**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL**
**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK**
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# BİYOLOJİK AJAN KULLANIMININ SERUM ANTİ-HBS DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

**Dr. Tamer Acat**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**İstanbul /2021**







**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL**

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK**

**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# BİYOLOJİK AJAN KULLANIMININ SERUM ANTİ-HBS DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

**Dr. Tamer Acat**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**İstanbul / 2021**

# TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım boyunca değerli desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta tez danışman hocam Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar olmak üzere, Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Murat Akarsu hocalarıma;

Tezimi hazırlamamda yardımcı olan, fikir ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Halil Harman, Uzm. Dr. Kader Irak, Uzm. Dr. İskender Ekinci'ye;

Asistanlık eğitimimde katkıları olan, maddi ve manevi olarak her zaman desteğini hissettiğim yandal ve dâhiliye uzmanı abi ve ablarıma;

Asistanlık eğitimi boyunca acısıyla tatlısıyla bunca zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz, en zor zamanlarda desteklerini çok yakından hissettiğim asistan doktor arkadaşlarıma;

Ve son olarak bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama ve kardeşlerime;

Teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR** ..... **i**

**İÇİNDEKİLER** ..... **ii**

**KISALTMALAR** ..... **iv**

**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **vi**

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **vii**

**ÖZET** ..... **viii**

**ABSTRACT** ..... **x**

**1.GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**

**2.GENEL BİLGİLER** ..... **3**

2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi ..... 3

2.2. Hepatit B Virüsünün Genel Özellikleri ..... 3

2.3. HBV Epidemiyolojisi ..... 5

2.4. Bulaş Yolları ..... 7

2.4.1. Perinatal (Vertikal) Bulaş ..... 7

2.4.2. Horizontal Bulaş ..... 7

2.4.3. Parenteral Yolla Bulaş ..... 7

2.4.4. Cinsel Yolla Bulaş ..... 8

2.5. Tanıda Kullanılan Testler ..... 8

2.5.1. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ..... 8

2.5.2. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) ..... 9

2.5.3. Hepatit B kor antikoru (Anti-HBc) ..... 9

2.5.4. Hepatit B ‘e’ antijeni ve antikoru (HBeAg ve Anti-HBe) ..... 9

2.5.5. Serum HBV DNA ..... 10

2.6. Hepatit B Virüsü Kliniği ..... 11

2.6.1. Akut Hepatit B ..... 11

2.6.2 Kronik Hepatit B ..... 12

2.6.2.1. Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: ..... 12

2.6.2.2. Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B: ..... 12

2.6.2.3. Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu: 13
2.6.2.4. Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit B: 13
2.6.2.5. Faz 5: HBsAg negatif faz: 13
2.7. HBV Enfeksiyonundan Korunma 14
2.7.1. Davranış Değişikliği 15
2.7.2. Pasif İmmünoprofilaksi 15
2.7.3. Aktif Bağışıklama 15
2.8. HBV Reaktivasyonu 16
2.8.1. HBV Reaktivasyon Tanısı 17
2.8.2. HBV Reaktivasyonu Risk Faktörleri 18
2.8.2.1 Konakçı ve Virolojik Faktörler 18
2.8.2.2 İmmünsupresif Tedavi İlişkili Risk faktörleri 19
2.8.2.2.1. B Hücre Deplesyonu Yapan İlaçlar 21
2.8.2.2.2. Sistemik Kemoterapi 22
2.8.2.2.3. Kortikosteroidler 23
2.8.2.2.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri 23
2.8.2.2.5. Hematopoetik kök hücre nakli 25
2.8.2.2.6. Hepatit C için Doğrudan Etkili Antiviraller 25
2.8.2.2.7. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD) 26
2.8.2.2.8. Biyolojik Ajanlar 26
2.8.2.2.8.1. TNF- α İnhibitörleri 27
2.8.2.2.8.2. İnterlökin 6 (IL-6) İnhibisyonu 30
2.8.3. HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi ve Tedavi 31
**3. GEREÇ VE YÖNTEM 34**
**4. BULGULAR 37**
**5. TARTIŞMA 48**
**6.SONUÇLAR 55**
**7.KAYNAKLAR 56**
**ÖZGEÇMİŞ 67**
**EKLER 68**

# KISALTMALAR

**AASLD** : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği

**ALP** : Alkalen Fosfataz

**ALT** : Alanin Aminotransferaz

**Anti HBc IgG:** Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin G

**Anti HBc IgM:** Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin M

**Anti HBe** : Hepatit B e antikoru

**Anti HBs** : Hepatit B yüzey antikoru

**AS** : Ankilozan Spondilit

**AST** : Aspartat Aminotransferaz

**ccc DNA** : Kovalent olarak kapalı daieresel DNA (covalently-closed circular DNA)

**CDC** : ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

**CH** : Crohn Hastalığı

**CRP** : C-Reaktif Protein

**DMARD** : Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

**EASL** : Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

**GGT** : Gama Glutamil Transpeptidaz

**HBcAg** : Hepatit B 'kor' Antigen

**HBeAg** : Hepatit B 'e' Antijeni

**HBIG** : Hepatit B İmmün Globulin

**HBsAg** : Hepatit B yüzey Antijeni

**HBV** : Hepatit B Virüsü

**HBV DNA** : Hepatit B virüs Deoksiribonükleik Asit

**HBVr** : Hepatit B Virüs Reaktivasyonu

**HCC** **:** Hepatosellüler Karsinom

**HCV** **:** Hepatit C Virüsü

**HGB** **:** Hemoglobin

**HIV** **:** Edinsel İmmun Yetmezlik Virüsü

**HSCT** **:** Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

**IL-1** **:** Interlökin-1

**IL-6** **:** Interlökin-6

**IU** **:** İnternasyonel Ünite

**İST** **:** İmmün Supresif Tedavi

**JRA** **:** Juvenil Romatoid Artrit

**KHB** **:** Kronik Hepatit B

**KHB** **:** Kronik Hepatit B enfeksiyonu

**KRE** **:** Kreatinin

**MF** **:** Miyelofibrozis

**MTX** **:** Metotreksat

**NHANES** **:** Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi

**NIH** **:** Ulusal Sağlık Enstitüsü

**PCR** **:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PLT** **:** Trombosit

**PSA** **:** Psöryatik Artrit

**RA** **:** Romatoid Artrit

**TKİ** **:**Tirozin Kinaz İnhibitörü

**TNF** **:**Tümör Nekrozis Faktör

**ÜK** **:** Ülseratif Kolit

**WBC** **:** Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: HBV genom yapısı ..... 4

Şekil 2: Hepatit B Yüzey Antijeni Prevelansı ..... 6

Şekil 3: HBV enfeksiyonu açısından immünsupresif tedavi yönetim algoritması ..... 33

# TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hepatit B Serolojik Testlerinin Klinik Olarak Yorumlanması ..... 10

Tablo 2: Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ..... 14

Tablo 3: HBV Reaktivasyon Riski, Nedenleri, Tarama ve Takip Değerlendirmesi ..... 20

Tablo 4: NIH HBV Reaktivasyonu için Risk Sınıflaması ..... 32

Tablo 5: Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirilmesi ..... 38

Tablo 6: Hasta grubu tanımlayıcı istatistikler ..... 39

Tablo 7: Hasta ve Kontrol grubuna ait bazal ve kontrol Anti-HBs değerlerindeki değişimlerin analizi ..... 40

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda bazal ve kontrol Anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması ..... 41

Tablo 9: Ek Biyolojik ajan kullanımına göre Anti-HBs değerlerine ait betimsel istatistikler . 42

Tablo 10: İmmünsupresif ilaç kullanımına göre Anti-HBs değerleri ..... 43

Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası diğer laboratuvar parametrelerinin analizi ..... 45

# ÖZET

**Amaç:** Biyolojik ajanlar tümör nekrozis alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinleri inhibe ederek etki eden ve son yıllarda klinikte kullanımı giderek artan ilaç grubudur. İmmünsupresif etkileri nedeniyle hepatit B virüs reaktivasyonuna (HBVr) neden olabilir. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuk sağlar. Amacımız biyolojik ajan kullanımının hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif hastalarda Anti-HBs düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmanın örneklemini 2018-2021 yılları arasında Gastroenteroloji ve Romatoloji polikliniğine başvuran ve çeşitli hastalıklar nedeniyle en az 6 ay boyunca biyolojik ajan kullanan 34 HBsAg negatif ve Anti-HBs pozitif hasta oluşturuyor. Kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyete sahip 34 Anti-HBs pozitif sağlıklı yetişkinden oluşmaktadır. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedaviden en az 6 ay sonra bakılan Anti-HBs, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve inflamasyon belirteçleri kaydedildi ve karşılaştırıldı. Kontrol grubunda ise sadece Anti-HBs değerleri çalışmaya dâhil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan gönüllülerin 43'ü erkek 25'i kadın olup, gönüllülerin ortalama yaşı 36,83±12,08 olarak saptandı. Biyolojik ajanları kullanan hasta sayıları adalimumab için 12 hasta, etanercept için 7 hasta, golilumab için 5 hasta, tosilizumab için 5 hasta, sertolizumab için 3 hasta, infliximab için ise 2 hasta olarak hesaplandı. Bu ilaçların ortalama kullanım süresinin minimum 6 ay ve maksimum 29 ay olduğu; ortalama ise 9.47±6,14 ay olduğu hesaplandı. Hasta grubunda Anti-HBc IgG 11 hastada pozitif, 23 hastada negatif saptandı. Biyolojik ajan kullanımı ile Anti-HBs düzeyinde anlamlı bir düşüş olmadığı saptanmış olup; karaciğer fonksiyon testlerinde artış olmadı. Hiçbir hastada biyoloji ajan

kullanımı ile beraber HBVr gelişmedi. İnflamasyon belirteci olan C-reaktif protein düzeyinde anlamlı düşüş saptandı (p=0,008).

**Sonuçlar:** Yaptığımız çalışmada biyolojik ajan kullanımı ile Anti-HBs düzeyinde düşüş olmasa da bu konuda yeterince veri olmadığından daha büyük hasta grupları ile beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır. Biyolojik ajan kullanan hasta gruplarında serum Anti-HBs düzeylerinin yakın bir şekilde takip edilmesi ve Anti-HBs düzeyi koruyuculuk düzeyin altına düştüğünde tedavi revizyonları ve yeniden aşılama için hastaların değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B yüzey antikoru, Biyolojik ajan, Anti-TNF, İnterlökin-6, Otoimmün hastalık

# ABSTRACT

**Aim:** Biological agents are a group of drugs that act by inhibiting cytokines such as tumor necrosis alpha (TNF-α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and their clinical use has been increasing in recent years. It can cause hepatitis B virus reactivation (HBVr) due to its immunosuppressive effects. Hepatitis B surface antibody (Anti-HBs) provides protection against HBV infection. Our aim is to investigate the effect of biological agent use on Anti-HBs levels in hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative patients.

**Materials and Methods:** The sample of this study consists of 34 HBsAg negative and Anti-HBs positive patients who admitted to Gastroenterology and Rheumatology outpatient clinics and used biological agents for at least 6 months due to various diseases between 2018-2021. Control group consist of 34 Anti-HBs positive healthy adults with similar age and gender. Anti-HBs, liver function tests, kidney function tests, and inflammation markers measured before and at least 6 months after treatment in the patient group were recorded and compared. In the control group, only Anti-HBs values were included in the study.

**Results:** Of the participants in the study, 43 were men and 25 were women and the average age of the participants was 36.83±12.08. The number of patients using biological agents was calculated as 12 patients for adalimumab, 7 for etanercept, 5 for golilumab, 5 for tocilizumab, 3 for certolizumab, and 2 for infliximab. The average duration of use of these drugs is a minimum of 6 months and a maximum of 29 months; the average was calculated to be 9.47 ± 6.14 months. In the patient group, Anti-HBc IgG was positive in 11 patients and negative in 23 patients. It was found that there was no significant decrease in Anti-HBs level with the use of biological agents; there was no increase in liver function tests. HBVr did not

develop in any patient with the use of biology agents. There was a significant decrease in C-reactive protein level, which is an inflammation marker ($p = 0.008$).

**Conclusions:** Although there is no decrease in the level of Anti-HBs with the use of biological agents in our study, more studies with larger patient groups are needed because there is not enough data on this subject. It is important to closely monitor serum Anti-HBs levels in patient groups using biological agents and to evaluate patients for treatment revisions and revaccination when the Anti-HBs level falls below the protective level.

**Keywords:** Hepatitis B surface antibody, Biological agent, Anti-TNF, Interleukin-6, Autoimmune disease

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu aşılama politikaları ve göç dâhil çeşitli faktörlere bağlı olarak küresel bir halk sağlığı olmaya devam etmektedir (1). Hepatit B virüsü, karaciğere saldıran ve hem akut hem de kronik hastalığa neden olabilen bir virüstür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2015 yılında 257 milyon insanın kronik hepatit B enfeksiyonu (hepatit B yüzey antijeni pozitif) ile yaşadığını tahmin belirtmiştir (2). Ülkemizde ise 18 yaş üstü bireylerden üçte birinin HBV ile karşılaştığı, HBsAg pozitif olan 2 milyondan fazla insan olduğu fakat bu hastaların sadece yaklaşık %12 sinin bundan haberdar olduğu bildirilmiştir (3).

HBV reaktivasyonu, hafif veya inaktif hepatit B'li bir kişinin immünsupresif ajanlara maruz kaldığı veya immün yetmezlik tablosunda olduğu birçok durumda meydana gelir. Reaktivasyonun solid kanserler ve lösemi için kemoterapi kullanıldığında, özellikle rituksimab; otoimmün durumlar için prednizon veya infliksimab kullanıldığında; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun ilerlemesi ile; solid organ naklinden sonra (kalp, akciğer, böbrek); ve en yaygın ve dramatik olarak, kemik iliği ve karaciğer transplantasyonundan sonra meydana geldiği gösterilmiştir (4-12).

HBV enfeksiyonlarının kontrol edilmesi, hem doğal bağışıklığın hem de spesifik immün yanıtın uyumlu bir şeklinde çalışmasını gerektirir. HBV enfeksiyonlarının seyri sırasında; doğal bağışıklık hem tip I interferonlar üreterek enfekte hücrelerde bir antiviral durumu başlatır hem de başta tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin üretimi yoluyla, spesifik immün yanıtın olgunlaşmasını ve yerinde

görevlendirilmesini destekler. Bu nedenle, TNF-α HBV eradikasyonunda anahtar bir sitokin olarak kabul edilmektedir (13).

Biyolojik ajan grubunda yer alan anti-TNF tedaviler başta romatoid artrit (RA), spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları ve psöriazis olmak üzere pek çok otoimmün hastalıkta kullanılmaktadır ve HBV reaktivasyonuna neden olmaktadır (14).

İmmünsupresif tedavinin başlangıcında Anti-HBs saptanmayan hastalar veya immünsupresif tedavi sırasında Anti-HBs kaybı olan hastalarda HBV reaktivasyon riski açısından yüksek risklidir (15). Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan ve immünsupresif tedavi planlanan hasta popülasyonunda HBV taraması rutin Anti-HBs kontrolünü içermeli ve Anti-HBs negatif olan hastalar antiviral profilaksi almalıdır (16).

