TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA HEPATİT B PREVALANSI VE PROFİLAKSİ VERİLMESİNİN REAKTİVASYON RİSKİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Barkın YİGİTBAŞI

İZMİR 2025

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA HEPATİT B PREVALANSI VE PROFİLAKSİ VERİLMESİNİN REAKTİVASYON RİSKİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Barkın YİGİTBAŞI
(0000-0001-5297-7794)

TEZ DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç.Dr.Nilay DANIŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

TABLOLAR LİSTESİ ii

ŞEKİLLER LİSTESİ iii

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ iv

ÖZET vi

ABSTRACT viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1 Hepatit B Virüsü (HBV) Genel Özellikleri 5

2.2 Hepatit B Epidemiyoloji 5

2.3 Hepatit B Bulaş Yolları 5

2.3.1 Anne Çocuk Bulaşı 5

2.3.2 Paternal Bulaş 6

2.3.3 Transfüzyon 6

2.3.4 Cinsel İlişki ile Bulaş 6

2.3.5 Perkütan İnokülasyon 7

2.3.6 Nozokomiyal Enfeksiyon 7

2.3.7 Transplant Alıcıları 7

2.4 Hepatit B Tanı Testleri 7

2.4.1 Hepatit B Yüzey Antijen ve Antikoru 7

2.4.2 Hepatit B Çekirdek Antijeni ve Antikoru (HBcAg, Anti-HBc) 8

2.4.3 Hepatit B E Antijeni (HBeAg) ve Antikoru (Anti-HBe) 9

2.4.4 Serum HBV DNA Testi 9

2.5 Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri 10
2.5.1 Evre 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu 10
2.5.2 Evre 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B 11
2.5.3 Evre 3: HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu 11
2.5.4 Evre 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B 12
2.5.5 Evre 5: HBsAg Negatif Faz (Gizli HBV Enfeksiyonu) 12
2.6 Hepatit B Tarama ve Tanı Algoritması 12
2.6.1 Bilinen Karaciğer Hastalığı Öyküsü Olmayan Hastalarda Tarama 13
2.6.2 Bilinen Karaciğer Hastalığı Bulgusu Olan Hastalar 14
2.7 Hepatit B Reaktivasyonu 14
2.9 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı 23
2.9.1 Ülseratif Kolit 23
2.9.2 Crohn Hastalığı 24
2.9.3 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında Biyolojik Tedavi Seçenekleri 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 Araştırmanın Tipi 26
3.2 Etik Kurul Onayı 26
3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı 26
3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Veri Toplama ve Çalışma Materyalleri 28
3.5 İstatistiksel Analiz 28
4.BULGULAR: 29
4.1: Hastaların Genel Özellikleri: 29
4.2 Profilaksi Alan ve Almayan Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması 40

5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 57
7.REFERANSLAR 59
8. EKLER 72
8.1 Benzerlik Raporu 72
8.2 Etik Kurul Onayı 73

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yol göstericiliği ve her aşamadaki desteğiyle bana rehberlik eden değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nilay DANIŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve birikimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analiz ve düzenleme sürecinde katkılarını esirgemeyen değerli meslektaşım Berkay İzgör'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerini benimle paylaşan, bu yolculuğa beraber çıktığım için kendimi şanslı saydığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli eş kıdemlilerime ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, bu zorlu yolculukta sabrı, sevgisi ve koşulsuz desteğiyle en büyük motivasyon kaynağım olan sevgilim Barçın AKYILMAZ'a varlığı ve inancı için gönülden teşekkür ederim.

Dr.Barkın YİGİTBAŞI

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Anti-HBc Total Pozitif Hastalar için Yayınlarda HBVr ve Hepatit Tanımı 20
Tablo 2. Anti-HBc Total Pozitif Hastalar için Yayınlarda Risk Gruplarının Tanımı 21
Tablo 3. Anti-HBc Total Pozitif Hastalarda Risk Gruplarına Yaklaşım ve Profilaksi Önerileri 22
Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 31
Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Özellikleri 34
Tablo 6: Hastaların Biyolojik Ajan Tedavi Özellikleri 36
Tablo 7. Hastaların Tedavi Özellikleri 38
Tablo 8. Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 42
Tablo 9: Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Laboratuvar Verilerin Karşılaştırılması 45
Tablo 10. Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması .47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Farklı Kılavuzlar ve HBVr (Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu) Tanımları 2
Şekil 2. 2025 AGA (*American Gastroenterological Association*) Kılavuzunda Tanımlanan Risk Grupları.....3
Şekil 3. AGA 2025 Kılavuzuna Göre Risk Gruplarına Yaklaşım Önerileri.....4
Şekil 4. Çalışma Akış Şeması 27

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

AGA: *American Gastroenterological Association*

ALB:Albümin

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti-HBc: *Hepatitis B Core Antibody*

Anti-HBe: Hepatit B E Antikoru

Anti-HBs: *Hepatitis B Surface Antibody*

Anti-TNF: *Tumor Necrosis Factor Inhibitor*

APASL: *Asia-Pacific Association for the Study of the Liver*

ASA: Aminosalisilik Asit

AST: Aspartat Aminotransferaz

AZA: Azatioprin

CD: *Crohn's Disease*

DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

ETV: Entekavir

HBeAg: *Hepatitis B E-antigen*

HBcAg: *Hepatitis B Core Antigen*

HBIG: Hepatit B İmmunglobulin

HBsAg: *Hepatitis B Surface Antigen*

HBV: Hepatit B Virüsü

HBVr: Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu

HCC: *Hepatocellular Carcinoma*

HCV: Hepatit C Virüsü

HGB: Hemoglobin

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

IL: İnterlokin

İNR: *International Normalized Ratio*

IU: Uluslararası Birim

MASH: *Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis*

MTX: Metotreksat

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PEG: Polietilen Glikol

PLT: Platelet

SC: Subkutan

TAF: Tenofovir alafenamid

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

ÜK: Ülseratif Kolit

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen İBH (İnflamatuar Bağırsak Hastalığı) tanılı ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda HBV (Hepatit B Virüsü) prevalansının saptanması ve profilaksi verilmesinin HBV reaktivasyon riskine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, retrospektif, kohort tasarımda gerçekleştirilmiştir. Ocak 2010- Aralık 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde İBH tanısı ile izlenen ve biyolojik ajan tedavisi almış ≥18 yaş hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 654 hasta arasından eksik seroloji verisi bulunan ve 6 aydan kısa süre tedavi alan hastalar dışlanmış, anti-HBc **(***Hepatit B Core Antibody)* total pozitif olan 96 hasta analiz kapsamına alınmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, HBV serolojisi, biyolojik ajan tedavi detayları, profilaksi durumları ve tedavi süreçleri hasta dosyalarından ve dijital kayıt sisteminden elde edilmiştir. Veriler SPSS 29.0 ile analiz edilmiş; parametrik ve non-parametrik testler kullanılmış, $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın %59,4'ü erkek, ortalama yaşı 56,0 ± 12,8 yıldır. Hastaların %66,7'si Crohn hastalığı, %33,3'ü ülseratif kolit tanılıdır. Hastaların %56,3'ü HBV reaktivasyonuna karşı profilaksi tedavisi almıştır. Profilaksi tedavisi olarak en sık tenofovir disoproksil fumarat (%49) kullanılmıştır. Laboratuvar analizlerinde profilaksi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak INR (*International Normalized Ratio*) ortalaması almayan gruptan düşük, başlangıç total bilirubin ise yüksek bulunmuştur. HBsAg (*Hepatitis B Surface Antigen*) pozitiflik oranı %8,3 olup hiçbir hastada reaktivasyon tespit edilmemiştir. Biyolojik ajan olarak en sık infliksimab (%56,3) ve adalimumab (%39,6) kullanılmıştır. Medyan ilk sıra biyolojik tedavi süresi 17 ay (6–150 ay) olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: IBH nedeniyle biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda hepatit B ile karşılaşma oranı yüksektir. HBV reaktivasyonu açısından riskli grupta yer alan bu hastalarda, tedavi öncesi serolojik tarama yapılması ve uygun hastalara antiviral profilaksi uygulanması reaktivasyon riskini azaltabilir. Çalışmamız, immünsüpresif tedaviler altında HBV serolojisinin düzenli takibi ve profilaksinin klinik sonuçlara olumlu etkisini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antiviral profilaksi, biyolojik ajan, Hepatit B reaktivasyonu, inflamatuar bağırsak hastalığı

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the prevalence of HBV (Hepatitis B Virus) infection and evaluate the effect of antiviral prophylaxis on the risk of HBV reactivation in patients diagnosed with IBD (Inflammatory Bowel Disease) who were treated with biologic agents and followed up at the Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University.

Materials (Patients) and Methods: This was a retrospective, cohort study. Patients aged ≥18 years who were diagnosed with IBD and received biologic therapy between January 2010 and December 2024 at the Gastroenterology Outpatient Clinic of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Among a total of 654 patients, those with incomplete serological data and those who received treatment for less than 6 months were excluded. A total of 96 patients who were anti-HBc (Hepatitis B Core Antibody) total positive were included in the analysis. Demographic data, clinical characteristics, laboratory results, HBV serology, details of biologic therapy, prophylaxis status, and treatment courses were obtained from patient files and electronic medical records. Data were analyzed using SPSS 29.0, applying parametric and non-parametric tests, with a significance level set at $p<0.05$.

Results: Of the 96 patients included in the study, 59.4% were male, and the mean age was 56.0 ± 12.8 years. Among them, 66.7% were diagnosed with Crohn's disease and 33.3% with ulcerative colitis. Antiviral prophylaxis was administered to 56.3% of the patients to prevent HBV reactivation. Tenofovir disoproxil fumarate was the most frequently used prophylactic agent (49%). Laboratory analyses showed that the mean INR (International Normalized Ratio) was significantly lower and baseline total bilirubin significantly higher in the prophylaxis group compared to those who did not receive prophylaxis. The HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen) positivity rate was 8.3%, and no cases of reactivation were detected. The most commonly used biologic agents were infliximab (56.3%) and adalimumab (39.6%). The median duration of first-line biologic therapy was 17 months (range: 6–150 months).

Conclusion: The rate of prior exposure to hepatitis B is high among patients receiving biologic therapy for IBD. In this high-risk population, serological screening prior to

treatment and administration of antiviral prophylaxis in appropriate patients may reduce the risk of HBV reactivation. Our study emphasizes the importance of regular monitoring of HBV serology under immunosuppressive therapy and highlights the positive clinical impact of prophylaxis on patient outcomes.
Keywords: Antiviral prophylaxis, biologic agent, Hepatitis B reactivation, inflammatory bowel disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya üzerinde 240 milyon insanın kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir (1). Bunun yanında, Türkiye'de 2015'te yapılan TURHEP çalışmasına göre nüfusun üçte birinin HBV ile karşılaştığı, yüzde dördünün Kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu saptanmıştır(2).Türkiye'de 2025'te yayınlanan 15 bin 902 hastada yapılan çalışma Hepatit B taranma oranının %13 olduğunu ortaya konmuştur. Çalışmada hastaların %26,2'i si Hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olup %3,3 HBsAg pozitif izlenmiştir (3).

HBsAg pozitif ve anti-HBc pozitif HBsAg negatif olan buna ek olarak yeni geliştirilen biyolojik tedaviler, kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda, hepatit B reaktivasyonu riski yüksek olabilmektedir. Hastalar, aldıkları tedavi ve HBsAg-Anti-HBc seroloji durumlarına göre HBV reaktivasyon riski açısından 3 gruba ayrılır. Yüksek (>%10) orta (%1-10) ve düşük (<%1) şeklinde ayrılan bu grupların, tedavi öncesinde HBsAg, anti-HBs (*Hepatitis B Surface Antibody*) ve anti-HBc açısından taraması yapılmalıdır (1).

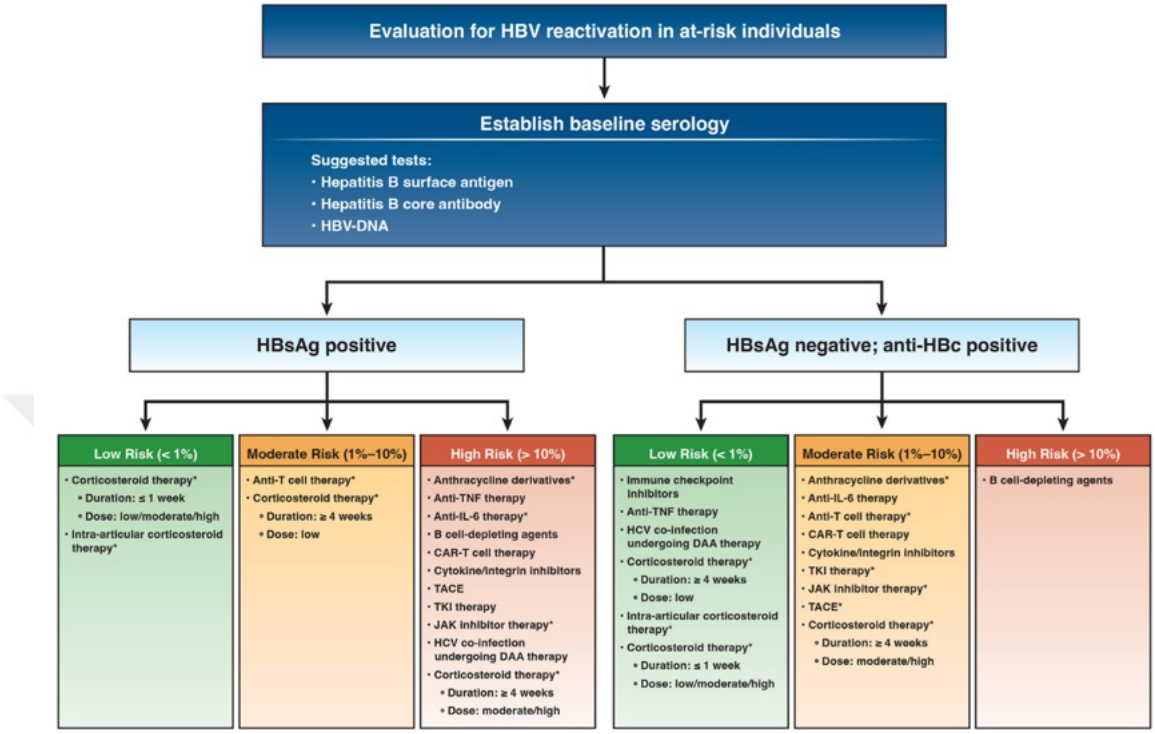
Risk grupları birçok farklı kılavuzda benzer yüzde grupları ile tanımlansa da bu gruplara dahil edilen tedaviler ve hasta grupları farklılık göstermektedir. Aynı şekilde, reaktivasyon tanımı ve risk gruplarının takip önerileri de kılavuzdan kılavuza farklılık göstermektedir(4). 2018 ve öncesinde yayınlanan kılavuzlar Şekil 1'de sunulmuştur.

TABLE 1. DEFINITIONS OF HBV REACTIVATION BASED ON SOCIETY GUIDELINES

	Reactivation of CHB	Reactivation of Resolved HBV
Baseline serologies	$HBsAg^+$, anti-HBc^+	$HBsAg^-$, anti-HBc^+
AASLD 2018 guidelines	Unknown DNA baseline: ≥10,000 IU/mL	Development of detectable DNA
	Known DNA baseline, previously undetectable: ≥1,000 IU/mL	OR
	Known DNA baseline, previously detectable: ≥100-fold increase	Development of HBsAg (also known as reverse seroconversion)
AGA 2015 guidelines	Unknown DNA baseline: not explicitly defined	Development of detectable DNA
	Known DNA baseline, previously undetectable: *de novo* detectable DNA	OR
	Known DNA baseline, previously detectable: ≥10-fold increase	Development of HBsAg (also known as reverse seroconversion)
		OR
		Development of HBeAg
APASL 2016 guidelines	Unknown DNA baseline: ≥20,000 IU/mL	Development of detectable DNA
	Known DNA baseline, previously undetectable: ≥100 IU/mL	OR
	Known DNA baseline, previously detectable: ≥100-fold increase	Development of HBsAg (also known as reverse seroconversion)
EASL 2017 guidelines	Not explicitly defined	Not explicitly defined

Şekil 1. Farklı Kılavuzlar ve HBVr (Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu) Tanımları (4)

2021 APASL(*Asia-Pacific Association for the Study of the Liver*) kılavuzuna göre yüksek risk hastalar HBsAg pozitif olup yüksek doz ve uzun süreli (günlük 20 mg'dan fazla ve 4 haftadan uzun süreli) steroid kullanımı olan ya da etanercept harici Anti-TNF(*Tumor Necrosis Factor Inhibitor)* ilaç kullanan hastalar; orta risk hastalar ise HBsAg pozitif olup etanercept ya da ustekinumab ya da orta doz uzun süre(10-20 mg/gün ve 4 haftadan fazla) steroid kullanan hastalar, HBsAg negatif Anti-HBc Total pozitif hastalarda etanercept dışı Anti-TNF kullanan hastalar olarak belirlenmiştir. Kılavuzda yüksek risk hastalara antiviral profilaksi başlanması, orta risk hastalarda HBsAg pozitif olanlara profilaksi verilmesi, olmayan hastalarda kronik karaciğer hastalığı bulgusu veya riski mevcut ise profilaksi verilmesi önerilmektedir (5).



