



T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA
HEPATİT-B PROFİLAKSİ SONUÇLARI**

DR. HATİCE ZEYNEP ATLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MEHMET İBİŞ

ANKARA

EYLÜL 2017



T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA
HEPATİT-B PROFİLAKSİ SONUÇLARI**

DR. HATİCE ZEYNEP ATLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MEHMET İBİŞ

ANKARA

EYLÜL 2017



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	HATİCE ZEYNEP ATLI
Baba Adı	CEMİL
Doğum Yeri/Tarihi	TAVŞANLI 07/04/1986
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2012 2012-09-0020
Mezun Olduğu Fakülte	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde takipli immün supresif tedavi almakta olan hastalarda planlanan HBV profilaksisi sonuçları

JÜRİ KARARI: Yukarıda başlığı yazılı tez komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Gastroenteroloji ED Öğretim Üyesi
Doç. Dr. İbrahim Kocaoğlu
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı
Dip.Tes.No: 104831

BAŞKAN
Prof. Dr. Mehmet
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
İç Hastalıkları Gastroenteroloji Uzmanı
Dip.No:92-9955 Dip.Tes.No:71571

S.B.Ü ANKARA
Prof. Dr. Murat Kekilli
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı
Dip.Tes.No: 101516

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Mehmet İbiş'e;

Asistanlık süreci boyunca bize bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selim Turgay Arınsoy olmak üzere tüm diğer hocalarıma;

Beraber çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen eşim Dr. Osman Yağız Atlı'ya;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme...

Teşekkürler

KISALTMALAR

DNA: Deoksiribo nükleik asit

KHB: Kronik Hepatit B

HbsAg: Hepatit-B Surface Antijen

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HBV: Hepatit-B Virüs

HbeAg: Hepatit-B Envelope Antijen

s-IFN: standart interferon

peg-IFN: pegile interferon

IFN: İnterferon

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-Hbs: Hepatit-B surface

antibody

Anti-Hbc: Hepatit-B core antibody

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp

Fakültesi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

AST: Aspartat aminotransferaz

HIV: Human immunodeficiency virüs

RNA: Ribonükleik asit

Anti-Hbe: Hepatit-B envelope

antibody

CccDNA: c ovalently closed circular

DNA

GİS: Gastro intestinal sistem

GGT: Gama-glutamil transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

HDV: Hepatit-D Virüs

HCV: Hepatit-C Virüs

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.HBV virüsünün yapısı. Virüs ve komponentleri[9]	6
Şekil 2. HBV replikasyonu[14]	8
Şekil 3. HBV'nin patogenezi ve bağışık yanıtı[19]	11
Şekil 4. Akut HBV enfeksiyonunda tanısal göstergeler[31]	20
Şekil 5.Hepatit B virüsünün doğal seyri	21
Şekil 6. Kullanılan antiviral ilaçların direnç oranları	35
Şekil 7. Tanılara göre dağılım	42
Şekil 8. Hastaların aldıkları tedavi dağılımı	45
Şekil 9. Hastaların tedaviye başlangıç zamanlarının dağılımı.....	49

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.Knodell Skörlama Sistemi [21]	12
Tablo 2. Scheuer Skörlama Sistemi [22].....	14
Tablo 3. Metavir Skörlama Sistemi [23]	15
Tablo 4. Modifiye Knodell (Ishak) Skörlama Sistemi [24]	16
Tablo 5. Serolojik markerların HBV DNA ile birlikte yorumu [40].....	24
Tablo 6. Tedavi yanıt tanımlamaları [48]	27
Tablo 7. KHB de kullanılan ilaçların doz ve süresi	29
Tablo 8.Böbrek yetmezliğı durumunda doz ayarlanması	31
Tablo 9. Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç.....	36

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TARİHÇE	3
2.2.EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3.BULAŞ YOLLARI.....	4
2.4.HEPATİT B ENFEKSİYONU İÇİN RİSK GRUBU.....	5
2.5.VİRÜSÜN YAPISI.....	6
2.6.REPLİKASYON.....	7
2.7.SUBTİP VE GENOTİPLER.....	8
2.8.MUTANT VİRÜSLER.....	9
2.9.PATOGENEZ.....	10
2.10.PATOLOJİ.....	12
2.11.KLİNİK.....	17
2.12.TANI.....	17
2.13.DOĞAL SEYİR.....	21
2.14.İMMÜN TOLERANS FAZİ;	21
2.15.İMMÜN KLİRENS FAZİ	22
2.16.İNAKTİF DÖNEM.....	22
2.17.REAKTİVASYON DÖNEMİ	23
2.18.TEDAVİ	25

2.18.1.İNTERFERON A	29
2.18.2.ORAL ANTİVİRALLER	30
2.18.3.LAMİVUDİN.....	30
2.18.4.ADEFOVİR DİPİVOXİL	32
2.18.5.ENTECAVİR	32
2.18.6.TENOFOVİR	33
2.18.7.TELBİVUDİN	34
2.19.DİRENÇ GELİŞİMİ.....	34
2.20.İMMÜNSUPRESİF HASTLARDA PROFİLAKSİ.....	36
3.HASTALAR VE YÖNTEM	40
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA.....	50
6.KAYNAKLAR.....	57
7.ÖZET	61
8.SUMMARY	62
9.ÖZGEÇMİŞ.....	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü Deoksiribonükleik asit (DNA) içeren zarflı hayvan virüs ailesi olan Hepadnaviridea ailesinden olan, bütün dünyada 400 milyon kişiyi enfekte eden bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup dünya genelinde hepatit B surface antijen (HbsAg) seropozitifliği %0,1-20 arasındayken ülkemizde bu oran %1,7-21 arasında değişmektedir.

Klinik olarak akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya(HCC) neden olabilmektedir. Doğal seyri akut bir hastalık olarak başlayıp zamanla kronik bir duruma dönüşebilmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonu birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir ve her yıl yaklaşık bir milyon kişi siroz ve HCC gibi hepatit B virüs (HBV) ilişkili kronik hastalıklar nedeni ile ölmektedir. KHB'lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir.

Kronik hepatit B tedavisinde amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve HCC'ye engel olmaktır. Bu amaçlara ulaşabilmek için, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, HbsAg ve hepatit B envelope antijen (HbeAg) kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmenin sağlanması gerekmektedir. HbsAg'nin kaybolması ve hepatit B surface antibody'nin (anti-Hbs) oluşması virüsün tam eradikasyonu olarak kabul edilir. Bu sonuca ulaşmak aylar ve yıllar alabilir.

Kronik hepatit B tedavisinde tedavi seçenekleri; standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg- IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir. Tedavisi süresi, interferonlar (IFN) için 48 hafta iken, oral antiviral ajanlar ile viral süpresyonu sağlamak için uzun süre kullanımı gerekmektedir.

Tedavinin Kısa dönem hedefleri; HBeAg serokonversiyonu, HBV-DNA seviyesinin düşürülmesi ve alanin aminotrasferaz (ALT) düzeyinin normal değerlere gelmesidir. Antiviral tedavi ile HBV-DNA seviyesinin serumda serolojik yöntemlerle devamlı negatif olması hedeflenir. Çünkü serumda HBV-DNA saptanması tedaviye cevapsızlığın yanı sıra viral direnç riskinin artması demektir. Uzun dönemde hedefler ise; siroz ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir.

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalığın kontrolü konağın immünolojik yanıtının kalitesine bağlıdır. Akut hepatit B virüs serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti-Hbs antikoru gelişmiş bir hastada HBV-DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablo reaktivasyon olarak tanımlanır. Immüsupresif tedavi alan hastalar reaktivasyon için riskli gruptadırlar.

Bu tez çalışmasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde farklı immüsupresif tedaviler planlanan, tedavi öncesi dönemde veya tedavi sırasında HBs Ag (+), anti-Hbs (+), hepatit b core antibody (anti-HBc) (+) olan, bu bulgular ile GÜTF Gastroenteroloji bölümüne danışılarak profilaksi başlanan hastalar incelenmiştir. Hastaların aldıkları immüsupresif tedavi, tedavi aldıkları dönemde HBV profilaksisi devamı, immüsupresif tedavi sonlandırılması ardından HBV profilaksisinin ne kadar süre ile devam edildiği, profilaksinin uygun süre devam

edilip edilmediği, profilaksinin kesilmesi sonrasında takiplerinde gelişen komplikasyonlar değeriendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Hipokratın “epidemik sarılık” olarak tanımladığı hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908’de Mc Donald düşünmüş, 1912’de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve ‘enfeksiyöz hepatit’ olarak adlandırmıştır[1]. Parenteral yolla bulaşan hastalık 1930’lu yıllarda gözlemlerle kesin olarak kanıtlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 1943 yılında ‘enfeksiyöz hepatit’ olarak isimlendirilmiş, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl kan, plazma, serum naklinden sonra gelişen sarılıkları ‘homolog serum sarılığı’ adı altında toplamıştır [2]. MacCallum ve Bauer enfeksiyöz hepatit için "hepatit A" ve serum hepatiti için "hepatit B" terimini 1947 yılında kullanmıştır.

İlk kez 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları bir hastanın kanında yeni bir antijen varlığını gözlemlemiş ve HBV antijenini (avusturalya antijeni =Au Ag) tanımlamışlardır. Önceleri konağa ait bir antijen olduğu düşünölen Au antijeninin akut hepatit ile ilişkisi bulunmuş ve "Hepatitis Associated Antijen" (HAA) olarak isimlendirilmiştir. Bu buluşları ile 1976 yılında Nobel ödölü kazanmışlardır [3]. Daha sonraki çalışmalar hepatit B ile ilişkiyi ortaya koymuş ve HbsAg olarak bugünkü ismini almıştır. Dane ve arkadaşları 1970’de HBV’nin elektron mikroskopisinde incelenmesinde üç değışik parçacık bulmuşlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip olanına Dane partikölü adı verilmiştir. Sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır [4]. Magnus ve Espmark virüsün "e" antijenini 1972 ‘de tanımladılar. 1979’da HBV-DNA’nın komple

nükleotid dizisi çıkarıldı. HBV-DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çoğaltılması da Nobel  d l  kazandıran bir gelişme oldu.

2.2.EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada yaklaşık 400 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmekte olup. Bu kişilerin %5'i kronik hastadır. Kronik hastaların yaklaşık dörtte birinde siroza ve HCC'ye ilerleme görülmektedir. Bu hastalardan da yaklaşık yılda 1 milyon kişi hepatit B virüsüne ba lı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

Ülkemizde hepatit sıklığının belirlenmesi amacıyla 2009 yılında başlatılan, 18 ya ın üzerindeki kişilerin de erlendirildi i ulusal hepatit sıklığı çalışmasında, hepatit B taşıyıcılığı (HBsAg +) %4 saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği %3.2, anti-Hbs pozitifliği % 32.3, erkek popülasyonda HBsAg pozitifliği % 4.8, anti-Hbs pozitifliği % 31.7 bulunmuştur [5].

2.3.BULA  YOLLARI

HBV; perinatal, perkütan yol, cinsel temas, açık yara, kesikler aracılığıyla ve yakın kişisel temas ile bula ır. Vücut dışında da uzun süre ya ayabilen HBV enfeksiyonunun kronikle me ihtimalini artıran risk faktörleri arasında cinsiyet ve hepatit B ile kar ıla ma ya ı rol oynamaktadır. HBV ile akut kar ıla ma sonrası kronikle me riski; perinatal geçişte %90 iken, 5 ya ın altındaki çocuklarda %25-30 ve erişkinlerde %5'ten d  uktur. Ayrıca, immun sistemi baskılanmış kişilerde akut enfeksiyon sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme ihtimali daha yüksektir [2].

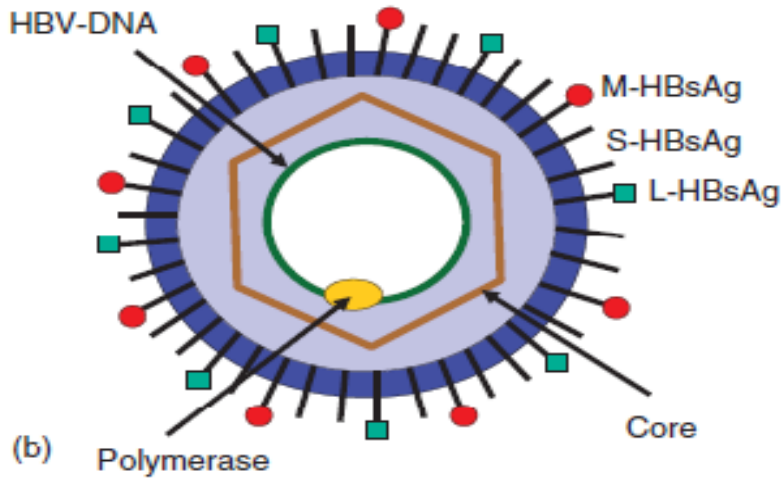
2.4.HEPATİT B ENFEKSİYONU İÇİN RİSK GRUBU

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

- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması için önemlidir.) [6]

2.5.VİRÜSÜN YAPISI

HBV, Hepadnaviridae virüs ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV' dir. Virüs, hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan bir DNA virusüdür. Genom 3200 nükleotidden oluşan 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (cor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılardan oluşur [7, 8].