Doğal veya aşılama yoluyla hepatit B virüsüne karşı bağışıklık geliştiren hastalarda zamanla Anti-HBs düzeyi düşmekte ve koruyuculuğu azalmaktadır. Biyolojik ajan kullanan hastalarda; literatürde Anti-HBs düzeylerine göre aşılama şemaları mevcuttur. Fakat biyolojik ajanların Anti-HBs düzeylerini düşürüp düşürmediği ve düşürüyorsa ne oranda düşürdüğüyle ilgili yeterince bilgi mevcut değildir. Bu eksiklikten yola çıkarak bu çalışmamızda biz, biyolojik ajan kullanan hastalarda ilaç kullanımı ile süreç içinde Anti-HBs düzeylerinde meydana gelebilecek değişimleri ve bu değişimlerin her bir biyolojik ajan için farklılık gösterip göstermediğini gözlemlemeyi amaçladık. Bunun yanında aşılanma yolu ile bağışıklık kazanan hastalar ile doğal bağışıklık yolu ile bağışıklık kazanmış olan hastalar da bu değişimler açısından kıyaslanabilecektir.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

İnsanlarda tanımlanmış olan ilk hepatit virüsü Hepatit B virüsüdür. 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları tarafından "Avustralya antijeni" olarak adlandırılan daha önce bilinmeyen bir antijen keşfedilmiştir. Avustralya antijeni tanımı, HBV zarfı ile ilişkisini göstermek için daha sonra HBsAg olarak değiştirilmiştir (17).

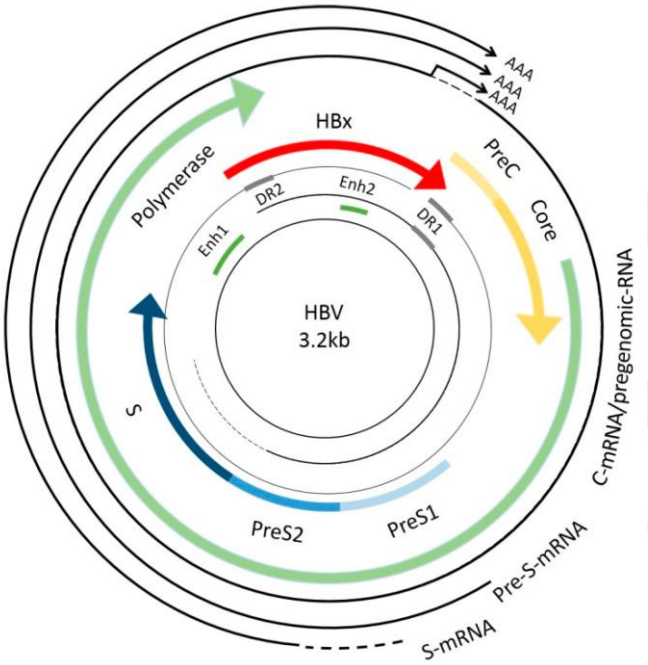
1970 yılında Dane ve arkadaşları elektron mikroskobu kullanarak ilk kez hepatit B virionları olan 42 nm boyutundaki partikülleri tanımlamışlar ve bu partiküllere 'Dane partikülü' adını vermişlerdir. Dane partiküllerinin çekirdeği içinde DNA bağımlı DNA polimeraz saptanmasıyla partikülün viral yapısı tanımlanmıştır (18). Daha sonra HBV'nin Dane partikülü olduğu ve yüzeyinin HBsAg ile kaplı olduğu gösterilmiştir. Kor bölümünü ise DNA ve hepatit B kor antijenini kapsadığı gösterilmiştir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar Anti-HBs ve Anti-HBc olarak adlandırılmıştır. 1972 yılında üçüncü antijen hepatit e antijeni (HBeAg) tanımlanmıştır (19).

## 2.2. Hepatit B Virüsünün Genel Özellikleri

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinden küçük (3.2 kilobaz), zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidli, kısmen çift, kısmen tek sarmallı sirküler DNA'dan oluşur. Çapı 42 nm olup 28 nm çapında ikozahedral bir kapsid (kor bölgesi) içerisinde bulunur. Dışında üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır (Dane

partikülü). HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur.

HBV DNA'sı temelde S (surface), C (core), P (polimeraz) ve X genlerini kullanarak gerekli proteinleri yapar.




Şekil 1: HBV genom yapısı

**C geni:** Kor nükleokapsid proteinlerini kodlar ve yüzeyinde eksprese edilen antijen HBcAg'dir. Üretilen bir diğer nükleokapsid proteini de HBeAg'dir. Translasyon, prekor bölgesinden başlarsa protein ürünü olarak HBeAg, eğer kor bölgesinden başlarsa HBcAg oluşur. HBcAg yalnız Dane partikülü içinde ve hepatosit nükleusunda yer alır, serumda tespit edilemez.

**S geni:** Viral yüzey zarf proteini (HBsAg), pre-S1, pre-S2 ve S proteinlerini kodlar. Translasyon başlangıç yerine göre 3 tip HBsAg sentezlenir.

**X geni:** Küçük ve partikül yapısında olmayan hepatit B x antijenini kodlar. Hem viral hem de hücresel genlerde gerçekleşen transkripsiyonu aktive ederek hepatik karsinogenezde rol aldığı ileri sürülmektedir. X geni ve bu genin proteinleri memeli dışındaki hepadnavirüslerde bulunmadığı için replikasyon için gerekli olmadığı düşünülmektedir.

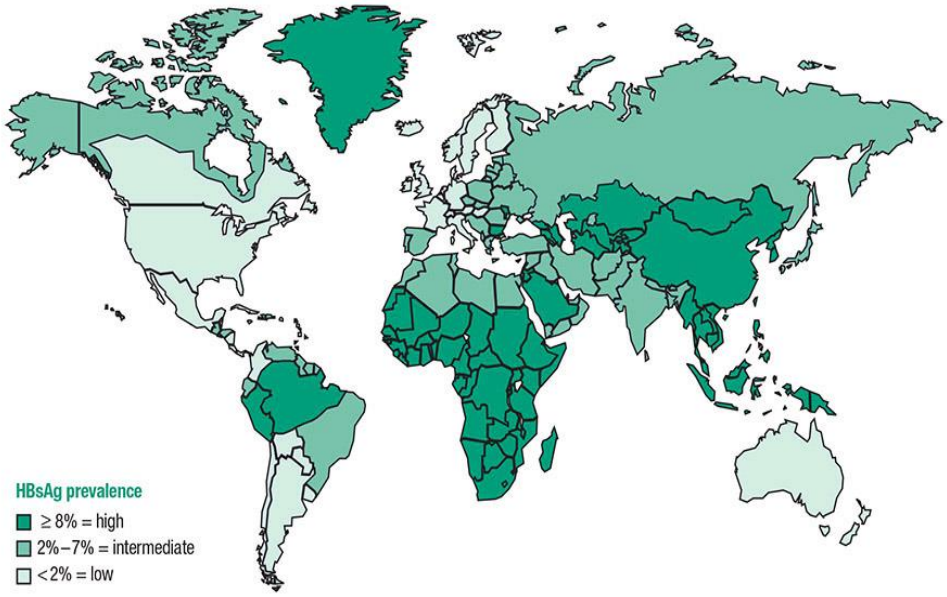
**P geni:** En büyük HBV geni olan P geni DNA polimerazı kodlamaktadır. Bu enzim, hem DNA bağımlı DNA polimerazı hem de RNA bağımlı reverse transkriptaz aktivitesi içerir. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın revers transkriptaz enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV, mini kromozom şeklinde bulunan, cccDNA (covalently closed circular DNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan kompleks bir replikasyon ile hepatositi enfekte eder (20).

### 2.3. HBV Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) , dünya çapında 2 milyardan fazla insanın HBV ile karşılaştığını ve yaklaşık 378 milyon kronik HBV taşıyıcısı olduğunu tahmin etmiştir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 4,5 milyon yeni HBV enfeksiyonu vakası görülür ve bunların dörtte biri karaciğer hastalığına ilerler. Ayrıca her yıl yaklaşık 620.000 HBV'ye bağlı ölüm meydana gelmektedir. Orta Asya Cumhuriyetleri, Güneydoğu Asya, Sahra altı Afrika ve Amazon Havzası gibi yüksek endemik bölgelerde, HBV taşıyıcı oranı %8'in üzerindedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri gibi düşük endemik bölgelerde, HBsAg prevalansı %2'den azdır. Orta Doğu, bazı Doğu Avrupa ülkeleri ve Akdeniz havzası, %2 ile %8 arasında bir taşıyıcı oranı ile orta endemik alanlar olarak kabul edilir (21). HBV yaygınlığı, sosyo-ekonomik gelişmeler, evrensel aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler nedeniyle birçok endemik ülkede azalmaktadır (22). Bununla birlikte, nüfus hareketleri ve göç; Avrupa'daki bazı düşük endemik ülkelerde

(örneğin İtalya, Almanya) yaygınlığı ve insidansı arttırmaktadır (23) (24). Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NHANES) 2007-2012 yılları arasında yaklaşık 22.000 kişiden veri içeren analizinde Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik HBV prevalansının Amerika'da doğanlarda % 0,3 olduğu; yabancı ülke doğumlu kişilerde bu sıklığın % 2,5 olduğu belirtilmiştir (25).

HBV sıklığı bakımından ülkemiz orta endemik alanlar arasındadır. Türkiye'de 2009-2010 yılları arasında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yürütülen bir çalışmada HBsAg pozitiflik oranı 4%, Anti-HBc pozitifliği 30,6%, Anti-HBs pozitifliği ise 31,9% olarak saptanmıştır (26).




Şekil 2: Hepatit B Yüzey Antijeni Prevelansı

## 2.4. Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonunun bulaş yolları ve enfeksiyonun görülme oranı coğrafik konuma göre değişmektedir. HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

### 2.4.1. Perinatal (Vertikal) Bulaş

Ülkemizde HBV bulaş yollarından önemli birisi olarak kabul edilmektedir. HBeAg pozitif annelerin bebeklerinde HBV enfeksiyonu görülme oranı %80-90 (kronikleşme %90), HBeAg negatif annelerin bebeklerinde ise görülme oranı %32 (kronikleşme %40-70) olarak bildirilmiştir. Ancak, neonatal aşılama ile %95 oranında koruma sağlanır. Sezaryen ile doğum yapılması durumunda anne-bebek bulaşının engellendiğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Transplasental HBV geçişi nadirdir, amniyosentez sırasında bulaş da oldukça düşüktür.

### 2.4.2. Horizontal Bulaş

Ülkemizde HBV bulaş yollarından diğer önemli bir bulaş yoludur. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas sonucu HBV bulaşını içermektedir. Özellikle çocuklarda, endemik bölgelerdeki virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi efeksiyona neden olabilir. HBsAg pozitif annelerin çocukları doğumda enfeksiyonu almamışlarsa ilk 5 yıl içinde %40 olasılıkla enfekte olabilirler. HBV, insan vücudu dışında da uzun süreli olarak yaşayabilir; bunun sonucunda çeşitli ev eşyalarıyla, diş fırçası, tıraş makinesi ve hatta oyuncaklarla da HBV bulaşabilmektedir.

### 2.4.3. Parenteral Yolla Bulaş

Genellikle enjektör ve iğnelerini paylaşan IV ilaç kullanıcıları yada kontamine iğne, enjektör, bistüri, sonda yada endoskopi ile temas eden sağlık personeli arasında perkütan yolla

bulaş gelişir. Transfüzyon ilişkili hepatit B insidansı, donör adaylarında HBsAg'nin rutin olarak kontrol edilmesi sonucunda belirgin olarak azalmıştır. Endemik bölgelerdeki donör popülasyonunda %22 oranında görülmektedir. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar arasında da HBV prevalansı yüksektir.

### 2.4.4. Cinsel Yolla Bulaş

Gelişmiş ülkelerde HBV'nin majör bulaş yoludur. En çok risk taşıyan grup homoseksüellerdir. Eşlerinde kronik hepatit B olanlar, başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar ve çok eşliler de risk atındadır (20).

Hepatit B farklı konsantrasyonlarda da olsa insandaki bütün sıvılarda bulunur.

1-Yüksek konsantrasyon; kan, serum, yara eksudası.

2-Orta düzey konsantrasyon; sperma, vaginal salgı, tükrük.

3-Düşük konsantrasyon; idrar, dışkı, ter, gözyaşı, anne sütü (27).

## 2.5. Tanıda Kullanılan Testler

### 2.5.1. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)

HBsAg, akut veya kronik enfeksiyonu gösteren ana klinik belirteçtir ve HBV enfeksiyonunun sıklığı HBsAg varlığı ile tanımlanır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) virüs yüzeyinde bulunan bulaşıcı olmayan partiküllerdir. Serumda en az 6 ay süreyle HBsAg varlığı kronik hepatit B enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerde HBsAg'nin negatifleşme oranı yılda yaklaşık yüzde 0,5'tir.

### 2.5.2. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs)

Anti-HBs varlığı, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı gösterir. Akut HBV enfeksiyonundan iyileşen kişilerin aksine, kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde Anti-HBs gelişmez ve HBsAg pozitif kalır. Doğal enfeksiyondan iyileşen kişilerde hem Anti-HBs hem de hepatit B çekirdek antijenine karşı antikorlar (Anti-HBc) pozitif olacaktır, ancak zamanla Anti-HBs saptanamaz hale gelebilir (28).

### 2.5.3. Hepatit B kor antikoru (Anti-HBc)

Hepatit B enfeksiyonu sırasında kanda görülen ilk antikordur. Anti-HBc IgM pozitifliği akut hepatit B enfeksiyonunun en güvenilir göstergesidir. HBsAg‘nin serumda saptanmasından ortalama 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM pozitifleşir. Anti-HBc IgG ise HBV ile karşılaşma olup olmadığını göstermektedir. Virüs kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa da ömür boyu pozitif olarak kalmaktadır.

### 2.5.4. Hepatit B ‘e’ antijeni ve antikoru (HBeAg ve Anti-HBe)

Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg'den sonra HBeAg oluşmaktadır. Kanda bulunması virüsün etkin olarak çoğaldığını ve enfektif olduğunu göstermektedir. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalabilmektedir ve kaybolmaması kronikleşmeyi göstermektedir. Anti-HBe'nin oluşması ise enfektivitenin gerilediğini ve virüsün çoğalmasının durduğunu düşündürür. KHB olguları, HBeAg pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılır. Ülkemizdeki KHB olgularının yaklaşık % 75‘ini HBeAg negatiftir. HBsAg'nin temizlenmesinden önce HBeAg kandan temizlenmektedir (29).

### 2.5.5. Serum HBV DNA

Serum HBV DNA kalitatif veya kantitatif olarak değişik yöntemlerle saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testler sayesinde değerlendirilir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğidir. Sonuçlar İU/ml olarak verilir (30). Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla birlikte, ülkemizde genotip D baskındır (31).

Tablo 1: Hepatit B Serolojik Testlerinin Klinik Olarak Yorumlanması

| **SEROLOJİK TEST** | **SONUÇ** | **KLİNİK YORUM** |
|---|---|---|
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBs | Negatif<br>Negatif<br>Negatif | Enfeksiyona Duyarlı |
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBs<br>HBeAg<br>Anti-HBe | Negatif<br>Pozitif<br>Pozitif<br>Negatif<br>Pozitif | Enfeksiyon Geçirilerek Oluşan Bağışıklık |
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBs | Negatif<br>Negatif<br>Pozitif | Aşılama ile Oluşan Bağışıklık |
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBc Ig M<br>Anti-HBs | Pozitif<br>Pozitif<br>Pozitif<br>Negatif | Akut Enfeksiyon |
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBc Ig M<br>HBeAg<br>Anti-HBe<br>Anti-HBs | Pozitif<br>Pozitif<br>Negatif<br>Pozitif veya Negatif<br>Pozitif veya Negatif<br>Negatif | Kronik Enfeksiyon |
| HBsAg<br>Anti-HBc total<br>Anti-HBs | Negatif<br>Pozitif<br>Negatif | *Yalancı Pozitiflik<br>*Kronik Hepatit B<br>*Humoral İmmünitede Bozukluk<br>*Akut Hepatit B Düzelmesi |

## 2.6. Hepatit B Virüsü Kliniği

HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklik göstebilir. Akut enfeksiyonda belirtiler subklinik seyredebileceği gibi, ikterik hepatite ve bazı durumlarda fulminant hepatite kadar ilerleyebilir. Yine kronik enfeksiyonda da, belirtiler asemptomatik bir taşıyıcı durumdan kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar değişebilir. Hem akut hem de kronik enfeksiyonda ekstrahepatik belirtiler de ortaya çıkabilir.

