



İmmünespresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Riskinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy

Mehmet Ceylan¹, Melda Türken², Sarp Singil², Pelin Adar², Şükran Köse^{2,3}

¹ Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Giriş: İmmünespresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, HBV ilişkili parametreler ve hastanın kullandığı immünespresif ajana bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda immünespresif tedavi nedeniyle hepatit B enfeksiyonuna karşı profilaktik tedavi alan hastaların özellikleri ve Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyon risklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, 2015-2020 yılları arasında HBV'ye yönelik antiviral profilaksi başlanan hastaların değerlendirildiği retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı. Hastalara ait veriler hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar, Amerikan Gastroenteroloji Derneği Rehberi'ndeki tanımlamalara göre yüksek-orta-düşük riskli şekilde gruplandırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hepatit B profilaksisi başlanan toplam 105 hastanın yaş ortalaması 56,5 yıl olup %62.9'u (n=66) erkekti. Hastaların HBV reaktivasyonu yönünden, %35'i yüksek, %49'u orta, %16'sı düşük riskli olarak değerlendirildi. Hastaların %22'sinde HBsAg pozitifliği, %20'sinde izole anti-HBc IgG pozitifliği, %58'inde anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte pozitifliği mevcuttu. İmmünespresif tedaviye en sık gerekçe oluşturan hastalık grubu dermatolojik hastalıklar olarak saptandı. İncelenen hasta grubunda kullanım sıklığı en fazla olan immünespresif ilaç grubu B lenfosit baskılayıcıları olarak bulundu. Profilaksi amacıyla en sık tercih edilen ajanın entekavir olduğu görüldü. Profilaktik tedavisi sonlanan hastalarda immünespresif tedavi süresi ortalama 10.2 ay, antiviral profilaksi tedavi süresi ortalama 7.9 aydı. Profilaksi alan hastaların hiçbirinde reaktivasyon görülmedi.

Sonuç: Hepatit B virüsü reaktivasyonunu önlemek amacıyla, immünespresif tedavi alanlarda başlanan antiviral profilaksi hayat kurtarıcıdır. Hepatit B virüsü açısından orta endemisite grubundaki ülkemizde, bu hasta grubunda HBV profilaksisi gerekliliğine dair hekim farkındalığının artırılması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi büyük bir öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B; immünespresyon; antiviral profilaksi

7. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformunda 3-7 Nisan 2019 tarihinde poster olarak kısmen sunulmuştur

Abstract

Aim: Hepatitis B reactivation risk due to immunosuppressive therapy varies depending on HBV-related parameters and immunosuppressive agent used. In our study, we aimed to evaluate the characteristics and HBV reactivation risks of patients receiving prophylactic treatment against hepatitis B infection due to immunosuppressive therapy.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective descriptive study in which patients who were started antiviral prophylaxis for HBV between the years of 2015 to 2020 were evaluated. The data of the patients were recorded through the patient files and the hospital automation system. The patients included in the study were evaluated by dividing into high-medium-low risk groups according to the definitions in the American Gastroenterology Association guideline.

Results: The mean age of 105 patients who were started on HBV prophylaxis was 56.5 years; 62.9% (n=66) were male. In terms of HBV reactivation, 35% were evaluated as high risk, 49% as medium risk, and 16% as low risk. There were HBs Ag positivity in 22% of the patients, isolated anti-HBc IgG positivity in 20%, and anti-HBs and anti-HBc IgG positivity in 58% of the patients. Dermatological diseases were the most common reason for patients receiving immunosuppressive treatment and B cell suppressors were the most commonly used immunosuppressive drug. The most preferred agent for prophylaxis was entecavir. In patients whose prophylactic treatment was terminated, mean duration of immunosuppressive treatment was 10.2 months, and mean duration of antiviral prophylaxis treatment was 7.9 months. No reactivation was observed in any of the patients receiving prophylaxis.

Conclusion: Antiviral prophylaxis in order to prevent HBV reactivation in those receiving immunosuppressive therapy is life-saving. It is important to raise the awareness of physicians about HBV prophylaxis and to evaluate the effectiveness of the treatment in this patient group in our country, which is moderately endemic.

Keywords: Hepatitis B; immunosuppression; antiviral prophylaxis

Giriş

Dünyada yaklaşık iki milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişinin kronik hepatit B (KHB) hastası olduğu bilinmektedir (1,2). Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu prevalansı yönünden orta endemite sınıftadır (3).

