

**TÜRKİYE HEPATİT B
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**

2023



Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği



Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Bu kılavuz Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından ortaklaşa hazırlanmıştır.

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı total antikor
Anti-HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
cccDNA	: Kapalı kovalan sirküler DNA
CDC	: Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
DEA	: Doğrudan etkili antiviraller
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK	: Hepatosellüler karsinom
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KHB	: Kronik Hepatit B
MRE	: MR Elastografi
NA	: Nükleoz(t)id analogu
PegIFN	: Pegile interferon
PTZ	: Protrombin zamanı
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
T _{reg}	: T regülatör hücre
USG	: Ultrasonografi
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

İÇİNDEKİLER

Hepatit B immünopatogenezi ve ilaçların etki mekanizmaları	5
HBV enfeksiyonunun doğal seyri	6
Hepatit B enfeksiyonu taraması yapılması gereken kişiler	6
HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılması gereken laboratuvar ve radyolojik incelemeler	8
Akut hepatit B enfeksiyonu	9
Akut karaciğer yetmezliği ile seyreden akut hepatit B enfeksiyonu	10
Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların izlemi	10
KHB enfeksiyonu tedavi endikasyonları	11
KHB tedavisi	12
Tedaviye yanıt kriterleri	13
Tedavi takibinde yapılması gerekenler	14
Tedavi sırasında antiviral direncin izlenmesi	15
Kronik Hepatit B enfeksiyonunda “antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi” halinde izlenecek yol	16
Tedaviye yanıtız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda tedavi stratejisi	18
Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavi sonlanım noktaları ve nükleoz(t)id analogu tedavilerinin kesilme kuralları	18
Hemodiyaliz hastalarında KHB tedavisi	19
Böbrek transplantasyonu adaylarında KHB yönetimi	20
Karaciğer transplantasyonu adaylarında KHB yönetimi	21
Transplantasyon dışı immünosupresif tedavi alan veya alacak olan hastalarda tedavi	22
Hepatit B ve C koenfeksiyonunda tedavi	25
HIV ve HBV koenfekte hastalarda tedavi	25
Gebelik ve kronik HBV enfeksiyonu	25
Hepatit B ile enfekte sağlık çalışanlarında izlenmesi gereken yol	26
Hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma	26
Hepatit B aşısı uygulamaları	27
Kaynaklar	27

Değerli Meslektaşlarımız,

Kılavuzlar; hastalıkların tanı ve tedavilerinin yönetiminde hem bizlere, hem de geri ödeme ve onaylanma süreçlerinde resmi otoritelere yol göstericidir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin iş birliği ile Viral Hepatit B, D ve C; Tanı ve Tedavi Rehberlerinin ilki 2015 yılında hazırlanmıştı. Takiben 2017'de ve 2019'da güncellemeler yapıldı. Ülkemizde karaciğer sağlığını tehdit eden en önemli risk faktörlerinden olan viral hepatitler, aynı zamanda bilim alanımızın en dinamik konularının başında gelmektedir. Dolayısı ile değişen tanı ve tedavi bilgilerine göre kılavuzların güncellenmesi ihtiyacı ortadadır.

Bu kılavuz, eski kılavuzlarımız esas alınarak, uluslararası derneklerin kılavuzları gözden geçirilerek, güncel kaliteli yayınları temel alarak oluşturulmuştur. Kılavuza esas alınan yayınlar ilaçların kayıt çalışmaları, A sınıf dergilerde yayınlanmış gerçek yaşam verileri, sistematik gözden geçirme ve meta-analizlerdir. Her iki derneğin temsilcileri ortak mesai ile bu kılavuzu geliştirmişlerdir.

“Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023”ün hepimize yararlı olmasını dileriz.

Saygı ve sevgilerimizle

TKAD Yönetim Kurulu

VHSD Yönetim Kurulu

Prof.Dr. Ulus Akarca

Prof.Dr. Nurcan Baykam

Prof.Dr. Rahmet Güner

Prof.Dr. Fulya Günşar

Prof.Dr. Ramazan İdilman

Prof.Dr. Zeki Karasu

Prof.Dr. Sabahattin Kaymakoğlu

Prof.Dr. İftihar Köksal

Prof.Dr. Fehmi Tabak

Prof.Dr. Tansu Yamazhan

KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite oranları ile küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Erken çocukluk döneminde kronik HBV enfeksiyonu olanların yaklaşık %25-40'ında karaciğer hastalığına bağlı siroz ya da karaciğer kanseri gelişebilmektedir. Dünyada her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmıştır ve yaklaşık 250 milyondan fazla kişide HBV enfeksiyonu vardır. Ülkemiz verilerine göre 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV enfeksiyonu geçirmiş durumdadır (1). HBV enfeksiyonu, siroz olgularının %30-40'ından, karaciğer kanserinin %40-50'sinden sorumludur. Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu olgularının yaklaşık yarısından fazlası viral hepatitler nedeniyle (2). Sosyoekonomik düzeyde iyileşme sağlanması, evrensel aşı programları, etkili oral antivirallerin tedavide kullanılması, tedaviye erişim imkanının artması, farkındalığın artmasıyla bulaş önlemlerine yapılan vurgulamalar sayesinde endemisitede azalma görülürken, nüfus hareketleri ve göç, özellikle yoğun göç alan ülkelerdeki prevalansın ve insidansın değişimine sebep olmaktadır. HBV enfeksiyonunun prevalans ve insidansındaki dinamizm, hastalığın patogenezi için de söz konusudur. Bilinmeyen alanların açıklığa kavuşması, hastalığın yönetiminde gelişmelerin güncel izlemine gerekli kılmaktadır.

HEPATİT B İMMÜNOPATOGENEZİ ve İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

HBV konakçıyı enfekte edip hepatosite girdikten sonra zarf ve kapsidinden soyunup gevşek çift sarmal yapıdaki genomunu çekirdeğin içine sokmaktadır. Burada HBV genomu konakçı DNA polimerazları aracılığıyla kapalı, kovalan, sirküler DNA (cccDNA) şekline dönüşmektedir. Bu yapı tıpkı bir kromozom gibi mRNA'lar üretir ve hem antijenlerini bunlar aracılığıyla sentez eder, hem de bu RNA'lardan birini DNA'sını sentez ettirmek için şablon olarak kullanır. Replikasyon sırasında cccDNA'nın bütünlüğü bozulmadığı için antiviraller bu yapıya etki edemezler. Ayrıca HBV genomu tüm genom olarak veya genomun bazı parçaları şeklinde hepatosit genleri içine integre olabilmektedir. İntegre HBV DNA ve cccDNA, yerleşimleri itibarıyla immün ataktan da uzak kalmaktadırlar. Bu sebeple HBV doğal olarak veya mevcut ilaçlarla konakçıdan uzaklaştırılamamaktadır. Ancak immün sistem enfekte hepatositleri parçalanmaya uğratarak cccDNA havuzunu düşük seviyede tutmaktadır. Tek mekanizma enfekte hücrelerin parçalanması değildir. Başta interferonlar olmak üzere çeşitli sitokinler hücre içi viral mekanizmaları bloke etmekte, cccDNA'ya epigenetik mekanizmalarla etki etmekte, hatta endojen nükleazlarla cccDNA degradasyonuna sebep olmaktadır. Bu şekilde hepatositlerin bütünlüğü bozulmadan HBV replikasyonu baskılanmaktadır. Bu durumda HBV ile enfekte olmuş bir bireyde hastalığın seyri konakçı immün sisteminin HBV enfeksiyonunu baskılamasıyla ilişkilidir. Akut HBV enfeksiyonunda güçlü bir doğal ve adaptif immün yanıt gelişmekte, sitotoksik T hücre cevabı etkili olmakta ve fonksiyonel kür sağlanmaktadır. Ancak HBV genetik elemanları, özellikle integre HBV DNA hepatositlerin içinde kalmaktadır. Hastalığın kronikleşmesinde konakçının genetik yapısı yanında virüsün çözünebilen antijenlerini çok güçlü şekilde eksprese etmesinin de rolü vardır. Özellikle HBeAg ve kısmen de HBsAg, T_{reg} hücreleri de aktive ederek, HBV spesifik T lenfositleri suprese eder ve hastalık kronikleşir. Zamanla konakçı immün yanıtı ve HBV arasında oluşan patolojik denge hastalığın şiddetle baskılandığı inaktif enfeksiyon veya kronik hepatit şeklinde seyretmesine neden olur.

Tedavide kullanılan interferon alfa, doğal immün sistemin önemli bir parçasıdır. Tedavide, sitotoksik T hücrelerini uyararak HBV antijenlerine verilen cevabı kuvvetlendirir. Bu etki özgül olmadığı için interferon tedavisinin çok fazla yan etkisi olmaktadır. İnterferonlar, doğal öldürücü (naturel killer) hücreleri uyarırken, hücre içi antiviral mekanizmaları harekete geçirmek üzere interferona cevap genlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. İnterferonun diğer bir etkisi APOBEC3A-C ekspresyonunu artırarak cccDNA degradasyonuna yol açmasıdır.

Nükleozid ve nükleotid analogları (NA) hem HBV DNA polimerazı bloke ederek, hem de HBV DNA sentezindeki priming basamağını bloke ederek replikasyonu durdururlar. Ama cccDNA'dan mRNA ekspresyonuna etkileri olmadığı için HBV antijenlerinin düzeyini azaltmazlar.

HBV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin bilinmesi, tedavi edilmesi gereken vakaların özelliklerinin kavranması bakımından önemlidir. Ülkemizde hastaların çok büyük kısmı HBV ile horizontal veya vertikal geçişle enfekte oldukları için erken çocukluk ve yenidoğan dönemi enfeksiyonunun doğal seyrine değinilecektir.

EASL, HBV enfeksiyonunun doğal seyrini 5 faza ayırmaktadır (3):

Faz 1: HBeAg(+) kronik enfeksiyon fazı. Daha önce immün toleran faz olarak adlandırılan bu fazda HBV antijenlerine karşı yeterli immün yanıt olmadığı için hepatosit hasarı olmadığı kabul edilir. ALT normaldir, virüs kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı için HBV DNA çok yüksektir.