### 2.6.1. Akut Hepatit B

Akut HBV enfeksiyonunda hastaların yaklaşık yüzde 70'i subklinik veya anikterik hepatit şeklinde seyreder. Fulminan karaciğer yetmezliği olağandışıdır ve hastaların yaklaşık yüzde 0,1 ile 0,5'inde görülür.

Kuluçka dönemi bir ila dört ay sürer. Kuluçka dönemini serum hastalığı benzeri bir sendrom izler, ardından anoreksi, bulantı, sarılık ve sağ üst kadran ağrısı gibi yapısal semptomlar gelişir. Semptomlar ve sarılık genellikle bir ila üç ay sonra kaybolur.

Akut enfeksiyon sırasında yapılan laboratuar testlerinde tipik olarak ALT'nin AST'den yüksek olduğu ve aminotransferaz düzeylerinin (ALT ve AST) 1000-2000 IU/L'ye kadar yükseldiği saptanır. Anikterik hepatitli hastalarda serum bilirubin konsantrasyonu normal olabilir. Protrombin zamanı, prognozun en iyi göstergesidir. İyileşen hastalarda serum aminotransferazların (ALT ve AST) normalleşmesi genellikle bir ila dört ay içinde gerçekleşir. Altı aydan uzun süredir olan serum ALT yüksekliği kronik hepatite ilerlemeyi gösterir.

Akut HBV tedavisi esas olarak destekleyici tedavidir. Ek olarak, maruz kalan temaslılarda enfeksiyonu önlemek için uygun önlemler alınmalıdır. Hastaları hastaneye

yatırma kararı hasta bazında alınmalıdır. Koagülopatili, derin sarılıklı veya ensefalopatik hastalar genellikle hastaneye yatırılmalıdır. Yaşlı, önemli komorbiditeleri olan, oral alımı tolere edemeyen veya sosyal destek sağlanamayan hastalarda da hastaneye yatış düşünülebilir (32).

### 2.6.2 Kronik Hepatit B

HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, virüs replikasyonu ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (32).

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu, HBV enfeksiyonunun optimal yönetimi için güncellenmiş öneriler sunmaktadır. Bu kılavuz Kronik Hepatit B'yi; HBeAg, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer iltihabının varlığı veya yokluğu dikkate alınarak beş döneme ayırmıştır (33).

**2.6.2.1. Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu:** Önceden "immüntoleran" faz olarak adlandırılırdı. Bu fazda serum HBeAg pozitifliği, çok yüksek seviyelerde HBV DNA ve normal sınırlarda ALT varlığı mevcuttur. Karaciğer normaldir veya hafif nekroinflamasyon mevcuttur. Perinatal dönemde enfekte hastalarda daha sık görülür ve genelde genç erişkinliğe kadar sürer. Bu aşamada spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu hastalar, yüksek HBV DNA seviyeleri nedeniyle oldukça bulaşıcıdır (33).

**2.6.2.2. Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B:** Serum HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA ve ALT seviyeleri ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya ağır nekroinflamasyon olur ve fibrozis gelişmeye başlar. Bu aşamanın sonucu değişkendir. Çoğu hasta HBeAg serokonversiyonunu ve HBV DNA süpresyonunu başarabilir ve HBeAg-negatif enfeksiyon aşamasına girebilir. Diğer hastalar HBV'yi kontrol etmekte başarısız olabilir. Bu durumda

karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (33).

**2.6.2.3. Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu:** Daha önce 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan bu dönemde HBeAg'ye karşı serum antikorları (Anti-HBe) oluşmuş, HBV DNA düşmüş (<2.000 IU / ml) ve ALT normal düzeylere gelmiştir. Bununla birlikte bu fazda bazı hastalar karşımıza; HBV DNA'nın 2000 IU/ml üzerinde olduğu (genellikle 20.000 IU/ml altında), ALT değerinin normal olduğu ve sadece minimal hepatik nekroinflamatuar aktivite, düşük fibrozisin eşlik ettiği süreçle de çıkabilir. Bu hastalar, bu fazda kalırlarsa siroza veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür, ancak KHB'ye ilerleme genellikle HBeAg negatif hastalarda meydana gelir. Vakaların % 1-3'ünde kendiliğinden HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon meydana gelebilir. Tipik olarak, bu tür hastalar düşük serum HBsAg seviyelerine sahiptir (<1.000 IU/ml) (33).

**2.6.2.4. Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit B:** Genellikle saptanabilir Anti-HBe ile beraber HBeAg negatifliği, orta ila yüksek serum HBV DNA düzeyleri (genellikle HBeAg-pozitif hastalardakine göre daha düşük) ve dalgalanan veya sürekli yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibroz şeklinde hasar görülür. Hastaların büyük bir kısmında; HBeAg ekspresyonunu engelleyen veya ortadan kaldıran HBV genomunun precore veya core promoter bölgelerinde mutasyonlar vardır. Bu aşamada spontan hastalık remisyonu çok düşüktür (33).

**2.6.2.5. Faz 5: HBsAg negatif faz:** İyileşmiş HBV enfeksiyonu olarak adlandırılır. HBsAg'ye (Anti-HBs) karşı antikor yanıtı olsun veya olmasın negatif HBsAg ve pozitif Anti-HBc ile karakterizedir. Bu aşama aynı zamanda "occult HBV enfeksiyonu" olarak da bilinir. Bu fazdaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve her zaman olmamakla birlikte genellikle

saptanamayan serum HBV DNA'sına sahiptir. HBV DNA (cccDNA), karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz gelişmeden önce HBsAg negatifliği meydana gelirse prognoz çok iyidir, siroz ve HCC gelişme riski çok düşüktür. Bununla birlikte, HBsAg negatifliğinden önce siroz geliştiyse, hastalar HCC riski altındadır. İmmünsupresif bir durumun varlığı bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilir (33).

Tablo 2: Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

| | **HBeAg Pozitif** | | **HBeAg Negatif** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Kronik hepatit** | **Kronik enfeksiyon** | **Kronik hepatit** | **Kronik enfeksiyon** |
| HBsAg | Orta/yüksek | Yüksek | Orta | Düşük |
| HBV DNA | $10^4$ -$10^7$ IU/Ml | >$10^7$ IU/mL | >2000 IU/mL | <2000 IU/Ml |
| ALT | Yüksek | Normal | Yüksek | Normal |
| Karaciğer hasarı | Orta/ciddi | Yok/hafif | Orta/ciddi | Yok |
| | | | | |
| Eski isimlendirme | İmmün Reaktif HBeAg pozitif | İmmün Toleran | HBeAg negatif Kronik hepatit | İnaktif Taşıyıcı |

## 2.7. HBV Enfeksiyonundan Korunma

HBV enfeksiyonunun önlenmesi için üç ana strateji mevcuttur: (1) hastalık bulaşmasını önlemek için davranış değişikliği, (2) pasif immünoprofilaksi ve (3) aktif aşılama.

### 2.7.1. Davranış Değişikliği

Cinsel uygulamadaki değişiklikler ve kan ürünleri için geliştirilmiş tarama önlemleri, transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Davranış değişikliğinin, erken çocukluktaki çocukların ve yenidoğanların enfeksiyon kapma riskinin daha yüksek olduğu gelişmiş ülkelerde daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu grupta hem pasif hem de aktif immünoprofilaksi daha etkili olacaktır (34).

### 2.7.2. Pasif İmmünoprofilaksi

Hepatit B İmmün Globulin (HBIG), hepatit B'ye karşı hazır antikorların steril bir çözeltisidir. HBIG, halihazırda hepatit B'ye karşı yüksek düzeyde antikorları olan seçilmiş donörlerden, insan kanından hazırlanır ve pasif immünoprofilakside kullanılır. Pasif immünoprofilaksi dört durumda kullanılır; (1) hepatit B ile enfekte annelerin yeni doğan bebekleri, (2) iğneyle temas ettikten sonra, (3) cinsel temas sonrası ve (4) karaciğer transplantasyonundan sonra. Mevcut doz önerileri, doğumdan hemen sonra veya doğumdan sonraki 12 saat içinde rekombinant aşı ile kombinasyon halinde 0.13 ml/kg HBIG şeklindedir. Bebeklerin % 3,7 ila % 9,9'u, immünoprofilaksiye rağmen HBV enfeksiyonu annelerinden perinatal olarak kapmaktadır (34).

### 2.7.3. Aktif Bağışıklama

Primer enfeksiyonun aşılama ile önlenmesi, kronik HBV enfeksiyonu riskini ve sonraki komplikasyonlarını azaltmak için önemli bir stratejidir. İnaktif plazma türevi bir aşı olan birinci nesil hepatit B aşısı 1982 yılında kullanıma sunuldu. Rekombinant DNA aşısı olan ikinci nesil HBV aşısı 1986 yılında genel kullanıma sunulmuştur. Her iki aşının da HBV enfeksiyonunu önlemede güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. 1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hepatit B aşısının 1995'e kadar hepatit B taşıyıcı prevalansı %8 ve üzeri olan

tüm ülkelerde ve 1997'ye kadar tüm ülkelerde ulusal bağışıklama sistemine dâhil edilmesi gerektiğini bildirmiştir (35).

Başarılı bir aşılamadan sonra aşılananların önemli bir kısmında sonradan Anti-HBs'nin kaybolabileceği düşünüldüğünden, çoğu ulusal kurum tarafından birincil kürün uygulanmasını takiben bir takviye doz aşı daha önerilmektedir. Bununla birlikte, başlangıçta başarılı bir aşılamadan sonra takviye etmek gerekli midir? Doğduktan sonra HBV aşısı ile tamamen aşılanan yenidoğanların 16 yıl içinde tekrar takviye almasına gerek olmadığı kanıtlanmıştır (36). Başka bir çalışmada, Anti-HBs düzeyinin kaybına rağmen, HBV'ye özgü T hücre belleğinin 32 yıl boyunca devam ettiği saptanmıştır (37).

Hepatit B bağışıklığına ilişkin Avrupa Konsensüs Grubu, tam bir aşılama sürecini takiben, bağışıklığı yeterli kişilerde takviye dozlarının gereksiz olduğunu önermektedir. Bununla birlikte, immünsupresiflere ve HBV bulaşı açısından yüksek riskli bazı hastalara rapel doz uygulaması önerilir. Hemodiyaliz hastaları yılda bir kez değerlendirilmeli ve antikor seviyesi 10 mIU/mL'nin altına düştüğünde ek rapel doz yapılmalıdır. Diğer immünsuprese kişiler için de, HBV temas riski devam ettikçe Anti-HBs düzeyleri izlenmeli ve Anti-HBs değeri 10 mIU/mL'nin altına düşen kişilere bir rapel doz uygulanmalıdır (38) (39).

### 2.8. HBV Reaktivasyonu

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, konakçı bağışıklığı ve birincil enfeksiyondaki hasta yaşına göre değişir. Ek olarak, viral yük, HBV genotipi ve viral mutasyonlar gibi faktörler, HBV enfeksiyonunun seyrini değiştirebilir. Birincil enfeksiyonların çoğu, bağışıklığı yeterli yetişkinlerde kendiliğinden düzelir; bununla birlikte, perinatal olarak enfekte olmuş kişilerin çoğunluğu, kalıcı viral replikasyon nedeniyle yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde KHB geliştirir. Daha önce HBV enfeksiyonu olan ve serolojik iyileşme görülen hastalarda bile

HBV DNA, hepatositler içinde cccDNA olarak kalabilir ve bu hastaları HBVr riski altına sokabilir. Daha önce HBV'ye maruz kalan hastalar, bağışıklık sistemi tarafından uygulanan kısmi kontrol nedeniyle değişen oranlarda viral replikasyon sergilemektedir. HBVr kemoterapi, anti-CD20 ilaçlar, TNF inhibitörleri, kortikosteroid gibi immünsüpresif tedavi sonrası gelişebilir. Bu risk ilaca maruziyetin kesilmesinden 12 ay sonraya kadar devam eder. Reaktivasyon için serum HBV DNA ve serum ALT'deki değişiklikler ölçülerek takibi yapılabilir (40).

İmmunsupresif ilaçlar verildiğinde, lenfosit fonksiyonu baskılanır ve interferon gama, TNF-α gibi viral inhibitör sitokinlerin üretimi de dâhil olmak üzere birçok efektör yol inhibe edilir. HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri HBV enfeksiyonunun immün kontrolünde büyük oranda yer almaktadır. İmmunsupresif tedavi esnasında interferon gama, TNF- α ve HBV spesifik T lenfositlerinin inhibisyonu enfekte hepatositlerin yüzeyinde artan viral replikasyon ve viral protein ekspresyonu sağlayarak HBVr'ye neden olur. Ofatumumab ve rituksimab gibi bazı immünsupresif ajanlar CD20 yüzey antijenine etki ederek doğrudan B hücresi fonksiyonunu bloke eder (41).

### 2.8.1. HBV Reaktivasyon Tanısı

Hepatit B virüsü reaktivasyonu tanımında ortak bir görüş birliği yoktur. Farklı çalışmalarda farklı tanısal kriterlerden bahsedilmiştir (42). Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Derneği (APASL) ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) HBVr için tanısal kriter olarak HBsAg'in negatifken takiplerde pozitifleşmesini ve HBV DNA düzeylerinin artışını kullanmaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) inaktif HBsAg taşıyıcısı olan veya düzelmiş hepatiti bulunanlarda aktif nekroenflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkmasını kriter olarak kabul eder (43) (44). Anti-TNF ajan

kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada, HBV reaktivasyonu için aşağıdaki kriterler tanımlanmıştır. Kriterlerden birinin olması yeterli görülmüştür.

- HBV-DNA pozitif hastalarda serum HBV-DNA düzeyinde 1 log artış olması
- Önceden negatif HBV-DNA düzeyine sahip hastalarda HBV-DNA düzeyinin saptanabilir hale gelmesi
- Bazal HBV-DNA'sı bilinmeyen hastalarda HBV DNA düzeyinin >2000 IU/mL olması
- HBsAg pozitifleşmesi (45).

### 2.8.2. HBV Reaktivasyonu Risk Faktörleri

En yüksek reaktivasyon riskiyle ilişkili virolojik faktörler, yüksek bazal HBV DNA düzeyi, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) pozitifliği ve 6 ay veya daha uzun süren HBsAg pozitifliği olarak tanımlanan KHB'dir. HCV veya HDV gibi virüsler de HBVr olasılığını artırabilir. HBVr ile ilişkili konakçı faktörler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz ve immünsupresyon gerektiren ek hastalık (örneğin; lenfoma, solid tümörler, romatoid artrit) yer alır. HBVr riskinin önemli bir belirleyicisi, bir kişinin aldığı immünsupresif tedavilerin türü ve derecesidir. Bu ilaçlar ve/veya ilaç rejimleri, genel olarak HBVr risklerine dayalı olarak yüksek (>%10), orta (%1-10) ve düşük (<%1) risk olarak kategorize edilebilir (40).

