

XV.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatitlerde Olgular Eşliğinde Zor Durumlar ve Çözümleri

26-28 Haziran 2026
Cumhuriyet Üniversitesi Mihmandar Otel / Sivas



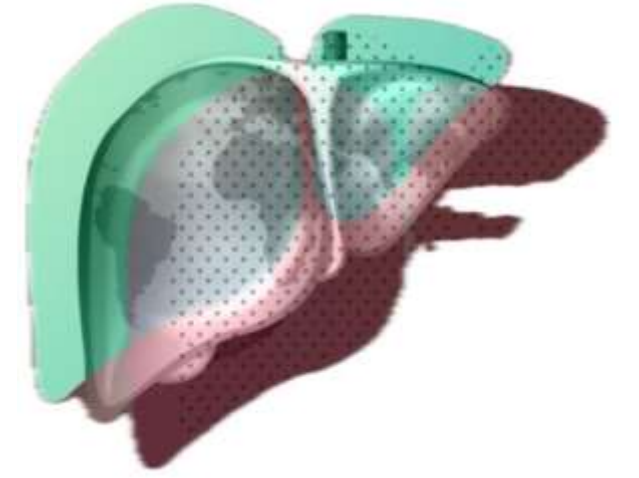
VHÇG

KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

İmmünosüprese Hastada Tarama ve Profilaksi

Dr. Pelin İrkören

Ünye Devlet Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



26 Haziran 2026, Sivas



51 yaşında erkek hasta – U.K.

Tanı: Granülositik miyeloid sarkom (AML)

Kasım 2020

Tedavi: Allojenik kemik iliği nakli

Tarih: 2 Aralık 2021

Özgeçmiş: İFİ, HT

KİT rejimi: RIC - TBF (Tiotepa/Busulfan/Fludarabin)

GVHD profilaksi: Siklosporin ve MMF

Nötrofil engraftmanı : +9. gün

Trombosit engraftmanı: +12 . Gün



Profilaksi Rejimleri

Antibiyotik profilaksi: Levofloksasin, TMP/SMX

Antifungal profilaksi: Vorikonazol

Antiviral profilaksi: Asiklovir , TDF (2020)

GVHD Profilaksi: Siklofosfamid,

Metilprednizolon 1x4 mg



51 yaşında erkek hasta · Allo-KİT alıcısı

KİT öncesi – Seroloji

HBsAg: Negatif

Anti-HBc total: Pozitif

Anti- HBs: 448 IU/mL

HBV DNA: Negatif

Anti-HCV: Negatif

Anti-HIV: Negatif

KİT öncesi – USG Görüntüleme

- ❖ Karaciğer boyut konturu ve parankim ekojenitesi normaldir.
- ❖ Parankimal fokal lezyon saptanmamıştır.
- ❖ Intrahepatik vasküler yapılar doğaldır.
- ❖ Safra kesesi lümen içi ekosu ve duvar kalınlığı doğaldır.

KİT sonrası takip - 6. ay

Test Adı	KİT Öncesi	KİT+6 ay
HBsAg (S/CO)	Negatif	Negatif
Anti-HBc total	Pozitif	Negatif
Anti-HBs (mIU/mL)	488	26
HBV DNA (kpy/mL)	0	0
ALT (<41 U/L)	48	35
AST (<40 U/L)	24	20
Anti – HDV	-	-

Soru-1 : KİT sonrası 6. ay - kritik karar

29 Nisan 2022

- İmmünosüpresyon azaltıldı - GVHD açısından takip ediliyor
 - anti-HBc total IgG: Negatif

SİZ NE YAPARDINIZ?

- a) Tedavi keserim, takip ederim
- b) Tedaviye TDF ile devam ederim
- c) TDF keserim, entekavir tedavisine geçerim
- d) TDF keserim, TAF tedavisine geçerim
- e) Hastayı takipten çıkarırım



Nakil sonrası 1. yıl · TDF kesiminden 6 ay sonra

ACİL SERVİS BAŞVURUSU – 19.11.2022

Başvuru yakınmaları: Ateş, sarılık, halsizlik, bulantı ve iştahsızlık.



37,6 °C

Ateş



99 /dk

Nabız



105/72

Kan basıncı (mmHg)



%97

SpO₂



19 /dk

Solunum

İLK DEĞERLENDİRME: Fizik muayene bulgularında özellik yok.

Ek hastalık öyküsü yok.

Transplantasyon sonrası dönemde transfüzyon öyküsü yok.

Kullandığı ilaçlar: Metilprednizolon 1x24 mg/gün, Posakonazol 300 mg, TMP/SMX, Asiklovir



Laboratuvar Bulguları

ACİL SERVİS BAŞVURUSU – 19.11.2022

Parametre	Sonuç	Referans	Parametre	Sonuç	Referans
AST (U/L)	1386	<40	Total bilirubin (mg/dL)	1.96	0.3-1.4
ALT (U/L)	2604	<41	Direkt bilirubin	1.66	<0.3
ALP (U/L)	216	40-130	Albümin (g/L)	37	35-52
GGT (U/L)	302	8-61	LDH (U/L)	998	135-225
INR	1.1	<1.5	Kreatinin (mg/dL)	1.5	0.0-1.3
Trombosit sayısı (K/dL)	74.000	150.000-400.000	Amilaz (U/L)	67	13-53
Lökosit sayısı (K/dL)	9690	4000-11000	Sodyum (mmol/L)	135	136-145
Hemoglobin (mg/dL)	12.8	13-17	Ferritin (ng/mL)	40896	30-400
CRP (mg/dL)	124	<5	Prokalsitonin (ng/mL)	0,7	<0,05



Abdomen USG Sonuç:

- ❖ Karaciğer boyutu, konturu normaldir. **Parankim ekosu grade 1 hepatosteatoz ile uyumlu olarak artmıştır.**
- ❖ Parankimal fokal lezyon saptanmamıştır. İntrahepatik vasküler yapılar doğaldır.
- ❖ Safra kesesi lümen içi ekosu ve duvar kalınlığı doğaldır. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında dilatasyon saptanmamıştır.
- ❖ Dalak boyutu, konturu ve parankim ekojenitesi doğaldır. Parankimde fokal lezyon saptanmamıştır.
- ❖ Pankreas'ın izlenebilen alanlarında parankim ekojenitesi homojen olup yer kaplayan lezyon saptanmamıştır. Pankreatik kanalda genişleme mevcut değildir.



Skorlamalar - ACİL SERVİS BAŞVURUSU

MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Meld Skoru(6-40): 14 / MELD-Na Skoru: 16

Mortalite: %6



Kreatinin (mg/dL)

Total Bilirubin (mg/dL)

INR

HD öyküsü

Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

Skor:5 / Sınıf :A

Ensefalopati

Assit

Total Bilirubin (mg/dL)

PT/INR



MELD Skoru= $3.8 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{serum kreatinin [mg/dL]}) + 6.4$
MELD-Na= MELD Skoru + $1.32 \cdot (137 - \text{Na}) - [0.033 \cdot \text{MELD Skoru} \cdot (137 - \text{Na})]$

Soru – 2: Allo-KİT sonrası 1. yıl · TDF kesiminden 6 ay sonra

- Akut hepatit tablosu ile başvuru
- Allojenik kemik iliği nakil öyküsü
 - GVHD açısından takipli
- Metilprednizolon 1x24 mg/gün almakta

Ayırıcı tanılar ve ek tetkikler nelerdir?