Şekil 2. 2025 AGA (*American Gastroenterological Association*) Kılavuzunda Tanımlanan Risk Grupları

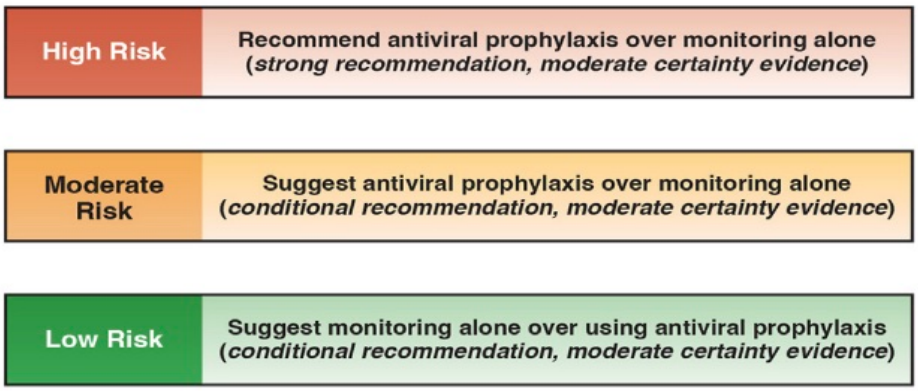
Hastaların HBV seroloji durumu ve aldığı tedaviler dışında konağa ait başka risk faktörleri de saptanmıştır. Bu risk faktörleri

- Erkek cinsiyet
- İleri yaş
- Siroz varlığı
- Tedavi verilen primer hastalık olarak belirlenmiştir (5).

Söz konusu risk grupları arasında farklılıklar olmasının yanı sıra, bu grupları takip tedavi ve profilaksi endikasyonu önerileri de farklılık gösterir.

2025'te AGA tarafından yayınlanan kılavuz incelendiğinde, sitokin/integrin inhibitörlerini veya uzun süre ile yüksek dozda steroid kullanan hastaların, HBsAg pozitif olduğunda yüksek risk; negatif olduğunda ise orta risk olarak değerlendirildiği ve Anti-TNF alan hastaların, HBsAg pozitif ise yüksek, negatif ise düşük risk olarak değerlendirdiği görülmektedir. Kılavuzda yüksek risk hastalara profilaksi ile takip, orta

riskteki hastalara ön planda profilaksi takibi, düşük risk hastalara ise yakın takip önerilmektedir (6).Risk grupları Şekil 2'de, önerileri ise Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. AGA 2025 Kılavuzuna Göre Risk Gruplarına Yaklaşım Önerileri

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında takip edilen İnflamatuar bağırsak hastalığı tanılı Biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda HBV prevalansı ve profilaksi verilmesinin bu hastalardaki reaktivasyon riskine etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatit B Virüsü (HBV) Genel Özellikleri

HBV, Hepadnaviridae ailesinin bir üyesi olan küçük, zarflı ve hepatotropik bir DNA (Deoksiriboz Nükleik Asit) virüsüdür. Konakçının sadece hepatositlerinde çoğalan HBV, virionlarını, nonsitopatik selüler sekretuar yol ile salgılar. Viral DNA, virüsün, sirküler parsiyel çift sarmallı genetik materyalinde olup HBeAg (*Hepatitis B E-antigen)*, HBcAg (*Hepatitis B Core Antigen),* ve HBsAg benzeri proteinleri kodlayan genetik kodu içermektedir (7,8).

2.2 Hepatit B Epidemiyoloji

Dünyada iki milyar insanın geçirilmiş veya aktif HBV enfeksiyonuna sahip olduğu ve bunlardan 245 milyonunun kronik taşıyıcı düşünülmektedir. HBsAg prevalansı yüzde 3,2 olarak belirtilse de söz konusu prevalansın bölgelere göre değişkenlik göstermesi de mümkündür (9–11). Buna ek olarak ülkemizde, 18 yaşından büyük olan bireyler arasında, her üç kişiden birinin HBV ile karşılaşmış olduğu düşünülmektedir (2).

2.3 Hepatit B Bulaş Yolları

En sık görülen bulaş yolu bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Anne-çocuk bulaşı, özellikle yüksek prevalans bölgelerinde öne çıkar (12,13). Çocuk yaşlarda meydana gelen kronik HBV enfeksiyonu vakalarının çoğunluğuna sebep olan horizontal geçiş ise orta-prevalans bölgelerinde görülür. Diğer taraftan, düşük prevalansa sahip bölgelerde korunmasız cinsel ilişki ve damar yolu ile madde kullanımı, en yaygın bulaş yolu olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

2.3.1 Anne Çocuk Bulaşı

HBsAg pozitif anneden doğan ve doğumda HBIG (Hepatit B İmmunglobulin) yapılmayan bebeklerde bulaş oranı %90'lara kadar çıkabilmektedir. Anne-çocuk bulaşı,

in utero, doğum anında veya doğumdan sonra gerçekleşebilse de en sık bulaş, doğum esnasında gerçekleşir (15).

Emzirme sırasında Hepatit B bulaşı özellikle HBIG ve Hepatit B aşısı olmuş bebeklerde nadirdir (16) HBsAg pozitif annelerde kolostrumda HBV DNA tespit edilebilse de yapılan çalışmalarda bulaş tespit edilememiştir (17).

2.3.2 Paternal Bulaş

Yapılan genotipik ve filogenetik çalışmalara göre, babadan bebeğe geçiş de mümkündür. Bu doğrultuda, yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitif baba HBsAg negatif anneden doğan bebeklerde HBV bulaş oranı %65 olarak bildirilmiştir (18).

2.3.3 Transfüzyon

Kan transfüzyonu sonrası bulaş riski, o bölgedeki HBV prevalansına göre değişkenlik gösterir. Şöyle ki düşük HBV prevalansı olan ülkelerde, risk milyon donasyonda 1 ilâ 1,4 arasında iken; yüksek HBV prevalansına sahip ülkelerde, 16 ilâ 100 arasındadır (19).

Dünya Sağlık Örgütü, kan transfüzyonu işleminde HBsAg ve Anti-HBc taraması yapılmasını önerir (20). Bu doğrultuda, ülkemizde 1997 yılından itibaren kullanıma giren donör sorgulama formunun kullanılması ile kan yoluyla geçen infeksiyöz etkenlerin bulaşı azalmıştır (21).

2.3.4 Cinsel İlişki ile Bulaş

HBV enfeksiyonun sık bulaş yollarından biri cinsel ilişki ile bulaştır (22) Özellikle, erkekler ile ilişkiye giren aşı olmamış erkek bireyler ve çoklu partneri olan heteroseksüel bireyler yüksek risk altındadır (23).

2.3.5 Perkütan İnokülasyon

Perkütan geçiş, genellikle enjeksiyon yöntemi ile uyuşturucu madde kullanan ve şırınga paylaşımı yapan kişilerde görülür (24). Bulaş riski, madde kullanım süresi, enjeksiyon sıklığı ve ekipman paylaşımının çoğalmasıyla artmaktadır (25,26).

2.3.6 Nozokomiyal Enfeksiyon

Nozokomiyal bulaş, hastadan hastaya veya hastadan sağlık hizmeti sağlayıcıya kontamine olmuş ekipmanlar ve iğne batması yolu ile oluşabilir (27). Daha nadir olarak karşılaşılsa da enfekte sağlık hizmeti sağlayıcısından non-immün hastaya bulaşın gerçekleşmesi de mümkündür (28).

2.3.7 Transplant Alıcıları

HBV enfeksiyonu, nakil esnasında, HBsAg pozitif donörlerden HBsAg negatif alıcıya bulaşabilir. Solid organ ile oluşan bu bulaş, diğer organların nakli esnasında da söz konusu olabilse de seronegatif karaciğer nakli alıcıları özellikle yüksek risk altındadır (29).

2.4 Hepatit B Tanı Testleri

2.4.1 Hepatit B Yüzey Antijen ve Antikoru

HBsAg HBV'ye akut maruziyetten sonra genellikle 1 ilâ 10 hafta içinde, klinik belirtiler ve serum ALT (Alanin Aminotransferaz) düzeylerindeki artıştan önce, kanda belirir. Enfeksiyonu atlatan hastalarda HBsAg, genellikle 4 ilâ 6 ay içinde saptanamaz hâle gelir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalması, enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir. Bağışıklık sistemi sağlam erişkin hastalarda, gerçek akut hepatit B enfeksiyonunun kronikleşme oranı %5'in altındadır (30). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBsAg'nin yıllık kaybolma oranı ise yaklaşık %0,5'tir (31).

HBsAg'nin kaybını takiben, anti-HBs ortaya çıkar. Çoğu hastada anti-HBs ömür boyu kalıcı olur ve yeniden enfeksiyona karşı uzun süreli bağışıklık sağlar. Ancak zamanla

bazı bireylerde anti-HBs düzeyi düşebilir ya da kaybolup bu kişilerde yalnızca anti-HBc IgG (İmmünglobulin G) pozitifliği izole bir şekilde kalabilir.

Bazı hastalarda, anti-HBs'nin saptanabilir hâle gelmesi, birkaç hafta veya ay süren bir "pencere dönemi"nden sonra gerçekleşebilir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs saptanabilir durumda olmadığından; serolojik tanının, anti-HBc IgM (İmmünglobulin M) pozitifliği ile konulması mümkündür.

HBsAg ve anti-HBs'nin aynı anda birlikte bulunduğu durumlar bildirilmiştir. Erken çalışmalarda, söz konusu durumun, HBsAg pozitif bireylerin %5 ilâ %30'unda görülebildiği bildirilmiş olsa da (32); sonraki araştırmalar, bu oranı %1 ilâ %10 arasında daha düşük seviyelerde raporlamıştır. Bu bireylerde dolaşımdaki virüsler, genellikle antikorlar tarafından nötralize edilemez hâldedir. Bu nedenle bu kişilerin de HBV taşıyıcısı olarak kabul edilmesi gerekir (32).

2.4.2 Hepatit B Çekirdek Antijeni ve Antikoru (HBcAg, Anti-HBc)

HBcAg, enfekte hepatositlerde hücre içinde bulunan bir antijendir ve mevcut ticarî testlerle, serumda saptanamaz. Buna karşılık, anti-HBc antikorlarının HBV enfeksiyonunun seyri boyunca kanda tespit edilmesi mümkündür (33).

Akut enfeksiyon döneminde, anti-HBc'nin baskın izotipi IgM sınıfındadır. IgM anti-HBc, HBsAg'nin kaybolduğu ve anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere döneminde enfeksiyonun tek belirteci olabilmektedir. Bu nedenle, IgM anti-HBc'nin varlığı, genellikle akut hepatit B enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (34).

IgM anti-HBc'nin, akut enfeksiyonu takiben iki yıla kadar saptanabilir düzeyde kalması mümkündür. Ayrıca, kronik hepatit B alevlenmeleri sırasında da bu antikorun düzeyi yeniden artabilir. Söz konusu durum, hastanın akut hepatit B olduğu izlenimini oluşturabildiğinden, tanı konulması aşamasında yanılgıya neden olabilir. Özellikle HBV'nin yaygın olduğu bölgelerde, akut hepatit tablosu ile hekime başvuran HBsAg

pozitif hastaların, aslında kronik hepatit B'nin alevlenme döneminde olma ihtimâli yüksektir (30,35).

Anti-HBc IgG, akut hepatit B enfeksiyonunu atlatan hastalarda anti-HBs ile kalıcı olarak bulunur. Kronik enfeksiyona ilerleyen kişilerde ise HBsAg ile saptanır. Ancak piyasada IgG anti-HBc'ye özgü testler bulunmadığından, kronik enfeksiyonlarda genellikle toplam anti-HBc (IgM + IgG) testi kullanılır (33)

2.4.3 Hepatit B E Antijeni (HBeAg) ve Antikoru (Anti-HBe)

HBeAg, precore proteininden türeyen ve salgılanan bir proteindir. Genellikle HBV replikasyonunun ve bulaştırıcılığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serumda HBeAg varlığı, sıklıkla yüksek düzeyde HBV DNA ile birlikte görülür ve bu durumda virüsün, taşıyıcı anneden bebeğe ya da hastadan sağlık çalışanlarına bulaşma olasılığı da daha yüksektir (36–39).

Akut enfeksiyon geçiren bireylerde, HBeAg'nin anti-HBe'ye dönüşümü (serokonversiyon), genellikle HBsAg'den anti-HBs'ye serokonversiyondan önce gerçekleşir. Ancak, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda bu dönüşüm yıllarca, hatta on yıllarca gecikebilir. Kronik hastalarda HBeAg pozitifliği, genellikle yüksek HBV DNA düzeyleri ve aktif karaciğer hastalığı ile birlikte görülür. Buna ek olarak, doğumda HBV ile enfekte olmuş bireylerde, ilk 20–30 yıl boyunca HBeAg pozitifliği devam ederken ALT düzeyleri normal bir seviyede seyredip karaciğer inflamasyonu minimal kalabilir (40,41).

2.4.4 Serum HBV DNA Testi

Günümüzde çoğu HBV DNA testi, gerçek zamanlı PCR (*Polymerase Chain Reaction*) teknolojisini kullanmakta olup sonuçlar, uluslararası birim/mL (IU/mL) cinsinden raporlanmaktadır. Bu testlerin saptama sınırı genellikle 10–20 IU/mL civarındadır ve doğrusal ölçüm aralığı yaklaşık 8 $\log_{10}$ IU/mL'ye kadar uzanır (33).

Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde de benzer bulgular gözlemlenir. Kendiliğinden ya da tedaviyle gerçekleşen HBeAg serokonversiyonu, klasik yöntemlerle

HBV DNA'nın kaybolmasıyla birlikte görülürken; PCR ile yapılan testlerde genellikle pozitiflik devam eder. Bu pozitifliğin kaybolması genellikle HBsAg serokonversiyonunu gerektirir (42).

HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında da HBV DNA saptanabilir; fakat, düzeyler genellikle HBeAg pozitif hastalara göre daha düşüktür. Serum HBV DNA düzeyinin >2.000 IU/mL olması, bu hastaları inaktif taşıyıcı olanlardan ayırt etmek için bir eşik olarak önerilmektedir (43,44).

2.5 Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Akut olarak iyileşen enfeksiyonlarda, HBV'ye karşı doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıt etkili ve zamanında gerçekleşir. (45,46). Akut enfeksiyon kronik hâle geldiğinde, HBV'ye özgü T hücre fonksiyonlarında giderek artan bir bozulma meydana gelir (53)

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konak bağışıklık yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan bir süreçtir; kronik HBV enfeksiyonu olan her hastada kronik hepatit gelişmez. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, HBeAg varlığı, HBV DNA düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı ya da yokluğu göz önünde bulundurularak şematik olarak beş evreye ayrılmıştır. (1)

2.5.1 Evre 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu

Bu faz önceki adıyla "immün toleran" faz olarak bilinir. Bu evre, serumda HBeAg varlığı, çok yüksek düzeyde HBV DNA ve ALT'nin referans sınırlarına göre (genellikle üst sınır yaklaşık 40 IU/L) sürekli olarak normal aralıkta seyretmesiyle karakterizedir. Karaciğerde inflamasyon veya fibrozis minimal düzeydedir ya da hiç yoktur. (54)

Bu evre, özellikle perinatal yolla enfekte olan bireylerde daha sık ve daha uzun süreli görülür ve en azından genç erişkinliğe kadar HBV'ye özgü T hücre fonksiyonunun

korunmasıyla ilişkilidir. Bu fazda spontan HBeAg kaybı oldukça nadirdir. Yüksek HBV DNA düzeyleri nedeniyle bu hastalar oldukça bulaştırıcıdır.(47)

2.5.2 Evre 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B

Serumda HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri ve yükselmiş ALT ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya şiddetli inflamasyon ve fibroziste hızlanmış ilerleme gözlenir. Bu evre, birinci evreden yıllar sonra gelişebilir ve erişkin dönemde enfekte olan bireylerde daha sık veya daha hızlı ortaya çıkar. (1)

Bu evrenin gidişatı değişkendir. Hastaların çoğu HBeAg serokonversiyonu (HBeAg kaybı ve anti-HBe gelişimi) ve HBV DNA baskılanması sağlayarak HBeAg negatif enfeksiyon evresine geçebilir. Fakat bazı hastalarda, HBV kontrol altına alınamaz ve yıllarca HBeAg negatif kronik hepatit B evresinde seyredebilir.(1)

2.5.3 Evre 3: HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

Bu faz, önceki adıyla "inaktif taşıyıcılık" fazı olarak bilinir. Bu evre, serumda anti-HBe varlığı saptanamayan ya da düşük düzeyde (<2.000 IU/ml) HBV DNA düzeyi ile beraber ALT'nin referans aralığına göre (Üst sınır ~40 IU/L) normal olması ile karakterizedir.

Ancak bu evredeki bazı hastalarda HBV DNA düzeyleri>2.000 IU/ml (genellikle <20.000 IU/ml) olabilirken; ALT düzeyleri kalıcı olarak normal seyredebilir. Bu hastalarda, karaciğerde yalnızca minimal inflamatuar aktivite ve düşük düzeyde fibrozis gözlenir. Hastalarda, bu evrede kaldıkları takdirde, siroz veya HCC (*Hepatocellular Carcinoma*) gelişme riski düşüktür. Öte yandan, bu evreden HBeAg negatif kronik hepatit B evresine ilerleme olması mümkündür (1).

Hastaların yaklaşık %1–3'ünde, her yıl spontan HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon meydana gelmesi mümkündür. Bu evredeki hastalarda genellikle serum HBsAg düzeyi düşüktür (<1.000 IU/ml) (48).