Şekil 1.HBV virüsünün yapısı. Virüs ve komponentleri[9]

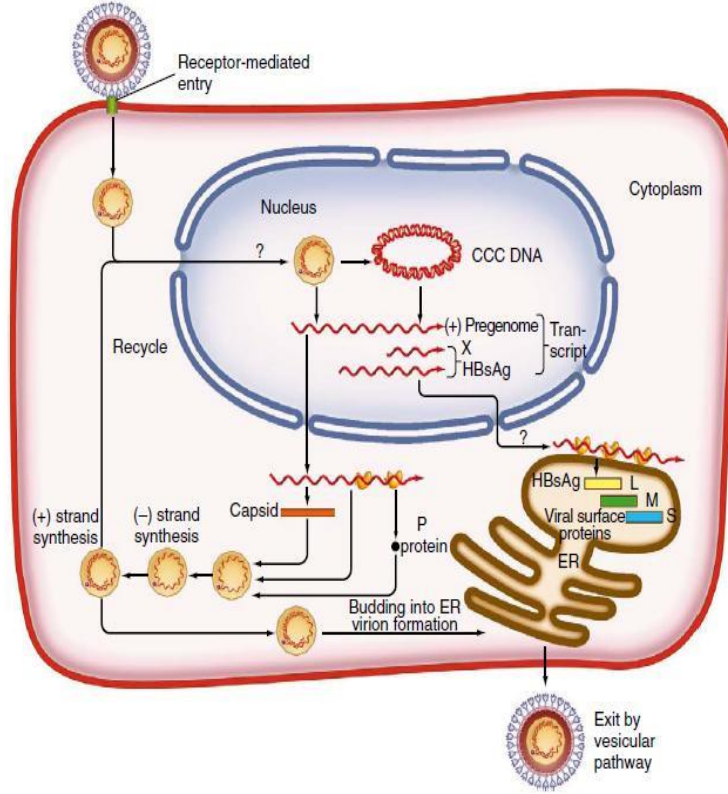
HBV genomunun dört geni mevcuttur. S geni; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur ve virus yüzey (HBsAg) kodlayan gendir. C geni; kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içindeki hepatitis B core antigen (HBcAg)'ini kodlar ve sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin

karboksi terminalinden HBeAg'i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır ve kandaki varlığı yüksek düzeyde viral replikasyona işaret eder. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir. P (polimeraz) geni; viral genomun büyük bir kısmını kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve ribonükleik asit (RNA) bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. X geni; X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogenezde önemli olabilir [10, 11].

2.6.REPLİKASYON

HBV Hepatosit içine girer, sitoplazmada zarf ve kapsidi kaybolur, çekirdek içine giren genomik yapı burada replikasyonu başlatır. DNA virüsü olmasına rağmen HBV replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve revers transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinlerine bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve revers transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur [12, 13].

Şekil 2. HBV replikasyonu[14]



2.7.SUBTİP VE GENOTİPLER

Moleküler düzeyde HBV genomlarına bakıldığında A'dan J'ye 10 genotip saptanmıştır. Ülkemizde en fazla bulunan genotip D'dir. Tüm dünyada ise KHB'lerin büyük kısmı Asya ülkelerinde görülmekte ve en sık görülen genotipler B ve C'dir.

Genotip A, interferon tedavisine genotip D'ye göre daha iyi yanıt verir. Daha fazla karaciğer hasarı, hepatit B envelope antibody (anti-Hbe) serokonversiyonunun gecikmesi ve HCC sıklığı da genotip C'de genotip B'den daha fazla görülür [15]

HBV genotiplerinin yaygın görüldüğü coğrafi dağılım:

Genotip A= Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika, Hindistan

Genotip B= Güneydoğu Asya, Çin, Japonya

Genotip C= Güneydoğu Asya, Çin, Japonya

Genotip D= Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan, Orta doğu

Genotip E= Batı ve Güney Afrika

Genotip F= Amerikan Yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya

Genotip G= Fransa, Kuzey Amerika, Avrupa

Genotip H= Orta Amerika, Kaliforniya

HBV’de 34 subgenotip vardır. Subgenotipler arasındada prognoz, klinik tablo ve interferon tedavisine yanıt açısından farklılık görülebilir [16]

2.8.MUTANT VİRÜSLER

Kronik HBV enfeksiyonunda viral replikasyon hızının ve revers transkriptaz hata oranının fazla olması, mutant kökenlerin zamanla birikmesine neden olur. Enfeksiyon yaşı büyüdükçe mutant virüsler artar [17].

Precore/core **g**eni mutasyonları: HBeAg negatif olarak adlandırılan bu varyantta HBeAg ekspresyonu ortadan kalkar ve ağır kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır.

S **g**eni mutasyonları: HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenlik izlenen bölgesi PreS bölgesidir. Lamivudin ile azalmış replikasyon hızı bu mutasyonla artmaktadır [17].

P **g**eni mutasyonları: Lamivudin ve adefovir direnci gelişmesine neden olur. Lamivudin direnci HBV polimeraz geninin C bölgesindeki YMDD’de görülen rtM204I/V/S ve rtL180M mutasyonuna bağlıdır. Adefovir dipivoxil

direnci ise enzimin D ve B bölgesindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Entekavir direnci lamivudin direnci ile birliktedir.

X geni mutasyonları: p53 geninin HBV üzerindeki baskılayıcı etkisini kaldırır ve HCC oluşumuna katkı sağlar [17].

2.9.PATOGENEZ

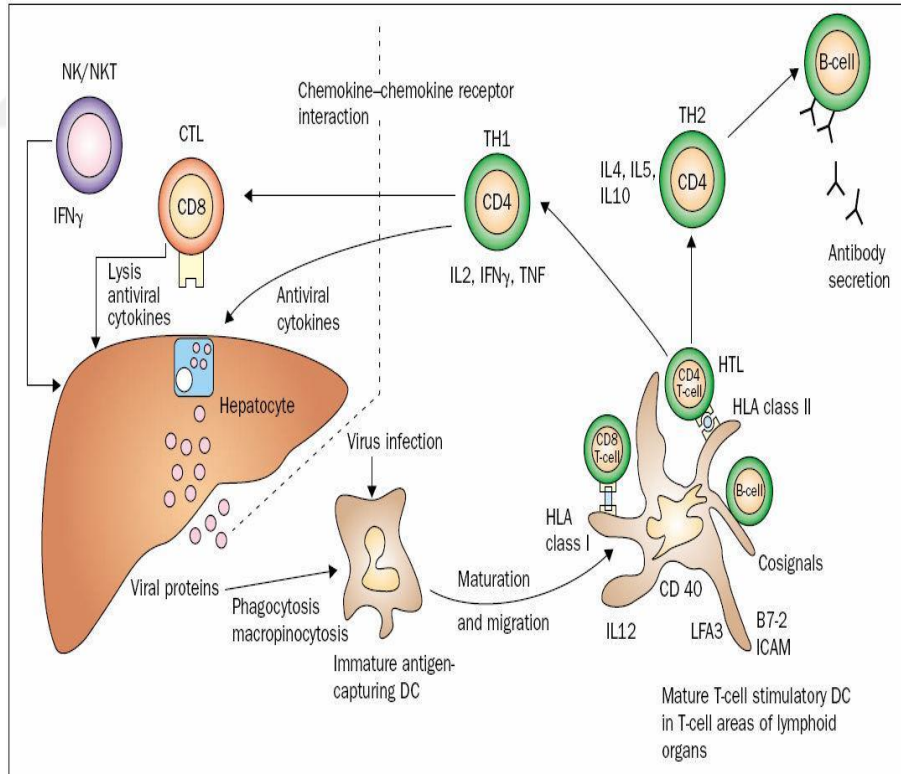
HBV sitopatik etkili bir virüs değildir. Karaciğer hasarı, enfekte hepatositler arasındaki etkileşim ve konakçı immun yanıtın bir sonucudur. Yüksek düzeyde viral replikasyonu olan fakat karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisi normal olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Prenatal geçişte, HBV enfeksiyonunu doğumda alan yeni doğanlarda olduğu gibi yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyona rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Tam tersi HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde düşük HBV-DNA düzeyine rağmen yaygın hepatosellüler nekroz mevcuttur. Yeni doğanlarda virüse karşı immün yanıt yokken, fulminan hepatitte güçlü bir immün yanıt vardır. Virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarı, özgül immün yanıtlara bağlıdır. Akut enfeksiyonda viral antijene karşı belirgin CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülürken, Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır [18].

HBV'nin Akut enfeksiyonunu geçirip iyileşenlerde virusun karaciğerden temizlendiği düşünülmekteydi. Viral antijen, antikor ve spesifik sitotoksik T hücrelerin kaybolmasına karşın, akut hepatit B enfeksiyonun klinik iyileşmesinden yıllar sonra dahi serum veya karaciğerde HBV genom izleri saptanmıştır. Akut hepatit B enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastalarda immünsupresif veya kanser tedavisi sonrası HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu da akut enfeksiyondan sonra HBV'nin vücuttan tamamen temizlenemediğini göstermektedir.

HBV'nin hepatositlerde sürekli bir şekilde kalışında etkili olan moleküldür cccDNA dir ve antiviral tedavi sonrasında görülebilen viral reaktivasyonlardan sorumludur. Yani çekirdekte bulunan (covalently closed circular) cccDNA, replikasyon için kaynak oluşturur. Antiviral tedaviler, cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir [18].

Ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleks birikimidir. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur.

Şekil 3. HBV'nin patogenezi ve bağışık yanıtı[19]



2.10.PATOLOJİ

Kronik viral hepatitlerin temel patolojik özellikleri:

- Portal inflamasyon: CD4+ T yardımcı hücrelerin çoğunluğu oluşturduğu, yer yer plazma hücreleri görülen, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonudur

-İnterface hepatit: lenfositik infiltrasyon görülen, Parankim ve portal alana ait sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarıdır. Sonuç olarak hepatositlerde apoptoz gelişir [20].

-Lobüler hepatit veya konfluent nekroz: genellikle santral vene yakın yerleşimli olmakla birlikte farklı alanlarda, yaygın hepatosit nekrozudur ve köprüleşme nekrozu gelişimi bu şekilde oluşur.

-Fibrozis: Portal stromanın, perivenüler ve perisellüler bağ dokusunun artışı ile oluşur.

Kronik hepatit B’de, en spesifik bulgu hepatositlerin sitoplazmasında ortaya çıkan buzlu cam görünümüdür ve HBsAg’nin, hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalmasıyla oluşmaktadır [21]. Hepatosit nükleuslarında HbcAg Immunfloresan ve elektron mikroskopik incelemelerde görülebilmektedir. Hepatit aktivitenin yüksek olduğu dönemlerde sitoplazmada kor antijen boyanması izlenmektedir.

Hepatit B tanısında, patolojik olarak aktivite ve fibrozis derecesini gösteren çeşitli skarlama sistemleri;

- 1) Knodell skarlama sistemi,
- 2) Scheuer skarlama sistemi,
- 3) Metavir skarlama sistemi,
- 4) Modifiye Knodell (Ishak) skarlama sistemleridir.

Tablo 1. Knodell Skorlama Sistemi [21]

Periportal +/- köprüleşme nekrozu (piecemeal nekrozis)	Skor
Yok	0
Hafif piecemeal nekrozis	1
Orta derecede piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den az olacak şekilde)	3
Belirgin piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den fazla olacak şekilde)	4
Orta derecede piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrozis	10
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekrozis	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve/veya lobül veya nodülün 1/3'den az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmında fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'den fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
Portal iltihap	
Yok	0
Hafif (İltihap hücreleri portal alanın 1/3'den az kısmında belirgin)	1
Orta (İltihap hücreleri portal alanın 1/3-2/3 kısmında belirgin)	3
Şiddetli (İltihap hücreleri portal alanın 2/3'den fazlasında belirgin)	4
FİBROZİS	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

Tablo 2. Scheuer Skorlama Sistemi [22]

Grade	Skor
A)Portal iltihap ve interface hepatitis	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
B) Lobüler aktivite	
Yok	0
İnflamatuvar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apopitoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
EVRE	
Fibrosis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrosis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

Tablo 3. Metavir Skorlama Sistemi [23]

		Grade (A*)
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=0	A=0
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=1	A=1
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=0,1	A=1
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=0,1	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=2	A=3
Piecemeal nekroz=3	Lobüler nekroz=0,1,2	A=3

Metavir'de Aktivite

Skoru:

A0=Aktivite yok

A1=Hafif aktivite

A2=Orta aktivite

A3 = Şiddetli

aktivite

Metavir'de Fibrozis

Skoru:

F0=Fibrozis yok

F1 = Septa olmaksızın portal fibrozis

F2 = Birkaç septa ile portal fibrozis

F3= Siroz olmaksızın çok sayıda septa ile

F4 = Siroz

Tablo 4. Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi [24]

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddeti, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4
Fibrosis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.11.KLİNİK

Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik taşıyıcıdır ve yapılan kan tetkiklerinde tesadüfen saptanır. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, bulantı, sağ üst kadrın ağrısı, anksiyete, uyku bozukluğu gibi özgül olmayan semptomlar da görülebilir. Hastaların yarısında sarılık öyküsü vardır. Akut enfeksiyonda; sarılık, idrar renginde koyulaşma, karaciğer yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir. Fizik muayenede çoğunlukla patolojik bulgu bulunmaz.

KHB nin son dönem karaciğer yetmezliğine ilerlemesi durumunda halsizlik, yorgunluk gibi özgül olmayan semptomlar ile iştahsızlık, bulantı, kusma ishal konstipasyon karın şişliği hazimsizlik, varis gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomları görülebilir. Splenomegali, spider anjioma, ciltte kaşıntı, kolay morarma diğer semptomlar arasındadır. Hastalarda d vitamin malabsorbsiyonu, kalsiyum eksikliği, erkeklerde hipogonadizm, impotans, jinekomasti, kadınlarda menstrüel değişiklikler, gonadal değişiklikler, infertilite gibi endokrin sisteme ait değişiklikler görülebilir. Tüm vücutta kaslarda atrofi, kas güçsüzlüğüne neden olabilir [25].

Dekompanse siroz aşamasında varis kanaması ,asit, sarılık ve hepatik ensefalopati görülebilir.Karaciğer büyüklüğü KHB’de normal olmakla birlikte , siroz aşamasında fibrozie bağlı olarak küçülmüştür.Artrit, dermatit, glomerulonefrit, polyarteritis nodosa, kryoglobulinemi, papuler akrodermatit, ve polymyalgia romatika gibi ekstra hepatik hastalıklar da KHB’de görülebilir [26].

2.12.TANI

HBV tanısında rutin kullanılan yöntemler serolojik markerlar olup, HBsAg, HBeAg, anti-HBs antikor, anti-HBe antikor, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG dir.

Hepatitin akut ve kronik dönemlerin ayrılmasında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, immünitinin araştırılmasında, kan ve organ vericilerin taranmasında bu testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Akut ve kronik hepatitte, HBV'ye ait nükleik asit, antijen ve antikörlerin değerlendirildiği özgül testlerin yanı sıra, karaciğer hasarını değerlendirmek amacıyla da çeşitli hematolojik ve biyokimyasal testlerden yararlanılmaktadır. Bu amaçla karaciğer parankim hasarını saptamada aminotransferazlar, özellikle ALT oldukça yararlıdır. HBsAg ve HBeAg gibi virüse ait antijenler ve bunlara karşı oluşan anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikörleri kullanılır. HBcAg hepatositler içinde bulunduğu ve dolaşıma katılamadığı için seruma serolojik olarak saptanamamaktadır [27].