Viral Serolojik ve Moleküler Belirteçler

HBV	Sonuç	Diğer	Sonuç
HBsAg (S/CO)	1648	Anti-HCV	Negatif
Anti-HBs	Negatif	Anti-HDV	Negatif
Anti-HBc IgG	Pozitif	Anti-HAV IgG	Pozitif
Anti-HBc IgM	Pozitif	Anti-HAV IgM	Negatif
HBV-DNA (kpy/mL)	373.916	Anti-HIV	Negatif

Diğer	Sonuç
CMV DNA PCR	Saptanmadı
EBV DNA PCR	Saptanmadı
Otoimmün KC hastalıkları paneli	Negatif



Görüntüleme ve İleri Tetkikler – 21.11.2022



MR Bulgular:

Karaciğer: Karaciğer sağ lobunun kraniokaudal boyutu midklaviküler hatta **yaklaşık 15,5 cm'dir**. Üst sınırda olduğu görülmektedir.

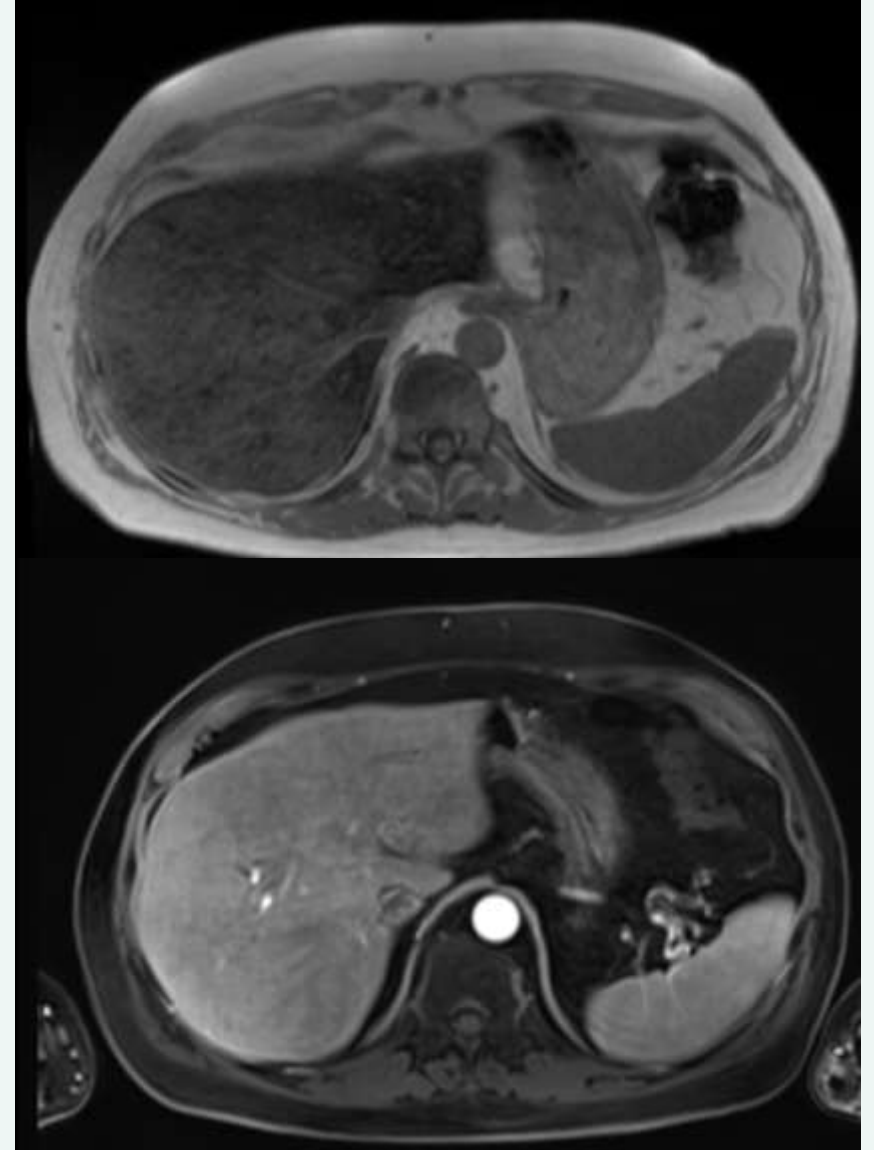
Konturları normaldir.

Karaciğerde **T2'de difüz belirgin sinyal kaybı, out-of-phase'de in-phase'ye göre sinyal artışı dikkat çekmektedir. Bu bulgu yoğun demir birikimini düşündürmektedir.**

Karaciğer parankiminde birkaç adet milimetrik kist saptanmıştır. Solid yer kaplayıcı lezyon saptanmamıştır.

Hepatik venler açıktır. Portal ven ve her iki ana dalı açıktır. Karaciğer parankiminde genel olarak heterojenite varlığı dikkat çekmektedir.

MRCP sekanslarında; safra yollarına ait ek bulgu görülmemiştir.





Takipte Serolojik Seyir

Parametre	KİT öncesi	+6 ay	+12 ay
HBsAg	Neg	Neg	1648
Anti-HBc total	Poz	Neg	Poz
Anti-HBc IgM	-	-	Poz
Anti-HBs (mIU/mL)	488	26	1
HBV DNA (kpy/mL)	0	0	373.916
ALT (<41 U/L)	48	35	2604
AST (<40 U/L)	24	20	1386
Anti-HDV	—	—	Neg

+6. ayda anti-HBc negatifleşmesi profilaksinin kesilmesine dayanak yapıldı; **+12. ayda fulminan reaktivasyon** Hepatit B reaktivasyonu ön tanısı ile immünosüpresif olması ve dekompanse KC yetmezliği gelişmesi sebebi ile **Tenofovir alefanamid fumarat (TAF)** başlandı (21.11.2022).