Faz 2: HBeAg(+) kronik hepatit fazı. Daha önce immün temizlenme fazı olarak isimlendirilirdi. Enfeksiyonun seyri ilerledikçe ve immün sistem olgunlaştıkça, HBV antijenlerine immün yanıt oluşmaya başlar. Artık hepatosit hasarı başladığı için ALT yükselir. Enfekte hücre kitlesi azaldığı ve interferonlar gibi sitokinler HBV replikasyonunu baskıladığı için giderek HBV DNA düzeyi düşer.

Faz 3: HBeAg(-) kronik enfeksiyon fazı. Daha önce inaktif faz olarak isimlendirilirdi. İmmün temizlenme dönemi sonunda immün sistem HBV'yi baskılar ve HBV DNA iyice düşer, azalan HBV antijen ekspresyonu ile beraber immün yanıt zayıflar ve ALT normal, HBV DNA düşük bir faza girilir. İmmün temizlenme dönemi uzun ve şiddetli seyrederse, inaktif faza girildiğinde ciddi bir karaciğer hasarı sonucu siroz gelişmiş olabilir.

Faz 4: HBeAg(-) kronik hepatit fazı. İnaktif döneme girdikten sonra muhtemelen HBV'nin antijenik yapısındaki değişmelerle ilişkili olabilecek bir replikasyon artışı ve bunu takiben oluşan immün yanıtla bir ALT yükselmesi görülebilir. Karaciğerde yeniden hücre harabiyeti ve inflamasyon ortaya çıkar. Bu dönem zaman zaman baskılanma, zaman zaman alevlenmelerle seyredebilir.

Faz 5: HBsAg-negatif faz. Serum HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile birlikte saptanabilir düzeyde veya saptanamayan antiHBs ile karakterizedir. Bu faz aynı zamanda okkült (gizli) HBV enfeksiyonu olarak da adlandırılır. HBsAg'nin nadiren saptanamaması kitin saptama sınırı ile de ilişkili olabilir. ALT düzeyinin normal olması ve genellikle saptanamayan HBV DNA, diğer önemli laboratuvar parametreleridir. Ancak karaciğerde HBV DNA cccDNA şeklinde saptanabilir. HBsAg kaybından önce siroz gelişmişse hastaların HSK riski açısından izlemine devam edilmelidir. İmmünosupresyon, bu hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir.

Gerçek hayatta fazlar arasında bıçakla kesilmiş gibi ayrımlar olmaz, ara vakaların olabileceği dikkate alınmalıdır.

HEPATİT B ENFEKSİYONU TARAMASI YAPILMASI GEREKEN KİŞİLER

Ülkemizde HBsAg pozitiflik prevalansının %3'lerin üzerinde olduğu gözönünde bulundurulduğunda her erişkinin hayatında en az bir kere HBV enfeksiyonu için taraması uygundur. Bununla birlikte HBV enfeksiyonunun bilinen bulaş yolları açısından bazıları ülkemize özgü aşağıda tanımlanan kişi veya grupların HBV enfeksiyonu açısından öncelikli olarak taraması önerilir. Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (CDC) HBV taraması önerileri yakın zamanda güncellenmiş olup, aşağıdaki önerilerde CDC önerileri doğrultusunda

güncellenmiştir.

Bu amaçla öncelikle HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG tetkikleri planlanmalı, eğer HBsAg veya anti-HBc IgG'de pozitiflik saptanırsa hastaya ileri tetkik planlanmalıdır.

HBV taraması için öncelikli kişiler / gruplar (3-5)

- HBsAg pozitif gebeden doğan bebekler
- HBV enfeksiyonu prevalansının $\geq 2\%$ 'den fazla olduğu bölgelerde doğanlar
- Ebeveynleri HBV prevalansının $\geq 8\%$ 'den fazla olduğu bölgelerde doğmuş, yenidoğan döneminde aşılanmamış kişiler
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBV enfeksiyonu olduğu bilinen kişiler ile cinsel temasta bulunanlar
- HBV enfeksiyonu olduğu bilinen kişiler ile enjektör değişimi
- Damar içi madde kullananlar
- Dövme ve delici takı yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dilaltı, ense kestirme, toplu sünnet ve hacamat öyküsü olanlar
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hastalığı olanlar veya birden çok cinsel partneri olanlar
- Erkek eşcinseller
- Cezaevi, hapisane ve benzeri yerlerde bulunan mahkum veya tutuklular
- Nedeni bilinmeyen artmış ALT veya AST düzeyleri
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Hemodiyaliz, periton diyalizi hastaları
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar ve çalışanlar
- İmmün yetersizliği bulunanlar
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar
- Sağlık çalışanları
- Gebeler
- İmmünoşüpresif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel olanlar
- Göçmenler
- HBV testinin yapılmasını talep eden kişiler

HBV ENFEKSİYONUNUN TANISINDA KULLANILMASI GEREKEN LABORATUVAR VE RADYOLOJİK İNCELEMELER

HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada üç yönden değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 1):

1) Karaciğerin durumu

- a. **Karaciğer hastalığının aktivitesi:** Karaciğerdeki nekroinflamatuvar süreç aktifse karaciğer testlerinde yükseklik görülecektir. Bu nedenle AST ve ALT bakılmalıdır.
- b. **Karaciğer hastalığının evresi:** Karaciğer hastalığının evresi (Stage) hakkında invaziv olmayan yöntemlerle fikir sahibi olunabilir. Karaciğerde fibrozis ilerlerken en erken saptanan değişiklikler AST/ALT oranında artma ve trombosit sayısında düşmedir. Ayrıca bu değişkenleri esas alan Fib-4 skoru, evre hakkında fikir verir.

Siroz geliştiğinde albumin düşmesi, protrombin zamanında uzama, pansitopeni, bilirubin artışı da meydana geleceği için bu değerlere de bakılmalıdır. Sirozun fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir.

Hem karaciğer parankimi hakkında bilgi edinmek, hem de olası kanser riski için karaciğer ultrasonu da yapılmalıdır. Bunun için ayrıca alfa fetoprotein (AFP) bakılmalıdır.

Görüntülemeye dayalı karaciğer fibrozis belirteçleri giderek yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla transient elastografi (FibroScan®), shear wave elastografi, MR elastografi kullanılabilir (6-8).

Yukarıdaki testlerle hastada siroz kuşkusunu bertaraf edilemezse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer tedavi kararı için orta düzeyde fibrozis gelişiminin saptanması gerekiyor ve non-invaziv yöntemlerle karar verilemiyorsa karaciğer biyopsisi yapılabilir.

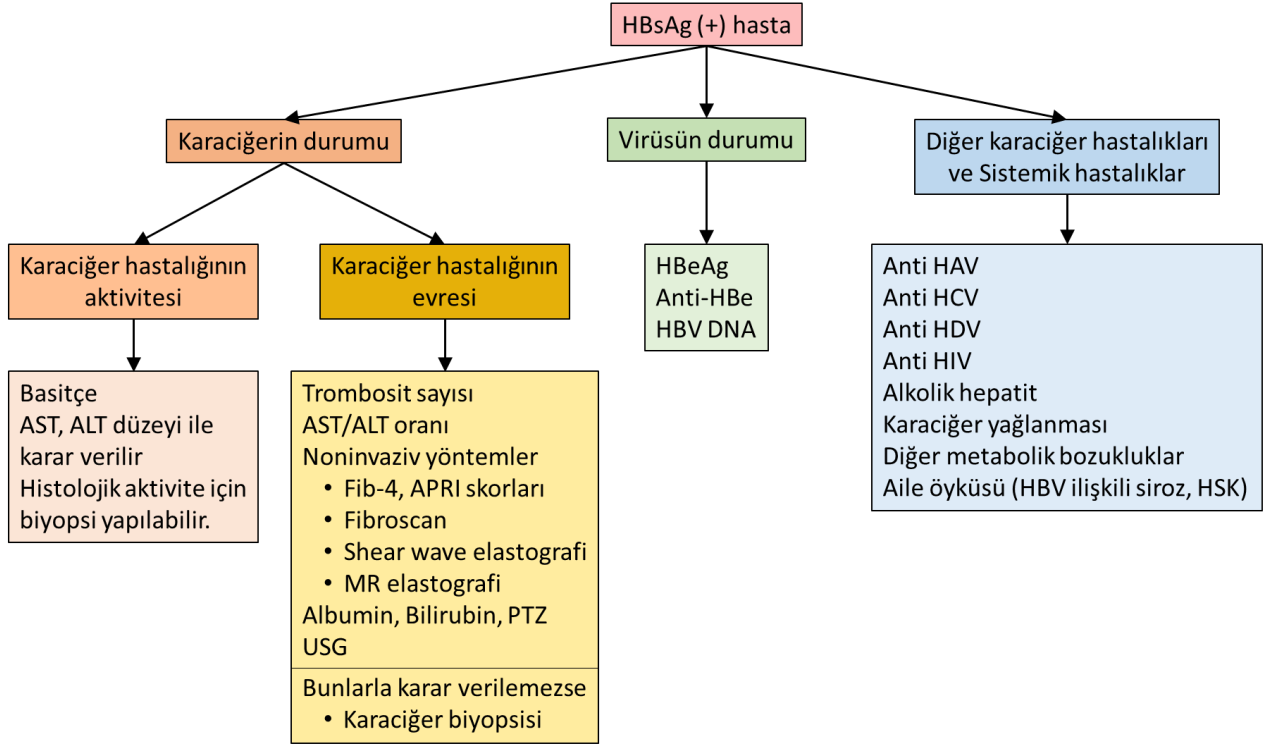
Ultrasonografi ve kesitsel görüntülemeler (MRI, BT) ile, karaciğer ekosunda kabalaşma, karaciğer kenar düzensizliği, karaciğer ve dalak boyutları, portal ven çapı, yağlanma bulguları değerlendirilmelidir. Ultrasonografik olarak saptanan şüpheli durumlar MRI veya BT ile ileri incelemeye tabi tutulmalıdır.

2) Virüsün durumu

Burada kastedilen virüsün replikasyon düzeyidir. Bunun için HBeAg, anti-HBe, HBV DNA düzeyi her HBsAg pozitif hastada bakılmalıdır.

