

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜNÜN DAVRANIŞI

UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE TURGUT

TEZ DANIŞMANI
PROF DR. MÜNCİ YAĞCI

ANKARA
OCAK 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜNÜN DAVRANIŞI

UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE TURGUT

TEZ DANIŞMANI
PROF DR. MÜNCİ YAĞCI

ANKARA
OCAK 2019

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Halice TURGUT
Baba Adı	Muslafa
Doğum Yeri/Tarihi	Niğde
Diploma Tarihi / Diploma No	14.07.2011/2011-0601.103
Mezun Olduğu Fakülte	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:54
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Hematolojik Malinitesi Olan Hastalarda Hepatit B Virüsünün Davranışı

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Halice TURGUT'un " Hematolojik Malinitesi Olan Hastalarda Hepatit B Virüsünün Davranışı" isimli tezi uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof.Dr.A.Münci YAĞCI

ÜYE

Prof.Dr.Zübeyde Nur ÖZKURT

ÜYE

Prof.Dr.Sema KARAKUŞ

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitim sürecim boyunca üzerimde sayısız emeği olan saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte öğrendiğim ve zevkle çalıştığım sevgili çalışma arkadaşlarıma,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Turgay ARINSOY'a ,

Gerek eğitim sürecimde gerekse tez çalışmalarımda kıymetli rehberlik ve katkıları için Prof. Dr. Münci YAĞCI'ya,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsü.....	3
2.1.1 Genel Özellikleri.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Doğal Seyri.....	4
2.1.4 Kronik Hepatit B Tanısı.....	8
2.1.5 Kronik Hepatit B Tedavisi	10
2.1.6 Hepatit B Reaktivasyonu	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR	40
EKLER.....	45
Ek-1 Etik Kurul	45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Demografik Veriler.....	19
Tablo 4.2: Serolojik Belirteçler.....	20
Tablo 4.3: Reaktivasyon görülen hastalar ile görülmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	22
Tablo 4.4: HBs Ag pozitif hastalarda reaktivasyon görülen ve görülmeyenlerin karşılaştırılması	24
Tablo 4.5: İzole Anti HBc total pozitif hastalarda reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.6: Anti HBs pozitif olan hastalardan reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.7: HBV DNA pozitif olan hastalarda reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.8: Profilaktik AV alıp reaktivasyon görülen hastaların özellikleri	28
Tablo 4.9: Profilaktik AV almayan ve Reaktivasyon Görülen Hastaların Özellikleri	29

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciger Hastalıkları Dernegi
ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
ABVD	: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Dernegi
AHB	: Akut hepatit B
Anti HBs	: Hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBe	: Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBc	: Hepatit b c antijenine karşı oluşmuş antikor
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AV	: Antiviral
“ccc” DNA	: “Covalently closed circular” DNA
CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
CVP	: Siklofosfamid, vinkristin, prednizon
CyBorD	: Siklofosfamid, bortezomib, deksametazon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASL	: Avrupa Karaciger Hastalıkları Dernegi
FCR	: Fludarabin, siklofosfamid, ritüksimab
HBV	: Hepatit B Virüsü
HBsAg	: Hepatit B surface antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B core antijeni
HL	: Hodgkin lenfoma
HSK	: Hepatoselüler karsinom
IGEV	: İfosfamid, gemesitabin, vinorelbin
KCFT	: Karaciger fonksiyon testleri
KHB	: Kronik hepatit B
KLL	: Kronik lenfositik lösemi

KML	: Kronik miyelositik lösemi
KT	: Kemoterapi
MM	: Multipl miyelom
NA	: Nükleoz(t)id analogları
NHL	: “Non” Hodgkin lenfoma
RA	: Reaktivasyon
R	: Rituksimab
R-CHOP	: Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
R-CVP	: Rituksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizon
TNF	: Tümör nekroz faktör
YMDD	: Tirozin, metiyonin, aspartat, aspartat