Hepatit B virüsü reaktivasyonu; inaktif HBV enfeksiyonu olan veya HBV enfeksiyonu geçirip iyileşen hastalarda viral replikasyonla birlikte nekro-inflamatuvar bir karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır. Malign, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar HBV reaktivasyonu insidansında belirleyici rol oynar. Bu hastalıklar sırasında kullanılan immunsupresif tedavi veya kanser kemoterapisi sırasında HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Hepatit B virüsü reaktivasyonu asemptomatikten şiddetli ve fatal seyirli hastalığa kadar farklı tablolarda gelebilir. Bu sebeple immunsupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonuna karşı antiviral profilaksi kullanımının değerlendirilmesi önemlidir (4).

İmmunsupresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, hastanın hepatit B serolojisi, virolojik belirteçleri ve kullanılan immunsupresif ajanlara göre değişmektedir. Çalışmamızda immunsupresif tedavi nedeniyle hepatit B enfeksiyonuna karşı profilaktik tedavi alan hastaların özellikleri ve HBV reaktivasyon risklerini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, retrospektif tanımlayıcı olarak tasarlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 2019/18-1 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alındı. Üçüncü basamak eğitim araştırma hastanesinde 2015-2020 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından HBV'ye yönelik antiviral profilaksi başlanan hastalar değerlendirildi. Çalışmaya çeşitli birimlerde, otoimmün/malign/inflamatuvar bir hastalık nedeniyle takipli olup immunsupresif veya kemoterapötik tedavi başlanan, HBsAg ve/veya anti-HBc pozitifliği saptanarak enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından HBV profilaksisine yönelik antiviral tedavi başlanan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. KHB veya HIV enfeksiyonu nedeniyle antiviral tedavi alan, hepatit D virusu (HDV) ko-enfeksiyonu olan, gebe olan ve HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta dosyalarından hastalara ait bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık, immunsupresif tedavi ve süresi, HBV serolojisi, biyokimyasal, virolojik bulgular, HBV için kullanılan profilaktik ajan) kaydedildi.

Hastalar HBV reaktivasyonu riski yönünden Amerikan Gastroenteroloji Derneği risk sınıflamasına göre; yüksek (>%10), orta (%1-10) ve düşük (<%10) riskli olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirildi (5). Yüksek riskli hastalar: HBsAg pozitif veya negatif fakat anti-HBc pozitif olup B hücre depleksiyonu yapan ajan (rituksimab, ofatumumab) kullanan ve/veya HBsAg ve anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) veya ≥4 hafta 10-20 mg/gün veya >20 mg/gün kortikosteroid tedavisi alanlar. Orta derece riskli hastalar: HBsAg pozitif

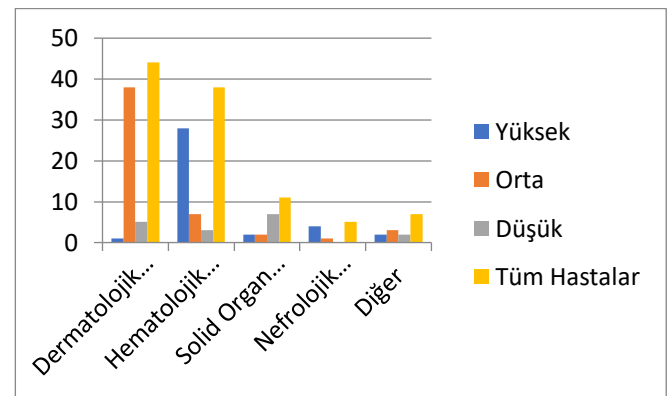
veya negatif fakat anti-HBc pozitif olup, TNF-alfa inhibitörü (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliximab), sitokin ve integrin inhibitörleri (abatasept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab), tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib), ≥4 hafta süreyle <10 mg/gün kortikosteroid kullananlar ve/veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin), kortikosteroid tedavisi ≥4 hafta süreyle >10 mg/gün kortikosteroid alanlar olarak tanımlandı. Düşük riskli hastalar: HBsAg'den bağımsız olarak anti-HBc pozitif olup geleneksel bir immunsupresif ajan (azathioprine, methotrexate, 6-mercaptopurine) veya intra-artikuler steroid veya HBsAg negatif olup bir hafta süreyle herhangi bir dozda oral steroid kullananlar olarak tanımlandı (5).

