



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ -TNF TEDAVİ ÖNCESİNDE TÜBERKÜLOZ VE HEPATİT B  
SEROLOJİSİ  
TARAMA ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yurdağül SAĞIR DANACI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN**

**MALATYA 2019**



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ -TNF TEDAVİ ÖNCESİNDE TÜBERKÜLOZ VE HEPATİT B  
SEROLOJİSİ  
TARAMA ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yurdagül SAĞIR DANACI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN**

**MALATYA 2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a,

Tezimin her aşamasında ve ihtisas süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN'e, uzmanlık eğitim sürecinde tüm bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmaya çalışan tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemi sağlayan maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen haklarını asla ödeyemeyeceğim, fedakâr annem ve babama, her zaman desteğini arkamda hissettiğim canım ablama ve hayat arkadaşım değerli eşime, hayatıma anlam katan bir tanecik kızım Duru'ya, kardeşlerime, tüm aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Dr.Yurdagül SAĞIR DANACI  
ARALIK 2019/MALATYA

## ÖZET

**Giriş:** Son kılavuzlarda ve konsensus raporlarında romatolojik ve inflamatuvar barsak hastalığı nedeni ile anti-TNF tedavi alan hastalarda, hekimlerin tedavi öncesi Hepatit B virüsü (HBV) ve latent tüberküloz serolojisinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu çalışmamızın amacı kılavuzlara rağmen anti-TNF tedavi öncesi Hepatit B virüsü (HBV) ve latent tüberküloz serolojisinin hangi oranda tarandığı ve reaktivasyon oranını göstermektir.

**Material ve Metot:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Romatoloji ve Gastroenteroloji Bölümlerinde anti-TNF tedavisi alan 291 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Anti-TNF tedavi öncesinde 291 hastanın 217'si (%74) HBV açısından taranmıştı. Bu hastalardan 65'inde (%22) anti-TNF tedavi öncesi sadece HBsAg çalışılmışken, 152 (%52) hastada HBsAg ve anti-HBc birlikte taranmıştır. Hastaların 74'ünün (%26) ise HBV açısından taranmadığı saptanmıştır. HBsAg ve anti-HBc birlikte taranan hastaların 3'ü HBsAg pozitif, 32'si HBsAg negatif, anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif, 9'u izole anti-HBc IgG pozitif, 108'i HBsAg negatif, anti-HBc IgG negatif olarak saptanmıştır. Sadece HBsAg bakılan hastanın 64'ü HBsAg negatif 1'i pozitif. Hastaların dosyası retrospektif olarak incelenmiş olup HBV taranan hiçbir hastanın takibinde reaktivasyon gelişmemiştir.

Anti-TNF tedavi öncesinde tüm olguların PPD'leri yapılmış olup hastaların PPD incelemeleri sonucunda, 0-5 mm arasında olan hasta sayısı 128 (%44), 5 ile 10 mm arasında olan hasta sayısı 119 (%40.9), 10 mm üzeri olan hastası 44 (%15.1) idi. PPD incelemeleri, 0-5 mm arasında olan 128 hastanın 33'üne, 5 ile 10 mm arasında olan 119 hastanın 7'sine, 10 mm üzeri olan 44 hastanın 3'üne IGST bakılmış, 38 (%13) hastada IGST negatif, 5 (%1.7) hastada ise pozitif olarak sonuçlanmıştı. PPD 5 mm ve üstü ya da IGST pozitif hastalara INH profilaksi tedavisi verilmişti. Takip edilen hastaların 2'sinde (%0.68) anti-TNF tedavisi başladıktan sonra 13. ve 14. aylarda tüberküloz tanısı konulmuş olup, bu hastalardan biri tüberküloz peritonit diğeri ise tüberküloz plörezi tanısı almıştı.

**Sonuç:** Anti-TNF tedavisi alan hastalarda HBV serolojisi ideal taranma oranları, literatür ile uyumlu olarak düşük saptandı. Aynı hasta grubunda latent tüberküloz taranma oranları literatür ile karşılaştırıldığında ideal sınırlar içerisindeydi.

Anti-TNF öncesinde HBsAg pozitif 2 hastanın ve HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif 41 hastanın hiçbirine profilaktik antiviral tedavi verilmemiş olup, bu hastalarda HBV reaktivasyon görülmemiştir. Anti-TNF öncesinde HBV reaktivasyon risk grubu; HBsAg pozitif hastada orta ve HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda çok düşük risk grubunda olup bizim çalışmamızın sonucu da literatür ile uyumludur. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle anti-TNF ajanı kullanmayan bireyler ve anti-TNF ajanları kullananlar arasında LTBE risk farkı adına bir bulgu saptanamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-TNF İlaçlar, Hepatit B Reaktivasyon, Latent Tüberküloz Enfeksiyonu, İmmünsüpresif Tedavi.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the latest guidelines and consensus reports, anti-TNF areas associated with rheumatologic and inflammatory bowel disease show pre-Hepatitis B virus (HBV) and latent tuberculosis serology before screening, and the rate of reactivation.

**Materials and Methods:** The records of 291 patients who received anti-TNF treatment in Rheumatology and Gastroenterology Departments of Inonu University Faculty of Medicine were retrospectively reviewed.

**Results:** Before anti-TNF treatment, 217 (74.6%) of 291 patients were screened for HBV. In 65 (22%) of these patients, only HBsAg was studied before anti-TNF treatment, whereas in 152 (52%) HBsAg and anti-HBc were screened together. Serological status of HBV was not known in 74 (25.4%) patients. HBsAg positive, 32 HBsAg negative, anti-HBs and anti-HBc IgG positive, 9 isolated anti-HBc IgG positive, 108 HBsAg negative, anti-HBc IgG negative, Only 64 patients were HBsAg negative and 1 patient was positive for HBsAg. The files of the patients were retrospectively reviewed and no reactivation developed in the follow-up of any HBV screened patient.

Anti-TNF treatment was performed before the PPD of all cases and PPD examinations of the patients were 128 (44%) patients between 0-5mm, 119 (40.9%) patients between 5 and 10 mm, 44 patients over 10 mm (15.1%). PPD examinations were performed in 33 of 128 patients between 0-5 mm, 7 of 119 patients between 5 and 10 mm, 3 of 44 patients above 10 mm, IGST negative in 38 (13%), 5 (1.7%) patients were positive. PPD 5 mm or higher or IGST positive patients received INH prophylaxis treatment. Two patients (0.68%) were diagnosed with tuberculosis at the 13th and 14th months after the initiation of anti-TNF treatment.

**Conclusion:** HBV serology ideal screening rates were found to be low in patients receiving anti-TNF treatment. In the same patient group, latent tuberculosis screening rates are within the ideal limits when compared with the literature.

No prophylactic antiviral treatment was given to 2 of HBsAg positive and 41 HBsAg negative and anti-HBc IgG positive patients before anti-TNF, and HBV reactivation was not seen in these patients. HBV reactivation risk group before anti-TNF; In HBsAg positive patients, moderate and HBsAg negative and anti-HBc IgG positive patients are in very low risk group and the results of our study are consistent with the literature. In our study, no finding was found in terms of LTBE risk difference between individuals who did not use anti-TNF agents and those who used anti-TNF agents due to lack of control group.

**Key words:** Anti-TNF, Hepatitis B Reactivation, Latent Tuberculosis Infection, Immunosuppressive Therapy.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. TNF- $\alpha$ Molekülünün Tarihçesi .....	2
2.2. TNF- $\alpha$ Etkileri.....	2
2.3. Anti-TNF Ajanlar.....	3
2.3.1. Anti-TNF Ajanların Yan etkileri .....	4
2.3.2. Anti-TNF Ajanların Kontrendikasyonları .....	5
2.4. Anti-TNF ve Enfeksiyon.....	5
2.4.1. Tüberküloz Enfeksiyonu .....	6
2.4.2. Hepatit B Virüsü.....	9
<b>3. MATERYAL ve METOT</b> .....	<b>19</b>
3.1. Hastalar ve Metod .....	19
3.2. İstatistiksel Analiz .....	19
3.3. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriteri .....	19
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>20</b>
4.1. Demografik Veriler .....	20
4.2. Uygulanan Tedavi .....	21
4.3. Tedavi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları .....	22
4.4. Tedavi Öncesi LTBE Tarama Oranları .....	24
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>32</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>34</b>

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların Tanılarına Göre Tedavi Alma Oranları.....	22
Tablo 4.2. Tedavi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları.....	23
Tablo 4.3. Kemoterapi Öncesi HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Saptanan Hastalarda HBV DNA Taranma Oranları.....	24
Tablo 4.4. PPD ve IGST Birlikte Taranan Hasta Sayısı.....	25
Tablo 4.5. Çalışmaya Alınan Hastaların PPD sonuçları, Tbc Kemoprofilaksi ve Reaktivasyon Oranı.....	26
Tablo 4.6. Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Bulguları .....	27



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta Sayısı .....	20
Şekil 4.2. Uygulanan Tedavi.....	21
Şekil 4.3. PPD Sonuçlarının Milimetre Cinsinden Olgulara Dağılımı .....	24





## KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AHB	: Akut Hepatit B
Anti HBc	: Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBe	: Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
AS	: Ankilozan spondilit
BCG	: Bacille-Calmette-Guerin
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELİZA	: The enzyme-linked immunosorbent assay
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)
HİV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
IF-G	: Interferon-gamma
IGG	: İmmun globulin G
IGST	: IFN- $\gamma$ salınım testleri
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İNH	: İzonyazid
KHB	: Kronik Hepatit B
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
NK	: Natural Killer
NTM	: Non-tüberküloz mikobakteriler
LTBE	: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
PCR	: Polimerase Chain Reaction
RNA	: Ribonükleik asit
PPD	: Saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative)

RA	: Romatoid artrit
RIF	: Rifampisin
PSA	: Psöriatik Artrit
SPA	: Spondiloartropati
QTF-GT	: Quantiferon TB Gold In-Tube
TBC	: Tüberküloz
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
VZV	: Varicella Zoster Virusu



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ); 26 kDa ağırlığında homotrimerik transmembran bir proteindir ve T lenfositlerden, makrofaj yüzeyinden, natural killer (NK) hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan eksprese edilir (1). Tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller ve apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler (2). TNF- $\alpha$  inflamatuvar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir (3). TNF- $\alpha$  düzeyleri, psoriasis, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), ve crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- $\alpha$  düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir (4,5). TNF- $\alpha$ ; granülom oluşumu ile ilişkili enfeksiyonlarda kilit rol oynamaktadır, çünkü granülom yapısının oluşumunu ve devamlılığını sağlar (5).

Anti-TNF ajanlarıyla ilgili çalışmalarda, bu ajanların kullanımında immün sistemi baskılaması ile bakteriyel, fungal, viral veya paraziter enfeksiyonların prevalansında artış olduğu rapor edilmiştir.

Anti-TNF ajanları; granümatöz enfeksiyonlara yatkınlığını, TNF- $\alpha$ 'nın granülom oluşumu etkisini azaltarak sebep olmaktadır. Aynı zamanda makrofaj aktivasyonu ve fagozom oluşumu etkisini azaltarak intrasellüler patojenlerle enfeksiyona yatkınlık ve nötropeni oluşturma özelliği ile de fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Anti-TNF ilaç tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (6).

Bu çalışmamızın amacı klavuzlara rağmen anti-TNF ajanlarla tedavi öncesi Hepatit B virüsü (HBV) ve latent tüberküloz enfeksiyon (LTBE) serolojisinin hangi oranda tarandığını ve reaktivasyon oranını göstermektir. Böylece tüm klavuzlar ışığında sağlık hizmetine erişimde ve hasta takibinde engeller olduğu göz önünde bulundurulursa koruyucu hekimlik prensiplerinin optimal düzeyde uygulanması ve hekimler için farkındalık oluşturmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TNF- $\alpha$ Molekülünün Tarihçesi

Tümör nekrozis faktör alfa; 1975 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Fareler üzerinde yapılan deneylerde tümör hücrelerinde nekroz gelişimini sağlayan sitotoksik bir faktör olduğu belirlenmiş ve bu maddeye tümör nekrozis faktör (TNF) adı verilmiştir. Böylece TNF ilk kez literatürde anılmaya başlanmıştır (7).

