağmen, immün yeniden

yapılandırma fenomeni nedeniyle tüm tedavi döngüsünün sonunda veya hatta tamamlanmasından bir yıl sonrasına kadar meydana gelmesi olasılığı vardır (56, 60, 61).

HBVr, üç aşama olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta HBsAg pozitif bir kişide HBV DNA seviyelerinde bir artış veya HBsAg (seroreversiyon) veya HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkışı meydana gelir; bu dönem genellikle asemptomatiktir. Bu aşamada HBV DNA seviyeleri viral yükte sürekli bir artış gösterir, buna eşlik eden aminotranferaz seviyelerindeki yükselmeler de şiddetli hepatoselüler hasarın gelişmesiyle ilişkilendirilir. Bazı durumlarda akut karaciğer yetmezliği ve nihayetinde ölüm meydana gelebilir. Bahsedilen olaylar, konakçı immün tepkisinin yeniden yapılandırılmasından kaynaklanır. Son olarak, karaciğer hasarı, bağışıklık sistemi gücünün geri kazanılmasına bağlı olarak veya antiviral ilaçların uygulanmasına bağlı olarak düzelir. Bu olay, karaciğer iltihabının tamamen çözülmesine neden olabilir (3).

HBV reaktivasyonu için çeşitli kriterler vardır;

- HBsAg pozitif daha önce saptanabilir bir HBV DNA'sı olan bireyde HBV DNA'da ≥ 2 log artış, ALT'de başlangıç seviyelerine göre ≥ 3 kat artış
- HBsAg pozitif kişilerde başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi
- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda: Sero-reversiyon (veya ters serokonversiyon), hepatit B yüzey antijeninin(HBsAg) yeniden gelişmesi ya da HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitifleşmesi (62).

İmmünoşpresif aktivitesinden dolayı, herhangi bir kemoterapötik veya immünoşpresif ajan, reaktivasyonu provoke edebilir. Yeniden reaktivasyon riski, HBsAg varlığına veya yokluğuna ve anti-HBs ile veya anti-HBs olmadan anti-HBc pozitif varlığına göre ve immünoşpresif tedavi tipine bağlı olarak yüksek risk (HBV'nin yeniden reaktivasyon oranı $\geq 10\%$), orta risk (yeniden reaktivasyon riski % 1 ile %10 arasında) ve düşük risk (yeniden etkinleştirme riski $<1\%$) olarak tanımlanmaktadır (60).

Tablo 2.1. HBV reaktivasyonun risk sınıflandırması (63).

İmmünsüpresan tedavi türü	HBsAg pozitif	HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif
B hücresi - tüketen tedaviler (örneğin rituksimab, natalizumab veya alemtuzumab)	Yüksek	Yüksek
Kemik iliği nakli ile ilişkili immünosupresyon	Yüksek	Yüksek
Güçlü TNF inhibitörleri (örn. İnfliksımab, adalimumab, certolizumab veya golimumab)	Orta	Orta
Antrasiklin türevleri (örneğin doksorubisin)	Yüksek	Orta
HSK'nin lokal tedavisi (TAKE)	Yüksek	Orta
Sistemik kemoterapi veya sitokin veya integrin inhibitörleri (örn. Abatacept, ustekinumab, natalizumab veya vedolizumab)	Orta	Orta
Siklofilin inhibitörleri (örneğin siklosporin)	Orta	Orta
Tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin imatinib)	Orta	Orta
Proteazom inhibitörleri (örn. Bortezomib)	Orta	Orta
Daha az güçlü TNF- inhibitörleri (örneğin etanersept)	Orta	Düşük
Prednizon (veya eşdeğeri) ≥ 10 mg / gün ≥ 4 hafta	Yüksek	Orta
Prednizon (veya eşdeğeri) < 10 mg / gün ≥ 4 hafta	Orta	Düşük
Prednizon (veya eşdeğeri) < 1 hafta	Düşük	Düşük

Tablo 2.2. HBV reaktivasyonu için risk faktörleri (59).

Cinsiyet erkek	
Hasta ile ilgili	Genç hastalar
	Tedaviye başlamadan önce ALT seviyeleri
	Siroz varlığı
	Lenfoma teşhisi
Virüsle ilgili	Temel viral yük > 10 ⁴ UI / ml
	Tedaviye başlamadan önce HBeAg pozitif
	HBV genotipi A değil
Tedavi ile ilgili	Daha yoğun immünoşüpresif tedavi (örn. Rituksimab veya kemik iliği nakli almış hastalar)

Tablo 2.3. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun aşamaları

	ALT	HBV DNA	HBeAg	Anti-HBe	Karaciğer Histolojisi
İmmün Tolerant faz	Normal	Yüksek, tipik olarak > 1 milyon IU / mL	Pozitif	-	Minimal iltihap ve fibroz
HBeAg-pozitif immün-aktif faz	Yükselmiş	≥20.000 IU / mL yükselmiş	Pozitif	-	Orta ila şiddetli iltihap veya fibroz
İnaktif HbsAg Taşıyıcısı	Normal	Düşük veya tespit edilemez <2.000 IU / mL	-	Pozitif	Minimal nekroinflamasyon ancak değişken fibroz
HBeAg-negatif immün reaktivasyon fazı	Yükselmiş	Yükseltilmiş 2.000 IU / mL	-	Pozitif	Orta ila şiddetli iltihap veya fibroz

KHB, kişilerin bir kısmında siroz, karaciğer kanseri ve karaciğere bağlı ölümün gelişmesiyle sonuçlanan, değişen bağışıklık aktivitesi ve sessizlik dönemleriyle karakterize dinamik bir hastalıktır. Yüksek serum ALT ve HBV DNA seviyeleri, karaciğer komplikasyonları riskinin kanıtıdır (64). KHB'si olan tedavi görmemiş yetişkinler arasında, 5 yıllık kümülatif siroz insidansı %8-20 ve sirozlularda 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanseasyon riski %20 ve HCC riski %2-5'tir (64).

2.6. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma Yolları

Dünya çapında milyonlarca insan kronik olarak hepatit B virüsü (KHB) ile enfekte oluyor ve her yıl yarım milyondan fazla kişi siroz ve hepatoselüler karsinom gibi KHB ile ilişkili karaciğer komplikasyonları nedeniyle ölüyor. Antiviral tedavideki ilerlemelere rağmen, kronik hepatit B'li hastaların sadece küçük bir kısmında kalıcı bir yanıt oluşmaktadır. Bu nedenle, sürü bağışıklığını artırmak için aşılama yoluyla birincil koruma, HBV enfeksiyonunun kontrolünde ana odak noktası olmaya devam etmektedir (45). Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmasını sağlamaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemlerinden hesap olunur (65).

HBV enfeksiyonundan korunmada 2 ana strateji mevcuttur; 1-pasif immünizasyon, 2-aktif immünizasyon.

2.6.1. Pasif İmmünizasyon

Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek titrede anti-HBs içerir ve yüksek konsantrasyonda anti-HBs içeren bireylerin plazmasından elde edilmiştir. HBİG, 100.000-200.000 IU/mL anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmektedir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0,06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 IU yapılması ve kas içi ve tercihen deltoid veya gluteal kasa uygulanması önerilir. Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3- 6 ay koruyuculuk sağladığı bilinmektedir (65).

2.6.2. Aktif İmmünizasyon

Konvansiyonel rekombinant hepatit B aşuları son derece güvenlidir sağlıklı yetişkinlerde serokonversiyon oranı hepatit B yüzey antikoru (anti-Hbs) 10 mili- uluslararası birim /ml olması % 90 pozitif yanıt olarak kabul edilir. Koruma oranı,

yaşla birlikte çocuklarda ve genç yetişkinlerde %90'dan fazla, dördüncü on yılda %86 ve altıncı on yılda %47'ye düşmektedir (66). Aşılamada 0,1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılır. Çocuklara 10 mg, erişkinlere 20 mg dozlarında kas içine (deltoid) uygulanması önerilmektedir (65). Obez bireylerde, sigara içenlerde ve erkeklerde serokonversiyon oranı daha az, diyabet, siroz, kronik böbrek yetmezliği, organ nakli alıcıları, çölyak hastalığı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda serokonversiyon önemli ölçüde düşüktür. Kronik hemodiyaliz hastalarında, hepatit B aşılara yanıt oranı %50 ila 60'tır (65).

2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

HBV enfeksiyonu, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerindeki karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. HBV enfeksiyonu için serolojik belirteçler; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve anti-HBc IgM ve IgG'den oluşur. Serolojik belirteçlerin tanımlanması HBV enfeksiyonu olan hastaların belirlenmesini, kronik hepatit B'nin (KHB) doğal seyrini aydınlatmayı, enfeksiyonun klinik evrelerini değerlendirmeyi ve antiviral tedaviyi izlemeyi sağlar (67). HBsAg'nin kaybolmasını, hepatit B yüzey antikorunun (anti-HBs) ortaya çıkması izler. Anti-HBs nötralize edici bir antikor olarak bilinir ve uzun süreli bağışıklık sağlar (68). Aşılama yoluyla edinilmiş bağışıklığı olan hastalarda anti-HBs serumda saptanan tek serolojik belirteçtir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda anti-HBc IgG ile eşzamanlı olarak mevcuttur. HBsAg pozitif olan hastalarda aralıklı olarak HBsAg ve anti-HBs eşzamanlı ortaya çıka bilir (69). Hepatit B e antijeni (HBeAg), precore proteininden salınan bir salgı proteinidir. Genellikle HBV replikasyonunun ve bulaşıcılığının bir göstergesi olarak kabul edilir. HBeAg'den anti-HBe serokonversiyon gelişmesi hepatik hastalığın remisyonu ile ilişkilidir (70). Ancak HBeAg üretimini inhibe eden veya azaltan ön çekirdek ve çekirdek bölgesindeki mutasyonları nedeniyle HBe serokonversiyonu olan bazı hastalarda aktif viral replikasyon devam eder (71). Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), enfekte hepatositlerde ortaya çıkan hücre içi bir antijendir. Anti-HBc (hepatit B çekirdek antikor) HBV enfeksiyonunun seyri boyunca tespit edilebilir. Anti-HBc IgM, HBsAg'nin kaybolması ile anti-HB'lerin

ortaya çıkması arasındaki pencere dönemi boyunca HBV enfeksiyonu için tek belirteçdir. Bununla birlikte, anti-HBc IgM, akut enfeksiyondan sonra iki yıla kadar tespit edilebilir. Ayrıca, anti-HBc IgM titresi, kronik hepatit B alevlenmeleri sırasında saptanabilir seviyelere yükselebilir (72). Akut hepatit B'den iyileşen hastalarda anti-HBc IgG ve anti-HBs birlikte tesbit edilir. Bazı HBsAg-negatif hastalarda anti-HBs olmadan anti-HBc IgG pozitifliği tesbit edilir. Bu durum izole anti-HBc pozitifliği olarak kabul edilir. Üç durumda görülebilir; birincisi, akut fazın pencere döneminde, ikincisi akut enfeksiyon sona erdikten sonra ve üçüncüsü birkaç yıllık kronik HBV enfeksiyonundan sonra (68). HBV DNA virüsün replikasyon aktivitesini ortaya çıkaran viral yükün doğrudan bir ölçümüdür. HBV enfeksiyonu erken aşamasında (enfeksiyondan 1 ay sonra) tespit edilir, enfeksiyona maruz kaldıktan 3 ay sonra en yüksek seviyeye kadar artar ve sonra kademeli olarak azalır veya HBV enfeksiyonun iyileşme sırasında kaybolur. HBV DNA testi kronik HBV hastalarında HBV replikasyonunu tespit etmek, hastalığın prognozunu değerlendirmek ve siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme riskini takip etmek, antiviral tedaviye ihtiyaç duyan hastaları belirlemek, uygun tedavi vermek ve onları izlemek için kullanılmaktadır (73).

Karaciğer hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi için biyokimyasal belirteçlerin; aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümini ve globulinler, kan sayımları ve protrombin zamanının aralıklı takibi önemlidir. Genellikle, ALT seviyeleri AST'den daha yüksektir. Ancak hastalık siroza ilerlediğinde oran tersine dönebilir. Serum albümin düzeyinde progresif bir düşüş ve / veya gamma-globülinlerinde artış ve protrombin zamanının uzaması, trombosit sayısının azalması karakteristik olarak siroz geliştikten sonra gözlenmektedir (2). Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyon ve fibrozun ciddiyetinin değerlendirmesini sağlar karaciğer hastalığının diğer nedenlerini ortadan kaldırmağa ve özellikle tedavi için kesin endikasyonları olmayan kişiler için yararlı olabilir. Karaciğer biyopsisi enflamatuvar aktivite ve fibrozun ciddiyetini değerlendirmek için en iyi yöntem olarak kabul edilirken, fibroz şiddetini değerlendirmek için invazif olmayan yöntemler de faydalıdır (64). Aspartat aminotransferaz (AST) -trombosit oran indeksi fibrotest ve titreşim kontrollü geçici elastografi gibi testler fibrozu belirlemede tanısal doğruluk ve karar vermede faydalı olabilir (74).