KHB tanısı konan hastada görülmesi gereken tetkikler;

-Biyokimyasal belirleyiciler (kan incelemeleri)

AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albumin, globulin, kan sayımı ve protrombin zamanı/INR.

- Replikasyon göstergeleri

HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA (IU/ml)

-Ko-enfeksiyonlar (HDV, HCV ve HIV) ve komorbid durumlar (alkolizm, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) değerlendirilmeli. KHB olgularında anti-HAV IgG bakılmalı, negatif olanlar aşılmalı.

- Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyon ve fibrozu değerlendirmede önerilir[28].

HBsAg: HBs Ag virusun yüzeyinde bulunan kompleks yapıda bir antijendir ve virüs ile temastan 1-10 hafta, semptomlardan 2-6 hafta önce pozitifleşir. HBsAg pozitifliği Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder

AntiHBs: enfeksiyonunu düzelmesini gösteren belirteçtir. Serumda HBsAg'nin temizlenmesinden bir süre sonra AntiHBs saptanır. Bu aradaki

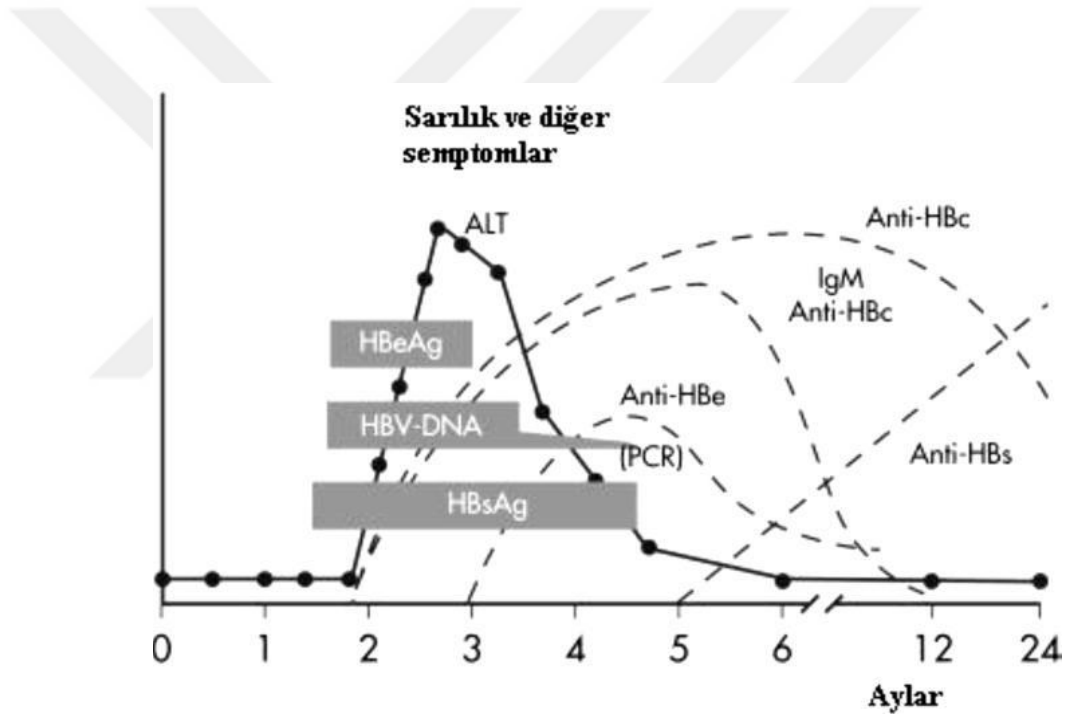
döneme pencere dönemi denir ve Anti HBc IG M bakılmaz ise tanı atlanabilir. Serumdaki Anti HBs titresi enfeksiyondan sonraki dönemde 6-12 ay yükselişini sürdürür ve yıllarca pozitif olarak kalır. Aşılama ve ıg transfüzyonu sonrası izole Anti HBs pozitifliği görülür.

HBcAg ve AntiHBc: HBcAg, intrasellüler olması nedeni ile serumda saptanamaz. AntiHbc-IgM akut enfeksiyonunda ilk ortaya çıkan antikordur. HBs Ag pozitifliğinin ardından 1-2 hafta sonra Anti HBc IG M pozitifliği saptanır ve 6-24 aya kadar pozitifliği devam edebilir. Kronik enfeksiyon zemininde ortaya çıkan reenfeksiyon durumlarında da tekrar pozitifleşebilir. Anti Hbc- IgG, HBV ile karşılaşmayı gösterir.

HBeAg ve AntiHBe: HBeAg, HBs Ag ile aynı dönemde serumda pozitifleşip, HBs Ag nin serumdan temizlenmesi döneminde negatifleşir. HBe Ag'nin pozitifliği yüksek viral replikasyonu gösterir ve kronik enfeksiyonda HBeAg negatifleşmesi, Anti-HBe pozitifleşmesi hastalığın remisyona girdiğinin işaretidir.

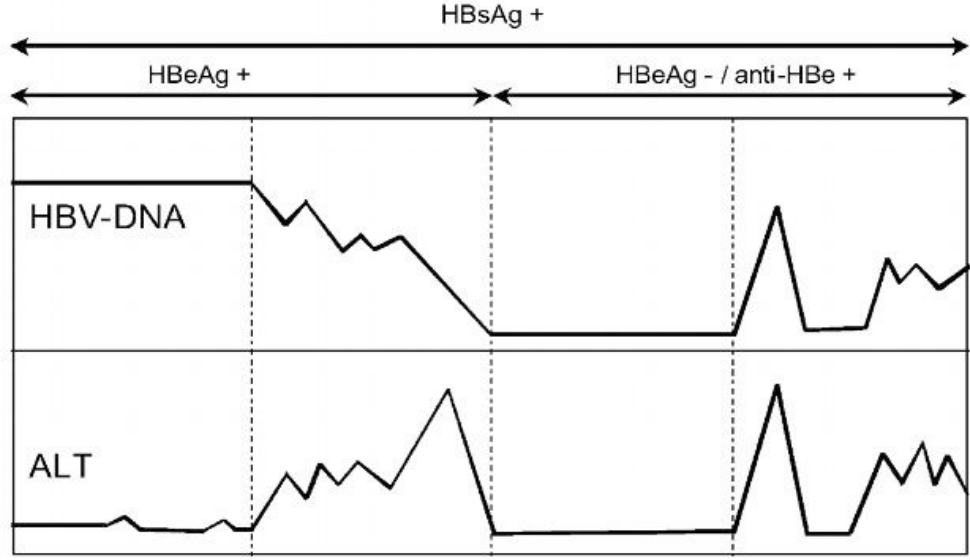
HBV DNA: inaktif taşıyıcılık ile kronik hepatit ayrımında önemlidir [29].

Laboratuvar olarak; akut enfeksiyon döneminde hızlı pik ile transaminaz yüksekliği görülebilir. Genel olarak ALT, AST den yüksektir. Kolestaz ile komplike olmuş vakalar dışında ALP de iki katından fazla yükseklik görülmez. Protrombin zamanı akut hepatitte normal görülmekle birlikte fulminan klinik gidişte uzama görülebilir. İnaktif taşıyıcılarda ve immun tolerans döneminde transaminazlar normal sınırlardadır. Sirotik döneme ilerleme gösteren hastalarda AST/ALT oranında artma görülebilir [30].



Şekil 4. Akut HBV enfeksiyonunda tanısal göstergeler[31]

2.13.DOĞAL SEYİR



Şekil 5. Hepatit B virüsünün doğal seyri

İmmüntoleran İmmünlirens İnaktif dönem Reaktivasyon

2.14.İMMÜN TOLERANS FAZİ;

Konağın virüs replikasyonuna immüntoleran olduğu dönemdir. Replikasyon devam eder fakat Karaciğerde inflamasyon minimaldir. Konakçı immun sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle immun yanıtın yetersiz olması ya da intrauterin dönemde anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. HBV replikasyonu fazla, HBV DNA düzeyleri yüksek, fakat immün yanıt yeterli olmadığı için karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Hepatosit hasarı olmaması nedeniyle Transaminaz değerleri normaldir[32]. Bu dönem vertikal geçişle (doğum esnasında) ya da erken çocukluktaki enfeksiyonda oluşmaktadır. Daha nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de görülebilir. Yıllarca sürebilir. İmmün yanıt olmadığı için HBe Ag

serokonversiyonu ihtimali de düşüktür [33]. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılırsa normal ya da minimal hepatit saptanır.

2.15.İMMÜN KLİRENS FAZİ

İmmün sistemin matür hale gelmesi ve virüs yapısındaki bazı değişiklikler ile birlikte immün aracılı hepatosit hasarı oluşmaya başlar. Hepatosit hasarı sonucu transaminazlarda artış ortaya çıkar. Virüs ile enfekte olan hepatositlerin hasara uğraması sonucu ise HBV DNA da düşüş meydana gelir[34]. Bu dönem adolesan, erken erişkin dönemine denk gelen 2-3. Dekatlarda görülür. HBe Ag pozitif, HBV DNA yüksek, transaminazlar yüksek olan bu dönemde karaciğerde aktif inflamasyon bulguları hakimdir [35].Bu dönem hastaları asemptomatik olabileceği gibi sarılık,halsizlik gibi dekompanseasyon bulguları gösteren aktif hepatit kliniğinde de olabilirler. Hatta fulminan hepatik yetmezlik tablosu bile görülebilir. Bu tablo sonucunda HBe Ag serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitede remisyon ve HBV DNA da azalma görülebilir. Bu ataklar her zaman HBe Ag serokonversiyonu ve HBV DNA da klirens ile sonuçlanmaz. Intermittant HBV DNA kaybı ile birlikte tekrarlayan ataklar görülebilir. Ve bu durum siroz ve HCC gelişimi için artmış risk oluşturur. HBeAg serokonversiyonu sonucu genellikle inaktif taşıyıcılığa (HBsAg+) görülmektedir. Az sayıda olgu ise kronik hepatit B'ye dönüşür [36].

2.16.İNAKTİF DÖNEM

İmmün klirens dönemi sonrası enfekte hücrelerin azlaması, virüs replikasyonunu azaltması ve immün cevabın yatışması sonucu görülen dönemdir. Transaminazlar normal seviyelerdedir. İnaktif taşıyıcılık döneminde nekroinflamatuvar aktivitenin hafiftir. immün klirens dönemin çok aktif ve uzun olduğu vakalarda inaktif dönemde hastalar siroz olarak karşımıza gelebilirler [37].

HBeAg serokonversiyonu sonrası görülen HBeAg (-), Anti HB e (+), transaminazlar normal seviyede, HBV-DNA negatif ya da düşük seviyede (<1000 kopya/ml), hepatit tablosunun stabil olduğu döneme inaktif taşıyıcılık denir. İmmun supresyon durumu ya da kemoterapi alma durumunda inaktif taşıyıcılarda reaktivasyon görülebilir.

2.17.REAKTİVASYON DÖNEMİ

İnaktif taşıyıcılarda bazen HBe Ag tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit görülebilir. Bu durum mutant HBV ye bağlıdır. Virus genomunda core promotor ve /veya pre- core bölge mutasyonları mevcut olup bu mutasyonlar HBe Ag üretiminin durmasına ve yüksek viral replikasyona neden olur [38]. HBeAg negatif iken saptanabilir düzeylerde HBV DNA, yüksek transaminaz düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon tablosudur. HBe Ag negatif hastalarda tanınanında karaciğerde değişik derecelerde fibrozis mevcuttur. HBeAg pozitif kronik hepatitlere göre daha ileri yaşadıkları ve ALT, HBV DNA düzeyleri daha düşük seviyelerdedir. Transaminaz ve HBV DNA düzeyleri dalgalanan bir seyir gösterme eğilimindedir. Hastalığın spontan iyileşmesi nadirdir. Antivirallere Tedavi yanıtı görülür fakat relaps oranı sık ve kalıcı yanıt oranı daha düşük olup siroza gidiş oranı daha yüksektir [39].

Tablo 5. Serolojik markerların HBV DNA ile birlikte yorumu [40]

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBc	Anti-HBs	HBV DNA
Erken enfeksiyon dönemi	+	-	-	-	-	-	+
Akut enfeksiyon	+	+	-	+	+/-	-	+
Erken nekahat döneminde akut enfeksiyon (pencere dönemi)	-	-	-	+	+/-	-	-
Akut hastalığın nekahat Dönemi	-	-	+	+	+	-	-
Geçirilmiş enfeksiyon	-	-	+/-	-	+	+	-
Kronik enfeksiyon (enfektivitesi yüksek)	+	+	-	-	+	-	+
Kronik enfeksiyon	+	-	+	-	+	-	+/-
Kronik enfeksiyon	-	-	+	-	+	-	+/-
Salt anti-HBc pozitifliği (düşük düzey enfeksiyon)	-	-	-	-	+	-	+
Salt anti-HBc pozitifliği (eskiden geçirilmiş enfeksiyon?, yalancı test pozitifliği?)	-	-	-	-	+	-	-
Aşılama ile kazanılmış Bağışıklık	-	-	-	-	-	+	-

Hepatit B Virusu Enfeksiyonunun Doğal Seyrindeki Olumlu Faktörler:

- HBV enfeksiyonunun ileri yaşta edinilmesi
- İmmün klirens döneminin olmaması ya da kısa sürmesi
- Virusun genotipi (genotip B diğerlerine göre daha iyi seyirli)
- HBV DNA'nın düşük düzeyde seyretmesi
- HBeAg serokonversiyonunun erken olması
- Karaciğer histolojisinin iyi olması

- Eşlik eden metabolik bir hastalığın (diyabet, obezite vb.) olmaması
- HIV, HCV, HDV gibi bir koinfeksiyonun olmaması
- Alkol ve tütün kullanımının olmaması

2.18.TEDAVİ

Tedavinin amacı;

Tedavinin ideal olan amacı HBsAg negatifleşmesi ve AntiHBs oluşumudur. Bu hedefe ulaşabilmek için de viral replikasyonun baskılanması, HBV-DNA'nın saptanabilir değerlerin altında tutulması gerekir. Fakat mevcut anti viral tedavi ile bu sonucu elde etmek zordur. Amaç kronik hastalık evresinde olup siroz gelişmemiş hastalarda hastalık progresyonunu ve siroz gelişimini önlemek, siroz gelişmiş hastalarda dekompanse gelişimini önlemek ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ve HCC gelişimini önlemektir. Dekompanse olmuş siroz tablosunda ise karaciğer fonksiyonlarına iyileştirici etki sağlamak ve transplantasyona gidişi yavaşlatmak amaçlanır. HBV ye bağlı Transplantasyon yapılan hastalarda ise rekürrendi önlemek amacı ile antiviral tedavi endikedir.