3) Diğer karaciğer hastalıkları

HBV enfeksiyonu dışında diğer karaciğer hastalıklarının varlığı da araştırılmalıdır. Bunun için anti-HCV, anti-HDV mutlaka bakılmalı, alkol kullanımı sorgulanmalı, karaciğer yağlanması ve eşlik eden metabolik bozukluklar araştırılmalıdır.



Şekil 1. HBsAg pozitifliği saptanan hastada yapılması gereken incelemeler

Ayrıca hastalığın yönetiminde önemli olan aşağıdaki konular araştırılmalıdır:

- Ailede hepatit B ile ilişkili siroz, HSK varlığı
- Anti-HIV ve anti-HAV total bakılması: HAV için bağışık değilse aşılama yapılması
- Diğer sistemik hastalıkların gözden geçirilmesi, bu bağlamda kalp ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Hastaya hastalığı hakkında bilgi verilmelidir. Olası riskleri, bulaşma şekilleri, çevresinin korunması, yakın çevresinin aşılama, aile bireylerinin taranması, alkol kullanımı ve karaciğer yağlanması önemi hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Siroz olanlara pnömokok aşısı yapılmalıdır.

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı ikter olmadan ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (9).

Akut HBV enfeksiyonunda semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (9). Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır.

HBsAg pozitifliği ve akut hepatit tablosu olan hastalarda akut hepatit B ile kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yüksek anti-HBc IgM titresi veya signal to cut-off ratio (S/Co) değeri akut B hepatitini düşündürürken, yüksek HBV DNA düzeyi daha çok kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesinde görülür (10). Akut alevlenme immünosupresif tedaviyi izleyen dönemde olabileceği gibi kendiliğinden de (özellikle HBeAg-negatif kronik HBV hastalarında) olabilir. Ayrıca HBV-HCV koenfeksiyonu olan hastalarda, HCV'nin doğrudan etkili

antiviraller (DEA) ile tedavisini takiben HBV alevlenmesi görülebilir.

İmmün yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda NA kullanımı hasta özelinde değerlendirilmelidir. Ciddi akut HBV kliniği ve laboratuvar bulguları olan (INR \geq 1.5 ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olanlar ve sarılık dönemi >4 hafta olanlar) hastalarda oral antiviral tedavi başlanmalıdır (11). Antiviral tedaviye 4 hafta arayla 2 kere HBsAg negatifliği elde edilene kadar devam edilir.

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE SEYREDEN AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Akut B hepatitinde akut karaciğer yetmezliği, sarılık başladıktan sonraki 26 haftaya kadarki süre içerisinde gelişen ve koagülopatiyle (INR>1.5) birlikte hepatik ensefalopati klinik tablosudur. Sarılıktan sonraki ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati kliniği, fulminan (akut) karaciğer yetmezliği, 8-26 hafta arasında gelişirse subfulminan (subakut) karaciğer yetmezliği olarak adlandırılır. Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde, multidisipliner bir yaklaşımla izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevk edilmelidir. Karaciğer transplantasyonu yapılamayan olgularda mortalite yüksektir (12-14).

KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN İZLEMİ

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin ilk değerlendirmesinde detaylı bir öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, karaciğer hastalığı aktivitesi/şiddeti ve HBV enfeksiyonu belirteçleri değerlendirilmelidir. Aile öyküsünde HBV'ye bağlı siroz, HSK öyküsü sorulmalı, alkol kullanımı, ilaç kullanımı kaydedilmelidir. Bu kişilerin tüm birinci derece akrabalarına ve cinsel partnerlerine HBV serolojik belirteçler (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) için test yaptırmaları ve bu belirteçler negatifse aşı olmaları önerilmelidir. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler hem tedavi endikasyonları açısından hem de gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlemde tutulmalıdırlar.

KHB enfeksiyonlu hastalar serum ALT ve HBV DNA düzeylerinin yanı sıra invazif olmayan belirteçlerle karaciğer fibrozunun ciddiyeti ve progresyonu açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir. İdeal olarak ilk izlem yılında 3 ayda bir ALT tayini, 6-12 ayda bir HBV DNA tayini ve 6-12 ayda bir karaciğer fibrozu değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastaların takip sıklığına karar vermede ilk yıl üç ay aralarla yapılmış olan ALT izleminin sonuçları önemlidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülebilir. HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceğinden, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile tanı konulmamalı, HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (3, 4).

KHB hastalarında HSK tahmini için son zamanlarda çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. Yakın zamanda geliştirilmiş ve onaylanmış yeni bir puan olan PAGE-B skorlaması, beyaz ırktan, çoğunlukla Avrupalı KHB hastalarında entekavir veya tenofovir tedavisinin ilk 5 yılında olan hastalarda ve tedavisiz izlemdeki hastalarda HSK için iyi bir öngörü değeri sunmuştur. Yaygın olarak bakılan parametrelere (trombosit, yaş, cinsiyet) dayandığından klinik pratikte rahat kullanılabilir.

KHB hastalarında hasta ile ilgili bir veya daha fazla faktörün;

- Siroz varlığı,
- Birinci derece akrabalarında siroz veya HSK varlığı,
- İleri yaş,
- Erkek cinsiyet,
- Alkol kullanımı,
- Diğer hepatit virüsleri ile kronik koenfeksiyonlar,
- HIV koenfeksiyonu,

- Diyabet veya metabolik sendrom,
- Aktif sigara içiciliği,
- PAGE-B >9, aMAP >50 olması,
- HBV özellikleri açısından yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg seviyeleri, HBV genotip C > B, HBV genomundaki spesifik mutasyonların varlığının, HSK gelişimi için yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Dolayısı ile bu sayılan gruplar öncelikli olmakla birlikte, tüm KHB hastaları 6-12 ay aralarla HSK için AFP ve USG ile taranmalıdır.

Transaminazlarda yükselme saptanan hastalarda HBV DNA düzeyine ve viral süperenfeksiyon testlerine (anti-HCV, anti-HDV total, anti-HAV IgM) bakılmalıdır ve hasta diğer karaciğer hastalıkları açısından da değerlendirilmelidir (3, 4).

Türkiye için serum ALT düzeyi için normalin üst sınırı erkekler için 32.1 U/L ve kadınlar için 23.2 U/L eşik değerleri olarak tespit edilmiştir (15). Teklif edilen sınırlar erkekler için >35 IU/L, kadınlar için >25 IU/L'dir.

KHB ENFEKSİYONU TEDAVİ ENDİKASYONLARI (3, 4)

KHB enfeksiyonunda tedavide esas amaç HBV'nin tüm genetik elemanları ile birlikte vücuttan temizlenmesini (gerçek kür) sağlamaktır. Ancak mevcut tedavilerle bu gerçekçi bir hedef olmadığından, hepatit B yüzey antijeninin serokonversiyon ile veya serokonversiyon olmaksızın kalıcı kaybı olarak tanımlanan fonksiyonel kür, günümüzde önemli ölçüde iyi hasta sonuçları ile ilişkilendirilmiş optimal tedavi son noktasıdır.

Kronik HBV tedavisinde hangi hastaların hemen tedavi alması, kimlerin bekleyebileceği ve kimlerin izlenip tedavi endikasyonu doğduğunda tedaviye alınmaları gerektiği konusu büyük önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda virüs replikasyonunun baskılanması, karaciğer enzimlerinin normale indirilmesi hastalığın progresyonunu olumlu etkilemektedir. Ancak elimizde ALT'yi normalleştiren ve virüs replikasyonunu baskılayan farklı tedavi seçenekleri olmadığı için ayrıca bir biyokimyasal cevap hedefinden bahsedilmesi mümkün görünmemektedir. Fakat, HBV DNA pozitif olduğu halde sürekli ALT'si normal olan hastaların prognozlarının çok iyi olmasından yola çıkarak ALT normalleşmesinin sağlanması da gerçekçi ve yararlı bir hedef gibi görünmektedir.

HBV'ye karşı immün kontrolün sağlanabilmesi için kısmen de olsa endojen immün yanıtı ihtiyaç vardır. Bu nedenlerle HBV replikasyonunun düşük olduğu (HBV DNA < 2000 IU/ml) ve immün cevabın olmadığı kabul edilen yüksek replikasyonlu ve normal ALT'li durumlarda, eğer karaciğer hastalığı hafifse tedavi verilmez. Ancak immün cevap oluşmasa bile yüksek replikasyon belli bir yaşın üzerinde devam ederse, kanser riskini hesaba katarak, tedavi başlanması uygun görünmektedir. Bu temel bilgilere dayanarak hepatit B tedavisi başlanması gereken hastalar şunlardır:

- 1) HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 testte ALT $> 2 \times$ NÜS olanlar (ALT üst sınırı kadınlar için 25 U/L, erkekler için 35 U/L kabul edilir)
- 2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT $> NÜS$ ve aşağıda tanımlanan invazif olmayan metotlarla karaciğer fibrozisinin değerlendirilip, en az birinin varlığında
 - FIB-4 skoru $> 1,45$
 - Karaciğer elastografisinde; Transient elastografi (FibroScan) > 8 kPa ya da Shear wave elastografi > 3.4 m/saniye
 - MR elastografi $> 3,2$ kPa

Yukarıdaki özellikleri taşımayan, ama orta-ileri karaciğer bozukluğundan kuşkulanan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilir. Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi ≥ 6 , fibroz evresi ≥ 2 bulunduğunda tedavi başlanabilir.

3) HBV DNA pozitif olan siroz hastaları

Siroz tanısı için aşağıdaki bulgular hastanın değerlendirilmesi için uyarıcı olmalıdır;

- Fib 4 skoru $> 3,25$
- FibroScan $>12,5$ kPa
- PTZ normalin üst sınırından >3 sn uzun olması
- Trombositopeni ($<150.000/mL$)
- Özofagus varisleri
- Assit
- Karaciğer biyopsisinde siroz tanısı,

4) HBV DNA >20.000 IU/ml olan yaşı ≥ 35 olan hastalar ALT ve karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak

- 5) Vaskülit, cilt belirtileri (purpura), mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artraljiler, periferik nöropati ve glomerulonefrit gibi ekstrahepatik belirtileri olan hastalar; HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak
- 6) Ciddi seyirli akut B hepatiti olan hastalar (INR >1.5 veya >4 hafta sarılık)
- 7) Hepatit B'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği olanlar
- 8) Ailesinde HBV ilişkili karaciğer sirozu veya HSK öyküsü olan hastalarda HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak tedavi edilebilir veya karaciğer hastalığının ilerlemesi veya HSK riski açısından dikkatli izlenmelidir.