Klinik Seyir ve İzlem

Parametre	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 7
ALT (U/L)	2604	7000	5300	2450
AST (U/L)	1386	1928	2470	738
T. bilirubin (mg/dL)	1,96	1,99	5	11
D. bilirubin (mg/dL)	1,66	1,95	4	10
INR	1,1	1,1	1,3	1,6
GGT (U/L)	302	321	323	415
ALP (U/L)	216	236	176	263
LDH (U/L)	998	920	574	407
CRP (mg/L)	124	138	51	38
Prokalsitonin	0,7	–	–	1,8
Trombosit	74.000	57.000	57.000	39.000
Lökosit	9.690	7.070	11.090	10.750
Hemoglobin (g/dL)	12,8	11	11,2	12
Kreatinin (mg/dL)	1,5	1,2	1,3	1,3
Üre (mg/dL)	48	54	62	70
Amonyak (mmol/L)	36	-	36	50



Skorlamalar - 7. gün



MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Meld Skoru: 25 / MELD-Na Skoru: 28

Mortalite: %19.6



Kreatinin (mg/dL)

Total Bilirubin (mg/dL)

INR

HD öyküsü

Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

Skor:9 / Sınıf B

Ensefalopati

Assit

Total Bilirubin (mg/dL)

PT/INR



MELD Skoru= $3.8 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{serum kreatinin [mg/dL]}) + 6.4$
MELD-Na= MELD Skoru + $1.32 \cdot (137 - \text{Na}) - [0.033 \cdot \text{MELD Skoru} \cdot (137 - \text{Na})]$



Görüntüleme ve İleri Tetkikler - 01.12.2022

TÜM ABDOMEN MRG + MRCP İNCELEMELERİ

İnceleme nedeni: "AML nakilli hasta viral hepatite bağlı akut karaciğer yetmezliği tablosunda izleniyor, safra yolu ve karaciğer patolojileri açısından değerlendirilmesi."

Teknik: Çok sekanslı, çok düzlemli görüntüler elde edildi.

Kontrast madde : Kullanılmamıştır.

Karşılaştırma: 21.11.2022 tarihli tüm abdomen MR.

Bulgular:

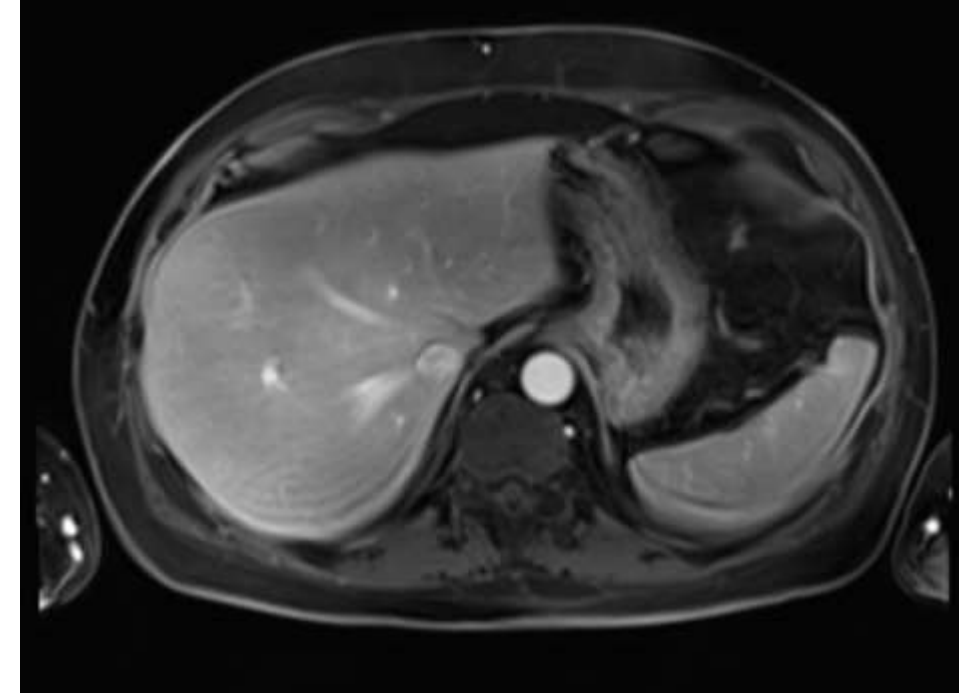
Karaciğer: Kraniokaudal boyutu 140 mm ile normal sınırlardadır. Parankim sinyali out of phase serilerde sinyal artışı dikkati çekmiş olup demir birikimi açısından anlamlı olabilir. Bu açıdan klinik değerlendirme, klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte değerlendirme önerilir. Karaciğer parankim sinyali T1A serilerde yaygın heterojen görünümündedir. Görünüm akut hepatit tablosu ile ilişkili olabilir. Karaciğerde 5 mm'den küçük birkaç adet kist izlenmiştir.

Safra kesesi: Kontrakte görünümündedir, perikolesistik alanda effüzyon izlenmiştir (akut hepatit tablosunda konjesyona sekonder).

Safra yolları: Sağ - sol hepatik kanal, ana hepatik kanal ve koledok genişliği doğaldır. Koledok distal uç konfigürasyonu korunmuştur. İntra-ekstrahepatik safra yollarında taş izlenmedi. Normal genişlikte ve düzenli konturlu ana pankreatik kanal majör papillaya drene olmaktadır.

Pankreas: Pankreasın konturları normaldir. Kanal dilatasyonu saptanmamıştır. Pankreas baş kesiminde 3 mm boyutunda basit yapıda kistik oluşum dikkati çekmiştir (non-neoplastik kist?, yan kanal IPMN?).

Dalak: Boyutu tabiidir. Dalak parankim sinyali out of phase serilerde sinyal artışı göstermektedir. Bu bulgu demir birikimi açısından anlamlı olabilir, bu açıdan hastanın klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte değerlendirmesi önerilir. Dalak parankiminde 5 mm'den küçük birkaç adet T2A hiperintens lezyon dikkati çekmiştir (kist?).



Üst abdomen MR (01.12.2026)

- Yoğun demir birikimi.
- Vasküler patoloji yok; parankim heterojen.



Histopatoloji – 02.12.2022

Neden biyopsi?

Gastroenteroloji değerlendirmesinde toksik hepatit ile GVHD ayrımı yapılamadığı için karaciğer biyopsisi planlandı.

Histolojik bulgular

Panlobüler nekrozlar

Çok sayıda apoptotik hepatosit

Belirgin lobüler aktivite

Karaciğer; Tru-cut Biyopsisi:

- PANLOBÜLER NEKROZLAR VE ÇOK SAYIDA APOPTOTİK HEPATOSİTLERİN EŞLİK ETTİĞİ BELİRGİN LOBÜLER AKTİVİTE İLE KARAKTERLİ ŞİDDETLİ AKUT HEPATİT.
- HAFİF DERECEDE MAKROVEZİKÜLER STEATOZ (%5 ORANINDA).
- FİBROZİS GÖRÜLMEDİ.

NOT :

Mevcut biyopside lobüler aktivitenin ön planda olduğu şiddetli akut hepatit paterni izlenmektedir. Mikst inflamasyon içeren panlobüler nekroz alanları görülmüştür. Ayrıcı tanıya ön planda enfeksiyöz patolojiler (hepatotropik viral enfeksiyonlar başta olmak üzere) ve ilaç reaksiyonları alınabilir. Seroloji ve klinik bulgularla korelasyon uygundur.