Akut HBV enfeksiyonunda tedavi;

Akut enfeksiyon için önerilen bir tedavi yoktur. Hastalara bu dönemde istirahat ve aşırı yorgunluktan kaçınmaları önerilmektedir. Akut hepatit tablosu sürdüğü dönemde hepatotoksik ajanlardan (alkol, ilaç, bitkisel ilaçlar) kaçınılması önerilir.

HBs Ag pozitif saptanan akut hepatit tablosunda hastanın akut enfeksiyon mu yoksa kronik HBV zemininde akut alevlenme mi geçirdiği saptanmalıdır. Akut alevlenme tablosu immunsupresyon durumunda görülebileceği gibi HBe Ag negatif hastalarda ve HCV-HBV koinfeksiyonu durumunda HCVnin antiviral ile tedavisi sırasında da olabilir [42].

Ciddi hepatit kliniği olan (ensefalopati tablosu, $INR \geq 1.5$ ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun, bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL olanlar), Pk ALT ve

AST değerlerine ulaşıldığı halde HBV DNA baskılanması görülmeyen vakalarda nükleoz(t)id analogu tedavisi başlanabilir [6]

Hastalar bu dönemde hepatik yetmezlik açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Sarılık, koagülopati, karaciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve hepatik ensefalopati tablosu ile seyreden Fulminan hepatit saptanması halinde hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli, karaciğer nakli yapılan bir merkeze sevk edilmeli ve acil karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir [43, 44].

İnaktif taşıyıcıların takibi;

İnaktif taşıyıcılık HBsAg pozitifliğinin > 6 ay, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olması, Serum HBV DNA <2.000 IU/ml, normal ALT/AST, HDV'nin negatif olması ve karaciğerde siroz bulgularının olmaması olarak tanımlanır.

Takipte hastalara ilk yıl 3 ayda bir ALT takibi yapılmalı, normal seyrediyor ise takipler 6 ayda bir çıkarılmalıdır. HBV DNA düzeyi de 6-12 ay ara ile görülmelidir. Yılda bir de AFP ve USG takibi yapılmalıdır [45].

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi;

-Sirozu olmayan KHB hastalarında;

- HBV DNA >2,000 IU/ml ya da 10,000 kopya/ml olan,
- ALT normalden yüksek hastalar
- ALT normal sınırlarda olup yaş >30 ya da ileri karaciğer hastalığı belirtileri (trombosit düşüklüğü, AST > ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi) olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır
- Biyopside Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalar için tedavi endikedir [46].
- Siroz olan hastalarda HBV-DNA'nın saptanabilir değerlerde olması tedavi için endikasyondur. Siroz tanısı için klinik, labaratuvar yada görüntüleme

yöntemleri ile tanı teyidi sağlanmış olmak yada biyopsi de siroz ve/veya evresi 5-6/6 olması gerekmektedir [47].

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

Tablo 6. Tedavi yanıt tanımlamaları [48]

-İdeal Sonlanım:

HBsAg kaybı/Anti-HBs serokonversiyonu

-Ulaşılabilir Sonlanım:

HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt

HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti-HBe serokonversiyonu

- Kabul Edilebilir Sonlanım:

Sürekli virolojik iyileşme (saptanamayan HBV DNA düzeyleri) [49]

Tedavinin amacı;

HBV tedavisinde ideal amaç HBsAg nin kaybıdır. Ancak mevcut anti viral ajanlar ile bu nadir elde edilebilen bir hedeftir. Daha ulaşılabilir bir sonuç olarak viral remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi amaçlanır. Bu da ALT nin normal sınırlarda olması, HBV DNA'nın 2000 IU/ml altına düşürülmesi, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg' nin anti-HBe' ye serokonversiyonu olarak tanımlanabilir.

KHB de 2 grup ilaç alternatifi mevcuttur;

1.İmmün modölatörler: İnterferon ve pegile interferon

Bu tedavi seçneğinde sitotoksik T-lenfositler aktive edilip immun cevap uyarılarak HBV ile enfekte hepatositler temizlenir.

2.Viral polimeraz inhibitörleri: Nükleozid ve nükleotid analogları

Bu tedavide virüsün replikasyonunda görev yapan HBV DNA polimeraz enzimi inhibe edilip virusun çoğalması baskılanır. Ve sonuç olarak HBV DNA sentezi baskılanır [50].

Hastaya ait özellikler tedavi seçimini etkilemektedir. Virüs genotipi A ve B olan, HBeAg (+), bazal HBV DNA seviyesi 7 log IU/ml, HAI yüksek, ALT > (x3 normal sınır) olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiği görölmüştür. Oral antiviral tedavide bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabını artırır [51].

Tedavi süresi; nükleozid analogları için,

- Sirotik hastada süresiz devam edilmeli
- Sirozu olmayan HBeAg (+) hastada Anti HBe serokonversiyonu sağlandıktan en az bir yıl sonra devam edilmeli
- Sirozu olmayan HBe Ag (-) hastada Anti HBs negatifliği görölene dek kesilmeli şeklindedir.
- PEG-IFN için tedavisüresi en fazla 1 yıl olmalıdır [51].

Kullanılan ilaçlar;

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180µg-haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg-haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	245 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

Tablo 7. KHB de kullanılan ilaçların doz ve süresi

*Oral antiviraller için tedavi HBs Ag pozitifliği sağlanınca tedavi kesilebilir.

2.18.1.İNTERFERON A

HBV tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır. 1991 yılında FDA onayı almışlardır. Antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri olan interferonlar Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin temizlenmesini sağlarlar. Sitokin üretimini de uyararak viral replikasyonu baskırlarlar.

Tedavi başlangıç ALT'nin yüksek olması ve HBV DNA düzeyinin düşük olması, HBV genotipi ve HBeAg pozitifliği tedavi yanıtında önemli parametrelerdir. İlaça direcc gelişmemesi ve tedavi süresinin belli olması tedavinin avantajlarındanr. Ancak yüksek yan etki profili (halsizlik, Grip benzeri semptomlar, nötropeni, trombositopeni, psikiyatrik bozukluklar, otoimmün hastalık alevlenme riski, sirotik zeminde hepatik alevlenmeler ve dekompanseasyon) ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajlarıdır. Interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyleelde edilen PEG -interferon yarı ömrünün daha uzundur.FDA onayını 2005'te alan PEG -interferon standart interferon tedavisi yerine tercih edilen tedavi rejimi olmuştur.

Tedavi süresi ve dozları:

Standart interferon alfa 9-10 mÜ/haftada 3 gün/4-6 ay

Pegile interferon alfa 2a 180 µg/hafta/48 hafta

pegile interferon alfa 2b 1,5 µg/hafta/48 haftadır [52].

2.18.2.ORAL ANTİVİRALLER

KHB tedavisinde kullanılan antiviraller; lamivudin, telbivudin ve entekavir nükleozid analogu, adefovir ve tenofovir nükleotid analogudur. Yan etki profilinin düşük olması, iyi tolere edilebilir ilaçlar olmaları avantajlarıdır. Tedaviye direnç gelişebilmesi ve tedavi süresinin uzun olması ise dezavantajlarıdır.

2.18.3.LAMİVUDİN

KHB de ilk kullanılan oral antiviraldir. FDAonayını 1998 de almışolan ilaç, L-nükleozid analogudur. Lamivudin, intrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktif metaboliti trifosfata dönüştürülür ve bu form DNA polimerazı aktive ederek viral replikasyonu durdurmaktadır. Virüs replikasyonu bloke edilir fakat virüsler hepatosit içinde varlığını sürdürür. HBeAg pozitif, HBeAg negatif KHB’de, kompanse veya dekompanse sirozda ve çocuklarda kullanılabilir. Erişkin için önerilen günlük doz 100 mg/gün dür. Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmektedir.

Tablo 8.Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlanması

Kreatinin klirensi (ml/dk)	İlk doz	Günlük idame
>50	Doz ayarlaması yapılmaz	Doz ayarlaması yapılmaz
50-30	100 mg	50 mg
30-15	100 mg	25 mg
15-5	35 mg	15 mg
<5	35 mg	10 mg

Lamivudin ile 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg (+) hastalarda, HBeAg serokonversiyonunun yaklaşık %16-18 civarında olduğu gösterilmiştir [53]. HBeAg (-) hastalarda ise bir yıllık tedavi sonrası viral DNA süpresyonu; %60-70 arasındadır. Tedavi kesimi sonrasında %90 oranında relaps görülmektedir. Tedavinin Kompanze ve dekompanze sirozlu hastalarda, hastalığın ilerleme ve nakile gidişi azalttığı görülmüştür. Bu hastalarda HCC gelişiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir [54].

Lamivudin tedavisinin dezavantajları arasında direnç gelişimi yer almaktadır. Tedavinin 1 yılı sonunda %15-20 direnç gelişim riski mevcuttur. Tedavinin 4-5 yıl devamı durumunda ise bu risk %70 lere varır [55].dirence yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. Lamivudin direncinin gelişimi, HIV ile enfekte veya organ transplantı olanlar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar arasında yaygın görülür. HBV-DNA'nın serumda artışı ya da tekrar ölçülebilir hale gelmesi (viral breakthrough), transaminaz düzeylerinde ani artış(biyokimyasal breakthrough), karaciğer fonksiyonlarında bozulma, karaciğer histopatolojisinde kötüleşme direnç gelişimini düşündürür. Lamivudine dirençli vakalar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır [56].

2.18.4.ADEFOVİR DİPİVOXİL

Bir nükleotid analogu olan adefovir hem reverz transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olarak antiviral etkinlik sağlar. Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. İdrar yolu ile atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir [57].

Nükleosid analogları ile tedavide ciddi steatoz ve hepatomegali görülebilir. Obesite, Kadın cinsiyet, uzun tedavi ile hepatosteatoz riski artırabilir. hepatotoksiste gelişen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır [58].

HbeAg (+) hastalarda tedavide 48 hafta sonunda HBV DNA, %6' hastada negatifleşirken, tedavi süresi 144 haftaya uzadığında bu oran %46'ya çıkar. HBe Ag negatif hastalarda ise 48 hafta tedavi ile %64'ünde, 144 hafta tedavi ile %79'unda HBV negatifliği görülmüştür. Bu çalışmaların da ortaya çıkardığı gibi adefovir ile tedavinin erken dönemlerinde yanıt oranları düşüktür [59].

Lamivudin ve entekavire dirençli suşlarda Adefovir etkilidir. Adefovirin lamivudine göre Etkinliği daha azdır, ancak direnç gelişme oranı lamivudine oranla oldukça az bildirilmektedir

2.18.5.ENTECAVİR

Bir nukleozid analogu olan entecavir, HBV replikasyonunu HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibe ederek, pregenomik RNA'dan negatif HBV DNA polimeraz zincirine revers transkripsiyon yaparak ve HBV DNA pozitif zincir sentezini inhibe ederek baskılar. Adefovir ve lamvudinden farklı olarak Selektif HBV inhibitörüdür. HIV ve diğer DNA virüslerine etki etmez.

Yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç olarak önceden tedavi almamış hastalarda 0,5 mg/gün, lamivudine dirençli hastalarda 1 mg/gün olarak kullanılır.

Atılım yolu idrar olması nedeni ile böbrek yetmezliği (GFR<50 ml/dk) durumunda doz ayarlanması gerekir.

Daha önce tedavi almamış hastalarda entecavire direnç gelişim oranı oldukça düşüktür (5 yıl sonunda %1-2) fakat lamivudine direnci saptanan hastalarda direnç oranı oldukça yüksektir (5 yılın sonunda %50). Çünkü entekavir direnç gelişimi, lamivudin direnç mutasyonlarının (180. ve 204. aminoasitlerde) oluşumunun ardından ikincil mutasyonlar ile oluşur [60].

2.18.6.TENOFOVİR

Bir nükleotid analogu olan tenofovir geniş spaktrumlu bir antiviraldir. Retrovirus ve hepadnaviruslara de etkili olması nedeni ile hem HBV de hem de HBV+HIV koenfekdiyonunda kullanılabilmektedir. Nukleozid analogları ile çapraz direnç göztermemesi nedeni ile direnç açısından güvenli kabul edilir [61].

2008'den beri KHB tedavisinde kullanılan ilaç böbrekler yolu ile atılır ve böbrek yetmezliği durumunda (GFR<50) doz ayarlanması gerekir, karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez.

Hem ilk kez tedavi alan hem de lamivudin ve entecavire dirençli vakalarda 300 mg/gün dozunda kullanılır.

Yapılan çalışmalarda HBeAg (+) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı ile; HBV DNA negatifleşmesi %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda ise, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu %76, histolojik yanıt %72 bulunmuştur. ancak hiçbir hastada HBsAg kaybı gözlenmemiştir [6 2] .

Tenofovire bağlı Fankoni sendromu, böbrek yetersizliği, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma görülebilir [63].

2.1.8.7.TELBİVUDİN

Güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleozid analogudur. lamivudinden daha güçlü antiviral etkinliği olmasına rağmen yüksek direnç oranı ve dirençli mutasyonların lamivudine çapraz direnç göstermesi nedeniyle KHB tedavisinde monoterapi olarak kullanılması sınırlıdır [64].

2.19.DİRENÇ GELİŞİMİ

-Direnç tanımları;

Virolojik kırılma (breakthrough); Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış veya negatif olan HBVDNA'nın pozitifleşmesi.

Genotipik direnç; Nkloez (t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması

Fenotipik direnç; Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Direnç gelişiminden şüphe edilmesi gereken durumlar;

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV-DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi

4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

İlk kez tedavi alan hastalarda direnç araştırılmasına gerek yoktur [65].