Aşağıdaki kişilere tedavi endikasyonu olmasa bile bulaşmayı engellemek için tedavi verilir:

- 1) Gebeler (Bkz. Gebelikte HBV Enfeksiyonunun Yönetimi)
- 2) Bulaştırma riski olan özellikle invaziv girişim yapan alanda çalışan HBV ile enfekte sağlık çalışanları (Bkz. Sağlık Çalışanlarında Hepatit B)

HBsAg pozitif olduğu halde tedavisiz izlenebilecek hastalar:

- 1) İleri karaciğer hastalığı delili olmayan, ALT normal ve HBV DNA <2000 IU/ml olan hastalar (inaktif evrede izlemde olan hastalar)
- 2) ALT normal, fibrozis göstergeleri normal saptanan, HBV DNA >2000 IU/ml, yaşı <30 olan hastalar (immün toleran hastalar)

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

HBV tedavisi planlanırken karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi, başlangıç HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi ve HBeAg pozitifliği durumu önemlidir. Sirotik olmayan veya kompanse sirotik olan hastalarda tedavi yönetimi ile dekompanse hastaların tedavi yönetiminde aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır (3, 4):

A. Siroz Olmayan /Kompanse sirotik Hastalarda Tedavi

HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan hastalar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.

Tedaviye hastaların özelliklerine göre pegile interferon alfa (PegIFN), entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) ile başlanabilir. KHB tedavisinde kullanılacak ilaçlar ve dozları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg-haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg-haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir disoproksil fumarat	245 mg/gün**	*
Tenofovir alafenamid fumarat	25 mg/gün	*

* Bu ilaçların tedavi süreleri için “Kronik hepatit B enfeksiyonunda nükleoz(t)id analogu tedavilerinin kesilme kuralları” başlıklı bölüme bakınız.

** Ülkemizde bulunan formda 300 mg tenofovir disoproksil fumarata eşdeğer 245 mg tenofovir disoproksil bulunur.

Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), başlangıç HBV DNA’sı düşük düzeyde (< 7 log IU/ml), biyopside histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların PegIFN tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda PegIFN tedavisi başarı oranının genotip A da en yüksek, genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (HBeAg serokonversiyonu sırasıyla %46, %24 ve HBsAg kaybı sırasıyla %13, %2). PegIFN tedavisi özellikle tedaviye iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir (16).

Ülkemizde hakim genotip olan Genotip D’de PegIFN yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük olduğu unutulmamalıdır. HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT’si yüksek olan (ALT $> 2 \times \text{XNÜS}$) hastalarda PegIFN’a yanıt daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan hastalara PegIFN verilmemelidir (16, 17).

B. Dekompansize Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Dekompansize siroz HBeAg pozitif/negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Tedavi başlanması ile birlikte hastalar karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir. Karaciğer nakli için ilgili merkezle iş birliği içinde çalışılmalıdır. ETV, TDF veya TAF seçilecek ilaçlardır (3, 4, 18). PegIFN kontrendikedir.

Tedavi alan hastalar, MELD skoru > 22 ve bozulmuş böbrek fonksiyonları olan hastalar laktik asidoz riskine karşı hangi oral antivirali alırsa alsın yakından izlenmelidir (19, 20).

Naif hastada gerek Peg IFN ile NA kombinasyonu, gerekse iki NA ile yapılacak kombine tedaviler önerilmez (21-23).

TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ (3, 4)

Kronik hepatit B’de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları

Yanıt	Tanım
NA tedavisi ile;	
Virolojik yanıt	HBV DNA'nın, saptama limiti <10IU/ml olan duyarlılığı yüksek bir PCR testi ile saptanamaz olması
Kısmi virolojik yanıt	HBV DNA düzeyinde > 1 log ₁₀ IU/ml azalma olması fakat 12. ayda tedaviye uyumlu hastada HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde kalması
Primer yanıtızlık	NA tedavisinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log ₁₀ IU/ml azalma olması
Virolojik kırılma	Saptanan en düşük değerden >1 log ₁₀ IU/ml'den fazla artış
Persistan viremi	ETV, TDF veya TAF altında HBV DNA'nın gittikçe azalmayıp bir plato çizmesi veya 96. haftada HBV DNA'nın saptanabilir olması
Persistan düşük düzey viremi	ETV, TDF veya TAF altında HBV DNA'nın <2000IU/ml olması
Peg IFN alfa tedavisi ile;	
Virolojik yanıt	Tedavinin 6. ayında ve tedavi bitiminde HBV DNA'nın <2000 IU/ml olması
Kalıcı virolojik yanıt	Tedavi bittikten en az 12 ay sonra HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg kaybı veya serokonversiyonu HBsAg kaybı veya anti-HBs gelişmesi
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

TEDAVİ TAKİBİNDE YAPILMASI GEREKENLER

Peg IFN alfa Tedavisi Alan Hastalar (3, 4)

İlk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla serum ALT ve diğer karaciğer testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Üç ayda bir TSH kontrol edilmelidir.

Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id Analogu Kullanan Hastalar (3, 4)

Tedavi edilen tüm hastalar, tedavi yanıtı ve uyum açısından takip edilmelidirler. HBV DNA düzeyleri saptanabilir limitin altına düşene kadar, her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA saptanabilir limitin altına düşen hastalarda ise ALT ve HBV DNA 6 ayda bir, HBsAg 12 ayda bir bakılmalıdır. HSK açısından özellikle sirotik hastalar olmak üzere, HSK açısından orta/yüksek riskli olan tüm hastaların takip edilmeleri gereklidir.

Takip sırasında ALT yükselmesi görülen hastalarda ilaç uyumu sorgulanmalı, delta süper

enfeksiyonu ve olası diğer nedenler araştırılmalıdır.

Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. Üçüncü aydan sonra 3-6 ay ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

Herhangi bir NA ile tedavi edilen böbrek hastalığı riski olan hastalar ve böbrek hastalığı riskine bakılmaksızın TDF ile tedavi edilen tüm hastalar, en az tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR), idrarda proteinüri ve serum fosfat seviyeleri de dahil olmak üzere periyodik 6 ay aralarla böbrek fonksiyonları için takip edilmelidir. Serum fosfat seviyeleri <2.5 mg/dl ya da eGFR < 60mL/dak altına indiğinde daha yakın renal fonksiyon takibi yapılması gereklidir.

TDF tedavisi altında böbrek veya kemik hastalığı gelişen hastalar, hemodiyaliz hastaları veya böbrek yetmezliği gelişim riski olan hastalarda önceki LAM kullanımı dikkate alarak ETV veya TAF'a geçiş için düşünülmelidir.

Kronik hepatit B'si olan hastaların yaşlanmayla kemik mineral yoğunlukları etkilenebilmektedir. Özellikle TDF kullanan hastalarda Türk Endokrin ve Metabolizma Derneğinin 2018 yılında yayınlamış olduğu "Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu" rehberine göre aşağıdaki hastalarda kemik mineral yoğunluğuna bakılması önerilmektedir (24):

- Osteoporoz için tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
- Osteoporoz için tedavi altında olan hastalarda yılda bir
- Sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda yılda bir tekrarlanmalıdır.

TEDAVİ SIRASINDA ANTİVİRAL DİRENCİN İZLENMESİ

Günümüzde aktif kullanımda olan oral antivirallerle daha önceden tedavi almamış hastalarda direnç gelişimi çok nadir olduğundan öncelikle hastanın tedavi uyumu değerlendirilmelidir. Antiviral tedavi direnci ile ilgili tanımlar Tablo 3'de verilmiştir. Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılabilir. Daha önceden tedavi almamış hastalarda ise direncin araştırılmasına gerek yoktur.

Tablo 3. Direnç Tanımları

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan NA'lara karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir:

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

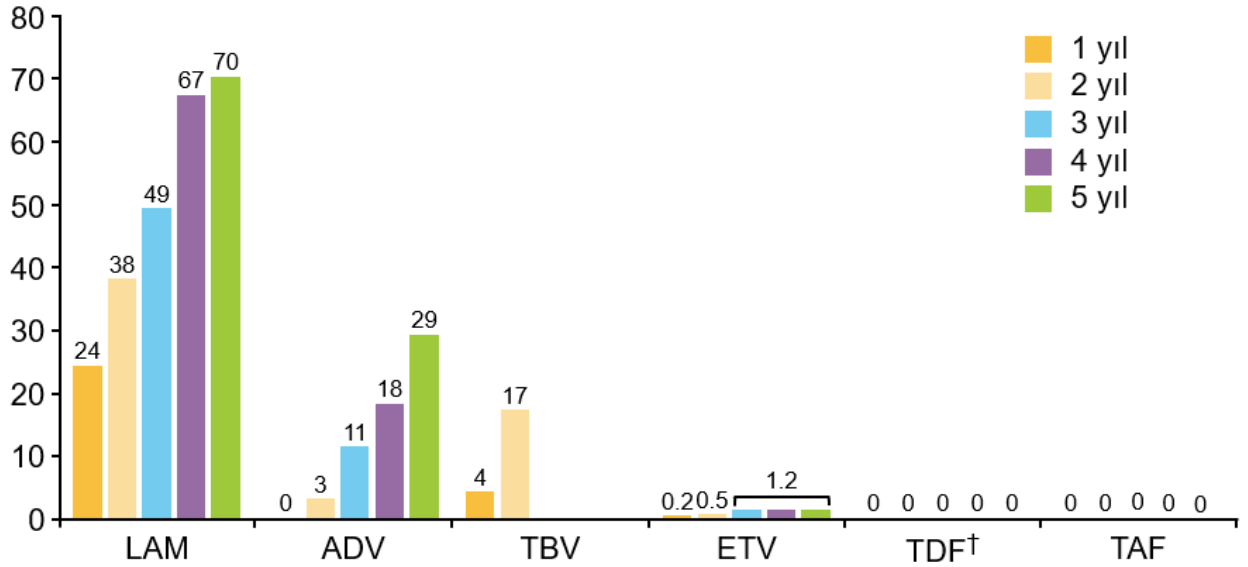
4) HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

Antiviral direnç gelişmesine engel olmak için yapılması gerekenler:

- 1) Gereksiz tedavilerden kaçınmalı
- 2) Ardışık antiviral uygulamasından kaçınmalı
- 3) Hastaların tedavi uyumu artırılmalı
- 4) Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli
- 5) Direnç genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA “ANTİVİRAL İLAÇ KULLANIMI SIRASINDA DİRENÇ GELİŞMESİ” HALİNDE İZLENECEK YOL (25-35)

Oral antiviral başlanan hastalarda tedavi süresi uzadıkça direnç olasılığı artmaktadır. Tedavi deneyimsiz hastalarda antiviral direnç; lamivudin kullananlarda 5. yılda %70, adefovir kullananlarda %29 oranında görülürken 2 yıllık telbivudin kullanımı sonrası %22 vakada ilaca direnç gelişmektedir. Beş yıllık ETV tedavisi sonrası direnç oranı %1,2 iken günümüzde TDF ve TAF’a karşı direnç bildirilmemiştir (Şekil 2). Tedavi altında direnç gelişiminde şüphelenilen hastada; öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır. Hastada tedaviye uyumsuzluk dışlandıktan sonra, direnç mutasyonları araştırılmalıdır.