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmünoşüpresif tedavilerin kullanılmasıyla artan Hepatit B Virüsü (HBV) reaktivasyonu, en çok hematolojik maligniteli hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Reaktivasyon oranları hastaların almış oldukları tedaviler ve viral belirteçler ile yakın ilişkilidir. Bu çalışmada merkezimizde, hematolojik maliniteler nedeniyle kemoterapi ve/veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmış olup HBV riski taşıyan hastaların kemoterapi protokolleri, uygulanan antiviral profilaksi çeşitleri, ne kadarına antiviral profilaksi verildiği, profilaksi verilenler ile verilmeyenler arasında, başlangıç viral serolojilerine, tanılarına, aldıkları kemoterapi rejimleri ve sürelerine, aldıkları antiviral çeşidi ile sürelerine ve tedavi uyumlarına göre reaktivasyon riski açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı' na 2010 ocak ve 2017 aralık arasında başvuran 18 yaş üstü, HBsAg ve/veya anti-HBc total pozitif olan malign hematolojik tanıli immünoşüpresif/sitotoksik tedavi planlanmış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, almış oldukları tedaviler ve antiviraller, tedavi süreleri, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA düzeyleri ve HBV reaktivasyonunu etkileyen durumlar geriye dönük incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın 25'i (%30) HBsAg pozitif, 58'i (%70) HBsAg negatif idi. Hastaların tümünde anti-HBc pozitif idi. Hastaların %13.3'ü çok yüksek risk, %49.4'ü orta risk, %37.3'ü ise çok düşük risk grubundaydı. En fazla

saptanan tanı Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) (%34.9) idi. Rituksimab kullanım oranı %45.2 idi. Hastaların %35'ine profilaktik antiviral verilmişti. Hastaların %24.1'inde HBV reaktivasyonu gözlemlendi. HBs Ag pozitif hastalarda reaktivasyon oranı (%40), HBsAg negatif hastalara (%17) göre daha yüksek saptandı. Anti HBs pozitif hastalarda gözlenen reaktivasyon oranı (%10), Anti HBs negatif hastalara göre (%37) daha düşük saptandı. Profilaktik olarak lamivudin verilen hastaların %46'sında reaktivasyon gözlenirken entekavir ve tenofovir verilen hastaların hiçbirinde reaktivasyon gözlenmedi. Tenofovir alan hastalardan 2'sinde antiviral kesildikten sonra reaktivasyon yaşandı. Reaktivasyon görülen ve görülmeyen hastalarda hem rituksimab hem de kemoterapinin ortanca kullanım süresi (6 aya 6 ay) benzerdi.

Sonuç: HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon daha yüksek oranda saptanmıştır. Anti HBs pozitif hastalarda reaktivasyonun düşük oranda görülmesi anti-HBs'nin reaktivasyonu önlemedeki önemini göstermiştir. Tenofovir ve entekavirin reaktivasyonu önlemede lamivudine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HBV, reaktivasyon, immünosupresyon, tenofovir, entekavir, lamivudin, hematolojik maligniteler

ABSTRACT

Background and aim: Increased HBV reactivation with the use of immunosuppressive therapies, is most frequently observed in patients with hematological malignancy. This study included patients who had a risk of hepatitis B reactivation and who underwent chemotherapy and / or monoclonal antibody treatment due to hematological malignancies. The aim of this study was to determine the effect of the chemotherapy protocols, the type and duration of antiviral prophylaxis given and on the reactivation of HBV

Methods: The study included HBV infected patients with hematological malignancies who went under on immunosuppressive and sitotoxic treatment. The sex, age, diagnosis, treatment protocols, antivirals, treatment duration, HBsAg, AntiHBs, AntiHBc, HBeAg, AntiHBe, HBV DNA levels and the conditions effecting HBV reactivation were retrospectively evaluated.