Direnç gelişimini azaltmak için:

-Gereksiz tedavilerden kaçınılması (İmmun tolerans, İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi verilmemeli)

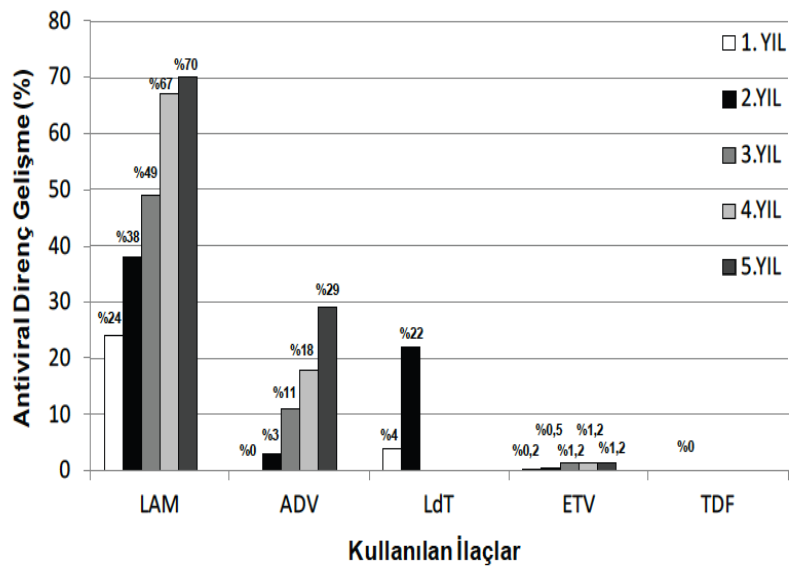
- Ardışık antiviral uygulamasından kaçınılmalı

-Hastaların tedavi uyumu artırılmalı

- Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli

-Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlanmalı

- Direnç için genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli [66].



Şekil 6. Kullanılan antiviral ilaçların direnç oranları

	M204I	L180M + M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ±I169T ±V173L ±M250V	L180M + M204 V/I ±T184G ±S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S

Tablo 9. Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç

2.20.İMMÜNSUPRESİF HASTLARDA PROFİLAKSİ

HBV enfeksiyonunun seyri viral replikasyon ile konağın immünitesi arasındaki denge ile sağlanır. HBV iyileşmenin ardından hepatositlerde varlığını sürdürmesi nedeni ile immün sistemin baskılandığı durumlarda viral replikasyon artabilir ve bu durum reaktivasyon olarak adlandırılır. İmmün supresyona yol açabilecek Riskli durumlarda hastalar HBs Ag ve anti HBc yi kapsayan serolojik markerlar ile taranmalıdır.

Reaktivasyon asemptomatik HBV DNA, ALT, AST yüksekliği ve/veya eşlik eden halsizlik bulantı kusma gibi semptomlardan sarılık, hepatik yetmezlik ölüm gibi fulminan hepatite kadar uzanabilen bir tablo sergileyebilir. Alevlenme tablosu için tanımlanmış bir tanı kriteri olmamasına rağmen genel olarak ALT nin

normal sınırın 5 katı ve yüksek değerlerde görülmesi reaktivasyon için bir işarettir [67]. HBV DNA negatif olan hastalarda pozitif olması veya HBV DNA pozitif olan bir hastada HBV DNA'nın 2 log10 international units/mL veya HBV DNA'nın başlangıca göre ≥ 10 kat artması reaktivasyon olarak kabul edilir [68].

Önce HBV DNA artışı görülür, HBV DNA miktarı düşüşe geçtiğinde ALTartışı görülür. Alevlenmeler sırasında AFP artışı da görülür. AFP>500 olması ise HCC yi akla getirmelidir [69]. Alevlenme tabloları saptandığında alkol, ilaç, hepatitis A, C, D veya E virüsü süperinfeksiyonları gibi hepatit etkenleri ayırıcı tanıda yer almalıdır. Immusuprese hastada görülen alevlenme kliniğinde ise hepatik venookluzive hastalık, tümör infiltrasyonu, akalküloz kolesistit, graft versus host hastalığı, radyasyon toksisitesi, sitomegalovirus (CMV), herpes virüs ve sistemik infeksiyonları ayırıcı tanı olarak akılda tutulmalıdır [70]

Hepatik alevlenme görülebilen durumlar:[71]

- İmmün rekonstrüksiyondan sonra human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonu.
- Hepatitis, A, C, D ve E gibi viruslarla süperinfeksiyon.
- Nükleozid ve nükleotid tedavileri (tedavi kesildiği dönemler, ilaca rezistan mutasyon veya HBeAg serokonversiyonu oluşması).
- Glikokortikoid tedavisi (ani ilaç kesilmesi).
- İmmünsüpresif tedaviler:
- Kemoterapi (kansere hastalarında).
- Organ transplantasyonu

Her immünsupresif ajan için ayrı ayrı risk bildiren çalışma olmaması nedeni ile reaktivasyon insdansı bilinmemektedir. Bu nedenle Immünsupresif tedavi planlanan hastada HBs Ag taranmalı ve pozitif olan olgularda profilaksi planlanmalıdır.

Reaktivasyon sadece HBs Ag pozitif olgularda değil geçirilmiş enfeksiyon durumunu gösteren anti-HBs ve anti HB c pozitif durumlarda da söz konusudur.

Her türlü kemoteropotik ajan ile çeşitli derecelerde reaktivasyon riski mevcuttur. En riskli dönem ise kemoterapinin kesildiği dönemdir.

Reaktivasyon için risk faktörleri:[72]

- HBsAg Pozitif Olgular
- HBsAg pozitif olgularda reaktivasyonun görüldüğü durumlar
- Yüksek HBV-DNA düzeyi veya HBeAg pozitifliği
- Erkek cinsiyet
- Glikokortikoid kullanımı
- Rituksimab kullanımı
- Hematolojik malignite tedavisi
- Kök hücre transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyon tedavisi

HBsAg Negatif, anti-HBc Pozitif Olgular

- Rituksimab kullanımı
- Hematolojik malignite tedavisi
- Kök hücre transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyon tedavisi

İmmünsupresif tedavi alacak hastalarda tahmini 5 risk düzeyi tanımlanmıştır [73]

1. Çok yüksek risk;

Hasta HBsAg pozitif ve anti-CD20 tedavi (ör; rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) alıyor ise veya hematopoietik hücre transplantasyonu yapılan hastalar reaktivasyon riski çok yüksek hasta grubu içerisinde.

2. Yüksek risk;

HBsAg pozitif ve yüksek doz glukokortikoid (ör; ≥ 20 mg/gün, en az 4 hafta) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) alıyorsa yüksek risk grubundadır.

3. Orta risk;

HBsAg pozitif ve glukokortikoidsiz sitotoksik kemoterapi anti-TNF tedavi anti-rejeksiyon tedaviden (solid organ transplantasyonları için) herhangi birini alıyorsa HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar, eğer anti-CD20 tedavi veya hematopoietik hücre transplantasyonu yapılacaksa orta risk olarak kabul edilmektedir.

4. Düşük risk;

HBsAg pozitif bireyler eğer metotreksat veya azathioprine alacaksa düşük risk kabul edilir.

5. Çok düşük risk;

HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar steroidsiz sitotoksik kemoterapi, anti-TNF tedavi, anti-rejeksiyon tedavi (solid organ transplantasyonları için) metotreksat veya azathioprin aldıklarında reaktivasyon nadiren ortaya çıkar.

Profilakside en çok tercih edilen ve en fazla deneyimlenen ajan lamivudindir. Anti viral dirençli mutasyon gelişimi kullanımını sınırlandıran faktördür. Profilaksi alan hastalarda HBV DNA düzeyinin düşük olması ve kısa süreli kullanım nedeni ile direnç gelişimi sık görülmemektedir. Tenofovir ve entecavir gibi etkinliği yüksek ve direnç gelişim oranı az olan ilaçların tercih edilme oranı da artmıştır [74].

Profilaksi için optimal süre immünsupresif tedavi bitiminden sonra 12 aydır. rituksimab içeren kemoterapi rejimleri için bu süre 18 aya kadar uzatılmalıdır [75].

HBV alevlenmesi durumunda anti viral tedavi ile klinik düzelme birçok çalışmada gösterildiğinden alevlenme saptandığı durumlarda antiviral tedavi en kısa sürede başlanmalı. Hastalar hepatik yetmezlik tablosu açısından klinik ve labarotuvur (karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı) olarak yakın takip edilmelidir.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2010-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takipli immünsupresif tedavi alması planlanan, HBsAg (+) ve/veya AntiHbc Total (+) olan ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine konsülte edilen hastalar dahil edilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmiş ve halen takip ediliyor olan hastaların bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Hastalara ait başlangıç ve takip HBsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc Total, HbeAg, Anti-Hbe, HBV-DNA, ALT, AST değerleri ile aldıkları immünsupresif tedaviler taranarak retrospektif olarak elde edildi. Bu şekilde çalışmaya 90 hasta dahil edilmiştir.

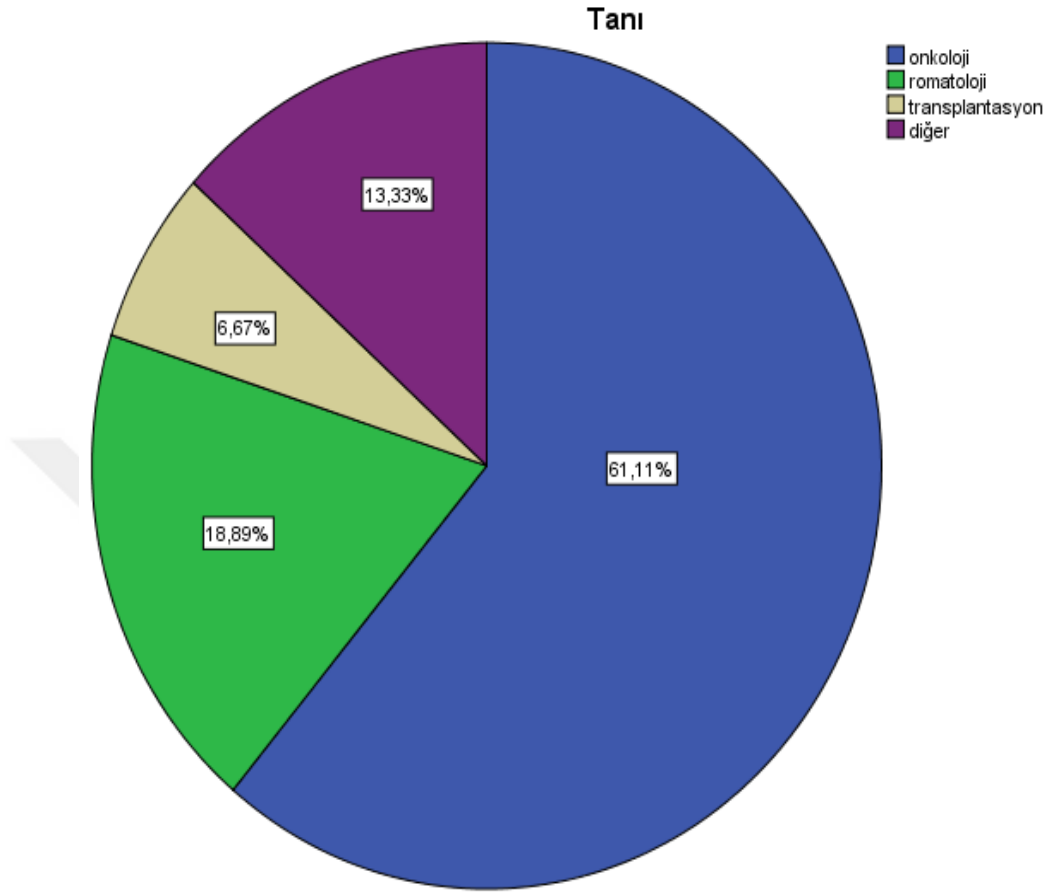
Verilerin analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) değerler ile ifade edilirken, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenler ortalama ile göstermeyenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile belirtildi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında iki örneklem t testi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımını değerlendirmek için Fisher'in Kesin Kikare testi, Pearson Kikare ve Yates Düzeltmeli Kikare analizleri yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ve analiz sonuçları bu değere göre yorumlandı.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğine 2010-2017 yılları arasında başvurup HBsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+) olan immünsupresif tedavi planlanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve süreleri, tedavi değişiklikleri, moleküler, serolojik, biyokimyasal özellikleri karşılaştırılarak tedavi grupları arasındaki benzer ve farklı özellikler araştırıldı.

Çalışmaya 90 hasta dahil edildi. Hastaların 42'si kadın (%47), 48'i erkekti (%53). Hastaların yaş ortalaması 53,57 yıl idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 52,81 yıl, erkek hastaların 54,09 yıl idi.

Çalışmaya alınan 90 hastadan 55'i onkolojik tanılı (%61,1), 17'si romatolojik tanılı (%18,9), 6'sı organ transplantasyonu hastasıdır (%6,7). 12 hastanın tanısı diğer olarak sınıflandırılmış olup; bronşektazi, ülseratif kolit, henoch-schönlein purpurası, membranoproliferatif glomerulonefrit, immüntrombositopeni, crohn, psöriazis, kronik intersitisyel nefrit, esansiyel trombositoz tanıları içermektedir (%13,3). Onkolojik tanısı olan hastaların 30'u erkek (%33,3), 25'i kadın (%27,8) cinsiyettir. Romatolojik tanısı olan hastaların 4'ü erkek (%4,4), 13'ü kadın (%14,4) cinsiyettir. Transplantasyon yapılan hastaların 4'ü erkek (%4,4), 2'si kadın (%2,2) cinsiyettir.



Şekil 7. Tanılara göre dağılım

Çalışmaya dahil edilen 55 onkolojik tanıli hastanın 7'sinde karaciğer metastazı saptanmış olup (%12,7), 48'inde karaciğer metastazı yoktur (%87,3).

90 hastanın, 88'nin HBsAg serolojisi bakılmış, 2 hastanın HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%2,2). Bu hastalardan biri kadın diğeri erkek cinsiyettir. HBsAg serolojisi bakılan hastaların 49'u HBsAg (+) (%54), 39'u ise HBsAg (-) (%43) idi. Serolojisi pozitif saptanan hastaların 29'u erkek (%32), 20'si kadın (%22,2) cinsiyettir. Serolojisi negatif saptanan hastaların 18'i erkek (%20), 21'i kadın (%23,3) cinsiyettir.

90 hastanın, 86'sının Anti-Hbs serolojisi bakılmış, 4 hastanın HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%4,4). Anti-Hbs serolojisi bakılan hastaların 28'i Anti-Hbs (+) (%31), 58'i ise Anti-Hbs (-) (%64) idi.

90 hastanın, 67'nin HBeAg serolojisi bakılmış, 23 hastanın HBeAg serolojisi bakılmamıştır (%25,6). HBeAg serolojisi bakılan hastaların 9'u HBeAg (+) (%10), 58'i ise HBeAg (-) (%64) idi.