Şekil 2. Oral antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç oranları (3)

Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. Lamivudin ile entekavir ve telbivudin arasında çapraz direnç vardır. A181T/V mutasyonu bir adefovir direnç mutasyonu olmasına rağmen bu mutasyonun lamivudine cevabı da azalttığı invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bir adefovir direnç mutasyonu olan N236T'nin tenofovir alan hastalarda viral baskılanmada yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 4).

Bu nedenlerden dolayı antiviral direnç saptanan olgularda tedavinin devamında çapraz direnç tablosuna mutlaka bakılmalı ve çapraz direnç göstermeyen farklı bir NA'ya geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilmektedir (Tablo 5).

Tablo 4. En sık kullanılan NA dirençli HBV varyantları için çapraz direnç verileri (3)

HBV varyant [‡]	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF/TAF [§]
Wild-tip	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

‡ Amino asit yer değiştirme profilleri. Her ilaç için duyarlılık seviyesi verilmiştir: S duyarlı), I (orta / düşük duyarlılık), R (dirençli); §Tenofovir için in vitro veriler, TDF için in vivo veriler, TAF için klinik veri yok.

Tablo 5. Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı

Direnç şekli	Önerilen kurtarma stratejileri
LAM direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
TBV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ETV direnci	TDF ya da TAF'a değiştir
ADV direnci	Eğer LAM-naif ise: ETV ya da TDF ya da TAF'a değiştir Eğer LAM-dirençli ise: TDF ya da TAF'a değiştir Eğer HBV DNA plato çizerse: ETV ekle [†] ya da ETV'de deşiş
TDF ya da TAF direnci [‡]	Eğer LAM-naif ise: ETV'ye deşiş Eğer LAM-dirençli ise: ETV ekle [§]
Çoklu ilaç direnci	ETV + TDF'a ya da TAF kombinasyonuna deşiş

† Özellikle ADV'ye dirençli mutasyonlara (rA181T / V ve / veya rN236T) ve yüksek viral yüke sahip hastalarda, TDF'e yanıt uzayabilir; ‡ Şimdiye kadar klinik olarak görülmedi; çapraz direnç profilini belirlemek için uzman bir laboratuvarında genotipleme ve fenotipleme yapın; §Bu kombinasyonların

uzun vadeli güvenliği bilinmemektedir.

TEDAVİYE YANITSIZ (DİRENÇ OLMAKSIZIN) KHB ENFEKSİYONLU HASTALARDA TEDAVİ STRATEJİSİ (3,4)

Uygulanan tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılan ilaca direnç saptanmamışsa öncelikle tedavi uyumu araştırılmalıdır, uyum sorunu yoksa direnç araştırılmalı ve gerekirse başka bir ilaca geçilmelidir.

- 1) PEG-IFN'a yanıtızlık: Tedavinin 3. ayında HBV DNA da 2 log düşüş ve HBsAg de 1 log₁₀ düşüş yoksa tedavi kesilmelidir. HBsAg titresi bakılmıyorsa HBV DNA titresine göre tedavi kesilmesine karar verilir. PEG-IFN kesildiği takdirde tedaviye ETV, TDF veya TAF ile devam edilir.
- 2) Oral antivirallerle üçüncü ayda HBV DNA'da 1 log₁₀'dan az düşme varsa primer yanıtızlık olarak kabul edilir. Güçlü antivirallerle hemen hemen hiç görülmez, en olası sebebi hastanın ilaç uyumsuzluğudur. İlaç uyumuna rağmen primer yanıtızlık varsa ilaç direnci mutasyonlarına bakılması, mümkünse ilacın kan düzeyi bakılması uygun olur. Primer yanıtızlık haline ikinci ilacın eklenmesi ve takibe devam edilmesi uygundur.
- 3) Oral antivirallere kısmi yanıt durumunda (tedavinin 12'nci ayında HBV DNA'nın >1 log₁₀'dan fazla düşmesi, fakat saptanabilir düzeyde kalması) öncelikle ilaç uyumu sorgulanır. Uyumsuzluk söz konusu değilse HBV DNA düzeyinin seyrine bakılır. HBV DNA düşmeye devam etmişse aynı ilaçla tedaviye devam edilir (Her üç ayda ≥ 1 log₁₀ düşme gibi). Direnç bariyeri yüksek ilaçlarda HBV DNA düşmeye devam ediyorsa, HBV DNA pozitif seyretse bile direnç olasılığı çok düşüktür. Takiplerde HBV DNA azalması devam etmediği takdirde (HBV DNA <1 log₁₀ azalma) öncelikle ilaç uyumu sorgulanır, direnç analizi yapılır ve diğer ilaç eklenebilir veya ilaç değişikliği yapılabilir. Potent oral antiviral tedavi altında persistan viremisi olan hastalarda ise alınan antivirale diğeri eklenir veya değiştirilir. Persistan vireminin fibrozisin progresyonu, dekompanseasyon ve HSK riskinin artması sonuçlarını doğuracağı göz ardı edilmemelidir.
- 4) Direnç gelişmeksizin antiviral tedavisi kesilmiş olan olgular yeniden değerlendirilir; aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir potent ajanla tekrar tedavi başlanabilir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ SONLANIM NOKTALARI VE NÜKLEOZ(T)İD ANALOGU TEDAVİLERİNİN KESİLME KURALLARI

HBV enfeksiyonunun tedavisinde başarı kriterleri:

- Kalıcı virolojik yanıt
- Biyokimyasal düzelme
- Histolojik düzelme
- Komplikasyonların önlenmesidir. İdeal sonlanım mevcut ilaçlarla hastaların çok az bir kısmında ulaşılabilen HBsAg kaybı, antiHBs oluşumudur (Tablo 6).

Tablo 6. HBV enfeksiyonunda tedavi sonlanım noktaları

<u>İdeal Sonlanım:</u> HBsAg kaybı±anti-HBs serokonversiyonu
<u>Ulaşılabilir Sonlanım:</u> HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı (± anti-HBe serokonversiyonu) HBeAg pozitif / negatif hastalarda ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt)
<u>Kabul Edilebilir Sonlanım:</u> Sürekli virolojik baskılanma (HBV DNA negatifliği)

İster HBeAg(+), ister HBeAg(-) olsun bütün hastalar HBsAg negatifliği elde edilene kadar NA tedavilerine devam etmelidir. HBsAg kantitasyonunun <1000IU/ml olması durumunda antiviral ilaç kesildiğinde hem HBsAg kaybının daha yüksek, hem de reaktivasyon riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (36, 37).

Siroz olan hastalarda tedavi kesilmemelidir. Siroz olmayan hastalarda hekim tarafından uygun görüldüğünde veya hastanın tedavi kesme isteğini hekimine bildirdiği durumlarda hastanın onayı alınarak aşağıdaki şartların hepsi sağlanırsa tedavi kesilebilir.

-HBeAg negatif hastalarda

- 1) Hasta yakından takip edilmeye devam edilebilecekse
- 2) En az 5 senedir NA tedavisi alıyorsa ve en az 3 senedir HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa

-HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu üzerinden en az 1 yıl, tercihen 3 yıl geçtikten sonra

Tedavi kesilen hastalarda takip şekli

ALT yükselmesi saptanmadığı sürece ilk 3 ay içinde ayda bir ALT (+/- HBV DNA), sonrasında ilk bir yıl boyunca 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmalıdır. Birinci yıldan sonra 3-6 ay aralıklarla ALT ve HBV DNA izlemi yapılır. Eğer ALT yükselirse haftalık takibe geçilir ve HBV DNA, bilirubin ve INR düzeyi bakılır. Aşağıdaki şartlardan herhangi biri oluşursa yeniden NA tedavisi başlanmalıdır:

- 1) ALT >2xNÜS ve HBV DNA >20000 IU/ml olan bir hastada 1 hafta sonra ALT yükseliyor ve HBV DNA düşmüyorsa
- 2) ALT >10xNÜS olduysa
- 3) ALT >3xNÜS ve HBV DNA >100.000 IU/ml ise
- 4) Total bilirubin >2 mg/dl veya PTZ'de 3 sn uzama varsa

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KHB TEDAVİSİ

Yan etkiler nedeni ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir. İlk seçenek ETV ya da TAF olabilir. Lamivudine dirençli olgularda TAF tedavisi başlanır. TAF hariç tüm antiviral ajanlar için ilaç dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7. KBY'si olan KHB hastalarında oral antivirallerin kreatinin klirensine göre doz ayarları

Kreatinin klirens, mL/dk	Önerilen oral doz
Entekavir	

NA naif	
≥50	0.5 mg/gün
30-49	0.25 mg/gün veya 48 saatte bir 0.5 mg
10-29	0.15 mg/gün veya her 72 saatte bir 0.5 mg
<10 / hemodiyaliz / CAPD	0.05 mg/gün veya her 7 günde bir 0.5 mg
Lamivudine dirençli	
≥50	1 mg/gün
30-49	0.5 mg/gün veya her 48 saatte 1 mg
10-29	0.3 mg/gün veya her 72 saatte bir 1 mg
<10 / hemodiyaliz / CAPD	0.1 mg/gün veya her 7 günde bir 1 mg
Tenofovir disoproksil fumarat	
≥50	300 mg/gün
30-49	Her 48 saatte bir 300 mg
10-29	Her 72-96 saatte bir 300 mg
<10 hemodiyalize giren hasta	Haftada bir 300 mg
<10 hemodiyalize girmeyen hasta/CAPD	Öneri yok
Tenofovir alafenamid	
≥15	25 mg/gün
<15 ve hemodiyalize giren hasta	25 mg/gün (Hemodiyaliz günlerinde, hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır)
Hemodiyalize girmeyen ve kreatinin klerensi < 15 ml/dak olan hastalar için	Öneri yok

BÖBREK TRANSPLANTASYONU ADAYLARINDA KHB YÖNETİMİ

Böbrek transplantasyonlu hastaların anti-HBc IgG ve HBsAg durumu bilinmelidir. HBsAg pozitif hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır. TDF'nin potansiyel nefrotoksitesi göz önünde tutulmalıdır.