2.5.4 Evre 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

Serumda HBeAg yoktur (genellikle anti-HBe pozitiftir), HBV DNA düzeyleri orta-yüksek düzeylerde tespit edilebilmektedir (genellikle HBeAg pozitif hastalara göre daha düşüktür) ve ALT değerleri dalgalanmalı ya da sürekli yüksek olabilmektedir. Bu evrede, karaciğer biyopsisinde inflamasyon ve fibrozis izlenir (1).

2.5.5 Evre 5: HBsAg Negatif Faz (Gizli HBV Enfeksiyonu)

Serumda HBsAg saptanmaz; ancak anti-HBc pozitiftir ve anti-HBs antikorları pozitif ya da negatif olabilmektedir. Bu faz "gizli HBV enfeksiyonu" olarak da adlandırılır. Nadiren de olsa, HBsAg negatifliğinin kullanılan testin duyarlılığına bağlı olması mümkündür. Bu hastalarda ALT düzeyleri genellikle normaldir ve serum HBV DNA düzeyleri çoğu zaman saptanamaz, ancak bu her zaman geçerli değildir.

Eğer HBsAg kaybı, siroz gelişmeden önce gerçekleşirse; siroz, dekompansasyon ve HCC riski çok düşüktür ve sağkalım artar. Ancak siroz gelişmişse, HBsAg kaybına rağmen HCC riski devam eder ve bu nedenle HCC takibinin sürdürülmesi gerekir. Buna ek olarak, bu evredeki hastalarda bağışıklığın baskılanması, HBV reaktivasyonuna yol açabilir (1).

2.6 Hepatit B Tarama ve Tanı Algoritması

Kronik HBV enfeksiyonu olan birçok hastada, karaciğer hastalığına dair belirgin bir öykü ya da klinik bulgu söz konusu olmayabilir. Bu nedenle bilinen HBV enfeksiyonu risk faktörü olmayan 18 yaş üstü bireylerde de yaşam süresi boyunca en bir kere hepatit B enfeksiyonu taraması yapılması önerilmektedir. Aynı zamanda gebelerin de mümkünse ilk trimesterde taranması gerekir (49).

2.6.1 Bilinen Karaciğer Hastalığı Öyküsü Olmayan Hastalarda Tarama

HBV enfeksiyon riski artmış hastalarda, tarama yapılmalıdır. Bu bağlamda, artmış risk grupları:

- HBV prevalansının %2'den fazla olduğu ülkelerde doğan bireyler
- HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) veya HCV (Hepatit C Virüsü) enfeksiyon olan hastalar
- Damar yolu ile madde kullanım öyküsü olan hastalar
- Erkekler ile ilişkiye giren erkek bireyler
- Çoklu cinsel partner veya cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan bireyler
- İleri Evre Kronik böbrek hastalığı olan bireyler
- HBV enfekte olan kişiler ile aynı evi paylaşan veya cinsel birliktelik öyküsü olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (49) ve bu hastaların taranması şarttır.

Bilinen karaciğer hastalığı öyküsü olmayan hastalarda, HBV taraması yapılırken; ilâveten HBsAg Anti-HBs ve Anti-HBc testleri de yapılmalıdır. Yapılan tarama sonucunda hastaların 4 gruba ayrılması mümkündür:

- 3 testin negatif olduğu Hepatit B immünitesi veya enfeksiyonu olmayan hastalar
- Anti-HBs ve anti-HBc Total pozitif HBsAg negatif olan geçirilmiş enfeksiyona bağlı immün hastalar
- Anti-HBs pozitif, Anti-HBc Total ve HBsAg negatif olan aşılamaya bağlı immün hastalar
- HBsAg pozitif ve Anti-HBc Total pozitif olan Kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastalar (33).

2.6.2 Bilinen Karaciğer Hastalığı Bulgusu Olan Hastalar

Akut veya kronik karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik belirti veya semptomları olan hastalarda [örneğin, yüksek ALT ve AST (Aspartat Aminotransferaz) düzeyleri], aşı öyküsünden bağımsız olarak HBV açısından test yapılmalıdır.

Test paneli genellikle şu parametreleri içerir:

- HBsAg
- Anti-HBc total
- Anti-HBs Akut karaciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda buna ek olarak anti-HBc IgM de değerlendirilmelidir (33).

2.7 Hepatit B Reaktivasyonu

Hepatit B virüs reaktivasyonu, HBsAg pozitif ya da yalnızca anti-HBc pozitif olan bireylerde, HBV'nin bağışıklık sistemi tarafından baskılanmasının kaybı ile karakterize edilen bir durumdur. Bu reaktivasyon, ilaçlara bağlı ya da hastalık nedeniyle gelişen immünsüpresyon sonucu ortaya çıkar. İmmünsüpresyon sırasında Hepatit B üstündeki kontrol kırılır ve HBV DNA hızla artar ancak ALT genellikle bu süreçte yükselmez. Tedavi kesilince, azalınca ya da değişince immün yeniden yapılanma gelişir ve immün aracılı hepatosit hasarı belirginleşerek ALT/hepatit alevlenmesi şeklinde ortaya çıkar. HBV reaktivasyonu ve hepatit alevlenmesinin görülme sıklığı, immünsüpresyonun şiddetine ve mekanizmasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. (5,50)

Özellikle B hücresi baskılayıcı ajanlar (örneğin rituksimab), HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli ilaçlar arasında yer alır. Benzer şekilde bireylerin serolojik durumu da HBV riskini etkiler. Bu bağlamda HBsAg pozitif bireylerde, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanlara kıyasla reaktivasyon riski daha yüksektir (4).

Kılavuzlarda gerek Hepatit B reaktivasyonu gerek Hepatit B Alevlenmesi farklı şekillerde tanımlanmış, hastalar HBVr geçirme olasılıklarına göre risk gruplarına ayrılmış ve bu risk gruplarına göre öneriler tanımlanmıştır.

EASL (*European Association for the Study of the Liver*) 2017 kılavuzunda immünsüpresyon tedavisi alacak hastaların HBV markerlarının taranmasını önermektedir. HBsAg pozitif tüm hastaların entekavir, tenofovir veya tenofovir alafenamid tedavi/profilaksisi alması gerektiğini, anti-HBc Total pozitif olup HBsAg negatif hastaların yüksek riskli grupta ise profilaksi alması gerektiğini önermektedir. İmmünsüpresyon tedavisi sonlandıktan sonra en az 12 ay daha tedavinin devam etmesi önerilmektedir. Önerilere göre karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA 3-6 ay da takip edilmeli bu takip immünsüpresyon tedavisinin kesilip profilaksinin sürdürüldüğü periyotta da devam etmelidir. HBsAg negatif olup anti-HBc pozitif hastalarda yüksek risk hastalar (örneğin kemik iliği nakli veya rituximab alan) profilaksi altında izlenmeli, orta ve düşük risk hastalara serokonversiyon olur veya HBV DNA pozitifleşir ise tedavi verilmeli, ancak bu durumdan önce profilaksi verilmemelidir. Kılavuzda izlem önerilen hastalarda 1-3 ayda bir bakılan HBV DNA ve HBsAg düzeyleri ile takip edilmesi önerilmektedir. Kılavuzda hepatit alevlenmesi için ayrı tanım yapılmış olmasına rağmen reaktivasyon spesifik olarak tanımlanmamış ek olarak risk grupları immünsüpresyon türü veya dozuna göre sınıflandırılmamıştır.

AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) 2018 kılavuzu HBV reaktivasyonunu ALT yüksekliği ile karakterize hepatit alevlenmesinden ayrı tariflemiştir. HBV reaktivasyonu HBsAg pozitif hastalarda, bazal düzeye göre 2 ve üstü logaritmik artış veya daha önce ölçülemeyecek düzeydeki hastada 3log ve üzerinde tespit edilen HBV DNA düzeyi, ya da herhangi bir anda 4 log ve üzeri tespit edilen HBV DNA düzeyi olarak tanımlamıştır. HBsAg negatif olup anti-HBc pozitif hastalarda ise HBV DNA'nın tespit edilecek düzeye gelmesi veya HBsAg serokonversiyonunun gerçekleşmesi olarak tariflemiştir. Bunlara ek olarak hepatit atağını reaktivasyon kriteri ile eşlik eden ALT'nin 3 kat ve 100 U/L üzerinde olması ile tariflemiştir.

Tarama önerilerinde yüksek ile orta risk endemik bölgelerinde tedaviye başlanmadan HBV markerlarının test edilmesini önermiştir. Profilaksi gruplarında HBV

DNA düzeyleri yüksek HBsAg pozitif hastalarda profilaksi verilmesini önermiştir. HBsAg negatif olup Anti-HBc pozitif hastalarda ise anti-CD20 antikor tedavisi alan veya kemik iliği nakli yapılmış hastalarda profilaksi verilmesini, diğer hastalarda ilk reaktivasyon anında tedavi vermek üzere yakın takip edileceğini belirtmektedir. Takibin 1-3 ayda bir HBV DNA ile izlenmesini immünsüpresyon tedavisinden az 12 ay sonraya kadar takibin yapılmasını önermektedir. Profilaksinin zamanlaması için anti-CD20 tedavileri için 12 ay diğer tedaviler için 6 ay daha immünsüpresyon tedavisi bitiminden sonra devam edilmesini önermektedir. Profilaksi ajanı için önerileri diğer kılavuzlar ile benzer olarak entekavir, tenofovir veya tenofovir alafenamid şeklindedir.

APASL'ın 2021'deki kılavuzuna göre immünsüpresyon tedavisi alacak bütün hastalarda HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs taranmasını, HBsAg pozitif hastalarda ise HBV DNA ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir. Kılavuz HBV reaktivasyonunu HBsAg pozitif olup HBV DNA ölçülebilen hastalarda bazal düzeye göre 2 ve üzeri logaritmik artışı, başlangıçta HBV DNA düzeyi ölçülemeyecek düzeyde olan hastalarda ise 100 IU/ml üstüne çıkması olarak tanımlamıştır. HBsAg negatif olup anti-HBc total pozitif hastalarda ise HBsAg serokonversiyonu olması veya HBV DNA'nın ölçülebilir hale gelmesi olarak tanımlamıştır. Kılavuzda HBVr ilişkili risk faktörlerini belirleyen 3 farklı komponent tanımlanmıştır. Bunlar konak ile ilişkili, HBV'nin virolojisi ile ilişkili ve immünsüpresyonun türü ve derecesi ile ilişkili özelliklerdir. Konak ile ilgili risk faktörlerinde, erkek cinsiyet, ileri yaş, siroz varlığı ve hastanın primer hastalığı bulunmaktadır. HBV ile ilişkili faktörlerde yüksek HBV DNA düzeyleri, HBsAg pozitifliği, anti HBs'nin negatif olması ve HCV ile koenfeksiyon bulunmaktadır. Son olarak immünsüpresyon türü ve süresi ile ilişkili olarak hastada B hücre aracılı ilaçlar veya orta/yüksek doz steroid gibi ilaç seçimi bulunmaktadır.

Takip önerileri için kılavuz hastaları kullandıkları ilaca ve HBV seroloji durumlarına göre risk gruplarına ayırmıştır. HBsAg pozitif hastalarda Anti-TNF ajanlar ve 4 haftadan uzun süre yüksek doz steroid (20 mg/gün) alan hastalar yüksek riskli, 10-20 mg/gün steroid kullanımı ve ustekinumab orta riskli, metotreksat, azatioprin ve düşük doz

steroid (<10mg/gün) alan hastalar ise düşük riskli tanımlanmıştır. HBsAg negatif olan ancak anti-HBc total pozitif hastalarda anti-TNF ajanlar orta riskli, yüksek doz steroid (20mg/gün ve fazla) düşük riskli tanımlanmıştır.

Yüksek risk bütün hastalarda profilaktik nükleozit (nükleotid) analogları verilmesini, orta risk hastalarda HBsAg pozitif tüm hastalara, negatif hastalardan da ileri derece karaciğer fibrozu ve sirozu olan hastalara profilaksi uygulanmasını önermiştir. Düşük risk hastalarda ise sadece ileri derece karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalara profilaksi verilmesini önermektedir. Önerilen profilaksi ajanları entekavir, tenofovir ve tenofovir alafenamid'dir. Profilaksi verilmeyen hastalarda 3 ayda bir ALT düzey takibi, 2 kat üstüne çıkması halinde HBsAg ve HBV DNA düzeylerinin bakılmasını önermektedir. Kılavuzda reaktivasyon ile hepatit atağı ayrımı yapılmamıştır.(5)

Papatheodoridis ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı meta analiz çalışmasında HBVr'unu HBsAg+ hastalar için HBV DNA'nın tespit edilemez durumdan 1.000IU/ml düzeyinin üstüne ulaşması, HBV DNA düzeyinde 2 veya daha fazla logaritmik artış veya bazal düzeyi bilinmeyen hastanın HBV DNA düzeyinin herhangi bir anda 10.000IU/ml ve üzerinde görülmesi olarak tanımlamıştır. HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif hastalar içinse HBsAg'nin tersine serokonversiyona uğraması, tespit edilemez düzeyde olan HBV DNA'nın tespit edilir düzeye gelmesi, daha önce ölçülmüş HBV DNA'nın 1 veya daha fazla logaritmik artış göstermesi veya bazal düzeyi bilinmeyen hastada 100IU/ml ve üzerinde tespit edilmesi olarak belirlemiştir. Bunun yanında hepatit B ilişkili hepatitin tanımını yapmış, HBVr geçiren hastanın buna ek olarak ALT normalden ya da bilinen bazal düzeyden 3 kat fazla olması olarak belirtmiştir.

Risk grupları açısından HBsAg+ olan hastalarda janus kinaz inhibitörü ve sitokin inhibitörleri yüksek olarak belirlemişken, HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif hastalarda janus kinaz inhibitörleri yüksek risk, sitokin inhibitörleri orta risk ve anti-TNF ilaçlar düşük risk olarak değerlendirilmiştir. Yüksek risk grubun takibinde nükleozit (nükleotid) analoglarının profilaktik kullanılması önerilmiştir. Orta risk grubunda ise

profilaksi ile izlem uygulanabileceği veya hastanın 1-3 ayda bir ALT ve/veya HBV DNA ve/veya HBsAg ile yakın takip edilebileceği, HBVr görülmesi halinde pre-emptif anti viral tedavi verilmesi önerilmiştir. Meta analizde immünsüpresif ajanların birden fazla basamakta ve kombinasyon ile kullanımının buna da eşlik eden steroid kullanımının çalışmalardaki hasta seçimini zorlaştırdığına da değinilmiştir. Aynı zamanda bazı çalışmalarda hastaların diğer ilaç kullanımlarına primer hastalıklarına da bağlı olabilecek 1-3 kat arası ALT düzeyinin değişikliğinin sık görüldüğünü, bunun hepatit atağı olarak değerlendirildiğinden bahsetmiştir. ALT'nin takip kullanılmasının daha ucuz ve erişilebilir olacağından ancak bunun sonucunda hastaların HBVr ile değil HBVr'ye bağlı hepatit atağındayken tespit edilebileceğinden bahsetmiştir (51).

Son olarak AGA'nın 2025'te yayınladığı kılavuza göre immünsüpresyon alacak hastaların öncesinde HBsAg ve anti-HBc bakılması herhangi birinin pozitif olması halinde HBV DNA düzeyi de bakılması gerektiğini önermektedir. Reaktivasyon tanımını, tespit edilemez seviyedeki HBV DNA'nın tespit edilir hale gelmesi veya bazal düzeye göre 10 kat artması veya HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanmıştır. Hepatit atağını ise HBVr olan hastada ALT'nin bazal düzeyden en az 3 kat artması ve normal sınırların üstüne çıkması olarak tanımlamıştır. Risk gruplarını HBVr geçirme olasılığına göre sırası ile <%1, %1-10 ve>%10 ve düşük orta yüksek risk olarak sınıflandırmıştır. Yüksek riskli grubun profilaksi ile takip edilmesi gerektiğini önermektedir. Bu yüksek risk grubunda HBsAg pozitif olan ve anti-TNF tedavisi, Janus kinaz inhibitörleri, sitokin/integrin inhibitörleri ve yüksek doz uzun süreli (>4 hafta ve >20mg) steroid kullanımı bulunmaktadır. Orta risk grubunda HBsAg pozitif hastalarda 4 haftadan uzun süreli ancak düşük doz kortikosteroid kullanımı; HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif hastalarda sitokin/integrin inhibitörleri, Janus kinaz inhibitörleri ve orta/yüksek doz 4 haftadan uzun kortikosteroid kullanımı bulunmaktadır. Orta risk grubunun tek başına takip edilmektense profilaksi altında izlenmesini önermektedir. Profilaksi verilmeden takip edilmesi tercih edilecekse 1-3 ayda bir hem Hepatit B viral yükünü gösteren hem de ALT düzeyleri ile takip edilmesini önermektedir. Düşük risk gurubunda ise HBsAg pozitif hastalarda 1 haftadan az sürede herhangi bir dozda kortikosteroid kullanımı, HBsAg negatif ancak anti-

HBc pozitif hastalarda 4 haftadan uzun düşük doz veya 1 haftadan kısa düşük/orta/yüksek doz kortikosteroid kullanımı, anti-TNF kullanımı bulunmaktadır.(6)

Kılavuz çoklu ajan kullanımında HBVr riskinin kümülatif artabileceğini özellikle steroid kullanımının yanında kullanılan immünmodülatör ajanlar ile beraber HBVr riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Anti-HBs düzeyinin takip için kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır. Profilaksinin tedaviden önce başlanması gerektiğini, tedavi sonlanması sonrası en az 6, B hücre temelli tedavilerde 12 ay devam daha devam edilmesi gerektiğini önermektedir.