90 hastanın, 68'inin Anti-Hbe serolojisi bakılmış, 22 hastanın Anti-Hbe serolojisi bakılmamıştır (%24,4). Anti-Hbe serolojisi bakılan hastaların 52'si Anti-Hbe (+) (%57), 16'sı ise Anti-Hbe (-) (%18) idi.

90 hastanın, 65'inin Anti-Hbc Total serolojisi bakılmış, 25 hastanın Anti-Hbc Total serolojisi bakılmamıştır (%28). Seroloji bakılmayan hastaların 13'ü erkek (%14,4), 12'si kadın (%13,3) cinsiyettir. Anti-Hbc Total serolojisi bakılan hastaların 61'i Anti-Hbc Total (+) (%68), 4'ü ise Anti-Hbc Total (-) (%4) idi. Serolojisi pozitif saptanan hastaların 33'ü erkek (%36,7), 28'i kadın (%31,1) cinsiyettir. Serolojisi negatif saptanan hastaların 2'si erkek (%2,2), 2'si kadın (%2,2) cinsiyettir.

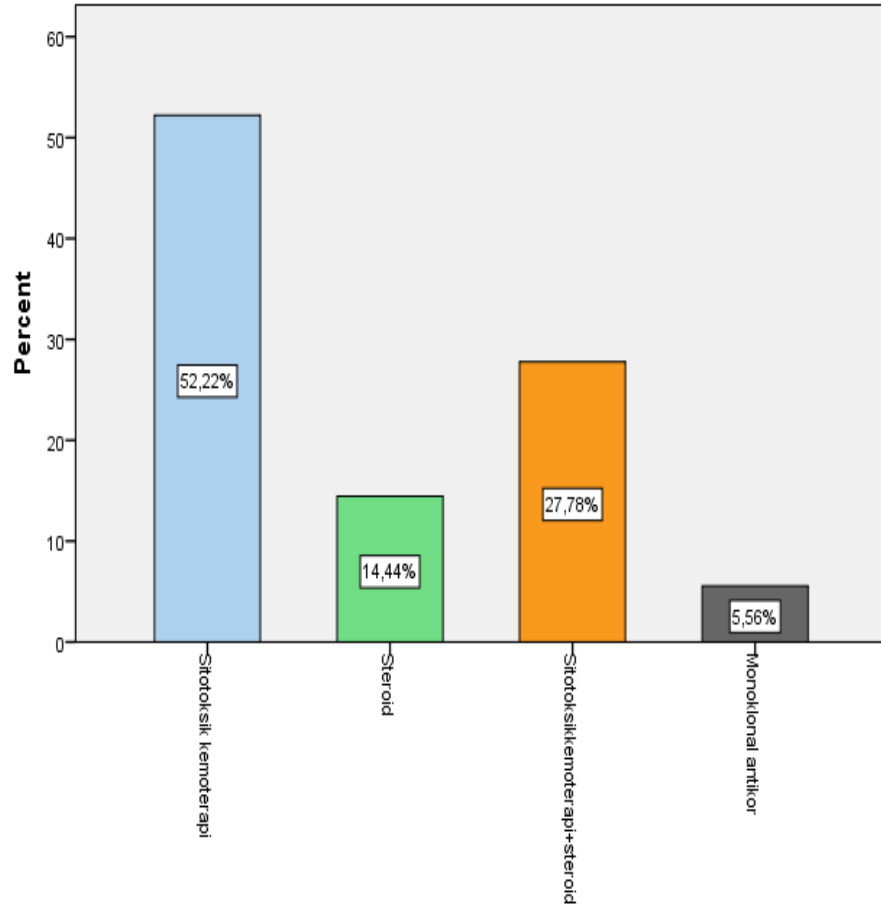
Anti-Hbc Total değeri ile ALT-AST değerleri karşılaştırıldığında; Anti-Hbc Total değeri bakılmamış hastaların ortalama ALT değeri 47.3 U/L, ortalama AST değeri 44.1 U/L idi. Anti-Hbc Total (+) saptanan hastaların ortalama ALT değeri 50 U/L, ortalama AST değeri 60 U/L idi. Anti-Hbc Total değeri (-) saptanan hastaların ortalama ALT değeri 36 U/L, ortalama AST değeri 43.6 U/L idi. İstatiksel olarak bakıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p<0.422$).

90 hastanın, 71'inin HBV-DNA değeri bakılmış, 19 hastanın HBV-DNA değeri bakılmamıştır. (%21). 38 hastanın HBV-DNA değeri <20 IU/ml bulunmuş (%42,2), 13 hastanın HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml bulunmuş (%14,4), 20 hastanın HBV-DNA değeri>10.000 IU/ml bulunmuştur (%22,2).

90 hastanın ortalama ALT değeri 49.24 U/L, erkek hastaların ortalama ALT değeri 25 U/L, kadın hastaların ortalama ALT değeri 93 U/L bulunmuştur. 90 hastanın ortalama AST değeri. 55.06 U/L, erkek hastaların ortalama AST değeri 31 U/L, kadın hastaların ortalama AST değeri 122 U/L bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalardan HBsAg (+) olanların ortalama ALT değeri 68 U/L, ortalama AST değeri 81 U/L idi. HBsAg (-) olanların ise ortalama ALT değeri 26 U/L, ortalama AST değeri 22 U/L idi. HBsAg markerının pozitifliği ile ALT-AST değerinin yüksekliği arasında ki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Hastaların HBV-DNA değerleri ile ALT-AST değerleri karşılaştırıldığında HBV-DNA değeri <20 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 25 U/L, ortalama AST değeri 22 U/L idi. HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 26 U/L, ortalama AST değeri 35 U/L idi. HBV-DNA değeri>10.000 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 130 U/L, ortalama AST değeri 156 U/L idi. HBV-DNA düzeyinin yüksekliği ile ALT-AST değerinin yüksekliği arasında ki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).



Şekil 8. Hastaların aldıkları tedavi dağılımı

Hastaların 47'si sitotoksik kemoterapiler almıştır (%52,2). Sitotoksik kemoterapotik ilaçlar grubuna meme ca, akciğer ca, mide ca, lenfoma, lösemiler gibi onkolojik tanılar ile organ nakilleri ve romatolojik hastalıklar için düzenlenmiş cisplatin, dosetaksel, etoposid, vinblastin, mikofenolat mofetil, metotreksat, azotioprin, vinorelbin, gemstabin, karboplatin, pemetrekset, kapestabin, adriyamisin, ifosfamid vb. tedavileri alınmıştır. 5 hastaya monoklonal antikor verilmiştir (%5,6). 13 hasta steroid tedavisi almıştır (%14,4). 25 hasta sitotoksik ajanlar ile steroid içeren rejimler ile tedavi edilmiştir (%27,8).

Onkolojik tanıli hasta grubundan 34 hasta sitotoksik kemoterapi (%37,8), 3 hasta monoklonal antikor (%3,3), 1 hasta steroid (%1,1), 17 hasta da sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%18,9). Romatolojik tanıli hasta

grubundan 6 hasta sitotoksik kemoterapi (%6,7), 2 hasta monoklonal antikor (%2,2), 5 hasta steroid (%5,6), 4 hasta sitotoksik ve steroidi birlikte almışlardır (%4,4). Transplantasyon olan hasta grubundan 3 hasta sitotoksik kemoterapi (%3,3), 3 hasta da sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%3,3). Bu grupta sadece steroid ve monoklonal antikor alan hasta grubu bulunmamaktadır. Diğer hastalıklar grubunda bulunan hastalardan 4'ü sitotoksik kemoterapi (%4,4), 7'si steroid (%7,8), 1'i sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%1,1).

Bu çalışmada immünsupresif tedavi ve HBV profilaksisi devam eden hastalarda takip değeri olarak görülen serolojik değerlerin analizi de yapılmış olup, görülen serolojik değerlerin hastalarda bakıldığı rutin bir dönem yoktur. Takip edilen bölüm ve hekim insiyatifinde takip süresi belirlenmiştir.

90 hastanın, 48'nin takip HBsAg serolojisi bakılmış, 42 hastanın takip HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%46,7). Takip HBsAg serolojisi bakılan hastaların 30'u HBsAg (+) (%33,3), 18'i ise HBsAg (-) (%20) idi.

90 hastanın, 48'inin takip Anti-Hbs serolojisi bakılmış, 42 hastanın takip HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%46,7). Takip Anti-Hbs serolojisi bakılan hastaların 14'ü Anti-Hbs (+) (%15,6), 34'ü ise Anti-Hbs (-) (%37,8) idi.

90 hastanın, 42'sinin takip HBeAg serolojisi bakılmış, 48 hastanın takip HBeAg serolojisi bakılmamıştır (%53,3). Takip HBeAg serolojisi bakılan hastaların 8'i HBeAg (+) (%8,9), 34'ü ise HBeAg (-) (%37,8) idi.

90 hastanın, 42'sinin takip Anti-Hbe serolojisi bakılmış, 48 hastanın takip Anti-Hbe serolojisi bakılmamıştır (%53,3). Takip Anti-Hbe serolojisi bakılan hastaların 29'u Anti-Hbe (+) (%32,2), 13'ü ise Anti-Hbe (-) (%14,4) idi.

90 hastanın, 43'ünün takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılmış, 47 hastanın takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılmamıştır (%52,2). Takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılan hastaların 38'i Anti-Hbc Total (+) (%42,2), 5'i ise Anti-Hbc Total (-) (%5,6) idi.

90 hastanın, 40'nın takip HBV-DNA değeri bakılmış, 50 hastanın takip HBV-DNA değeri bakılmamıştır. (%55,6). 26 hastanın takip HBV-DNA değeri <20 IU/ml bulunmuş (%28,9), 9 hastanın takip HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml bulunmuş (%10), 5 hastanın takip HBV-DNA değeri >10.000 IU/ml bulunmuştur (%5,6).

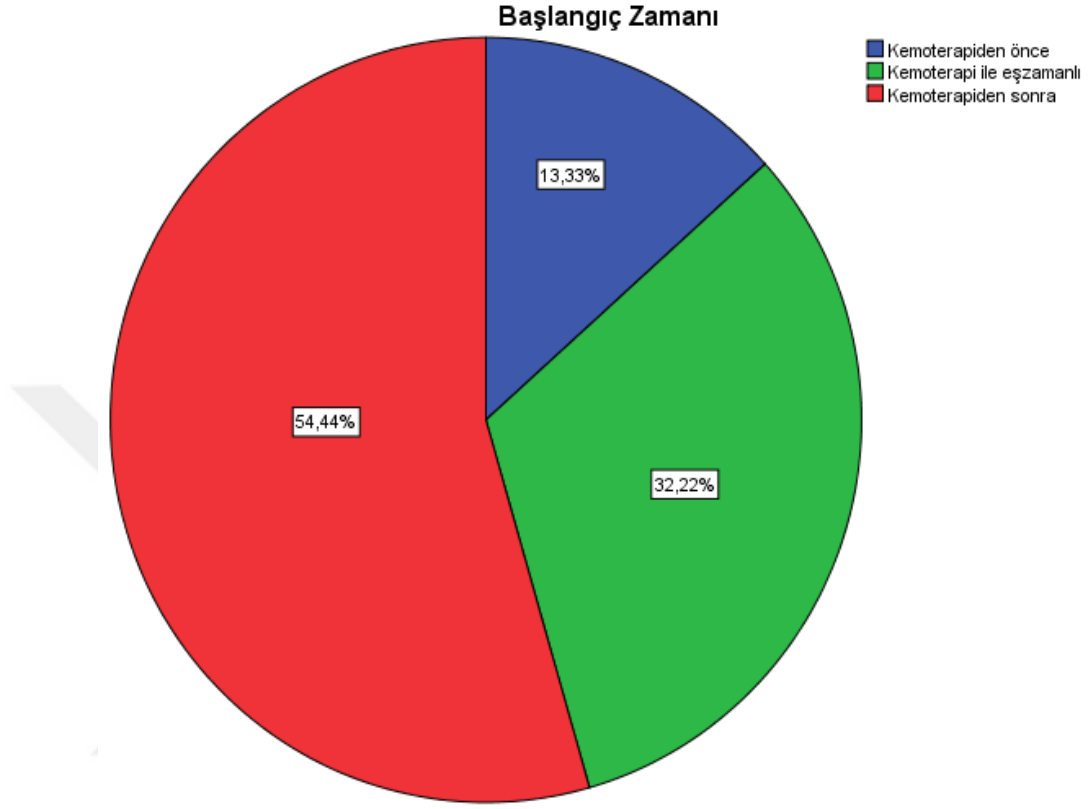
90 hastanın ortalama takip ALT değeri 68.13 U/L, erkek hastaların ortalama takip ALT değeri 109 U/L, kadın hastaların ortalama takip ALT değeri 27 U/L bulunmuştur. 90 hastanın ortalama takip AST değeri 55.80 U/L, erkek hastaların ortalama takip AST değeri 86 U/L, kadın hastaların ortalama takip AST değeri 24 U/L bulunmuştur. Reaktivasyon görülen hastaların ALT değeri ortalaması ise 301 U/L dir.

Profilaksi'de hastaların 26'sı lamivudin (%28,9), 31'i tenofovir (%34,4), 23'ü entekavir (%25,6) almıştır. Profilaksi için anti viral seçimi hastayı gören asistan doktor ve/veya hastanın danışıldığı uzm doktor tarafından belirlenmiş olup risk durumuna ve hekimin pratiğine göre lamivudin veya tenofovir seçilmiştir. Profilakside entecavir seçimi ise hastanın böbrek yetmezliği olması, böbrek yetmezliği için risk oluşturabilecek komorbiditesi olması (diyabet, hipertansiyon, tek böbrek olmak, nefrotoksik tedavi alıyor olmak vb. gibi) veya planlanan immünsupresif tedavinin nefrotoksikite oranı ile ilişkili olarak belirlenmiştir. 10 hasta ise direnç gelişimi nedeniyle lamivudin ardından tenofovire geçilerek tedavi edilmiştir (%11,1).

Lamivudin alan hastaların 11'i takipte olup bu hasta grubu içerisinde reaktivasyon görülmemiştir (%12,2). Tenofovir alan hastaların 22'si takipte olup (%24,4), bu hastalardan 2'sinde reaktivasyon görülmüştür (%2,2). Entekavir alan

hastaların 14'ü takipte olup (%15,5), bu hastalardan 1'inde reaktivasyon görülmüştür (%1,1). Profilaksi takibi sırasında lamivudinden tenofovire geçilen hastaların 8'i takipte olup (%8,9), bunlardan 2'sinde reaktivasyon görülmüştür (%2,2). Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.039$).

