

İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA HBVİZYON PROJESİ ÖNCESİ VE SONRASI İKİ YILDA HEPATİT B TARAMA VE PROFİLAKSİ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF ZELAL ÇİFTÇİ

TEZ DANIŞMANI

PROF DR MUSTAFA KEMAL ÇELEN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GİRİŞ VE AMAÇ

- Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, küresel sağlık için ciddi bir tehdit
- Son derece etkili bir aşı bulunmasına rağmen her yıl yaklaşık 1,5 milyon insan HBV ile enfekte oluyor.
- DSÖ verilerine göre 2019 yılı itibariyle;
 - 296 milyon insan kronik HBV enfeksiyonu ile yaşamakta
 - Hepatit B sebebiyle 800 bin ölüm
 - Ölümlerin çoğu kronik karaciğer hastalığı karaciğer kanseri kaynaklı

GİRİŞ VE AMAÇ

- HBV, serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların vücudunda hepatosit nükleusunda kalmaya devam etmektedir.
- HBV enfeksiyonu öyküsü olan bireyler immünsüpresif tedavi aldıklarında, HBV reaktivasyonu (HBVr) ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar.
- Bu durum;
 - Artmış transaminaz seviyesine,
 - Fulminan hepatite ve/veya
 - Ölüme yol açabilmektedir.
- Sürekli gelişen yeni ilaçlarla birlikte biyolojik terapi ve antikanser tedavisinin kullanımı yaygınlaşmıştır.
- İmmünsüpresif tedavi veren hekimlerin HBVr'yi önlemek için kılavuzlarda var olan önerileri bilmeleri gerekmektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

- Bu tez çalışmamızda, HBVizyon uyarı sisteminin uygulanmasının ardından HBV reaktivasyonu riski olan immünsüpresif hastalarda hepatit B tarama ve profilaksi oranlarının iki yıldaki değişimini ve HBVizyon projesinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

HBVizyon Programı

- ▶ ‘HBVizyon’ programı immünsüpresif hastalarda;
 - HBV tarama oranlarını arttırabilmek,
 - profilaksinin gecikmeksizin uygulanabilmesini sağlayabilmek amaçlarıyla,
 - farklı uzmanlık alanlarının birlikte çalışmasını organize eden,
 - hastane otomasyon sistemine entegre edilmiş bir uyarı sistemi
- ▶ Hastaya immünsüpresif ajan başlandığında ve ilgili hastalığın tanı kodu girildiğinde ‘İmmünsüpresif tedavi alacak olan hastanızda HBsAg, Anti-HBc IgG, Anti-HBs’ye baktınız mı? HbsAg veya Anti-HBc IgG pozitifliği durumunda Gastroenteroloji, Enfeksiyon Kliniklerinden Konsültasyon isteyiniz’ şeklinde bir uyarı çıkmaktadır.
- ▶ Sistem Türkiye’de ilk olarak Haziran 2016 yılında devreye girmiş olup, hastanemizde 24 Ocak 2017 de devreye sokulmuştur.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grupları

- **Dahil etme kriterleri**
- Ocak 2015-Aralık 2018
- Romatoloji ve Dermatoloji
- İmmünsüpresif tedavi başlanan
- HBsAg ve/veya Anti-HBc IgG pozitif
- 18 yaşın üzerinde

Hariç bırakılanlar

Kronik Hepatit B nedeniyle antiviral kullananlar

Anti-HBc IgG ve HBsAg negatif sadece Anti-HBs pozitif

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grupları

- HBVizyon öncesi, HBVizyon sonrası, HBVizyon'dan önce ve sonra başvuranlar
- Tarama ve profilaksi oranlarındaki değişim
- Retrospektif
- Demografik veriler
- Birincil tanıları
- Takip eden branş
- İmmünsüpresif ajanlar
- Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu
- Risk grubu(düşük, orta, yüksek)

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grupları

- HBsAg
- Anti-HBs
- Anti-HBc IgG
- HBV DNA(Hbsag ve/veya Anti-HBc IgG pozitif olanlarda)
- Tam taranmış, eksik taranmış ve taranmamış
- Profilaksi durumları
- Kullanılan antiviral ilaçlar

İSTATİKSEL ANALİZ

- Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında Pearson Chi-kare (χ^2) testi, Yates Chi-kare (χ^2) testi ve Fisher Chi-kare (χ^2) testi analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1: Hastaların Demografik Verileri

