

## Araştırma Makalesi | Research Article

# RİTUKSİMAB DIŞI BİYOLOJİK İLAÇ KULLANAN HASTALARDA HEPATİT B SEROPREVALANSI VE REAKTİVASYON SIKLIĞI; TEK MERKEZ SONUÇLARI

## HEPATITIS B SEROPREVALENCE AND REACTIVATION FREQUENCY IN PATIENTS USING BIOLOGICAL DRUGS OTHER THAN RITUXIMAB; SINGLE CENTER RESULTS

Özlem Özdemir Işık<sup>1</sup>, Enes Başaran<sup>1</sup>, Neslihan Gökçen<sup>1</sup>, Duygu Temiz Karadağ<sup>1</sup>, Ayten Yazıcı<sup>1</sup>, Ayşe Cefle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Biyolojik ilaçlar, romatolojide önemli tedavi alternatifleridir. Bu ilaçların kullanımı sırasında hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir. Rituksimab (RTX) dışı biyolojik ilaçlarla hepatit B reaktivasyon sıklığı net değildir. Çalışmada, RTX dışı biyolojik ilaç tedavisi alan hastalarda hepatit B seroprevalansı ve reaktivasyon sıklığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2010-2022 yılları arasında farklı endikasyonlarla RTX dışı biyolojik ilaç tedavisi alan 170 hastanın HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG verileri retrospektif olarak incelendi. Reaktivasyon açısından viral yük, karaciğer enzim yüksekliği ve HBeAg reversionu değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %53,5'i erkek, yaş ortalamaları 47,4±10,6 yıl idi. Tüm grupta hastaların %80'i anti-tümör nekroz faktör (TNF), %20'si TNF dışı biyolojik ilaç tedavisi kullanılmaktaydı. HBsAg (+) olanlar grup 1 (%2,9), HBsAg (-), anti-HBs (+) ve anti-HBcIgG (+) olanlar grup 2 (%7,6), anti-HBcIgG (+) olanlar grup 3 (%8,2), viral serolojisi negatif olanlar grup 4 (%67,1) ve aşı ile bağışıklanmış anti-HBs (+) olanlar ise grup 5 (%14,1) olarak sınıflandırıldı. Grup 1'deki hastalar antiviral tedavi almaktaydı. Diğer gruplarda antiviral profilaksi tedavisi alan yoktu. Grup 3'te ankilozan spondilit tanısı ile takip edilen ve infliximab tedavisi alan bir hastada reaktivasyon gözlemlendi.

**Sonuç:** RTX dışı biyolojik ilaç kullanan hastalarda reaktivasyon orta riskli gösterilmektedir. Çalışmamızda reaktivasyon oldukça düşük bir oranda gözlemlenmiştir. Bununla birlikte hastalar biyolojik ilaç kullanımı öncesi tarama ve tedavi sırasında reaktivasyon açısından dikkatle takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, Biyolojik İlaç, Hepatit B reaktivasyonu

### ABSTRACT

**Objective:** Biological drugs are important treatment alternatives in rheumatology. Hepatitis B reactivation may develop during the use of these drugs. The frequency of hepatitis B reactivation with non-rituximab (RTX) biological drugs is not clear. In this study, we aimed to evaluate hepatitis B seroprevalence and reactivation frequency in patients receiving non-RTX biological drug treatment.

**Methods:** HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG data of 170 patients who received non-RTX biological drug therapy for different indications between 2010 and 2022 were retrospectively analysed. Viral load, liver enzyme elevation and HBeAg reversion were evaluated in terms of reactivation.

**Results:** 53.5% of the patients were male and the mean age was 47.4±10.6 years. In the whole group, 80% anti-tumour necrosis factor (TNF) and 20% non-TNF biological drugs were used. Patients with HBsAg (+) were classified as group 1 (2.9%), those with HBsAg (-), anti-HBs (+) and anti-HBcIgG (+) as group 2 (7.6%), those with anti-HBcIgG (+) as group 3 (8.2%), viral serology negative patients as group 4 (67.1%) and vaccine immunised anti-HBs (+) patients as group 5 (14.1%). In group 1, patients were receiving antiviral treatment.

Antiviral prophylaxis treatment was not used in the other groups. In group 3, reactivation was observed in a patient who was followed up with a diagnosis of ankylosing spondylitis and receiving infliximab treatment.