Sadece anti-HBc IgG + olan hastalar altı ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyi ile takip edilir. HBsAg seroreversiyonu /HBVDNA pozitifliğinde ETV veya TAF ile derhal tedaviye başlanır.

Böbrek transplantasyonu uzun süre önce gerçekleşmiş ve bu zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi uygulanmamış hastalarda tedavi kararı, immünosupresyon alan hastalarda ALT düzeyinin yanıltıcı olabilmesi nedeniyle, HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir.

Lamivudin başlanmış ve tedavi altında iken direnç gelişmiş hastalarda TAF'a geçilir. İnterferon tedavisi böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır (38).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ADAYLARINDA KHB YÖNETİMİ (3, 4)

Dekompanse siroz hastalarındaki yaklaşım benimsenir. Genetik bariyeri yüksek tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid veya entekavir öncelikle tercih edilmelidir. Kullanılan immünosupresif ilaçlarla oral antivirallerin birlikte kullanımı ilaç-ilaç etkileşimini gösteren sitelerden kontrol edilmelidir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B profilaksisi

Hastaların karaciğer nakline HBV DNA negatif ya da mümkün olan en düşük HBV DNA düzeyi ile girmesi için potent ve genetik bariyeri yüksek bir antiviral ajanın nakilden önce başlanması önerilir. NA ile kombine olarak uygulanan HBIG'nin transplantasyon sonrası HBV reenfeksiyonunu önlemede etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu saptanmıştır. Tedavi uygulama şekli merkezler arası farklılık gösterebilir. HBIG ile anti-HBs düzeyinin 100 IU/ml üzerinde olması hedeflenir. Genetik bariyeri yüksek ETV, TDF ya da TAF, bu hastalarda tercih edilmelidir. Özellikle kalsinörün inhibitörü verilen ve NA alan hastalarda nefrotoksisite dikkatle izlenmelidir. Buna karşılık PegIFN sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır.

Alıcının HBV belirteçleri negatif, vericinin anti-HBc IgG pozitif olduğu durumlarda potent antiviral ajan ile profilaksi uygulanmalıdır (3, 4, 39-43).

Nakilden sonra nüks gelişmesiyle ilişkili risk grupları ve kriterleri aşağıda yer almaktadır:

- 1) Yüksek risk grubu hastalar;
 - a. Karaciğer nakli öncesi HBV DNA pozitif olan
 - b. Karaciğer nakli öncesi HBeAg pozitif olan
 - c. Karaciğer nakli öncesi hepatoselüler kanseri bulunan
 - d. Delta virüs veya HIV ile koenfekte olan
 - e. Karaciğer nakli öncesi antiviral tedaviye direnç öyküsü ya da uyumsuzluğu olanlardır.
- 2) Düşük risk grubu hastalar; karaciğer nakli öncesi HBV DNA negatif olanlardır.

Bu grup hastalarda HBIG'ni aşağıdaki kurallar doğrultusunda uygulanır (44-46):

Karaciğer naklinin anhepatik fazında; yüksek risk grubu hastalarda 10.000 IU, düşük risk grubu hastalarda 5.000 IU HBIG kullanılmalıdır.

Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalara karaciğer naklinden sonra;

- 1) 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Nakilden 7 gün sonra HBsAg ve antiHBs düzeylerine bakılır. HBsAg negatif olması durumunda ve/veya AntiHBs düzeyi>100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisi uygulamasına geçilir.
- 2) Nakilden 7 gün sonra HBsAg pozitif olması durumunda ve/veya antiHBs düzeyi<100 IU/l ise 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Nakilden 14 gün sonra antiHBs düzeylerine yeniden bakılır. AntiHBs düzeyi>100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisi uygulamasına geçilir.

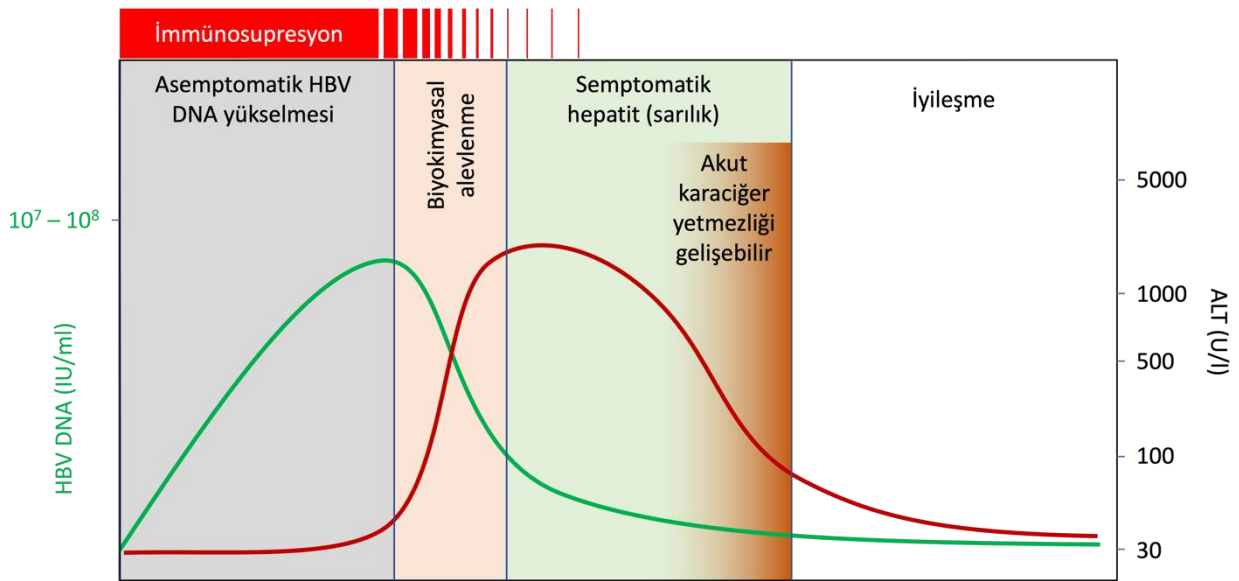
- 3) Nakilden 14 gün sonra antiHBs düzeyinin <100 IU/l olması halinde 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIG kullanılabilir. Bu sürenin de sonunda antiHBs düzeyinden bağımsız olarak aylık 2.000 IU HBIG idame tedavisi uygulamasına geçilir.

HBIG idame tedavisi planlanırken HBsAg veya HBV DNA sonucunun pozitif olması durumunda HBIG tedavisi sonlandırılır. Düşük risk grubu hastalarda her durumda karaciğer naklinden 1 yıl sonra, yüksek risk grubu hastalarda, karaciğer nakli öncesi hepatosellüler kanseri bulunan hastalarda karaciğer naklinden 10 yıl sonra, diğer yüksek risk grubu hastalarda karaciğer naklinden 5 yıl sonra HBIG tedavisi sonlandırılır. Delta virüs veya HIV ile koenfekte olan hastalarda ise karaciğer naklinden sonra ömür boyu HBIG tedavisine devam edilir.

TRANSPLANTASYON DIŞI İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİ ALAN VEYA ALACAK OLAN HASTALARDA KHB TEDAVİSİ (3, 4)

Hepatit B virolojik reaktivasyonuna (HBVr) bağlı hepatit patogenezi, HBV'ye karşı konak bağışıklığının zayıflaması nedeniyle HBV antijeninin hepatosit ekspresyonunun ve HBV replikasyonunun arttığı bir başlangıç fazı ile iki fazlı bir süreçtir (Şekil 3).

Steroid kullanımı, HBV genomunda steroide duyarlı bölgeler olması nedeniyle direkt etki ile viral replikasyonu artırabilir.