1985 yılında TNF'nin yapısal olarak iki farklı türü olan; makrofaj kaynaklı TNF (TNF-alfa) ve lenfosit kaynaklı lenfotoksin (TNF-beta) tanımlanmıştır (8). İlerleyen yıllarda TNF-alfa ve TNF-beta ile beraber 17 farklı ligand daha belirlenmiş ve TNF süper-ailesi kavramı doğmuştur (9).

### 2.2. TNF- $\alpha$ Etkileri

İmmün sistemde; proinflamatuvar etkiler TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-18 ile antiinflamatuvar etki ise TGF- $\beta$ , IL-10 ile görülmektedir. IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'de güçlü kemokinlerdir ve sırayla nötrofilleri ve makrofajları akut inflamasyon bölgesine çekerler. Akut enflamasyonda lökosit trafiği adezyon moleküllerinin etkisi ile hızlanmakta ve sonrasında doku hasarlanması, kollajenaz gibi proteazlarda ekspresyon artışı ve serbest oksijen radikallerinin desteği ile gerçekleşmektedir (10).

TNF- $\alpha$  düşük konsantrasyonlarda bağışıklık sisteminde etkiliyken, yüksek konsantrasyonlarda inflamasyon ve dokularda nekroz yaptığı saptanmıştır. Bunlara ek olarak inflamatuvar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı farklı etkileri gün yüzüne çıkmaktadır.

TNF- $\alpha$  yüksek dozda septik şoktaki hastada lipopolisakkarit ve diğer bakteriyel toksinlere cevapta rol oynarken, düşük dozda ise özellikle kanserli hastalarda kilo kaybı, kas atrofisi ve güçsüzlük ile karakterize kaşeksiden sorumludur. Burdan yola çıkarak TNF- $\alpha$  düzeyi, stimülasyon zamanı, etkilenen hücrenin tipi ve reseptör çeşidi arasındaki etkileşim fizyolojik ya da patolojik etki oluşumunda belirleyici olmaktadır.

Uzun periyotta TNF- $\alpha$ , akut inflamasyonda endotel hücrelerini adezyon molekülleri ve göçten sorumlu küçük sitokinleri, yani kemokinleri üretmek adına uyarmaktadır. Bu şekilde enfeksiyon bölgesine nötrofil ve makrofajların yapışmasına

aracılık ettiği söylenebilmektedir. Hipotalamusa ateş oluşumu için etki etmektedir ve bunu siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin üretiminde artışla sağlamaktadır.

Akut faz yanıtını IL-1, IL-6 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (Gm-CSF) artışı ile sağlar. TNF- $\alpha$  lipoprotein lipaz inhibe ederek kaşeksiye sebep olabilir ve bunun sonucunda yalancı trigliserit yüksekliği gözlenmektedir. TNF- $\alpha$  ile protrombotik etkinin ortaya çıktığı da söylenebilmektedir.

TNF- $\alpha$  ayrıca patojenlerin makrofajlarca ortadan kaldırılmasını sağlamakta ve viral replikasyonu baskılamaktadır. TNF- $\alpha$ , T-lenfosit ve doğal öldürücü hücreleri uyarak, neoplastik hücrelere ve parazitlere karşı sitotoksik etki göstermektedir.

Şok tablosunda akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimine neden olabilmektedir ve bu etkiyi TNF uyarımı ile prostoglandin G2, lökotrien ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınımı ile yapmaktadır.

TNF- $\alpha$ , otoimmüniteyi baskılayabilmektedir. Bunu immün hücrelerde apoptozu sağlayarak, T hücre toleransı ve CD-8 T-hücre sitotoksitesisi ile sağlamaktadır.

Çalışmalar göstermiştir ki; TNF- $\alpha$  blokajının diyabet, multipl skleroz açısından insidans oranlarını ve hastalık ciddiyetini artırabilmektedir (11). Yine yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ , muhtemelen SLE gelişimini baskılamaktadır. TNF reseptörü olmayan farelerde hastalığın alevlendiği gözlenmiştir. Ayrıca egzojen TNF- $\alpha$  uygulanması ile sistemik lupus eritematozus (SLE) üzerinde olumlu etki elde edilmiştir. Klinik gözlemlerde anti-TNF hastalarda, anti-dsDNA antikoru pozitifleşip, lupus benzeri sendrom görülebildiği de raporlanmıştır (12).

### **2.3. Anti-TNF Ajanlar**

TNF-alfa blokajı; TNF-alfaya karşı monoklonal antikoru veya TNF reseptörü ve insan antikoru belirlili bölümleriyle oluşturulan rekombinant füzyon proteini aracılığıyla sağlanır (13).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından inflamatuvar hastalıklarda kullanımı için onaylanmış beş adet ajan mevcuttur;

#### **1. Etanersept**

Etanersept, 2 insan TNF reseptöründen oluşur ve rekombinant insan füzyon proteini olup IgG1'in Fc parçasına bağlanır. Haftada 1-2 kez subkütan olarak uygulanır. İnflamatuvar hücrelerde kompetitif olarak soluble Lenfotoksin- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  reseptörlerini inhibe eder. Ankilozan spondilit, psöriazis, psöriatik artrit, juvenil romatoid artrit ve

romatoid artrit tedavisinde kullanılır. Etanersept crohn veya sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkların tedavisinde etkisizdir (14).

## **2. İnfliksimab**

İnfliksimab, insan IgG Fc fragmentinden oluşan kimerik monoklonal antikordur ve murin antijen bağlanma bölgesine bağlanır. Dört ila altı hafta aralıklarla intravenöz olarak uygulanır.

Hem soluble hem de transmembran TNF- $\alpha$  reseptörlerine bağlanabilir. Romatoid artrit, psöriatik artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriazis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavilerinde kullanılabilir (14).

## **3. Adalimumab**

Adalimumab, tamamen insandan izole edilen IgG1 monoklonal antikordur ve hem soluble hem de transmembran TNF- $\alpha$  reseptörlerine bağlanır. İki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Romatoid artrit, crohn hastalığı, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılabilir (14).

## **4. Sertolizumab**

Sertolizumab, *Escherichia Coli*'den mikrobiyal fermentasyon yoluyla izole edilir. İki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. İnsan monoklonal anti-TNF antikorunun Fab fragmentidir. Crohn tedavisinde kullanılır (14).

## **5. Golimumab**

Golimumab, hem transmembran hem de soluble TNF- $\alpha$  reseptörlerine bağlanabilen insan anti-TNF monoklonal antikorudur ve ayda bir defa subkütan olarak enjekte edilir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit tedavisinde kullanılır (14).

### **2.3.1. Anti-TNF Ajanların Yan etkileri**

TNF-alfa inhibitörü ilaçların klinik uygulamalarda pek çok yan etkisi bildirilmiştir.

Bunlar şunlardır; (15)

- Enjeksiyon yeri reaksiyonları
- İnfüzyon reaksiyonları
- Enfeksiyonlar
- Sitopeni
- Demiyelinizan hastalıklar

- Kalp yetmezliği
- Maligniteler
- Otoimmün hastalıklarda artış
- Pulmoner fibrozis
- Karaciğer toksisitesi

### 2.3.2. Anti-TNF Ajanların Kontrendikasyonları

- Aktif bakteriyel enfeksiyonlar
- Aktif tüberküloz (Tbc) veya tedavi edilmemiş latent Tbc
- İyileşmemiş enfekte cilt ülser
- Aktif *herpes zoster* enfeksiyonu
- Aktif invazif mantar enfeksiyonları (örneğin, *kokidioidomikoz*, *invazif aspergilloz*)
- Child-Pugh sınıf B veya C olarak tanımlanan önemli karaciğer hasarı olan hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV). Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonu veya kronik HBV veya HCV enfeksiyonu ile akut enfeksiyon (16,17).

### 2.4. Anti-TNF ve Enfeksiyon

Anti-TNF ajanlarıyla birlikte bakteriyel, fungal, viral veya paraziter enfeksiyonların prevalansında artış olduğu rapor edilmiştir. Anti-TNF ajanlarının immün sistemi baskılamasının bu enfeksiyonların ortaya çıkış nedeni olarak suçlanmıştır.

İmmün sistem baskılanmasına dair pek çok mekanizma bilinmektedir. Bu mekanizmalardan bahsedecek olursak; TNF- $\alpha$  granülom oluşumunda esastır. TNF- $\alpha$  ajanları; TNF- $\alpha$ 'nın granülom oluşumu etkisini azaltarak *Mycobacterium tuberculosis* ve *Histoplasma capsulatum* gibi granülatöz enfeksiyonların riskini artırır (18).

TNF- $\alpha$  molekülünün makrofaj aktivasyonu ve fagozom oluşumu üzerine de etkisi vardır ve inhibisyonu hücre içi patojenlerin (*Listeria*, *Legionella*, *Salmonella* vb.) görülme sıklığını artırır (19).

TNF- $\alpha$  viral cevapta da önemli olduğu için Hepatit C Virusu (HCV), Hepatit B Virusu (HBV) ve Varicella Zoster Virusu (VZV) gibi viral patojenler de anti-TNF tedavisi alan hastalarda sık görülen etkenlerdir (20, 21).

## 2.4.1. Tüberküloz Enfeksiyonu

### 2.4.1.1. Tarihçe

Tüberküloz (Tbc) ilk kez 1882 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmıştır ve sıklıkla solunum semptomlarıyla bulgu veren aynı zamanda çok çeşitli kliniklerle de ortaya çıkabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (22,23). Calmette ve Guerin 1907-1921 yılları arasında, günümüzde de profilakside en önemli silah olan BCG aşısını bulmuşlardır (24, 25).

### 2.4.1.2. Epidemiyoloji

Tbc enfeksiyon hastalıkları içinde dünya genelinde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HİV)' den sonra ikinci sıklıkta mortalite nedenidir (26). Türkiye'de 2013 yılında tüberküloz insidansı 20-49/100000, mortalitesi ise 0-0.9/100000 olarak bildirilmiştir (26). Sağlık Bakanlığı 2013 verem savaş raporunda 2011 yılında Türkiye'de kaydedilen yeni vakalarının %58.6' sı erkek, %41.4'ü kadın olarak raporlamıştır (27).

### 2.4.1.3. Mikrobiyoloji

İnsanda Tbc etkeni olan 7 tür bakteri *M. tuberculosis* kompleksi adı altında toplanmıştır. *Actinomycetales* takımı, *Mycobacteriaceae* familyası, *Mycobacterium* cinsine ait olan *M. tuberculosis* kompleksi genetik sekans ve rRNA bazında %99.9 benzerlik gösteren basillerden oluşur (28). *M. tuberculosis* bu 7 tür basil içinde insanda en sık Tbc etkeni olan suş olarak saptanmıştır ve bu Tbc türünün tek rezervuarı insandır ancak pek çok hayvan da bu enfeksiyona duyarlıdır (29). Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM), *M. tuberculosis* kompleksi dışında kalan diğer mikobakterilerdir. NTM doğada yaygın olarak bulunurlar, çoğu patojen olmamakla beraber bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler.