**Conclusion:** Reactivation in patients using non-RTX biologic drugs is considered to be of intermediate risk. In our study, reactivation was observed at a very low rate. However, patients should be carefully monitored for reactivation during screening and treatment prior to the use of biologics.

**Keywords:** Hepatitis B, Biological Drug, Hepatitis B reactivation

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Özlem Özdemir Işık; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Umuttepe, 41380, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75 e-posta/e-mail: luska80@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 25.08.2023

Kabul/Accepted: 27.10.2023

Online Yayın/Published Online: 21.10.2023

## Giriş

Biyolojik ilaçlar, genetik veya immün araçları hedef alan ilaçlardır.<sup>1</sup> Tümör nekroz faktörünün (TNF) tanımlanması ve bu sitokine karşı geliştirilen tedavi ajanları ile “biyolojik ilaç” kavramı gündeme gelmiştir.<sup>2</sup> Bunu diğer etki mekanizmalarına sahip biyolojik tedaviler {İnterlökin(IL)-1, IL-6, IL-17'ye karşı, B-hücre hedefli, ko-stimülasyon moleküllerine veya kinaz inhibitörleri gibi hücre içi sinyalizasyona müdahale eden ajanlar} izlemiştir.<sup>3</sup> Günümüzde bu ajanlar romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit (PsA) gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçların kullanımı sırasında hepatit B reaktivasyonu gibi yan etkiler gözlenebilmektedir.<sup>4</sup> Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, tedavi edilmediği durumlarda, hastaların 1/4'ünün siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla karşılaşacağı bir tablo olarak toplum sağlığını tehdit etmektedir. Bir çalışmaya göre ülkemizde HBs Ag pozitifliği %4, anti-HBcIgG pozitifliği %30,6 saptanmıştır.<sup>5</sup>

İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş HBV enfeksiyonlu birinde HBV DNA'da  $>1 \log_{10}$  IU/mL artış ya da HBV DNA'nın negatifken pozitif hale gelmesi ve HBeAg reversiyonu ile alanin aminotransferazda (ALT) 5 kat artış olması, HBsAg negatif ve anti-HBcIgG pozitif olan hastalarda ise serokonversiyon gelişmesi ile HBsAg'nin pozitifleşmesi ve HBV DNA'nın tespit edilebilir düzeyde olmasına “HBV reaktivasyonu” denir.<sup>6</sup> Biyolojik tedavi planlanan hastalara HBV reaktivasyon riski açısından tarama önerilmektedir. Kullanılacak biyolojik ilaç ve HBV serolojisine göre bu risk dört gruba ayrılmaktadır; çok yüksek, yüksek, orta ve düşük riskli grup. Özellikle B hücre hedefli ilaçlar ile HBV reaktivasyonu riski oldukça yüksek gözükmektedir. B hücre dışı biyolojik tedaviler ile orta dereceli bir risk söz konusudur.<sup>7,8</sup> Yapılan çalışmalarda anti-TNF tedaviler altında farklı oranlarda HBV reaktivasyonu gözlenmiştir.<sup>9-12</sup>

Çalışmadaki amacımız romatoloji polikliniğinde takip edilen ve RTX dışı biyolojik ilaç tedavisi alan hastalarda hepatit B seroprevalansı ve reaktivasyon sıklığını değerlendirmektir.

## Yöntem

2010-2022 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi romatoloji polikliniğinde farklı endikasyonlarla en az 1 yıl süre ile, RTX dışı biyolojik ilaç tedavisi alan, 18-75 yaş arası, 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar verileri kendilerine ait dosyalardan ve hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların biyolojik ilaç tedavisi öncesi ve son 1 yıllık dönemdeki HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgG verileri değerlendirildi. Özellikle HBsAg ve anti-HBcIgG pozitif hastaların takiplerinde reaktivasyon açısından bakılan HBV DNA ile viral yük, karaciğer enzim yüksekliği ve HBeAg reversiyonu kaydedildi. Biyoloji tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonraki takiplerde hepatit serolojisi eksik olan hastaların verileri çalışmaya dışı bırakıldı.