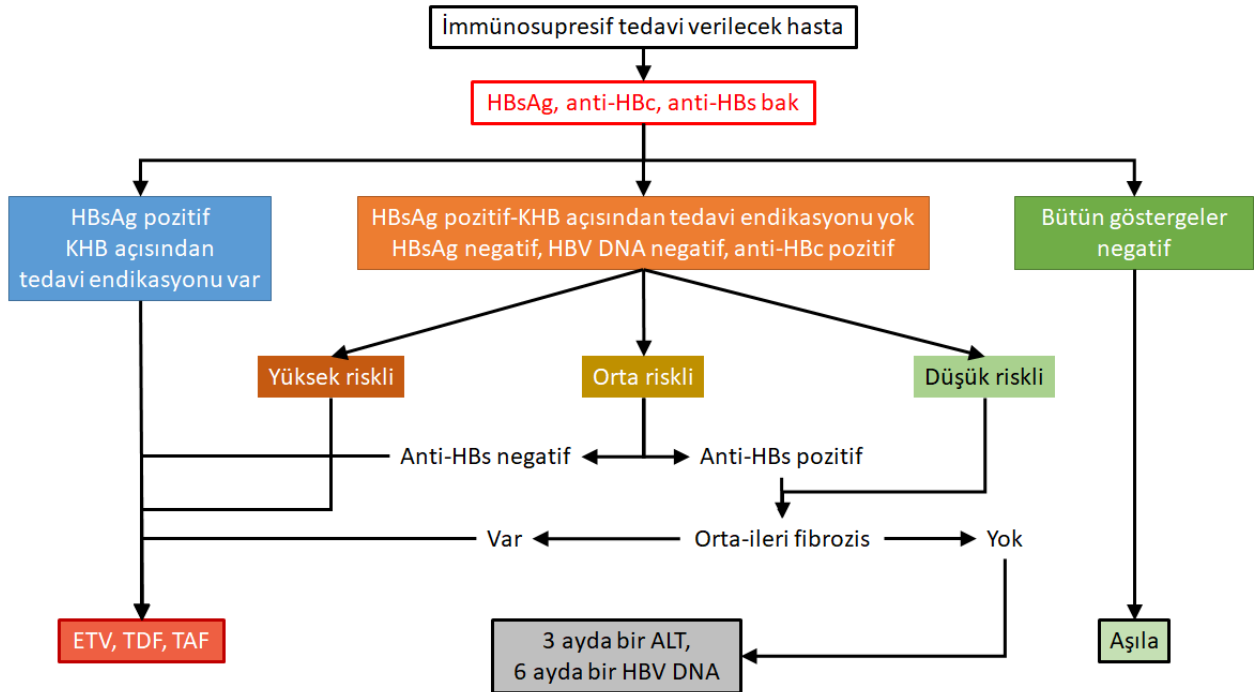
Şekil 3. İmmüno-supresif tedavi altında HBV reaktivasyonu

Bu durum, yoğun HBV antijen yüklü hepatositlere karşı konakçı bağışıklık tepkisini başlatır ve hafif hepatit, ikterik hepatit, karaciğer yetmezliği ve hatta ölümlle sonuçlanabilen karaciğer hasarına yol açabilir.

İmmüno-supresif tedavi alacak kişilerde mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs taraması yapılmalı (Şekil 4); HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği durumunda ise HBV DNA bakılmalıdır. Kullanılacak immüno-supresif tedavinin immüno-supresyon derecesi ve hastadaki HBV enfeksiyonunun durumuna göre yapılacak risk değerlendirmesi ile profilaktik oral antiviral kullanımı ya da preemtif yaklaşımdan biri ile hastanın izlemine karar verilmelidir (Tablo 8). Profilaktik tedavide ETV, TDF veya TAF seçilmelidir. Tedavi seçiminde altta yatan hastalık ile beraber kullanılacak tedavinin karaciğer, böbrek fonksiyonları açısından etkileri değerlendirilmelidir. HBsAg pozitif hastalarda en kısa sürede eşzamanlı tedavi başlanmalıdır.

Proflaktik tedavi süresi immüno-supresif ilaçlar kesildikten 12 ay sonrasına kadar devam etmeli, anti-CD20 ilaç alanlarda ise bu süre 2 yıla uzatılmalıdır.

HBV alevlenmesi yönünden yüksek riskli tedavi alacak olan HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalarda, alevlenme riski anti-HBs pozitifliğinden bağımsız yüksek olduğu için, anti-HBs pozitif olup olmamasının profilaksi kararında önemi yoktur. Ancak HBsAg negatif ve orta risk taşıyan hastalarda anti-HBs pozitif olanların alevlenme riski, anti-HBs negatif olanlara göre çok düşüktür. Bu konuda iyi tasarlanmış bir meta-analiz anti-HBs titresinin >100 IU/ml olması durumunda reaktivasyon riskini 5 kat azalttığını ortaya koymaktadır (47). Bu grup hastada anti-HBs pozitifliği profilaksi kararında önemlidir. Ancak hastalarda zeminde karaciğerde orta-ileri fibrozis varsa profilaksi yapılması daha güvenli bir yaklaşımdır (48).



HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif vakalarda HBVDNA da negatif ise ancak HBV reaktivasyon riskinin orta ve yüksek olduğu bir immüno-supresif tedavi alacaklarsa (kemik iliği nakli ve Rituximab gibi) proflaktik tedavi önerilmelidir. HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immüno-supresif tedavileri alacak olan hastalar üç ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir. Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel kronik hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır (Şekil 4, Tablo 8).

Tablo 8. HBsAg-pozitif hastalar ve HBsAg-negatif/ anti-HBc IgG pozitif hastalarda HBV reaktivasyonunun risk sınıflandırması

Risk düzeyi	HBV serolojisi	
	HBsAg +	HBsAg -/ anti-HBc IgG +
Yüksek (>%10)	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (yüksek doz) ≥20 mg/gün ≥4 hafta Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Antrasiklinler	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allojeneik kök hücre nakli

	<p>Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)</p> <p>HBV/HCV koenfeksiyonunda doğrudan etkili antivirallerin kullanılması (Nonsirotik ve HBsAg<10 IU/ml olan hastalar dışında)</p> <p>İmmun kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk)</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p> <p>Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek risk): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib</p>	
Orta (%1-10)	<p>Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç)</p> <p>Düşük potensli anti-TNF ajanlar: Etanercept</p> <p>Steroid (orta doz): ≥4 hafta boyunca 10-20 mg/gün</p> <p>Proteazom inhibitörü: Bortezomib, Ustekinumab</p>	<p>Antrasiklinler</p> <p>Otolog hematopoetik kök hücre nakli</p> <p>Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiksimab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib</p> <p>Ustekinumab</p>
Düşük (<%1)	<p>Metotreksat</p> <p>Azatiyopirin</p> <p>Steroid (düşük doz <10mg/gün)</p> <p>Nonsirotik ve HBsAg<10 IU/ml olan HBV/HCV koenfekte hastalarda doğrudan etkili antivirallerin kullanılması</p>	<p>Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç)</p> <p>Steroid (yüksek doz)≥20 mg/gün</p> <p>Düşük potensli Anti-TNF ajanlar: Etanercept</p> <p>Tirozin kinaz inhibitörleri: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</p> <p>HCV enfeksiyonunun DAE ler ile tedavisi</p>
Belirsiz (Daha fazla çalışma gerektiren ve kanıt birikimine kadar profilaksi önerilmeyen)	<p>Abatacept</p> <p>Tosilizumab</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Alemtuzumab</p> <p>Natalizumab</p> <p>Ocrelizumab</p> <p>Ibritumomab</p>	<p>İmmun kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk)</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p>

HEPATİT B VE C KOENFEKSİYONUNDA TEDAVİ (3, 4)

Bu hastalarda genel prensip olarak replikatif fazda olan virüse yönelik tedavi uygulanmalıdır. HCV'nin DEA ile tedavisi, HBV'nin yeniden aktivasyonuna neden olabilir. Bu nedenle koenfeksiyonu olan hastalarda DEA'larla tedaviye başlarken eğer hasta KHB için tedavi ölçütlerini karşılıyorsa nükleot(z)id analogu tedaviye eklenir. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda DEA'lar ile nükleot(z)id analogu eş zamanlı başlanır ve doğrudan etkili ajan tedavisinin bitiminden 12 haftaya kadar devam edilir. HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda ise DAA tedavisi boyunca HBV reaktivasyonu için ALT ve HBV DNA izlemi yapılır.

HIV VE HBV KOENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ (3, 4)

Antiretroviral tedavi öncesi HBV belirteçlerine mutlaka bakılmalı, HBsAg pozitiflerde ise HBV DNA düzeyine bakılmalıdır. HIV ile koenfekte hastalarda CD4 seviyelerine bakılmaksızın hem HIV enfeksiyonu, hem de HBV enfeksiyonu tedavi edilmelidir. TDF ve TAF, HIV ve HBV karşı etkili olduğu için, kombinasyon tedavilerinde yer almaları tercih edilir. Aynı zamanda TDF'nin olası renal ve kemik etkilerinden dolayı antiretroviral tedavide, nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olarak TAF kombinasyonu bulunan rejimlerden biri tercih edilmelidir. Tedavinin kesilmesinin, HBV reaktivasyonlarına neden olabileceği unutulmamalıdır. Tedavi baskılayıcı olup, ömür boyudur.

TAF ve TDF HIV ve HBV'ne karşı etkin olduklarından HIV direnci riski nedeniyle koenfekte olgularda tek ajan olarak kullanımları kontrendikedir.

GEBELİK VE KRONİK HEPATİT B

Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise bebeğe uygulanacak immünoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B'li gebelerde gebeliğin 3. trimesteri sırasında antiviral tedavi verilmesi, annede viral yükü düşürerek perinatal geçişini azaltılabilir. Ayrıca, doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişi azalır (3, 4, 49, 50).