Mikroskopik Bulgular:

Karaciğere ait biyopsi örneklerinde toplam 24 adet portal alan değerlendirilmiştir. Portal alanlarda orta şiddette, yer yer P-S köprüleşen mikst karakterde iltihabi hücre infiltrasyonu, safra duktuslarında yer yer dejeneratif değişiklikler ile birlikte nötrofilik kolanjit odakları izlenmiştir. Parankimde santral bölgelerin çoğunu tutan konfluen nekrozlar ve inflamasyonun eşlik ettiği panlobüler nekroz alanları (PAS negatif) dikkati çekmiştir. Çok sayıda apoptotik hepatositler mevcuttur. Hafif şiddette (%5 oranında) makroveziküler steatoz izlenmiştir. İmmünohistokimyasal incelemede CMV negatiftir. CK7 ile safra duktuslarında boyanma saptanmıştır. Histokimyasal incelemede Masson trikrom ile fibrozis mevcut değildir. İnflamasyon alanlarında gevşek kollajenizasyon dikkati çekmiştir. Retikülin ile bulgular desteklenmiştir. Prusya mavisini ile Kupffer hücrelerinde hafif derecede demir birikimi saptandı.

Histokimyasal İncelemeler (5 adet özel boya)

: Masson trikrom, Retikülin, PAS, dPAS, Prusya mavisini

İmmünohistokimyasal İnceleme:

Antikor	Blok	Bulgu	Yorum
CK7 (OV-TL 12/30) D	A1	Mikroskopik bulguları okuyunuz	
Sitomegalovirüs (CMV) (CCH2+DDG9) D	A1	NEGATİF	

Makroskopi:

2,5 cm uzunluğunda 0,1 cm çapında 1 adet tru-cut biyopsi materyali. T1P1K (AA)



Histopatoloji – 02.12.2022

Neden biyopsi?

Gastroenteroloji değerlendirmesinde toksik hepatit ile GVHD ayrımı yapılamadığı için karaciğer biyopsisi planlandı.

Histolojik bulgular

Panlobüler nekrozlar

Çok sayıda apoptotik hepatosit

Belirgin lobüler aktivite

FİBROZ YOK

Biyopside fibroz saptanmadı; **kronik karaciğer hastalığı zemininde akut alevlenme düşünülmeli.**

Tablo, akut bir sürece işaret etmektedir.

SONUÇ

Akut hepatit

Panlobüler nekroz + apoptotik hepatositler + belirgin lobüler aktivite ile uyumlu.



Ayırıcı tanılar ve dışlama bulguları



Viral hepatitler (HAV/HCV, HIV)

Anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HIV negatif



CMV / EBV

DNA PCR ile saptanmadı



Otoimmün hepatit

Otoimmün karaciğer paneli negatif



Vasküler patoloji

MR'da vasküler patoloji izlenmedi



Toksik / ilaç hepatiti

Hepatotoksik ilaçlar kesildi; biyopsi ile değerlendirildi



GVHD (Allo-KİT)

Klinik ile dışlanamadı → karaciğer biyopsisi

Toksik hepatit ve GVHD kesin olarak dışlanamadığı için karaciğer biyopsisine gidildi.



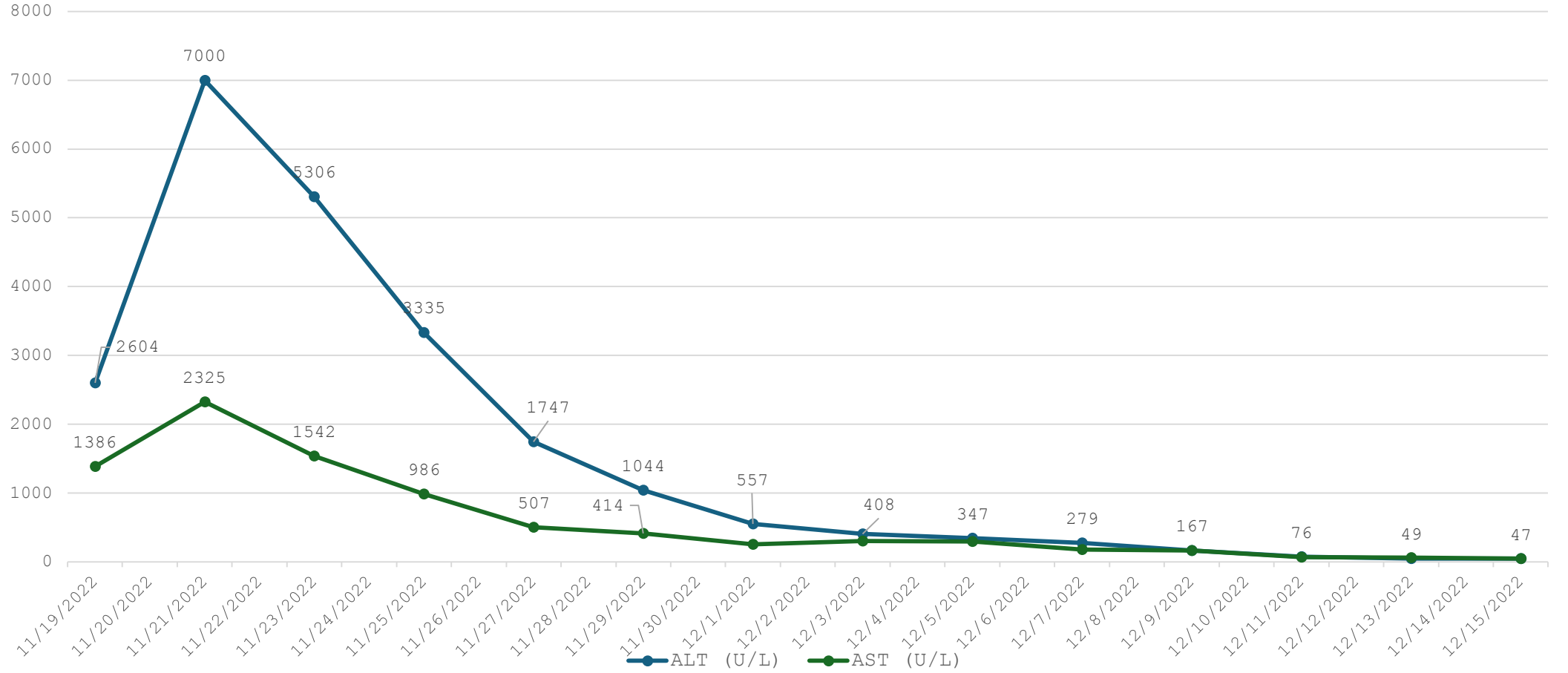
Klinik Seyir ve İzlem

Parametre	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 7	Gün 14	Gün 21	Gün 28
ALT (U/L)	2604	7000	5300	2450	408	168	47
AST (U/L)	1386	1928	2470	738	303	145	48
T. bilirubin (mg/dL)	1,96	1,99	5	11	13	8,3	3
D. bilirubin (mg/dL)	1,66	1,95	4	10	12	8	0,5
INR	1,1	1,1	1,3	1,6	1,3	1,1	0,9
GGT (U/L)	302	321	323	415	446	376	331
ALP (U/L)	216	236	176	263	321	270	255
LDH (U/L)	998	920	574	407	344	217	177
CRP (mg/L)	124	138	51	38	71	46	22
Prokalsitonin	0,7	–	–	1,8	2	1,2	0,6
Trombosit	74.000	57.000	57.000	39.000	105.000	92.000	90.000
Lökosit	9.690	7.070	11.090	10.750	9.280	9.470	10.560
Hemoglobin (g/dL)	12,8	11	11,2	12	10,7	10,7	9,9
Kreatinin (mg/dL)	1,5	1,2	1,3	1,3	1,6	1,3	1,3
Üre (mg/dL)	48	54	62	70	84	44	40
Amonyak (mmol/L)	36	-	36	50	-	-	-