Results: Of the 83 patients included in the study, patient (30%) were HBsAg positive and (70%) were HBsAg negative. Anti-HBc was positive in all patients. (13.3%) of the patients were in very high risk, (49.4%) were in moderate risk and 37.3% had very low risk group. The most common diagnosis was NHL (34.9%). the rate of rituximab use rate (45.2%). HBV reactivation was observed in 24.1% of the patients. The reactivation rate was higher in HBs-Ag positive patients (40%) than HbsAg negative patients (17%) and the reaktivation rate was found to be lower in

anti-HBs positive patients (10%) than anti-HBs negative patients (37%). The rate of reactivation was under lamivudine and tenofovir was %46 and %16 respectively.

Conclusion: Reactivation was higher in HbsAg positive patients. Which indicates the protective role of anti HBs in preventing reactivation. Tenofovir and entekavir was superior to lamivudine and of preventing reactivation.

Keywords: HBV, reactivation, immunosuppression, tenofovir, entecavir, lamivudine, hematological malignancies

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aşılama ve antiviral tedavide önemli ilerlemelere rağmen, viral hepatit B tıpta en ciddi sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Dünya çapında 350-400 milyon kişi HBV ile kronik infektidir. Farklı ülkelerde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı % 0.1 ila % 20 arasında değişmektedir (1). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık (% 10-30)'unda fibrozis ve sirozla, ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmektedir (3, 4). Dünyada yılda yaklaşık 1 milyon insan HBV ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (2).

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyrini viral replikasyon ile konağın immün yanıtı arasındaki karşılıklı etkileşim belirler. Hepatit B virüsü, aktif enfeksiyonu olan tüm hastalarda, bazı durumlarda serolojik iyileşme kanıtı olanlarda bile varlığını devam ettirmektedir. Bu nedenle HBV ile karşılaşan bireyler immünespresif tedavi altında HBV reaktivasyonu için risk altındadır. Bu durum artan serum aminotransferaz seviyeleri, fulminant hepatik yetmezlik ve ölümle sonuçlanabilir (5). Hepatit B reaktivasyonunda mortalitenin %25'lere kadar yükselebildiği bildirilmiştir (6).

Malign hastalıklarda kullanılan sitotoksik ilaçlar ve monoklonal antikorlar immunosupresif etkiler gösterirler. Özellikle anti CD-20 monoklonal antikor rituksimab kullanılan lenfomalı hastalar HBV reaktivasyonu açısından en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Profilaksi uygulanmayanlarda %20'den fazla reaktivasyon oranları görülmektedir. Yüksek doz kortikosteroidler ve anti TNF'ler de HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk oluşturan tedavilerdir (7).

Bu alışmada Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim dalında HBV reaktivasyon riski taşıyan, hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi ve/veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmış hastalarda, kemoterapi protokollerinin, antiviral profilaksinin reaktivasyon riskine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1 Genel Özellikleri

Hepatit B virüsü hepadnavirüs ailesine ait çift zincirli bir DNA virüsüdür. HBV DNA molekülleri, hepatit B virüsü core antijeni (HBcAg) ve precore protein olarak adlandırılan hepatit B e antijenine (HBeAg) sahip bir kapsid proteini içinde yerleşmiştir. Dış tarafında ise zarf proteinleri-hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) (S), preS1 (M) ve preS2 (L)- yer almaktadır (8, 9).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık olarak; 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış, 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. Her yıl 500-700 bin kişinin HBV enfeksiyonu ve komplikasyonları dolayısıyla yaşamını yitirdiği düşünülmektedir (10,13).

İnaktif HBV taşıyıcılığının prevalansı bölgelere göre farklılık gösterir. Düşük prevalansa (hepatit B yüzey antijeni $<2\%$) bölgeleri: ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda Batı Avrupa; orta prevalansa (HBsAg $2-7\%$) bölgeleri: Ortadoğu ve Latin Amerika, Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri; yüksek prevalans (HBsAg $\geq 8\%$) bölgeleri ise Çin, Güneydoğu Asya, Afrika'dır (14, 15).