İstatistiksel analiz:

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tablolarda risk gruplarına ait; nicel değerler (yaş, ALT,) ortalama (standart sapma), hasta sayısı, hastalıkların ve kullanılan immunsupresif ajanların dağılımı, serolojik ve virolojik dağılım özellikleri ve kullanılan profilaktik ilaçlar ise frekans ve oran (n ve %) olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 105 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56,5±13,7 yıl olup %62.9'u (n=66) erkekti. İmmunsupresif hastalıkların sıklığı: dermatolojik hastalık %41,9 (n=44) (41 psöriasis, 1 pemfigus, 1 idiyopatik ürtiker, 1 hidradenitis supurativa); hematolojik malignite/hastalık %36.2 (n=38) (16 Non-Hodgkin, 5 kronik lenfositik lösemi, 4 multiple miyelom, 4 immün trombositopenik purpura, 3 akut miyeloid lösemi, 3 otoimmün hemolitik anemi, 1 Hodgkin lenfoma, 1 akut lenfositik lösemi, 1 trombotik trombositopenik purpura); solid organ (2 akciğer, 4 kolon, 2 meme, 1 mesane, 1 over, 1 prostat) maligniteleri %10.4 (n=11); nefrolojik hastalık %4.8 (n=5) (3 nefropati, 2 renal transplant); otoimmün vaskülit/romatolojik hastalık %7 (n=7) (2 romatoid artrit, 2 Behçet Hastalığı, 1 ankilozan spondilit, 1 sistemik skleroz, 1 multipl skleroz) idi. Risk gruplarına göre dağılım Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: İmmunsupresif hastalıkların HBV risk durumuna ve primer hastalıklarına göre dağılımı

Kullanılan immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla: B hücre baskılayıcılar, geleneksel immunsupresif ajanlar, sitokin ve integrin inhibitörleri, anti-TNF ajanlar, kortikosteroidler, antrasiklin türevleri ve tirozin kinaz inhibitörleri (%24, %21, %19, %15, %15, %5, %1) idi. Yüksek riskli gruptaki immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla B hücre baskılayıcılar, kortikosteroidler ve antrasiklin türevleri (%68, %27, %5) idi. Orta riskli gruptaki immunsupresif ajanların sıklığı sırasıyla sitokin ve integrin inhibitörleri anti-TNF ajanlar, kortikosteroidler, geleneksel immunsupresif ajanlar, antrasiklin türevleri, ve tirozin kinaz inhibitörleri (%39, %31, %12, %10, %6, %2) idi. Düşük riskli gruptaki

immunsupresif ajanların hepsi geleneksel immunsupresif ajanlardan oluşmaktaydı. Immunsupresif ajanların yıllara göre kullanımı Tablo 1’de gösterildi.

Hastaların immunsupresif tedavi başlamadan önce ALT ortalaması 20,5±14.2 saptandı. HBV serolojilerine göre %22’si HBsAg ve anti-HBc pozitif, %20’si izole anti-HBc pozitif, % 58’i anti-HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitif idi. Hastaların %18’inde HBV DNA ve bu hastaların tamamında HBsAg pozitif olarak saptandı.

Hastalar HBV reaktivasyon risk durumuna göre sınıflandırıldığında, %35’i yüksek, %49’u orta ve %16’sı düşük riskli olarak belirlendi. Risk gruplarına göre hastaların özellikleri Tablo 2’de özetlendi.

Tablo 1. HBV profilaksisi başlanan hastalarda immunsupresif ajanların yıllara ve risk gruplarına göre kullanımı

GRUP	YÜKSEK			ORTA						DÜŞÜK	TOPLAM
	B	KS	A	S	ANTİ TNF	KS	G	A	T		
2015		3		2							5
2016	1		1	1	1	1					5
2017	2			1	4			1		1	9
2018	9	1	1	1	6	3				6	27
2019	10	6		12	5	1	5	2	1	10	52
2020	3			3		1					7

B: B hücre depleksiyonu yapan ajanlar (Rituksimab, Ofatumumab), KS: Kortikosteroidler, A: Antrasiklin türevleri (Doxorubicin, Epirubicin), S: Sitokin ve integrin inhibitörleri (Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab), ANTİ TNF: TNF-alfa inhibitörü (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, İnfliximab), G: Geleneksel immunsupresif ajanlar (azathioprine, methotrexate, 6-mercaptopurine..), T: Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib...)