Ferritin (Gün 1): 40.896 µg/L · Amilaz 67 / Lipaz 57 (normal) · Anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HIV negatif; CMV/EBV DNA saptanmadı.



28 günde ALT/AST seyri



7.000

U/L — Gün 2 ALT zirvesi
≈ 170× üst sınır

47

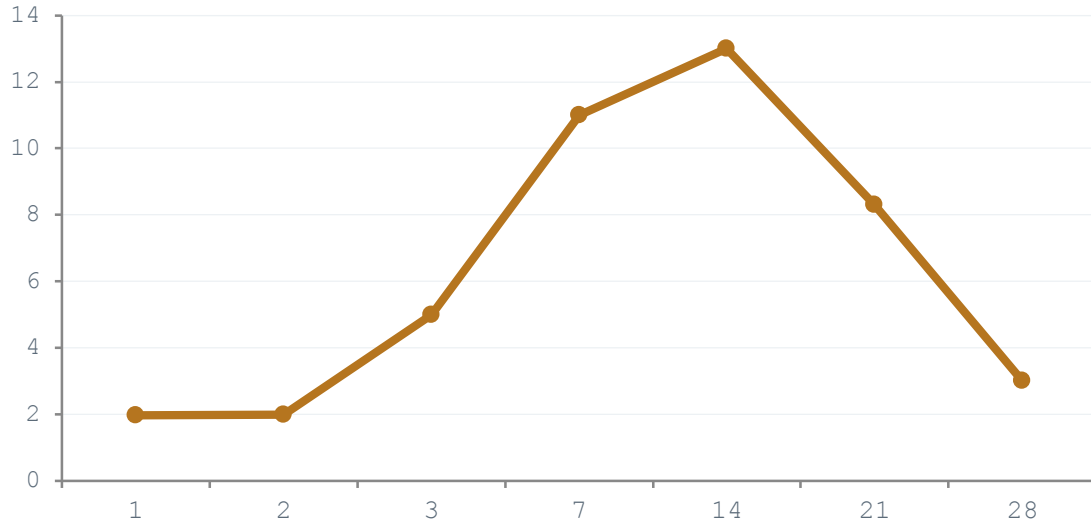
U/L — Gün 28 ALT
Normal sınıra dönüş

*İlk 14 günde hızlı düşüş;
transaminazlar TAF altında geriledi.*



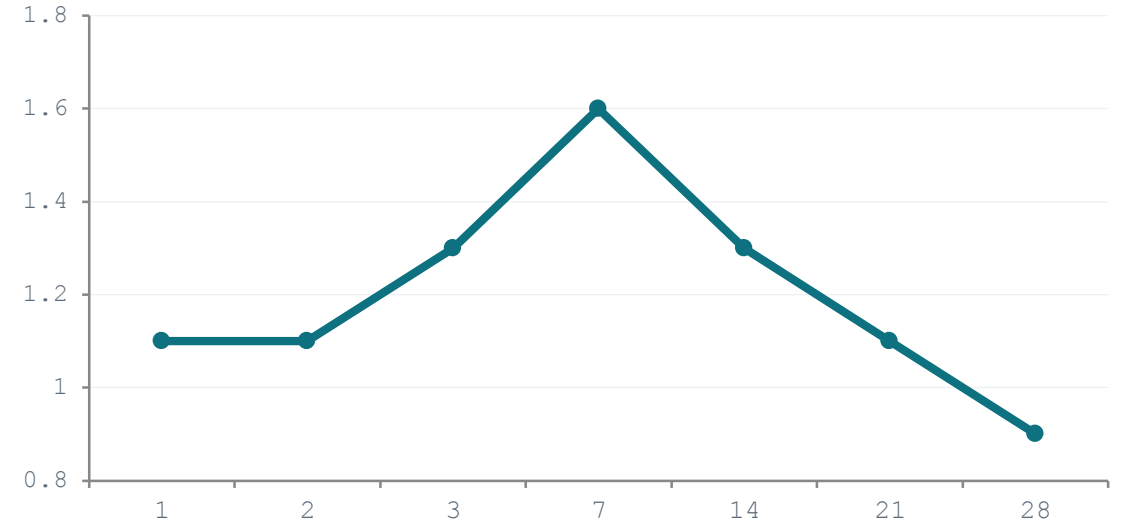
Bilirubin ve INR: dekompanseasyonun seyri

Total bilirubin (mg/dL)



Zirve **bilirubin 13 mg/dL** · Gün 14

INR



Zirve **INR 1,6** · Gün 7 → Gün 28'de 0,9



KOMPLİKASYONLAR & SONUÇ



Pulmoner emboli

Oksijen ihtiyacının artması üzerine çekilen toraks BT'de pulmoner emboli saptandı

Yönetim

İnfrarenal vena kava inferior filtresi yerleştirildi

-Aralıklı plazmaferez uygulandı

28. GÜN

Ayaktan takibe geçiş

TAF tedavisi altında değerler geriledi; hasta 28. günde ayaktan izleme alındı.

Güncel durum – 06.02.2026

- **Hasta halen ayaktan takip edilmektedir.**
- Erken tanı ve hızlı antiviral tedavi ile fulminan seyre rağmen hasta tedavi edildi
- Tenofovir alefanamid fumarate tedavisi devam etmektedir.