Bu yayınlardaki öneriler Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Anti-HBc Total Pozitif Hastalar için Yayınlarda HBVr ve Hepatit Tanımı

Yayın ve Tarihi	HBsAg Pozitif Hastada HBVr Tanımı	HBsAg Negatif Hastada HBVr Tanımı	HBVr'ye Bağlı Hepatit Tanımı
EASL 2017	Net tanım yok	Net tanım yok	Net tanım yok
AASLD 2018	HBV DNA'da 2 ve üzeri logaritmik artış HBV DNA ölçülemeyen hastada 3 ve üzeri logaritmik HBV DNA düzeyi Herhangi bir anda logaritma 4 üstü HBV DNA düzeyi	HBV DNA tespit edilmesi veya HBsAg serokonversiyonu	HBVr kriterleri ile beraber ALT düzeyinin 3 katı üstü veya 100 U/L üstü olması
APASL 2021	HBV DNA'da 2 ve üzeri logaritmik artış HBV DNA Ölçülemeyen hastada 2 ve üzeri logaritmik HBV DNA düzeyi	HBV DNA tespit edilmesi veya HBsAg serokonversiyonu	Net tanım yok
Papa 2022	HBV DNA'da 2 ve üzeri logaritmik artış HBV DNA ölçülemeyen hastada 3 ve üzeri logaritmik HBV DNA düzeyi Herhangi bir anda logaritma 5 üstü HBV DNA düzeyi	HBV DNA tespit edilmesi veya HBsAg serokonversiyonu HBV DNA'nın log 1 ve üzeri artışı Herhangi bir anda logaritma 2 üstü HBV DNA düzeyi	HBVr kriterleri ile beraber ALT düzeyinin 3 katı üstü veya sınırdan yüksek olması
AGA 2025	Tespit edilemez HBVDNA Tespiti Bazal düzeye göre 10 kat artması HBsAg serokonversiyonu	HBVr kriterlerini karşılayan hastada ALT bazalin 3 katı artması ya da normal düzeylerin üstüne çıkması	HBVr kriterleri ile beraber ALT düzeyinin 3 katı üstü veya sınırdan yüksek olması

Tablo 2. Anti-HBc Total Pozitif Hastalar için Yayınlarda Risk Gruplarının Tanımı

Yayın ve Tarihi	Orta Risk Grubu Tanımı	Yüksek Risk Grubu Tanımı
EASL 2017	Net tanım yok	Tüm HBsAg pozitif hastalar HBsAg negatif ancak kemik iliği nakli ya da rituximab alan hastalar
AASLD 2018	Net tanımı yok	HBV DNA yüksek olan HBsAg pozitif hastalar Anti-CD20 tedavi alacak HBsAg negatif hastalar
APASL 2021	HBsAg pozitif hastada Anti-TNF ajan veya yüksek doz(20mg) 4 haftadan uzun süre steroid kullanımı HBsAg negatif hastalarda Anti-TNF ilaç kullanımı	HBsAg pozitif hastalarda 10-20 mg steroid 4 haftadan uzun kullanımı Sitokin inhibitörü kullanımı
Papa 2022	HBsAg negatif hastada Sitokin inhibitörleri kullanımı	HBsAg pozitif hastada Sitokin inhibitörü kullanımı
AGA 2025	HBsAg pozitif olan hastada 4 haftadan uzun <20 mg steroid kullanımı HBsAg negatif hastada sitokin/integrin inhibitörleri veya >10 mg steroid 4 haftadan uzun süre kullanımı	HBsAg pozitif olan hastada anti-TNF, sitokin/integrin inhibitörleri veya >20 mg 4 haftadan uzun süre steroid kullanımı

Tablo 3. Anti-HBc Total Pozitif Hastalarda Risk Gruplarına Yaklaşım ve Profilaksi Önerileri

Yayın ve Tarihi	Orta Risk Önerileri	Yüksek Risk Önerileri	Önerilen Ajan	Profilaksi Süresi
EASL 2017	HBV DNA tespit edilmesi veya HBsAg serokonversiyonunda tedavi, onun dışında takip edilmeli	Profilaksi verilmeli	ETV TDF TAF	Tedavi süresince ve bitiminden 12 ay sonraya kadar
AASLD 2018	HBV DNA takibi reaktivasyon olur ise tedavi	Profilaksi verilmeli	ETV TDF TAF	Tedavi süresince ve bitiminden 6 ay sonraya kadar (Anti-CD20 için 12 ay)
APASL 2021	HBsAg pozitif hastalara profilaksi, negatif hastalarda siroz/ karaciğer fibrozis bulgusu/riski varsa verilmeli yoksa takip edilmeli	Profilaksi verilmeli	ETV TDF TAF	Tedavi süresince ve bitiminden 6 ay sonraya kadar
Papa 2022	Profilaksi ver veya takip et	Profilaksi verilmeli	Net ajan yok	Net Öneri yok
AGA 2025	Öncelikle profilaksi ver veya takip et	Profilaksi verilmeli	Net ajan yok	Tedavi süresince ve bitiminden 6 ay sonraya kadar (Anti-CD20 için 12 ay)

2.9 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuar bağırsak hastalığı, iki temel hastalıktan oluşmaktadır: bunlar ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır.

Ülseratif kolit, yalnızca kolonu (kalın bağırsak) etkiler ve iltihaplanma genellikle mukozayla sınırlıdır. Crohn hastalığı ise, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabildiği gibi, genellikle tüm duvar katmanlarını (transmural) etkileyen bir iltihaplanma ile seyreder (52)

2.9.1 Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (ÜK), kolonun yalnızca mukoza tabakasıyla sınırlı olan tekrarlayıcı iltihaplanma ataklarıyla karakterize edilen bir hastalıktır (52). Ülseratif kolitli hastaların hastaneye başvurmasında en sık şikâyet kanlı/kansız ishaldir. Bu hastalarda rektal inflamasyona bağlı olarak dışkılama çoğunlukla sık, ancak küçük hacimlidir. Hastaların buna eşlik eden semptomlar arasında:

- Kramp tarzında karın ağrısı
- Acil dışkılama ihtiyacı
- Tenezm
- Dışkı kaçırma yer almaktadır (53).

Semptomların şiddeti, hastalığın hafif formundan ağır formuna kadar geniş bir yelpazede değişebilir. Hafif hastalıkta, günde dört veya daha az dışkılama görülürken; dışkıda kan bulunabilir ya da bulunmayabilir. Şiddetli hastalıkta ise, günde 10'dan fazla dışkılama, şiddetli karın krampları ve sürekli rektal kanama söz konusudur (53).

Tedavide, hastalığın remisyon indüksiyonunda ve remisyonda devamlılığı sağlamak maksadıyla; topikal mesalamin, topikal glukokortikoidler, oral 5-ASA (Aminosalisilik Asit**)** preparatları, oral glukokortikoidler kullanılabilir. Bunun yanında

yaygın ve şiddetli hastalığı olan veya refrakter hastalarda biyolojik ajan tedavileri de kullanılmaktadır.(53)

2.9.2 Crohn Hastalığı

Crohn Hastalığı (CD), transmural (tüm duvar katmanlarını etkileyen) inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Crohn hastalığının başlıca belirtileri: karın ağrısı, ishal (kanlı ya da kansız), yorgunluk ve kilo kaybıdır.

CD'nin tutulum paternleri uyarınca, hastaların:

- Yaklaşık üçte birinde tutulum sadece ileumda
- Yaklaşık %50 oranında hastada hem ileumun hem de kolon tutulumu
- Yaklaşık %20 hastada hastalık yalnızca kolon
- Yaklaşık %5 ila %15 hastada ağız boşluğu veya gastroduodenal alan tutulumu
- Yaklaşık üçte birinde perianal hastalık (fistül, fissür, apse gibi) mevcuttur.

Ülseratif kolit hastalarına özgü olarak rektum tutulumu neredeyse her zaman görülmekteyken, kolonik tutulumu olan CD hastalarının bile yaklaşık yarısında rektum tutulumu görülmez (54).

Crohn Hastalığı tedavisinde oral 5-ASA preparatları, oral glukokortikoidler, immünmodülatör tedaviler ve biyolojik tedaviler kullanılmaktadır(55,56).

2.9.3 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında Biyolojik Tedavi Seçenekleri

2.9.3.1 Anti-Tümör Nekroz Faktör Ajanları (İnfliximab, Adalimumab, Certolizumab)

Orta ilâ şiddetli ÜK ve CD remisyonu sağlamak amacıyla, tek başına veya bir immünmodülatörle (örneğin azatioprin, 6-merkaptopürin) kombine şekilde anti-TNF tedavisi kullanılabilir (57–59).

İnfliximab: %75 insan, %25 fare dizilerinden oluşan kimerik yapıda bir IgG1 monoklonal antikor olan bu ajan, TNF-Alfa'ya karşı geliştirilmiştir (60).

Adalimumab Rekombinant insan IgG1 monoklonal antikoru olan bu ajan, TNF-α'ya karşı geliştirilmiştir ve SC (Subkutan) enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır.

Certolizumab: İnsanlaştırılmış bir monoklonal antikorun Fab parçasıdır ve polietilen glikol (PEG) ile birleştirilmiştir. Söz konusu ajan, tümör nekroz faktör-Alfa'yı nötralize etmektedir. PEG ile bağlanma, ilacın plazma yarı ömrünü uzatır; böylece daha seyrek doz uygulaması yeterli gelmektedir (61).

2.9.3.2 Anti İntegrin Antikor Terapisi

Vedolizumab: Orta ilâ şiddetli ÜK ve CD hastalarında, remisyonu sağlamak amacıyla kullanılan bir biyolojik tedavi ajanıdır. Özellikle gastrointestinal sisteme özgü etkisi nedeniyle, sistemik immünsüpresyona göre daha hedefe yönelik ve iyi tolere edilen bir seçenek olarak tercih edilmektedir (62).

2.9.3.3 Anti-İnterlokin Antikor Tedavisi

Ustekinumab: IL(İnterlokin)-12 ve IL-23 sitokinlerine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Esas olarak biyolojik tedaviye başlamamış (biyolojik ajanlara naif) hastalarda veya diğer biyolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir.(63)

2.9.3.4 Janus Kinase İnhibitörleri (Upadacitinib)

Upadacitinib: oral yolla kullanılan bir janus kinaz inhibitörüdür. Orta ilâ şiddetli Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı olan erişkin hastalarda, anti-TNF tedavisine yanıt vermemiş veya tolere edememiş bireyler için kullanılmaktadır (64,65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.2 Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.03.2025 tarih ve 2025/10-04 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2024 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Gastroenteroloji Polikliniğine İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanısı ile başvurmuş ve biyolojik tedavi almış olan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir.

DEÜTF Gastroenteroloji Polikliniğinde ve Servisinde çıkarılmış olan biyolojik ajan raporları, belirtilen tarih aralığında taranmış olup saptanan 654 hastanın dijital ortam HBV serolojileri taranmıştır. Bu hastalardan 22'sinin Seroloji verilerinin eksik olduğu ve üçünün 6 aydan az tedavi aldığı tespit edilerek bu hastalar çalışma kohortundan çıkarılmıştır. Bunun yanında 96 hastada Anti-HBc Total tespit edilmiş; bu hastalardan sekiz tanesinde ise HBsAg pozitif saptanmıştır. Hasta sayıları Şekil 4'te çalışma şemasında gösterilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanısı almış 18 yaş üzeri hastalar
- Biyolojik Ajan tedavisini en az 6 ay almış hastalar
- Takip ve tedavisi kliniğimizde yapılan hastalar

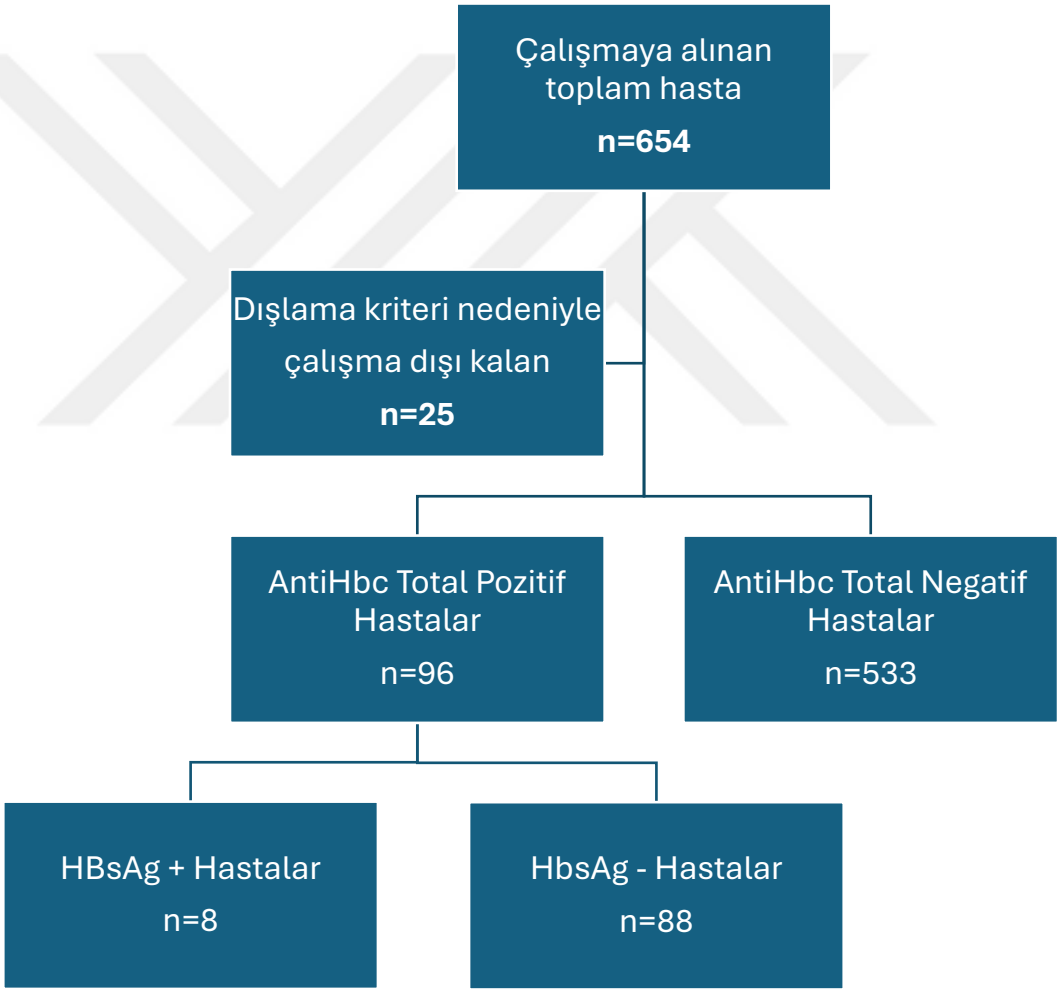
Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

• 18 yaş altı olan hastalar

• Biyolojik Ajan tedavisi almamış veya 6 aydan az süre ile almış hastalar

• Hepatit B serolojisi eksik olan hastalar

• Takipleri başka bir sağlık kuruluşunda olan hastalar



Şekil 4. Çalışma Akış Şeması

Hepatit B virüs enfeksiyonuna sahip ya da geçirmiş olan Anti-HBc Total pozitif 96 hastanın dijital ortamdan demografik ve laboratuvar verileri taranmıştır. Hastaların

yaşları, cinsiyetleri, tanı yaşları, eşlik eden kronik hastalıkları, primer hastalık tanıları, hepatit seroloji durumları, eşlik eden kronik karaciğer hastalığı durumları, sigara, transfüzyon ve cerrahi öyküleri, Montreal skorlamasına göre hastalık şiddet tutulum ve yaş durumları, steroid maruziyet öyküleri, profilaksi durumları, profilaksi verilen hastalarda biyolojik tedavi ile arasında ne kadar süre olduğu, aldıkları biyolojik tedaviler, bu tedavilerin süre ve dozları, toplam aldıkları tedavi süreleri, tedavi başlangıcından itibaren üçer ay arayla bakılan HBV-DNA, Anti-HBs, HGB (hemoglobin), ALT, AST,INR, Total bilirubin, PLT(Platelet) ve ALB(Albümin) düzeyleri dikkate alınmıştır.

3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Veri Toplama ve Çalışma Materyalleri

Araştırmanın metodolojisi, retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar olarak belirlenmiştir. Gastroenteroloji Kliniği' nde 2010 ve 2024 yılları arasında tedavi ve izlemi yapılan, inflamatuar bağırsak hastalığı tanılı hastaların kayıtlarına erişim sağlanılmıştır. Verilere, DEÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı kayıtlarından ve hastane dijital hastane arşiv kayıtlarından ulaşılmıştır. KVKK (Kişisel Verilerin Korunması Kanunu) gözetilerek veriler hazırlanarak hasta bilgileri anonimleştirilmiştir. Araştırmaya, dahil olma kriterlerine uygun olan tüm hastalar alınacağından; çalışma öncesi örneklem büyüklüğü saptanmamıştır.

3.5 İstatistiksel Analiz

Hastaların dosyaları ve geçmişe dönük olarak klinik ve laboratuvar kayıtları incelenmiş, elde edilen veriler ise Statistical Programme for Social Sciences (SPSS) 29.0 sürümü kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu incelendikten sonra, parametrik analizler (t testi, ANOVA) veya nonparametrik testler (Ki-kare, Fisher's exact test, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis) uygulanmıştır. Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya yüzde (%) olarak sunulmuştur.