*M. tuberculosis* 2–4 mikron uzunluğunda 0.2–5 mikron genişliğinde ve aerobik, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz bir bakteridir (29). Hücre duvarının yaklaşık %40'ı lipidlerden oluşmuştur ve yağ asidi asit-dirençli özellikten sorumlu olarak bu lipidlerin en önemlisini mikolik asit oluşturmaktadır (30). *M. tuberculosisin* bölünmesi 15–20 saat arası sürer ve diğer pek çok bakterinin aksine yavaştır; bu nedenle solid kültürlerde gözle görülebilir çoğalmanın saptanması 3–8 hafta arasındadır (29).



#### 2.4.1.4. Patogenez

*M. tuberculosis* basilleri damlacıklarla inhalasyon yoluyla alınır ve alveoler boşluklara kadar ulaşabilirler çünkü bu basiller 5-10 mikrondur.

Subplevral ve orta akciğer alanlarında terminal hava yollarında çoğalır ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bulaş sonrası enfeksiyon oluşup oluşmaması veya hastalık meydana gelip gelmemesi konağın direnci ile bakteriyel virulans arasındaki dengeye bağlıdır. Çoğu olguda enfeksiyon kontrol altına alınır ve tek bulgu olarak tüberkülin pozitifliği kalır. Enfeksiyonun kontrol edilemediği durumlarda ise enfekte makrofajlar metastatik odaklar halinde taşınırlar ve bu taşınma hematojen (sıklıkla akciğerlerin apikoposterior bölgesi başta olmak üzere, lenf nodları, böbrekler, uzun kemiklerin epifiz kısımları, vertebraların korpus kısımları, jukstaependimal meningeal ) ya da bölgesel lenf nodlarına olur (29,30).

Hücrel bağışıklık enfeksiyonun alınmasından 3 ile 9 hafta sonra gelişir ve basilin çoğalması, hücrel bağışık yanıt gelişene kadar devam eder. Çoğalmanın kontrol altına alındığı kişilerde basiller çoğalamayan (dormant) halde yıllar boyu latent kalır ve bu basiller primer kompleks ve metastatik odaklardaki granülomların merkezinde bulunan kazeöz nekroz alanlarında saptanır. İmmün sistemin baskılandığı durumlarda latent tüberkülozun reaktivasyonu (sekonder tüberküloz) için odak oluşturur.

Basiler çoğalmanın kontrol altına alınmadığı durumlarda (çocuk, ileri yaş ve HIV pozitif hastalar) primer progresif hastalık görülür ve genellikle asemptomatiktir. Bölgesel lenf bezlerindeki basiller kan yoluyla vücuda yayılabilir ve menenjit, miliyer tüberküloz gibi hastalığın ağır şekilleri ortaya çıkabilir (31).Bulaşın fazla olduğu ülkelerde eksojen reenfeksiyon ile olur ancak bulaşmanın az olduğu ülkelerde aktif tüberküloz vakalarının çoğu latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile oluşur (29).

Latent tüberkülozun reaktivasyonu HIV enfeksiyonu, son dönem böbrek yetersizliği, diyabet, sigara kullanımı, steroid kullanımı, anti-TNF ajanlarla tedavi görmek ile ilişkilendirilmiştir. Reaktivasyon tüberkülozunda genel olarak bölgesel lenf nodları seyrek olarak etkilenmiştir, kazeifikasyon daha azdır ve primer aktif hastalığın aksine lokalize olma eğilimindedir. Konağın bağışıklık sistemi ciddi olarak baskılanmış değilse yaygın enfeksiyon tablosu nadirdir ve lezyonlar genelde akciğer apeksindedir.

#### **2.4.1.5. Tbc Patogenezinde TNF- $\alpha$ ve Diğer Sitokinlerin Rolü**

TNF- $\alpha$  makrofajlar üzerinden çeşitli sitokin ve kemokin salınımını artırarak immün yanıtta önemli rol oynar. Ayrıca hücre içinde mikobakterilerin öldürülmesinde de rolü vardır. TNF- $\alpha$  sitokinin mikobakterilerin yayılmasını sınırlayan granülomların oluşumundaki katkısı tartışmalı ise de, granülomların devamlılığını sağlamadaki yeri çok önemlidir.

Granülom hücre göçünü ve basilin çoğalmasını sınırlamada önemli bir mekanizmadır. TNF- $\alpha$  yanıtının inhibe edilmesi ile granülom oluşumunu ve devamlılığı engellenerek *Mycobacterium tuberculosis* 'a karşı immün yanıt baskılanmaktadır.

Anti-TNF ajanlarının klinikte giderek artan oranda kullanımı ile Tbc enfeksiyon riskini artmaktadır. Yaygın olarak Tbc kliniği latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu gelişir. Daha nadir olarak reenfeksiyon ile primer hastalık da gelişebilir.

#### **2.4.1.6. Farklı Anti-TNF Kullanımı ve Tbc Riski**

TNF-alfa'nın granülom formasyonunda rol oynayarak, tüberküloza karşı konağın immunolojik yanıtında önemli bir göreve sahip olduğu bilinmektedir (32).

TNF-alfa antagonistleri çeşitli mekanizmalarla TNF-alfa'nın inhibisyonunu sağlar ve bu ilaçların Tbc gelişimini kolaylaştırdığı genel olarak kabul edilmektedir. Fakat çalışmalar göstermiştir ki anti-TNF ajanlar için belirtilen risk ve Tbc gelişimi için gereken ortalama süre aynı oranda değildir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada Anti-TNF tedavi sonrası Tbc insidansı değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda Tbc gelişme riskinin adalimumab ve infliksimab alanlarda, etanercept'e göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (33). Yine yapılan çalışmalarda infliksimab tedavisi ile etanersept'e göre Tbc gelişiminin daha erken olduğunu göstermiştir. İnfliksimab tedavisi sonrası Tbc gelişmesi (ortalama 5.5 ay) ile etanersept (ortalama 13.4 ay) ve adalimumabdan (18.5 ay) daha kısa bulunmuştur (34).

#### **2.4.1.7. Anti-TNF Tedavi Öncesi Tbc Taraması**

Aktif Tbc varlığı anti-TNF tedavi öncesinde saptanmalıdır şöyle ki aktif Tbc hastalığında anti-TNF tedavisi kontrendikedir. Ancak hastanın beklenen yarar ve olası riskler göz önünde bulundurularak istisnai durumlarda anti-TNF tedavisi verilebilir.

Anti-TNF tedavi ile birlikte tüm hastalar 6 ayda bir Tbc açısından kontrol edilmelidir.

#### **2.4.1.8. Anti-TNF Kullananlarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı ve Tedavisi**

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE); *M. tuberculosis* basilinin çoğalmadığı ve hastalık oluşturmadığı, ancak dokularda canlı olarak varlığını sürdürmeye devam ettiği durumdur. Ülkemizde BCG aşısı rutin olarak yapıldığından, LTBE tanısı için PPD (safılaştırılmış protein türevi ) ve IGST (IFN- $\gamma$  salınım testleri) parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. BCG aşısından sonra PPD pozitif bulunabilir, IGST belirsiz sonuç verebilir. LTBE olan immünolojik hafıza PPD ve IGST sonucunu yalancı pozitif olarak gösterebilir ya da immünsüpresyon altındaki bireylerde IGST/PPD yalancı negatif olabilir (35,36).

Taramada ilk PPD bakılıp, endurasyonda 5 mm ve üzeri ise profilaktik tedavi verilmesi gerekir. Endurasyon 5 mm'nin altında ise IGST veya 1-3 hafta sonra PPD tekrarı gerekir. Taramada ilk IGST bakılıp ve sonuç pozitif ise profilaktik tedavi vermek gerekir (37).

PPD ve IGST sonucuna göre profilaktik tedavi alacak hastalara Anti-TNF tedavisinden en az 1 ay önce başlamak üzere izoniyazid (INH) başlanır (37). Profilaktik tedavi ise 9 ay boyunca INH tedavisi şeklindedir. Herhangi bir sebeple INH verilemeyecekse 4 ay boyunca rifampisin (RIF) verilir (37).

#### **2.4.1.9. Anti-TNF Kullanımı İle Ortaya Çıkan Tbc Hastalığına Yaklaşım**

Anti-TNF tedavisi altında aktif Tbc geçiren hastanın anti-TNF tedavisi derhal kesilmeli ve aktif Tbc tedavisi başlanmalıdır. Aktif Tbc nedeniyle anti-TNF kesilen kişilerde inflamatuvar cevap sendromunun sonucu olarak klinik kötüleşme olabilir (38, 39). Bu gibi durumlarda steroidlerin olumlu sonuçları gösterilmiştir (40).

#### **2.4.2. Hepatit B Virüsü**

##### **2.4.2.1. Tarihçe**

Viral hepatitler ilk defa M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır ve hepatit kelimesi Yunancada karaciğer iltihabı demektir.

Hepatit A ve Hepatit B virüsleri MacCallum ve Bauer tarafından 1947'de bildirilmiştir (41). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tarafından 1973 yılında Hepatit A ve Hepatit B kabul edilmiştir (42). Hepatit virüsü tanımlandıktan sonra bilimsel çalışmalar

hızla artmış; 1981'de plazma kökenli aşı bulunmuş, daha sonra rekombinant aşular 1986'da üretilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (43).

#### **2.4.2.2. Epidemiyoloji**

Tüm toplumlarda bir halk sağlığı problemi olan HBV enfeksiyonu ile, ortalama 2 milyar kişinin virüs ile bir şekilde karşılaşmış olduğu ve bunların da yaklaşık 400 milyonunun kronik hepatit B (KHB) olduğu saptanmıştır. Yine her yıl 500.000-700.000 (tahminen bir milyon) kişinin HBV enfeksiyonu nedeniyle yaşamını yitirdiği düşünülmektedir (44,47).

Türkiyede yapılan bir meta analiz sonucunda HBsAg prevalansı %4.5 olarak saptanmış ve tahmini 3.3 milyon insanın KHB'li olduğu saptanmıştır. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek oranda HBsAg pozitif hasta bulunmaktadır (48,49). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre ülkeler yüksek, orta ve düşük endemisite bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. HBsAg pozitif prevalansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2-8 arası olan ülkeler orta ve %2'den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleridir (50). Ülkemiz orta (HBsAg pozitif prevalansı %2-8 ) endemisite bölgesinde yer almaktadır (48, 49).

#### **2.4.2.3. Hepatit B Virüsünün Mikrobiyolojik Özellikleri ve Virüsün Yapısı**

HBV Hepadnaviridae ailesinden olup, karaciğer doku tropizmine sahip bir DNA virüsüdür. HBV genomu; sirküler, küçük, zarflı, kısmen çift sarmallıdır (51). Karaciğer doku tropizmine sahip olduğundan sadece şempanzeler ve insanlarda hastalık oluşturur. Lipid formdaki zarf üzerinde viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur ve bu antijen, büyük (L), orta (M), küçük (S) yüzey antijenleri şeklinde üç formdadır.

Virüsün kapsid ise polimeraz enzimi, çekirdek antijeni (HBcAg) ve viral genomu içermektedir. Dane partikülü, filamentöz yapılar ve küçük yuvarlak partiküller; üç formda olan viral partiküllerdir ve elektron mikroskobu ile enfekte serumda gösterilmiştir (52).

#### **Viral genomun yapısı**

Kısmen çift sarmallı olan HBV genomu uzun (L veya negatif) ve kısa (S veya pozitif) iki sarmaldan oluşmuştur. İki sarmal birbirine 5' ucundaki hidrojen bağları ile

bağlanır. DNA sarmalı dört tane protein kodlayan nükleik asit dizisi içerir (53). Bunlardan;

**C (core veya nükleokapsid) geni:** Çekirdek proteini olan “c” antijeni (HBcAg) ve virüsün enfektivite proteinini yani “e” antijenini (HBeAg) sentezletir.

**S (surface=yüzey, zarf) geni:** HBV’nin yüzey antijenini (HBsAg)’ı içerdiği pre-S1, pre-S2 ve S gen bölgeleri aracılığı ile kodlar.