Hasta özellikleri	HBVizyon öncesi	HBVizyon sonrası	HBVizyon'dan Önce ve sonra Başvuranlar	Total(yüzde)
Cinsiyet(erkek)	53	58	68	179(%42,8)
Cinsiyet(kadın)	84	65	90	239(%57,2)
Toplam	137	123	158	418
Hastalık adı(yüzde)				
RA	55	34	84	173(%41,4)
AS	55	45	54	154(%36,8)
Psöriazis	1	19	11	31(%7,2)
Diğer	26	25	9	60(%14,6)
İlgili Klinik Branş (Yüzde)				
Romatoloji	133	96	144	373(%89,2)
Dermatoloji	4	27	14	45(%10,8)
Kullanılan İmmünsüpresif Ajan Tipi/Yüzde				
Anti-TNF	96	69	97	262(%62,6)
Anti-RA	0	5	10	15(%3,5)
İmmünsüpresif/Biyolojik Ajan	27	26	21	74(%17,7)
Steroid+ İmmünsüpresif/Biyolojik Ajan	2	7	27	36(%8,6)
Rituksimab	7	5	3	15(%3,5)
Steroid	5	11	0	16(%3,8)
Risk durumu				
Düşük riskli	23	23	15	61(%14,5)
Orta riskli	107	92	140	339(%81,1)
Yüksek riskli	7	8	3	18(%4,4)
Profilakside Kullanılan Ajanlar				
TDF	2	26	29	57(%23,8)
Entekavir	2	56	118	176(%73,6)
TAF	0	1	5	6(%2,6)

Tablo 2: HBVizyon Öncesi ve HBVizyon Sonrası İki Grup Taranma Durumu

		HBVizyon öncesi	HBVizyon sonrası	Total	P Deęeri
Romatoloji	Tam taranmış	53(%40,1)	78(%81)	131	0,349
	Eksik taranmış	54(%40,9)	9(%9)	63	
	Taranmamış	25(%29)	9(%9)	34	
Dermatoloji	Tam taranmış	1(%20)	24(%88)	25	0,254
	Eksik taranmış	4(%80)	3(%12)	7	
	Taranmamış	0	0	0	
Total	Tam taranmış	54(%39,4)	102(%82,9)	156	0,000
	Eksik taranmış	58(%42,3)	12(%9,7)	70	
	Taranmamış	25(%18,3)	9(%7,4)	34	

Tablo 3: HBVizyon Öncesi ve HBVizyon Sonrası Hepatit Serolojileri

		HBVizyon Öncesi	HBVizyon Sonrası	Toplam	P Deęeri
HBsAg Taranma Durumu	Taranmış	112(%81)	114(%92)	226	0,000
	Taranmamış	25(%19)	9(%8)	34	
HBsAg sonuç	Pozitif	2	18	20	
	Negatif	110	96	206	
Anti-HBs Taranma durumu	Taranmış	109(%79)	112(%91)	221	0,024
	Taranmamış	28(%21)	11(%9)	39	
AntiHBs Sonuç	Pozitif	74	82	156	
	Negatif	35	30	65	
Anti-HBc IgG Taranma Durumu	Taranmış	55(%40)	103(%83,7)	158	0,000
	Taranmamış	82(%60)	20(%16,3)	102	
Anti-HBc IgG Sonuç	Pozitif	55	103	158	
HBV DNA	Çalışılmış	2(%1,4)	28(%23)	30	0,000
	Çalışılmamış	135(%98,6)	95(%77)	230	
HBV DNA Sonuç	Pozitif	2	12	14	
	Negatif	0	16	16	

Tablo 4: HBVizyon Öncesi ve HBVizyon Sonrası İki Grup Profilaksi Durumu

Profilaksi Durumu	HBVizyon Öncesi	HBVizyon Sonrası	Toplam	P Deęeri
Almıř	4(%2,9)	83(%67,4)	87	0,000
Almamıř	133(%97,1)	40(%32,6)	173	

Tablo 5: HBVizyon Öncesi ve HBVizyon Sonrası Gruplarında Anti-HBc IgG Sonucu ile Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İlişkisi

			Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu		P deęeri
			Var	Yok	
HBVizyon Öncesi	Anti-HBc	Pozitif	5(%9)	50(%91)	0,038
	IgG	Yok	1(%1,2)	81(%98,8)	
HBVizyon Sonrası	Anti-HBc	Pozitif	88(%85)	15(%15)	0,000
	IgG	Yok	0(%0)	20(%100)	
Total	Anti-HBc	Pozitif	93(%58)	65(%42)	0,000
	IgG	Yok	1(%0,9)	100(%99,1)	