4.BULGULAR:

4.1: Hastaların Genel Özellikleri:

Çalışmaya toplam 96 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Bu hastaların 57'si (%59,4) erkek, 39'u (%40,6) kadındır. Ortalama yaş 56,0 ± 12,8 yıl, tanı alma yaşı ise ortalama 43,1 ± 13,0 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 64'ü (%66,7) Crohn hastalığı, 32'si (%33,3) ülseratif kolit tanılıdır. Crohn hastalığı tanısı alan bireylerin Montreal sınıflamasına göre dağılımı şu şekildedir:

- Yaş sınıflandırmasında: A1 (%4,7), A2 (%46,9), A3 (%48,4)
- Davranış fenotipinde: B1 (%37,5), B2 (%32,8), B3 (%4,7), B1P (%4,7), B2P (%17,2), B3P (%3,1)
- Lokalizasyon açısından: L1 (%21,9), L2 (%31,3), L3 (%46,9)

Ülseratif kolitli hastalarda Montreal sınıflamasına göre:

- Yayılım sınıflamasında: E1 (%9,4), E2 (%62,5), E3 (%28,1)
- Şiddet sınıflamasına göre: S1 (%15,6), S2 (%50,0), S3 (%34,4)

Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde, 10 hastada (%10,4) romatolojik hastalık, 10 hastada (%10,4) Tip 2 diyabet, 17 hastada (%17,7) hipertansiyon ve 10 hastada (%10,4) koroner arter hastalığı mevcuttu. Ayrıca, 1 hastada (%1,0) siroz, 1 hastada (%1,0) karaciğer nakli sonrası durum ve 27 hastada (%28,1) MASH (*Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis*) olmak üzere toplamda 29 hastada (%30,2) kronik karaciğer hastalığı saptanmıştır. 3 hasta (%3,1) ise malignite tanılıdır.

Hastaların 15'inde (%15,6) kan transfüzyonu öyküsü mevcuttur. Sigara kullanımı değerlendirildiğinde, 14 hasta (%14,6) halen sigara içmekte, 29 hasta (%30,2) daha önce sigara içmiş ancak sonradan bırakmış, 53 hasta (%55,2) ise hiç sigara kullanmamıştır.

Cerrahi öyküsü açısından değerlendirildiğinde, 32 hasta (%33,3) inflamatuar bağırsak hastalığına (İBH) bağlı cerrahi geçirmiş, 29 hasta (%30,2) İBH dışı nedenlerle cerrahi geçirmiş, 35 hasta (%36,5) ise herhangi bir cerrahi işlem geçirmemiştir.

Hastaların 42'si (%43,8) herhangi bir antiviral profilaksi almamışken, 54'ü (%56,3) B hepatit reaktivasyonuna karşı profilaksi tedavisi almıştır. Profilaksi alan hastalarda uygulanan tedavi rejimleri incelendiğinde, 4 hastaya (%4,2) ETV(Entekavir), 47 hastaya (%49,0) TDF (Tenofovir disoproksil fumarat) ve 3 hastaya (%3,1) TAF (Tenofovir alafenamid) verildiği tespit edilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet [n (%)]	
Erkek	57 (59.4)
Kadın	39 (40.6)
Yaş (Mean± SD)	56.03 ±12.844
Tanı yaşı (Mean±SD)	43.1±13.048
Primer Hastalık [n (%)]	
Crohn	64(66.7%)
Ülseratif Kolit	32(33.3%)
Crohn Hastalığı Montreal Skoru [n (%)]	
Age	
A1	3(4.7)
A2	30(46.9)
A3	31(48.4)
Behaviour	
B1	24(37.5)
B2	21(32.8)
B3	3(4.7)
B1P	3(4.7)
B2P	11(17.2)
B3P	2(3.1)
Location	
L1	14(21.9)
L2	20(31.2)
L3	30(46.9)
Ülseratif Kolit Montreal Skoru [n (%)]	
Extent	
E1	3(9.4)
E2	20(62.5)
E3	9(28.1)
Severity	
S1	5(15.6)
S2	16(50)
S3	11(34.4)

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri devamı

Romatolojik Komorbidite [n (%)]	
Var	10(10.4)
Yok	86(89.6)
Kronik karaciğer [n (%)]	
Yok	67(69.8)
MASH	27(28.1)
Karaciğer Nakil	1(1)
Siroz	1(1)
Hipertansiyon [n (%)]	
Var	17(17.7)
Yok	79(82.3)
Diyabet [n (%)]	
Var	10(10.4)
Yok	86(89.4)
Malignite [n (%)]	
Var	3(3.1)
Yok	93(96.9)
Koroner Arter Hastalığı [n (%)]	
Var	10(10.4)
Yok	86(89.6)
Profilaksi [n (%)]	
Yok	42(43.8)
Var	54(56.3)
Entekavir	4(4.2)
TDF	47(49.0)
TAF	3(3.1)
Transfüzyon Öyküsü [n (%)]	
Var	15(15.6)
Yok	81(84.4)

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri devamı

Sigara Öyküsü [n (%)]	
Var	14(14.6)
Yok	53(55.2)
Ex	29(30.2)
Cerrahi Öyküsü [n (%)]	
Var-IBD Alakalı	32(33.3)
Var-IBD Alakasız	29(30.2)
Yok	35(36.5)

Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. ALT düzeyi, başlangıçta 14 (10–21,7) iken, tedavi süresince ortalama değer 17,3 (12,9–25,9) olarak hesaplandı. AST düzeyleri, başlangıçta 17 (14–22) olup izlemde ortalama 20,4 (16,3–24,5) olarak saptandı.

INR değerleri, başlangıçta 1,00 (0,96–1,02), ortalama olarak ise 0,98 (0,95–1,03) düzeyindeydi. Albümin başlangıçta 4,02 (3,64–4,28) olup, takipte ortalama 4,15 (3,78–4,38) olarak izlendi.

Hemoglobin düzeyleri, başlangıçta 12,5 (10,7–13,6), ortalama olarak 13,19 (11,9–14,0) idi. Trombosit sayısı, başlangıçta 307 (240–377) iken, ortalama olarak 274,0 (232–327) seviyelerinde kaydedildi.

Total bilirubin düzeyleri, başlangıçta 0,59 (0,43–0,78) olup, takipte ortalama değer 0,61 (0,50–0,76) olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 88'inde (%91,7) HBsAg negatif, 8'inde (%8,3) ise HBsAg pozitif olarak saptandı. Tedavi öncesinde HBV DNA düzeyi görülen hasta 40 (%41,7) iken, 56 hastada (%58,3) tedavi öncesi HBV DNA olmadığı görüldü.

Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Parametre (Birim)	**[Median(Q1-Q3)]**
ALT 0. Ay (U/L)	14(10-21.7)
ALT Ortalama (U/L)	17.31(12.9-25.9)
AST 0. Ay (U/L)	17(14-22)
AST Ortalama (U/L)	20.4(16.3-24.5)
INR 0. Ay	1(0.96-1.02)
INR Ortalama	0.98(0.95-1.03)
ALB 0. Ay (g/dL)	4.02(3.64-4.28)
ALB Ortalama (g/dL)	4.1526(3.78-4.38)
HGB 0. Ay(g/dL)	12.5(10.7-13.6)
HGB Ortalama (g/dL)	13.1914(11.9-14)
PLT 0. Ay (10^3/uL)	307(240-377)
PLT Ortalama (10^3/uL)	274.04(232-327)
Total Bil 0. Ay (mg/dL)	0.59(0.43-0.78)
Total Bil Ortalama (mg/dL)	0.6134(0.50-0.76)
HBsAg [n (%)]	
Negatif	88(91.7)
Pozitif	8(8.3)
Tedavi öncesi HBV DNA değeri mevcut mu [n (%)]	
Var	40(41.7)
Yok	56(58.3)

Hastaların tedavi süreçleri değerlendirildiğinde ilk sırada en sık kullanılan ajan infliksimab olarak tespit edildi (54 hasta, %56,3), bunu adalimumab (38 hasta, %39,6), vedolizumab (3 hasta, %3,1) ve ustekinumab (1 hasta, %1) takip etmekteydi. İlk sıra biyolojik ajan kullanım süresi medyan 17 ay (6–150 ay) olarak belirlendi; infliksimab için 21 ay (6–102), vedolizumab için 6 ay, ustekinumab için ise 20 ay olarak tespit edildi.

İkinci sıra biyolojik tedavi alan 32 hastanın (%33,3) en sık kullandığı ajanlar infliksimab (8 hasta, %25) ve adalimumab (8 hasta, %25) olup bunları vedolizumab (7 hasta, %21,9), ustekinumab (6 hasta, %18,8) ve certolizumab (3 hasta, %9,4) izlemektedir. İkinci sıra tedaviye maruziyet süresi infliksimab için medyan 23,5 ay (6–144), adalimumab için 6 ay (6–38), vedolizumab için 21 ay (6–40), ustekinumab için 6 ay (3–22) ve certolizumab için 10 ay (5–74) olarak hesaplandı.

Üçüncü sıra biyolojik ajan kullanan 15 hastanın büyük çoğunluğu vedolizumab (9 hasta, %60) kullanmış, diğer ajanlar olarak ustekinumab (3 hasta, %20), infliksimab (2 hasta, %13,3) ve certolizumab (1 hasta, %6,7) tercih edilmiştir. Bu ajanlara maruziyet süreleri sırasıyla vedolizumab için 36 ay (6–63), ustekinumab için 4 ay (2–18), infliksimab için 12 ay, certolizumab için ise 52 ay olarak belirlenmiştir.

Dördüncü sıra tedavi olarak yalnızca ustekinumab uygulanmış olup bu ajanı kullanan 5 hastanın tamamı (%100) bu sırada ustekinumab almıştır. Maruziyet süresi medyan 23 ay (4–36) olarak kaydedilmiştir.

Beşinci sıra tedavi olarak yalnızca vedolizumab kullanılmış olup bu ajana maruz kalan 1 hastada (%100) maruziyet süresi 27 ay olarak saptandı. Hastaların biyolojik ajan özellikleri Tablo 6'da açıklanmıştır.

Tablo 6: Hastaların Biyolojik Ajan Tedavi Özellikleri

	N= %	Median Maruziyet süresi Ay (min-max)
1.sıra tedavi [n (%)]	96	
İnfliximab	54(56.3)	17(6-150)
Adalimumab	38(39.6)	21(6-102)
Vedolizumab	3(3.1)	6(6-6)
Ustekinumab	1(1)	20(20-20)
2.sıra tedavi [n (%)]	32	
İnfliximab	8(25)	23.5(6-144)
Adalimumab	8(25)	6(6-38)
Certolizumab	3(9.4)	10(5-74)
Vedolizumab	7(21.9)	21(6-40)
Ustekinumab	6(18.8)	6(3-22)
3.sıra tedavi [n (%)]	15	
İnfliximab	2(13.3)	12(12-12)
Certolizumab	1(6.7)	52(52-52)
Vedolizumab	9(60)	36(6-63)
Ustekinumab	3(20)	4(2-18)
4.sıra tedavi [n (%)]	5	
Ustekinumab	5(100)	23(4-36)
5.sıra tedavi [n (%)]	1	
Vedolizumab	1(100)	27(27-27)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü (%66,7) yalnızca bir sıra biyolojik tedavi almışken, 17 hasta (%17,7) iki sıra, 10 hasta (%10,4) üç sıra, 3 hasta (%3,1) dört sıra ve 2 hasta (%2,1) ise beş sıra biyolojik ajan tedavisi almıştır.

Tedavi süresince anti-TNF ajanlara maruz kalan hasta sayısı 94 (%97,9) olup yalnızca 2 hastada (%2,1) bu ajanlara maruziyet bulunmamaktadır. Anti-integrin ajan

(vedolizumab) maruziyeti olan hasta sayısı 20'dir (%20,8). Anti-IL12/23 ajanı (ustekinumab) kullanan hasta sayısı ise 14 (%14,6) olarak saptanmıştır.

Toplam izlem süresi, hastalarda medyan 26,5 ay (Q1–Q3: 6–162) olarak hesaplandı.

İmmünsüpresif tedavi öyküsüne bakıldığında, hastaların 36'sı (%37,5) AZA (Azatioprin) kullanmış, 5'i (%5,2) MTX (Metotreksat) tedavisi almıştır.

Steroid kullanım süresi bakımından değerlendirildiğinde, 24 hastada steroid kullanımı yokken (%25), 11 hastada kısa süreli ya da düşük-orta doz (%11,5) 61 hastada ise (%63,5) 20 mg ve 14 günden uzun kullanım olduğu görüldü.

Ayrıca, profilaksinin biyolojik tedaviden kaç ay geç başlandığı ile ilgili süre, profilaksi alan hastalar için medyan 2 ay (Q1–Q3: -8 ila 124 ay) olarak belirlenmiştir. Hastaların basamak tedavi ve ilaç maruziyetleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Tedavi Özellikleri

Kaç sıra tedavi aldı [n (%)]	
1	64(66.7)
2	17(17.7)
3	10(10.4)
4	3(3.1)
5	2(2.1)
Anti-İntegrin Maruziyeti [n (%)]	
Var	20(20.8)
Yok	76(79.2)
Anti-TNF Maruziyeti [n (%)]	
Var	94(97.9)
Yok	2(2.1)
Anti IL12-23 maruziyeti [n (%)]	
Var	14(14.6)
Yok	82(85.4)
Toplam Takip Süresi [Median(Q1-Q3)]	26.5(6-162)
AZA maruziyeti [n (%)]	
Var	36(37.5)
Yok	60(62.5)

Tablo 7. Hastaların Tedavi Özellikleri devamı

MTX maruziyeti [n (%)]	
Var	5(5.2)
Yok	91(94.8)
Steroid Maruziyeti [n (%)]	
Yok	24(25)
20 mg veya 14 günden az	11(11.5)
20 mg ve 14 günden fazla	61(63.5)
Profilaksi, Biyolojik ajandan kaç ay sonra başlandı(ay) [Median (Q1-Q3)]	2(-8 - 124)

4.2 Profilaksi Alan ve Almayan Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.388). Profilaksi alan hastaların 30'u (%55,6) erkek, 24'ü (%44,4) kadın iken; profilaksi almayan grupta 27'si (%64,3) erkek ve 15'ü (%35,7) kadındır.

Yaş ortalaması, profilaksi alan grupta 54.65 ± 12,4 yıl, almayan grupta 57.8± 13,1 yıl olup, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tanı yaşı ortalamaları ise profilaksi alan grupta 43.63±12.8 profilaksi almayan grupta ise 42.43±13,4 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Primer hastalık dağılımı değerlendirildiğinde, profilaksi alan hastalarda 33 hasta (%61,1) Crohn hastalığı, 21 hasta (%38,9) ülseratif kolit tanısı almıştır. Profilaksi almayan grupta ise 31 hasta (%73,8) Crohn, 11 hasta (%26,2) ülseratif kolit tanısı taşımaktaydı. Primer hastalık dağılımları açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Çalışmada değerlendirilen komorbiditeler açısından profilaksi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Romatolojik hastalıklar, profilaksi alan hastaların 5'inde (%9,3), profilaksi almayan hastaların ise 5'inde (11.9) mevcuttu.

Kronik karaciğer hastalığı, profilaksi alan grupta 16 hastada (%29,6), profilaksi almayan grupta 13 hastada (%31) saptandı.

Hipertansiyon varlığı, profilaksi alan hastalarda 10 (%18,5), almayanlarda ise 7 (%16,7) oranında gözlendi.

Diyabet profilaksi alan grupta 5 (%9,3) almayan grupta ise 5(%11,9) olarak bildirildi.

Malignite varlığı, profilaksi grubunda 2 hastada (%3,7), almayan grupta 1 hastada (%2,4) tespit edilmiştir.

Koroner arter hastalığı, her iki grupta da 5 hastada profilaksi alan grupta 5(%9,3) almayan grupta ise 5(%11,9) olarak mevcuttur.

Steroid maruziyetinde profilaksi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Profilaksi alan grupta steroid almamış hastalar 11(%20,4), 20 mg veya 14 günden az kullanan 6 (%11,1), 20 mg ve 14 günden fazla steroid alan hastalar ise 37(%68,5) olarak izlendi. Profilaksi almayan hastalarda ise bu rakamlar sırası ile 13(%31), 5(%11,9) ve 24(%57,1) olarak izlendi.