Akut hepatit B tanısı hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve IgM hepatit B çekirdek antikorunun (anti-HBc) saptanmasına dayanır. Enfeksiyonun ilk aşamasında, HBV replikasyonunun belirteçleri, hepatit B'e antijeni (HBeAg) ve HBV DNA da mevcuttur. İyileşmeye HBV DNA'nın kaybolması, HBeAg'nin hepatit B e antikoruna (anti-HBe) serokonversiyonu ve ardından HBsAg'nin hepatit B yüzey antikoruna (anti-HBs) serokonversiyonu eşlik eder (73).

Çözümlüş HBV enfeksiyonu anti-HBs ve anti-HBc'IgG'nin bir arada bulunması ile tanımlanır (73). Occult (gizli) HBV enfeksiyonu saptanabilir HBsAg olmaksızın düşük düzeyde intrahepatik HBV DNA'nın kalıcılığı ile tanımlanmaktadır. Kronik enfeksiyon tanısı, HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre devam etmesine dayanır (75).

2.8. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

KHB tedavisinin birincil amacı, HBV ile ilişkili siroz ve bunun klinik komplikasyonları ve/veya HSK gelişiminden kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi önlemektir (76). Antiviral tedavinin ek hedefleri anneden çocuga bulaşmayı, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik belirtilerin önlenmesi ve tedavisidir (77). Akut hepatit B vakaların %95'inden fazlasında kendiliğinden olumlu iyileşir ve genellikle herhangi bir özel tedavi gerektirmez. Nadir görülen şiddetli veya fulminan form vakalarda NA'nun erken kullanımı tavsiye edilir (78). Tedavi endikasyonları genellikle hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB için esas olarak üç kriterin birleşimine dayanmaktadır; serum HBV DNA seviyeleri, serum ALT seviyeleri, karaciğer hastalığının şiddeti (79).

2.8.1. Tedavi Endikasyonları

- HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT>ULN ve/veya en azından orta derecede karaciğer nekroinflamasyonu veya fibroz ile tanımlanan HBeAg-pozitif veya negatif kronik hepatit B'li hastalar

- ALT seviyesinden bağımsız olarak kompanse veya dekompanse sirozu olan her hangi bir saptanabilir HBV DNA seviyesi olan hastalar
- Fibrozun derecesine bakılmaksızın HBV DNA>20.000 IU/ml ve ALT normal ALT seviyesinin 2 katı olan hastalar
- 30 yaşından büyük, karaciğer lezyonların ciddiyetine bakılmaksızın sürekli olarak normal ALT ve yüksek HBV DNA seviyeleri ile tanımlanan HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar
- Ailede siroz veya HSK öyküsü ve ekstrahepatik belirtileri olan HBeAg-pozitif veya HBeAg negatif hastalar (77).

HBV için mevcut tedaviler, INF ve pegilenmiş formları (PegIFNa) ve nükleozid ve nükleotid analoglarını (NA'lar) içerir. IFN'nin temel avantajları, dirençsizlik ve HBV enfeksiyonunun immün aracılı kontrol potansiyeli ile tedavi ve virolojik yanıt elde etme fırsatıdır (HBsAg kaybı olasılığıdır saptanamayan HBV DNA). Sık görülen yan etkiler ve deri altına enjeksiyon IFN (Peg) tedavisinin ana dezavantajlarıdır (2).

2.8.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları

Nükleos (t) ide analogları esas olarak pregenomik RNA'nın HBV DNA'ya ters transkripsiyonunu inhibe ederek etki eder ve cccDNA üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Günümüzde onaylanmış NA'lar, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid ve entecavir oldukça etkilidir ve iyi tolere edilir. NA'ların siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK'ye doğru ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir (2). Analoglarla tedavinin ana avantajları oral uygulama, HBV replikasyonunu inhibe etmede yüksek etkinlik, uzun vadeli güvenlik ve dekompanse siroz, karaciğer transplantasyonu ve hamilelik(TDF-nin) dahil durumlarda kullanılabilmeleridir (48).

Entekavir, viral replikasyonun hem hazırlama hem de uzama adımlarını inhibe eden bir siklopentil guanozin analogudur. HBV polimerazın oldukça güçlü bir inhibitörüdür. İn vitro olarak entekavir, lamivudin veya adefovirden daha fazla antiviral potens gösterir ve lamivudine dirençli HBV mutantlarına karşı aktiftir (80). Entekavir oral yoldan uygulanır. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalar için doz

ayarlanmalıdır. Daha önce nükleozid kullanmamış yetişkinler ve 16 yaşından büyük adolesanlar için önerilen doz günde bir kez 0,5 mg'dır. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda doz günde 1 mg'a çıkarılabilir (81).

Timidinin bir L-nükleozid analogu olan telbivudin, HBV ikinci sarmal (DNA'ya bağımlı) DNA sentezini tercihli olarak engelleyen güçlü ve spesifik bir HBV DNA polimeraz inhibitörüdür (82). Telbivudin oral yoldan verilir. Önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır telbivudin, lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında biraz daha güçlü antiviral etkilere sahip gibi görünmektedir. Telbivudin, HBV replikasyonunun güçlü bir inhibitörüdür, ancak dirence karşı daha düşük bir bariyer nedeniyle, başlangıçta yüksek HBV DNA düzeyleri olan hastalarda ve 6 aylık tedaviden sonra saptanabilir HBV DNA'sı olan hastalarda yüksek bir direnç insidansı gözlenmiştir (83).

Tenofovir, Adefovir ile ilişkili moleküler bir yapıya sahip bir asiklik nükleotid analogudur. HBV replikasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Tenofovir, daha önce tedavi görmemiş hastalarda ve ayrıca diğer nükleoz (t) ide analoglarına (örn, lamivudin) karşı önceden maruz kalmış veya ilaç direnci geliştirmiş hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Tenofovirin iki formülasyonu vardır; tenofovir disoproksil ve tenofovir alafenamid. Çoğu hasta için tenofovir disoproksil fumarat (günlük 300 mg) yerine tenofovir alafenamid (günde 25mg) önerilmektedir. Başlangıçta tenofovir disoproksil fumarat kullanmaya başlayanlar için, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörleri olanlarda genellikle tenofovir alafenamide geçilmesini önerilir (84, 85). Kreatinin klirensi (CrCl) <60 mL /dak olan hastalarda tenofovir diproksil fumaratdan kaçınılmalıdır. Tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil fumarat ve benzer antiviral etkililiğe kıyasla kemik yoğunluğu ve böbrek fonksiyonu üzerinde daha az yan etkiye sahiptir (86). Sekiz yıllık kullanımı süresince tenofovir disoproksil fumarata (TDF) genotipik direnç kanıtı tespit edilmemiştir (85). HBV'li tedaviye ihtiyaç duyan gebelerde tenofovir diproksil fumarat (TDF) tercih edilmektedir. Şu anda yeterli güvenlik verisi olmadığı için hamilelik sırasında tenofovir alafenamid kullanmamaktadır (87).

Adenofovir dipivoksil, ters transkriptaz ve DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilen adenozin monofosfatın bir nükleotid analogudur. Adefovirin en önemli rolü, lamivudine dirençli hepatit B virüsü (HBV) olan hastalarda tercihen başka bir nükleozid analoguyla kombinasyon halinde tedavisidir. Günümüzde bu rolün yerini büyük ölçüde, daha güçlü ve dirence karşı daha yüksek bir bariyere sahip olan tenofovir almıştır. Adefovir ağızdan uygulanır ve doz günlük 10 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klirensi <50 ml/dk ise doz ayarlanması yapılmalıdır (88).

2.8.3. INF ve Pegile INF

İnterferon (IFN) 40 yıldır kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun tedavisi olarak kullanılmasına rağmen, kesin etki mekanizmaları hala belirsizdir. IFN'nin, HBV yaşam döngüsündeki birkaç adıma müdahale eden spesifik genleri indüklediği düşünülmektedir. Bunlar arasında: virüs girişi; virionun kaplanması; viral DNA'nın RNA'ya transkripsiyonu; viral RNA'nın proteinlere çevrilmesi; ve nükleokapsidlerin montajı (89). Pegile interferon- glikol molekülünün IFN'ye bağlanması (pegilasyon), emilim oranını ve renal ve hücrel klirensi düşürerek standart IFN'ye kıyasla daha uzun bir yarı ömür sağlar. PEG IFN daha az sıklıkta dozlama gerektirir ve klinik deneylerde standart IFN ile karşılaştırıldığında daha uzun süreli viral baskılama sağladığı gösterilmiştir (89). 48 hafta boyunca haftada 180 mg dozda PEG-IFN hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif hastalarda önerilen rejimdir. HBeAg pozitif hastaların yaklaşık %25-30'unda serolojik yanıt ve sürekli virolojik yanıt elde edilir (89). PEG-IFN ile tedavi, sık yan etkilere neden olur. Bunlar bazen ciddidir ve hastaların yaklaşık %25'inde doz azaltımı ve %5'inde erken bırakma gerektirir. Şiddetli psikiyatrik hastalığı, kötü kontrollü epilepsisi, şiddetli kalp hastalığı, otoimmün hastalığı veya sitopenisi olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca hamilelik sırasında ve dekompanse siroz veya şiddetli akut hepatitli hastalarda kontrendikedir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

2011-2019 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi gastroenteroloji, romatoloji, hematoloji, onkoloji, nefroloji, dermatoloji ve nöroloji kliniklerinde kemoterapi veya immünoşüpresif tedavi alan, HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HBc total pozitif, anti-HBc Ig G pozitif; HBV proflaksisi alan/almayan, çalışma parametreleri dosyada tam olan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, primer hastalığı, eşlik eden hastalıklar, uygulanan kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi; tedavi öncesi-tedavi süresi ve sonrasındaki 2 yıllık süredeki karaciğer enzimleri, bilirubin düzeyleri, viral hepatit serolojisi Anti HBc ve anti HBs titresi, HBV DNA düzeyleri kayıt edilmiştir. Hastalar almakta oldukları tedaviye göre yüksek, orta ve düşük riskli gruplara ayrılmıştır.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırmada örneklem seçilmemiş olup 2010-2019 yılları arasında belirtilen polikliniklerde rutin olarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırma Değişkenleri

Yaş, cinsiyet, primer hastalığı, eşlik eden hastalıklar, uygulanan kemoterapi immünoşüpresif tedavi; tedavi öncesi, tedavi süresi ve sonrasındaki 2 yıllık süredeki hepatit serolojisi (HBsAg, AntiHBs, AntiHBe, HBeAg, AntiHBc, AntiHBc ıgM), HIV, HCV, PCR ölçümleri, karaciğer enzimleri (ALT, AST,GGT,ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, düzeyleri kayıt edilmiştir. Hastalar almakta oldukları tedaviye göre yüksek, orta ve düşük riskli gruplara ayrılmıştır.

Biyokimyasal parametreler için ALT, AST, GGT, ALP, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne, HBV DNA için mor kapaklı tüpe, seroloji için sarı kapaklı biyokimya tüpüne örnekler alınmıştır. Örnekler kan alma ünitesinde alınmıştır. Biyokimya tüplerine alınan örneklerin pıhtılaşması 20 dk beklendikten sonra 4000 devirde 10 dakika süreyle numuneler santrifüj edilerek

çalışılmıştır. Hemogram örnekleri direk olarak çalışılmıştır.