Ülkemizde değişik çalışmalarda HBsAg sıklığı $0.8- 5.7\%$ dir. Pozitiflik oranları İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde 4.8% , Ege ve Marmara Bölgesi'nde 3.4% , Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 6.2% olarak

gösterilmiştir. Kızılay kan bağışçılarında bakılan serolojiden elde edilen verilerde HBsAg pozitifliği , 1985'te %6.7, 1988'de %5.3, 1992'de %4.7 ; ortalama olarak %5.1 iken; 2012'de %0.6 dır. Bu düşüşün, 1997 yılından beri inaktif HBV taşıyıcısı ihtimali olan kişilerden kan alınmadığı için olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBsAg pozitifliği öteki bölgelerden daha yüksektir (10, 16).

HBV'nin genotipleri, son tanımlanlarla birlikte 10'a (A'dan J'ye) çıkmıştır. Genotip A, , Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa, Sahraaltı Afrika; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Japonya Çin, ve Kore; genotip D, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri, Hindistan; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Güney ve Orta Amerika; genotip G, Almanya ve ABD, Fransa; genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır. Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin çoğunluğu, genotip D'dir (17,22).

Bulaş, parenteral, vertikal ve horizontal olabilir ve ülkeler arası farklılık gösterir. Risk grupları, sık transfüzyon yapılanlar, diyaliz hastaları, dövme yaptıranlar, sağlık personeli, uyuşturucu kullananlar, kulak deldirenler, enfekte annelerin çocukları, zihinsel engelliler, bakımevinde sakinleri, ailesinde HBV taşıyıcısı olanlar, seks işçileri ve mahkumlardır. Son dönemlerde AHB görülme sıklığı azalmakla birlikte, ABD'de 1990'dan 2006 yılına kadar AHB insidansında %81 oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma özellikle çocuk ve gençlerdedir (10,17, 23).

2.1.3 Hepatit B Virusü İnfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV infeksiyonunun doğal seyri oldukça değişken olup, kliniği iyi ortaya konmakla birlikte, hastalığın patogenezindeki mekanizmalar çok iyi

anlaşılamamıştır. Akut hepatit B geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyredabilmektedir. Kişinin immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virusa ait özellikler doğal seyrinde belirleyici faktörler olmuştur. (10, 24).

2.1.3.1 Akut Hepatit B

Akut Hepatit B (AHB), HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra , asemptomatik infeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır. İnkübasyon döneminde hepatosit içine girerek çoğalmaya başlayan HBV ait birtakım antijenik yapıları da üretir ve zamanla çok daha fazla miktarda hepatositi infekte etmektedir. Hepatit B sitopatik bir virus olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapar. Sağlıklı bireylerde AHB’de hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt “doğal immün yanıt” dır ve hepatosit hasarına neden olmaz. İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından sorumlu olan “kazanılmış immün yanıt” başlar. Hepatit B infeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı olup, CTL’lerin aktivite göstergesi de serum ALT düzeyidir. Akut infeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir. AHB’de vücudun immün yanıtı iyi ve yeterliyse hastalık iyileşir, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta infeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. AHB’de iyileşme süresi altı aydan kısadır ve HBsAg’nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs’nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. İnfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (10, 25, 28).

2.1.3.2 Kronik Hepatit B

Kronik Hepatit B tanısı, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasına dayanır. Bunun yanında HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla HBeAg ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır. Avrupa Karaciger Hastalıkları Derneği (EASL) kılavuzu kronik HBV enfeksiyonunu beş faza ayırmıştır (29, 30)

2.1.3.2.1 Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik Hbv Enfeksiyonu

Daha önce 'immün toleran' faz olarak adlandırılmıştır. Serumda HBeAg varlığı, çok yüksek HBV DNA düzeyi ve normal ALT seviyesi mevcuttur (29, 30).