Kan transfüzyonu öyküsü, profilaksi grubunda 8 hastada (%14,8), almayan grupta 7 hastada (%16,7) mevcuttur. Profilaksi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Sigara kullanım durumu, profilaksi alan grupta 9 hasta (%16,7) halen içici, 29 hasta (%53,7) hiç içmemiş, 13 hasta (%29,6) Ex-sigara içicisiydi. Profilaksi almayan grupta ise bu dağılım sırasıyla 5 (%11,9), 24 (%57,1) ve 13 (%31) dür. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır

Cerrahi öyküsü, gruplar arasında benzer şekilde dağılmıştır ve istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Profilaksi alan hastalarda 18 hasta (%33,3) İBH'ye bağlı cerrahi, 16 hasta (%29,6) İBH dışı cerrahi, 20 hasta (%37) hiç cerrahi geçirmemiştir. Profilaksi almayan grupta ise sırasıyla 14 (%33,3), 13 (%31) ve 15 (%35,7) hasta mevcuttur. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Profilaksi Almayan	Profilaksi Alan	P Değeri
Cinsiyet [n (%)]			0.388
Erkek	27 (64.3)	30(55.6)	
Kadın	15(35.7)	24(44.4)	
Yaş Mean±SD	57.81±13.1	54.65±12.4	0.234
Tanı yaşı Mean±SD	42.43±13.4	43.63±12.8	0.657
Primer Hastalık [n (%)]			0.291
Crohn	31(73.8)	33(61.1)	
Ülseratif Kolit	11(26.2)	21(38.9)	
Romatolojik Hastalık			0.744
Var	5(11.9)	5(9.3)	
Yok	37(88.1)	49(90.7)	
Kronik karaciğer hastalığı			0.889
Var	13(31)	16(29.6)	
Yok	29(69)	38(70.4)	
Hipertansiyon			0.814
Var	7(16.7)	10(18.5)	
Yok	35(83.3)	44(81.5)	
Diyabet			0.744
Var	5(11.9)	5(9.3)	
Yok	37(88.1)	49(90.7)	
Malignite			0.712
Var	1(2.4)	2(3.7)	
Yok	41(97.6)	52(96.3)	
Koroner Arter Hastalığı			0.744
Var	5(11.9)	5(9.3)	
Yok	37(88.1)	49(90.7)	

Tablo 8. Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması devamı

Steroid Maruziyeti			0.460
Yok	13(31)	11(20.4)	
20mg veya 14 günden az	5(11.9)	6(11.1)	
20 mg ve 14 günden fazla	24(57.1)	37(68.5)	
Transfüzyon Öyküsü			0.804
Var	7(16.7)	8(14.8)	
Yok	35(83.3)	46(85.2)	
Sigara Öyküsü			0.806
Var	5(11.9)	9(16.7)	
Yok	24(57.1)	29(53.7)	
Ex	13(31.0)	16(29.6)	
Cerrahi Öyküsü			0.988
Var-IBD Alakalı	14(33.3)	18(33.3)	
Var-IBD Alakasız	13(31.0)	16(29.6)	
Yok	15(35.7)	20(37.1)	

Profilaksi alan ve almayan hastalar arasında biyokimyasal parametrelerin medyan (Q1–Q3) değerleri karşılaştırıldığında, çoğu laboratuvar değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

ALT düzeyleri, hem başlangıçta (profilaksi alan: 15.0 [9.8–22.3]; almayan: 14.0 [9.8–20.5]) hem de ortalama değerlere göre (17.3 [13.2–27.1] vs. 17.5 [12.1–25.5]) benzerdi ($p = 0.457$ ve $p = 0.845$). Benzer şekilde, AST düzeyleri de gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir.

INR düzeyleri, başlangıçta gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte ($p = 0.132$), ortalama INR değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde profilaksi alan grupta daha düşük olarak gözlendi ($p=0.039$). Profilaksi alan grupta 0.97 almayan grupta ise 1 olarak hesaplandı.

Albümin düzeyleri (0. ay ve ortalama) (p = 0.239 ve p = 0.941) ve hemoglobin düzeyleri (p = 0.550 ve p = 0.802) iki grup arasında benzerdir. Aynı şekilde, trombosit sayılarının başlangıç ve ortalama değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.49 ve p=0.39).

Total bilirubin düzeyleri, başlangıç ölçümünde anlamlı farklılık göstermektedir; profilaksi alan grupta daha yüksek saptanmıştır (0.62 [0.48–0.77] ve 0.49 [0.37–0.69], p = 0.020). Ortalama total bilirubin düzeyleri ise benzerdir (p = 0.802).

HBsAg durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında, profilaksi alan hastaların 48'inde (%88,9) HBsAg negatif, 6'sında (%11,1) pozitiftir. Profilaksi almayan grupta ise 40 hasta (%95,2) HBsAg negatif, 2 hasta (%4,8) HBsAg pozitiftir. HBsAg pozitiflik oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tedavi öncesinde HBV DNA düzeylerinin takibi, profilaksi alan hastaların 25'inde (%46,3) mevcutken, 29 hastada (%53,7) bu bilgi mevcut değildir. Profilaksi almayan grupta ise 15 hastada (%35,7) HBV DNA tedavi öncesi bakılmış, 27 hastada (%64,3) bu değer bakılmamıştı. Gruplar arasında HBV DNA takibi oranları açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Profilaksi Almayan	Profilaksi Alan	P Değeri
ALT 0. Ay (U/L)	14.0 (9.8–20.5)	15.0 (9.8–22.3)	0.457
ALT Ortalama (U/L)	17.5 (12.1–25.5)	17.3 (13.2–27.1)	0.845
AST 0. Ay (U/L)	16.5 (12.0–21.3)	17.5 (14.0–22.0)	0.3
AST Ortalama (U/L)	22.0 (15.9–26.8)	19.7 (16.4–22.8)	0.252
INR 0. Ay	1.00 (0.98–1.03)	1.00 (0.95–1.02)	0.132
INR Ortalama	1.00 (0.96–1.05)	0.97 (0.93–1.02)	**0.039**
ALB 0. Ay (g/dL)	3.93 (3.58–4.21)	4.06 (3.68–4.30)	0.239
ALB Ortalama (g/dL)	4.19 (3.82–4.39)	4.14 (3.77–4.41)	0.941
HGB 0. Ay(g/dL)	12.5 (10.9–13.2)	12.5 (10.7–14.0)	0.55
HGB Ortalama (g/dL)	13.2 (12.1–14.0)	13.2 (11.9–14.2)	0.802
PLT 0. Ay (10^3/uL)	309.5 (232.3–409.8)	301 (240.0–358.0)	0.49
PLT Ortalama (10^3/uL)	267.5 (228.5–346.4)	285 (235.1–321.9)	0.396
Total Bil 0. Ay (mg/dL)	0.49 (0.37–0.69)	0.62 (0.48–0.77)	**0.02**
Total Bil Ortalama (mg/dL)	0.62 (0.48–0.80)	0.60 (0.52–0.73)	0.802
HBsAg durumu			0.469
Negatif	40(95.2)	48(88.9)	
Pozitif	2(4.8)	6(11.1)	
Tedavi öncesinde HBV DNA değeri mevcut mu?			0.297
Var	15(35.7)	25(46.3)	
Yok	27(64.3)	29(53.7)	

Tedavi sırası değerlendirildiğinde, profilaksi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p = 0.213). Profilaksi almayan hastalarda ilk sıra biyolojik tedavi alan hasta sayısı 32 (%76,2) iki sıra tedavi alan hastalar 5(%11,9) 3 veya daha çok sıra tedavi alan hastaların sayısı ise 5 (%11,9) 'idi. Profilaksi alan hastalarda ise bu sayılar sırası ile 32 (%59,3), 12 (%22,2) ve 10 (%18,5) olarak hesaplandı.

Anti-integrin ajan maruziyeti profilaksi alan hastalarda 12'sinde mevcut iken (%22,2), profilaksi almayan grupta 8 (%19) hastada mevcuttur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anti-TNF ajanlara maruziyet, profilaksi alan grupta 54 hastada (%100) mevcutken, almayan grupta 40 hastada (%95,2) bulunmaktadır. İstatistiksel olarak fark anlamlı değildir.

Anti-IL12/23 ajan maruziyeti, profilaksi alan grupta 8 hasta (%14,8), almayan grupta 6 hasta (%14,3) olarak gözlendi. İki grup arasında bu değişken açısından anlamlı fark yoktur.

Toplam takip süresi, profilaksi alan grupta medyan 31,5 ay (6–144), profilaksi almayan grupta 20,5 ay (6–162) olarak belirlendi. İki grup arasında bu süre bakımından anlamlı fark saptanmadı.

AZA maruziyeti, profilaksi alan hastaların 17'unda (%31,5, almayanların 19'sinde (%45,2) mevcuttur (p = 0.167).

MTX maruziyeti ise sadece profilaksi alan grupta 5 hastada (%100) gözlendi; profilaksi almayan grupta hiç MTX kullanımı yoktu. Fark sınıra yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların ilaç ve maruziyet verilerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Profilaksi Alan ve Almayan Hastalarda Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

	Profilaksi Almayan	Profilaksi Alan	P Değeri
Kaç sıra tedavi aldı			0.213
1	32(76.2)	32(59.3)	
2	5(11.9)	12(22.2)	
3/+	5(11.9)	10(18.5)	
Anti-İntegrin Maruziyeti			0.704
Var	8(19)	12(22.2)	
Yok	34(81)	42(77.8)	
Anti-TNF Maruziyeti			0.189
Var	40(95.2)	54(100)	
Yok	2(4.8)	0	
Anti IL12-23 Maruziyeti			0.942
Var	6(14.3)	8(14.8)	
Yok	36(85.7)	46(85.2)	
Toplam Takip Süresi [Median (Min-max)]	20.5(6-162)	31.5(6-144)	0.242
AZA maruziyeti			0.167
Var	19(45.2)	17(31.5)	
Yok	23(54.8)	37(68.5)	
MTX maruziyeti			0.066
Var	0(0)	5(5.2)	
Yok	42(100)	49(90.7)	

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü enfeksiyonu hem dünyada hem Türkiye'de prevalansı oldukça yüksek bir hastalıktır. Hepatit B, dünya çapında en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biridir. Tahminlere göre yaklaşık 2 milyar insan HBV ile enfekte olmuştur ve 380 milyondan fazla kişi kronik taşıyıcıdır. Bu da dünya nüfusunun ortalama %6'sına tekabül etmektedir (66). Hepatit B virüs reaktivasyonu HBsAg veya anti-HBc pozitif olan hastalarda HBV aktivitesinin bağışıklık sistemi tarafından baskılanmasının kaybıyla karakterizedir. HBVr genellikle ilaç tedavisiyle ya da patolojik bağışıklık baskılanmasıyla ortaya çıkan kronik immünsüpresyonun bir sonucu olarak gelişir (6).

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takibi yapılan Hepatit B ile karşılaşmış İnflamatuar Bağırsak Hastalığı olan ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalar incelenmiştir. İnflamatuar Bağırsak hastalığı tanısı alan ve biyolojik ajan kullanan hasta sayısındaki artış, yüksek prevalansa sahip hepatit B virüsünün reaktivasyon sıklığında artışa sebep olmakta; bu hastaların takibi hakkında yeni tartışmalar doğurmaktadır.

Çalışmamızda toplam 654 hasta inceleme konusu edilmiştir. İnflamatuar bağırsak hastalığı tanılı biyolojik tedavi alan hastaların Hepatit B prevalansı incelendiğinde Anti-HBc Total pozitifliği %14,6, HBsAg pozitifliği %1,28 olarak bulunmuştur. 2015 TURHEP çalışma verilerinde sırasıyla %30,6 ve %4 olup çalışmamızdan daha yüksek oranda bulunmuştur.(2) Yine Türkiye'de yapılan, Abakay ve arkadaşlarının 2025'te yayınlanan çalışmasında sırasıyla %35 ve %4,4 bulunmuştur.(3) Bu prevalans, İtalya'da Tek merkezli Papa A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha fazla (sırası ile 7.7 ve yüzde 0,3) (67); Çin'de yapılan 6856 İBH hastasının katıldığı bir çalışmaya göre ise daha az tespit edilmiştir. (Sırası ile %27 ve 13.8) (68). Söz konusu durumun, HBV enfeksiyon prevalansının ülkelere ve endemik olduğu bölgelere göre değişiklik göstermesi ile açıklanması muhtemeldir. Türkiye'de yapılan çalışmalardan düşük olmasının sebebi

çalışmamızın yaş ortalamasının daha düşük olması ve daha genç yaştaki hastaların yaşlı popülasyona göre rutin aşılama programı ile aşılanması olabilir.

Kliniğimizde takipli hastalarda profilaksi alan ve almayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel bir anlam gözlenmemiştir. Hastaların yaş ortalaması 57,8 yıl olarak tespit edilmiştir. Literatüre göre 26-63 yaş aralığı, Anti-HBc pozitifliğinin en sık görüldüğü yaş aralığıdır ve bu sıklık yaş arttıkça artış göstermektedir. (69,70) . İnflamatuar bağırsak hastalığının da Türkiye'de literatürde 20-30 ve 50-70 yaş aralığında pik yaptığı belirtilmiştir (71).

Çalışmamızda kadın dağılımı yüzde 40,4; erkek dağılımı ise yüzde 59,6 olarak tespit edilmiştir. Dağılımda görülen erkek dominansisi, aslında daha önce literatürde belirtilen hem inflamatuar bağırsak hastalığında hem hepatit B enfeksiyonu geçirme sıklığındaki dağılım ile uyumlu görünmektedir.(71,72) Profilaksi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yaş ortalaması 56 olup literatürdeki İBH grubunda yapılan reaktivasyon çalışmalarına göre yüksektir. Papa A ve arkadaşlarının çalışmasında 41 He Y ve arkadaşlarını çalışmasında 33 saptanmıştır.(67,68) . Bu farklılık Hepatit B geçirme oranın bölgelere göre değişikliği ile açıklanabilir.

Tanı yaşı ortalaması çalışmamızda 43,1 olarak sonuçlanmış olup Türkiye'de 14 merkezde 4308 hastada yapılan çalışmada 34,4 olarak bulunmuştur.(73)Tanı yaş ortalamasının daha düşük olması beklenirken; literatürde belirtilen ortalamaya göre yüksek olmasının sebebinin Hepatit B prevalansının yaş arttıkça artış göstermesiyle açıklanması mümkündür. Tanı yaşının yüksek olmasının diğer sebebi ise Hepatit B bulaşı olan insanların tanı imkanlarına erişim zorluğuna sahip olması olabilir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Profilaksi grupları arasında Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit hastalıklarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Çalışmamıza konu edilen hastaların 64'ünün (%66,7) Crohn hastalığı, 32'sinin (%33,3) ülseratif kolit hastalığına sahip olduğu; HBV enfeksiyonu geçirme dominansisinin Crohn hastalarında daha sık olduğu tespit edildi. Literatür incelendiğinde farklı dağılımların yanı sıra, dominant hastalığın bölgelere ve çalışmalara göre değişiklik gösterdiği tespit edildi (67,68,74).

Hastaların Montreal Sınıflandırmasına göre Crohn Hastalarında en sık A3(%48,4) B1(%37,5) ve L3(%46,9); Ülseratif kolit hastalarında ise E2(%62,5) ve S2(%50) olduğu görüldü. Hastalık Montreal Sınıflandırmasının özellikleri değerlendirildiğinde mevcut literatürde bölgelere ve ele alınan hasta grubuna göre değiştiği görüldü. (67,74,75) Merkezimizde 2018'de yapılan çalışmada en sık L1(%48), B1(%60,9) E2(%41) olarak raporlanmış olup bu farkın sebebi Crohn hastalarında tutulum yerinin değişmesi ile biyolojik ajan alma sıklığının değişiyor olması olabilir.(76)

Hastaların kronik hastalık özellikleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. 10 hastada (%10,4) romatolojik hastalık, 10 hastada (%10,4) Tip 2 diyabet, 17 hastada (%17,7) hipertansiyon ve 10 hastada (%10,4) koroner arter hastalığı bulunmaktadır. 3 hasta (%3,1) ise malignite tanısı almıştır. Bu verilerin 2019'da Türkiye'de TÜİK tarafından bildirilen prevalans verileri ile (romatolojik hastalık için, diyabet için %10,2, hipertansiyon için %16,4 koroner arter hastalığı için %7,2 ve malignite için uyumlu olduğu görüldü.(77)

Çalışmamızda sigara kullanımı sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. 14 hasta (%14,6) halen sigara içmekte, 29 hasta (%30,2) daha önce sigara içmiş ancak bırakmış, 53 hasta (%55,2) ise hiç sigara kullanmamıştır. Söz konusu durumun TÜİK verilerine göre sigara içmekte olan kişi sıklığı ile uyumlu olduğu (%14,9) ancak sigara kullanmamış hasta oranın çalışmamıza göre belirgin yüksek olduğu (%74,4) görüldü (77). Bu farklılığın sebebin sigara kullanımı ile ilgili Türkiye'de coğrafi bölgesel farklılıklar bulunması olabilir. Aynı zamanda biyolojik ajan tedavisine ihtiyaç duyan

Crohn Hastalarına sigarayı bırakma ile ilgili önerilerimizin sonucu olarak bu farklılık görülüyor olabilir.

Hastaların cerrahi geçirme sıklığı incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir saptanmadı. 32 hasta (%33,3) inflamatuar bağırsak hastalığına (İBH) bağlı cerrahi geçirmiş, 29 hasta (%30,2) İBH dışı nedenlerle cerrahi geçirmiş, 35 hasta (%36,5) ise herhangi bir cerrahi işlem geçirmemiştir. Bu oran İspanya'da yapılan çok merkezli Loras C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IBH ilişkili cerrahi için %36, tüm cerrahi girişimler için %56 olarak çalışmamız benzer olarak izlenmiştir.(78) Yine merkezimizde 2018'de Bengi ve arkadaşlarının yaptığı IBH hastalarında cerrahi sıklığı çalışmasında cerrahi girişim oranı %15.1 olup bu fark Hepatit B geçirmiş hastaların daha sık cerrahi geçiriyor olması ile açıklanabilir.(76) Aynı zamanda son yıllarda Crohn hastalarında izole ileoçekal hastalıkta ileoçekal rezeksiyonunun infliximab tedavisine benzer sonuçlar verdiğinin gösterilmesi ve yapılan başka çalışmalarda ileoçekal valv izole kısa segment hastalıkta cerrahinin Anti-TNF kullanımına oranla düşük kortikosteroid ve hastane yatışı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile Crohn hastalığının tedavisinde daha erken cerrahi tercih ediyor olmamız ile açıklanabilir.(79,80)

Çalışmamızdaki transfüzyon öyküsü oranı (%15,6) incelenmiş olup bu oran Kim E ve arkadaşlarının 2013 teki çalışmasında %21-30, He Y Çin'de yaptığı 450 hastalık çalışmada %95-96, Loras E 'nin İspanya'da yaptığı çok merkezli çalışmada %10-31 ve Chen D'nin Çin'de yaptığı çalışmada %7-8 olarak verilmiştir. Türkiye'de İBH hastalarında transfüzyon oranı ile yapılmış çalışma bulunmamakla beraber genel literatürde değişken oranlar olduğu görülmüştür. Bu oranlar o merkezde takipli hastaların özelliklerine bağlı olabilir (68,78,81,82). Profilaksi alan ve almayan gruplar incelendiğinde ise istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.