Tedavi Kararı ve Rehber Dayanağı

Verilen Karar

- **Tedavi/izlem kararı:** Akut HBV reaktivasyonuna bağlı ağır akut hepatit ve gelişen karaciğer yetmezliği bulguları nedeniyle antiviral tedavi başlandı, yakın klinik ve biyokimyasal izlem yapıldı
- **Seçilen ajan, doz, süre:** **Tenofovir alafenamid (TAF) 25 mg/gün** - Uzun süreli tedavi, klinik ve virolojik yanıtı göre devam edildi
- **Karar gerekçesi:** Allojenik-KİT öyküsü, anti-HBc pozitifliği , HBV DNA (+) , ALT >7000 U/L , hiperbilirübinemi, ensefalopati gelişmesi , fulminan seyir riski nedeniyle yüksek genetik bariyerli antiviral tedavi tercih edildi
- **Özel grup uyarlaması:** GVHD profilaksisi öyküsü , devam eden immünsüpresyon , oral steroid kullanımı , HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk !!
- **İzlem planı ve hedefler:** ALT/AST normalizasyonu , HBV DNA baskılanması , bilirubin ve INR düzelmesi , karaciğer yetmezliği progresyonunun önlenmesi , uzun dönem HBV reaktivasyonu takibi

Tedavi Kararı ve Rehber Dayanağı

Dayanılan Rehber / Kanıt – 2022 öncesi

AGA 2015 // EASL 2017 // AASLD 2018 // APASL 2021

- **AASLD, AGA ve EASL kılavuzları**, antiviral tedavinin immünsüpresif tedavi sonlandırıldıktan sonra **en az 6 ay**, B hücre deplesyonu yapan ajanlar kullanılan hastalarda ise **en az 12 ay** sürdürülmesini önermektedir
- **APASL →**
 - İleri fibroz veya sirozu olmayan, nükleoz(t)id analogu başlanmadan önce HBV DNA düzeyi düşük (<2000 IU/mL) olan HBsAg pozitif hastalarda antiviral tedavinin, immünsüpresif tedavinin tamamlanmasından **6 ay sonra** sonlandırılabilirliğini belirtmektedir
 - HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda da antiviral tedavinin, immünsüpresyon tamamlandıktan 6 ay sonra sonlandırılması düşünülebilir

AGA SECTION

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy



K. Rajender Reddy,¹ Kimberly L. Beavers,² Sarah P. Hammond,³ Joseph K. Lim,⁴ and Yngve T. Falck-Ytter⁵

The AGA recommends antiviral prophylaxis over no prophylaxis for patients at high risk undergoing immunosuppressive drug therapy. (*Strong recommendation, Moderate-quality evidence*)

Comments: Treatment should be continued for at least 6 months after discontinuation of immunosuppressive therapy (at least 12 months for B cell-depleting agents).

- **Yüksek risk grubu** → HBV reaktivasyonu (HBVr) insidansının %10'dan fazla beklendiği hastalar yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır.
- **HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olup B hücrelerini hedefleyen ajanlarla tedavi edilen hastalar** → Rituksimab, ofatumumab
- **HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olup antrasiklin türevleri** ile tedavi edilen hastalar → Doksorubisin, epirubisin
- **HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif:**
 - Orta doz kortikosteroid (günde 10–20 mg prednizon veya eşdeğeri) ya da
 - Yüksek doz kortikosteroid (>20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) kullanan ve bu tedaviyi en az 4 hafta süreyle alan hastalar

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

- **HBsAg pozitif hastalar**
- İmmünsüpresif tedavinin sonlandırılmasından sonra profilaksiye **en az 12 ay** (rituksimab temelli rejimlerde **18 ay**) devam edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA düzeyi, profilaksi sırasında **3–6 ayda bir**, antiviral profilaksi kesildikten sonra ise **en az 12 ay boyunca** izlenmelidir.
- **HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar: Yüksek riskli gruplarda (> %10)** (hematolojik kök hücre nakli yapılanlar veya solid organ nakli uygulananlar dahil) antiviral profilaksi önerilmektedir. **Profilaksi, immünsüpresyonun kesilmesinden sonra en az 18 ay sürdürülmeli ve izlem en az 12 ay daha devam etmelidir.** Antiviral profilaksi için entekavir (ETV) veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanılabilir. Tenofovir alafenamid (TAF) ile ilgili veri de birikmektedir; profilaksi amacıyla kullanımı düşünülebilir.
- **Orta risk – Düşük risk: Pre-emptif yaklaşım** (yakın izlem ve gerektiğinde tedavi başlama) genellikle önerilir; rutin profilaksi önerilmez.
 - Pre-emptif yaklaşım: İmmünsüpresyon sırasında ve sonrasında 1–3 ayda bir HBsAg ve/veya HBV DNA izlemi

APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

George Lau^{1,2} · Ming-Lung Yu³ · Grace Wong⁴ · Alexander Thompson⁵ · Hasmik Ghazinian⁶ · Jin-Lin Hou⁷ · Teerha Piratvisuth⁸ · Ji-Dong Jia⁹ · Masashi Mizokami¹⁰ · Gregory Cheng^{2,11} · Guo-Feng Chen¹² · Zhen-Wen Liu¹³ · Oidov Baatarkhuu¹⁴ · Ann Lii Cheng¹⁵ · Woon Leung Ng¹⁶ · Patrick Lau¹ · Tony Mok¹⁷ · Jer-Ming Chang¹⁸ · Saeed Hamid¹⁹ · A. Kadir Dokmeci²⁰ · Rino A. Gani²¹ · Diana A. Payawal²² · Pierce Chow²³ · Joong-Won Park²⁴ · Simone I. Strasser²⁵ · Rosmawaiti Mohamed²⁶ · Khin Maung Win²⁷ · Tanwandee Tawesak²⁸ · Shiv Kumar Sarin²⁹ · Masao Omata^{30,31}

Table 4 Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Anthracyclines Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous) DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk): Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Moderate (1–10%)	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab	Anthracyclines Autologous hematopoietic stem cell transplantation Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Low (< 1%)	Methotrexate Azathioprine Steroid (low dose < 10 mg/day) DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib DAA for HCV

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda antiviral tedavinin, immünsüpresyon tamamlandıktan **6 ay sonra sonlandırılması** düşünülebilir.
- Bu hastalarda HBV DNA izlemi eşliğinde pre-emptif yaklaşımın HBV ilişkili hepatiti önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.
- **3 ayda bir yakın izlem** ve gerektiğinde hızlı antiviral başlanması maliyet etkin bir yaklaşım olabileceği bildirilmektedir

Tedavi Kararı ve Rehber Dayanağı

Dayanılan Rehber / Kanıt – 2022 sonrası

KLİMİK Ulusal Uzlaşı Raporu - 2023 // AGA 2025 // EASL 2025

- ***Rehberler arası farklılık / tartışmalı nokta: Antiviral profilaksinin sonlandırılma zamanı***
- Rehberler yüksek riskli hasta grubunda antiviral profilaksiyi desteklemektedir, ancak optimal süre net değil!
- **Güncel rehberler** , immün rekonstrüksiyonu, anti-HBs düzeyi ve bireysel risk faktörlerinin dikkate alınmasını ön plana çıkarmaktadır

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin¹, Faruk Karakeçili², Umut Devrim Binay², İlhami Çelik³, Necla Tülek⁴, Ediz Tütüncü⁵, Orhan Yıldız⁶, Emel Yılmaz⁷, Neşe Demirtürk⁸

- Antiviral profilaksi → **2-4 hafta öncesinde başlatılmalıdır** - immünosüpresif tedavinin kesiminden sonra en az 12 ay devam etmelidir.
- Başlangıçta HBV DNA düzeyi düşük olan (<2000 İÜ/ml) veya sirozu olmayan hastalarda **altı ay yeterli olabilir**.
- **Rituksimab gibi B hücrelerini baskılayan tedavi alan hastalarda** tedavi süresi en az immünosüpresyonun kesilmesinden **18 ay sonraya dek uzatılmalıdır**; ayrıca altta yatan hastalığın remisyona girmesi de belirleyicidir.
- Altta yatan hastalık remisyondaysa kesilmelidir.