Mevcut takip süresince antiviral ilaç alımı sorgulandı ve kaydedildi. Hastalar HBV serolojisine göre 5 alt grupta değerlendirildi. Buna göre; grup 1 HBsAg (+) hastalar, grup 2 doğal bağışıklığı olan HBsAg (-), anti-HBs (+) ve anti-HBcIgG (+) hastalar, grup 3 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBcIgG (+) hastalar, grup 4 viral göstergeleri negatif olan hastalar ve grup 5 aşı ile bağışıklanmış anti-HBs (+) hastalar olarak sınıflandırıldı.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (IQR), kategorik değişkenler ise yüzde olarak verilmiştir.

## Bulgular

Hastaların %53,5'i erkek olup yaş ortalamaları  $47,4 \pm 10,6$  yıl idi. Hastalık tanı yaşı ortalama  $30,8 \pm 10,9$ , tedavi başlangıç yaşı ortalama  $39,7 \pm 10,7$  yıl, tanı konulduktan sonra biyolojik tedavi başlanana kadar geçen süre median 4 (1-8) yıl, poliklinik takip süresi median 7 (4-10,5) yıl idi. Hastaların %57,6'sı AS, %24,1'i RA, %8,8'i PsA, %3,5'i Behçet hastalığı, %2,4'ü Takayasu arteriti, %3,5'i diğer hastalıklar (Ailevi Akdeniz Ateşi-juvenil RA, dev hücreli arterit, erişkin Still hastalığı) tanısı ile izlenmekteydi. Tüm grupta, %80 anti-TNF, %20 TNF dışı biyolojik ilaç (%11,8 tosilizumab, %5,9 sekukinumab, %2,4 abatacept,) kullanılmaktaydı. Biyolojik ilaç kullanım süresi 8 (5-12) yıl idi. Hastalar median 1 (1-2) biyolojik ilaç kullanmıştı; %58,8'i bir biyolojik ilaç, %20'si 2 biyolojik ilaç, %21,2'si 3 ve üzerinde biyolojik ilaç kullanmıştı.

Hastaların %2,9'u HBsAg (+) grup 1, %7,6'sı HBsAg (-), anti-HBs (+) ve anti-HBcIgG (+) grup 2, %8,2'si anti-HBcIgG (+) grup 3, %67,1'i grup 4 ve %14,1'i anti-HBs (+) grup 5 olarak sınıflandırıldı.

Grup 1'deki hastalar HBsAg pozitif, HBV DNA  $<2000$  IU/ml ve karaciğer enzimleri normal olan inaktif taşıyıcılardı. Bu hastalar antiviral tedavi almaktaydı ve bu gruptaki hastalara belirli periyotlarla HBV DNA ile viral yük takibi yapılmıştı. Bu grupta reaktivasyon gözlenmedi.

Grup 2 ve 3'teki hastalar antiviral profilaksi tedavisi almamaktaydı. Bu gruplardaki tüm hastaların HBV DNA testi negatifti. Hastalar HBsAg serokonversiyonu açısından takip edilmekteydi.

Grup 3'te AS tanısı ile takip edilen ve infliksimab tedavisi alan bir hastanın takiplerinde HBsAg pozitifliği saptanmış, HBV DNA pozitifleşen hastaya reaktivasyon nedeniyle antiviral tedavi başlanmıştı. Hastaların verileri tablo-1 de sunulmuştur.

Grup 1'de antiviral tedavi almakta olan bir hastada viral yük artışına rağmen ( $<1 \log_{10}$  IU/mL), karaciğer enzim yüksekliği, HBeAg reversiyonu olmaması nedeniyle reaktivasyon olarak değerlendirilmedi. Hastanın takiplerinde reaktivasyon gözlenmedi. Grup 4'te takip edilen tüm hastalar HBV'ye karşı aşılandı.