Profilaksi oranları incelendiğinde 42 (%43,8) hastanın profilaksi almadığı; profilaksi alan 54 (%56,3) hastadan 4 hastaya (%4,2) Entekavir, 47 hastaya (%49,0) Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve 3 hastaya (%3,1) Tenofovir alafenamid

(TAF) verildiği tespit edildi. Min Lee ve arkadaşlarının 2022'de Çin, Japonya ve Kore'de 191 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada, profilaksi oranının daha düşük olduğu (%28); ilk tercihin entekavir (%56) olduğu görüldü. Yine 2022'de Çin'de yapılan Ahn S ve arkadaşlarının çalışmasında da bu oran entekavir ve tenofovir için benzer (%41) şekilde tespit edildi.(83) Türkiye'de IBH hastalarına spesifik çalışma olmayıp, biyolojik tedavi alan hastalarda tek merkezli 221 hastanın bulunduğu Ergenç I ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %78 hastanın profilaksi almadığı %21'inin aldığı görülmüştür. Merkezimizde profilaksi oranı bu çalışmaya göre belirgin yüksek olup, bunun sebebi çalışmadaki hastaların IBH dışında romatolojik ve dermatolojik tanılarının olması, bu branşlarda takip ediliyor olması ve aldıkları ajanların sadece IBH tedavisi alan hastalarımızdan farklı olduğu için olabilir.

Hastaların profilaksi alan almayan gruplar arasında laboratuvar verileri arasında başlangıç total bilirubin değeri ve ortalama INR değerleri dışında anlamlı bir fark görülmedi. Total bilirubin değeri başlangıçta profilaksi alan grupta yüksek, INR ortalaması ise profilaksi alan grupta diğer gruba göre düşük bulundu. He Y ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı ALT, AST, albümin, HGB, Total bilirubin ve PLT'nin HBsAg pozitif ve negatif hastalarda karşılaştırıldığı çalışmada CD hastalarında ALT, AST, albümin, PLT değerlerinin HBsAg pozitif hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüş. Ahn S ve arkadaşlarının 2022 de yaptığı biyolojik alan inflamatuar hastalığı olan 60 hastada yapılan çalışmada reaktivasyon olan ve olmayan hastaların bakılan laboratuvar değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş.(68,83) Çalışmamızda çıkan bu anlamlı fark hastaların profilaksi verildiğinde INR düzeyinin takipte daha düşük kaldığı, total bilirubin yüksek olan hastalara ise profilaksi vermeye daha yatkın olduğumuzu gösteriyor olabilir.

Profilaksi alan ve almayan gruplar arasında Tedavi öncesinde HBV DNA düzeyi görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. HBV DNA görülen hasta sayısı 40 (%41,7) iken, 56 hastada (%58,3) tedavi öncesi HBV DNA düzeyi bakılmadığı görüldü. Literatür incelendiğinde Anti-HBc total pozitif olan hastalarda HBV

DNA başlangıç değeri taranma sıklığı literatürde Ergenç I ve arkadaşlarının Türkiye'de 2023'te yaptığı, tek merkezli, 221 hastanın incelendiği çalışmaya göre daha yüksek bulundu.(84) Gastroenteroloji, dermatoloji ve romatoloji hastalarının ortak tarandığı bu çalışmada bakılma oranı 56 hasta ile %25, HBV DNA tedavi öncesi bakılmayan hasta sayısı ise 165 hasta ile %75'ini oluşturuyordu. Bu farkın sebebi gastroenteroloji kliniği olarak Hepatit B farkındalığının diğer branşlara göre yüksek olması olabilir.

Hastaların tedavi süreçleri incelendiğinde ilk sırada en sık infliksimab (54 hasta, %56,3), ardından adalimumab (38 hasta, %39,6), vedolizumab (3 hasta, %3,1) ve ustekinumab (1 hasta, %1) verildiği tespit edildi. 2023'te Marmara Üniversitesinde 221 hasta ile yapılan çalışmada, tedavide ilk sırada adalimumab (%67) ardından infliximab (%41) kullanıldığı bildirilse de (84) literatür incelendiğinde ilk sırada anti TNF ajanlarından özellikle adalimumab ve infliximabın kullanıldığı; ancak merkezden merkeze sık tercih edilen ajanın değişebildiği görüldü.(67) Bu tercih hasta profili ve merkezin deneyimli olduğu ajan ile ilişkili değişebiliyor olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü (%66,7) yalnızca bir sıra biyolojik tedavi almışken, 17 hasta (%17,7) iki sıra, 10 hasta (%10,4) üç sıra, 3 hasta (%3,1) dört sıra ve 2 hasta (%2,1) ise beş sıra biyolojik ajan tedavisi almıştır. Ergenç I ve arkadaşlarının yaptığı çalışma incelendiğinde, literatür ve bu çalışma ile bulgularımızın benzer özellikte olduğu izlendi. 221 hastalık çalışmada %65 hasta bir sıra, %21 hasta iki sıra tedavi, %10 hasta üç sıra tedavi %3 hasta 4 sıra tedavi almıştır (84)

Çalışmamızda profilaksi alan ve almayan iki grup karşılaştırdığında tedavi, anti-TNF ajan maruziyeti, hasta izlem süresi ve immünmodülatör ajan özellikleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Tedavi süresince anti-TNF ajanlara maruz kalan hasta sayısı 94 (%97,9) olup yalnızca 2 hastada (%2,1) bu ajanlara maruziyet bulunmamaktadır. Anti-integrin ajan (vedolizumab) maruziyeti olan hasta sayısı 20'dir (%20,8). Anti-IL12/23 ajanı (ustekinumab) kullanan hasta sayısı ise 14 (%14,6) olarak saptandı. Literatürde Ahn S ve arkadaşlarının 2022'de Çin merkezli yaptığı çalışma

incelendiğinde,60 hastadan 55 hasta ile %94 Anti-TNF maruziyeti mevcuttur. Bu çalışmada vedolizumab maruziyeti hakkında veri olmayıp Ustekinumab maruziyeti %1 olarak raporlanmıştır. Bulguların literatür ile uyumlu olduğu görüldü (83)

Toplam takip süresi, profilaksi almayan grupta medyan 20,5 ay (6–162), profilaksi alan grupta 31,5 ay (6–144) olarak belirlendi. Ergenç ve arkadaşlarının 2023'te yaptığı tek merkezli çalışmada 51 ay ile bu süre çalışmamızdan uzun olmakla beraber, Min Lee ve arkadaşlarının 32 ay ile takip süresi çalışmamıza yakın izlenmiştir. (84,85)

İmmünsüpresif tedavi öyküsüne bakıldığında, hastaların 36'sı (%37,5) azatioprin kullanmış, 5'i (%5,2) metotreksat tedavisi almıştır. Literatürde biyolojik ajan alan romatoloji-dermatoloji-gastroenteroloji hasta grupları üzerinden yapılan 2023'te 221 hasta ile olan çalışmada MTX maruziyeti %32 AZA maruziyeti %10 olarak sonuçlanmıştır. Bu farklılık romatoloji ve dermatoloji hasta gruplarının eklenmesi ile açıklanabilir. Bengi ve arkadaşlarının 2018'deki merkezimizdeki çalışmada AZA ve MTX beraber maruz kalımı %43 olarak çalışmamız ile benzer bildirilmiştir. Literatür de Çin'de He Y ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran AZA ve MTX beraber %63 olarak bildirilmiştir. Toplam oranın Türkiye'deki çalışmalarda daha düşük olması ülkemizde biyolojik ajanların tek başına kullanımının daha sık olduğu anlamına geliyor olabilir.(68,76,84)

Steroid kullanım süresi bakımından değerlendirildiğinde, biyolojik ajan alan hastaların çoğu – 61'i %63 ile- yüksek doz ve uzun süre steroid almıştır. Profilaksi alan hastalar ile almayan hastalarda steroid maruziyeti ile ilgili istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde IBH hastalarında prevalans çalışmalarında merkezimizde tüm steroid kullanımı 2018'de %11, Türkiye'de yapılan 2023teki inflamatuar hastalıklarda biyolojik ajan alan hastaların incelendiği çalışmada %38 steroid maruziyeti %11 de yüksek doz uzun süreli steroid maruziyeti olarak raporlanmıştır.2013 de Anti-TNF alan IBH hastaları ile yapılan çalışmada %53 steroid maruziyeti gösterilmiş olup çalışmamızda yüksek doz steroid maruziyeti literatüre göre yüksek raporlanmıştır.

Bunun sebebi biyolojik ajan ihtiyacı olan hastaların hastalık aktivasyonu sebebi ile daha çok steroide maruz kaldığı olarak açıklanabilir. Buna ek olarak biyolojik ajan kullanımını steroid ihtiyacı yüksek-dirençli hastalarda da daha çok tercih ediyor olmamız olabilir.(67,76,84)

Araştırmamızın güçlü yönleri arasında bütün biyolojik ajan alan IBH hastalarının taranmış olması, bu hastaların tedavinin başından sonuna kadar bütün laboratuvar değerlerinin değişiminin takip edilmesi, bu sebeple HBVr ve Hepatit atağı konusunda yakın takip yapılmış olması, hastaların aynı zamanda maruz kaldıkları biyolojik ajan ve steroid dozlarının da değerlendirilmiş olması bulunmaktadır.

Araştırmamızın kısıtları arasında HBVr tanısı için gerekli olan HBV DNA değerinin bakılma sıklığının hastalarda değişiklik göstermesi ve hastaların çoğunun aktif tedavi alıyor olması nedeni ile tedavi sonrası laboratuvardaki değişimin gözlenememiş olması bulunmaktadır.

Bu çalışma literatürdeki kesitsel tanımlayıcı çalışmalara ek olarak hasta grubunun özelliklerini ve profilaksi kullanma durumlarını ortaya koymuştur. Güncel kılavuzlarda farklı önerilerin bulunduğu HBV ile karşılaşmış hasta grubunun takibi konusuna dikkat çekmektedir. Hepatit B reaktivasyonu hakkında güncel literatür ve kılavuzlar farklı çıktılara sahip olabilmektedir. Hepatit B sıklığının endemik bölgelere göre değişmesi, buna ek olarak biyolojik ajan kullanan IBH hasta popülasyonunun da merkezlere göre hasta-hastalık özelliklerinin farklı olması bu hasta grubunda reaktivasyon takibini yapmayı güçleştirmektedir. Özellikle birden fazla basamak tedavi alan ve bu basamaklar arasında yüksek doz steroid kullanımı da olan hastalarda bireysek risk belirlemesi yapmak zorlaşmaktadır. Biyolojik ajan ve immünsüpresyon tedavisi alan ya da planlanmakta olan hastaların Hepatit B seroloji değerlerinin takip oranlarının düşük olması da bize Hepatit B enfeksiyonu konusunda farkındalık için daha çok efor harcamamız gerektiğini göstermektedir. HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit çoğunlukla immünsüpresif tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Özellikle malignite nedeniyle kemoterapi alan

hastalarda, immün sistemin yeniden yapılandığı dönemde reaktivasyon sıklıkla gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar hâlen immünsüpresif tedavi almaya devam ettiklerinden, immünsüpresyonun ortadan kalkmaması nedeniyle reaktivasyon oranlarının görece daha düşük bulunmuş olması olasıdır. HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit gelişmeden önce hastalarda seroloji ve HBV DNA ile fark edilebilen HBV reaktivasyonu gelişir. ALT normal seyirde izlenen bu hasta grubunun takibi ve farkındalığı açısından tedavi süresince düzenli seroloji ve HBV DNA takip edilmesi büyük önem taşımaktadır.(50,51,86)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 18 yaş ve üzeri İnflamatuar Bağırsak Hastalığı tanılı biyolojik ajan kullanmakta olan 654 hastadan; HBV enfeksiyonu ile karşılaşmış 96 hasta incelenmiş olup hastaların demografik özellikleri, komorbidite durumları, laboratuvar bulguları ve tedavi öyküleri incelenmiştir. Hastalarda HBV enfeksiyonu görülme sıklığı ve immünsüpresif tedavi alan bu hasta grubundaki profilaksinin HBVr sıklığına etkisi incelenmiştir. Hastalar, profilaksi alıp almamasına göre iki gruba ayrılmış ve bu grupların verileri karşılaştırılmıştır

- Hastaların HBV enfeksiyonu geçirme sıklıkları ve HBsAg taşıyıcılık oranları incelendiğinde, Türkiye'de yapılan prevalans çalışmaları ile benzer sonuçlara erişildi. Orta Endemik bölge olarak tariflenen ülkemizde, İnflamatuar Bağırsak Hastalığına sahip hastalara biyolojik ajan tedavisi uygulanırken HBV enfeksiyonu öyküsünün de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.
- Hastalarımız medyan 26 ay süre ile takip edilmiş; bu takipleri sırasında profilaksi alan veya almayan grupta reaktivasyon saptanmamıştır. Bu bulgu aslında Biyolojik ajan alan ve HBV enfeksiyonu geçirmiş hastalarda HBVr riskinin beklenenden daha az olabileceğine işaret etmektedir.
- Profilaksi alan ve almayan grupların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması ile profilaksi alan grubun Ortalama INR değeri daha düşük; başlangıç total bilirubin değerleri ise diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu anlamlılık, hastaların profilaksi altında Karaciğer fonksiyonlarının korunduğuna veya başlangıç total bilirubin değerinin profilaksi yönünde karar verici bir etmen olabileceğine işaret etse de bu bulgular ALT AST ve diğer parametrelerle desteklenmemiştir.
- İki grup arasında INR ve total bilirubin dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, kılavuzlardaki risk sınıflama kriterleri dışında karar vermede etkili olabilecek bir değişkeni belirlemeyi zorlaştırdı.

- Tedavi başlanmadan önce hastaların yarısından fazlasında HBV DNA düzeyi bakılmadığı görüldü. Bu durum HBVr tanı koymayı zorlaştırdığı gibi, bu konudaki farkındalığın az olduğunu göstermektedir.
- Araştırmamızın kısıtları arasında heterojen yapılmış hasta takibi ve hastaların seroloji değişimlerini tespit etmekte olan laboratuvar kısıtlılıkları olabilir.
- HBV reaktivasyonunun HBV DNA ve Seroloji üstünden tanı konması, hastaların Hepatit atağı yaşamadan, yani Karaciğer parankim enzimlerinde artış olmadan reaktivasyon geçirebilecek olması; özellikle HBVr tanısının konulmasını zorlaştırmakta olup çalışmamızdaki HBV reaktivasyon olmamasını açıklayabilir.
- Çalışmamızdaki hastaların biyolojik ajan kullanımına ek olarak steroid kullanma süresi ve dozlarının yüksekliği de göz önüne alınarak aslında biyolojik almayan ancak yüksek doz steroid kullanan ve bu sebeple de orta-yüksek HBVr riskine sahip İBH hasta grubunun üstüne ileri çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Zira bu gruptaki hastaların sayı olarak tespit edilenden daha fazla olduğu kanaatindeyiz.
- Kılavuzlarda farklı ilaç grupları için farklı öneriler olmasına rağmen; hastalarda basamak şeklinde ilaç kullanımı, farklı ajanlara maruziyet öyküsü ve bu süreçlere eşlik eden ya da aralıklı olarak steroid kullanımı ve immünmodülatör öyküsü, hastaları değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır

7.REFERANSLAR

1. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen H, Mutimer D, Pol S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2025 May 6];57(1):167–85. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812001675
2. 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. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 May 10];21(11):1020–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163105/
3. Abakay S, Döngelli H, Danış N, Ellez Hİ, Bengi G, Yavuzşen T, et al. Prevalence and Screening Rates of Hepatitis B and Hepatitis C Infections in Adult Patients with Solitary Organ Tumors. Tropical Medicine and Infectious Disease 2025, Vol 10, Page 258 [Internet]. 2025 Sep 10 [cited 2025 Oct 1];10(9):258. Available from: https://www.mdpi.com/2414-6366/10/9/258/htm
4. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines. Clin Liver Dis (Hoboken) [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 May 10];15(4):162–7. Available from: https://journals.lww.com/cld/fulltext/2020/04000/reactivation_of_hepatitis_b_virus__a_review_of.8.aspx
5. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol Int [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];15(5):1031–48. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-021-10239-x
6. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. Gastroenterology. 2025 Feb 1;168(2):267–84.

7. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 5];64(1):S4–16. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816000635
8. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. Virology [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 5];479–480:672–86. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268221500077X
9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine [Internet]. 2012 Mar 9 [cited 2025 May 7];30(12):2212–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273662/
10. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. The Lancet [Internet]. 2015 [cited 2025 May 7];386(10003):1546–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231459/
11. Hepatitis [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1
12. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The Changing Epidemiology of Hepatitis B in the United States: Need for Alternative Vaccination Strategies. JAMA [Internet]. 1990 Mar 2 [cited 2025 May 7];263(9):1218–22. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/380888
13. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1982 [cited 2025 May 7];146(2):198–204. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7108271/
14. Kim WR. Epidemiology of Hepatitis B in the United States. Hepatology [Internet]. 2009 May [cited 2025 May 7];49(5 Suppl):S28. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3290915/

15. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical Transmission of Hepatitis B Antigen in Taiwan. New England Journal of Medicine [Internet]. 1975 Apr 10 [cited 2025 May 7];292(15):771–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1113797/
16. Beasley RP, I-Sen Shiao, Stevens CE, Meng HC. EVIDENCE AGAINST BREAST-FEEDING AS A MECHANISM FOR VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS B. The Lancet [Internet]. 1975 Oct 18 [cited 2025 May 7];306(7938):740–1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52772/
17. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2002 [cited 2025 May 7];99(6):1049–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12052598/
18. Lin CL, Kao JH, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2025 May 7];41(11):1576–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267729/
19. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: Need for reappraisal of blood safety measures? Front Med (Lausanne) [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 7];5(FEB). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515997/
20. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation [Internet]. 2012 [cited 2025 May 7]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700651/
21. Donörlerinde Hepatit Virusu KB, Virusu HC, İmmün Yetmezlik Virusu İnfeksiyonu ve Sifi lis Seroprevalansı İ, Kader Ç, Erbay A, Birengel S, et al. Özgün Araşt›rma / Original Article Human Immunodefi ciency Virus Infections and Syphilis in Blood Donors.
22. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States from Population-Based

Surveillance, 2006-2011. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2025 May 7];61(4):584–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904365/

23. Hepatitis B [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
24. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. The Lancet [Internet]. 2011 [cited 2025 May 7];378(9791):571–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802134/
25. Bialek SR, Bower WA, Mottram K, Purchase D, Nakano T, Nainan O, et al. Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. Journal of Urban Health [Internet]. 2005 Sep [cited 2025 May 7];82(3):468–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16049202/
26. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. Am J Epidemiol [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2025 May 7];149(3):203–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9927214/
27. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2025 May 7];38(11):1592–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156448/
28. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, DVH. Healthcare-associated Hepatitis B and C outbreaks (≥ 2 cases) reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008-2017 [Internet]. 2018 [cited 2025 May 7]. Available from: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/78242
29. De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalamogna M. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: A collaborative study. Transplant Proc [Internet]. 2005 [cited 2025 May 7];37(2):1238–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15848681/
30. Chu C -M, Liaw Y -F, Pao CC, Huang M -J. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers.

Hepatology [Internet]. 1989 [cited 2025 May 7];9(3):452–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2493416/

31. Ray MB, Desmet VJ, Fevery J, De Groote J, Bradburne AF, Desmyter J. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the liver of patients with hepatitis; a comparison with serological detection. J Clin Pathol [Internet]. 1976 Feb [cited 2025 May 7];29(2):89–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/777038
32. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Dig Dis Sci [Internet]. 1986 Jun [cited 2025 May 7];31(6):620–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3709326/
33. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis-in-adults?search=hepatitis%20b&topicRef=5943&source=see_link
34. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology [Internet]. 1987 [cited 2025 May 7];92(6):1844–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3569758/
35. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology [Internet]. 1994 [cited 2025 May 7];106(4):1006–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511551/
36. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL, et al. Type B Hepatitis: The Infectivity of Blood Positive for E Antigen and DNA Polymerase after Accidental Needlestick Exposure. New England Journal of Medicine [Internet]. 1976 Oct 21 [cited 2025 May 7];295(17):909–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/967200/
37. Hwang L -Y, Roggendorf M, Beasley RP, Deinhardt F. Perinatal transmission of hepatitis B virus: Role of maternal HBeAg and anti-HBc IgM. J Med Virol

[Internet]. 1985 [cited 2025 May 7];15(3):265–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3981147/

38. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Epidemiol [Internet]. 1977 [cited 2025 May 7];105(2):94–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/835566/
39. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. E Antigen and Anti-E in the Serum of Asymptomatic Carrier Mothers as Indicators of Positive and Negative Transmission of Hepatitis B Virus to Their Infants. New England Journal of Medicine [Internet]. 1976 Apr 1 [cited 2025 May 7];294(14):746–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/943694/
40. Chang M -H, Hwang L -Y, Hsu H -C, Lee C -Y, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic hbsag carrier children infected in the perinatal period: Clinical and liver histologic studies. Hepatology [Internet]. 1988 [cited 2025 May 7];8(2):374–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3356419/
41. Lok ASF, Lai C -L. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive chinese children. Hepatology [Internet]. 1988 [cited 2025 May 7];8(5):1130–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3417235/
42. Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. Gastroenterology [Internet]. 1993 [cited 2025 May 7];105(6):1833–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8253359/
43. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 - Summary of a workshop. Gastroenterology [Internet]. 2001 [cited 2025 May 7];120(7):1828–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11375963/
44. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol [Internet]. 2002 [cited 2025 May 7];36(4):543–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943427/

45. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 6];64(1):S71–83. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816000623
46. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. J Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 6];64(1):S60–70. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816000647
47. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushirolumb I, Tan AT, et al. Preserved T-Cell Function in Children and Young Adults With Immune-Tolerant Chronic Hepatitis B. Gastroenterology [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2025 May 6];143(3):637–45. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508512008402
48. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 May 6];66(2):398–411. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781630441X?via%3Dihub
49. Conners EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2025 May 7];72(1):1–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893044/
50. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. Vol. 8, World Journal of Hepatology. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 385–94.
51. Papatheodoridis G V., Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion. J Hepatol [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];77(6):1670–

89. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016882782202935X/fulltext

52. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=inflamatuar%20ba%C4%9F%C4%B1rsak%20ahstal%C4%B1%C4%9F%C4%B1&topicRef=5879&source=see_link

53. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol [Internet]. 2005 [cited 2025 May 10];19 Suppl A. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/

54. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

55. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 10];68(Suppl 3):s1–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562236/

56. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 May 10];113(4):481–517. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610508/

57. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy

with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 10];146(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512909/

58. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2012 [cited 2025 May 10];142(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22062358/

59. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. Gut [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 May 10];60(6):780–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21209123/

60. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology [Internet]. 2013 [cited 2025 May 10];145(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267475/

61. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, et al. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019 Aug 29 [cited 2025 May 10];2019(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476018/

62. Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-to-severe-ulcerative-colitis-in-adults?search=inflamatuar%20ba%C4%9F%C4%B1rsak%20ahstal%C4%B1%C4%9F%C4%B1&topicRef=4067&source=see_link#H526355188

63. Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2014 [cited 2025 May 10];20(3):587–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24481050/

64. Loftus E V., Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 May 25 [cited 2025 May 10];388(21):1966–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224198/
65. D'Haens G, Panés J, Louis E, Lacerda A, Zhou Q, Liu J, et al. Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 10];20(10):2337-2346.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968730/
66. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. Euroasian J Hepatogastroenterol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 May 25];8(1):73. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6024053/
67. Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, Armuzzi A, Covino M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-α agents. J Crohns Colitis [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Jan 8];7(2):113–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464811/
68. He Y, Xu P, Chen Y, Yang R, Chen B, Zeng Z, et al. Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 22];8(5):8078. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4509318/
69. Yilmaz S, Yazici M, Eldemir S, Nuri GÜNÇIKAN M, Şafak Yilmaz E, Eker İ, et al. Anti-HBc Testinin Bağışçı Seçimindeki Rolü, Güncel Algoritmaya Katkısı; Gülhane Deneyimi Türkiye için Örnek Model Olur Mu? The Role of Anti-HBc Testing on Donor Selection and Its Contribution to Current Alghorithms; Can the Gülhane Experience Be a Model for Turkey?
70. Yılmaz S, Yılmaz S. Kan bankacılığı uygulamalarında anti-hbc total test pozitifliğine epidemiyolojik bir bakış. Gülhane Tıp Dergisi [Internet]. 2016 [cited 2025 May 25];(2):174–6. Available from:

https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/261472/kan-bankaciligi-uygulamalarinda-anti-hbc-total-test-pozitifligine-epidemiyolojik-bir-bakis

71. Kılıç G. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. Journal of Enterocolitis [Internet]. 2025 [cited 2025 May 25]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/391183202_Epidemiology_of_Inflammatory_Bowel_Disease

72. Akkuş S, Cihan M, Akçin R, Özbey D, Öykü Dinç H, Ziver T, et al. Farklı Klinik Yakınmalı Hastalarda İzole Hepatit B Kor Antikoru (İzole Anti-Hbc) Pozitifliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi Retrospective Evaluation of Isolated Hepatitis B Core Antibody (Isolated Anti-Hbc) Positivity in Patients with Different Clinical Complaints. International (CC BY) Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):263–70.

73. Durak MB, Cagin YF, Balkan A, Coskun Y, Karakan T, Cagir Y, et al. Three-Decade Analysis of Inflammatory Bowel Disease in Türkiye: A Multicenter Study (1993-2024). Turkish Journal of Gastroenterology [Internet]. 2025 Sep 19 [cited 2025 Oct 6]; Available from: http://turkjgastroenterol.org/en/three-decade-analysis-of-inflammatory-bowel-disease-in-turkiye-a-multicenter-study-1993-2024-137394

74. Chan HCH, Wong VWS, Wong GLH, Tang W, Wu JCY, Ng SC. Prevalence of hepatitis B and clinical outcomes in inflammatory bowel disease patients in a viral-endemic region. BMC Gastroenterol [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2025 Jan 22];16(1):100. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4994386/

75. Iltar U, Adanir H, Akin M, Dinçer D. Antalya Bölgesinde İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri Epidemiological and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Antalya Region ÖZ. Akdeniz Medical Journal Akd Tıp D / Akd Med J. 2020;6(1):32–41.

76. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpinar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2018 Sep 28 [cited 2025 Oct 8];24(36):4186–96. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i36/4186.htm

77. Yazar S, Corresponding /, Kaçmaz C, Üyesi Ö, Üniversitesi K, Fakültesi SB, et al. Türkiye'de Kronik Hastalık Riskleri ile İlişkili Çeşitli Sağlık Durumlarının İncelenmesi. İzmir Katip Çelebi University Faculty of Health Science Journal [Internet]. 2024 Jun 2 [cited 2025 May 31];9(2):193–9. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/84906/1333725

78. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: A nationwide, multicenter study. American Journal of Gastroenterology. 2009;104(1):57–63.

79. Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, Ungaro RC, Faye AS, Jess T, et al. Early Ileocecal Resection for Crohn's Disease Is Associated With Improved Long-term Outcomes Compared With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Population-Based Cohort Study. Gastroenterology. 2023 Oct 1;165(4):976-985.e3.

80. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2020 Feb 10;14(2):155–68.

81. Chen D, Luo S, Ben Q, Lu L, Wan X, Wu J. Prevalence of hepatitis B and C and factors for infection and nonimmune in inflammatory bowel disease patients in China. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(5):509–15.

82. Kim ES, Cho KB, Park KS, Jang BI, Kim KO, Woo Jeon S, et al. Prevalence of Hepatitis-B Viral Markers in Patients With Inflammatory Bowel Disease in a Hepatitis-B-Endemic Area Inadequate Protective Antibody Levels in Young Patients [Internet]. 2013. Available from: www.jcge.com

83. Ahn SM, Choi J, Ye BD, Yang SK, Oh JS, Kim YG, et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Receiving Biologics: Focus on the Timing of Biologics after Anti-HBV Treatment. Gut Liver. 2022 Jul 1;16(4):567–74.

84. Ergenç I, Kani HT, Karabacak M, Özer EC, Mehdiyev S, Jafarov F, et al. Biologic Therapy Carries a Very Low Risk of Reactivation in Hepatitis B Surface Antigen-

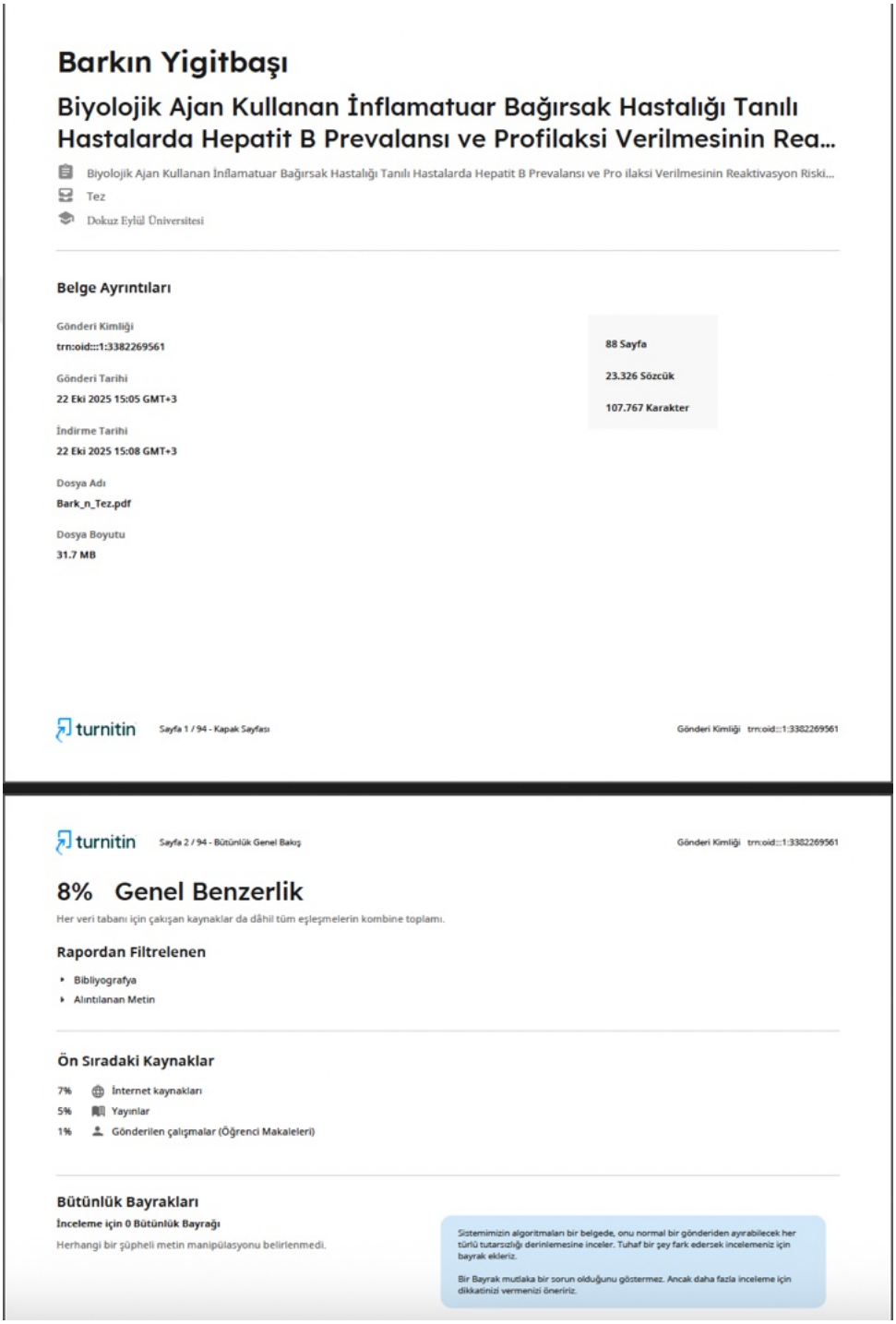
Negative Phase of Hepatitis B. Turkish Journal of Gastroenterology. 2023 Feb 1;34(2):156–60.

85. Min Lee J, Wei SC, Lee KM, Ye BD, Mao R, Kim HS, et al. Clinical Course of Hepatitis B Viral Infection in Patients Undergoing Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Gut Liver. 2022;16(3):396–403.

86. Choi J, Lim YS. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. J Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 20];216(suppl_8):S778–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156044/

8. EKLER

8.1 Benzerlik Raporu



Barkın Yigitbaşı

Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Hepatit B Prevalansı ve Profilaksi Verilmesinin Rea...

Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Hepatit B Prevalansı ve Pro ilaksi Verilmesinin Reaktivasyon Riski...

Tez

Dokuz Eylül Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid:::1:3382269561

Gönderi Tarihi
22 Eki 2025 15:05 GMT+3

İndirme Tarihi
22 Eki 2025 15:08 GMT+3

Dosya Adı
Bark_n_Tez.pdf

Dosya Boyutu
31.7 MB

88 Sayfa

23.326 Sözcük

107.767 Karakter

turnitin Sayfa 1 / 94 - Kapak Sayfası Gönderi Kimliği trn:oid:::1:3382269561

turnitin Sayfa 2 / 94 - Bütünlük Genel Bakış Gönderi Kimliği trn:oid:::1:3382269561

8% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çakışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya
- Alıntılanan Metin

Ön Sıradaki Kaynaklar

7% İnternet kaynakları
5% Yayınlar
1% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

8.2 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Nilay Danış

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	9652-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Hepatit B Prevelansı ve Profilaksi Verilmesinin Reaktivasyon Riskine Etkisi: Retrospektif çalışma**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Nilay Danış Gastroentereloji AD	
	TEZ SAHİBİNİ ADI SOYADI	Barkın Yiğitbaşı	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

ARAR BİLGİLERİ	Karar No:2025/10-04	Tarih:19.03.2025
	Doç.Dr. Nilay Danış'ın sorumlusu olduğu **"Biyolojik Ajan Kullanan İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Hepatit B Prevelansı ve Profilaksi Verilmesinin Reaktivasyon Riskine Etkisi: Retrospektif çalışma"** isimli bilimsel araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	