3.4. Araştırma Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Hastane politikası gereği, immün baskılayıcı tedavi başlanacak hastalara, hepatit serolojisi, hemogram ve karaciğer enzimleri rutin olarak bakılmaktadır. Bu çalışmada aralıklı bakılan rutin tetkiklerin sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya üçüncü basamak bakım merkezinin onkoloji, hematoloji, romatoloji, dermatoloji, nefroloji, gastroenteroloji ve nöroloji kliniklerinde anti-kanser ve diğer immünosüpresif tedavi alan 18-80 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Hamileler, imza yetkisi olmayan engelliler, bilinci kapalı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışma hastanedeki işleyişe herhangi bir ek yük, ek maliyet ve engel yaratmamıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 21 programı ile yapıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait özet değerler ortalama±standart sapma ya da medyan(Q1-Q3) olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile üç grup karşılaştırması ise Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenler için grupların ikili kıyaslanması Bonferroni testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise Ki kare analizleri ile incelendi. Tekrarlı ölçülen laboratuvar değerlerinin gruplar arasındaki değişimi Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ile araştırıldı. Anlamlı çıkan faktörlerin ve etkileşim terimlerinin ikili karşılaştırılması Bonferroni testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Fisher's Exact Test* kullanıldı. Analiz sonucu $P < 0.05$ olarak elde edilen durumlar anlamlı kabul edildi.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 25/06/2019 tarihli 39 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2010 - Aralık 2020 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi romatoloji, hematoloji, onkoloji, dermatoloji, gastroenteroloji ve nöroloji kliniklerinde anti-kanser ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile birlikte hepatit B'ye yönelik antiviral ilaç alan ve almayan toplam 894 hasta dahil edildi. Hastaların %45,7'i (n=409) kadın, %54,3' ü (n=485) ü erkek. Çalışmaya dahil edilen hastaların HBV reaktivasyon riski (n=103) yüksek derecede, %74,8'nin (n=669) orta derecede, %13,6'nın (n=122) düşük derecededir. Altta yatan hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta %48,4 (n=433) solid organ kanseri, %23,5 (n=210) hematolojik hastalık, %13,3 (n=119) romatolojik hastalık, %7,5 (n=67) dermatolojik hastalık , % 3,2 (n=29) nefrolojik hastalık yer almaktadır (Tablo 4,1).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, yaş, hepatit B reaktivasyon durumu

Değişkenler	n	%
Toplam hasta	(n=894)	(100)
Cinsiyet	n	%
Erkek	486	54,4
Kadın	408	45,6
Yaş (yıl)	Ort±SS =61,83±12,73 Ortança=63 Min-Max 18=80	
HBV reaktivasyonu gelişen	(n=34)	3,8
Yaş (yıl)	Ort±SS =65,35±11,59 Ortança=66,50 Min-Max=23-80	
Erkek	18	54,8
Kadın	16	45,6
HBV Profilaksisi alan	(n=150)	83,2
Yaş (yıl)	Ort±SS = 63,37±8,90 Ortança=63,50 Min-Max=31-80	
Erkek	85	43,3
Kadın	65	56,7
HBV profilaksisi almayan	(n=711)	79,5
Yaş (yıl)	Ort±SS=61,35±13,4 Ortança=63,00 Min-Max=18-80	
Erkek	384	46
Kadın	327	54

Hastaların genel olarak yaş ortalaması $61,83 \pm 12,73$ iken minimum yaş 18 maksimum yaş 80'dir. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların yaş ortalaması $63,73 \pm 9,53$ iken minimum yaş 23 maksimum yaş 80'dir. HBV profilaksisi alan hastaların yaş ortalaması $63,37 \pm 8,90$ iken minimum yaş 31 maksimum yaş 80'dir. HBV profilaksi almayan hastaların yaş ortalaması $61,35 \pm 13,40$ iken minimum yaş 18 maksimum yaş 80'dir.

Tablo 4.2. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların alt gruplara göre dağılımı

Tanı	Reaktive Durumu		Toplam n (%)
	Yok n(%)	Var n(%)	
ALL	3(50)	3(50)	6(100)
AML	39(95,1)	2(4,9)	41(100)
ITP	8(88,9)	1(11,1)	9(100)
KLL	15(88,2)	2(11,8)	17(100)
Kolon kanseri	86(95,6)	4(4,4)	90(100)
Nazofarenks karsinomu	17(94,4)	1(5,6)	18(100)
Meme kanseri	89(98,9)	1(1,1)	90(100)
Multipl miyelom	38(82,6)	8(17,4)	46(100)
Nefrolojik tanısı olan	11(61)	2(15,4)	13(100)
Lenfoma	61(88,4)	8(11,6)	69(100)
Over kanseri	16(94,1)	1(5,9)	17(100)
Psöriasis vulgaris	65(98,5)	1(1,5)	66(100)
Toplam	860(96,2)	34(3,8)	894(100)

HBV reaktivasyonu gelişen hastaların alt tanı grupları arasında dağılımı; ALL %50 (n=3), AML %4,9 (n=2), ITP % 11,1 (n=1), KLL %11,8 (n=2), kolon kanseri % 4,4 (n=4), nazofarinks %5,6 (n=1), meme kanseri % 1,1 (n=1), multipl miyelom %17,4 (n=8), lenfoma %11,6 (n=8), over kanseri % 5,6 (n=1), nefrolojik tanılı %15,4 (n=2), psöriasis vulgaris %1,5 (n=1).

Tablo 4.3. Hastaların altda yatan hastalıklarının risk gruplarına göre dağılımı ve HBV reaktivasyon durumu

		Risk grubu			
		Yüksek	Orta	Düşük	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Altda yatan hastalık grupları	Solid organ	0(0)	433(64,7)	0(0)	$X^2:670,4$ p:0,01<0,05
	Hematolojik	86(83,5)	119(17,8)	5(4,1)	
	Romatolojik	8(7,8)	61(9,1)	50(41)	
	Nörolojik	4(3,9)	2(0,3)	2(1,6)	
	Dermatolojik	1(1)	14(2,1)	52(42,6)	
	GIS	0(0)	13(1,9)	4(3,3)	
	Nefrolojik	4(3,9)	17(2,5)	8(6,6)	
	Diger	0(0)	10(1,5)	1(0,8)	
HBV reaktivasyonu	Yok	86(83,5)	653(97,6)	121(99,2)	$X^2:52,03$ p:0,01<0,05
	Var	17(16,5)	16(2,4)	1(0,8)	

Altda yatan hastalık grupları ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ($X^2:670,4$ p:0,01<0,05) Yüksek risk grubunun %83,5'i (n:86) hematolojik tanısı olan, orta risk grubu kişilerin %64,7'si (n=433) solid organ tanılı, düşük risk grubu kişilerin ise %42,6'sı (n=52) dermatoloji tanısı olan hastalardır.

HBV reaktivasyon durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ($X^2:52,03$ p:0,01<0,05).Yüksek risk grubunun %6,5'sinde (n=17), orta risk grubunun %2,4'ünde (n=16) ve düşük risk grubunun %0,8'inde (n=1) HBV reaktivasyonu vardır.

Tablo 4.4. Hastalarda altda yatan hastalığa göre HBV reaktivasyonu dağılımı ve kök hücre nakli olanlarda HBV reaktivasyonu durumu

		Reaktivasyon yok		Reaktivasyon var		
		n	%	n	%	
Altda yatan tanı grupları	Solid organ	426	98,4	7	1,6	$X^2:43,89$ p:0,01<0,05
	Hemotolojik	186	88,6	24	11,4	
	Romatolojik	119	100,0	0	0,0	
	Nörolojik	8	100,0	0	0,0	
	Dermatolojik	66	98,5	1	1,5	
	GIS	17	100,0	0	0,0	
	Nefrolojik	27	93,1	2	6,9	
	Diger	11	100,0	0	0,0	
	Kök hücre nakli	Yok	849	97,4	22	
Var		11	50,0	11	50,0	

X^2 : Fisher's Exact Test

Tanı grupları ile HBV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($X^2:43,89$ p:0,01<0,05). HBV reaktivasyonu diğer tanı grupları ile karşılaştırıldığında daha fazla hemtoloji hastalarında %11,4 (n=24) ve sırasıyla solid organ %1,6 (n=7), dermatolojik tanısı olan hastalık grubunda ise %1,5 (n=1) gözlenmiştir.

Kök hücre nakli olma durumu ile HBV reaktivasyonu durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($X^2:131,5$ p:0,01<0,05). Toplam hasta sayısının %2,6'sını (n=22) oluşturan kök hücre nakli olanların %50'sinde (n=11) HBV reaktivasyonu gelişmiştir.

Tablo 4.5. Genel hastaların ALP, ALT, AST değerlerinin zaman ve risk gruplarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

			$\bar{X} \pm SS$		F	p	
ALP	Başlangıç	Yüksek	107,05±62,66	Zaman	2,16*	0,12	
		Orta	100,34±78,74	Zaman*Risk	1,79*	0,13	
		Düşük	80,02±44,08	Risk Grubu	7,43**	0,01	
	Tedaviden 3 Ay Sonra	Yüksek	114,91±79,28				
		Orta	103,91±83,98				
		Düşük	78,98±35,40				
	Tedavi Sonu	Yüksek	94,29±55,65				
		Orta	103,22±87,50				
		Düşük	78,23±39,91				
	ALT	Başlangıç	Yüksek	23,24±10,40	Zaman	36,81	0,01
			Orta	23,20±13,97	Zaman*Risk	14,89	0,01
			Düşük	24,34±10,41	Risk Grubu	15,12	0,01
Tedaviden 3 Ay Sonra		Yüksek	101,48±274,48				
		Orta	38,79±65,16				
		Düşük	29,11±22,04				
Tedavi Sonu		Yüksek	32,24±35,90				
		Orta	27,51±28,85				
		Düşük	25,71±12,74				
AST		Başlangıç	Yüksek	24,19±8,74	Zaman	21,75	0,01
			Orta	25,27±13,28	Zaman*Risk	9,24	0,01
			Düşük	26,13±13,45	Risk Grubu	6,84	0,01
	Tedaviden 3 Ay Sonra	Yüksek	94,43±258,48				
		Orta	40,99±60,58				
		Düşük	31,25±22,06				
	Tedavi Sonu	Yüksek	35,03±40,40				
		Orta	36,01±90,22				
		Düşük	31,61±22,34				

* Greenhouse-Geisser, ** One way ANOVA

Zaman içerisinde ölçülmüş olan ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (F:2,16, p:0,12>0,05).

ALP değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (F:7,43 p:0,01<0,05) Farkın hangi risk grupları arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda yüksek ve orta risk grubunda, düşük risk grubuna göre ALP değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha

yüksektir ($p<0,016$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($F:1,79$, $p:0,13>0,05$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($F:36,81$, $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonunda ölçülen ALT değerleri başlangıçta ölçülen ALT değerlerine göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p<0,016$). Ayrıca tedaviden 3 ay sonra ölçülen ALT değerleri tedavi sonunda ölçülen ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

ALT değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F:15,12$ $p:0,01<0,05$). Farkın hangi risk grupları arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F:14,89$, $p:0,01<0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda, tedavi öncesi ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,016$). Tedaviden 3 ay sonundaki ALT değerleri, yüksek risk grubu kişilerde, orta ve düşük risk grubu kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($F:21,75$, $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonunda ölçülen AST değerleri başlangıçta ölçülen AST değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür ($p<0,016$). Ayrıca tedaviden 3 ay sonra ölçülen AST değerleri de tedavi sonunda ölçülen AST değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

AST değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($F:6,84$ $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (F:9,24,p:0,01<0,05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda, tedaviden 3 ay sonraki AST değerleri, yüksek risk grubu kişilerde, orta ve düşük risk grubu kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir (p<0,016).

Tablo 4.6. Direkt ve total bilirubin, GGT değerlerinin zaman ve risk gruplarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

		$\bar{X} \pm SS$		F	p	
Direkt bilirubin	Başlangıç	Yüksek	0,25±0,15	Zaman	3,87*	0,03
		Orta	0,27±0,29	Zaman*Risk	0,68*	0,58
		Düşük	0,24±0,11	Risk Grubu	1,37**	0,25
	3 Ay Sonra	Yüksek	0,45±0,84			
		Orta	0,44±1,32			
		Düşük	0,27±0,19			
	Tedavi Sonu	Yüksek	0,32±0,33			
		Orta	0,40±0,99			
		Düşük	0,29±0,19			
GGT	Başlangıç	Yüksek	40,76±35,06	Zaman	7,21*	0,01
		Orta	52,68±80,87	Zaman*Risk	1,61*	0,178
		Düşük	41,30±39,61	Risk Grubu	3,61**	0,02
	3 Ay Sonra	Yüksek	64,87±64,36			
		Orta	66,15±95,46			
		Düşük	42,61±35,90			
	Tedavi Sonu	Yüksek	44,58±29,44			
		Orta	58,07±87,87			
		Düşük	43,25±37,31			
Total bilirubin	Başlangıç	Yüksek	0,56±0,29	Zaman	5,48*	0,01
		Orta	0,53±0,39	Zaman*Risk	0,6*	0,64
		Düşük	0,49±0,23	Risk	1,13**	0,32
	3 Ay Sonra	Yüksek	0,53±0,36			
		Orta	0,80±1,18			
		Düşük	0,75±1,63			
	Tedavi Sonu	Yüksek	0,55±0,30			
		Orta	0,73±1,47			
		Düşük	0,69±0,52			

* Greenhouse-Geisser, ** One way ANOVA

Zaman içerisinde ölçülmüş olan direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:3,87, $p:0,03 < 0,05$). Farkın hangi zaman dilimleri arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda, tedaviden 3 ay sonra ölçülen direkt bilirubin değerleri başlangıçta ölçülen direkt bilirubin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p < 0,016$).