**Tablo 1.** Rituksimab dışı biyolojik tedavi alan hastaların verileri

	N (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	79 (46,5)
Erkek	91 (53,5)
<b>Tanıya Göre Biyolojik Ajan Kullanımı</b>	
<b>Romatoid Artrit</b>	
İnfliksımab	5 (12,2)
Adalimumab	1 (2,4)
Etanercept	6 (14,6)
Sertolizumab	7 (17,1)
Golimumab	3 (7,3)
Tosilizumab	15 (36,6)
Abatacept	4 (9,8)
<b>Ankilozan Spondilit</b>	
İnfliksımab	35 (35,7)
Adalimumab	23 (23,5)
Etanercept	17 (17,3)
Sertolizumab	7 (7,1)
Golimumab	10 (10,2)
Sekukinumab	6 (6,1)
<b>Psoriatik Artrit</b>	
İnfliksımab	2 (13,3)
Adalimumab	6 (40)
Etanercept	2 (13,3)
Sekukinumab	4 (26,7)
Golimumab	1 (6,7)
<b>Behçet Hastalığı</b>	
İnfliksımab	6 (100)
<b>Takayasu Arteriti</b>	
İnfliksımab	3 (75)
Tosilizumab	1 (25)
<b>Diğer (AAA-JRA /DHA/Erşkin Başlangıçlı Still Hastalığı)</b>	
Tosilizumab	6 (100)
<b>Viral Belirteçlere Göre Gruplar</b>	
Grup 1	5 (2,9)
Grup 2	13 (7,6)
Grup 3	14 (8,2)
Grup 4	114 (67,1)
Grup 5	24 (14,1)
<b>Profilaktik Antiviral Tedavi Alanlar</b>	
Grup 1	5 (2,9)
Grup 2	0
Grup 3	0
<b>Hepatit B Reaktivasyon Oranı</b>	
Grup 1	0
Grup 2	0
Grup 3	1 (7,1)

AAA:Ailevi Akdeniz Ateşi, JRA:Juvenil Romatoid Artrit, DHA:Dev Hücreli Arterit

## Tartışma

Çalışmamızda RTX dışı biyolojik ilaç kullanan hastalarımızın büyük oranda (%67,1) HBV serolojisi negatif olan aşısız hastalar oldukları gözlemlendi. Bu hastalar aşılama programı için takip edildikleri aile sağlığı merkezlerine yönlendirildi.

Hastalarımızda HBsAg pozitiflik oranı %2,9 saptandı ve bu hastalar inaktif taşıyıcı durumundaydı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği %2,5-4 aralığındadır<sup>13-15</sup> ve bu sonuçlar çalışmamız ile uyumludur. Bununla birlikte anti-HBcIgG pozitifliği çalışmamızda, ülkemizde yapılan çok merkezli çalışma<sup>5</sup> sonuçlarına göre oldukça düşük gözlemlendi (sırasıyla %15,8 ve %30,6). Ülkemizde HBV prevalansının batıdan doğuya doğru giderek arttığı bilinmektedir, çalışmanın yapıldığı bölge göz önüne alındığında, HBcIgG'nin daha düşük saptanmış olması bununla açıklanabilir. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%67,1) HBV serolojisi negatif hastalardan oluşması da bu bölgede daha az HBV enfeksiyonu olduğunu destekler gibi görünmektedir.

Romatoloji hastalarının takiplerinde biyolojik ilaç başlanmadan önce bazı hastalıklar için tarama ve gerektiğinde profilaktik tedavi önerilmektedir.<sup>16</sup> Bu nedenle tüm hastalarımıza biyolojik tedaviler öncesinde HBV açısından tarama yapılmaktadır. Hastalarımızın büyük çoğunluğu (%80) biyolojik ilaç olarak anti-TNF ilaçlar kullanmaktadır.

TNF- $\alpha$ , enfeksiyöz ajanlara karşı proinflamatuvar bir sitokin olarak konakçının savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. TNF- $\alpha$ , HBV'ye özgü sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla HBV replikasyonunun inhibisyonunda görev alır.<sup>17</sup> TNF- $\alpha$ 'nın baskılanması, HBV ile enfekte hepatosit klirensini azaltarak HBV reaktivasyonun yol açabilir.<sup>18</sup>

Hastalarımızın sadece birinde HBV reaktivasyonu gözlenmiş olup bu hasta anti-TNF tedavi almaktaydı. Antiviral tedavi sadece inaktif taşıyıcı hastalarımız tarafından kullanılmaktaydı; grup 2 ve 3'te profilaksi tedavisi verilmemiş olmasına rağmen reaktivasyon sıklığı oldukça düşük saptanmıştır.

Ayar ve ark.<sup>9</sup>'nın çalışmasında 275 hasta verisi incelenmiş, 41 hastada uygulanan 53 biyolojik ilaç (%52 anti-TNF geri kalan TNF dışı biyolojikler) tedavi kürü değerlendirilmiş ve sadece bir hastada reaktivasyon saptanmıştır. Bu hastanın tosilizumab tedavisi aldığı, tedavi başlangıcında anti-HBcIgG ve HBV DNA testlerinin pozitif olduğu ve antiviral tedavisini düzensiz kullandığı belirtilmiştir.