**P (polimeraz) geni:** Revers transkriptaz, DNA polimeraz ve RNaz H aktivitesine sahip bir enzim olan viral polimeraz enzimini kodlar ve viral genomun  $\frac{3}{4}$ ’ünü oluşturur.

**X geni:** X proteinini kodlar ve bu da HBV tarafından düzenlenen transkripsiyonu aktive eder (53).

#### 2.4.2.4. Hepatit B Virüs Replikasyonu

Replikasyon hepatosite tutunma ile başlar ve replikasyonu çok hızlıdır (52).

**a-Virüsün hücre içine girmesi ve çekirdekte çift ipçikli DNA’nın tamamlanması:**

Hedef hücreye tutunma L-HBsAg (büyük yüzey antijeni) ile olur ve hemen sonra nükleokapsid hücreye girer. Enzimlerle kapsid parçalandıktan sonra polimeraz enzimi ve viral DNA çekirdeğe ulaşır. Bir dizi olaydan sonra negatif ve pozitif ipçikler birbirine bağlanır, böylece halkasal DNA (cccDNA) oluşur ki bu da enfeksiyonun başladığını gösterir. Hepatositte cccDNA mini kromozom halinde kalır ve HBV’nin persistan seyretmesinde ve reaktivasyonunda rol oynar (52).

**b-Pregenomik ve subgenomik RNA’ların sentezi:** Çekirdekte, hücresel RNA polimeraz II enzimi ile cccDNA’dan mRNA sentezi yöneten PreC/C, PreS1, S ve X olmak üzere dört promoter bölge vardır. “Core promoter” bölgesi pregenomik RNA (pgRNA) olarak adlandırılan en büyük RNA’yı sentezletir ve viral replikasyonun merkezidir. Bu pgRNA ise hem translasyona uğrayarak HBcAg, HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezler hem de revers transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır (52).

**c-Viral kapsidin sentezi ve genomun replikasyonu:** Revers transkriptaz ,pgRNA’yı kalıp olarak kullanır ve viral DNA’yı sentezler (52).

**d-Diğer proteinlerin sentezi:** HBsAg, subgenomik mRNA’lardan sentezlenir. Yüzey proteinleri: L-HBsAg, M-HBsAg, S-HBsAg olmak üzere üç farklı formdadır. Virüsün zarf kazanmasında rol alıp, ayrı görevlerde yer alır (52). HBeAg; viral

replikasyonda görevli olup kronikleşmeyi destekler. X proteini virüs replikasyonu için gereklidir, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesinden hepatokarsinogenezi destekleyerek sorumlu tutulmaktadır (52).

**e-Zarfin kazanılması, salınması:** Kapsid endoplazmik retikulumda L-HBsAg tarafından yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Golgi cisimciğine her üç yüzey proteinini içeren zarflı virüsler taşınır böylece zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion oluşur (52).

#### **2.4.2.5. Subtip ve Genotipler**

Yapılan son çalışmalar HBV genotipinin tedaviye özellikle de interferonlara terapötik yanıtı etkilediğini düşündürmektedir. Moleküler düzeyde A'dan J'ye 10 genotip olduğu tespit edilmiştir. Genotip D ülkemizde en fazla bulunan genotiptir(54). Genotipler B ve C ise tüm dünyada en sık görülen genotiptir (55).

İnterferon tedavisine Genotip A, genotip D'ye nispeten daha iyi cevap verirken, Genotip C'de karaciğer hasarı, antiHBe serokonversiyonunun gecikmesi ve HCC sıklığı da genotip B'den daha fazla görülür (56).

HBV genotiplerinin yaygın görüldüğü coğrafi dağılım: (57).

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

Genotip B: Güneydoğu Asya, Çin, Japonya,

Genotip C:Güneydoğu Asya, Çin, Japonya,

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

Genotip E:Batı ve Güney Afrika,

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

Genotip G: Kuzey Amerika, Avrupa, Fransa,

Genotip H:Orta Amerika, Kaliforniya,

HBV'de 34 subgenotip vardır. Subgenotipler de prognoz, klinik tablo ve interferon yanıtında farklılık oluşturabilirler (58).

#### **2.4.2.6. Mutant virüsler**

HBV enfeksiyonunda kronik safhada viral replikasyon hızının ve revers transkriptaz hata oranının yüksek olması, mutant kökenlerin zamanla birikmesine neden olur. Enfeksiyon yaşı büyüdükçe mutant virüsler artar (52).

**Precore/core geni mutasyonları:** HBeAg ekspresyonu ortadan kalkar. HBeAg negatif olarak adlandırılan bu varyant virüsler ağır kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır (52).

**S geni mutasyonları:** PreS bölgesi HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenlik izlenen bölgesidir. Lamivudin ile azalmış replikasyon hızı bu mutasyonla artmaktadır (52).

**P geni mutasyonları:** Lamivudin, adefovir gibi antiviral ilaçlara direnç gelişmesine neden olur. Entekavir direnci lamivudin direnci ile birlikte (52).

**X geni mutasyonları:** p53 geninin HBV üzerindeki baskılayıcı etkisini kaldırır ve HCC oluşumuna katkı sağlar (52).

#### **2.5.2.7. Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Doğal Seyri**

HBV infeksiyonunun doğal seyri kişinin bağışıklık sisteminin gelişimi, bağışıklık yanıtın şiddeti ve virusa ait özellikler nedeniyle oldukça değişkendir. Şöyle ki akut Hepatit B (AHB) geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir kısım hastada ise hastalık kronikleşmektedir (59, 60).

#### **2.5.2.8. Akut Hepatit B**

AHB, HBV ile olan karşılaştıktan sonraki altı haftayla altı ay arasında değişen inkübasyon periyodundan sonra gelişir ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkar (60).

AHB’de immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık tam iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür. Sağlıklı kişilerde AHB’de ilk immün yanıt “doğal immün yanıt” olup karaciğer hasarı oluşturmaz (61). Daha sonra gelişen immün yanıt “kazanılmış immün yanıt” olup karaciğer hasarından sorumludur. Sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı HBV infeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisidir (62,63). CTL’lerin aktivite göstergesi serum ALT düzeyidir ve yükselmiş ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir (64).

#### **2.4.2.9. Kronik Hepatit B**

KHB birbirini izleyen beş fazdan oluşur (51);

#### **Faz 1: HBeAg pozitif kronik Hepatit B enfeksiyonu**

Serum HBeAg pozitif, ALT normal sınırlar içinde ve çok yüksek düzeyde HBV DNA seviyesi ile karakterizedir. Bu dönem, sıklıkla infeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alan olgularda gibi nadirde olsa adolesan ve erişkin çağında da

görülebilmektedir (51). Bu dönemde yüksek HBV DNA nedeniyle bulaştıcılık çok yüksektir (51).

### **Faz 2: HBeAg pozitif kronik Hepatit B**

Serum HBeAg pozitif, HBV DNA seviyeleri ve ALT seviyesi yüksektir. Karaciğerde orta veya ciddi seviyede fibrozis mevcuttur. Bu faz Faz 1'den yıllar sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha hızlı bir şekilde görülebilir. Bu fazda çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu görülebilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Az bir hasta grubunda ise HBV DNA'yı kontrol edemeyip HBeAg negatif KHB fazına ilerleyebilir.

### **Faz 3: HBeAg negatif kronik Hepatit B enfeksiyonu**

HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif ve düşük HBV DNA ve normal ALT varlığı ile karakterize olan fazdır. Bu fazdaki bazı hastaların, ALT seviyesi normal olmakla birlikte HBVDNA seviyesi 2.000 IU/ml (genellikle <20.000 IU/ml) düzeyinde olabilir. Siroz veya HCC'ye ilerleme riski bu fazda düşük olmakla birlikte, genellikle HBeAg negatif hastalar KHB'ye ilerleyebilir. HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu her yıl yaklaşık vakalarının %1-3'ünde kendiliğinden ortaya çıkabilir.

### **Faz 4: HBeAg negatif kronik Hepatit B**

HBeAg negatif ve tespit edilebilir anti-HBe ile karakterize olan fazdır. Bu fazda orta veya yüksek seviyelerde serum HBV DNA'sının (genellikle HBeAg-pozitif hastalardan daha düşük) ve ALT değerlerinin dalgalanması ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis gözükür. Bu faz, düşük hastalık remisyon oranları ile ilişkilidir.

### **Faz 5: HBsAg negatif faz**

Okült HBV enfeksiyonu olarak da bilinen bu fazda HBsAg negatif ve HBcAg'ye (anti-HBc) karşı antikorlar pozitif, HBsAg'ye (anti-HBs) karşı antikorla pozitif veya negatiftir. Bu aşamadaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve genellikle, ancak her zaman saptanamayan serum HBV DNA'sı vardır. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. İmmünsüpresyon bu hastalarda yeniden aktivasyona neden olabilir (51).

#### **2.4.2.10. Serolojik Testler**

Serolojik testler HBV enfeksiyonunun değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, akut ve kronik dönemlerinin ayırımında, aşılama ve bağışıklık durumunun belirlenmesinde, kan ve organ nakli taranmasında da sık olarak kullanılmaktadır (65).



### **HBsAg (Hepatit B Surface Antijen) ve Anti-HBs Antikoru**

HBV enfeksiyonun tanısı genelde serumda HBsAg saptanması ile konmaktadır. HBsAg titresi ile klinik hastalık şiddeti arasındaki ilişki net değildir. HBV teması ile 1-10 haftada serumda ölçülebilir. Eğer hasta iyileşmişse genellikle 4-6 ayda kaybolur ve bunu anti-HBs antikolarının saptanması izler. Serumda HBsAg pozitifliğinin altı aydan daha uzun sürmesi kronik HBV olarak tanımlanır. Anti-HBs antikoları ise koruyucu olup bağışıklık geliştiğini gösterir. Akut enfeksiyonun seyrinde HBsAg'nin kaybolmasını takiben anti-HBs antikoları birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir. Her iki belirtecin de serumda saptanamadığı bu döneme “pencere dönemi” denir (66).

### **HBcAg (Hepatit B Core Antijen) ve Anti-HBc Antikoru**

Günlük pratikte HBcAg serolojik test olarak kullanılamaz çünkü enfekte hepatositlerin içindedir. Anti-HBc antikoru ise, akut enfeksiyonda esnasında immünglobulin M (Ig M) türünde iken, iyileşen hastalarda immunoglobulin G (Ig G) pozitifliği serumda saptanabilir (67).

### **HBeAg ve Anti-HBe**

HBV enfeksiyonu tanısında değerli olabilen diğer test HBeAg'dir. Başlıca klinik yararlığı, göreceli replikasyonun ve infektivitesinin göstergesidir. HBeAg-anti-HBe serokonversiyonu HbsAg-anti-HBs'den önce gelişir (68).

#### **2.4.2.11. Moleküler testler**

Serum HBV DNA, HBeAg gibi HBV replikasyonun göstergesi olmakla birlikte HBV DNA daha sensitif ve kantitatifdir. HBV DNA düzeyi antiviral tedavi kararında ve karaciğer hasarının düzeyi saptanmasında kullanılır.

#### **2.4.2.12. İmmünosupresif Tedaviye Bağlı Hepatit B Virüs Reaktivasyonu**

İmmünosupresif tedavi alan ve HBV öyküsü olan tüm bireylerde, HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme gelişebilmektedir. Serolojik olarak HBV tam iyileşmiş olsa bile virüs hepatosit nükleosunda kalmaya devam etmektedir. Bu durum bozulmuş karaciğer fonksiyon testlerine, fulminant hepatit ve/veya ölüme yol açabilmektedir (69).