#### 2.8.2.1. Konakçı ve Virolojik Faktörler

HBVr için viral risk faktörlerini, saptanabilir HBV DNA seviyeleri, HBeAg, HBsAg ve toplam hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) gibi diğer HBV belirteçlerini içerir. Saptanabilir HBsAg'li hastalar, HBsAg-negatif/Anti-HBc-pozitif hastalara kıyasla 8 kata kadar artmış HBVr riskine sahiptir. Benzer şekilde, HBeAg-pozitif hastaların HBeAg-negatif hastalara kıyasla HBVr yaşama olasılığı daha yüksektir. HBsAg mutasyonları da ayrıca

hümoral yanıtı bozarak HBVr riskini artırabilir. Son olarak, HBV genotipi de bir risk faktörü olabilir, ancak bu ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (40).

#### 2.8.2.2. İmmünsupresif Tedavi İlişkili Risk faktörleri

İmmünsupresif ve kemoterapötik ilaçlar, HBVr'ye neden olma konusunda en büyük riski oluşturur. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), mevcut kanıtları kullanarak ilaçları HBVr'ye neden olma potansiyellerine göre sınıflandırır. Vakaların yüzde 10'undan fazlasında HBVr'ye neden olma potansiyeli olan ilaçlar yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Rituksimab ve ofatumumab gibi B hücre blokajı yapan ajanlar, doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin türevleri ve 4 haftadan fazla orta doz kortikosteroid (günlük 10-20 mg prednizon) veya yüksek doz kortikosteroid (günlük >20 mg prednizon) bu sınıfa girer. Orta derecede HBVr riskine (% 1-10) neden olan ilaçlar, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) inhibitörleri, sitokin ve integrin inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleridir. Beklenen HBVr oranları % 1'den az vakalar (düşük HBVr riskli ilaç sınıfları), azatioprin ve metotreksat gibi geleneksel immünsupresif ajanlar, bir haftadan kısa süren herhangi bir doz kortikosteroid tedavisi ve 4 haftadan uzun süre düşük doz kortikosteroid (günde <10 mg prednizon) tedavisini içerir (Bkz. Tablo 3) (40).

Tablo 3: HBV Reaktivasyon Riski, Nedenleri, Tarama ve Takip Değerlendirmesi

| | **Yüksek Risk** | **Orta Risk** | **Düşük Risk** |
|---|---|---|---|
| **Tanım** | Beklenen HBVr riski >10% | Beklenen HBVr riski 1-10% | Beklenen HBVr riski <1% |
| **İlaçlar** | -B-hücre deplesyonu yapan ajanlar<br>-Antrasiklinler<br>-Yüksek doz kortikosteroid (≥20 mg prednizon, ≥4 hafta) | -TNF-α inhibitörleri<br>-Sitokin ve integrin inhibitörleri<br>-Tirozin kinaz inhibitörleri<br>-Orta doz kortikosteroid (10–20 mg prednizon, ≥4 hafta) | -Geleneksel immünsüpresifler (azatioprin ve metotreksat gibi)<br>-İntra-artiküler kortikosteroid<br>-Sistemik kortikosteroid (<1 hafta) veya düşük doz kortikosteroid (<10 mg prednizon, ≥ 4 hafta) |
| **Serolojik Tarama** | HBsAg ve anti-HBc, pozitif gelirse HBV DNA | HBsAg ve anti-HBc, pozitif gelirse HBV DNA | -Rutin tarama AGA tarafından önerilmez<br>-İmmünsupresif tedavi gerektiren tüm kişiler CDC'ye göre HBsAg için taranmalıdır |
| **Takip** | Profilaksi sonlandırıldıktan sonra 6-12 ay boyunca | Profilaksi sonlandırıldıktan sonra 6-12 ay boyunca | 1-3 ayda bir |

#### 2.8.2.2.1. B Hücre Deplesyonu Yapan İlaçlar

Rituximab ve ofatumumab, B lenfosit hücre yüzeyindeki CD20'ye bağlanarak hümoral bağışıklığı bloke eden hümanize antikorlardır; her iki ilaç da yüksek HBVr riski ile ilişkilidir. Rituximab, kötü huylu B hücrelerinin ölümüne neden olan hücre sinyallerini etkiler, B hücrelerinin tamamlayıcı bağımlı sitotoksisitesine (CMC) aracılık eder ve makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK hücresi) ve granülositler gibi efektör hücrelerin aracılık ettiği antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) indükler. Ofatumumab'ın da benzer bir etki mekanizması vardır. KHB enfeksiyonunda, dolaşımda HBV DNA'sı saptanamayan kişilerde bile hepatositler içinde HBV DNA kalır. HBsAg için seronegatif olan ancak saptanabilir Anti-HBc'ye sahip kişiler arasında, HBV DNA dolaşımda nadiren bulunur, ancak genellikle eser miktarlarda karaciğerde bulunur ve rituksimab veya ofatumumab ile olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılandığında yeniden aktif hale gelebilir. 1997 ve 2009 yılları arasında, rituksimabın HBVr ile ilişkilendirildiği 118 vaka ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bildirildi.

Çin'de 2004 ile 2008 yılları arasında rituksimab ve kemoterapi ile tedavi edilen diffüz büyük B hücreli lenfomalı 278 hastanın incelemesinde, altı hastada HBVr geliştiği saptandı. Altı kişide daha önce HBV enfeksiyon geçmişi vardı (Anti-HBc pozitif, HBsAg negatif). 278 hastanın tümü, rituksimab içeren tedavi almadan önce HBV DNA için negatifti. Anti-HBc pozitif grupta Anti-HBc negatif gruba kıyasla daha yüksek bir hepatit insidansı vardı (sırasıyla % 21,8'e karşı % 8,2 ). Ek olarak, ALT veya AST seviyeleri yükselen hastalarda hepatit gelişme olasılığı normal serum transaminaz değerlerine sahip olanlara göre daha yüksekti. Yazarlar, daha önce HBV'ye maruz kalan (HBsAg-negatif, Anti-HBc-pozitif) Çin'deki hastaların, HBsAg-negatif, anti-HBc-negatif hastalara kıyasla rituksimab içeren kemoterapiden sonra HBV reaktivasyonu nedeniyle hepatit gelişimi için daha büyük risk

altında olduğu sonucuna varmıştır. Daha önce HBV'ye maruz kalan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının ve HBV DNA seviyelerinin yakından izlenmesi çağrısında bulundu (40).

#### 2.8.2.2.2. Sistemik Kemoterapi

HBVr, çeşitli hematolojik ve solid tümörler için kemoterapi alan hastalarda tanımlanmıştır. Sadece immünsupresyon derecesi ile değil, aynı zamanda tedavi edilen kanser tipi ile de alakalıdır (46). Doksorubisin, daunorobusin, epirubisin, idarabusin antrasiklinlerdendir. Bu gibi kemoterapotikler HBVr ile ilişkilidir (47). Doksorubisin; lösemi, lenfoma, meme kanseri ve multipl miyelom dâhil olmak üzere çok çeşitli hematolojik ve hematolojik olmayan kanserleri tedavi etmek için kullanılır. Doğrudan doksorubisine atfedilen HBVr riskini belirlemek zordur, çünkü genellikle rituksimab ve sistemik kortikosteroidler gibi diğer immünsupresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır (40).

Hematolojik hastalığı bulunan KHB‘li hastalar immünsupresyon sırasında en yüksek HBVr gelişme riskine sahip olan hasta grubudur (48). Bu yüksek riskin nedenlerinden biri yüksek doz steroid ve/veya rituksimab kemoterapilerin kullanılmasıdır (49).

2007 ve 2010 yılları arasında solid tümörü olan ve kemoterapi alan 1149 hastanın geniş retrospektif bir incelemesi yapılmıştır. Doksorubisin bazlı (n = 434), oksaliplatin veya irinotekan bazlı (n = 196), karboplatin-gemsitabin bazlı (n = 245) ve kapesitabin (n = 274) bazlı rejimler uygulanan çalışmanın birincil amacı HBV tarama oranlarını değerlendirmekti, ancak hepatit alevlenmesi ve HBVr de değerlendirildi. HBV için taranan 448 hastadan 30'u (% 7) HBsAg pozitifti ve 28'i antiviral profilaksi aldı ve hiçbirinde HBVr gelişmedi. Taranmamış grupta, % 0,4'ü (701'in 3'ü) HBVr geliştirdi ve üçü de doksorubisin alan meme kanseri hastasıydı (214'te 3). HBVr'li bir hastada fulminan karaciğer yetmezliği gelişti ve öldü. Diğer iki hasta iyileşti ancak kanser rejimlerinde uzun gecikmeler yaşadı (40).

#### 2.8.2.2.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, HBVr ile ilişkilendirilmiş olup endikasyona bağlı olarak çeşitli dozlarda ve sürelerde reçete edilir. Kortikosteroidler, iki farklı mekanizma yoluyla hepatit viral replikasyonunu artırır. Mekanizmalardan biri sitotoksik T hücre fonksiyonunu baskılamak, diğeri ise HBV glukokortikoid duyarlı elemanla etkileşime girerek HBV genomik dizisinin doğrudan uyarılmasını içerir (50). Sadece inhale kortikosteroidlere (n=126) veya sistemik kortikosteroidlere (n=72) maruz kalan astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan HBsAg pozitif hastalar arasında HBVr'yi karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada, 12 HBVr vakası tespit edildi. HBVr'li sekiz hasta sistemik ve inhale kortikosteroid alıyordu ve sadece bir hastada prednizon 20 mg/gün'den daha az bir dozdaydı. HBVr yaşayan kalan dört hasta, sadece günde 100-200 μg flutikazona eşit bir dozda inhale kortikosteroid kullanıyordu. Yazarlar, solunan kortikosteroidlere, kronik veya orta-yüksek dozda sistemik kortikosteroidlerin eklenmesinin HBVr'de riskin artmasına neden olduğu sonucuna vardılar (51).

#### 2.8.2.2.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI); akciğer kanseri, hepatoselüler karsinom, gastrointestinal stromal tümörler ve kronik miyeloid lösemi (KML) dâhil olmak üzere çeşitli maligniteleri tedavi etmek için kullanılır. Sınırlı sayıdaki kanıtlar, TKI'lerle tedavi gören HBsAg-pozitif hastalarda HBVr'yi tanımlamaktadır. Bu ajanların reaktivasyonu indüklemek için çalıştığı mekanizma belirsiz kalsa da; bazı in vitro çalışmalar, TKI'lerin T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe edebildiğini göstermiştir (48). Sıklıkla, imatinib tedavisi gören hastalarda lenfopeni (vakaların %24-47'si) veya nötropeni (vakaların %35-58'i) gelişir (52).

İmatinib mesilat, 2001 yılında KML tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk TKI' dir. Birkaç vaka raporunda HBVr ile ilişkilendirilmiştir. Bir vaka raporunda imatinib mesilat ile tedavi edilen, önceden karaciğer disfonksiyonu olmayan ancak KHB'li (HBsAg-pozitif, anti-HBc-pozitif, HBeAg-pozitif) KML'li 54 yaşında bir erkek hastada tedaviden 6 ay sonra HBVr görülmüştür. Bu hastada fulminan hepatit gelişti ve antiviral tedaviye rağmen HBV ile ilişkili komplikasyonlardan öldü (52).

Dasatinib, Philadelphia kromozom pozitif KML ve akut lenfoblastik lösemiyi tedavi etmek için kullanılan bir başka küçük moleküllü TKİ'dir. Sitopeni, serum transaminaz ve bilirubin düzeylerinde yükselme yapabilir. 74 yaşında KML'li bir kadın hastada ilk önce imatinib ile tedavi edildi, ancak imatinib ile ilişkili plevral efüzyon nedeniyle düşük doz dasatinibe geçildi. Dasatinibin başlamasından üç yıl sonra, HBVr gelişti. Hasta HBsAg negatiften (TKI tedavisinden önce) HBsAg-pozitife döndü. Asemptomatik AST (80 IU / ml) ve ALT (83 IU / ml) yüksekliği ve yüksek HBV DNA (6,9 log10 kopya/ml) düzeyi saptanan hastada lamivudin 100 mg/gün uygulandı. 2 ay sonra yüksek AST ve ALT seviyeleri normale döndü (53).

Ruksolitinib, miyelofibrozisli (MF) hastalar için kullanılan güçlü bir Janus kinaz (JAK) 1 ve 2 inhibitörüdür. Bir vaka çalışmasında, HBsAg pozitif olduğu bilinen normal karaciğer testlerine sahip, MF'ye sahip 72 yaşında bir erkek hastaya 40 mg/gün dozda ruksolitinib tedavisi başlandı. Semptomlarında tam bir düzelme ve dalak boyutunda önemli bir azalma olmakla birlikte, tedavinin başlamasından 8 hafta sonra, serum ALT (179 IU/ml) ve AST (136 IU/ml) artış göstermiştir. Klinisyenler bunun ilaca bağlı olduğunu düşündü ve ruksolitinib dozu, idame doz olan günde iki kez 10 mg'a düşürüldü; bununla birlikte, serum ALT (291 IU/ml) ve AST (185 IU/ml) seviyeleri yükselmeye devam etti. Yüksek HBV DNA

titresi (1.23x107 kopya/ml) saptanan hastaya entekavir ile antiviral tedavi başlatıldı ve serum ALT ve AST seviyeleri düştü (54).

#### 2.8.2.2.5. Hematopoetik kök hücre nakli

Hematopoetik kök hücre naklinden (HSCT) sonra bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılan siklosporin, takrolimus ve rituksimab gibi ajanlar, nakil alıcıları için daha iyi sonuçlar elde etti. Bununla birlikte, güçlü immün baskılama, daha önce hepatit B enfeksiyonu geçirmiş HSCT alan hastalarda HBVr riskini artırır.

Geriye dönük bir çalışmada, HSCT alıcısı olan 413 hasta arasında HBVr insidansı incelendi. HBsAg pozitif olan HSCT alan beş hastanın tümünde HBVr yaşadı ve hepsi lamivudin veya entekavir uygulamasıyla kontrol edildi. HBsAg negatif olan HSCT alan 408 hastadan 11'i HBVr yaşadı. Bu bireyler çeşitli serolojik belirteçlere (anti-HBc ve/veya Anti-HBs) sahipti. HBsAg negatif grupta meydana gelen reaktivasyon olayları da lamivudin veya entekavir ile kontrol edilmiştir. Bu çalışma, HSCT'yi gerçekleştirmeden önce HBsAg'nin yanı sıra anti-HBc ve Anti-HBs bakmanın önemini göstermiştir (55).

#### 2.8.2.2.6. Hepatit C için Doğrudan Etkili Antiviraller

HBV-HCV ile koenfekte olan hastalarda HCV'nin doğrudan etkili antiviraller ile tedavisi HBV'nin reaktivasyonuna neden olabilir. 2013 ve 2016 arasında HCV için doğrudan etkili antiviraller ile tedavi edilen HBV-HCV ile koenfekte olan hastalarda 29 HBVr raporu tanımlanmıştır. Bir vaka karaciğer nakliyle, iki vaka ölümle sonuçlandı. Bu raporlara dayanarak FDA, HCV için DAA ile tedavi edilen hastalarda potansiyel HBVr riski hakkında bir uyarı yayınladı (40).