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Çok Yüksek; Reaktivasyon Riski >%20	-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.) -Hematopoietik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	
Yüksek; Reaktivasyon Riski >%11-20	-Kortikosteroidler ≥10-20 mg/gün, ≥4 hafta -Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) -Anthrasiklin türevleri (Doksorubicin, epirubicin) -Nonsirotikler ve HBsAg < 10 İÜ/ml olanlar haricinde HBV/HCV koinfeksiyonunda DAA -İmmün kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk): Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab -Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib	-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab -Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
Orta; Reaktivasyon Riski %1-10	-Antrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept) -Proteazom inhibitörleri: Bortezomid -Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -İmmünofilin inhibitörleri (siklosporin)	-Antrasiklinler -Otolog hematopoietik kök hücre nakli -Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid -Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab -Proteazom inhibitörleri: Bortezomid -Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -CAR T hücre tedavisi -İmmünofilin inhibitörleri (siklosporin) -Tirozin kinaz inhibitörleri
Düşük; Reaktivasyon Riski <%1	-Methotreksat -Azathioprin -6-merkaptopurin -Düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için DAA alan ve HBsAg < 10 İÜ/ml -İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid	-Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept -Methotreksat -Azathioprin -İmmün kontrol noktası inhibitörleri: Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab

AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals



Faisal S. Ali,¹ Mindie H. Nguyen,^{2,3,4} Ruben Hernaez,^{5,6,7} Daniel Q. Huang,^{8,9} Julius Wilder,^{10,11} Alejandro Piscoya,¹² Tracey G. Simon,^{13,§} and Yngve Falck-Ytter^{14,15,§}

Recommendation 1: For individuals at high risk of HBVr, the AGA recommends antiviral prophylaxis over monitoring alone. (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*)

Implementation Considerations:

- This recommendation assumes the use of antivirals with a high barrier to resistance.
- Antiviral prophylaxis should be started before start of medications that impose risk of HBVr and should be continued for at least 6 months after discontinuation of risk-imposing therapy (at least 12 months for B cell-depleting agents).

Recommendation 2: For individuals at moderate risk of HBVr, the AGA suggests antiviral prophylaxis over monitoring alone. (*Conditional recommendation, moderate certainty evidence*)

Implementation Considerations:

- This recommendation assumes the use of antivirals with a high barrier to resistance.
- Patients who place a higher value on avoiding long-term use of antiviral therapy and the cost associated with its use, and a lower value on avoiding the small risk of reactivation (particularly in those who are HBsAg-negative) may reasonably select active monitoring over antiviral prophylaxis, with careful consideration of feasibility and likelihood of adherence to long-term monitoring. Monitoring should be performed at 1- to 3-month intervals, and must include assessment of hepatitis B viral load in addition to assessment of alanine aminotransferase.

Recommendation 3: For individuals at low risk of HBVr, the AGA suggests monitoring alone over using antiviral prophylaxis. (*Conditional recommendation, moderate certainty evidence*)

Implementation Considerations:

- This recommendation assumes regular and sufficient follow-up that ensures continued monitoring.
- Patients who place a higher value on avoiding the small risk of reactivation (particularly those who may be on more than 1 low-risk immunosuppressive medication) and a lower value on the burden and cost of antiviral therapy may reasonably select antiviral therapy.

- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≤ 1 week
- Dose: low/moderate/high
- Intra-articular corticosteroid therapy*

- Anti-T cell therapy*
- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≥ 4 weeks
- Dose: low

- Anthracycline derivatives*
- Anti-TNF therapy
- Anti-IL-6 therapy*
- B cell-depleting agents
- CAR-T cell therapy
- Cytokine/Integrin inhibitors
- TACE
- TKI therapy
- JAK inhibitor therapy*
- HCV co-infection undergoing DAA therapy
- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≥ 4 weeks
- Dose: moderate/high

- Immune checkpoint inhibitors
- Anti-TNF therapy
- HCV co-infection undergoing DAA therapy
- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≥ 4 weeks
- Dose: low
- Intra-articular corticosteroid therapy*
- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≤ 1 week
- Dose: low/moderate/high

- Anthracycline derivatives*
- Anti-IL-6 therapy
- Anti-T cell therapy*
- CAR-T cell therapy
- Cytokine/Integrin inhibitors
- TKI therapy*
- JAK inhibitor therapy*
- Corticosteroid therapy*
- Duration: ≥ 4 weeks
- Dose: moderate/high

- B cell-depleting agents

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Table 14. Risk of HBV reactivation in individuals undergoing immunosuppressive therapies.

Risk of reactivation	HBsAg-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive but HBV DNA-positive	HBsAg-negative/anti-HBc-positive (HBV DNA-negative)*
High >10%	- Immunosuppression in the context of stem cell transplantation⁶⁰⁴ - High-dose combination chemotherapy (e.g. R-CHOP)⁶⁰⁵ - B cell-depleting therapies⁶⁰⁶ - CAR-T cell immunotherapy targeting B cells (BCMA, CD19)⁵⁷⁷ - HCC therapies (TACE, radiotherapy, resection, ablation, systemic therapies)⁵⁹⁸ - Anthracyclines⁶⁰⁷ - Anti-TNF therapies⁵⁸⁶ - Corticosteroids (>4 weeks, >20 mg/day)⁶⁰⁸ - Cyclophosphamide⁶⁰⁹ - JAK inhibitors⁶¹⁰ - IL-6 receptor antagonists⁵⁹⁴ - Anti-IL-17⁶¹⁰⁻⁶¹² - Tyrosine kinase inhibitors^{593,613}	- Immunosuppression in the context of stem cell transplantation⁶¹⁴ - High-dose combination chemotherapy (e.g. R-CHOP)⁶⁰⁵ - B cell-depleting therapies^{595,596} - HCC therapies (TACE)^{599,600} - Anthracyclines⁵⁸⁸ - T cell-depleting therapy belatacept – 17% in the setting of transplantation⁶¹⁵
Moderate or intermediate (1-10%)	- Anti-IL-12/23 (e.g. ustekinumab)⁵⁸⁶ - T cell activation blocking therapies (e.g., abatacept, belatacept)⁶¹⁶ - mTOR inhibitors⁶¹⁷	- T cell-depleting therapies (e.g. abatacept⁶¹⁷) - CAR-T cell immunotherapy - Corticosteroids (>40 mg)⁵⁸⁵ - Anti-TNF therapies⁵⁸⁶ - Anti-IL-12/23^{586,610} - Anti-IL-17⁶¹⁰ - JAK inhibitors^{590,610} - Tyrosine kinase inhibitors (e.g. ibrutinib) - Cyclophosphamide⁵²⁴
Low (<1%)	- Azathioprine⁵⁸⁸ - Methotrexate⁵⁸⁸ - Mycophenolate mofetil⁵⁸⁸ - Corticosteroids (low-dose <10 mg/day)⁶⁰⁸ - Immune checkpoint inhibitors⁵⁸⁸	- Azathioprine⁵⁸⁸ - Methotrexate⁵⁸⁸ - Mycophenolate mofetil⁵⁸⁸ - mTOR inhibitors⁶¹⁷ - Corticosteroids (<40 mg/day) for ≤1 week⁵⁸⁵

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolisation.