İmmünosupresif tedavi başlamadan önce hastalara HBV taraması amaçlı anti-HBc ve HBsAg bakılmalıdır. Proflaktik tedavinin kararında ya da reaktivasyondaki rolü açık olmadığından, rutin olarak anti-HBs bakılmasına gerek yoktur (70).

Başlangıç HBV DNA seviyesine, HBsAg pozitif veya anti-HBc pozitif olan tüm hastalarda bakılmalıdır. Hasta HBsAg pozitif ise; HBV DNA'ya ek olarak HBeAg ve anti-HBe ayrıca hepatit C virüsü (HCV), hepatit Delta virüsü (HDV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) gibi eş zamanlı enfeksiyonlar da test edilmelidir. İmmünespresif alanlarda, immünespresif tedavi başlamadan önce HBV enfeksiyonuna ait kanıtı olmayan tüm hastalar aşılanmalıdır.

### **HBV Reaktivasyonu Risk Faktörleri**

İmmünespresif tedavi alacaklar, malignite veya bir otoimmün hastalığın tedavisi yanında solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda HBsAg pozitif veya antiHBc IgG pozitif ise reaktivasyon açısından risk altındadır. Erkek cinsiyet ve ileri yaş da artmış risk faktörüdür (71). HBsAg pozitif hastalarda HIV ve HCV virüsünün olması da ek risk faktörüdür (71).

### **HBV Reaktivasyonu Risk Düzeyi Sınıflandırması.**

İmmünespresif tedavi süresince tahmini risk düzeyini 5 gruba ayırmaktadır (72):

- **Çok yüksek risk:** Tahmini reaktivasyon riski  $>20\%$  olup; HBsAg pozitif hasta ya anti-CD20 tedavi alacaksa ya da kemik iliği transplantasyonu yapılacaksa bu gruba dahil olur.
- **Yüksek risk:** Tahmini reaktivasyon riski  $11-20\%$  olup; HBsAg pozitif hasta yüksek doz glukokortikoid (ör;  $\geq 20$  mg/gün, en az 4 hafta) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) alacaksa bu gruba dahil olur.
- **Orta risk:** Tahmini reaktivasyon riski  $1-10\%$  olup; HBsAg pozitif hasta glukokortikoidsiz sitotoksik kemoterapi, anti-TNF tedavi, solid organ transplantasyonları için anti-rejeksiyon tedavilerden birini alacaksa ya da HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hasta anti-CD20 tedavi veya kemik iliği transplantasyonu yapılacaksa yine bu gruba dahil olur.
- **Düşük risk:** Tahmini reaktivasyon riski  $<1\%$  olup; HBsAg pozitif hasta metotreksat veya azathioprine verilecekse ya da HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hasta eğer yüksek doz steroid (ör;  $\geq 20$  mg/gün ) veya anti-CD52 ile tedavi edilecekse bu gruba dahil olur.
- **Çok düşük risk:** HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalara anti-TNF tedavi, steroidsiz sitotoksik kemoterapi, solid organ transplantasyonları için anti-rejeksiyon tedavi, metotreksat veya azathioprin verilecekse, bu hastalar çok düşük risk grubunda

bulunmaktadır.

### **HBV Reaktivasyonun Tanısı**

Serolojik olarak HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV reaktivasyonu tanısı şöyle konulmaktadır;

- 1- HBV DNA negatif olan hastanın HBV DNA'sının pozitifleşmesi,
- 2- HBV DNA pozitif olan bir hastada ya HBV DNA'nın 2 log<sub>10</sub> IU/mL artması ya da HBV DNA düzeyinin  $\geq 10$  kat artması,
- 3- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastada serokoversiyon ile HBsAg pozitif olması ya da HBsAg negatif iken serumda HBV DNA seviyesinin ölçülebilmesi.

### **HBV Reaktivasyonunun Profilaktik Tedavisi**

HBV reaktivasyonu riski, immünsupresif tedavi ile antiviral tedavinin eş zamanlı başlanması ile önlenmektedir. Profilaktik antiviral verilmesine ise reaktivasyon risk düzeyine göre karar verilmektedir.

Orta veya çok yüksek risk grubundaki hastalara profilaktik antiviral tedavi ile immünsupresif tedavi aynı zamanda veya bazı özel durumlarda öncesinde başlanması önerilmektedir.

Düşük risk veya çok düşük risk grubundaki hastalarla ilgili olarak da profilaktik tedavi başlanmasına dair çalışma yapılmamıştır.

### **HBV Reaktivasyonda Kullanılan Antiviraller**

Reaktivasyonunun profilaksisi için tenofovir ve entecavir daha çok kullanılmaktadır. Profilaktik tedavi ile ilgili çalışmalar genelde lamivudin ile yapılmıştır (73). Tenofovir ve entecavire direnç azdır ve etkinlikleri lamivudinden daha fazla olduğu gösterilmiştir Her ikisinin de bağışıklık sistemi baskılanmış hastarda HBV reaktivasyon insidansını azalttığı görülmektedir (73). Lamivudin sadece bu 1.basamak ajanlar bulunmadığında kullanabilmekle beraber İnterferon asla kullanılmamalıdır.

Düşük risk, çok düşük risk grubundaki hastalarda profilaktik antiviral tedavisinden çok takip önerilmektedir. HBV DNA düzeyi ve transaminaz seviyelerine immünsupresif tedavi altındayken ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar düzenli bakılmalıdır.

## **Tedavi Süresi**

HBV reaktivasyonu geliştiğinde verilecek antiviral tedavinin süresi; verilen immunsupresif tedavi türü, HBV DNA seviyesi ve mevcut karaciğer hastalığının şiddetine bağlıdır. Bununla birlikte profilaktik tedavi süresi ile de aynıdır.

İmmunsupresif tedavi kesilse bile, en az 6 ay daha antiviral tedavi devam edilir. Anti-CD20 ajan alanlarda B hücre fonksiyonlarının geç iyileştiğinden antiviral tedavi, en az 12 ay daha devam ettirilir.



### **3. MATERYAL ve METOT**

#### **3.1. Hastalar ve Metod**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Romatoloji ve Gastroenteroloji bölümlerinde 01.01.2012-30.12.2018 tarihleri arasında anti-TNF ajan tedavisi alan 291 hastanın dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak retrospektif incelendi. (Onay numarası: 2019/99).

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde takipli  $\geq 18$  yaş üstü 81 (%27.8) RA, 152 (%52.2) AS, 21 (%7.2) İBH ve 37 (%12.8) PSA hastası olmak üzere toplamda 291 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, hastalık süresi, HBV serolojisi (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG), PPD, IGST, PA AC ile tarama ve takip süreleri değerlendirildi. HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitif olan hastaların PCR HBV DNA'nın bakılma oranı, antiviral profilaksi alıp almaması, reaktivasyon oranları incelendi. Ayrıca LTBE tarama sıklığı, PPD ve IGST sonucuna göre profilaktik INH tedavisi ve reaktivasyon açısından kayıtları incelendi.

Çalışmanın tamamı retrospektif olarak dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi, kırtasiye malzemeleri dışında gider olmaması nedeniyle maddi kaynak gerektirmedi.

#### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile verildi.

#### **3.3. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriteri**

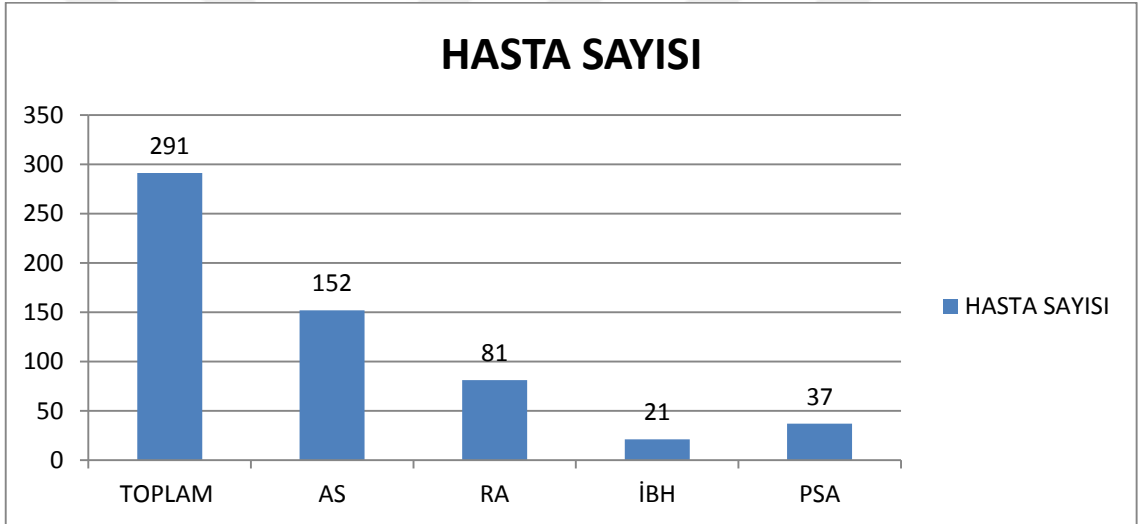
18 yaş üstü erişkin romatoloji ve gastroenteroloji polikliniğinde anti-TNF ajan tedavisi başlanan 81 (%27.8) RA, 152 (%52.2) AS, 21 (%7.2) İBH ve 37(%12.7) PSA olmak üzere 291 hasta dahil edilmiş olup; PPD veya İGST sonucuna ulaşamayan veya dosyasında eksik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Romatoloji ve Gastroenteroloji bölümlerinde takipli  $\geq 18$  yaş üstü 81 (%27.8) RA, 152 (%52.2) AS, 21 (% 7.2) İBH ve 37 (%12.8) PSA hastası olmak üzere toplamda 291 hasta dahil edildi. (Şekil 4.1.)

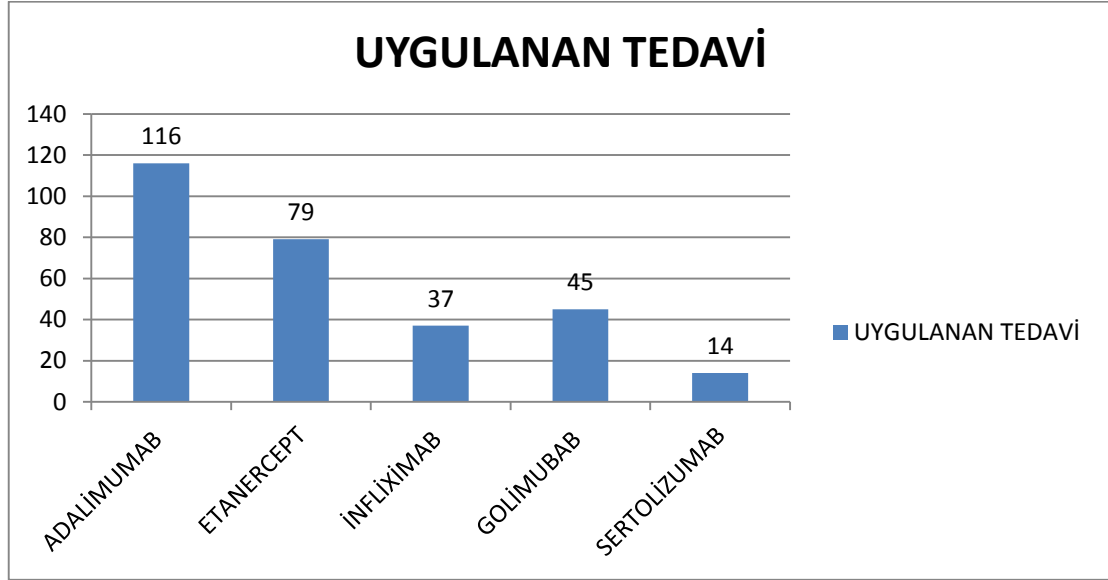
Çalışmanın tamamı retrospektif olarak dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi. Bu hastaların 177'si (%60.8) kadın, 114'ü (%39.2) erkek hastaydı. Hastaların ortalama yaşı 45 ve hastaların ortalama hastalık süresi 7.2 yıldır. (Şekil 4.1.)