Doğrudan etkili antiviraller ile genel HBVr riski çoğu uzman tarafından düşük kabul edilse de, risk HBsAg pozitif olan hastalarda en yüksektir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda risk çok daha düşüktür (56).

#### 2.8.2.2.7. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD), romatoid artritte (RA) hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılan bir immünsupresif ilaç kategorisidir. Bu ilaçlardan en önemlileri metotreksat, hidroksiklorokin, sülfasalazin ve leflunomiddir. RA hastalarında HBV reaktivasyonuna bağlı fulminan hepatit B vaka raporları da antiromatizmal tedavi gören hastalarda DMARD ile ilişkili HBV reaktivasyonunun farkındalığını artırmıştır.

Bir çalışmada toplam 476 RA hastası tarandı. HBsAg pozitif ve HBsAg-negatif/Anti-HBc-pozitif prevalansı sırasıyla %6,51 ve %51,1 idi. Antiviral profilaktik tedavi olmaksızın c-DMARD alan 211 hasta (23 hasta HBsAg pozitif ve 188 hasta HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif) arasında, 4 hastada HBV reaktivasyonu gelişti. HBVr ile herhangi bir spesifik DMARD arasında korelasyon yoktu. Başlangıçta glukokortikoid ile birlikte uygulama ve negatif Anti-HBs, reaktivasyon ile ilişkili olarak saptandı (57).

#### 2.8.2.2.8. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ilaç, etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte biyolojik testler ile kombinasyon gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da yapılmış üründür. Biyolojik ajanların isimlendirilmesinde belirli kısaltmalar kullanılmaktadır:

---cept: Reseptör füzyon proteinleri

---mab: Monoklonal antikorlar

---ximab: Şimerik monoklonal antikorlar

---(z)umab: İnsan monoklonal antikorları

Biyolojik tedavi, sitokinlerin bulunuşu ile özellikle son 10 yılda çığır açan bir tedavi metodu olmuştur. Özellikle bunlar arasından tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) enflamasyon progresyonunda kritik bir rol oynarlar (58).

**2.8.2.2.8.1. TNF-α İnhibitörleri**

Etki mekanizması: TNF-α intrasellüler olarak yapılır ve bir enzim tarafından parçalanarak biyolojik olarak aktif çözünebilir TNF'ye dönüştürülür. TNF-α enflamasyonu primer olarak hücresel aktivasyon ve lökositleri enflamasyon bölgesine yönlendirerek gerçekleştirir. TNF-α; RA, ankilozan spondilit(AS), psoriatik artrit(PsA), Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogenezinde rol alır. Bunu; IL-1 ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinleri indükleyerek, endotel duvarının geçirgenliğini arttırıp lökosit göçünü sağlayarak, endotel hücreleri ile lökositlerden adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, akut faz reaktanlarının ve doku yıkım enzimlerinin sinoviyosit ve kondrositlerde yapımını arttırarak sağlar (58).

**Etanersept**

Etanersept çözünebilir TNF-α'ya afinite gösteren bir füzyon proteinidir. FDA tarafından 1998 yılı sonunda RA tedavisinde ticari olarak onay almıştır. RA, psoriasis, PsA, AS ve üveitte kullanılmaktadır. Etanersept 50 mg/hafta monoterapi şeklinde veya metotreksat gibi DMARD'lar ile kombine olarak da kullanılabilir (58).

**İnfliksimab**

İnfliksimab ilk defa 1998 yılında orta şiddetli seyreden Crohn hastalarında, 1999 yılında ise RA hastalarında kullanılmıştır. İnfliksimab monoklonal antikor yapısında bir anti-TNF olup, TNF-α'ya yüksek bir afinite ve spesifite ile bağlanmaktadır. İnfliksimabın Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare protein yapısındadır. TNF'nin reseptörüne bağlanması engeller ve TNF transmembran kısmına bağlanarak TNF ekspresse eden hücreleri lizise götürür. İnfliksimab FDA tarafından AS, Crohn hastalığı, çocukluk çağı Crohn hastalığı, psöriazis, psöriatik artrit, RA ve ülseratif kolitte endikasyon almış bulunmaktadır (58).

**Adalimumab**

Adalimumab tamamen insan IgG1 anti-TNF monoklonal antikorudur. 10-20 günlük bir yarılanma ömrüne sahip olup (ortalama 14 gün), iki haftada bir uygulamaya olanak sağlar. 40 mg cilt altına enjeksiyon şeklinde uygulanır. Antikor, dolaşan ve hücreye bağlı TNF-α'ya bağlanır ve bunun p55 ve p75 reseptörlerle etkileşimini bloke eder, TNF-ß ile etkileşime girmez. İlaç (kompleman varlığında) TNF eksprese eden hücrelerin hücre lizisini indükler. Adalimumab FDA tarafından RA, erken RA, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığında endikasyon almıştır (58).

**Golimumab**

Golimumab yeni nesil bir TNF-α inhibitörüdür. TNF-α'nın transmembran ve çözünebilir reseptörlerine bağlanan tamamen insan monoklonal antikorudur. Golimumab FDA tarafından 2009 yılında orta ve ileri derecede RA tedavisinde metotreksat ile birlikte, psöriatik artrit ve AS tedavisinde ise metotreksat ile birlikte olmaksızın endikasyon almıştır. Aylık 50 mg subkutanöz uygulaması bulunmaktadır (58).

**Sertolizumab pegol**

Sertolizumab pegol, hem membranöz hem de çözünebilir TNF'i nötralize eden insan monoklonal antikorudur. Sertolizumab pegol, yeni bir polietilen glikol bağlanmış anti-TNF monoklonal antikorudur. Sadece Fab'a bağlanan 40 kDa PEG parçası içerir. PEG parçasının eklenmesi plazma yarılanma ömrünü 2 haftaya, uygulamayı ise 2-4 haftaya uzatır. Hayvan modelleri incelendiğinde, ilacın öncelikle iltihabi dokularda dağıldığı gösterilmiştir. Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak (adalimumab, infliksimab, golimumab) Fc parçası içermez. Bu özelliğinden dolayı kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücresel sitotoksisite veya apoptozise yol açmaz (58).

Deneysel çalışmalar; TNF'nin hepatit B virüs replikasyonunu inhibe ettiğini ve virüsü enfekte hepatatitlerden temizlemek için HBV'ye özgü T hücre yanıtlarını uyardığını göstermiştir. Bu da araştırmacıların TNF'yi engellemenin hepatit B viral antijenlerinin ekspresyonunun artmasına neden olabileceğine inanmalarına yol açmıştır (59).

HBVr insidansı, TNF-α antagonistleri (infliksimab veya etanersept) kullanan 87 HBV hastasında yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Hastalar HBV durumuna göre gruplandırılmıştır: altı hastada KHB enfeksiyonu olduğu doğrulandı (HBsAg pozitif, HBV DNA>$10^5$ kopya/ml, yüksek ALT); diğer 31 hastanın HBV taşıyıcıları olduğu belirlendi (HBsAg pozitif, HBV DNA<$10^4$ kopya/ml, sürekli olarak normal ALT); ve geri kalan 50 hasta aktif hastalık kanıtı olmaksızın önceden HBV enfeksiyonuna sahipti (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif). KHB'li altı hastadan dördü antiviral profilaksi aldı ve hiçbiri tedavi veya takip sırasında HBVr yaşamadı. Antiviral profilaksi almayan diğer iki KHB hastası etanersept alıyordu ve iki hastada HBVr gelişti. Her iki hastada da etanersept kesildi ve lamivudin başlatıldı. HBV taşıyıcı grubundaki 31 hastadan dokuz hastaya antiviral profilaksi

uygulanmış ve bunların hiçbiri HBVr yaşamamıştır. Antiviral profilaksisi olmayan kalan 22 HBV taşıyıcısından 16'sında viral replikasyon yoktu ve geri kalan altı hastada HBV DNA da artış yaşandı. Bu hastalardan dördü, HBV DNA artışlarına ek olarak, HBVr kriterlerini karşılayan ALT'de de yükselmeler yaşadı. Önceden HBV ye maruz kalan (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) 50 hastada infliksimab veya etanersepte atfedilen HBV DNA veya ALT'da artış olmamıştır. Takip süresince bu hastalarda HBVr vakası bildirilmemiştir (60).

HBVr şimdiye kadar sadece infliksimab, etanersept ve adalimumab ile ilişkilendirilmiş olsa da, bu noktada bu ilaç sınıfındaki diğer ajanların aynı riski taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, tüm TNF antagonistlerinin HBVr'ye neden olma potansiyeline sahip olması muhtemel görünmektedir. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, HBV'ye önceden maruz kalan hastalar (HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif) daha düşük HBVr riski göstermiştir. TNF antagonistleri düşünülen hastalar, ilaca başlanmadan önce HBV enfeksiyonu için taramaya tabi tutulmalıdır (59).

#### 2.8.2.2.8.2. İnterlökin 6 (IL-6) İnhibisyonu

Son bilgiler IL-6'nın enflamatuar ve immün cevaplarda önemli rol oynadığını göstermiştir. IL-6 seviyelerinin yükselişi, RA ve psöriyatik artritli hastalarda CRP seviyeleri ve hastalık şiddeti ile korelasyon göstermektedir.

#### Tocilizumab

Tocilizumab, çözünebilir ve membran bağlı olan IL-6 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanabilen hümanize bir IgG1 monoklonal antikorudur. Tocilizumabın aktif RA'lı hastalarda kullanımındaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tocilizumab her 4 haftada bir 4-8 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir. Tocilizumab kullanımı klinik ve fonksiyonel durumun iyileşmesine ek olarak, radyografik hasarın geriletilmesinde de

etkili olmuştur. Tocilizumab için güvenlik uyarısı olarak; enfeksiyon oranında hafif derecede artış, geçici karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve nötropeni sayılmaktadır(58).

Tocilizumab kullanan 97 hasta ile HBVr indisansı araştırılmıştır. Hastalardan yedisi HBsAg pozitif, 64'ü HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif ve 26'sı HBsAg negatif/Anti-HBc negatif idi. 7 HBsAg pozitif hastasından 4'ü antiviral profilaksi aldı ve HBVr gelişmedi; kalan 3 hastaya antiviral profilaksi uygulanmadı ve 3 hastanın tümü HBVr ve hepatit alevlenmesi yaşadı. Entekavir tedavisinden sonra, tüm hastalarda olumlu bir sonuç elde edildi. 64 HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hastasından sadece biri 18 aylık tocilizumab tedavisinden sonra serum HBV DNA ($2,5x10^7$ IU/mL) için pozitif hale geldi. Bu hasta da entekavir ile tedavi edildi (58).

### 2.8.3. HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi ve Tedavi

HBV reaktivasyonunun önlenmesinin anahtarı, immünsupresif tedaviye başlamadan önce HBV enfeksiyonu olan hastaların belirlenmesidir. CDC, EASL ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği immünsupresif tedavinin başlatılmasından önce evrensel HBV taramasını önerir. NIH değişen risk seviyelerine dayanarak, immünsupresif tedavi gerektiren hepatit B hastalarının yönetimi için bir sınıflandırma çerçevesi (Tablo 4) ve bir algoritma öneriyor (Şekil 3) (61-64).

Tablo 4: NIH HBV Reaktivasyonu için Risk Sınıflaması

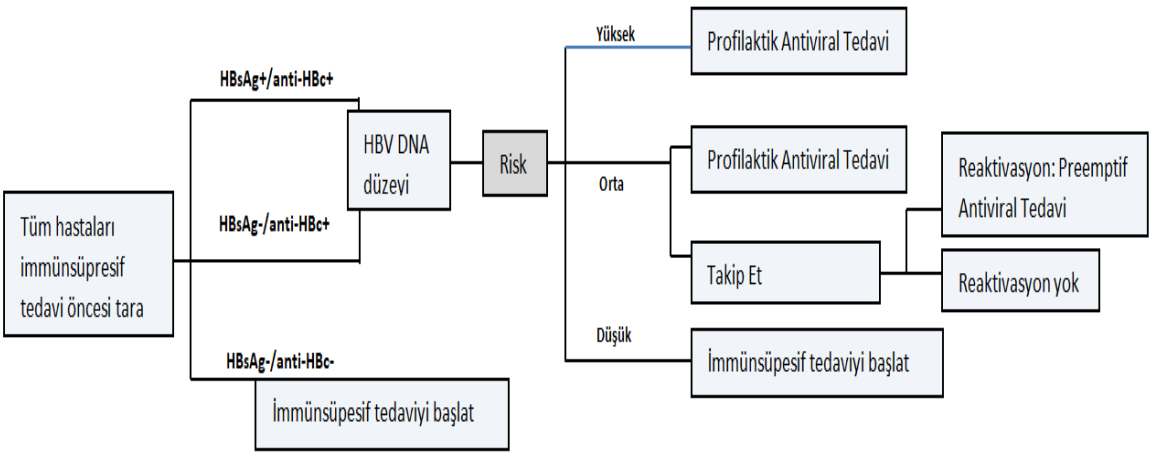
| | **HBsAg+** | **HBsAg− and anti-HBc+** | **Antiviral Tedavi** |
|---|---|---|---|
| **Yüksek Risk** | -Kemoterapi<br><br>-Anti-CD20, anti-CD52 ajanlar<br><br>-Transplantasyonda kullanılan İST'ler (kök hücre, solid organ)<br><br>-Steroidlerin diğer İST'ler ile kombine edilmesi | -Hematolojik malignitelerde kemoterapi<br><br>-Anti-CD20, anti-CD52 ajanlar | Profilaksi |
| **Orta Risk** | -Anti-TNF ajanlar<br><br>- Tek başına düşük doz steroid idamesi<br><br>-Steroid içermeyen diğer İST'ler | -Solid tümörlerde kemoterapi<br><br>- Transplantasyonda kullanılan İST'ler (kök hücre, solid organ)<br><br>- Steroidlerin diğer İST'ler ile kombine edilmesi | Profikasi veya preemptif tedavi |
| **Düşük Risk** | -Birkaç günlüğüne tek başına steroid kullanılması | -Anti-TNF ajanlar<br>- Tek başına düşük doz steroid idamesi<br>-Steroid içermeyen diğer İST'ler | Profikasiye gerek yok |

Hepatit B ile karşılaşmış hastalarda immünsupresif tedavi başlanması antiviral tedavi gerekliği doğurabilir. Profilaktik tedavi, preemptif tedavi ve terapötik tedavi olmak üzere 3 farklı yaklaşım vardır. Profilaktik antiviral tedavi; immünsupresif tedavi başlamadan önce veya HBVr gelişmeden önce antiviral tedavi başlanmasıdır. Preemptif antiviral tedavi ise immünsupresif tedavi başladıktan sonra sarılık veya karaciğer yetmezlik bulguları gelişmeden HBVr göstergeleri pozitifleştiğinde tedavi başlanmasıdır. Hepatit takipleri düzenli yapılmayan

immünsupresif tedavi alan hastalarda sarılık veya karaciğer yetmezlik bulguları saptandıktan sonra tedavinin başlanmasına ise terapötik antiviral tedavi denir (48) (64) (65).

HBVr profilaksisinde kullanılacak spesifik ajan konusunda fikir birliği yoktur. Lamivudinin, HBVr'yi önlediği klinik ve gözlemsel çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bununla birlikte; Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD), direnç gelişimi nedeniyle HBVr profilaksisi için lamivudinin kullanılmamasını önermektedir (66). Genel olarak, HBVr profilaksisinde tenofovir ve entekavir için daha az kanıt vardır, ancak bunların kullanımı KHB tedavisindeki güçlü kanıtlara dayanmaktadır. Tenofovir ve entekavir dirence karşı etkindir. Bu nedenle beklenen tedavi süresi dikkate alınmadan kullanılabilir. Bu ajanlar genellikle çoğu durumda HBVr profilaksisi için tercih edilir (40).