Tablo 2. HBV risk gruplarına göre hastaların özellikleri

Özellik	Tüm hastalar	Yüksek riskli	Orta riskli	Düşük riskli
Hasta sayısı n (%)	105 (100)	37 (35,2)	51 (48,6)	17 (16,2)
Yaş ortalaması (ortanca)	56,5 (57)	57,6 (60)	55 (55)	58,5 (56,5)
Erkek Cinsiyet n (%)	66 (62,9)	23 (62,1)	35 (68,6)	8 (47,1)
ALT ortalaması	20,5 (5-97)	20,1 (5-77)	20,4 (6-97)	21,2 (7-60)
HBs Ag pozitif n (%)	23 (21,9)	12 (32,4)	4 (7,8)	7 (41,2)
İzole anti-HBc pozitif n (%)	21 (20,0)	7 (18,9)	11 (21,6)	3 (17,6)
anti-HBs ve anti-HBc birlikte pozitif n (%)	61 (58,1)	18 (48,6)	36 (70,6)	7 (41,2)
HBV DNA pozitif n (%)	19(100)	9(47,4)	3(15,8)	7(36,8)
Lamivudin n (%)	8(100)	3(37,5)	3(37,5)	2(25)
Entekavir n (%)	70 (100)	20 (28,6)	38 (54,3)	12 (17,1)
TDF n (%)	26 (100)	13 (50)	10 (38,5)	3 (11,5)
TAF n (%)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

TDF:Tenofovir disoproksil fumarat TAF: Tenofovir alafenamid

Yüksek riskli gruptaki HBsAg pozitif hastaların üçünde lamivudin tedavisi aldıkları dönemde, ülkemizde immunsupresif hasta grubunda sadece lamivudin onaylı olduğundan, kullanıldı. Bu hastalarda HBV DNA düşük düzeyde olup, takiplerinde HBV DNA negatif seyretmiş, karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmedi. HBsAg pozitif yüksek riskli hastaların diğerlerinde potent antiviraller (entekavir, tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil fumarat) kullanıldı.

Profilaktik tedavi alan hastalarda immunsupresif tedavi %53 hastada devam ederken %47'sinde kesildi. Profilaktik antiviral tedavi % 57 hastada devam ederken %43'ünde kesildi. Tedavisi kesilenlerin immunsupresif tedavi süresi ortalaması 10,2 ay, antiviral profilaksi alma sürelerinin ortalaması 7,9 ay olarak saptandı. Kullanılan profilaktik antiviral ajanlar sıklık sırasına göre %67 entekavir, %25 tenofovir disoproksil fumarat (TDF), %7 lamivudin ve %1 tenofovir alafenamid (TAF) olarak belirlendi.

Antiviral profilaksi alan hastalarımızın hiçbirinde HBV reaktivasyonu gelişmedi.

Tartışma

Bu çalışmada HBV reaktivasyonu için risk grupları hastaların HBV serolojik, virolojik belirteçlerine ve immunsupresif tedavide kullanılacak ajanlara göre belirlendi. En sık (%49) orta riskli hasta grubunda profilaktik tedavi uygulandığı saptandı. Çalışmamızda en sık dermatolojik ve hematolojik hastalıklarda immunsupresif ajan kullanıldığı görüldü. Yakın zamanda bölgemizdeki bir çalışmada HBsAg ve anti-HBc seropozitifliği sırasıyla hematolojik maligniteli hastalarda %3,4, %23,8; solid organ maligniteli hastalarda %4,2, %38,4 olarak saptanmıştır (6).

Çalışmamızda en sık kullanılan immunsupresif ajanların B lenfosit baskılayıcıları, geleneksel immunsupresif ajanlar ve sitokin ve integrin inhibitörleri olduğu görüldü. En çok tercih edilen antiviral profilaktik ajan entekavir olarak saptandı (%67). HBV profilaksisi alan hastaların hiçbirinde immunsupresif tedavi sırasında ve tedavi sonunda hepatit B'ye bağlı serolojik, biyokimyasal ve virolojik reaktivasyon gelişmedi.

Çalışmamızda toplumda %1,5-3 oranında görülen psöriasis, Anti-TNF alfa kullanımı nedeniyle en sık profilaksi gerektiren hastalık olarak saptandı. Anti-TNF alfa kullanımının HBV reaktivasyonu açısından risk oluşturmasındaki en önemli neden sitotoksik T lenfositler tarafından üretilen TNF alfa'nın HBV replikasyonunu önleyici etkisinin ortadan kalkması olduğu bildirilmiştir (7). Anti-TNF alfa kullanan 644 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4,1, anti-HBc pozitifliği %17,3 saptanmış; toplam 39 hastaya (HBsAg pozitif hastaların %88,2'sine, anti-HBs ve anti-HBc pozitif hastaların %41, izole anti-HBc pozitif hastaların %53,3'üne) profilaksi verilmiştir. Profilaksi almayan iki hastada reaktivasyon gözlenmiş, anti-TNF kullanımında en sık endikasyonlar %32,8 psöriasis, ankilozan spondilit %26,5 olarak saptanmıştır (8). Grup bazında değerlendirildiğinde ise hematolojik maligniteler yaygın rituksimab kullanımı nedeni ile en sık görülen grup olarak