Direkt bilirubin değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (F:1,37 $p:0,25 > 0,05$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi direkt bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:0,68, $p:0,58 > 0,05$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:7,21, $p:0,01 < 0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ölçülen GGT değerleri başlangıçta ölçülen GGT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p < 0,016$). 3 ay sonra ölçülen GGT değerleri, tedavi sonunda ölçülen GGT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p < 0,016$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:1,61, $p:0,17 > 0,05$).

GGT değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (F:3,61 $p:0,02 < 0,05$). Orta risk grubu kişilerin GGT değerleri Düşük risk grubu kişilerine göre anlamlı biçimde daha yüksektir ($p < 0,016$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:5,48, $p:0,01 < 0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ölçülen total bilirubin değerleri, başlangıçta ölçülen total bilirubin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p < 0,016$).

Total bilirubin değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (F:1,13 $p:0,32 > 0,05$).

Zaman ve risk grubunun birlikte ortak etkileşimi total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:0,60, $p:0,64 > 0,05$).

Tablo 4.7. ALP, ALT, AST, GGT, direkt ve total bilirubin değerlerinin zamana göre, HBV profilaksisi alan ve almayanların karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

			$\bar{X}\pm SS$		F	p
ALT	Tedavi	Alan	23,97±13,61	Zaman	29,44*	0,01
		Almayan	20,35±10,29	Zaman*Profilaksi	0,3*	0,74
	3 Ay	Alan	46,82±118,82	Profilaksi	3,55**	0,06
		Almayan	32,46±31,86			
	Tedavi Sonunda	Alan	28,43±30,07			
		Almayan	24,60±15,13			
AST	Tedavi	Alan	25,71±13,27	Zaman	7*	0,01
		Almayan	23,07±10,45	Zaman*Profilaksi	0,58*	0,49
	3 Ay	Alan	47,74±110,84	Profilaksi	1,98**	0,16
		Almayan	34,84±36,58			
	Tedavi Sonunda	Alan	36,66±87,06			
		Almayan	28,55±18,85			
ALP	Tedavi	Alan	97,43±74,91	Zaman	0,1*	0,88
		Almayan	102,67±66,78	Zaman*Profilaksi	0,85*	0,41
	3Ay	Alan	101,86±82,75	Profilaksi	0,21**	0,65
		Almayan	101,06±58,08			
	Tedavi Sonunda	Alan	99,12±81,45			
		Almayan	97,33±72,26			
GGT	Tedavi	Alan	48,82±72,95	Zaman	2,03	0,14
		Almayan	54,43±71,64	Zaman*Profilaksi	1,39	0,25
	3 Ay	Alan	64,55±91,68	Profilaksi	0,03	0,87
		Almayan	56,03±61,64			
	Tedavi Sonunda	Alan	55,16±82,67			
		Almayan	51,54±51,47			
Bilirubin direkt	Tedavi	Alan	0,27±0,27	Zaman	3,11	0,05
		Almayan	0,23±0,16	Zaman*Profilaksi	0,96	0,38
	3 Ay	Alan	0,44±1,29	Profilaksi	3,22	0,07
		Almayan	0,29±0,23			
	Tedavi Sonunda	Alan	0,40±0,95			
		Almayan	0,26±0,19			
Bilirubin total	Tedavi	Alan	0,53±0,37	Zaman	4,24	0,03
		Almayan	0,52±0,32	Zaman*Profilaksi	1,67	0,2
	3 Ay	Alan	0,76±1,60	Profilaksi	1,72	0,19
		Almayan	0,56±0,39			
	Tedavi Sonunda	Alan	0,73±1,45			
		Almayan	0,56±0,30			

* Greenhouse-Geisser, ** One way ANOVA

Zaman içerisinde ölçülmüş olan ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:29,44, p:0,01<0,05). Farkın hangi zaman dilimleri arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda başlangıçta ölçülen ALT değerleri, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonunda ölçülen ALT değerlerinden

istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür. Ayrıca tedaviden 3 ay sonra ölçülen ALT değerleri de tedavi sonunda ölçülen ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,01$).

Zaman ve profilaksi alma durumu ile birlikte ortak etkileşimi ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:0,30, $p:0,74>0,05$).

ALT değerleri profilaksi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (F:3,55 $p:0,06>0,05$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:7,00, $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonunda ölçülen AST değerleri başlangıçta ölçülen AST değerleri, istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

Zaman ve profilaksi alma durumuna ile birlikte ortak etkileşimi AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:0,58, $p:0,49>0,05$).

AST değerleri profilaksi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (F:1,98 $p:0,16>0,05$).

HBV profilaksi alma durumu, zaman içerisindeki değişim ve zaman ile profilaksi alma durumunun ortak etkisi bakımından ALP, GGT ve Bilrubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$).

Zaman içerisinde ölçülmüş olan total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:4,24 $p:0,03<0,05$). Farkın hangi zaman dilimleri arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda, bonferroni düzeltmesi ile belirlenen yeni anlamlılık değerine göre zaman grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,016$).

Zaman ve profilaksi alma durumuna ile birlikte ortak etkileşimi total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (F:1,67, $p:0,2>0,05$).

Bilrubin toplam değerleri profilaksi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (F:1,72 $p:0,19>0,05$).

Tablo 4.8. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların ALT, AST, ALP, GGT direkt ve total bilirubin değerlerinin zaman içindeki değişimlerinin dağılımı

	Medyan	Min .	Maks.	X ^{2*}	p	Fark
Alt tedavi öncesi ^a	17,50	6.00	61.00			
Alt 3ay sonra ^b	125,00	11.00	2165.00	28,29	0,01	c,a<b
Alt tedavi sonunda ^c	25,00	10.00	349.00			
Ast tedavi öncesi ^a	22,50	6	67			
Ast 3ay sonra ^b	109	13	1868	38,75	0,01	c,a<b
Ast tedavi sonunda ^c	26	12	385			
Alp tedavi öncesi ^a	101,50	38	282			
Alp 3ay sonra ^b	132,50	42	643	5,08	0,07	
Alp tedavi sonunda ^c	78,00	40	318			
Ggt1 ^a	21,00	8	211			
Ggt2 ^b	102,00	7	705	29,2	0,01	c,a<b
Ggt3 ^c	43,00	7	122			
Bilirubin direkt 1-bil dir 3 ^a	0,21	0,01	3,9			
Bilirubin direkt 1-bil dir 2 ^b	0,36	0,09	18,01	19,44	0,01	a<b,c
Bil direkt 3-bil direkt 2 ^c	0,31	0,03	1,23			
Bil tot 1-bilirubin tot 3 ^a	0,54	0,04	4,24			
Bil tot 1-bilirubin total 2 ^b	0,94	0,09	21,21	11,88	0,01	a<b,c
Bilirubin tot 3-bilirubin total 2 ^c	0,72	0,12	2,78			

* Friedman 's test

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:28,29$ $p:0,01<0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonraki ve tedavi sonunda ölçülmüş olan ALT değerleri tedavi öncesi değerleri göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:38,75$ $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedavi öncesi ve tedavi sonunda ölçülmüş olan AST değerleri tedaviden 3 ay sonraki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı

biçimde daha küçüktür ($p<0,016$).

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($X^2:5,08$ $p:0,07>0,05$).

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:29,2$ $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedavi öncesi ve tedavi sonunda ölçülmüş olan GGT değerleri tedaviden 3 ay sonraki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür ($p<0,016$).

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:19,44$ $p:0,01<0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedavi öncesi ölçülmüş olan direkt bilirubin değerleri, tedavi sonunda ve tedaviden 3 ay sonraki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür ($p<0,016$).

Başlangıç, tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:11,88$ $p:0,01<0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedavi öncesi ölçülmüş olan total bilirubin değerleri, tedavi sonunda ve tedaviden 3 ay sonraki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür ($p<0,016$).

Tablo 4.9. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda reaktivasyon sonrası hepatit marker pozitifliğinin dağılımı.

	İlk kontrol		HBV reaktivasyonu zamanı izlenen		p:0,01<0,05
	n	%	n	%	
HbsAg	-	-	13	61,8	
Anti-HBs Igm	-	-	8	23,5	
HBV DNA	-	-	31	91,2	

*Pearson Ki-kare testi kullanılmış, $p<0,05$ olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler kalın olarak belirtilmiştir

*Yüzdeler HBV reaktivasyonu gelişen kişiler arasında hepatit marker hpozitifleşmesi durumunu göstermektedir.

Tablo 4.10. Anti-HBs ve Anti-HBc risk gruplarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

	Yüksek	Orta	Düşük	X^2_{kw} *	p
	Medyan(Ç1-Ç3)	Medyan(Ç1-Ç3)	Medyan(Ç1-Ç3)		
Anti-HBs	58,54(25,70-195)	117,90(33,75-448)	147,07(42,99-563)	15,48	0,01
Anti-HBc	4,98(2,95-7)	4,90(2,804-7)	4,99(2,89-6)	0,80	0,67

*Kruskal Wallis-H testi

Anti-HBs değerleri risk gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğine Kruskal Wallis-H testi ile bakılmıştır. Anti-HBs değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($X^2_{kw}(2):15,48$, $p:0,01<0,05$). Yapılan bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonunda yüksek risk grubunda Anti-HBs değerleri, düşük ve orta risk grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktür ($p<0,016$).

Anti-HBc değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($X^2_{kw}(2):0,80$, $p:0,67>0,05$).

Tablo 4.11. Anti -HBs ile Anti-HBc değerlerinin HBV profilaksisi ve HBV reaktivasyonu durumlarına göre karşılaştırılması

	Durum	Medyan (Ç1-Ç3)	z*	p
Anti- HBs (Profilaksi)	Almayan	126,00(39,50-495,00)	-2,81	0,10
	Alan	63,00(23,11-296,00)		
Anti- HBc (Profilaksi)	Almayan	4,85(2,80-7,10)	-3,44	0,01
	Alan	5,30(3,30-7,59)		
Anti-HBs (Reaktif Durumu)	Yok	118,00(35,41-434,67)	-3,96	0,01
	Var	35,90(16,40-151,00)		
Anti- HBc (Reaktif Durumu)	Yok	4,90(2,80-7,12)	-1,84	0,07
	Var	6,10(4,80-10,34)		

*Man Whitney-U testi

Anti -HBs değerleri HBV profilaksisi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Medyan değerlerine bakıldığında profilaksi almayanların Anti-HBs değerleri (medyan:126) alanlara göre (medyan:63) daha yüksektir.

Anti-HBs değerleri HBV reaktivasyonu durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Medyan değerlerine bakıldığında HBV reaktivasyonu olmayanların Anti-HBs değerleri (medyan:118) olanlara göre (medyan:35,90) daha yüksektir.

Anti -HBc değerleri HBV reaktivasyonu durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.12. HBV profilaksisi alan hastalarda risk gruplarına göre immünosüpresif ajanlar

	Risk grubu		
	Yüksek	Orta	Düşük
	n (%)	n (%)	n (%)
Immünsüpresif ajanlar			
Platin	0(0)	54(48,6)	0(0)
Antratsiklin	1*(2,8)	32(28,8)	0(0)
Rİtuksimab	31(86,1)	0(0)	0(0)
Anti-TNF	0(0)	5(4,5)	0(0)
Steroid	0(0)	4(3,6)	2(100)
Bortezomib	3*(8,3)	5(4,5)	0(0)
Siklofosfamid	1*(2,8)	5(4,5)	0(0)
Taksan grubu	0(0)	5(4,5)	0(0)
Sitarabin	0(0)	1(0,9)	0(0)
Pemetrekset	0(0)	1(0,9)	0(0)
Toplam(n)	36	112	2
			$X^2:177 p:0,01<,05$

X2: Fisher's Exact Test

*Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar (yüksek risk grubuna dahil edilmiştir)

HBV profilaksisi durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($X^2:177 p:0,01<,05$). Yüksek risk grubu hastalarında en çok rituksimab %86,1 (n=31) tedavisi görenlere profilaksi verilmiştir. Orta risk grubu hastalarda en çok %48,6 (n=54) oranında platin içeren kemoterapi rejimleri uygulanan, düşük risk grubunda steroid tedavisi alan %100 (n=2) hastaya HBV profilaksisi verilmiştir.

Tablo 4.13. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların risk gruplarına göre immünosüpresiv ilaçların dağılımı

		Risk grubu		
		Yüksek n(%)	Orta n(%)	Düşük n(%)
Immünosüpresif ilaçlar	Platin	0(0)	6(40)	0(0)
	Antratsiklin	5*(26,3)	4(26,7)	0(0)
	Rituksimab	7(36,8)	0(0)	0(0)
	Anti-TNF	0(0)	1(6,7)	0(0)
	Steroid	0(0)	1(6,3)	1(100)
	Bortezomib	4*(21,1)	0(0)	0(0)
	Siklofosfamid	1*(5,3)	1(6,7)	0(0)
	Azasitidin	0(0)	2(12,5)	0(0)
	Taksan grubu	0(0)	1(6,7)	0(0)
	Toplam(n)	17	16	1
			X²:38,7 p:0,01<,05	

X²: Fisher's Exact Test

*Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmiştir

HBV reaktivasyonu gelişen hastaların kullandığı immünosüpresif ajanların risk gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. HBV reaktivasyonu gelişen yüksek risk grubu hastaları en çok %36,8 (n=7) rituksimab bazlı kemoterapiler almıştır. Orta risk grubu hastalarda tedavide daha çok %40'ı (n=6) platin grubu ilaçlar kullanılmıştır.