2.1.3.2.2 Faz 2: HbeAg Pozitif Kronik Hepatit B

Serum HbeAg varlığı, yüksek HBV DNA seviyesi ve artmış ALT ile kendini gösterir (29, 30).

2.1.3.2.3 Faz 3: HbeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

Daha önce "inaktif taşıyıcı" faz olarak adlandırılmıştır. Serumda HbeAg'ye karşı antikorların varlığı, saptanamayan veya düşük HBV DNA seviyeleri ve normal ALT düzeyi ile tanımlanır (29, 30).

2.1.3.2.4 Faz 4: HbeAg Negatif Kronik Hepatit B

Genellikle saptanabilir anti-HBe ile birlikte serum HbeAg yokluğu, kalıcı veya dalgalı orta derecede yüksek serum HBV DNA seviyeleri (çoğunlukla HbeAg pozitif hastalardakine göre daha düşük), dalgalı veya kalıcı yüksek ALT değerleri mevcuttur (29, 30).

2.1.3.2.5 Faz 5: HbsAg Negatif Faz

Serumda HbsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile karakterizedir. Bu fazda düşük seviyelerde HBV DNA pozitifliği varsa “okült HBV enfeksiyonu” olarak adlandırılır (29, 30).

2.1.3.3 Reaktivasyon Dönemi

HBV reaktivasyonu, HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş hastalarda ve HbeAg negatif KHB’de, viral replikasyonda artışla birlikte nekroenflamatuvar bir karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır. İmmünoşüpresyon altında, ilaca bağlı sebeplerle (interferon tedvisi altında, oral antivirallere direnç gelişmesi veya ilaç kesilmesi sırasında) ve doğal seyirde HBV reaktivasyonları meydana gelebilir. İmmünoşüpresif tedavi veya kemoterapi sırasında artan viral replikasyon immün yeniden yapılanma esnasında karaciğer hasarına yol açar (31). HBV reaktivasyonunun üç fazı vardır.

2.1.3.3.1 Faz 1: Viral Replikasyon Artışı

İmmünoşüpresyondan hemen sonraki fazdır. HBV DNA’da artış, HbeAg negatif olanlarda pozitifleşme ve revers serokonversiyon ile HbsAg pozitifleşmesi görülür. Bu faz şu şekilde özetlenebilir (30, 32):

- HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif hastada --> HBV DNA artışı
- HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif hastada --> HBV DNA pozitifleşmesi
- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastada --> HbsAg pozitifleşmesi (ters serokonversiyon) ya da HbsAg negatif iken HBV DNA’nın pozitif olması

2.1.3.3.2 Faz 2: Hepatik Hasar Dönemi

Karaciğer hasarı genellikle immünoşüpresyonun sonlanması, ara verilmesi veya doz azaltılması dönemlerinde görülür, ALT düzeyi artar (normal üst limitin 3 katı veya üstü), HBV DNA düşmeye başlar, ağır olgularda sarılık ve hepatik hasarı gösteren diğer semptomlar ortaya çıkar. Bazen immünoşüpresyon devam ederken de karaciğer hasarı gelişebilir (30).

2.1.3.3.2 Faz 3: İyileşme Dönemi

Karaciğer hasarı geriler, HBV DNA, ALT başlangıç düzeylerine döner ve geç dönemde HbsAg negatifleşebilir. Bazen de hepatit safhası devam eder ve kronik hepatit gelişebilir (30).

2.1.4 Kronik Hepatit B Tanısı

Kronik Hepatit B tanısı, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasına dayanır. Bunun yanında HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla HBeAg ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır.

İmmün toleran dönemde ALT ve AST düzeyleri normal sınırlarda, HBsAg ve HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olarak saptanır. HBV DNA çok yüksek düzeylerde saptanmasına karşın immün sistem aktivasyonu olmadığı için karaciğer histopatolojisinde hepatit bulguları yoktur.