NIH antiviral tedavi başlanan hastalarda immünsupresif tedavinin kesilmesinden sonra en az 6 ay süreyle antiviral tedaviye devam edilmesini ve rituksimab alanlar veya immünsupresif tedavi başlamadan önce yüksek serum HBV DNA seviyelerine sahip olanlar için daha da uzun süre antiviral tedaviye devam edilmesini öneriyor (64).




Şekil 3: HBV enfeksiyonu açısından immünsupresif tedavi yönetim algoritması

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın örneklemi 2018-2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıları kliniği Gastroenteroloji ve Romatoloji polikliniklerine başvuran çeşitli hastalıklar nedeniyle biyolojik ajan kullanan hastalardan oluşmaktadır. Retrospektif olarak hazırlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyulmuş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar tarihi: 25.11.2020 ve karar no: 200).

Çalışmamıza katılan gönüllüler çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubu olarak biyolojik ajan kullanan, kullanım öncesi ve kullanım sırasında olmak üzere en az iki kez Anti-HBs düzeyi bakılan 18 yaş üstü hastalar seçilmiştir. Hasta grubunda biyolojik ajan kullanımı sonrası bakılmış olan hepatit B ilişkili testlerin bu ajanların kullanımına başlanmasının üzerinden en az 6 ay geçmiş olması şartıyla kabul edildi. Kontrol grubu olarak ise akut veya kronik hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı erişkinlerden oluşmaktadır. Bu sağlıklı kontrol grubu periyodik olarak hepatit B testleri bakılan sağlık çalışanları arasından geriye dönük taranarak elde edilmiş olup, rapel hepatit B aşısı yaptırmış olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Araştırmamızda istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmesi için (%5 lik bir alfa hatası varsayılarak %80 lik bir çalışma gücü için) en az 34 hasta ve 34 sağlıklı kontrol dâhil edilmesi gerektiği saptanmıştır.

Çalışma grubunda hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, biyolojik ajan kullanım süresi ve dozu ile aşağıdaki parametreler tarandı ve kaydedildi:

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs),

Hepatit C antikoru (Anti-HCV), Edinsel İmmun Yetmezlik Virüsü Antikoru (Anti-HIV),

Hepatit B kor antikoru (Anti-HBc total), Beyaz Kan Hücreleri (WBC), Hemoglobin (HGB),

Trombosit (PLT), Üre, Kreatinin (KRE), Alanin Aminotransferaz (AST),

Aspartat Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT), C-Reaktif Protein (CRP)

**Dâhil olma kriterleri:**

1- 18 yaş üstü

2- Biyolojik ajan kullananlar

3- Biyolojik ajan kullanım öncesinde ve sırasında olmak üzere en az iki kez Anti-HBs düzeyi bakılanlar (en az 6 ay arayla)

**Dışlama Kriterleri:**

1- Herhangi bir kronik viral enfeksiyonu olması (HCV, HBV, HIV )

2- Anti-HBs düzeyi negatif olması

3- Antiviral tedavi alması

4- Gebe ve emzirenler.

5- Malignitesi olanlar

6- Takip sırasında birden fazla biyolojik ajan kullananlar

7- Rapel doz HBV aşısı yapanlar

Anti-HBs değerleri hasta ve kontrol gruplarında iki farklı zamanda ölçümlenmiştir. Tedavi öncesi bakılan ilk ölçümler bazal Anti-HBs ve ikinci ölçümler ise kontrol Anti-HBs şeklinde isimlendirilmiştir.

**İstatistiksel analiz:** Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 25 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken betimsel istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan) sunulmuştur. Çalışmada ele alınan parametreler için bağımsız değişkene göre (2 grup olduğunda) farka bakılırken her iki gruba ait verilerin de normal dağılım gösterdiği durumda İlişkisiz Örneklem t testi, normal dağılımdan sapma gözlemlendiğinde nonparametrik istatistiklerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı gruba ait iki farklı ölçüm karşılaştırıldığında ise veriler normal dağılım gösterdiğinde İlişkili Örneklem t testi, normal dağılımdan sapma olduğunda Wilcoxon test kullanılmıştır. Anlamlılık için *p* değeri 0,05 dikkate alınmış olup *p* değeri 0,05'ten küçük olduğunda fark anlamlı olarak yorumlanmaktadır. Normallik varsayımı, Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bu test sonucunda elde edilen *p* değerinin 0,05'ten büyük olması, verinin normal dağıldığını göstermektedir.

# 4. BULGULAR

Bu çalışma 2018-2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıları kliniği Gastroenteroloji ve Romatoloji polikliniklerine başvuran ve biyolojik ajan kullanan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya 34 hasta ve 34 kontrol grubunda olmak üzere 68 gönüllü dâhil edilmiştir. Bu gönüllülerin 43'ü erkek olup, gönüllülerin ortalama yaşı 36.83±12.08 olarak saptandı.

Hastaların kullandıkları biyolojik ajanlar şu şekilde idi: adalimumab 12 hasta, etanercept 7 hasta, golilumab 5 hasta, tosilizumab 5 hasta, sertolizumab 3 hasta, infliximab 2 hasta. Hasta grubunda biyolojik ajan öncesi ve sonrası bakılmış olan serum anti-HBs düzeylerinin tarihleri kaydedildiğinde bu sürenin min 6 ay ve max 29 ay olduğu; ortalama ise 9.47 ay olarak hesaplandığı görüldü.

Hasta grubunda hastalığı geçirerek antikor geliştirenlerin sayısı 11 olup aşılama aracılığıyla antikor geliştirenlerin sayısı ise 23 idi. Yani hastaların 11'inde serum AntiHBc Ig G pozitifliği mevcuttu.

Çalışmaya dâhil edilmiş olan tüm katılımcıların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirilmesi

| Parametre | Hasta grubu<br>Ortalama ± Standart sapma / sayı (yüzde) | Kontrol grubu<br>Ortalama ± Standart sapma / sayı (yüzde) | P |
|---|---|---|---|
| Yaş, yıl | 37,41 (12,196) | 36,26 (12,136) | ,699* |
| Cinsiyet (Erkek/Kadın) | 23 (%68) / 11 (%32) | 20 (%58) / 14 (%42) | ,451** |
| *t test, **ki-kare testi | | | |

Hasta grubunda yer alan kişilerin ortalama yaşları 37,41 olup 19 – 62 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda yer alan kişilerin yaş ortalamaları ise 36,26 ve yaş aralığı 20 – 59'dur. Grupların cinsiyetleri ele alındığında hasta grubunda yer alan kişilerin 11'inin kadın ve 23'ünün erkek olduğu görülmektedir. Kontrol grubunu oluşturan kişilerden 14'ü kadınken 20'si erkektir. Hasta ve kontrol gruplarındaki gönüllülerin yaşları ve cinsiyetleri birbirine benzerdir.

Hasta grubunda iki Anti-HBs testi arasındaki süre ortalama 9,47 ± 6,14 ay olup 6 – 29 ay arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise iki Anti-HBs testi arasındaki süre ortalama 10,41 ± 4,27 ay olup 6 – 24 ay arasında değişmektedir.

Hasta grubunda yer alan kişilere uygulanan işlemlere ilişkin tanımlayıcı bilgiler ve istatistikler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Hasta grubu tanımlayıcı istatistikler

| | | N | % |
|---|---|---|---|
| **Primer Hastalık** | Ankilozan Spondilit | 18 | 52,9 |
| | Romatoid Artrit | 10 | 29,4 |
| | Crohn | 2 | 5,8 |
| | Psöriyatik Artrit | 2 | 5,8 |
| | Juvenil RA | 1 | 2,9 |
| | Ülseratif Kolit | 1 | 2,9 |
| **Biyolojik Ajan** | Adalimumab | 12 | 35,2 |
| | Etanercept | 7 | 20,5 |
| | Golimumab | 5 | 14,7 |
| | İnfliksimab | 2 | 5,8 |
| | Sertolizumab | 3 | 8,8 |
| | Tosilizumab | 5 | 14,7 |
| **Ek immünsüpesif kullanımı** | Leflunomid | 6 | 17,6 |
| | Metotreksat | 6 | 17,6 |
| | Prednizolon (5 mg) | 6 | 17,6 |
| | Mesalazin | 3 | 8,8 |
| | Sülfasalazin | 1 | 2,9 |
| | Hidroksiklorokin | 2 | 5,8 |
| | Yok | 18 | 52,9 |
| **Anti-HBc total** | Negatif | 23 | 67,6 |
| | Pozitif | 11 | 32,3 |

Tablo 6'da görüldüğü üzere altı farklı biyolojik ajan kullanılmıştır. En çok kullanılan biyolojik ajan adalimumab olup 12 hastada kullanılmıştır. Yedi kişide kullanılan etanercept ise bunu takip etmektedir. Kullanılan doz (minimum=3, maksimum=90) ve uygulama süresi (minimum=6 ay, maksimum=29 ay) hastalara göre değişkenlik göstermektedir. Hastalarda biyolojik ajana ek farklı immünsupresif ilaçlar uygulanmış olup 18 hastada ek ilaç tedavisi

yapılmamıştır. Anti-HBc negatif olanların sayısı 23 (% 67) iken pozitif olanların sayısı ise 11'dir (% 33).

**Anti-HBs Analizleri**

Hasta ve kontrol gruplarında bazal ve kontrol Anti-HBs ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Hasta ve Kontrol grubuna ait bazal ve kontrol Anti-HBs değerlerindeki değişimlerin analizi

| | N | **Bazal Anti-HBs** | **Kontrol Anti-HBs** | p* |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama ± Standart sapma | Ortalama ± Standart sapma | |
| Hasta Grubu | 34 | 404,38 ± 371,258 | 402,06 ± 353,052 | ,360 |
| Kontrol Grubu | 34 | 270,38 ± 331,156 | 234,18 ± 318,694 | ,044** |
| *Wilcoxon testi, **p<,05 | | | | |

Tablo 7 incelendiğinde hasta grubunda bazal Anti-HBs değerlerine ait ortalamanın 404,38 ve kontrol Anti-HBs değerlerine ait ortalamanın 402,06 olduğu görülmektedir. Ortalama değerler birbirine oldukça yakındır. Kontrol grubuna ait ortalama bazal Anti-HBs değeri 270,38 iken kontrol Anti-HBs değeri ise 234,18'dir. Kontrol grubu için ortalama kontrol Anti-HBs değeri bazal Anti-HBs değerinden daha düşüktür. Hasta grubuna ait ortalama Anti-HBs değerlerinin bazal ve kontrol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı görülmektedir (z=-,915, p>,05). Kontrol grubunda ise Anti-HBs değerleri bazal ve kontrol ölçüm arasındaki farkın anlamlı olduğu ve kontrol ölçümün daha düşük olduğu tespit edilmiştir (z=-2,018, p<,05). Hasta grubunda Anti-HBs değeri 21

kişide düşerken, 13 kişide artmıştır. Yine kontrol grubunda da Anti-HBs değeri 21 kişide düşerken, 13 kişide artmıştır.

Ölçümler için elde edilen Shapiro-Wilk değerleri için anlamlılık değerleri 0,05'ten küçüktür ve ölçümler normal dağılmamaktadır. Bu sebeple Anti-HBs değerleri ile yapılan karşılaştırmalarda parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Öncelikle hasta ve kontrol grubunun bazal ve kontrol Anti-HBs ölçümlerinde farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda bazal ve kontrol Anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması

| | **Hasta grubu** | **Kontrol grubu** | p* |
|---|---|---|---|
| | Ortalama ± Standart sapma | Ortalama ± Standart sapma | |
| **Bazal Anti-HBs** | 404,38 ± 371,258 | 270,38 ± 331,156 | ,105 |
| **Kontrol Anti-HBs** | 402,06 ± 353,052 | 234,18 ± 318,694 | ,096 |
| * Mann Whitney U testi | | | |

Hasta ve kontrol grubundaki Anti-HBs ilk ölçümlerinin karşılaştırılması için gerçekleştirilen Mann Whitney U testi sonucuna göre Anti-HBs değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (U=446,000, *p*>,05). Bir başka ifadeyle, işlem öncesinde bu iki grubun Anti-HBs değerleri açısından birbirine benzer olduğu söylenebilir.

Tablo 9: Biyolojik ajan kullanımına göre Anti-HBs değerlerine ait betimsel istatistikler

| **Biyolojik ajan** | N | **Bazal Anti-HBs** | **Kontrol Anti-HBs** | p* |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama ± Standart sapma | Ortalama ± Standart sapma | |
| ADALİMUMAB | 12 | 490,67 (415,71) | 461,00 (375,61) | ,239 |
| ETANERCEPT | 7 | 276,86 (200,67) | 375,57 (336,29) | ,237 |
| GOLIMUMAB | 5 | 534,80 (481,64) | 433,20 (420,03) | ,345 |
| TOSİLİZUMAB | 5 | 285,20 (360,79) | 361,40 (345,64) | ,893 |
| SERTOLIZUMAB | 3 | 128,33 (82,00) | 57,00 (35,51) | - |
| İNFLİKSİMAB | 2 | 719,00 (397,39) | 682,50 (350,02) | - |
| Toplam | 34 | 404,38 (269,50) | 402,06 (360,50) | - |
| *Wilcoxon testi | | | | |

Biyolojik ajan kullanımı sonrası Anti-HBs düzeylerindeki değişimlerin sunulduğu Tablo 9'da da görülebileceği gibi hiçbir biyolojik ajan kullanımı Anti-HBs düzeyi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etkiye neden olmamıştır. Adalimumab, golimumab, sertolizumab ve infliksimab kullanımı ile Anti-HBs düzeylerinde bir düşüş olduğu; Etanercept ve tosilizumab kullanımı ile ise Anti-HBs düzeylerinde bir yükseliş olduğu görülmüştür. Adalimumab kullanan 12 hasta içinde 8 hastada Anti-HBs değeri düşerken, 4 hastada Anti-HBs değeri artmıştır. Etanercept kullanan 7 hasta içinde 2 hastada Anti-HBs değeri düşerken, 5 hastada Anti-HBs değeri artmıştır. Golimumab kullanan 5 hasta içinde 3 hastada Anti-HBs değeri düşerken, 2 hastada Anti-HBs değeri artmıştır. Tosilizumab kullanan 5 hasta içinde 3 hastada Anti-HBs değeri düşerken, 2 hastada Anti-HBs değeri artmıştır.