Tablo 4.14. HBV reaktivasyonuna bağlı ve HBV profilaksisi için antiviral ilaçların risk gruplarına göre dağılımı

		Risk grubu			Test istatistiği
		Yüksek n(%)	Orta n(%)	Düşük n(%)	
HBV reaktivasyonu sonrası antiviral	Entekavir	12(48)	12(48)	1(4)	X ² :1,38 p:0,84<0,05
	Tenofovir	4(57,1)	3(42,9)	0(0)	
	Lamivudin	1(100)	0(0)	0(0)	
HBV profilaksisi	Entekavir	30(24,8)	89(73,6)	2(1,7)	X ² :1,23 p:0,87<0,05
	Tenofovir	6(22,2)	20(74,1)	1(3,7)	
	Lamivudin	0(0)	2(100)	0(0)	

X²: Fisher's Exact Test

HBV reaktivasyonu sonrası antiviral ajanlar alan kişilerde, antiviral alımı ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki yoktur (X²:1,38 p:0,84<0,05).

Entekavir oranı en çok % 48 (n=12) ile yüksek ve orta risk grubu kişilerde, tenofavir en çok % 57,1 (n:4) ile yüksek risk grubunda, lamivudin % 100 (n=1) ile yüksek risk grubundandır.

HBV profilaksisi alan kişilerde antiviral ilaç grupları ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki yoktur (X²:1,23 p:0,87<0,05).

Entekavir oranı en çok % 73,6 (n=89) ile orta risk grubu kişilerde, tenofavir en çok % 74,1 (n=20) ile orta risk grubunda, lamivudin % 100 (n:2) ile orta risk grubundandır.

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsünün (HBV) yeniden aktive olduğu ve hepatitin, HBV'li hastalarda uygulanan kemoterapi veya immünoşüpresif tedaviye bağlı olarak geliştiği HBV reaktivasyonu, ciddi bir sorundur. Çözülmüş HBV enfeksiyonu olan kişiler, HBs antijeni (HBsAg) için negatif, ancak anti - HBc antikoru (HBcAb) ve/veya anti - HBs antikoru (HBsAb) için pozitifdir. Bu nedenle klinik olarak tedavi edilmiş kabul edilirler. HBV'nin hepatositlerde kalması, konağın kemoterapi ile immünoşüpresyonu sonucunda yeniden aktif hale getirilebilir (90). Yeniden aktivasyon riski, altta yatan hastalığa, tedavi türlerine ve konakçı faktörlere bağlıdır. Profilaksi olmaksızın kronik HBV'de reaktivasyon, önemli heterojenite ile %4 ila %68 (medyan, %25) arasında değişmiştir. Ayrıca yapılan çalışmaların kronik hepatit B ve HBV maruziyet prevalansının farklı olduğu toplumlarda yapılması nedeniyle farklı sıklıklar bildiriliyor olabilir. Yakın tarihli bir sistematik çalışmada HBV enfeksiyonu çözülmüş profilaksi almayan, kemoterapi alan solid tümörlü hastalar arasında HBV-DNA reaktivasyonunun prevalansı %2,1 olarak bildirilmiştir (90). Literatürde bu çalışma gibi birçok farklı reaktivasyon sıklıkları bildirilmiştir ve Türkiye'de bu konuda yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada çeşitli hastalıklar nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan çözülmüş HBV'li hastalarda reaktivasyon sıklığı, risk grubuna göre antiviral kullanımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

İmmünoşüpresyonun hepatit B reaktivasyon riskinin en yüksek sıklığı hematolojik malignite tedavisi nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görülmektedir. Hepatit alevlenmesi ile Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu, immünoterapi ve/veya kemoterapi ile tedavi edilen lenfoma hastalarında yaygın bir komplikasyondur (91). Aynı zamanda HBV enfeksiyonu ile lenfoma gelişimi arasında bir ilişki vardır. HBV'ye bağlı immünoşüpresyon, kronik viral stimülasyon ve immün sistemin düzensizliği HBV enfeksiyonu olan hastalarda lenfoma gelişmesinin sebeplerindedir (92). Bir çalışmada Hodgkin dışı lenfoma hastalarında HBV reaktivasyonu ve hepatit alevlenmelerinin genel insidansının %3.6, çözülmüş HBV enfeksiyon grubundaki (profilaksi almayan) HBV reaktivasyonunun insidans oranları sırasıyla %4.8 ve %3.1 olarak bulunmuştur (91). Yapılan çalışmalarda lenfoma hastalarında rituksimab içeren rejimleri takiben HBV reaktivasyonu insidansı bildirildiğine göre %2,2 ila %23,8 arasında değişmektedir (91). Hepatit B

reaktivasyonu, antrasiklin ve sitarabin içeren standart indüksiyon kemoterapisi ve yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon alan AML hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri için potansiyel bir nedendir (91). Bir çalışmada tedavi sırasında herhangi bir zamanda lenalidomid ve/veya bortezomib alan multipl miyelom (MM) hastalarında HBV reaktivasyonunu sırasıyla %8 ve %3 olarak saptanmıştır (93). Başka bir çalışmada kronik miyeloid lösemili hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan imatinib ve erlotinib (tirozin kinaz inhibitörleri) içeren tedavi rejimlerinin HBV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda hematolojik hastalıkların tedavisinde HBV reaktivasyon riskini değerlendirmek amacıyla 210 hasta (%23,5) değerlendirilmiş, bunlardan 86 (%41) yüksek, 119 (%56,7) orta ve 5 hasta (%2,4) düşük risk grubunda olarak yer almıştır. Hematolojik hastalar arasında kemoterapi sırasında hepatit B reaktivasyonu 24 hastada (%11,4), (total hastaların %2,7'i) gelişmiştir. Hematolojik malignitenin en yaygın tanısı 69 kişide (%32,8) lenfoma, ardından 46 kişide (%21,9) multipl miyelom, 42 kişide (%20) akut miyeloid lösemi (AML), 17 kişide (%8) kronik lenfositik lösemi (KLL), 10 kişide (%4,7) miyelodisplastik sendrom (MDS), 6 kişide akut lenfoblastik lösemi (ALL), 6 kişide (%2,8) kronik miyeloid lösemi (KML) veya miyeloproliferatif neoplazm (MPN) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda eşzamanlı antiviral profilaksi almayan, antratsiklin ve rituksimablı kemoterapi rejimleri alan lenfoma tanılı hastalardan (n=69) hastaların 8'inde (%11,5), hepatit B reaktivasyonu izlenmiştir. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların 2'sinde Hodgkin hastalığı, 6 kişide ise Hodgkin dışı lenfoma tanısı vardı. Bir kaç çalışmada rituksimab ve sitotoksik kemoterapinin kombinasyon rejiminin, HBV enfeksiyonunun çözüldüğü hastalarda (yani HBsAg-negatif ancak hepatit B çekirdek antikoru (HBcAb) -pozitif) hepatit B reaktivasyonu riskini artırdığı bildirilmiştir (95, 96). Bir çalışmada çözülmüş HBV'si olan rituksimablı kemoterapi rejimleri alan 43 hastada HBV reaktivasyon oranını %2.2 bildirirken, başka bir çalışmada %8,9 gibi daha yüksek bir oran bildirilmiştir (97, 98). Çözülmüş HBV enfeksiyonu Multipl miyelom tanılı ve olog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda önemli bir HBV reaktivasyonu ve hepatotoksisite riski ile ilişkilidir. Hematopoetik kök hücre ve kemik iliği transplantasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada toplam 408 HBsAg-negatif Anti-Hbc pozitif hastanın 11'inde (%2,7) HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda hematolojik hasta grubundan

HBV enfeksiyonu çözülmüş 46 (n=46) multipl miyelom(MM) tanılı hastadan otolog kök hücre nakli sonrası 8 hastada (n=46) (total hematolojik hasta sayının %3,8) HBV reaktivasyonu insidansının %17,4 olduğunu gözlemledik. HBV reaktivasyonu olan 8 hastanın 7'inde HBV DNA'da ≥ 10 kat artış oldu ve 8'den 4'ünde HBsAg pozitifleşmesi izlendi. Hastalar kemoterapi olarak bortezomib ve antrastiklin içeren rejimler, preparatif rejim olarak tek başına melfalan almıştır. Büyük bir retrospektif çalışmada otolog kök hücre nakli uygulanan MM hastalarının yaklaşık %8'inin HBV enfeksiyonunu çözdüğünü ve bu hastalarda nakil sonrası HBV reaktivasyonu insidansının 107 hastadan 7'sinde %6,5 olduğunu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda aynı zamanda hematolojik malignitenin farklı alt tiplerine sahip hastalarda da HBV reaktivasyonunu gözlemledik. Akut miyeloid lösemi (AML), lösemik hücrelerde saptanan morfoloji ve kromozom anormallikleri açısından heterojen bir hastalıktır (101). Buna rağmen, çoğu AML hastası antrasiklin ve sitarabin içeren standart indüksiyon kemoterapisi ve yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon almaktadır (101). Çalışmamızda değerlendirilen hematolojik hastaların (n=210) toplam 41'i (%19,6) AML nedeniyle tedavi edilmekteydi. Hastalarda azasitidin olarak metilasyonu azaltıcı ajanlar, sitarabin ve antrasiklinden oluşan standart indüksiyon kemoterapisi kullanılmıştır. Kemoterapi sırasında AML hastalarının 2'si (%4,9) hepatit B reaktivasyonu yaşadı. Akut miyeloid lösemili (AML) hastalarda HBV reaktivasyonunun insidansı araştıran bir çalışmada hepatit B reaktivasyonu kronik hepatit B taşıyıcısı olan AML hastalarında 100 kişi-yılı başına %9.5 ve %8.3 idi ve başlangıçta pozitif anti-HBsAg ve anti-HBcAg olan 142 hastanın 4'ünde (%2,8) hepatit B reaktivasyonu saptanmıştır (102). Çalışmamızda değerlendirilen akut lenfositik lösemi nedeni ile tedavi edilen diğer hasta grubu hematolojik hastaların toplam %2,9'nu (n=6) oluşturmaktaydı. Bu hastaların 3'ünde (%50), toplam değerlendirilen hematolojik hasta sayının % 1,4'ünde hepatit B reaktivasyonu gelişti. Hepatit B aktivasyonu gelişen hastalardan 1'i (n=1) allojenik kök hücre alıcısıydı. Carlos ve arkadaşları allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların en az %10'unda HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte allojenik kök hücre nakli sırasında çözülmüş hepatit B enfeksiyonunun serolojik kanıtı, sonuçları olumsuz etkilemediyi raporlanmıştır (103). Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası hepatit B reaktivasyonu sadece,

HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarında değil, aynı zamanda çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda da iyi bilinen bir komplikasyondur (104). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz HBV reaktivasyonu gelişen 34 hastanın (n=34) 11'i (%32,4) otolog ve allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalardı. Bunlar hemotolojik hasta sayınının (n=210) %5,2'ni oluşturmaktadır.