Şekil 4.1. Hasta Sayısı

## 4.2. Uygulanan Tedavi

291 hastanın 37'si infliximab (%12.7), 79'u etanercept (%27.1) , 116'sı adalimumab (%39.9) , 45'i golimumab (%15.5) ve 14'ü sertolizumab (%4.8) almaktaydı. (Şekil 4.2.)



(RA: Romatoid artrit, PSA: Psöriatik Artrit, AS: Ankilozan spondilit, İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı)

Şekil 4.2.Uygulanan Tedavi

Hastaların tanılarına göre tedavi alma oranları ise şu şekildeydi; 37 PSA hastasının 4'ü (%10.9) infliksimab, 17'si (%45.9) adalimumab, 8'i (%21.6) etanercept, 8'i (%21.6) golimumab; 81 RA hastasının 14'ü (%17.3) infliksimab, 32'si (%39.5) adalimumab, 20'si (%24.6) etanercept, 10'u (%12.4) golimumab ve 5'i (%6.2) sertolizumab; 152 AS hastasının 14'ü (%9.2) infliksimab, 53'ü (%34.8) adalimumab, 51'i (%33.5) etanercept, 27'si (%17.8) golimumab ve 7'si (%4.7) sertolizumab; 21 İBH hastasının 5'i (%23.8) infliksimab, 14'ü (%66.6) adalimumab ve 2'si (%9.6) sertolizumab almaktaydı. (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1. Hastaların Tanılarına Göre Tedavi Alma Oranları**

	Aldığı Tedavi					Total
	İnflksimab	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Sertolizumab	
PSA	4	17	8	8	0	37
RA	14	32	20	10	5	81
AS	14	53	51	27	7	152
İBH	5	14	0	0	2	21
Total	37	116	79	45	14	291

(RA: Romatoid artrit, PSA: Psöriatik Artrit, AS:Ankilozan spondilit, İBH:İnflamatuvar Barsak Hastalığı)

#### **4.3. Tedavi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları**

Anti-TNF tedavi öncesinde 291 hastanın 217'si (%74.6) HBV açısından taranmıştı. Bu hastalardan 65'inde (%22) anti-TNF tedavi öncesi sadece HBsAg çalışılmışken, 152 (%52) hastada HBsAg ve anti-HBc birlikte taranmıştı. Hastaların 74'ünün (%26) ise HBV açısından serolojik durumu bilinmiyordu.

HBsAg ve anti-HBc birlikte taranan hastaların; 3'ü HBsAg pozitif, 32'si HBsAg negatif, anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif, 9'u izole anti-HBc IgG pozitif, 108'i HBsAg negatif, anti-HBc IgG negatif olarak saptanmıştır. Sadece HBsAg bakılan hastanın 64'ü HBsAg negatif 1'i pozitif. (Tablo 4.2.)



**Tablo 4.2. Tedavi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları**

Özellik	Bulgu n (%)
<b>Tedavi Öncesi HBV Serolojisi Tarama Oranları</b>	
• HBV taraması yapılan hasta sayısı	217 (%74,6)
• Sadece HBsAg Bakılan Hasta Sayısı	65 (% 22)
• HBsAg ve Anti-Hbc Birlikte Taranan Hasta Sayısı	152 (% 52)
<b>HBsAg ve Anti-Hbc Birlikte Taranan Hastaların Serolojik Göstergelerine Göre Grupların Dağılımı</b>	
• HBsAg (+)	3 (%1.03)
• HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBcIgG (+)	32 (%10.9)
• HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBcIgG (+)	9 (%3.09)
• HBsAg (-),anti-HBcIgG (-)	108 (%37.1)
<b>HBV Profilaksisi Yapılan Hasta Sayısı</b>	
• HBsAg (+)	2(%0.68)
• HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBcIgG (+)	0(0)
• HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBcIgG (+)	0(0)
• HBsAg (-),anti-HBcIgG (-)	0(0)

Anti-TNF tedavi öncesi, HBV serolojisi pozitif hastalarda, HBV DNA tarama oranları da düşük tespit edilmiştir. HBV serolojisi pozitif saptanan 45 hastadan sadece 17 hasta (%37.7) gibi küçük bir hasta grubunda HBV DNA istenmiştir. Oranların ayrıntıları ise şu şekildedir; 4 HBsAg pozitif hasta arasından 3 (%75) hastanın, 9 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 2 (%22.2) hastanın ve 32 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 12 (%37.5) hastanın HBV DNA'sı taranmıştı. (Tablo 4.3.)

**Tablo 4.3. Kemoterapi Öncesi HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Saptanan Hastalarda HBV DNA Tarama Oranları**

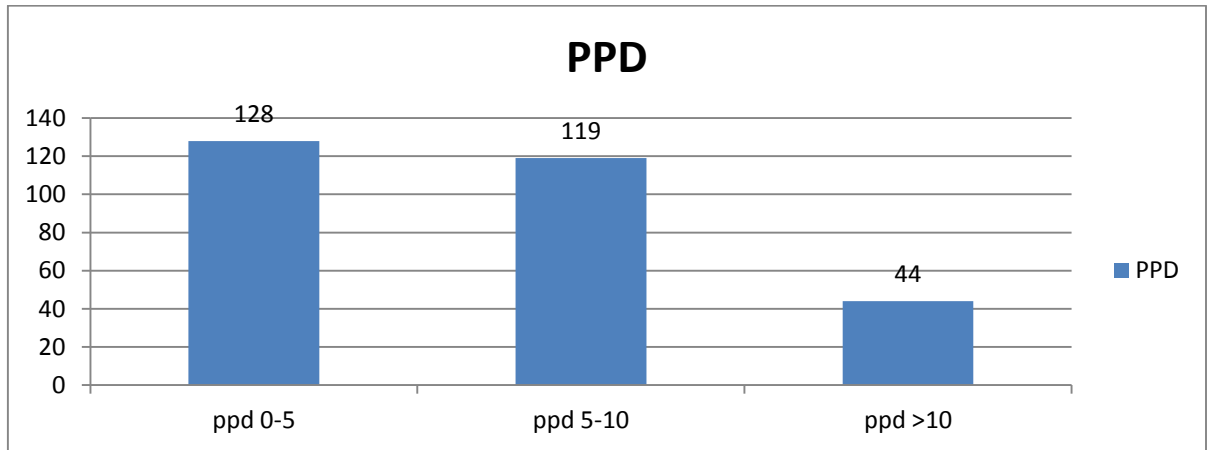
HBsAg Pozitif n(%)	İzole Anti-HBc Total Pozitif n(%)	Anti-HBc Total + Anti- HBs Birlikte Pozitif n(%)	Toplam n(%)
3/4 (%75)	2/9(%22.2)	12/32 (%37.5)	17/45 (%37.7)

Anti-TNF tedavi öncesi HBV serolojisi tarandıktan sonra antiviral profilaktik tedavi başlanma oranları da düşük tespit edilmiştir. Romatoloji ve İBH Poliklinik takibinde olan toplam 45 HBV serolojisi pozitif olan hasta arasından sadece 2 (%4.4) hastaya profilaktik antiviral tedavi verildiği görülmüştür. Bu hastaların ikisinin de HBsAg pozitif olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların dosyası retrospektif olarak incelendiğinde HBV taraması yapılan hiçbir hastanın takibinde reaktivasyon gelişmediği saptanmıştır.

#### 4.4. Tedavi Öncesi LTBE Tarama Oranları

Başvuru sırasında tüm olguların PPD'lerinin yapıldığı saptanmıştır. Hastaların PPD incelemeleri, 0-5 mm arasında olan hasta sayısı 128 (%44), 5 ile 10 mm arasında olan hasta sayısı 119 (%40.9),10 mm üzeri olan hastasayısı 44 (%15.1)' idi. (Şekil 4.3.)



**Şekil 4.3. PPD Sonuçlarının Milimetre Cinsinden Olgulara Dağılımı**

(PPD: Saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative))

PPD incelemeleri, 0-5 mm arasında olan 128 hastanın 33'üne, 5 ile 10 mm arasında olan 119 hastanın 7'sine, 10 mm üzeri olan 44 hastanın 3'üne IGST bakılmış, 38 (%13) hastada IGST negatif, 5 (%1.7) hastada ise pozitif olarak sonuçlanmıştı. (Tablo.4. 4.)

**Tablo 4.4. PPD ve IGST Birlikte Taranan Hasta Sayısı**

		IGST			Total
		negatif	pozitif	bakılmayan	
<b>PPD</b>	0-5	29	4	95	128
	5-10	6	1	112	119
	10 ve üstü	3	0	41	44
<b>Total</b>		38	5	248	291

(PPD: Saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative), IGST: IFN- $\gamma$  salınım testleri)

Taramada ilk PPD bakılıp, endurasyonda 5 mm ve üzeri ise profilaktik tedavi başlanması önerilir. Endurasyon 5 mm'nin altında ise IGST bakılıp ve sonuç pozitif ise profilaktik tedavi vermek gerekir.

PPD ve/veya IGST sonucu pozitif olan hastaların 168'ine (%57.7) anti-TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile izoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca tedavi başlanmıştı, 123 (%52.3) hastaya ise izoniazid profilaksisi verilmemişti. (Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5. Çalışmaya Alınan Hastaların PPD sonuçları, Tbc Kemoprofilaksi ve Reaktivasyon Oranı**

<b>ÖZELLİKLER</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>PPD sonuçları</b>		
<b>0-5mm</b>	1280	44
<b>5-10mm</b>	119	40,9
<b>&gt;10 mm</b>	44	5,1
<b>Kemoprofilaksi</b>		
<b>Alan</b>	168	57,7
<b>Almayan</b>	123	42,3
<b>Anti-TNF tedavi sırasında Tbc gelişen</b>		
<b>Evet</b>	2	0.68
<b>Hayır</b>	289	99.32

(PPD: Saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative), Tbc: Tüberküloz)

INH profilaksisi almayan hastaların 2'sinde (%0.68) anti-TNF tedavisi başladıktan sonra 13. ve 14. aylarda tüberküloz tanısı konulmuş olup, bu hastalardan biri Tbc plörezi diğeri ise Tbc peritonit tanısı almıştır.

Bu iki olguda da başlangıçta PPD 5 mm'in altında olup IGST bakılmamış ve Tbc profilaktik tedavi verilmemişti. Her iki hastanında primer hastalık tanısı RA'idi ve hastalık süresi 8 ve 10 yıldır. Her iki hastanda da İnfliksimab tedavisinden sonra reaktivasyon gelişmişti. Bu iki olguda da tüberküloz tanısını takiben anti-TNF tedavi kesilmiş ve standart Tbc tedavisi başlanmıştır. Tüberküloz tedavisi ile her iki hastada da şifa sağlanmıştır. (Tablo 4.6.)

Çalışmamızda Tbc reaktivasyon görülme sıklığı %0.68 olarak hesaplandı.