Tedavi başlangıç zamanına göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Kemoterapiden önce profilaksi başlanan hasta sayısı 12'dir(%13,3). Kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hasta sayısı 29'dur (%32,2). Kemoterapi başladıktan sonra profilaksi başlanan hasta sayısı 49'dur (%54,4). Kemoterapiden önce profilaksi başlanan hastaların 8'i takiplerine devam eden (%8,9), 1'i reaktif olan hastalardır. (%1,1). Kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hastaların 15'i takiplerine devam eden (%16,7), 1'i reaktif olan hastalardır (%1,1). Kemoterapiden sonra profilaksi başlanan hastaların 27'si takiplerine devam eden hastalardır (%30), 3'ünde reaktivasyon görülmüştür (%3,3).



Şekil 9. Hastaların tedaviye başlangıç zamanlarının dağılımı

78 hasta, sadece tedavi aldığı sürece profilaksiye devam etmiştir (%86,7). 8 hasta immüsupresif tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıldan az süre ile profilaksi almıştır (%8,9). 4 hasta immüsupresif tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıl ve daha fazla profilaksiye devam etmiştir (%4,4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si takiplerine devam etmemiştir (22.2). Hastalardan 55'i halen hastanemizde takiplerine devam etmektedir (%61,2). Hastalardan 5'in de reaktivasyon görülmüştür (%5,6). Hastalardan 14'ü takipler sırasında ex olmuştur (%15,6). Ex olmuş hasta grubuna dahil edilen hastaların hiçbirinde hepatik reaktivasyon ya da hepatik yetmezlik nedeni ile ölüm görülmemiş olup, ölüm nedeni tanılarına ait komplikasyonlardır. Bu hastalar içerisinde onkolojik tanıli hastalar grubunda olanların 13'ü takipten çıkmış

(%14,4), 30'u takiplerine devam etmiş (%33,4), 12'si ex olmuştur (%13,3). Romatolojik tanılı hastalar grubunda olanların 5'i takipten çıkmış (%5,6), 12'si takiplerine devam etmiş olup (%13,3), bu grupta reaktivasyon ve ex olan hasta görülmemiştir. Transplantasyon yapılan hastalar grubunda olanların 5'i takiplerine devam etmiş (%5,6), 1'i ex olmuştur (%1,1). Bu grupta takipten çıkan ve reaktivasyon gösteren hasta bulunmamaktadır. Diğer tanılı hastalar grubunda olanların 2'si takipten çıkmış (%2,2), 8'i takiplerine devam etmiş (%8,9), 1'si ex olmuştur (%1,1). Bu grupta reaktivasyon gösteren hasta grubu yoktur.

5.TARTIŞMA

Hepatit B virüsü DNA-içeren zarflı hayvan virüs ailesi olan Hepadnaviridea ailesinden olan, bütün dünyada 400 milyon kişiyi enfekte eden bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup dünya genelinde HbsAg seropozitifliği %0,1-20 arasındayken ülkemizde bu oran %1,7-21 arasında değişmektedir.

Klinik olarak akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya(HCC) neden olabilmektedir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir ve her yıl yaklaşık bir milyon kişi siroz ve HCC gibi HBV ilişkili kronik hastalıklar nedeni ile ölmektedir.

Kronik hepatit B tedavisinde amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve

HCC'ye engel olmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri; standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg- IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir.

Tedavinin Kısa dönem hedefleri; hepatit B e antijeni (HBeAg) serokonversiyonu, HBV deoksiribonükleik asit (DNA) seviyesinin düşürülmesi ve alanin aminotrasferaz (ALT) düzeyinin normal değerlere gelmesidir. Antiviral tedavi ile HBV DNA seviyesinin serumda serolojik yöntemlerle devamlı negatif olması hedeflenir. Çünkü serumda HBV DNA saptanması tedaviye cevapsızlığın yanı sıra viral direnç riskinin artması demektir. Uzun dönemde hedefler ise; siroz ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir.

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalığın kontrolü konağın immünolojik yanıtının kalitesine bağlıdır. Akut hepatit B virüs (HBV) serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti HBs antikoru gelişmiş bir hastada HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablo reaktivasyon olarak tanımlanır. Immünsupresif tedavi alan hastalar reaktivasyon için riskli gruptadırlar.

Biz bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine immünsupresif tedavi öncesi yönlendirilen hastaları hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak taradık. Hastalara ait yaş, cinsiyet, viral seroloji, HBV DNA değerleri, takip seroloji ve HBV DNA değerleri, aldıkları immünsupresif tedavi türü, profilaksi başlangıç zamanı ve profilaksi aldıkları süreleri, hastaların takip durumları ve reaktivasyon durumunu değerlendirdik.

Literatüre baktığımızda Esteve ve ark. 2000-2003 yılları arasında 80 hastadan oluşan bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada crohn tanısı nedeniyle infliksimab kullanan hastalarda gelişen hepatit-B reaktivasyonu izlenmiştir.

Çalışmadaki 80 hastanın 45'i erkek, 35'i kadın cinsiyettir. Hastaların yaş ortalamaları 38.2 çıkmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesi prospektif olarak hepatit-b ve hepatit-c serolojileri bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %24'ünde hepatit-B ve hepatit-C taşıyıcılığı saptanmış olup, sadece 3 hastada kronik hepatit-B saptanmış olup, bunlardan birinde aktif viral replikasyon görülmüştür. 2 hastaya profilaksi verilmemiştir. Bunlardan biri çalışma sırasında ex olurken diğer hastanın 3 ay sonra reaktivasyonunun gerilediği görülmüştür. Üçüncü hastaya ise profilaktik olarak lamivudin verilmiş ve reaktivasyon görülmemiştir [76]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 53,7 yıl idi. Literatürdeki çalışmayla kıyaslandığında yaş ortalamamızın daha yüksek bulunmasında çalışmamıza katılan hastaların %61,1 inin onkolojik tanılı hastalar olması, yaş ortalaması daha düşük olan crohn gibi hastalıkların ise çalışmamızda diğer hastalık grubunda yer alıp bu hastaların oranının %13,3 olması neden olarak gösterilebilir. Çalışmaya katılan tüm hastalara prospektif olarak HBV serolojisi bakılmış olmasına karşın bizim çalışmamızda hastaların %97,8'ine HBs Ag serolojisi bakılmış, %2,2 sine bakılmamıştır. Bu oran Anti HBc total serolojisinde daha da yüksek olup hastaların %28 ine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızın en çarpıcı sonucunun immunsupresif tedavi alacak hastalarda prospektif seroloji araştırmasının eksik yapılıyor olmasıdır. Bu sonuç ile bağlantılı olarak çalışmamızda kemaoterapi öncesi dönemde profilaksi başlanan hastaların oranı %13,3 olup, %86,7 sinde kemoterapi alırken ya da kemoterapiye başlandıktan sonra profilaksi başlanmıştır. Bu sonuç da prospektif seroloji takibinin yetersiz olduğunu göstermektedir

Yeo ve ark. 2003-2006 yılları arasında 104 hastadan oluşan bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada DBBHL tedavisi alan hastaların tedavisine göre hepatit-B reaktivasyonlarını karşılaştırmıştır. Tedavi de CHOP ve R-CHOP protokollerini karşılaştırmıştır. Kemoterapi sonrası 6 aylık süre ile HBV-DNA ve ALT düzeyleri ile reaktivasyon açısından takip edilmiştir. Hastaların 46'sında HBsAg (-) AntiHbc (+) saptandı. Hastaların 25'i CHOP protokolü ile, 21'i R-CHOP protokolü ile tedavi edilmiştir. Rituksimab almayan grupta reaktivasyon

görülmemiştir. Rituksimab alan grupta ise 5 reaktivasyon ve 1 ex görülmüştür ($p=0.0148$). Sonuçta erkek cinsiyet, Anti-Hbs negatifliği ve rituksimab kullanımının HBV reaktivasyonunda prediktif değere sahip olduğu görülmüştür [77]. Bizim çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi içerisinde en yüksek oranda %47 ile sitotoksik kemoterapotikler yer alırken %5,6 ile monoklonal antikor tedavileri yer almaktadır. Rituksimab bu grup içerisinde yer alır. Reaktivasyonda yüksek riskli olarak kabul edilen anti cd 20 monoklonal antikoru rituksimabın oranının az olması nedeni ile sonuç değerlendirmesi literatür oranlarını yansıtmamaktadır. Çalışmamızdaki bu kısıtlılığın nedeni bu tedaviyi kullanan bazı bölümlerin (fizik tedavi ve rehabilitasyon içerisindeki romatoloji bölümü, dermatoloji gibi) seroloji sonuçlarını enfeksiyon hastalıkları bölümüne danışması ve bu hastaları bizim polikliniğimizde görmememizden kaynaklanmaktadır.

Yine benzer bir çalışmada Dongmei ve ark. 2010 yılında 437 hasta içeren bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada HbsAg (-) AntiHbc (+) olan DBBHL tanısı nedeniyle kemoterapi alan hastalarda reaktivasyon oranı araştırılmıştır. Hastaların 88'i (%20,1) HbsAg (-) AntiHbc (+) saptanmış olup 45 hastaya CHOP, 43 hastaya R-CHOP protokolleri uygulanmıştır. Her iki grupta toplam 5 hastada hepatit görülmüş olup bunlardan 3'ü rituksimab alan grupta yer almaktadır. Hepatit gelişen hastalara bakıldığında yalnızca bir tanesinin HBV'ye bağlı reaktivasyon olduğu görülmüştür (%2.3) [72]

Evens ve ark. yaptıkları rituksimab ile ilgili literatür taramasında 183 vaka ile karşılaşmışlardır. Rituksimab sonrası reaktivasyon %29 oranında 6 ay iken ortalama değer 3 ay olarak bulunmuştur. FDA verilerine göre rituksimab kullanımı ile reaktivasyon arasındagüçlü bir bağlantı olduğu görülmüştür. Yapılan bir meta-analiz çalışmada Anti-Hbc (+) olması reaktivasyon açısından 5 kat daha riskli olduğu görülmüştür [80].

Yağcı ve ark. 2000-2004 yılları arasında hematolojik kanser nedeniyle kemoterapi alan HBV taşıyıcısı 12 hastayı takip etmişler. Reaktivasyon gelişen hastalara tedavi olarak lamivudin 100 mg/gün veya famsiklovir 1500 mg/gün verilmiştir. 5 hastanın tanısı KLL, 3 hastanın tanısı MM, 2 hastanın tanısı AML, bir hasta NHL ve bir hasta da HL idi. Hastaların 7'sinde reaktivasyon gözlemlendi (%58,3). 5 hastaya lamivudin ve iki hastaya famsiklovir protokolü verilmiştir. Her iki tedavi grubundan birer hastada yanıt alınmamıştır. Bu çalışmada reaktivasyon oranı fazla görülmesine rağmen reaktivasyona bağlı mortalite gözlenmemiştir [78]. Bizim çalışmamızda reaktivasyon oranı %5,6 olarak bulunmuş olup reaktivasyona bağlı ölüm bulunmamaktadır. Çalışma sonuçları içerisinde ölüm oranı %15,6 olup, bu hastaların %85 i onkolojik hastalık grubunda olanlardır ve ölüm nedenleri tanı aldıkları maligniteye ait komplikasyonlardır. Çalışma sonucu ile orantılı olarak bizim çalışmamızda da reaktivasyona bağlı ölüm görülmemiştir.

George ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmada HBsAg (+) kemik iliği transplantasyonu yapılacak 137 hastada HBV-DNA yükünün reaktivasyondaki rolünü araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 23'ü HBsAg (+), 37'si AntiHbs (+), 77'si ise negatif serolojiye sahiptir. Hastaların takibi ALT düzeylerine göre yapılmıştır. Otolog kit sonrası 32 hastada hepatit tablosu gelişmiş bunlardan 13'ü reaktivasyona bağlı olduğu görülmüştür. 3 hastaya lamivudin tedavisi verilmiş olup bunlardan 2'si tedavi olmuş, diğer hasta ise lösemi relapsına bağlı ex olmuştur. Çalışma sonucunda HBV reaktivasyonuna bağlı hepat tablolarının morbidite ve mortalite oranının yüksek olduğu bu nedenle bu hastalarda profilaksinin önemi vurgulanmıştır [79]. Bizim çalışmamızda başlangıç ALT değerleri ortalaması 49,24 U/L saptanmıştır. HBsAg (+) olanların ortalama ALT değeri 68 U/L olarak bulunmuştur. Hastaların takipte görülen ALT değerlerinin ortalaması ise 68 U/L dir. Çalışmaya katılan onkolojik hasta grubunda karaciğer metastaz oranı %12,7 olup ALT yüksekliği nedenleri arasında karaciğer metastazı ve hepatotoksik ilaç kullanımı da yer almaktadır. Reaktivasyon olan hastalarda ilk şüphe çeken ve reaktivasyona yönelik tetkike

başlanmasına neden olan durum ise ALT yüksekliği olup reaktif olan hastaların ALT değeri ortalaması 301U/L dir.

Ergin ve ark. 2015-2016 yıllarında yaptıkları çalışmada farklı immünsüpresif tedaviler alan 445 hasta taramış. Hastaların tedavi başlanmadan önce hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (AntiHBs) ve hepatit B core protein antikoru (AntiHBcIgG) tarama oranları ve tarama sonuçlarına göre profilaksi veya aşıya yönlendirilme oranları retrospektif olarak incelenmiş. Yüz üç hastanın HbsAg, AntiHBs ve AntiHBcIgG değerlerinin tam olarak tarandığı, 213 hastanın ise hiç taranmadığı saptanmış. Çalışmaya katılan hastalardan 57'si sitotoksik kemoterapi almış, bunlardan 31'i serolojik olarak negatif hastalarmış ve bir hastanın tedavi sırasında akut HBV enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Çalışmada monoklonal antikor tedavisi alan 26 hastanın da ideal olarak tarandığı saptanmış; rituksimab tedavisi alan 20 hastanın sadece 5'i taranmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda, HBV tarama ve uygun korunma yöntemlerine yönlendirilme oranları düşük bulunmuştur [81].