İmmünoşüpresyon tedavisi alan diğer bir hasta grubu solid organ tümörlü kişilerdir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların 433'ü (% 48,4) solid organ tümörü nedeniyle kemoterapi ile tedavi edilmekteydi. Yapılan değerlendirmede kişilerin tedavileri ve takipleri süresince 7 hastada (%1,6) hepatit B reaktivasyonu gelişmiştir. Solid organ maligniteleri olan hastaların %20,9'unda (n=90) kolon, %20,9'unda (n=90) meme, %13,4'ünde (n=58) akciğer, %9,7'sinde (n=42) mide, %6'sında (n=26) pankreas, %5,3'ünde (n=23) mesane, %3,9'unda (n=17) over, %3,9'unda (n=17) prostat kanseri vardı. Yapılan değerlendirmede kişilerin tedavileri ve takipleri süresince kolon malignitesiyle takip ettiğimiz hastaların (n=90) 4'ünde (%4,4), memede malignite nedeniyle takip ettiğimiz hastalardan (n=90) %1,1'inde (n=1), over maligniteleri nedeniyle takip edilen hastalardan (n=17) %5,9'ında (n=1), nazofarenks karsinomu ile takip edilen (n=17) hastaların %5,6'ında (n=1) hepatit B reaktivasyonu gelişti. Literatürde solid organ tümörleriyle takip edilen HBV enfeksiyonu olan hastalarda da HBV reaktivasyonu meydana gelebileğine dair veriler vardır, ancak risk daha düşük görünmektedir. Hagiwara ve arkadaşlarının yaptığı çözülmüş HBV enfeksiyonu (anti-HBc ± anti-HBs antikorları) belirtileri olan 27 HBsAg-negatif hastayı içeren yakın tarihli bir prospektif çalışmada 2 (%7,4) HBV reaktivasyonu (sisplatin bazlı kemoterapi sırasında) vakası bildirmiştir (105). Çalışmamızdaki solid organ tümörleri ile takip edilen HBV reaktivasyonu gelişen hastalar, platin, antratsiklinler, taksan grubu, 5-florourasil, aynı zamanda steroidler içeren farklı kemoterapi rejimleri almaktaydı. Yoşimi ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada meme kanseri için siklofosamid/doksorubisin /5-florourasil kemoterapisini takiben HBV-reaktivasyonu, bir occult HBV enfeksiyonu hastasında (HBsAg-negatif) bildirilmiştir (106). Çalışmamızda platin bazlı kemoterapi alan nazofarenks karsinomu nedeniyle takip edilen hastaların (n=17) %5,6'ında (n=1) HBV reaktivasyonu gözlemledik. HBV enfeksiyonu nazofarenks karsinomu için kanserojen bir risk faktörü sayılır, bu nedenle potansiyel olarak onkoloji hastalarının bu alt grubunda HBV'ye maruz kalma ve kronik

enfeksiyon prevalansının daha yüksek olmasına neden olabilmektedir (107). Liu ve arkadaşlarının yaptığı nazofarenks karsinoması olan 1301 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında, kronik hepatit B prevalansı % 10,9 olarak rapor edilmiştir (108).

Çalışmamızda değerlendirilen immünoşüpresif tedavi alan diğer bir hasta grubu toplam hastaların %3,2'si (n=29) nefrolojik tanısı olan hastalarıdır. Bunlardan 13'ü (%44,8) nefrotik sendrom tanılı hasta grubu, siklofosamid ve yüksek doz kortikosteroid içeren immünoşüpresif ajanlarla tedavi almaktaydı. Tedavi sırasında hastaların 2'sinde toplam nefroloji hasta sayının %6,8'inde hepatit B reaktivasyonu gözlemledik. Nefrotik sendrom tanısı olan 1 (n=1) hastada HBV reaktivasyonu yüksek doz steroid ve siklofosamidle tedavi sırasında geliştiği gözlemlendi. Steroid kullanımını gerektiren eşzamanlı hastalıkları olmayan hastalarda KHB reaktivasyonu çalışmaları nadirdir. Bildiğimiz kadarıyla, bu türden sadece bir kaç vaka raporu yayınlanmıştır. Wenjun ve arkadaşları tarafından nefrotsendrom tanılı, oral prednizon ile tedavi edilen occult HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (109). HBV reaktivasyonu gelişen diğer bir hasta KBY (kronik böbrek yetmezliği) tanısı olan rutin HD (hemodiyaliz) uygulanan ve düşük doz steroid tedavisi almakta olan bir hastaydı. Kortikosteroidler doğrudan T hücre fonksiyonunu etkiler, ancak aynı zamanda HBV glukokortikoid yanıt veren element (bir transkripsiyonel düzenleyici element) ile etkileşime girerek HBV DNA replikasyonunu desteklediği bilinmektedir (109, 110).

Çalışmamızda değerlendirilen immünoşüpresif tedaviye maruz kalan diğer bir hasta grubu dermatolojik tanısı olan kişilerdir. Çalışmaya katılan kişilerin %7,5'i (n=67) dermatolojik bir hastalık nedeniyle immünoşüpresif tedavi almakta olup, tedavi süresinde tümör nekroz faktör (TNF) -alfa inhibitörlerini alan, psoriasis tanısı olan 1 (% 1,5) hastada HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki, TNF- α , HBV replikasyonunu inhibe eder ve HBV'ye özgü T hücre yanıtını uyarır. Sonuç olarak, TNF-a'nın inhibe edilmesi HBV replikasyonunu artırabilir ve virüsün konakçı antiviral savunma mekanizmalarından kaçmasına izin verebilir. Psoriasis veya psoriatik artritli hastalar için, kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda anti-TNF- α ajanlarının kullanımı sadece birkaç çalışmada incelenmiştir. Bir çalışmada daha önce HBV'ye maruz kalan ve TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen toplam 79 psoriatik hastada herhangi bir HBVr gözlemlenmemiştir (111). Cho ve arkadaşları

2012’de sedef hastalığından etkilenen ve anti-TNF- α ile tedavi edilen 7 (n=7) KHB taşıyıcı hasta (HBsAg +, HBeAg-) üzerinde bir çalışma yürüttü, sadece 1/7 hastada hepatit B reaktivasyonu raporlandı (111). Çeşitli endikasyonlar için anti-TNF ajanlarına maruz kalan 257 vakadan oluşan geniş bir çalışmada HBsAg pozitif hastalarda %39 oranında HBV reaktivasyonu bildirmiştir (112).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %13,3’ü (n=119) immünoşüpresif tedaviye maruz kalan romatolojik hastalığı olan kişilerdi. Tedavi boyunca hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonunun gelişmediği tespit edildi. Bir çok çalışmalarda romatoid artrit için immünoşüpresyon alan hastalarda çeşitli sıklıklarda HBV reaktivasyonu raporlanmıştır. Watanabe ve diğerleri tarafından biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD’lar) alan HBV’si çözülmüş romatoid artrit (RA) tanılı 133 hastada yapılan bir çalışmada hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu için insidans %4,6 idi (113). Sistemik lupus eritematozus, vaskülit, polimiyozit / dermatomyozit, idiyopatik trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalar immünoşüpresif tedavi aldıklarında HBV reaktivasyonu açısından risk altındadırlar. Çalışmamızda idiyopatik trombositopenik purpura tanılı sistemik steroid tedvisi alan hastalardan (n=8) 1’inde (%11,1) HBV reaktivasyonu gözlemledik. Otoimmün hastalıklar nedeniyle tedavi alan 35 hastanın dahil edildiği bir kohortta hastaların 6’sında (%17) immünoşüpresyon tedavi sonrasında HBV reaktivasyonu geliştiği raporlanmıştır (114). Literatürde Allegra ve arkadaşları tarafından otoimmün idiyopatik trombositopeni tanılı occult HBV’si olan bir hastada günde 1 mg/ kg (80 mg) prednizon tedavisine (toplam 7 gün) bağlı HBV reaktivasyonu bildirilmiştir (115).

Tedavi süresinde immünoşüpresif ilaçların kullanıldığı diğer bir hastalık grubu crohn ve ülseratif kolitin yer aldığı inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Çalışmamızda değerlendirilen kişilerin %1,9’u (n=17) inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle immünoşüpresif tedavi almaktaydı. Bu hastaların takipleri sırasında HBV reaktivasyonu gelişmediği gözlemlendi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi yüksek doz kortikosteroid ve/veya anti-TNF-alfa ajanları gibi her ikisi de HBV reaktivasyonu ile ilişkili olan ilaçları içermekteydi. İnflamatuvar bağırsak hastalarında bildirilen HBV reaktivasyon sayısının sınırlı olması nedeniyle HBV serolojik belirteçleri pozitif hastaların, diğer hastalıklar ve maligniteler nedeniyle tedavi altında olan hastalara göre

immünoşüpresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu açısından daha az riske sahip oldukları literatürde netlik kazanmayan bir konudur. Morisco ve arkadaşlarının yaptığı inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 5096 hastayı içeren retrospektif çok merkezli bir çalışmada İmmünoşüpresif tedavi gören 6 HBsAg + hastasından sadece 1'inde (%16) HBV reaktivasyonu gözlenmiştir. Tüm HBV reaktivasyonu vakalarında kombine bir immünoşüpresif tedavi uygulanmıştır (116).

Çalışmalarda konak faktörlerinin, altta yatan hastalığın, daha yoğun immünoşüpresif ajanlarla tedavi ve bazal HBV durumunun HBV reaktivasyonunda risk oluşturduğu gösterilmiştir (117). Erkek cinsiyet, genç yaş, immünoşüpresif tedavi öncesi ALT seviyesinin yüksek olması ve altta yatan hastalık HBV reaktivasyonu gelişmesindeki konak faktörleri olarak bilinmektedir (3). Literatürde en sık lenfomalı ve kök hücre nakli yapılan hematolojik kanserli hastalarda HBV reaktivasyonu prevalansı bildirilmiştir (118).

Çalışmamızda hastaların %54,3'ü erkek (n=485), %45,7'si (n=409) kadın, yaş ortalaması 61,83±12,73 idi. Hastaların %48,4'ünde (n=433) solid organ tümörleri, %23,5'inde (n=210) hematolojik malignite vardı. Sitotoksik kemoterapi veya diğer immünoşüpresif tedavi süresince değerlendirilen hastaların %3,8'inde (n=34) HBV reaktivasyonu teşhisi konuldu. İmmun baskılayıcı tedaviler alan hematolojik tanıli hastaların (n=210) %11,4'ünde (n=24), solid organ tümörlerinin (n=433) %1,6'sında (n=7), nefrolojik tanısı olan hastaların (n=29) %6,9'unda (n=2), dermatolojik tanısı olan hastaların (n=67) %1,5'inde (n=1) tedavi süresinde HBV reaktivasyonu gözlemledik. Toplam hasta sayısının %2,6'sını (n=22) oluşturan hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların %50'sinde (n=11) HBV reaktivasyonu gelişmiştir. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların %52,9'u (n=18) erkek, %47,1'i (n=16) kadındı. Aynı zamanda HBV reaktivasyonu hematolojik tanısı olan hastaların (n=210) %4,2'sinde (n=9), lenfoma tanısı olan hastalarda izlenmiştir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalardan (n=34) %2,9'u (n=1) genç yaşdaydı (<25). Sonuç olarak HBV reaktivasyonu açısından risk faktörleri olan erkek, genç yaş, lenfoma tanısı olan ve hematopetik kök hücre nakli olmuş hastalarda HBV reaktivasyonu gözlemledik.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların tamamında immünoşüpresif tedavi öncesinde HbsAg negatif, Anti-HBc ve Anti-HBs pozitif. Viral risk faktörleri

olarak yüksek HBV DNA yükü, HBsAg pozitifliği, HBeAg pozitifliği ve düşük anti-HBs titresinin HBV reaktivasyonunda önemli rolü vardır (3). Çözülmüş hepatit B reaktivasyonu ve edinilmiş ters serokonversiyon son literatürlerde araştırılmıştır (119, 120). Hisiao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 482 lenfoma hastasından 33'ünde (%6,8) 2000 ila 2010 yılları arasında HBV ters serokonversiyonu bildirilmiştir (120). Çalışmamızda hematolojik malignite alt tiplerine sahip, solid organ tümörü, nefrolojik ve dermatolojik tanıli hastalarda HBV ters serokonversiyonunun gözlemledik. Ototog ve allojenik transplantasyon, düşük anti-HBs titreleri (100 mIU/mL'den az) ve pozitif anti-HBc, HBV ters serokonversiyonunun bağımsız risk faktörleriydi. Antiviral profilaksi olmaksızın maligniteler için kemoterapi alan HBV çözülmüş hastalarda, anti-HBs pozitifliği, reaktivasyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (120). İmmünoşüpresif tedavinin başlangıcında anti-HBs saptanmayan hastalar veya immünoşüpresif tedavi sırasında anti-HBs kaybı yaşayan hastalarda HBV reaktivasyon riski yüksek olduğu bildirilmiştir (121). Literatürde çözülmüş HBV enfeksiyonu (negatif HBsAg, pozitif anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif) olan hastalarda rituksimab bazlı kemoterapi alırken %16'ya kadar yüksek reaktivasyon oranları bildirilmiştir (122). Bununla bele hepatit B yüzey antijenine (anti-HBs) karşı pozitif bir antikorun reaktivasyona karşı koruma sağlayıp sağlamadığı belirsizliğini korumaktadır (123). Çalışmamızda HBV reaktivasyonu gelişmiş hastaların anti-HBs medyan değerlerine bakıldığında HBV reaktivasyonu gelişmeyen hastaların anti-HBs değerleri (medyan:118) reaktivasyon olanlara göre medyan:35,90) daha yüksek olduğunu gözlemledik. Anti HBc değerlerinde reaktive durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Aynı zamanda Anti-HBs değerleri risk gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğine bakdığımızda yüksek risk grubunda Anti-HBs değerleri, düşük ve orta risk grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olduğunu gözlemledik ($p<0,01$).