**Tablo 4.6. Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Bulguları**

<b>Özellikler</b>	<b>Hasta 1</b>	<b>Hasta 2</b>
<b>Cins</b>	Kadın	Kadın
<b>Yaş</b>	53	50
<b>Primer hastalık</b>	RA	RA
<b>Primer hastalık süresi (Yıl )</b>	8	10
<b>Geçirilmiş Tbc öyküsü</b>	Yok	Yok
<b>Tbc teması</b>	Yok	Yok
<b>Anti TNF ilaç</b>	İnfliksımab	İnfliksımab
<b>PPD(mm)</b>	0	4
<b>INH ile Kemoprofilaksi</b>	Almadı	Almadı
<b>Tüberküloz tipi</b>	Tbc peritonit	Tbc plörezi
<b>Tbc tanı konulma zamanı (ay)</b>	13	14

(PPD: Saflaştırılmış protein türevi (purified protein derivative), TNF: Tümör nekrozis faktör,  
Tbc: Tüberküloz)

## 5. TARTIŞMA

TNF- $\alpha$  birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (74). Bu nedenle TNF- $\alpha$  blokajı ciddi enfeksiyon ve fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmaktadır (75). Anti-TNF ajanlarının birçok enfeksiyonun ve Tbc başta olmak üzere, fırsatçı patojenin görülme riskini arttırdığı bilinmektedir (76).

Güney Kore'de yapılan çalışmalarda, anti-TNF tedavisi alan hastalarda, kontrol gruba göre Tbc enfeksiyonu görülme sıklığının 18 kat arttığı saptanmıştır (77). Yine, Ürdün'de 2014 yılında yapılan çalışmada, anti-TNF tedavisi ile birlikte hastaların %18'inde ciddi enfeksiyon sıklığının artış saptanmıştır. Ciddi enfeksiyonlardan aktif Tbc 3 olguda görülmüştür. Bu hasta sayısı bile toplumda sağlıklı kişilerde gözlenen tüberküloz sıklığından daha yüksektir (78).

İngiltere'de anti-TNF tedavisi almış olan 10.000 hastanın Tbc insidansının değerlendirildiği başka bir çalışmada adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarda Tbc gelişme riskinin etanercept'e göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (33). Bununla birlikte infliksimab tedavisi sonrası Tbc gelişmesinin etanersept'e göre daha kısa sürede olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Tüberküloz reaktivasyonunun infliksimab tedavisinden ortalama 5.5 ay sonra, etanersept kullanan hastalarda ortalama 13.4 ay ve adalimumab kullanan hastalarda ise ortalama 18.5 ay sonra olduğu görülmüştür (34). Bizim çalışmamızda anti-TNF öncesi tüm hastalar LTBE açısından taranmış ve sadece 2 hastada Tbc reaktivasyonu saptanmıştır. Bizim de reaktivasyon infliksimab alan hastalarda gelişmiş olup, bu da infliksimab tedavi sonrası Tbc gelişme riskinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle anti-TNF ajanı kullanmayan bireyler ve anti-TNF ajanları kullananlar arasında risk farkı adına bir bulgu saptanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların PPD  $\geq 5$  mm veya IGST pozitif olan 168'ine (%57.7) İzoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca anti-TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile profilaksi başlanmış ve PPD 5 mm altı veya IGST negatif olan 123'üne (%42.3) INH profilaksisi verilmemişti. INH profilaksisi almayan hastaların 2'sinde (%0.68) anti-TNF tedavisi başlandıktan sonraki 13. ve 14. aylarda Tbc reaktivasyonu görülmüştür. Kayıtlarda bu hastaların PPD'si 0 ve 4 mm

olarak ölçülmüş ve IGST bakılmamıştı. Bu hastaların birinde Tbc plörezi olarak diğerinde ise Tbc peritonit olarak reaktivasyon görülmüştü.

TNF- $\alpha$  viral cevapta da önemli olduğu için Hepatit C Virusu (HCV), Hepatit B Virusu (HBV) ve Varicella Zoster Virusu (VZV) gibi viral patojenler de anti-TNF alan hastalarda sık görülen etkenlerdir (20,21). Anti-TNF tedavisinden sonra hastalarda HBV DNA viral yükünde artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (79). The American College of Rheumatology tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonlarında veya belirgin karaciğer hasarına yol açmış kronik HBV enfeksiyonlarında anti-TNF ajanlarından kaçınılması gerektiğini önermektedir (80).

Charpin ve ark., 2009 yılında yaptığı bir çalışmada inflamatuvar artriti olan ve anti-TNF tedavi verilen 21 tane HBsAg negatif/anti-HBc IgG pozitif hastanın HBV belirteçlerini incelemişlerdir. Bu hastaların 6 tanesinde anti-TNF ajanlarına bağlı olarak antikor titrelerinde %30'un üzerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (81).

Bununla birlikte literatürde HBV reaktivasyon oranı HBsAg negatif, anti-HBC IgG pozitif olgularda yaklaşık %1 iken, AH solay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %17,2 kadar yüksek bulunmuştur (82). İmmünomodülatör tedavisi alan hastalar tedaviden önce HBV serolojisi açısından değerlendirilmeli ve tedavi sırasında ve sonrasında HBV reaktivasyonu açısından dikkatlice izlenmelidir.

Halen anti-TNF ajanlarının kullanımı sonrası HBV ve LTBE reaktivasyonu ile ilgili hem ülkemizde hem de dünyada yeterli sayıda prospektif randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Literatürdeki bu yetersizlik ve vakaların uniformitesi, anti-TNF ajanlarını kullanan hastalardaki HBV reaktivasyonunun ve Tbc başta olmak üzere, fırsatçı patojenlerin görülme riskini arttırdığı ile ilgili ortak bir konsensus oluşmamasına neden olmuştur. Bu nedenle anti-TNF ajanlarının kullanımı sonrası HBV ve LTBE reaktivasyonu ile ilgili hekimlerdeki farkındalık, birçok merkezde yeterli değildir.

Hekimlerdeki reaktivasyon farkındalığı geliştikçe anti-TNF ajanlarının kullanımı öncesi HBV ve LTBE reaktivasyonu tarama oranlarında arttığı görülmüştür. Örnek verecek olursak, Şah ve ark., ABD de yaptığı çalışmada anti-TNF kullanımı öncesi HBV tarama oranının yıllar içinde arttığı görülmüştür. 2003 yılında tarama oranı %8.1 iken, 2011 yılında %23.7 olarak tespit edilmiştir (83). Byron ve ark., 2012 yılında ABD de anti-TNF'den önce LTBE ve HBV'nin hekimler tarafından taranmasına uyumu değerlendirmek amacıyla yaptığı bir çalışmada, 1998 ve 2010 yılları arasında anti-TNF tedavi alan 287 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %65'inin LTBE için tarandığı ve sadece %25'inin ise hepatit B

için tarandığı gözlemlenmiştir (84). Bizim çalışmamızda tüm hastalar LTBE için taranırken bu çalışmaya benzer olarak hepatit B için 291 hastadan 217'si taranmış olup tarama oranı %74,6'dır.

Smith ve ark., 2012 yılında anti-TNF tedavi öncesi Tbc farkındalığı, Tbc riski ve Tbc tarama sıklığını değerlendirmek için ABD'de 915 doktorun (441 romatolog, 266 gastroenterolog and 208 dermatolog) dahil edildiği bir anket çalışması yapmışlar. Doktorlara yapılan 41 maddelik bir anket sonucunda doktorların %88'inden daha fazlasında anti-TNF ile LTBE reaktivasyonu riski farkındalığının olduğu görülmüştür (85). Bizim çalışmamızda da 2012-2018 yılları arasında anti-TNF alan tüm hastaların LTBE açısından taranmış olduğu ve hastanemizde LTBE reaktivasyon farkındalığı olduğu görülmüştür.

Stine ve ark., Amerika Dermatoloji Akademisi'nin üyelerinden oluşan, ülke çapında rastgele seçilen hekimlere yaptığı anket çalışmasında hekimlere HBV reaktivasyon riski farkındalığı açısından sekiz soru sorulmuştur. Çalışma sonucunda ankete katılan dermatologların yarısından fazlasında (%52), anti-TNF kullanımıyla ilgili enfeksiyon riski açısından farkındalığı olduğu görülmüştür (86).

Ülkemizde yapılan az sayıdaki çalışmalardan biri olan Bahar ve ark., yaptığı çalışmada 445 hastanın immünsüpresif tedavi almadan önce %47,8'inin hepatit açısından hiç taranmadığı, %28,9'unun eksik tarandığı(HBsAg veya anti-HBc IgG bakılmamış),%23,3 ünün ise tam olarak tarandığı saptanmıştır. Anti-HBc IgG pozitif olan toplam 31 hastadan sadece 3 (%9,6) tanesine antiviral profilaksi verilmiştir (87). Bizim çalışmamızda ise 291 hastadan 74 (%26) tanesinin HBV açısından hiç taranmadığı, 65 (% 22) hastanın sadece HBsAg açısından tarandığı,152 (%52) hastanın ise HBsAg ve anti-HBc IgG birlikte bakıldığı saptanmıştır.

Bozkurt ve ark., tarafından On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2019 yılında anti-TNF alan hastalarda HBV tarama oranı ve reaktivasyon sıklığının saptanması amacıyla bir çalışmada farklı endikasyonlarla anti-TNF kullanan 644 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda tedavi öncesi hepatit B göstergeleri (HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs) ile viral yük bakılmış, hastaların sadece 410 (%63.7)'unun tedavi öncesinde hepatit B açısından tarandığı görülmüştür. Bu hastalar reaktivasyon açısından 28 ay takip edilmiş ve tarama yapılan hastaların sadece birinde, tarama yapılmayan hastaların ise yine sadece birinde reaktivasyon olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda anti-TNF tedavisi alan hastalarda HBV serolojisi ideal taranma oranları, literatür ile uyumlu olarak düşük saptanmıştır. Yine aynı hasta grubunda olan



hastalarda ise latent tbekloz tarama oranları literatür ile karşılaştırıldığında ideal sınırlar içerisinde. Anti-TNF ncesinde HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif 41 hastanın hiçbirine profilaktik antiviral tedavi verilmemiş olup, bu hastalarda HBV reaktivasyon görülmemiştir. Hatta HBsAg pozitif 4 hastanın yalnızca 2'sine profilaktik antiviral tedavi verilmiş olup yine hiçbirinde reaktivasyon görülmemiştir. Anti-TNF ncesinde HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif hastalar çok düşük risk grubunda olup bizim çalışmamızın sonucu da literatür ile uyumludur.

Bu çalışmamızın amacı anti-TNF tedavi ncesi HBV ve LTBE taramasının hangi oranda yapıldığı ve reaktivasyon oranlarını araştırmaktır. Ayrıca tüm klavuzlar ışığında sağlık hizmetine erişimde ve hasta takibinde engeller olduğu göz önünde bulundurulursa koruyucu hekimlik prensiplerinin optimal düzeyde uygulanması ve hekimler için farkındalık oluşturma.

Çalışmamızın retrospektif olması bir kısıtlılık olmakla birlikte son derece değerli veriler ortaya konmuştur. Prospektif olarak düzenlenecek lokal rehberler ışığında tarama ve takip programları oluşturularak çok sayıda hasta ierenalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 01.01.2012-30.12.2018 tarihleri arasında anti-TNF tedavi alan  $\geq 18$  yaş üstü toplamda 291 hasta dahil edildi. Hastaların, HBV serolojisi (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG), profilaktik antiviral tedavi ve ayrıca LTBE tarama sıklığı, profilaktik INH tedavisi ve reaktivasyon açısından kayıtları incelendi.

Anti-TNF tedavi öncesinde 291 hastanın 217'si (%74.6) HBV açısından taranmıştı. Bu hastalardan 65'inde (%22) anti-TNF tedavi öncesi sadece HBsAg çalışılmışken, 152 hastada (%52) HBsAg ve anti-HBc birlikte taranmıştı. Hastaların 74'ünün (%26) ise HBV açısından serolojik durumu bilinmiyordu. Anti-TNF öncesinde HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif 41 hastanın hiçbirine profilaktik antiviral tedavi verilmemiş olup, bu hastalarda HBV reaktivasyon görülmemişti. Hatta HBsAg pozitif 4 hastanın yalnızca 2'sine profilaktik antiviral tedavi verilmiş olup yine hiçbirinde reaktivasyon görülmemişti.