Ek immünsupresif ilaç kullanımına göre oluşan gruplarda Anti-HBs değerlerine ait bazal ve kontrol ölçümler arasındaki farklar incelenmiştir. Öncelikle bu değerlere ait betimsel istatistikler tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Ek İmmünsupresif ilaç kullanımına göre Anti-HBs değerleri

| **Ek İmmünsupresif ilaç kullanımı** | **n** | **Ölçüm** | **Ortalama** | **Standart sapma** | ***p**** |
|---|---|---|---|---|---|
| Var | 16 | Bazal Anti-HBs | 477,31 | 390,225 | ,326 |
| | | Kontrol Anti-HBs | 456,19 | 335,223 | |
| Yok | 18 | Bazal Anti-HBs | 339,56 | 351,769 | ,845 |
| | | Kontrol Anti-HBs | 353,94 | 370,940 | |
| * Wilcoxon testi | | | | | |

Tablo 10 incelendiğinde ek immünsupresif ilaç kullananların bazal Anti-HBs değerleri ortalaması (477,31) ilaç kullanmayanların ortalamalarından (339,56) yüksektir fakat istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0,28). Ek immünsupresif ilaç kullananların kontrol Anti-HBs değerleri ortalaması (456,19) ile ilaç kullanmayanların kontrol Anti-HBs ortalaması (353,94) arasında da anlamlı farklılık yoktur (p= 0,40). İlaç kullananların kontrol Anti-HBs ortalamaları (456,19), bazal ölçüme (477,31) göre az miktarda düşüş göstermiştir ama bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. İmmünsupresif ilaç kullanmayan 18 kişiye ait Anti-HBs ortalamaları incelendiğinde, kontrol ölçümde elde edilen ortalamaların (353,94) bazal ölçümde elde edilenlere (339,56) göre biraz daha yüksek olduğu görülmektedir ama bu değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Hem ek immünsupresif ilaç kullananların hem de ek immünsupresif kullanmayan hastaların Anti-HBs ölçümleri arasındaki

farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (ikisi için de *p*>,05). Ek immünsupresif alan gruptaki 16 hastadan 12'sinde Anti-HBs düşerken, 4'ünde Anti-HBs artmıştır. Ek immünsupresif ilaç kullanmayanların Anti-HBs ölçümleri arasındaki farkın da anlamlı olmadığı bulunmuştur (z=-,196, *p*>,05). Yine bu gruptaki 18 hasta incelendiğinde Anti-HBs düzeyi yarısında düşerken yarısında artmıştır.

**Anti-HBc Durumuna Göre Değerlendirme**

Çalışmada Anti-HBs, AST, ALT ve GGT değerlerine ait kontrol ve bazal ölçümler arasındaki farklar Anti-HBc IgG pozitif ve negatif gruplarda karşılaştırılmıştır. Anti-HBs değerleri, Anti-HBc negatiflerde genel olarak artış gösterirken pozitiflerde düşüş göstermiştir ama bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AST değerleri ise Anti-HBc negatiflerde genel olarak azalmış, pozitiflerde ise artmıştır. ALT ve GGT değerleri ise her iki grupta da artış göstermiştir. Anti-HBc pozitif ve negatif gruplarında Anti-HBs, AST, ALT ve GGT fark puanlarının karşılaştırılması sonucu farkların anlamlı olmadığı görülmüştür. Bir başka ifadeyle, bu değerlere ait bazal ve kontrol ölçümler arasındaki değişim, Anti-HBc pozitif ve negatif olma durumuna göre farklılaşmamaktadır.

**Diğer Parametreler**

Çalışmada incelenen diğer parametreler hemoglobin (HGB), beyaz kan hücreleri (WBC), trombosit (PLT), üre (ÜRE), kreatinin (KRE), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) ve C-reaktif protein (CRP)'dir. Hasta grubundan elde edilen bu değerler çalışma öncesi ve çalışma sonunda olmak üzere iki kez ölçülmüştür. Biyolojik ajan kullanan hasta grubunda diğer laboratuvar parametre değerleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası diğer laboratuvar parametrelerinin analizi

| Ölçüm | | Ortalama | Standart sapma | Medyan | Minimum | Maksimum | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **HGB** | Bazal ölçüm | 13,45 | 1,71 | 13,550 | 9,9 | 16,5 | ,68** |
| | Kontrol ölçüm | 13,52 | 1,77 | 13,850 | 10 | 16,30 | |
| **WBC** | Bazal ölçüm | 8,70 | 2,62 | 7,750 | 5,50 | 17 | ,62* |
| | Kontrol ölçüm | 8,43 | 2,18 | 8,350 | 4,80 | 14,20 | |
| **PLT** | Bazal ölçüm | 299,23 | 90,62 | 288 | 128 | 544 | ,07* |
| | Kontrol ölçüm | 275,44 | 73,90 | 261 | 168 | 540 | |
| **ÜRE** | Bazal ölçüm | 25,02 | 7,25 | 26 | 10 | 39 | **,044**** |
| | Kontrol ölçüm | 27,41 | 7,98 | 27 | 14 | 46 | |
| **KRE** | Bazal ölçüm | 0,70 | 0,20 | 0,70 | 0,40 | 1,20 | ,34** |
| | Kontrol ölçüm | 0,72 | 0,16 | 0,70 | 0,40 | 1,10 | |
| **AST** | Bazal ölçüm | 18,14 | 4,74 | 18 | 11 | 32 | ,68* |
| | Kontrol ölçüm | 18,38 | 5,71 | 17 | 10 | 41 | |
| **ALT** | Bazal ölçüm | 17,41 | 9,44 | 15 | 6 | 55 | ,30* |
| | Kontrol ölçüm | 19,17 | 9,11 | 17,50 | 8 | 44 | |
| **GGT** | Bazal ölçüm | 21,50 | 15,02 | 17 | 7 | 68 | ,42* |
| | Kontrol ölçüm | 24,38 | 26,48 | 15 | 5 | 120 | |
| **CRP** | Bazal ölçüm | 17,48 | 20,61 | 8,15 | 0,20 | 65 | **,008*** |
| | Kontrol ölçüm | 9,93 | 21,80 | 3 | 0,20 | 120 | |

**Wilcoxon testi, ** t Test*

WBC, PLT, AST, ALT, GGT ve CRP değerlerinin bazal ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testler; HBG, ÜRE ve KRE değerlerinin bazal ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise parametrik testler kullanılmıştır.

WBC değerleri bazal ve kontrol ölçüm sonuçları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (z=-,487, $p$>,05).

HGB ölçümleri arasındaki fark ilişkisiz örneklem t testi ile incelenmiş ve farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (t=-0,416, $p$>,05). HGB değerleri bazal ve kontrol ölçümde birbirine benzerdir.

PLT değerleri bazal ve kontrol ölçüm sonuçları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (z=-1,804, $p$>,05). Gruba ait PLT değerlerinin geçen süre sonunda anlamlı bir değişim göstermediği söylenebilir.

ÜRE ölçümleri arasındaki fark ilişkisiz örneklem t testi ile incelenmiş ve farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (t=-2,091, $p$<,05). Buna göre, hasta grubunda yer alan kişilerin bazal ÜRE değerleri ($\bar{X}$=25,03), kontrol ölçümde elde edilen değerlerden ($\bar{X}$=27,41) anlamlı olarak daha düşüktür.

KRE ölçümleri arasındaki fark ilişkisiz örneklem t testi ile incelenmiş ve farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (t=-,960, $p$>,05). Yani KRE değeri için bazal ve kontrol ölçümde elde edilen veriler birbiri ile benzerdir.

AST değerleri için de bazal ve kontrol ölçüm sonuçları Wilcoxon testi ile karşılaştırılmış ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (z=-,413, $p$>,05). Gruba ait AST değerlerinin geçen süre sonunda anlamlı bir değişim göstermediği söylenebilir.

ALT değerleri için bazal ve kontrol ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin Wilcoxon testi sonuçlarına göre farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (z=-1,032, *p*>,05). Gruba ait ALT değerlerinin geçen süre sonunda anlamlı bir değişim göstermediği söylenebilir.

GGT değerleri için bazal ve kontrol ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin Wilcoxon testi sonuçlarına göre farkın istatistiksel olarak manidar olmadığı bulunmuştur (z=-,805, *p*>,05). Gruba ait GGT değerlerinin geçen süre sonunda anlamlı bir değişim göstermediği söylenebilir.

CRP değerleri için bazal ve kontrol ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin Wilcoxon testi sonuçlarına göre farkın istatistiksel olarak manidar olduğu görülmektedir (z=-2,636, *p*=0,008). Buna göre, kontrol ölçümde elde edilen CRP değerleri (medyan=3,00) bazal değerlerden (medyan=8,15) anlamlı olarak daha düşüktür.

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada biyolojik ajan kullanan hastalarda bu ilaçların kullanımı ile serum Anti-HBs düzeylerinde meydana gelen değişimlerin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda hastalarda biyolojik ajan kullanımının serum Anti-HBs düzeylerinde anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 34 hastanın 23'ünde biyolojik ajan kullanımından sonra serum Anti-HBs düzeyinin düştüğü gözlenmiş olup geri kalan hastalarda ise artış olduğu görülmüştür. Ek immünsupresif kullanımı durumuna göre hastalar için yapılan alt analizlerde hastaların ek immünsupresif ajan kullanıp kullanmamasının serum Anti-HBs düzeylerindeki değişim üzerine bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada hastaların kullandığı biyolojik ajanlara göre hastaların serum Anti-HBs düzeyleri incelendiğinde adalimumab, golimumab, sertolizumab ve infliksimab kullanımı ile Anti-HBs düzeylerinde bir düşüş olduğu; etanercept ve tosilizumab ile ise Anti-HBs düzeylerinde bir yükseliş olduğu görülmüştür. Fakat hiçbir ilaç için bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Hastaların biyolojik ajan kullanımı ile tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerindeki olası değişimlerin analiz edildiği testlerde ise hastalarda biyolojik ajan kullanımı sonrasında ÜRE değerinin arttığı ve CRP değerinin ise azaldığı görülmüştür. Bu parametreler dışında kalan HGB, WBC, PLT, AST, ALT, GGT ve KRE düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın ilginç bir bulgusu ise sağlıklı kontrol grubunda bu süreçte serum Anti-HBs düzeylerinde anlamlı düzeyde bir düşüş gözlenmesi olmuştur. Zamanla Anti-HBs

düzeyinde düşüş olması beklenen bir durumdur. Hasta grubunda düşüş olmamasının muhtemel nedeni otoimmün hastalıklarına bağlı olarak sürekli bir inflamasyonun ve bunun doğurduğu immün sistem uyarımından olabilir. Ayrıca geçirilmiş enfeksiyonu olan hastaların çevresinde hepatit B virüsüne sahip bireyler olabileceği ve hasta bu bireylerle sürekli temas ettiğinden dolayı Anti-HBs düzeyi yüksek kalmış olabilir. Kontrol grubundaki hastaların Anti-HBc IgG düzeyi hakkında bilgi sahibi olmamamız daha fazla karşılaştırma yapmamızı engellemektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde tasarlanmış olan Yalçın Kehribar ve arkadaşlarının anti-TNF kullanan 221 hastayla yaptığı bir çalışmada Anti-HBs düzeyleri düştüğü bildirilmiştir (67). Benzer bir diğer sonuç da Vassilopoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-TNF kullanan HBV açısından aşılı 19 hastada Anti-HBs düzeylerinin düştüğü raporlanmıştır (68). Aynı çalışmada yalnızca MTX kullanan aşılı 8 hastada da serum Anti-HBs düzeyinde benzer bir düşüş raporlanmıştır (68). Tamori ve arkadaşlarının anti-TNF kullanan HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif 42 hastada yaptığı çalışmada Anti-HBs düzeyleri hastaların 8'inde negatif, 9'unda düşük titrede (<100 mIU/ml), 9'unda orta titrede (100-800 mIU/ml) ve 16'sında yüksek titrede (>800 mIU/ml) saptanmış olup yüksek titreye sahip hastalarda tedavi sonrası yüksek titrede seyrettiği belirtilmiştir. Düşük ve orta titreye sahip hastalarda Anti-HBs düzeyleri anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (69).

Barone ve arkadaşları bir çalışmalarında geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan ve biyolojik ajan kullanan hastalarda Anti-HBs düzeylerini incelemiştir. Anti–TNF-α kullanan 146 hastada takip sonunda Anti-HBs'de % 8'lik bir düşüş görüldüğü, bu düşüşün metotreksat alan hastalarda daha belirgin olduğu sunulmuştur. Diğer biyolojik ajanları kullanan 19 hastada ise (anakinra 3 hasta, tosilizumab yedi hasta, abatasept dokuz hasta) takip sonunda Anti-HBs'nin % 9 oranında azaldığı ve bu düşüşün metotreksat alan hastalarda daha belirgin

olduğu bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda ise farklı biyolojik ajan kullanmış olan hastalarda serum Anti-HBs düzeylerinde anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda en az 6 ay biyolojik kullanan hastalar incelenmiş olup ortalama 9,47 aylık periyot ile Anti-HBs düzeyleri takip edilmiştir. Yalçın Kehribar ve arkadaşları en az 1 yıl immünsupresif tedavi kullanan hastaları çalışmaya dâhil etmiştir (67). Tamori ve arkadaşları ise en az 1 yıl immünsupresif tedavi kullanan hastaları ortalama 23 ay periyot ile takip etmiştir (69). Diğer çalışmalardaki ortalama takip sürelerine ait yeterli veriye ulaşılamamıştır. Çalışmamızın Anti-HBs seviyeleri açısından diğer çalışmalardan farklı olmasının muhtemel sebepleri arasında ortalama takip süresinin daha kısa olması olabilir. Ayrıca bağışık olma durumu (geçirilmiş enfeksiyon veya aşı ile) diğer çalışmalardan farklı olabileceğinden sonuç farklı çıkmış olabilir.

Çalışmamızda biyolojik ajan tedavisine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve HBsAg pozitifleşmesi olmamıştır. Yine Anti-HBc pozitif ve negatif gruplar ayrı ayrı incelendiğinde karaciğer enzimleri düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Yani hiçbir hastada reaktivasyon gelişmemiştir. Pauly ve arkadaşlarının anti-TNF tedavi alan HBsAg negatif / anti-HBc pozitif 178 hastayla yaptığı çalışmada HBVr gelişmemiş ve hiçbir hastada profilaktik antiviral tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır (45). Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise geçirilmiş HBV enfeksiyonu (HBsAg negative/anti-HBc pozitif) olan 168 hastada anti-TNF kullanımı sonrasında 9 (%5) hastada HBVr gelişmiştir (71). Yine Tamori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geçirilmiş enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF kullanımına bağlı HBVr gelişmemiştir. Sadece MTX kullanan bir hastada HBVr gelişmiştir (69). Vassilopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 19 hastada AST düzeyinde artış, HBsAg veya HBV DNA pozitifliği gelişmemiştir (68). Barone ve arkadaşlarının çalışmasında geçirilmiş HBV enfeksiyonlu anti-TNF kullanan 146 hastanın

hiçbirinde HBV DNA pozitifleşmemiştir. 12 hasta en az bir kez yüksek aminotransferaz seviyeleri görülürken, sadece iki vakada 2 kattan fazla yükselmiştir (70). Haykır Solay ve arkadaşlarının izole Anti-HBc pozitifliği yani geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 29 hasta ile yaptığı çalışmada 5 hastada (%17,2) HBVr (adalimumab 3 hasta, infliximab 1 hasta, ustekunimab 1 hasta) saptanmıştır (72).

Bu çalışmadaki tüm hastalarda Anti-HBs düzeyleri 10 IU/L üstündedir ve immünsupresif tedavi altında 10 IU/L altına düşüş görülmedi. Yalçın Kehribar ve arkadaşlarının çalışmasında 221 hastanın 17'sinde (%8), Vassilopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında ise 19 hastanın sadece 1 (%5) tanesinde Anti-HBs düzeyi 10 IU/L altına düşmüştür (67) (68).