HBV reaktivasyonunun bilinen diğer risk faktörleri immünoşüpresyonun süresi ve yoğunluğu, rituksimab, yüksek doz steroid, antrasikin türevlerinin kullanımı ve kök hücre nakli nedeniyle immünoşüpresif ajan kullanımındır (3). Literatürde risk sınıflaması için farklı görüşler ve tartışmalı durumlar mevcuttur. Kanser hastalarında HBV reaktivasyonunun gelişmesi ile ilişkili birçok kemoterapötik ajan

bildirilmiştir. Steroidler ve antrasiklinler Hodgkin dışı lenfomalı hastalar için siklofosfamid /adriamisin/ vinkristin/ prednizolon (CHOP) rejiminin bir parçası olarak yaygın olarak kullanılır. Lenfomalı hastaların daha sık HBV reaktivasyonu geliştirdiği bildirilmiştir (124,125). Sitotoksik kemoterapi alan meme kanseri hastaları hakkındaki yakın tarihli bir rapor, viral reaktivasyon oranının %41 kadar yüksek olduğunu göstermiştir (126). HBV reaktivasyonunda tedavi tipi ve tümör tipi birbiriyle ilişkili faktörler olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (127). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %11,5 (n=103) HBV reaktivasyonu riski yüksek %74,8'inde (n=669) orta, %13,6'sında (n=122) düşük derecededir. Aynı zamanda HBV reaktivasyonu gözlemlediğimiz hastaların %50,0'i (n=17) yüksek, %47,1'i (n=16) orta, %2,9'i (n=1) düşük risk grubundadır. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların kullandığı immünoşüpresif ajanların risk gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut ($X^2:38,7$ p:0,01<,05). Reaktivasyon gelişen yüksek risk grubu hastalarından en çoğu %36,8 (n=7) rituksimab bazlı kemoterapiler, orta risk grubu hastaları ise en çok %40'ı (n=6) platin grubu ajanlar almıştır.

Eşzamanlı olarak veya immünoşüpresif tedaviden önce başlatılan antiviral tedavi, HBV reaktivasyonu riskini azaltabilir. Pek çok çalışma bu yönde profilaktik tedavinin etkinliğini değerlendirmiştir (128,129). Çoğu immünoşüpresif rejim için mevcut kılavuzlar, antiviral profilaksinin, kemoterapi veya immünoşüpresyonun kesilmesinden en az 6 ay sonrasına kadar ve B hücreleri tüketen ajanlar alanlar için en az 12 ay boyunca verilmesini önermektedir (114). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği, immünoşüpresif tedavi alan hastalarda profilaktik olarak antiviral ajanları tedavi süresi 12 aydan kısa olanlarda Lamivudin veya Telbivudin, uzun süreli immünoşüpresif tedavi alacak hastalarda Tenofovir veya Entekavir tedavisi önermektedir. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği kılavuzu Lamivudin direnç insidansının yüksek olması ve düşük viremi durumlarında bile HBV reaktivasyonu görülebileceği için entekavir ve tenofvirle profilaksi önerilmektedir. Bir çok çalışmada antiviral tedavinin, HBV reaktivasyonu açısından orta ila çok yüksek risk taşıyan hastalara eş zamanlı olarak veya immünoşüpresif tedaviye başlamadan önce uygulanmasını önerilmektedir (129). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %16,7'ine (n=150) antiviral ajanlarla profilaksi verilmiştir. HBV profilaksisi alan hastalar kullandığı ilaç türüne göre %74 (n=111) orta, %24 (n=36)

yüksek, %3 (n=2) düşük riskliydi. Yüksek risk grubunda anti-CD20 ajanları alan hastalar dışında hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar da yer almıştır. Orta risk grubundaki hastalara antrastiklin, plantin grubu, bortezomib, taksan grubu, siklofosfamid bazlı kemoterapi rejimleri, anti-TNF, yüksek doz kortikosteridlerle immünsüpresif tedavi uygunlanmıştır. Çalışmamızda bu grupta yer alan hastaların % 80,7'ine (n=121) Entekavir, %18'ine (n=27) Tenofovir ve %1,3'üne (n=2) Lamivudinle HBV profilaksisi verilmiştir. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada R-CHOP alan 340 HBsAg-pozitif hastanın retrospektif bir analizde entekavir alanların lamivudin alanlara kıyasla HBV reaktivasyonuna sahip olma olasılığının anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuştur (%6,3'e karşı 39) (130). Çalışmamızda hastaların %1,3'si (n=2) Lamivudin kullanmaktadır. Her 2 hastada ve diğer potent ajanlar verdiğimiz hastalarda da herhangi reaktivasyon gelişmemiştir. Çalışmalarda entekavir kullanımıyla genellikle daha düşük HBV reaktivasyonu oranları gözlemlenmiştir. Solid organ tümörler için kemoterapi alan 213 hasta HBsAg pozitif hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, lamivudin grubundaki 143 hastanın %7'sine kıyasla entekavir kullanan 70 hastanın %0'ında HBV reaktivasyonu gözlenmiştir ($P = 0.02$) (131). İmmünsüpresyonda HBV profilaksisi için tenofovirin kullanımına ilişkin verilerin azlığına rağmen, antiviral etkisinin gücü ve düşük ilaç direnç profili nedeniyle teorik olarak faydalı olduğu bilinmektedir (131). İmmünosüpresyondan önce tenofovir profilaksisi alan 25 hastadan oluşan heterojen bir kohortta HBV reaktivasyonu %0 olarak raporlandı (95).

Literatürde immünosüpresif tedavi alan hastaların tedavi sürecinde HBV reaktivasyonu açısından risk altında olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir. Geleneksel sitotoksik kemoterapi, rituksimab bazlı immünoterapi ve kök hücre transplantasyonu, bir hastaların immün sistemi baskılanmasına ve HBV reaktivasyonuna neden olabilir. HBV'si çözülmüş hastaların ters serokonversiyon ve reaktivasyon yaşayabildiğini gözlemledik. Hematolojik malignitenin farklı alt tiplerine sahip olan hastalarda, solid organ tümörleri, dermatolojik ve nefrolojik tanısı olan hastalarda HBV reaktivasyonunu gözlemledik. Antiviral ajan profilaksisi, HBV reaktivasyonunu önlemede en kritik yöntemdir ve profilaksi verdiğimiz hiç bir hastada HBV reaktivasyonu gözlemlemedik. Sonuç olarak immünsüpresif ajanlarla tedavi, hematopoetik malignitelere kök hücre nakli daha önce HBsAg-negatif, Anti-HBc ve

Anti-HBs pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu oluşturabilir. Bu hastalar için HBV yükü önemli ölçüde artmadan antiviral ilaçlarla yakın takip ve erken müdahale bu komplikasyona bağlı mortalitenin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Optimal antiviral stratejiyi yeniden gözden geçirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır. Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı. HBV reaktivasyonun tanınmasından önce hastaların önemli bir kısmında HBV belirteçlerinin ölçümü düzenli yapılmıştır. Bu gerçek HBV reaktivasyon oranlarının olduğundan az tahmin edilmesine yol açmış olabilir.

HBV reaktivasyonu ile ilgili hem ülkemizde hem de dünya da yeterince çalışma yapılmamıştır. Literatürdeki bu yetersizlik ve çalışmaların sınırlı vakalar üzerinde yapılması, kemoterapi ve immünsüpresif tedavi alan çözülmüş HBV enfeksiyonu olan bireylerde HBV reaktivasyonu ile ilgili ortak bir konsensus oluşmamasına neden olmuştur. Hekimlerin hepatit B reaktivasyon farkındalığı ile ilgili Türkiye’de ve yurtdışı kaynaklı yapılan birçok çalışmalarda yeterli farkındalığın olmadığı bildirmiştir (132,133). Çalışmamızın sonuçları HBV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerde immünsüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonu olasılığını yansıtmaktadır. HBV reaktivasyonunun potansiyel olarak önlenebilir olduğunun bilinmesi önemlidir. Bu nedenle, HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastaların belirlenmesi ve immünosupresyonun başlatılmasından önce profilaktik antiviral tedavi uygulanması önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

HBV reaktivasyonu riskinin büyüklüğü, hastanın HBV serolojik durumu ve immünoşüpresyonun gücü ve süresi ile ilişkilidir. Antiviral profilaksinin etkinliği göz önüne alındığında, reaktivasyonu önlemenin anahtarı risk altındaki hastaları belirlemektir. Bu gerekçelerle immün baskılayıcı tedaviler alan resolved viral hepatit B olgularının Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin romatoloji, hematoloji, onkoloji, dermatoloji, nefroloji, gastroenteroloji ve nöroloji kliniklerinde bazı sosyodemografik özellikleri ile HBV reaktivasyon oranları ve antiviral tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada ortaya çıkan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

- Hastaların %54,5'ü (n=486) erkek, %45,6'sı (n=408) kadın, yaş ortalaması 61,83±12,73'dür
- Çalışmaya dahil edilen hastaların %11,5'nin (n= 103) HBV reaktivasyon riski yüksek derecede, %74,8'in (n=669) orta, %13,6 (n=122) düşük derecededir. Altta yatan hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta %48,4 (n= 433) solid organ kanseri, %23,5 (n=210) hematolojik hastalık, %13,3 (n=119) romatolojik hastalık, %7,5 (n=67) dermatolojik hastalık , %3,2 (n=29) nefrolojik hastalık yer almaktadır.
- Hastaların %16,7'i (n=150) antiviral ilaç kullanan kişilerden oluşmaktadır (%80,7'i (n=121) Entekavir, %18'i (n=27) Tenofovir, %1,3'ü(n=2) Lamivudin
- 34 (%3,8) hastaya immünoşüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu teşhisi konuldu. Tanı grupları ile HBV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı HBV reaktivasyonu gelişen hastaların %11,4'ü (n=24) hematolojik malignite, %1,6'sı (n=7) solid organ kanserleri, %6,9'u (n=2) immünoşüpresif tedavi alan nefroloji, %1,5'i (n=1) dermatolojik tanısı olan hastalarıdır ($X^2:43,89$ p:0,01<0,05).
- Hematolojik malignitelerde kök hücre nakli olma durumu ile HBV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu kanıtladık. Toplam hasta sayısının %2,6'ı (n=23) oluşturan kök hücre nakli olanların %50'sinde (n=11) HBV reaktivasyonu gelişmiştir ($X^2:131,5$

p:0,01<0,05).

- HBV reaktivasyonu gelişen hastaların kullandığı immünosüpresif ajanların risk gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($X^2:38,7$ p:0,01<0,05). Reaktivasyon gelişen yüksek risk grubu hastalarından en çoğu %36,8 (n=7) Rituksimab bazlı kemoterapiler, orta risk grubu hastaları ise en çok %40 (n=6) oranında platin grubu ajanlar almıştır.
- HBV profilaksisi durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($X^2:177$ p:0,01<0,05).Yüksek risk grubu hastalarında en çok Rituksimab %86,1 (n=31) tedavisi görenlere profilaksi verilmiştir.
- Yapılan bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda yüksek risk grubunda Anti -HBs değerleri, düşük ve orta risk grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktür (p<0,016). HBV reaktivasyonu durumuna göre HBV reaktivasyonu olmayanların Anti-HBs değerleri, HBV reaktivasyonu olanların medyan değerlerine bakıldığında daha yüksektir (p<0,05).
- Tüm hastaların ALT, AST ve ALP değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (F:7,43 p:0,01<0,05). Yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre ALT, AST ve ALP değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir (p<0,016). GGT değerleri risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (F:3,61 p:0,02<0,05) Orta risk grubu kişilerin GGT değerleri düşük risk grubu kişilerine göre anlamlı biçimde daha yüksektir (p<0,016).
- Zaman içerisinde genel olarak tüm hastalarda ölçülmüş olan ALT, AST, GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonunda ölçülen ALT, AST, GGT değerleri başlangıçta ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak daha yüksektir (p<0,016).
- Zaman içerisinde ölçülmüş olan Total bilirubin ve Direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (F:5,48,p:0,01<0,05). Tedaviden 3 ay sonra ölçülen total ve direkt bilirubin değerleri başlangıçta

ölçülen total bilirubin değerleri, istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p<0,016$).

- HBV reaktivasyonu gelişen hastaların ALT, AST, GGT direkt ve total bilirubin değerlerinin başlangıç ile tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sonundan ölçülmüş olan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2:38,75$ $p:0,01<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonunda tedavi öncesi ve tedavi sonunda ölçülmüş olan ALT, AST, GGT direkt ve total bilirubin değerleri tedaviden 3 ay sonraki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha küçüktür ($p<0,016$).