Başvuru sırasında tüm olguların PPD'lerinin yapıldığı saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların PPD  $\geq 5$  mm veya IGST pozitif olan 168'ine (%57.7) İzoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca anti TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile profilaksi başlanmış ve PPD 5 mm altı veya IGST negatif olan 123'üne (%42.3) INH profilaksisi verilmemişti. INH profilaksisi almayan hastaların 2'sinde (%0.68) anti-TNF tedavisi başlandıktan sonraki 13. ve 14. aylarda tüberküloz reaktivasyonu görülmüştü. Kayıtlarda bu hastaların PPD'si 0 ve 4 mm olarak ölçülmüş ve IGST bakılmamıştı. Bu hastaların birinde Tbc plörezi olarak diğerinde ise Tbc peritonit gelişmişti.

Çalışmamızda, anti-TNF tedavisi alan hastalarda HBV serolojisi ideal taranma oranları, literatür ile uyumlu olarak düşük saptandı. Aynı hasta grubunda latent tüberküloz taranma oranları literatür ile karşılaştırıldığında ideal sınırlar içerisindeydi.

Anti-TNF öncesinde HBsAg pozitif 2 hastanın ve HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif 41 hastanın hiçbirine profilaktik antiviral tedavi verilmemiş olup, bu hastalarda HBV reaktivasyon görülmemişti. Anti-TNF öncesinde HBV reaktivasyon risk grubu; HBsAg pozitif hastada orta ve HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda çok düşük risk grubunda olup bizim çalışmamızın sonucu da literatür ile uyumludur. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle anti-TNF ajanı

kullanmayan bireyler ve anti-TNF ajanları kullananlar arasında LTBE risk farkı adına bir bulgu saptanamamıştır.

Anti-TNF ajanlarının kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış kullanımı, yan etkilerini de beraberinde getirmektedir. Bu sebeple anti-TNF ajanlarının kullanımı öncesi kâr/zarar dengesi göz önünde tutulmalı, her hasta kendi özelinde değerlendirilip akılcı bir medikal tedavi uygulanmalıdır. Hekimin konu ile ilgili yeterli eğitim alması, hastanın bilgilendirilmesi ve anti-TNF tedavi öncesinde de hastaların HBV serolojisi (HBsAg, anti-HBc IgG), PPD, IGST, PA AC ile taranması ayrıca HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitif olan hastaların PCR HBV DNA'nın bakılması ve belirli aralıklarla izlenmesi önerilir.

Anti-TNF ajan uygulayan hekimlerle yakın işbirliği ile ortak eğitim toplantılarının düzenlenmesi ve bu programlarla HBV ve LTBE reaktivasyonu konusunda farkındalık oluşturulması sağlanmalıdır.

Prospektif olarak düzenlenecek lokal rehberler ışığında tarama ve takip programları oluşturularak çok sayıda hasta içeren çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Van Deventer S. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut*. 1997;40(4):443-8.
2. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- $\alpha$  from cells. *Nature*. 1997;385(6618):729-33.
3. Davis Jr JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3230-6.
4. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(4):499-505.
5. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology*. 1996;14(1):397-440.
6. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(6):1181-95.
7. Carswell E, Old LJ, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1975;72(9):3666-70.
8. Kelker HC, Oppenheim JD, Stone-Wolff D, Henriksen-DeStefano D, Aggarwal BB, Stevenson HC, Vilček J. Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin. *International journal of cancer*. 1985;36(1):69-73.
9. Dogan C, Kiral N, Cömert SS, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sikligi/Tuberculosis Frequency in Patients Taking TNF-alpha Blockers. *Turk Toraks Dergisi*. 2012;13(3):93-6.

10. ÇAYAKAR A. Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa? *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 2018;3(2):67-76.
11. Kaltsidis E ZA, Voulgari PV, Kontsiotis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(3):R125.
12. Türkiye Klinikleri 67DERLEME DOI: 10.5336/intermed.2018-61424.J Intern Med 2018;3(2):67-76
13. Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Translational Research*. 2015;165(2):270-82.
14. Saunders D, Burdette S. Infections associated with Anti Tumour Necrosis Factor (TNF) medications. <http://www.antimicrobe.org/e58.asp> erişim tarihi:25.08.2015.1291-3.
15. Stone JH, Furst D, Romain P. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects. *Up To Date 2008, May 31, version*. 2015;16.
16. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):1-26.
17. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins- Melton M. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;59(6):762-84.
18. Wallis RS BM, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;42 (Suppl 3):194-8.
19. Koo S MF, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24(2):285-306.
20. Carroll MB, Forcione MA. Use of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clinical rheumatology*. 2010;29(9):1021-9.

21. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Jama*. 2009;301(7):737-44.
22. Pósa A, Maixner F, Mende BG, Köhler K, Oszrás A, Sola C, Dutour O, Masson M, Molnár E, Pálfi G. Tuberculosis in late neolithic-early copper age human skeletal remains from Hungary. *Tuberculosis*. 2015;95:18-22.
23. Pálfi G, Maixner F, Maczel M, Molnár E, Pósa A, Kristóf LA, Marcsik A, Balázs J, Masson M, Paja L. Unusual spinal tuberculosis in an Avar Age skeleton (Csongrád-Felgyó, Ürmös-tanya, Hungary): A morphological and biomolecular study. *Tuberculosis*. 2015;95:29-34.
24. Kocabas A. Gunumuzde tuberkuloz sorunu. In: Tuberkuloz kliniği ve kontrolu Kocabas A. (ed. ) Emel matbaası, Adana. 1991; 3-32.
25. Yazıcıoğlu S. Tuberkuloz Teshis ve Tedavisi. Diyarbakır Universitesi Tıp Fakultesi Yayınları 1981; 1-112.
26. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RHN, Oxley A, Oliver M. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go. *The Lancet Global Health*. 2015;3(1):10-2.
27. Rehberi DÖBY. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; 2014.2-12
28. Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(7):1738-45.
29. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
30. Tünger, A., C. Çavuşoğlu, and M.K. M, *Asya Mikrobiyoloji*. Vol. Dördüncü Baskı. Asya Tıp Kitabevi 2006;120-125
31. Klinik Gelisim Dergisi. İstanbul Tabip Odası Eylül-Ekim 1998, cilt 11, sayı 9-10 596-599.

32. Lasco TM, Cassone L, Kamohara H, Yoshimura T, McMurray DN. Evaluating the role of tumor necrosis factor-alpha in experimental pulmonary tuberculosis in the guinea pig. *Tuberculosis*. 2005;85(4):245-58.
33. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
34. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
35. Nardell EA, Wallis RS. Here today--gone tomorrow: the case for transient acute tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:734-5. .
36. Coaccioli S, Di Cato L, Marioli D, et al. Impaired cutaneous cell-mediated immunity in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2000;42:263-6.
37. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRK HALK SAĞLIĞI KURUMU ,Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberkiloz Rehberi. Ankara 2016;S8-10.
38. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:756-9. .
39. Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1429-32.
40. Rivoisy C, Nicolas N, Mariette X, et al. Clinical features and risk factors of paradoxical aggravation of tuberculosis after anti-TNF-alpha withdrawal. A case-control study. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012. Oral presentation 227.
41. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66.
42. Jane N, Zuckerman M, MD, Arie J. Zuckerman, MD, DS. The epidemiology of hepatitis B. *Clinics in Liver Diseases* 1999;3(2):179-87.

43. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. *Ed: Tabak, F Balık, İ Tekeli, E Viral Hepatit, Birinci baskı İstanbul: Ohan Matbaası. 2007:96-107.*
44. Thomas D, Zoulim FA. New challenges in viral hepatitis. *Gut. 2012;61(1): 1-5.*
45. Organization WH. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action. World Health Organization; 2012.1-22
46. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine. 2012;30(12):2212-9.*
47. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis. 2004;11(2):97-107.*
48. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit. 2013;1:25-80.*
49. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg. 2013;27(2):128-34.*
50. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B—clinical implications. *The Medscape Journal of Medicine. 2008;10(4):91.*
51. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology. 2017;67(2):370-98.*
52. Virusu ÖTHB. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). *Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.*
53. Vyas GN, Yen TB. Hepatitis B Virus. *Viral Hepatitis: Springer; 1999. p. 35-63.*
54. Sayan M, Sanlıdag T, Akcalı S, Arikan A. Hepatitis B virus genotype E infection in Turkey: The detection of the first case. *Mikrobiyol Bul. 2014;48(4):683-8.*
55. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K (ed). *Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994;76-7.*
56. Kao J-H. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatology international. 2007;1(4):415-30.*



57. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. *Kolorektal polipler ve polipozis sendromları Medikal ve Nobel Yayıncılık*. 2007:963-70.
58. Cao G-W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(46):5761-9.
59. Değertekin B. Hepatit B Pathogenesis, Doral Seri Ave Klein. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics*. 2010;3(1):45-52.
60. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2014;12(1):16-26.
61. Wieland SF, Vega RG, Müller R, Evans CF, Hilbush B, Guidotti LG, Sutcliffe JG, Schultz PG, Chisari FV. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *Journal of virology*. 2003;77(2):1227-36.
62. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *Hepatology*, 39 (suppl. 1). 36–42. 2003.
63. Iannaccone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. *Journal of hepatology*. 2007;46(4):719-26.
64. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, Kuruüzüm Z, Sayan M, Tunca B, Tülek N. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
65. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
66. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, Milich DR. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006-15.

67. Carman W, Hadziyannis S, McGarvey M, Jacyna M, Karayiannis P, Makris A, Thomas H. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *The Lancet*. 1989;334(8663):588-91.
68. Chu C-J, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36(6):1408-15.
69. Gupta S, Govindarajan S, Fong T-L, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *Journal of clinical gastroenterology* 1990; 12: 562-68.
70. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703-11.
71. Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *haematologica*. 2019;104(3):435-43.
72. Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015; 61: 703-11.
73. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(2):219-37.
74. Maini, R., et al., Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*, 1999. 354(9194): p. 1932-39.
75. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *The Journal of immunology*. 2002;168(9):4620-27.
76. John H, Buckley C, Koh L, Obrenovic K, Erb N, Rowe I. Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF- $\alpha$

- treatment in relation to British Thoracic Society guidelines. *Clinical medicine*. 2009;9(3):225-30.
77. Korean National Tuberculosis Association. Trend of case notification rate per 100 by, 2004-2011 [ accessed on 2013 Feb 25] . erişim adresi: <http://www.knta.or.kr>.1477-81
78. Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashairah K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics: targets & therapy*. 2014;8:193-8.
79. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(6):1217-28.
80. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):625-39.
81. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi J-P, Alcaraz P, Balandraud N, Thomachot B, Roudier J, Gérolami R. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(6):R179.1-5.
82. Solay AH, Acar A, Eser F, Kuşcu F, Tütüncü EE, Kul G, Şentürk GÇ, Gürbüz Y. Reactivation rates in patients using biological agents, with resolved HBV infection or isolated anti-HBc IgG positivity. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(5):561-5.
83. Shah R, Ho EY, Kramer JR, Richardson P, Sansgiry S, El-Serag HB, Hou JK. Hepatitis B virus screening and reactivation in a national VA cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor antagonists. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(6):1551-7.
84. Vaughn BP, Doherty GA, Gautam S, Moss AC, Cheifetz AS. Screening for tuberculosis and hepatitis B prior to the initiation of anti-tumor necrosis therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;18(6):1057-63.

85. Smith M, Attig B, McNamee L, Eagle T. Tuberculosis screening in prescribers of anti-tumor necrosis factor therapy in the European Union. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(9):1168-73.
86. Stine JG, Bass M, Ibrahim D, Khokhar OS, Lewis JH. Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy. *Southern medical journal*. 2011;104(12):781-8.
87. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldır C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2016;2(4):256-9.