*The classification of moderate/high risk in HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients in some cases is based on low-certainty evidence, with safety and prophylaxis decisions balanced against risk assessment.

Solid organ malignitesi → 6-12 ay
B-hücre baskılayan rejimler → 18 ay

RKÇ'ler çelişkili
Kanıtlar sınırlı !!

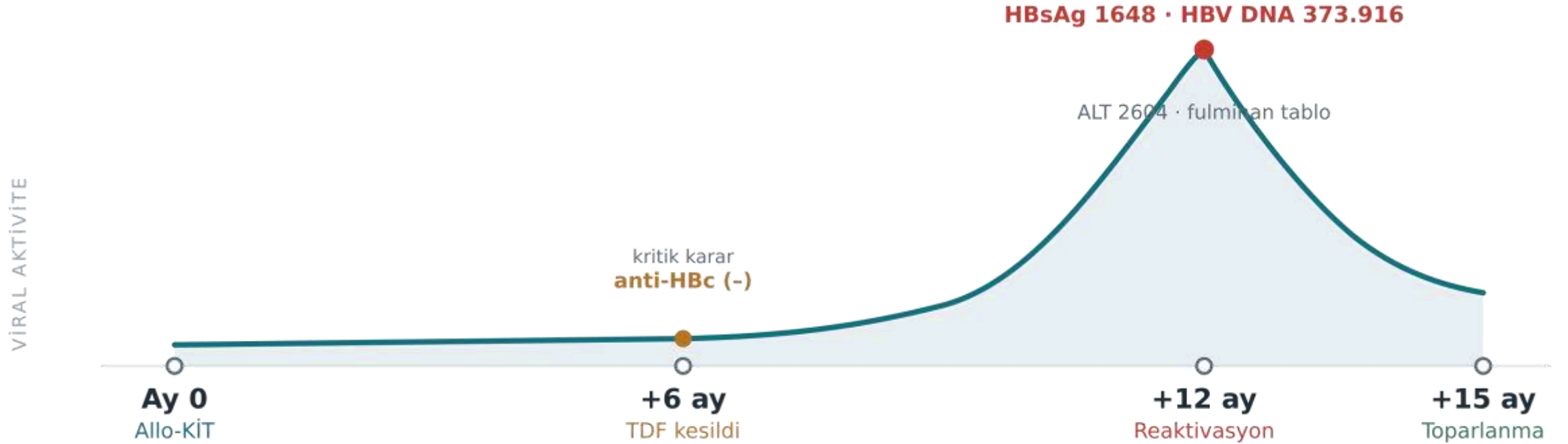
Soru – 3: Karar sonrası tartışma

1. İzlem süresi ne kadar olmalıdır?
2. Profilaksiyi kesme kriterleri nelerdir?
3. İmmünosüpresif hastada reaktivasyon riskleri nelerdir?



Sonuç ve Uzun Dönem İzlem: Tedavi yanıtı / Son durum

Profilaksiden reaktivasyona: kritik karar noktası



Kritik karar: +6. ayda anti-HBc negatifleşmesi TDF'in kesilmesine dayanak yapıldı; yaklaşık 6 ay sonra fulminan reaktivasyon gelişti.



Sonuç ve Uzun Dönem İzlem: Laboratuvar Değerleri

Dört zaman noktasında serolojik seyir

Parametre	KİT öncesi	+6 ay	+12 ay	+15 ay
HBsAg	Neg	Neg	1648	Neg
Anti-HBc total	Poz	Neg	Poz	Poz
Anti-HBc IgM	-	-	Poz	Neg
Anti-HBs (mIU/mL)	488	26	1	—
HBV DNA (kpy/mL)	0	0	373.916	31
ALT (<41 U/L)	48	35	2604	73
AST (<40 U/L)	24	20	1386	28
Anti-HDV	—	—	Neg	—

Hasta açısından sonuç: Hasta antiviral tedavi altında klinik iyileşme gösterdi ve karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadan taburcu edildi. Halen ayaktan izlenmektedir.

- **Devam Eden İzlem Planı**
- İzlem sıklığı ve parametreler: 1-3 aylık aralarla takip planlandı
- ALT, AST, bilirubin, INR, HBV DNA, HBsAg, anti-HBs ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi planlandı
- İmmünsüpresif tedavi gereksinimi devam ettiği sürece HBV reaktivasyonu açısından yakın takip önerildi



Profilaksi süresinin yeniden değerlendirilmesi



Neden gelişti?

Allo-KİT sonrası seroloji
negatifleşince TDF kesildi;
bunu HBV enfeksiyonu izledi.



Asıl risk

İmmünosüpresif — özellikle
KİT — hastalarında
reaktivasyon riski uzun süre
devam eder.



Çıkarım

HBV serolojisinin yakın takibi
ve profilaksi süresinin hastaya
özel planlanması gereklidir.

Profilaksi kararı, tek bir serolojik parametreye değil; hastanın bütününe ve immün durumuna göre verilmelidir.



Eve Götürülecek Mesajlar

01

Allojenik kök hücre nakli sonrası HBV reaktivasyonu yıllar sonra bile görülebilir

Serolojik negatifleşme antiviral profilaksinin kesilmesi için yeterli kriter değildir.

02

Süre hastaya özel belirlenmeli.

Allo-KİT alıcısında reaktivasyon riski uzun sürer; profilaksi süresi immün durum gözetilerek, multidisipliner planlanmalıdır.

03

Yakın izlem hayat kurtarır.

Allo-KİT alıcılarında antiviral tedavi sonlandırılacaksa yakın HBV DNA izlemi şarttır
Erken tanı ve hızlı antiviral tedavi, fulminan seyirde dahi toparlanmayı mümkün kıldı.



ANA MESAJ

Anti-HBc negatifleşmesi, profilaksiyi kesmek için tek başına yeterli değildir

- İmmünosüpresif — özellikle allojenik KİT — hastalarında HBV profilaksisinin süresi bireysel olarak ve yakın serolojik izlemle yönetilmelidir
- Bu olgu, profilaksi süresinin immünolojik iyileşme temelinde bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir

"Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz."

K. Atatürk

Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK



Teşekkürler