Bozkurt ve ark.<sup>10</sup>'nın çalışmasında anti-TNF ilaç öncesi HBV serolojisi bilinen 410 hasta değerlendirilmiş, 61 hasta reaktivasyon açısından takip edilmiş ve bir hastada reaktivasyon gözlenmiştir. Hasta AS nedeniyle anti-TNF ilaç kullanan ve kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle düzensiz antiviral tedavi almakta olan bir hasta olarak sunulmuştur.

Sayar ve ark.<sup>19</sup>'nın çalışmasında da anti-TNF kullanan 653 hastadan geçmişte HBV enfeksiyonu geçiren (HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif, anti-HBs negatif veya pozitif) ve antiviral tedavi almayan 90 hasta, karaciğer fonksiyon testi ve viral yük takibi ile reaktivasyon açısından değerlendirilmiş ve hiçbir hastada reaktivasyon gözlenmemiştir. Ülkemize ait bu veriler çalışmamızla uyumlu bulunmuştur ve sonuçlar anti-TNF tedavi alanlarda profilaktik tedavi verilmeden de düşük bir reaktivasyon oranı olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte Lee ve ark.<sup>11</sup>'nin yaptığı bir metaanalizde, romatolojik hastalık nedeniyle anti-TNF tedavi alan, HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif 468 hastanın verileri 9

çalışma üzerinden değerlendirilmiş ve 8 (%1,7) hastada HBV reaktivasyonu gözlenmiştir. Bu oran çalışmamıza göre yüksektir.

TNF dışı ilaçlardan tosilizumab ile yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ahn ve ark.'nın<sup>20</sup> çalışmasında 39 RA hastasından 15'i HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif seroloji ile izlenmiş ve tosilizumab tedavisi altında reaktivasyon gözlenmemiştir. Kuo MH ve ark.'nın<sup>21</sup> çalışmasında ise 7'si HbsAg pozitif 64 hasta, HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan 97 RA hastası 9 yıl boyunca izlenmiş ve HbsAg pozitif grupta 3, diğer grupta ise 1 hastada reaktivasyon gözlenmiştir. Bu nedenle tosilizumab altında HBV reaktivasyonu olabileceği göz önünde bulundurulmalı sonucuna varılmıştır.

Diğer bir TNF dışı ilaç olan abatacept kullanımı ile HBV reaktivasyonu sıklığına dair uluslararası farmakovijilans veritabanı kullanılarak retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Wang ve ark.'nın<sup>22</sup> bu çalışmasına göre 1 Ocak 2006 ve 30 Haziran 2021 tarihleri arasında 2886 ilaç ilişkili HBV reaktivasyonu gözlenmiş ve bunların 55 tanesi abatacept ile ilişkili bulunmuştur. Abatacept maruziyeti ile HBV reaktivasyonu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.

Megna ve ark.<sup>23</sup> sekukinumab ile tedavi edilen 60 psoriasis hastasını ortalama bir yıllık tedavi sonrasında, HBV ve HCV reaktivasyonu açısından değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 13'ünde HbsAg pozitif, 19'unda anti-HbcIgG pozitif ve 30'unda anti-HCV pozitif olduğu belirtilmiş ve takip sonrasında, sadece bir hastada hem HBV hem HCV reaktivasyonu gözlemlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda TNF dışı biyolojik ilaçlar ile reaktivasyon gözlenmemiştir.

Çalışmamızın az sayıda olgu içermesi ve retrospektif dizaynı kısıtlı yanlarıdır; bununla birlikte uzun takip süresine sahip hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve hastaların hem tedavi başlangıcında hem de takiplerde HBV serolojisi, karaciğer enzimleri ile ve gerekli durumlarda HBV DNA ile izlemi güçlü bir yönüdür.

Sonuç olarak, RTX dışı biyolojik ilaçların HBV reaktivasyonu açısından orta risk taşıdığı bilinmekle birlikte, çalışmamız ve diğer çalışma verileri göz önüne alındığında gerçek yaşamda özellikle anti-TNF ilaçlarla reaktivasyonun oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bununla birlikte TNF dışı biyolojik ajanlar ile ilgili destekleyici daha fazla yayına ihtiyaç vardır. Hastaların biyolojik ilaç başlanmadan önce rehberler eşliğinde viral hepatit taramasının yapılması ve gerekli durumlarda ilaç kullanımı önem taşımaktadır.