İlaç bazlı Anti-HBs düzeylerindeki değişim incelendiğinde adalimumab, golimumab, infliksimab, sertolizumab kullanan hastalarda Anti-HBs düzeyleri düşmüştür. Etanercept ve tosilizumab kullananlarda ise Anti-HBs düzeyleri artmıştır. Fakat istatistiki olarak hiçbir ilaç grubunda anlamlı bir değişiklik yoktur. Tamori ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama Anti-HBs seviyesi etanercept kullanan 9 hastada anlamlı düzeyde düştüğü ama infliksimab kullanan 8 hastada bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (69). Yalçın Kehribar ve arkadaşlarının çalışmasında ise adalimumab, infliksimab ve etanercept kullanan hastalarda Anti-HBs düzeylerinde anlamlı düzeyde bir düşüş olduğu ama golimumab ve sertolizumab kullananlarda bu değişimin anlamlı olmadığı belirtilmiştir (67). Bizim çalışmamızda ise adalimumab, etanercept, golimumab ve tosilizumab kullanan hasta grubundaki değişim anlamlı değildi. İnfliksimab ve sertolizumab ilaç gruplarında ise örneklem sayısı küçük olduğundan kendi çalışmamızda istatistiksel analiz yapmadık.

Biyolojik ajan yanında ek immünsupresif ilaç (metotreksat 6 hasta, leflunomid 6 hasta, steroid 6 hasta, hidroksiklorokin 2 hasta, mesalazin 3 hasta, sülfasalazin 1 hasta, kullanmayan 18 hasta) kullanan ve kullanmayan hastalardaki Anti-HBs değişimi incelendiğinde; kullanan 16 hastanın 12'sinde düşüş göstermiş, ortalama olarak 477,31'den 339,56'a gerilemiştir. Anti-HBs düzeyi ek immünsupresif ilaç kullanmayan 18 hastanın yarısında düşüş göstermiş olup ortalama olarak düşmemiştir. Her iki gruptaki değişimler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Barone ve arkadaşlarının çalışmasında Anti-HBs düzeyindeki düşüşün MTX kullananlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (70). Vassilopoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnız MTX kullanan hastalardaki Anti-HBs düşüşü anti-TNF kullanan hastalarla benzer görüldüğü raporlanmıştır (68).

Hastalarda biyolojik ajan kullanımına ile HGB, WBC, PLT, AST, ALT, GGT, KRE değerlerinde bozulma görülmemiş olup, üre değerinde artış olmuştur. ÜRE artışının ilaçların gastrointestinal yan etkilere bağlı ortaya çıkan oral alımdaki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda inflamasyon belirteci olan CRP değerleri için bazal ve kontrol ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında biyolojik ajan kullanımı ile anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Biyolojik ajanlar TNF-α , IL-1, IL-6 gibi sitokinleri inhibe ederek inflamasyonu baskılar. Benzer olarak Viries ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti-TNF tedavisi ile CRP düzeylerinde düşüş saptanmıştır (73).

Romatoid artritin (RA) patogenetik mekanizmasında TNF-α ve IL-1'in önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuar sitokinlerin etkilerini nötralize etmek için TNF-α ve IL-1'i hedefleyen ilaçlar geliştirilmiştir. Randomize klinik araştırmalar, sitokin inhibitörlerinin (infliksimab, etanersept, adalimumab, anakinra) aktif RA hastalarında eklem

yıkımını inhibe etmenin yanı sıra inflamatuar aktiviteyi azaltmadaki etkinliğini göstermiştir (74).

TNF-α, akut faz reaksiyonunu uyaran ve enfektif patojenlere karşı konakçı savunmayı harekete geçiren bir sitokindir (75). Aktif makrofajlar ve T hücreleri tarafından sentezlenir. IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuar sitokinlerin salınmasını uyarır. Viral replikasyonu baskılayarak inflamasyonu ve apoptotik hücre ölümünü indükler (76). TNF, HBV'ye özgü T lenfositlerin çoğalması için gereklidir (77). Bu nedenle azalmış TNF üretimi, kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkilidir (78).

Steroidler, DMARD'lar ve anti TNF- α ajanlar dâhil olmak üzere yüksek ve hatta düşük dozlarda immünsupresyon ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu gelişebilir. Bu nedenle anti-TNF tedaviye başlamadan önce HBV açısından uygun tarama önerilir (79) (80). Anti-TNF kullanan hastalardaki çalışmalarda HBVr; hepatit B taşıyıcılarında %0 ile %40 arası oranlar bulunmuşken, HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda %0 ile %5 arası oranlar saptanmıştır (48).

İmmünsupresif tedaviler ile zamanla hepatit B antijenine karşı gelişen antikorlar azalabilir veya kaybolabilir. Antiviral profilaksi kararı vermede Anti-HBs seviyesi uygun bir gösterge değildir (81). HBVr önlemede Anti-HBs varlığının koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. İmmünsupresif tedavinin başlangıcında Anti-HBs saptanmayan veya immünsupresif tedavi sırasında Anti-HBs kaybı olan hastalar HBV reaktivasyon riski açısından yüksek risklidir (15).

Biyolojik ajan kullanımının Anti-HBs düzeyi üzerine olan etkisi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda değerli bir katkı yapsa da; örneklem sayısının

düşüklüğü, çalışmanın tek ilaç üzerine yapılmaması, kontrol tetkiklerinin bir kez bakılması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın eksikliklerindendir.

Sonuç olarak her ne kadar kendi çalışmamızda serum anti-HBs düzeylerinde anlamlı bir değişim olduğunu gözlemlememiş olsak da, biyolojik ajan kullanan hasta gruplarında serum Anti-HBs düzeylerinin yakın bir şekilde takip edilmesi, hepatit reaktivasyonu açısından dikkatli olunması ve anti-HBs düzeyi koruyuculuk düzeyin altına düştüğünde tedavi revizyonları ve yeniden aşılama için hastaların değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu alanda kanıt düzeyinde bir öneri-bilgiye sahip olmamamız nedeniyle bu tür çalışmaların daha sık yapılması, daha büyük hasta popülasyonları ile daha uzun süreli hasta takiplerinin olduğu çalışmaların tasarlanması bu konunun aydınlatılmasında önemli olacaktır.

# 6.SONUÇLAR

1. Biyolojik ajan kullanımına bağlı olarak Anti-HBs düzeyinde düşüş olmadı.
2. HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (+) grupta karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hepatit B virüs reaktivasyonu saptanmamıştır.
3. Biyolojik ajan kullanan hiçbir hastada Anti-HBs 10 IU/L altında görülmedi.
4. Hepatit B virüsüne karşı bağışık hastalarda aşılama ile bağışıklık oranı %67, geçirilmiş enfeksiyon ile bağışıklık oranı %23 saptandı.
5. Biyolojik ajanların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz yan etkisi saptanmadı.
6. Biyolojik ajanların yanında ek immünsupresif ilaç kullanımının Anti-HBs düzeyini düşürmediği saptandı.
7. Biyolojik ajanlar ilaç bazlı incelendiğinde hiçbir ilaçta Anti-HBs düzeyi düşmemiştir.
8. Biyolojik ajan kullanımı ile inflamasyon belirteci olan C-Reaktif Protein(CRP)'de düşüş olmuştur. Biyolojik ajanlar inflamasyonu baskılar.
9. İmmünsupresif tedavi öncesi HBV taranması ve bağışık olamayan HBsAg (-) hastaların hepatit B açısından aşılanması HBV enfeksiyonunu önlemenin anahtarıdır.
10. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu sıklığı toplumumuzda sıktır. İmmünsupresif tedavi öncesi HBV açısından taranması önerilir.

# 7.KAYNAKLAR


1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.

2. WHOWFHBWHORN.1.World Health Organisation.WHO Factsheet: Hepatitis B: World Health Organisation; 2020.

3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026

4. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ, Bagshawe KD. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. Lancet 1975; 2: 528–530.

5. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000; 62: 299–307.

6. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. N Engl J Med 2001; 344: 68–69.

7. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut 2004; 53: 1363–1365.

8. Waite J, Gilson RJC, Weller IAVD, Lacey CHN, Hambling MH, Hawkins A, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection. AIDS 1988; 2: 443–448.

9. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Loriot M-A, Jaegle M-L, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. Gastroenterology 1991; 100: 1432–1434.

10. Ko W-J, Chou N-K, Hsu R-B, Chen Y-S, Wang S-S, Chu S-H, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. J Heart Lung Transplant 2001; 10: 865–875.

11. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 925–929.

12. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al., NIDDK Liver Transplanation Database. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen Gastroenterology 1997; 113: 1668–1674.

13. Carroll, M.B., Forgione, M.A. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. Clin Rheumatol 29, 1021–1029 (2010).

14. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immüne-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg Hepatology 2015;61(2):703-711.

15. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other İmmünosuppressive Drug Therapy. Clinical Infectious Diseases. 2016;62(suppl_4):S306-S13.

16. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. 2017;66(2):379-88.

17. Kao J-H, Chen D-S. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis. 2002 Jul 1; 2(7): 395–403.

18. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology. 2009 May;49(S5):S156–65.

19. Luo K-X, Zhou R, He C, Liang Z-S, Jiang S. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. Journal of medical virology 1991;35(1):55-59.

20. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Iç Hastalıkları. 2012;1(3):1500-1501.

21. WHO. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B.

22. Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. J Hepatol 2015;63:354–363.

23. Coppola N AL, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immünodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. Euro Surveill 2015;20:30009.

24. Hampel A SP, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A.Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among

refugees in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2016;59:578–583.

25. Roberts, H., Kruszon-Moran, D., Ly, K.N., Hughes, E., Iqbal, K., Jiles, R.B. and Holmberg, S.D. (2016), Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. Hepatology, 63: 388-397.

26. Tozun N OO, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020-6.

27. Wasmuth JC. Hepatitis B - Epidemiology, transmission, and natural history25-36. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds), Hepatology 2009; 13: 25-36.

28. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiologic Reviews. 2006;28(1):112-25.

29. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion 2003;43(6):788-798.

30. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection [İnternet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. http://www.uptodate.com/contents/serologic diagnosis-of-hepatitis-bvirus-infection.

31. Altındiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.

32. Lok AS. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and natural-history.]

33. European Association for the Study of the LiverEASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2017.

34. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Int J Med Sci. 2005;2(1):50-7.

35. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004 Mar;11(2):97-107. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x. PMID: 14996343.

36. Zhou JJ, Wu WS, Sun CM, Dai HQ, Zhou N, Liu CB. et al. Long - term evaluation of immüne efficacy among newborns 16 Years after HBV vaccination. Chinese Journal of Vaccines and İmmünization. 2003;9:129–133.

37. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJT, Zanis C, Case S, Choromanski TL, et al. A Longitudinal Hepatitis B Vaccine Cohort Demonstrates Long-lasting Hepatitis B Virus (HBV) Cellular İmmünity Despite Loss of Antibody Against HBV Surface Antigen. The Journal of Infectious Diseases. 2016;214(2):273-80.

38. Are booster immünisations needed for lifelong hepatitis B immünity? European Consensus Group on Hepatitis B İmmünity. Lancet. 2000 Feb 12;355(9203):561-5. PMID: 10683019.

39. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec, 2009. 84(40): p. 405-19.

40. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B Virus Reactivation: Risk Factors and Current Management Strategies. Pharmacotherapy. 2019;39(12):1190-203.

41. Chang JJ, Lewin SR. İmmünopathogenesis of hepatitis B virus infection. İmmünology and cell biology 2007;85(1):16-23.

42. Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2015;22(3):346-52.

43. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Gaston JSH, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000;118(2):274-8.

44. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2002;122(4):867-74.

45. Pauly MP, Tucker L-Y, Szpakowski J-L, Ready JB, Baer D, Hwang J, et al. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018;16(12):1964-73.e1.

46. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. Journal of gastroenterology and hepatology 2010;25(5):864-871.

47. Yun J, Kim KH, Kang ES, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline based adjuvant chemotherapy. British journal of cancer 2011;104(4):559.

48. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immünosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):221-44.e3.

49. Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, et al.Chemotherapy induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. Hepatology 2014;59(6):2092-2100.

50. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immünosuppression. Clinical and molecular hepatology. 2016;22(2):219-37.

51. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. Respirology (Carlton, Vic). 2010;15(7):1092-7.

52. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, Kai T, Kimura H, Takeyama K, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. Leukemia & lymphoma. 2006;47(1):155-7.

53. Ando T, Kojima K, Isoda H, Eguchi Y, Honda T, Ishigami M, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immüne escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. International journal of hematology. 2015;102(3):379-82.

54. Shen CH, Hwang CE, Chen YY, Chen CC. Hepatitis B virus reactivation associated with ruxolitinib. Annals of hematology. 2014;93(6):1075-6.

55. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Takeda Y, Mimura N, Iseki T, Wu S, Arai M, Imazeki F, Saito K, Shirasawa H, Yokosuka O. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2014 Nov 21;15(11):21455-67. doi: 10.3390/ijms151121455. PMID: 25421241; PMCID: PMC4264235.

56. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, Karlberg J, Lau G. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: A systematic

review and meta-analysis. Hepatology. 2017 Jul;66(1):13-26. doi: 10.1002/hep.29109. Epub 2017 May 27. PMID: 28195337.

57. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheumatol. 2012 Aug;31(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22544263.

58. Sahin N, Durmus B. Romatizmal Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar. 2014(1).

59. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. Journal of gastroenterology and hepatology. 2006;21(9):1366-71.

60. Ye H, Zhang XW, Mu R, Fang LK, Gu JR, Lin J, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. Clinical rheumatology. 2014;33(1):119-23.

61. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 2008 Sep 19;57(RR-8):1-20. PMID: 18802412.

62. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.

63. Liaw YF, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2012 update. Hepatology International. 2012;6:531–561.

64. Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immünosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(4):209-19.

65. MP Pauly, Tucker L-Y, Szpakowski J-L, et al. Incidence of hepatitis B virus

reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018;16(12):1964-1973. e1.

66. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018 Aug 22;12(1):33-34. doi: 10.1002/cld.728. PMID: 30988907; PMCID: PMC6385899.

67. Yalçın Kehribar D, Okuyucu, M , Özgen, M , Ketenci, Y , Ayyıldız, T , Yıldırım, B . (2020). Impact of tumor necrosis factor alpha antagonist treatment on antibody titer of hepatitis B surface antigen . Journal of Surgery and Medicine , 4 (8) , 678-681 . DOI: 10.28982/josam.777871.

68. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. 2010;69(7):1352-5.

69. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immünosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. Journal of Gastroenterology. 2011;46(4):556-64.

70. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. 2015;62(1):40-6.

71. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy: Analysis of 257 Cases. 2011;90(6):359-71.

72. Solay AH, Acar A, Eser F, et al. Reactivation rates in patients using biological agents, with resolved HBV infection or isolated anti-HBc IgG positivity. Turk J Gastroenterol. 2018;29(5):561-565. doi:10.5152/tjg.2018.18032

73. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, Hazenberg BP, Wolbink GJ. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2009 Nov 15;61(11):1484-90. doi: 10.1002/art.24838. PMID: 19877087.

74. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. 2005;52(11):3403-12.

75. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63 Suppl 2(Suppl 2):ii18-ii24.

76. Kalfa M, Aksu K. Treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists and infections. RAED Journal. 2011;3:49–56.

77. Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. Journal of virology. 2003;77(4):2469-76.

78. Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, et al. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immüne escape. İmmünology. 2003;109(4):487-95.

79. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immünosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. 2006;65(8):983-9.

80. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airo P. Use of Tumor Necrosis Factor-α-blocking Agents in Hepatitis B Virus-positive Patients: Reports of 3 Cases and Review of the Literature. 2009;36(6):1188-94.

81. Keser G, Kiraz S. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. 2015.