TARTIŞMA

- ▶ KHB'si veya geçirilmiş enfeksiyonu olan kişiler HBVr riski altındadır.
- ▶ Hepatit B açısından bakıldığında ülkemiz orta endemisiteye sahiptir. Diğer bölgelere kıyasla bölgemizde (Güneydoğu Anadolu) hepatit B taşıyıcılığı yüksek oranda izlenmektedir. Bu sebeple immünsüpresif tedavi öncesi hepatit B serolojisinin bakılması ayrıca önem taşımaktadır.
- ▶ Kılavuzlar farklı görüşler belirtse de çoğu kılavuz immünsüpresif tedavi başlanacak tüm hastalarda reaktivasyonu önlemek için çok önemli bir adım olan HBsAg ve Anti-HBc IgG testlerinin tedavi öncesi çalışılmasını önermektedir. EASL tüm immünsüpresif tedavi alacak hastalarda HBsAg ve Anti-HBc IgG'nin yanı sıra Anti-HBs'nin de çalışılması gerektiğini belirtirken, APASL ve AASLD Anti-HBs çalışılmasını rutinde önermemektedir. HBsAg veya Anti-HBc IgG sonucu pozitif olan hastalarda HBV DNA testi çalışılması önerilmektedir. Ülkemizde güncel kılavuzda tüm immünsüpresif tedavi alacak hastalarda HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG bakılması önerilmektedir.

TARTIŞMA

- Son yıllarda klinisyenlerin HBV reaktivasyonu farkındalığını arttırmak için bilgisayar temelli sistemlerden yararlanılmaya başlanmıştır. Bu şekilde taranma oranlarında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.
- Yakın zamanda İspanya'da yapılmış bir çalışmada hematolojik tedavilerde hepatit B ve C taramasını teşvik etmek için geliştirilen bir uyarı sisteminin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tarama oranlarının uyarı sistemi öncesi %60,5'ten uyarı sonrası %87,9'a yükseldiği, Anti-HBc'li hastaların %80'ine uyarı sonrası tanı konulduğu dolayısıyla yükselişin özellikle Anti-HBc tespiti için önemli olduğu gösterilmiştir.
- Ülkemizde Köksal ve ark. yaptığı çalışmada onkoloji ve hematoloji hastalarında HBVizyon programı öncesi ve sonrası bir yılda HBsAg ve AntiHBc IgG taranma oranları ve enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji konsültasyonu istenme durumu karşılaştırılmış, HBVizyon sonrası HbsAg (%55-%68), HBsAg ve AntiHbc IgG (%4,3-13,1) ve konsültasyon (%52-75) oranlarında iyileşme saptanmıştır.

TARTIŞMA

- Bizim alıŐmamızda HBVizyon uyarısı öncesinde tam taranmış hasta oranı %39,4, eksik taranmış hasta oranı %42,3 ve taranmamış hasta oranı %18,3 olarak saptandı. HBVizyon uyarısı sonrası tam taranmış hasta oranı %82,9'a yükselirken, eksik taranmış hasta oranı %9,7'ye ve taranmamış hasta oranı %7,4'e gerilemiŐti. Eksik çalıŐılan tetkik hastaların %92'sinde Anti-HBc IgG olarak bulundu. Sonuçlar diğer çalıŐmalarla benzerdi.
- Uyarı sistemiyle özellikle Anti-HBc IgG alıŐılma oranında artıŐ görülmüŐ, çalıŐılma oranı %40'tan %83'e yükselmiŐti. Benzer artıŐ diğer tetkiklerde de izlendi. Uyarı sistemi öncesi %81 olan HBsAg taranma oranının %92'ye, Anti-HBs taranma oranının %79'tan %91'e yükseldiği görüldü.
- ÇalıŐmamız HBVizyon programının etkinliğini gösteren ilk geniŐ kapsamlı çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

SONUÇ

- HBVizyon programının immünsüpresif tedavi öncesi hepatit B tarama oranını ve profilaksi uygulamasını iyileştirdiği saptandı.
- Uyarı sisteminin geliştirilmesi için HBV DNA istenmesi gibi ek uyarılar eklenebilir ve immünsüpresif tedavi veren hekimlerden geri bildirim anketleri yapılabilir.