#### Açıklamalar

EULAR 2023'te poster olarak yayınlanmıştır (AB0016).

#### Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi etik kurulu çalışma protokolünü onaylamıştır (Tarih:10-Nisan-2023, Onay Numarası: 2023/90).

#### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada herhangi bir kişi/kurum ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Yazar Katkısı

OOI, EB ve DTK: Çalışma fikri, hipotez, çalışma tasarımı; OOI, EB ve NG: Materyal hazırlama, veri toplama ve analizi; DTK : İstatistik, OOI: Makalenin ilk taslağının yazılması; OOI, AY ve AC: Makalenin son haline getirilmesi ve yayın sürecinin eleştirel incelemesi.

#### Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Staren ED, Essner R, Economou JS. Overview of biological response modifiers. *Semin Surg Oncol.* 1989;5(6):379–384. doi: 10.1002/ssu.2980050603.
2. Maini R, St Clair EW, Breedveld F 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 4;354(9194):1932-1939. doi: 10.1016/s0140-6736(99)05246-0.
3. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Rheumatol Rev.* 2015;67(2):280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639).
4. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73(3):529-535.doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
5. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015 ;21(11):1020-1026.doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
6. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016 ;22(2):219-237.doi: 10.3350/cmh.2016.0024.
7. 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(1):215-219; quiz e16-7.doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
8. Raimondo G, Filomia R, Maimone S. Therapy of occult hepatitis B virus infection and prevention of reactivation. *Intervirolgy.* 2014;57(3-4):189-95. doi:10.1159/000360943
9. Ayar K, Asan A, Hattatoğlu DT. Evaluation of Hepatitis B Seroprevalence and Hepatitis B Reactivation Frequency in Rheumatology Patients Using Biological Drug Therapy. *Klimik Journal.* 2021; 34(1): 42-49.doi: 10.36519/kd.2021.08
10. Bozkurt İ, Bektaş A. Anti-TNF alfa kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun değerlendirilmesi. *Dicle Med J.* 2019; 46(3): 553 – 557
11. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 ;31(1):118-121.
12. Lee JM, Wei SC, Lee KM et al. Clinical Course of Hepatitis B Viral Infection in Patients Undergoing Anti-Tumor Necrosis

- Factor  $\alpha$  Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2022;16(3):396-403.doi: 10.5009/gnl210081.
13. Igde FA, Taskin H, Igde M, Yazici Z, Atilla A. Where we are in the fight against hepatitis B infection: Trends in hepatitis B virus seroprevalence in Black Sea Region of Turkey. *Niger J Clin Pract*. 2018; 21(1): 87-92. doi: 10.4103/njcp.njcp\_368\_16.
  14. Akcam FZ, Uskun E, Avsar K, Songur Y. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(2): 274-284. doi: 10.1016/j.ijid.2008.07.005.
  15. Altay T, Uskun E, Akcam FZ. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and its correlation with risk factors among new recruits in Turkey. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16(4): 339-344. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.003.
  16. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, et al. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *RAED Derg*. 2015; 7(1):28-32. doi:10.2399/raed.15.40085
  17. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*. 1996; 4(1): 25-36 doi: 10.1016/s1074-7613(00)80295-2.
  18. Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol*. 2008; 45(4): 963-970. doi: 10.1016/j.molimm.2007.07.038
  19. Sayar S, Kürbüz K, Kahraman R et al. Risk of hepatitis B reactivation during anti-TNF therapy; evaluation of patients with past hepatitis B infection. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(7):522-528. doi: 10.5152/tjg.2020.19295.
  20. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Park JY, Lee SW. Safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with resolved hepatitis B virus infection: Data from real-world experience. *Yonsei Med J*. 2018; 59(3): 452-456. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.452.
  21. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci*. 2021;66(11):4026-4034. doi: 10.1007/s10620-020-06725-1.
  22. Wang J, Zhang X, Geng X et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: A retrospective study of international pharmacovigilance databases. *EClinicalMedicine*. 2022 5;48:101425. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101425.
  23. Megna M, Patruno C, Bongiorno MR et al. Hepatitis Virus Reactivation in Patients with Psoriasis Treated with Secukinumab in a Real-World Setting of Hepatitis B or Hepatitis C Infection. *Clin Drug Investig*. 2022 ;42(6):525-531. doi: 10.1007/s40261-022-01163-5.