belirlenmiştir. Rituksimab kullanımının HBV reaktivasyonu için yüksek risk teşkil etmesi bu grupta antiviral profilaksinin önemini artırmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT); immunsupresif tedavi alan HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif hastada ilk 2014 yılında lamivudin; 2016 yılında entekavir ve tenofovir ve son olarak Ocak 2019'da bunlara ek olarak tenofovir alafenamid (TAF) profilaktik tedavide yer almıştır (SUT Değişik: RG- 25/07/2014-29071/ 26-b ve c md. yürürlük:07/08/2014). Çalışmamızda SUT'un uygulanmaya başlanması ve yıllar içerisinde immunsupresif tedavilerin kullanımındaki artışa paralel olarak profilaktik antiviral tedavi başlanması oranında da artışın olduğu görüldü.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde entekavir ve TDF'nin etkinlik ve güvenlik özelliklerinin benzer olduğu bildirilmektedir (9,10). Çalışmamızda entekavirin daha sıklıkla tercih edilmesinin, olası yan etki çekincesi (nefrotoksisite, kemik toksisitesi vb) veya ilaç etkileşimi gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (11–13). TAF'ın, profilakside diğer ajanlara göre daha sonradan onay aldığı için bu süreçte daha nadir kullanılmış olduğu düşünülebilir.

Çalışmamız kısıtlılıkları: TAF içeren rejimin, en son olarak SUT onayı aldığı için, bir hastada kullanılmış olması veri sağlanmasını etkilemiştir. Hastalar farklı kliniklerden toplandığı için risk grupları arasında tam homojen dağılım göstermemektedir. Çalışmamızın nispeten uzun süreye (5 yıl) yayılmış olması olgu sayısı, çeşitliliği ve takibi açısından tatmin edici olup güçlü yanını oluşturduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç

İmmunsupresif hastalarda HBV reaktivasyonunda asemptomatikten şiddetli ve fatal seyirli hastalığa kadar farklı tablolar gelişebilir. Bu yüzden immunsupresif tedavi planlanan her hastada HBV serolojisi bakılması, HBV reaktivasyonuna karşı antiviral profilaksi başlanmasının değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

MC ve MT ilk isim eş yazar olarak yer almaktadır. MY,MC: Konsept, tasarım; MT,PA,ŞK: Denetim; MC,SS: Materyal, veri toplama ve literatür taraması; MC,SS,PA: Veri toplama ve/veya işleme; MC,MT: Analiz ve/veya yorum; MC,MT,SS: Literatür taraması; MT,MC,SS: Yazma; MT,ŞK,PA: Yorumlama ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. Gut. 2012;1:61(Suppl 1):1–5.
2. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2022 Aug 7]. Report No.: WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.

Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/130012>

3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21:1020-6.
4. Aygen B, Demir AM, Gümüő M, Karabay O, Kaymakođlu S, Köksal Aő et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:259-69.
5. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:215-9.
6. Turken M, Köse ő, Acar AÖ, Ceylan C, Albayrak H, Arkali E. Hepatitis B seroprevalence in hematological oncology patients. *Eur Res J.* 2020;6:87-91.
7. Ye H, Zhang X wu, Mu R, Fang L kai, Gu J ruo, Lin J et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:119-23.
8. Bozkurt İ, Bektaş A. Anti-TNF alfa kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2019;46:553-7.
9. Huang M, Jie Y, Shi H, Li X, Li X, Wu Y et al. Comparison of the efficacy of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir for initial treatment of patient with chronic hepatitis B in China. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:666-73.
10. őenol A, Özer Balin ő. Evaluation of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Retrospective Study. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol.* 2019;24:361-8.
11. Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate or Entecavir Monotherapy: A Matched Case-Cohort Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:873-7.
12. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;22:95.e1-95.e7.
13. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:39.

Mehmet Ceylan Orcid ID: 0000-0003-4781-3802

Melda Türken Orcid ID: 0000-0002-9536-6560

Sarp Singil Orcid ID: 0000-0002-4280-925X

Pelin Adar Orcid ID: 0000-0003-4251-8396