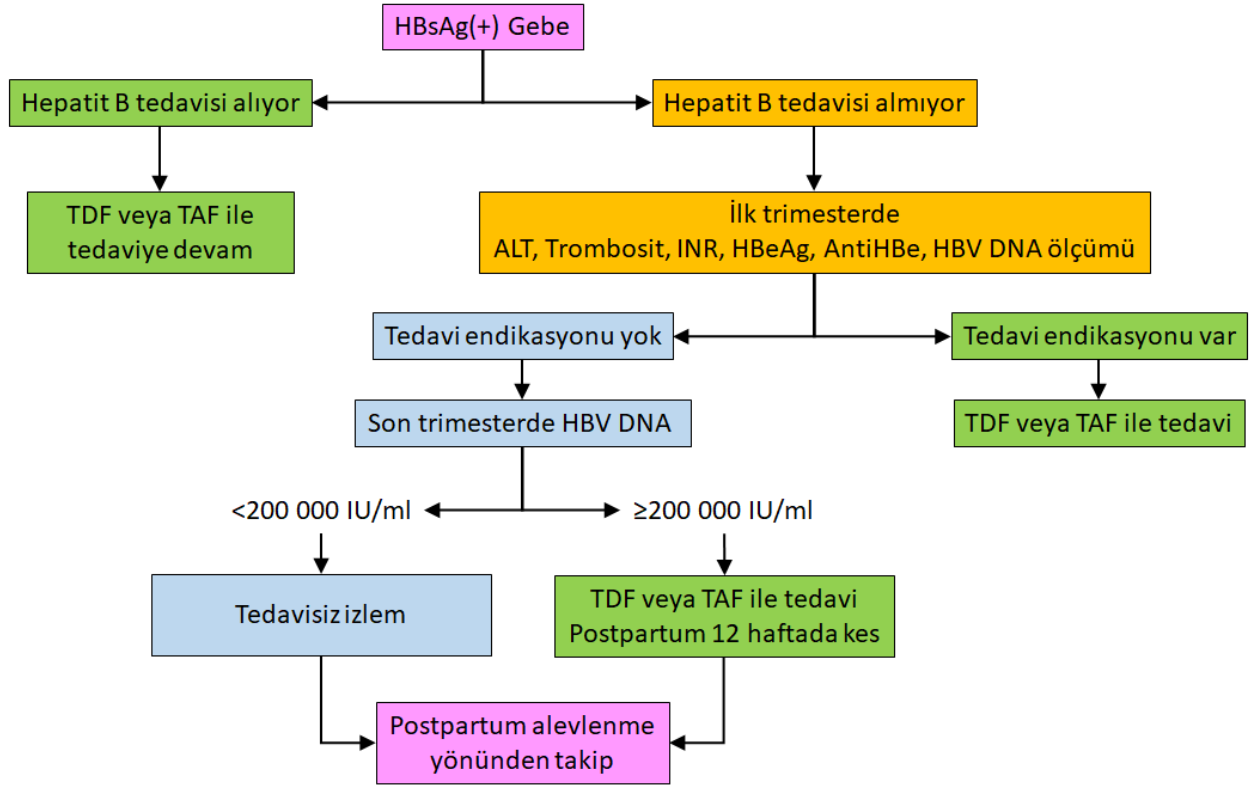
Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimester başında viral yük, ALT düzeyleri izlenmelidir. Gebe kadında HBV DNA >200.000 IU/mL ise gebeliğin 24-28. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir. Eğer HBsAg pozitif annenin önceki çocuğu HBsAg pozitif ise HBV DNA 2000-200000 IU/ml ise antiviral önerilir (51). LAM, ETV, FDA listesinde gebelikte güvenli değilken, TDF'nin gebelik sırasında kullanımı güvenlidir. Gebelikte TDF ya da TAF tedavisi önerilir (Şekil 5). Tenofovir içeren oral antivirallerin dışında antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye tenofovir etken maddeli ilaçlardan biri ile devam edilmesi önerilir.

Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.

Annede tedavi endikasyonu olmayıp, sadece bebeğe bulaşmayı engellemek için tenofovirli rejimler verildiyse tedavi doğumla beraber kesilebilir. Ancak ilaçların kesilmesiyle ve gebelik sonlandığında annede meydana gelen immün restorasyon sonucunda ALT yükselmesi görülebilir. Bu maksatla tedavinin kesilmesini doğumdan sonraki üçüncü aya ertelemek daha uygundur (52).

Doğum şekli perinatal bulaşı etkilemez.

Tedavisiz HBsAg pozitif annelerde veya tenofovir içeren tedavi almakta olan annelerde anne sütü ile beslenme kontrendike değildir. Tenofovir molekülünün anne sütündeki konsantrasyonları çok düşüktür (53, 54).



Şekil 5. Gebelikte HBV enfeksiyonu yönetimi

HEPATİT B İLE ENFEKTE SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA İZLENMESİ GEREKEN YOL

HBV ile enfekte sağlık çalışanlarından invazif işlemler sırasında hastaya bulaş riski nedeni ile uluslararası rehberler bu konuya açıklık getirmiştir. Sağlık çalışanının bu işlemleri yapmasına veya çalışmasına engel bir durum olmamakla birlikte, HBV ile enfekte sağlık çalışanlarının maruziyete neden olabilecek invazif işlemleri uygulayabilmesi için HBV DNA düzeyinin EASL rehberine göre 200 IU/ml, AASLD ve CDC rehberlerine göre 1000 IU/ml altında olması ve altı ayda bir izlem koşulu gereklidir. Ülkemizde tüm sağlık çalışanlarının HBV enfeksiyonu açısından taramaları ve aşılınmaları önerisi bulunmakla birlikte HBV ile enfekte sağlık çalışanları hakkında herhangi bir yönetmelik yoktur. Uzman görüşü olarak, HBV ile enfekte sağlık çalışanlarının maruziyete neden olabilecek invazif girişim yapacakları alanlarda çalışabilmeleri için HBeAg durumundan bağımsız olarak HBV DNA düzeylerinin <200 IU/ml olması ve en az 6 ay ara ile kontrol edilmeleri önerilir (3, 4, 55).

HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA (3, 4)

Ülkemizde tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmaktadır (56).

Seronegatif veya eksik aşı tüm erişkinlere aşı önerilmekle birlikte yüksek riskli bazı gruplar öncelikle aşılanmalıdır.

HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır.

Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir.

HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.

Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır.

HEPATİT B AŞISI UYGULAMALARI (57)

Hepatit B aşılması 0-1-6. aylarda birer doz (20 mcg) şeklinde uygulanmalıdır. Birinci ve ikinci doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında en az sekiz hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hızlı aşılama gereken durumlarda ve özel hasta gruplarında 0-1-2-12. ay veya 0-1-2-6. ay şemaları uygulanabilir. Hepatit B aşısı için 0,7,21-28. gün ve 12. ay şeması şeklinde dört dozluk hızlı aşılama önerisi de bulunmaktadır. HBV için bulaş riski olanlarda uygun aşılama ile etkin antikor düzeyi oluşup, oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi saptananlarda (>10 IU/ml) ilave hatırlatma dozlarına gerek yoktur. Gebelikte HBV aşılması kontrendike değildir.

İmmüsupresyonu olan bireylerde (böbrek yetmezliği, HIV/AIDS, diyabetes mellitus, kronik enflamatuvar bağırsak hastalıkları, organ nakli, malignite gibi) aşıya zayıf yanıt veya primer yanıtı olabilmektedir. Bazen sağlıklı bireylerde de yeterli aşı yanıtı oluşamayabilir. Bu durumun nedenleri erkek cinsiyet, 40 yaş üstü, obezite, sigara içimi, yüksek vücut kitle indeksi veya genetik özellikler gibi faktörler olabilir. Aşı yerinde ağrı, kızarıklık, şişlik, ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı, miyalji ve deri döküntüsü nadiren görülen istenmeyen yan etkilerdir. İstenmeyen etkiler genellikle ılımlı seyrederek ve kısa sürede herhangi bir sekel bırakmadan geçer.

Aşının herhangi bir bileşenine karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü varsa aşı kontrendikedir; aşının herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık varsa diğer dozlar gerekli önlemler alınarak bir sağlık kurumunda yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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;21:1020–6.
2. Zeytinli M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:664-668.
3. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–98.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–99.
5. Conners EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72(No. RR-1):1–25.
6. Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
7. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
8. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis

of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.

9. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. *Clin Liver Dis* 2021;25:711-724.
10. Lall S, Agarwala P, Kumar G, Sharma MK, Gupta E. The dilemma of differentiating between acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute exacerbation: Is quantitative serology the answer? *Clin Mol Hepatol* 2020 ;26:187-195.
11. Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. *Intervirology* 2014;57:181-8.
12. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62-68.
13. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-119.
14. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;96:1583-88.
15. Degertekin B, Tozun N, Demir F, Soylemez G, Yapali S, Bozkurt U, Gurtay E, Seymenoglu TH, Mutlu D, Toraman M. Determination of the upper limits of normal serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy Turkish population. *Hepatology Forum* 2020;1:44-47.
16. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009-13.
17. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
18. Bernstein DE, Trinh HN, Schiff ER, Smith CI, Mospan AR, Zink RC, Fried MW, Lok AS. Safety and Effectiveness of Tenofovir Alafenamide in Usual Clinical Practice Confirms Results of Clinical Trials: TARGET-HBV. *Dig Dis Sci* 2022;67:2637-2645.
19. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
20. Jung TY, Jun DW, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS. Fatal lactic acidosis in hepatitis B virus-associated decompensated cirrhosis treated with tenofovir: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7133.
21. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352: 2682-2695.
22. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding peginterferon to entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A multicentre randomized trial (ARES study). *Hepatology*. 2015;61:152-22.
23. Erken R, Loukachov VV, de Niet A, Jansen L, Stelma F, Helder JT, et al. A Prospective Five-Year Follow-up After peg-Interferon Plus Nucleotide Analogue Treatment or no Treatment in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Patients. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 May-Jun;12(3):735-744.
24. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.” *Turk J Endocrinol Metab*, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 2022, 16. Baskı: Haziran

2022.

25. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
26. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
27. Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
28. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679-93.
29. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-65.
30. Fung SK, Fontana RJ. Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2006;10:275-302.
31. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004;9:1013-1026.
32. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-8.
33. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:855-859.
34. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007;11:869-892.
35. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral re-sistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:268-274.
36. Tout I, Lampertico P, Berg T, Asselah T. Perspectives on stopping nucleos(t)ide analogues therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2021;185:104992.
37. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, Yuen MF. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021;15:833-851.
38. Te H, Doucette K. Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13514.
39. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007;13:323-326.
40. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arikan C, Kobat A, et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004;9:921-927.
41. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-937.
42. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at

- the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005;11:402-9.
43. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007;13:374-81.
 44. Akarsu M, Onem S, Turan I, Adali G, Akdogan M, Akyildiz M, et al. Recommendations for hepatitis B immunoglobulin and antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:712-719.
 45. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2018;24:465-469.
 46. Rammohan A. Current management & future directions in post-liver transplant recurrence of viral hepatitis. *J Liver Transplant* 2021;3:100027.
 47. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:379-388.
 48. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int* 2021;15:1031-1048.
 49. Lee, NM, Brady C W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:897- 906.
 50. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3 Suppl 1(Suppl 1):S7-S12.
 51. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou R, Fan XH. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016;17:32-39.
 52. Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:177-183.
 53. Erturk US, Mete B, Ozaras R, Saltoglu N, Balkan II, Mert A, et al. Plasma and Breast Milk Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nursing Mother with Chronic Hepatitis B-Infant Pairs. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0111021.
 54. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1- infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315–1317.
 55. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus–Infected Health-Care Providers and Students. *MMWR* July 6, 2012 /61(RR03);1-12.
<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6103.pdf>.
 56. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>
 57. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi 2023. <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/eriskin-bagisiklama-2023.pdf>.