Balkan ve ark. yaptıkları çalışmada Nisan 2011 ve Aralık 2016 tarihleri arasında allojenik ve otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) yapılan 442 hasta alınmıştır. Hepatit B virus serolojilerine, aldıkları kemoterapi rejimlerine ve antiviral tedavilere retrospektif olarak bakılmıştır. HBsAg pozitif hasta sayısı 36 (%8,1), HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hasta sayısı 74 (%16,7) olup, hastaların tamamına antiviral tedavi verilmiştir. Medyan 21 aylık izlemde hiç reaktivasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak immünsüpresif tedavi alacak tüm hastalar, HBV açısından taramalı, profilaktik tedavi açısından değerlendirilmeli böylece HBV reaktivasyon riski en aza indirilerek, her zaman hastalara preventif yaklaşım içinde bulunulmalı fikrini savunmuşlardır [82].

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastaların verilerine ulaşılmasında ve sonucun

değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmıştır. Reaktivasyon değerlendirilmesine yönelik reaktif olan hasta, aldıkları immunsupresif tedavi grupların gibi kritik sonuç verecek parametrelerde hasta sayıları az olduğu için literatür ile karşılaştırılabilecek oranlar elde edilememiştir. Çalışmaya dahil edilen onkolojik hasta grubunun sayısının fazla olması ve malignitelerine bağlı ölüm oranları nedeni ile de profilaksi sonuçları takibi uzun süre yapılamamıştır. Ancak poliklinik takibinde olan hastaların çalışmada incelenmesi nedeni ile çalışmamız güncel yaşam verilerini içermektedir.

Sonuç olarak HBV enfeksiyonu mortalite ve morbidite açısından riskli bir klinik durum oluşturmakta olup, immunsupresif tedavi planlanan HBs Ag ve/veya Anti-Hbc total (+) liği olan hastalarda reaktivasyon riski açısından dikkatli tetkik edilmeli ve uygun profilaksi uygun dönemde başlanıp uygun süre devam ettirilmelidir.

6.KAYNAKLAR

1. Blitz, L., et al., *Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela*. Journal of clinical microbiology, 1998. **36**(3): p. 648-651.
2. Seeger, C. and W.S. Mason, *Hepatitis B virus biology*. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2000. **64**(1): p. 51-68.
3. Mahoney, F.J., *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection*. Clinical microbiology reviews, 1999. **12**(2): p. 351-366.
4. K, K., B. S, and K. M, *Viral Hepatit Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2001: p. 186-220.
5. Tozun, N., et al., *A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey*. Hepatology, 2010. **52**: p. 697A.
6. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017: p. 17.
7. Bruss, V., *Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid*. Virus research, 2004. **106**(2): p. 199-209.
8. Hollinger, F. and J. Dienstag, *Hepatitis B and D virusus, Manuel of Clinical Microbiology, (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH)'da*. 1999, Washington DC, ASM Press.
9. HC, T. and K. P., *Hepatitis B virus: General features*. . Mary BWJ, Regenmortel.
10. Nowak, M.A., et al., *Viral dynamics in hepatitis B virus infection*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(9): p. 4398-4402.
11. Akarca, U.S., *Hepatit B virusu mutasyonları*, in *Viral Hepatit Slayt Seti* 2008.
12. FT, Ö., et al., *Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey*. Turk. J. Gastroeneterol 2005. **16**(183-7).
13. T, Ö., *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 2008, Ankara: Nobel Tıp.
14. MJ, K. and S. A., *Hepatitis B virus and hepatitis delta virus*. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practise of infectious disease. 6th edition, 2005(1864): p. 90.
15. S., B., *Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı*. 1994, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 76-77.
16. Cao, G.-W., *Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(46): p. 5761.
17. Virusu, Ö.T.H.B., Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı)*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: p. 1882-905.
18. Block, T.M., H. Guo, and J.-T. Guo, *Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians*. Clinics in liver disease, 2007. **11**(4): p. 685-706.
19. Guidotti, L.G. and F.V. Chisari, *Cytokine-mediated control of viral infections*. Virology, 2000. **273**(2): p. 221-227.
20. Ishak, K.G., *Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update*. American Journal of Clinical Pathology, 2000. **113**(1): p. 40-55.
21. Knodell, R.G., et al., *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology, 1981. **1**(5): p. 431-435.

22. Scheuer, P.J., *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment*. Journal of hepatology, 1991. **13**(3): p. 372-374.
23. Bedossa, P., *The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C*. Hepatology, 1996. **24**: p. 289-293.
24. Ishak, K., et al., *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. Journal of hepatology, 1995. **22**(6): p. 696-699.
25. D, B., et al., *Kronik hepatitli hastalarda noropsikiyatrik bulgular*. Viral Hepatitle Savasım Derneği, 2005: p. 76-82.
26. Pyrsopoulos, N.T. and K.R. Reddy, *Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis*. Current gastroenterology reports, 2001. **3**(1): p. 71-78.
27. Şengönül, A., *Hepatit B virus DNA polimeraz geni mutasyonlarının saptanması*. 2008, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
28. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017: p. 18.
29. T, İ., *Klinik gastroenteroloji ve atlas 2011*. **1**: p. 946-972.
- 1055-1058.
30. Lindh, M., et al., *Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2008. **40**(6-7): p. 436-450.
31. Topçu, A.W., G. Söyletir, and M. Doğanay, *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 2002: Nobel Tıp.
32. S., B. and T. E., *Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar*. Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar, 2007: p. 11-22.
33. Chu, C.M., et al., *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum*. Hepatology, 1985. **5**(3): p. 431-434.
34. Tedder, R.S., et al., *Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers*. Journal of medical virology, 2002. **68**(4): p. 505-512.
35. Liaw, Y.F., et al., *Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis*. Hepatology, 1987. **7**(1): p. 1-3.
36. Manesis, E.K. and S.J. Hadziyannis, *Interferon α treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2001. **121**(1): p. 101-109.
37. Huang, M.A. and A.S. Lok, *Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation*. Clinics in liver disease, 2003. **7**(3): p. 521-536.
38. Papatheodoridis, G.V., et al., *Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?* Hepatology, 2008. **48**(5): p. 1451-1459.
39. Brunetto, M.R., et al., *Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study*. Journal of hepatology, 2002. **36**(2): p. 263-270.
40. T., Ö., *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3*. 2 ed. 2008, İstanbul: Nobel Tıp. 1982,1901.
41. Akhan, S., et al., *Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu*. Klimik Derg, 2014. **27**(Suppl 1): p. 2-18.
42. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2017.

43. FE, B., *Kronik Hepatit B'li Hastaların Adefovir Tedavisi Sırasında HBV Polimeraz Geninde Gelişen ve Adefovire Karşı Direnç Oluşumuna Sebep Olan Mutasyonların Dizi Analizi İle Araştırılması*, in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*. 2007, Mersin Üniversitesi
44. *Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2017 p. 19.
45. *Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2017: p. 20.
46. *Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. EASL 2017.
47. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B*. *Hepatology*, 2007. **45**(2): p. 507-539.
48. U, A., B. İ., and Ö. N., *Viral hepatitin tanı ve tedavi rehberi*. 2011.
49. *Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2017: p. 22.
50. Ayoub, W. and E. Keeffe, *Current antiviral therapy of chronic hepatitis B*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2008. **28**(2): p. 167-177.
51. *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi* 2017: p. 23.
52. T., İ. and . *Klinik gastroenteroloji ve atlası*, 2011: p. 946-72, 1055-8.
53. Lai, C.-L., et al., *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(2): p. 61-68.
54. Perrillo, R.P., et al., *A multicenter United States—Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B*. *Hepatology*, 2001. **33**(2): p. 424-432.
55. Lai, C.-L., et al., *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. *Clinical infectious diseases*, 2003. **36**(6): p. 687-696.
56. Lindström, A., J. Odeberg, and J. Albert, *Pyrosequencing for detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus*. *Journal of clinical microbiology*, 2004. **42**(10): p. 4788-4795.
57. Wu, Y., et al., *Poor adherence to AASLD guidelines for chronic hepatitis B management and treatment in a large academic medical center*. *The American journal of gastroenterology*, 2014. **109**(6): p. 867.
58. F., B., T. F., and B. İ., *Kronik B Hepatiti tedavisinde Nükleosid Analogları*. *Viral Hepatit 2007 Kitabı*, 2007: p. 196-205.
59. İ, K., *Kronikleşen Hepatitler: Hepatit B, Hepatit C, ve Hepatit D*. 2008: p. 2-25.
60. Villet, S., et al., *Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient*. *Journal of hepatology*, 2007. **46**(3): p. 531-538.
61. Dienstag, J.L., *Hepatitis B virus infection*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(14): p. 1486-1500.
62. Marcellin, P., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(23): p. 2442-2455.
63. Verhelst, D., et al., *Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. **40**(6): p. 1331-1333.
64. Liaw, Y.F., et al., *2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B*. *Gastroenterology*, 2009. **136**(2): p. 486-495.
65. *Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2017: p. 26.
66. Marcellin, P., et al., *Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(12): p. 1206-1217.

67. Esposito, S., et al., *Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid)*. Human vaccines & immunotherapeutics, 2016. **12**(7): p. 1777-1794.
68. *immunsupresif tedaviye bağılı hepatitis B virüs reaktivasyonu*
güncel gastroenteroloji dergisi
20(2): p. 133.
69. LIAW, Y.F., et al., *Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma*. Liver International, 1986. **6**(3): p. 133-137.
70. *immün suprese hastalarda hbv profilaksisi* güncel gastroenteroloji dergisi **17**(3): p. 206.
71. Perrillo, R.P., *Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease*. Gastroenterology, 2001. **120**(4): p. 1009-1022.
72. Ji, D., 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): p. 243-250.
73. *immunsupresif tedaviye bağılı hepatitis B virüs reaktivasyonu*. güncel gastroenteroloji dergisi **20**(2): p. 130.
74. Pelizzari, A.M., et al., *Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies*. The Hematology Journal, 2004. **5**(4): p. 325-328.
75. *Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. 2017.
76. Esteve, M., et al., *Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis*. Gut, 2004. **53**(9): p. 1363-1365.
77. Yeo, W., et al., *Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **27**(4): p. 605-611.
78. Yađcý, M., et al., *A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues*. Leukemia & lymphoma, 2006. **47**(8): p. 1608-1612.
79. Lau, G.K., et al., *High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2002. **99**(7): p. 2324-2330.
80. Evens, A., et al., *Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports*. Annals of Oncology, 2010. **22**(5): p. 1170-1180.
81. Engin, B., et al., *İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri*. 2016.
82. Balkan, A., et al., *Kemik iliğı nakli yapılan hastalarda hepatit B virus reaktivasyon sıklığı*.

7.ÖZET

Hepatit B virüsü DNA-içeren zarflı hayvan virüs ailesi olan Hepadnaviridea ailesinden olan, bütün dünyada 400 milyon kişiyi enfekte eden bir halk sağlığı sorunudur. Klinik olarak akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya(HCC) neden olabilmektedir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Her yıl yaklaşık bir milyon kişi siroz ve HCC gibi HBV ilişkili kronik hastalıklar nedeni ile ölmektedir.

Kronik hepatit B tedavisinde amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve HCC'ye engel olmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri; standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg- IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir.

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalığın kontrolü konağın immünolojik yanıtının kalitesine bağlıdır. Akut hepatit B virüs (HBV) serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti HBs antikoru gelişmiş bir hastada HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablo reaktivasyon olarak tanımlanır. İmmüsupresif tedavi alan hastalar reaktivasyon için riskli gruptadırlar.

Biz bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine immüsupresif tedavi öncesi yönlendirilen hastaları hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak taradık. Hastalara ait yaş, cinsiyet, viral seroloji, HBV DNA değerleri, takip seroloji ve HBV DNA değerleri, aldıkları

immunsüresif tedavi türü, profilaksi başlangıç zamanı ve profilaksi aldıkları süreleri, hastaların takip durumları ve reaktivasyon durumunu değerlendirdik.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlardan en önemlisi immünsupresif tedavi planlanan hastaların HBV ye yönelik serolojik taramanın yetersiz olduğudur. Reaktivasyon oranları literatürdeki çalışmaları ile benzer saptanmış olup çalışmamızdaki hastalarda reaktivasyona bağlı ölüm görülmemiştir. Literatürde yer alan vakalarda reaktivasyona bağlı ölüm vakaları da görülmüş olup mortalite riski taşıyan bu komplikasyona yönelik yeterli tarama yapılması önemlidir.

8.SUMMARY

Hepatitis B virus is a public health problem that affects 400 million people worldwide, a member of the Hepadnaviridea family of DNA-containing enveloped animal viruses. It can cause acute, fulminant, chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) clinically. Chronic hepatitis B is a life-long disease that causes severe liver diseases. Approximately one million people die each year due to HBV-related chronic diseases such as cirrhosis and HCC.

The goal in chronic hepatitis B treatment is to eradicate the virus, to provide the remission of liver disease and to prevent long term hepatic cirrhosis and HCC. Treatment options used for this purpose include; standard interferon (sIFN), pegylated interferon (peg-IFN), lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir and telbivudine.

The natural course of HBV infection is determined by the interaction between viral replication and the immune response of the site. The control of the disease depends on the quality of the immunological response of the site. Even after acute healing of acute hepatitis B virus (HBV), HBV maintains its presence in the body. It is defined as the reactivation of a patient who has undergone previous HBV infection and is caused by the reappearance or elevation of HBV DNA in a patient who is an inactive carrier or developed anti-HBs antibody. Patients receiving immunosuppressive therapy are at risk for reactivation.

In this study, we have retrospectively reviewed the patients information system of Gazi University Medical Faculty Gastroenterology Polyclinics directed before immunosuppressive therapy. We evaluated the age, sex, viral serology, HBV DNA values, follow-up serology and HBV DNA values, immunosuppressive treatment type, prophylactic start time and prophylaxis time, patient follow-up status and reactivation status.

The most important outcome of our study is the lack of serological screening for HBV in patients who are scheduled for immunosuppressive treatment. Reactivation rates were similar to those in the literature and no reactivation-related deaths were observed in our study patients. Deaths due to reactivation have also been observed in the literature and it is important to conduct adequate screening for this complication, which carries a mortality rissure.

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hatice Zeynep

Soyadı: Atlı

Doğum yeri ve tarihi: Tavşanlı-Kütahya 07/04/1986

Eğitimi: Araştırma Görevlisi Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD. 2013-Halen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012

Yabancı dil: İngilizce