HBV reaktivasyonu en yaygın olarak hematolojik maligniteler için kemoterapi alan (özellikle Rituksimab) hastalarda ve hematopoietik kök hücre nakillerini takiben ortaya çıktığını gözlemledik. Bu biriyelerde HBV profilaksisi gerektiğini, bu gruplar dışında, diğer sitotoksik tedavi veya immünoşüpresif tedavi alan gruplarda yakın karaciğer enzim, HBV serolojisi ve HBV DNA takibi altında izlem düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmanın sonuçları HBV reaktivasyonunun nedenlerine ve sonuçlarına yönelik bilgi seviyesi ve farkındalığı arttırarak, gerekli önlemlerin alınması ve tedavi protokollerinin şekillenmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29.
2. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012;57(1):167-85.
3. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World journal of hepatology*. 2016;8(8):385.
4. Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, Janssen HL, Lau DT, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-20.
5. Etzion O, Ghany MG. Screening for hepatitis B virus to prevent viral reactivation—who and when? *Clinical Liver Disease*. 2015;5(2):47.
6. Wu JM, Huang YH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Fatal reactivation of hepatitis B virus in a patient who was hepatitis B surface antigen negative and core antibody positive before receiving chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(5):496-8.
7. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, Borg BB, Lopatin U, Feld JJ, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(10):1130-7.
8. Wu T, Wu N, Ma Y-X, Wu J, Gao Y, Pan X-B. Role of hepatitis B antibody in predicting reactivation of resolved hepatitis B virus infection in leukemia patients. *Antiviral Research*. 2020;177:104765.
9. An J, Shim JH, Kim SO, Choi J, Kim SW, Lee D, et al. Comprehensive outcomes of on-and off-antiviral prophylaxis in hepatitis B patients undergoing cancer chemotherapy: A competing risks analysis. *Journal of medical virology*. 2016;88(9):1576-86.

10. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, Capponi M, Belfiori B, Flenghi L, et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection*. 2010;38(1):58-61.
11. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184550.
12. Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, Shrestha SM, Gamutan MTA, Khan M, et al. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 4):811-20.
13. Rahman MA, Hakim F, Ahmed M, Ahsan CR, Nessa J, Yasmin M. Prevalence of genotypes and subtypes of hepatitis B viruses in Bangladeshi population. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1-8.
14. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology*. 2003;124(4):925-32.
15. Sayan M, Sanlıdağ T, Akçalı S, Arıkan A. [Hepatitis B virus genotype E infection in Turkey: the detection of the first case]. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(4):683-8.
16. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):249-55.
17. Mazzur S, Burgert S, Blumberg BS. Geographical distribution of Australia antigen determinants d, y and w. *Nature*. 1974;247(5435):38-40.
18. Couroucé-Pauty AM, Lemaire JM, Roux JF. New hepatitis B surface antigen subtypes inside the ad category. *Vox Sang*. 1978;35(5):304-8.
19. Baumert T, Barth H, Blum H. Genetic variants of hepatitis B virus and their clinical relevance. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2005;51(1):95-

- 108.
20. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982;29(2):403-15.
 21. Sede M, Lopez-Ledesma M, Frider B, Pozzati M, Campos RH, Flichman D, et al. Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21(9):650-61.
 22. Chotiyaputta W, Lok AS. Hepatitis B virus variants. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(8):453.
 23. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15(Suppl 3):3-14.
 24. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29.
 25. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(3):257-64.
 26. Chen M, Sällberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari FV, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *Journal of virology*. 2005;79(5):3016-27.
 27. Berting A, Hahnen J, Kröger M, Gerlich W. Computer-aided studies on the spatial structure of the small hepatitis B surface protein. *Intervirology*. 1995;38(1-2):8-15.
 28. Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *Journal of hepatology*. 2011;55(5):996-1003.
 29. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA—The holy grail to hepatitis B cure. *Journal of hepatology*. 2016;64(1):S41-S8.

30. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1, Supplement):S84-S101.
31. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology Int*. 2016;10(1):1-98.
32. Negro F, Lok AS. Pathogenesis, epidemiology, natural history, and clinical manifestations of hepatitis D virus infection. 2015.
33. Collaborators M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
34. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. 2009:45.
35. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *European journal of epidemiology*. 2006;21(4):299-305.
36. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Research*. 2015;121:47-58.
37. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
38. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Annals of epidemiology*. 2009;19(4):231-4.
39. Wolfson LJ, Gasse F, Lee-Martin S-P, Lydon P, Magan A, Tibouti A, et al. Estimating the costs of achieving the WHO-UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. *Bulletin of the World Health organization*. 2008;86:27-39.
40. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35-S50.

41. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, McQuillan G, et al. The Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the United States in the Era of Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(2):192-201.
42. Hwang SH, Kim J-H, Kang J-H, Hur JK, Lee KI, Oh JH, et al. Follow-up of children with chronic hepatitis B virus infection. *Korean Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2004;11(1):73-80.
43. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *The Korean journal of hepatology*. 2011;17(2):87.
44. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports*. 2018;67(1):1.
45. Lobaina Y, Michel M-L. Chronic hepatitis B: Immunological profile and current therapeutic vaccines in clinical trials. *Vaccine*. 2017;35(18):2308-14.
46. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 1997;26(5):671-81.
47. Kim TH, Kim NJ. Infection in the Solid Organ Transplant Recipient. *Korean Journal of Infectious Diseases*. 2002;34(5):318-30.
48. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2020;43(9):559-87.
49. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, Lee CY, Lin HH, Hwang LH, et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1992;15(5):770-6.
50. Lok AS. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis*. 1992;10(1):46-52.
51. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. 2009.

52. Hong M, Sandalova E, Low D, Gehring AJ, Fieni S, Amadei B, et al. Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. *Nature communications*. 2015;6(1):1-12.
53. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 1984;13(4):385-91.
54. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-43.
55. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterología y Hepatología*. 2012;35(7):512-28.
56. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
57. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010;139(2):474-82.
58. Morillas RM, Sisamón DL. Reactivation of hepatitis B associated with immunosuppressants and chemotherapy. Natural history, risk factors and recommendations for prevention. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019;152(3):107-14.
59. Morillas RM, López Sisamón D. Reactivation of hepatitis B associated with immunosuppressants and chemotherapy. Natural history, risk factors and recommendations for prevention. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019;152(3):107-14.
60. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management

- strategies, and future directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-309.
61. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(S5):S156-S65.
 62. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *World journal of hepatology*. 2015;7(7):954.
 63. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9.
 64. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
 65. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi*. 2012;4(2).
 66. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med*. 1998;15(1):73-7.
 67. Control CfD, Prevention, Program NI, Prevention). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for ...*; 2005.
 68. Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene. *Expert review of molecular diagnostics*. 2005;5(1):75-91.
 69. Tsang T-K, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Digestive diseases and sciences*. 1986;31(6):620-4.
 70. Deny P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathologie Biologie*. 2010;58(4):245-53.

71. Kao J-H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2008;2(4):553-62.
72. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006-15.
73. Song JE. Diagnosis of hepatitis B. *Annals of translational medicine*. 2016;4(18).
74. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44930.
75. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*. 2010;17(1):1-15.
76. Dolman GE, Koffas A, Mason WS, Kennedy PTF. Why, who and when to start treatment for chronic hepatitis B infection. *Current Opinion in Virology*. 2018;30:39-47.
77. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-98.
78. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1828-53.
79. Liaw Y-F, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1521-31.
80. Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-HB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(12):1315-41.
81. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45(4):1056-75.

82. Martin P, Lau DTY, Nguyen MH, Janssen HLA, Dieterich DT, Peters MG, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(12):2071-87.e16.
83. Lai C-L, Gane E, Liaw Y-F, Hsu C-W, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2576-88.
84. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-95.
85. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.
86. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim Y-S, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2018;68(4):672-81.
87. Lee H, Lok A. Hepatitis B and pregnancy. *UpToDate* Waltham, MA: UpToDate. 2013.
88. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *Journal of hepatology*. 2008;48(3):391-8.
89. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):645-65.
90. Kotake T, Satake H, Okita Y, Hatachi Y, Hamada M, Omiya M, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection. *Asia-Pacific Journal of Clinical*

- Oncology. 2019;15(1):63-8.
91. Tsai Y-F, Yang C-I, Du J-S, Lin M-H, Tang S-H, Wang H-C, et al. Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: a retrospective study. *PeerJ*. 2019;7:e7481.
 92. Dalia S, Suleiman Y, Croy DW, Sokol L. Association of lymphomagenesis and the reactivation of hepatitis B virus in non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Control*. 2015;22(3):360-5.
 93. Ataca Atilla P, Yalçın M, Atilla E, İdilman R, Beksaç M. Hepatitis B Reactivation Rate and Fate Among Multiple Myeloma Patients Receiving Regimens Containing Lenalidomide and/or Bortezomib. *Turk J Haematol*. 2019;36(4):266-73.
 94. Lai G-M, Yan S-L, Chang C-S, Tsai C-Y. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(8):1318.
 95. Koskinas J, Deutsch M, Adamidi S, Skondra M, Tampaki M, Alexopoulou A, et al. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *European journal of internal medicine*. 2014;25(8):768-71.
 96. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):605-11.
 97. Ji D, Cao J, Hong X, Li J, Wang J, Chen F, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *European journal of haematology*. 2010;85(3):243-50.
 98. Matsue K, Kimura SI, Takanashi Y, Iwama KI, Fujiwara H, Yamakura M, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in

- patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(20):4769-76.
99. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):21455-67.
 100. Biritxinaga L, Jauch SF, Popat UR, Shafi MA, Shah N, Bashir Q, et al. Impact of Hepatitis B Core Antibody (HBcAb) Seropositivity on the Outcome of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(2):S46-S7.
 101. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
 102. Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, et al. High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126037.
 103. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua Silva L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, et al. Resolved Hepatitis B Virus Infection Is Not Associated with Worse Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(5):686-94.
 104. Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(9):925-9.
 105. Hagiwara S, Sakurai T, Nishina S, Tanaka K, Ikeda M, Ueshima K, et al. Characteristic pattern of reactivation of hepatitis B virus during chemotherapy for solid cancers. *Digestive diseases*. 2012;30(6):541-6.
 106. Ide Y, Ito Y, Takahashi S, Tokudome N, Kobayashi K, Sugihara T, et al. Hepatitis B virus reactivation in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2013;20(4):367-70.
 107. Ye Y-F, Xiang Y-Q, Fang F, Gao R, Zhang L-F, Xie S-H, et al. Hepatitis B virus infection and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern China.

- Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2015;24(11):1766-73.
108. Liu X, Li X, Jiang N, Lei Y, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic value of chronic hepatitis B virus infection in patients with nasopharyngeal carcinoma: analysis of 1301 patients from an endemic area in China. *Cancer*. 2014;120(1):68-76.
 109. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology*. 1988;167(2):630-3.
 110. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology*. 1988;167(2):630-3.
 111. Chiu H-Y, Chiu Y-M, Chang Liao N-F, Chi C-C, Tsai T-F, Hsieh C-Y, et al. Predictors of hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis treated with biological agent: A nine-year multicenter cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019.
 112. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(6):359-71.
 113. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsushashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(4):574-82.
 114. Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(2):219.
 115. Allegra A, Penna G, Alonci A, Granata A, D'Angelo A, Musolino C. Exacerbation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following reactivation of an occult hepatitis B. *Medical Oncology*. 2010;3(27):912-4.

116. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Stroffolini T, Sansone S, Vitale R, et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2013;20(3):200-8.
117. Hwang JP, Lok AS-F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(4):209.
118. Shouval D, Shibolet O, editors. *Immunosuppression and HBV reactivation. Seminars in liver disease*; 2013: Thieme Medical Publishers.
119. Orlando R, Tosone G, Tiseo D, Piazza M, Portella G, Ciancia R, et al. Severe reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with hairy cell leukemia: Should lamivudine prophylaxis be recommended to HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients? *Infection*. 2006;34(5):282-4.
120. Hsiao LT, Chiou TJ, Gau JP, Yang CF, Yu YB, Liu CY, et al. Risk of Reverse Seroconversion of Hepatitis B Virus Surface Antigen in Rituximab-Treated Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Large Cohort Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1321.
121. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(suppl_4):S306-S13.
122. Mozessohn L, Chan K, Feld J, Hicks L. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(10):842-9.
123. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379-88.
124. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100(1):182-8.

125. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology*. 2000;62(3):299-307.
126. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan P, Wong WL, Ho W, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(1):55-9.
127. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan P, Wong W, Ho W, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2004;90(7):1306-11.
128. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):519-28.
129. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology*. 2006;43(2):233-40.
130. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209-19.
131. Chen W-C, Cheng J-S, Chiang P-H, Tsay F-W, Chan H-H, Chang H-W, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in solid tumor patients undergoing systemic cytotoxic chemotherapy. *PloS one*. 2015;10(6):e0131545.
132. Tran T, Rakoski M, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(2):240-6.

133. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *Journal of oncology practice*. 2012;8(4):e32-e9.