İnaktif HBV taşıyıcılığı döneminde ALT ve AST düzeyleri sürekli normal sınırlardadır. HBsAg en az altı ay süreyle pozitif, anti-HBe pozitif ve serum HBV DNA düzeyleri ise 2000 IU/ ml'nin altında tespit edilir. Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulgular azdır veya hiç yoktur. Prognozu iyi olan ve antiviral tedaviye gerek olmayan bu grup hastanın anti-HBe pozitif KHB'den ayırt edilmesi önemlidir.

Burada belirleyici olan HBV DNA düzeyidir. Bu nedenle ilk yıl üç ayda bir ALT ve HBV DNA ile izlem önerilir. Tanısı doğrulandıktan sonra hastalar daha uzun aralıklarla izlenebilir (10, 29, 33).

Reaktivasyon döneminde ALT düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselmeler görülür. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ya da negatif, anti-HBe pozitif ya da negatif olabilir. HBeAg, anti-HBe serokonversiyonu genellikle HBV DNA düzeylerinde düşüş ve karaciğer hastalığının remisyonu ile ilişkilidir. Ancak ülkemizdeki KHB hastalarının çoğunda olduğu gibi HBeAg serokonversiyonuna karşın karaciğer hastalığı aktif olarak devam edebilir. Bu hastalarda prekor ve kor promotor bölgelerdeki mutasyonlara bağlı olarak HBeAg üretimi azalmakla birlikte replikasyon devam eder. HBV DNA düzeyleri 2000 İÜ/ml'den yüksektir. Karaciğer biyopsisiyle nekroinflamatuvar aktivitenin şiddeti ve fibrozun derecesi değerlendirilir. Bu amaçla genellikle Ishak (modifiye Knodell) skarlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skarlama sistemine göre histolojik aktivite indeksi toplam 18 puan üzerinden değerlendirilir. 1-6 hafif, 7-12 orta, 13-18 ağır inflamasyon göstergesidir. Fibroz ise 6 evre üzerinden değerlendirilmektedir. Evre 5-6 sirotik evreyi işaret eder (31).

Gizli ('occult') HBV enfeksiyonu, HBsAg-negatif hastalarda HBV DNA pozitifliği olarak tanımlanabilir. Bu grup hastalar HBV'nin diğer serolojik göstergelerine göre seropozitif veya seronegatif olarak ikiye ayrılabilir. Bu hastaların çoğunluğunda rutin testlerle saptanamayan HBsAg pozitifliği vardır. Özellikle kriptojenik kronik karaciğer hastalarında izole anti-HBc IgG pozitifliği durumunda araştırılmalıdır (34).

2.1.5 Kronik Hepatit B Tedavisi

2.1.5.1 Tedavinin Amacı :

KHB’de tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini artırmak ve süresini uzatmaktır. Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu amaca ulaşılabilir. Ancak KHB enfekte hepatosit nükleusundaki cccDNA’nın kalıcılığı olması nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir. Ayrıca HBV genomu konak genomuna giderek onkogenезin sürmesine ve HSK gelişimine yol açabilmektedir. KHB tedavisinde ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli olarak baskılamak ve ölçülebilir değerlerin altında tutmaktır. Böylece siroz ve HSK gibi komplikasyonların önlenmesi hedeflenmektedir.

2.1.5.2 Tedavi Seçenekleri:

Lamivudin:

1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır. Lamivudin, HBV enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle direnç gelişimi kolaydır. Direnç belirlenen hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımları önemli değişiklikler geçirmiştir . Kısa süreli kullanımda Lamivudin ile yüksek bir yanıt hızı elde edilirken, uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonuna bağlı olarak biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir. Bu nedenle günümüzde Lamivudin uzun süreli tedavi gerektiren KHB için ilk seçenekler arasında tercih

edilmemesi daha uygun görülmektedir. Lamivudin tedavisi immünosüpresif tedavi alan hastalarda kısa süreli kullanımlarda ön plana geçmektedir (35, 36).

Entekavir:

Entekavir, HBV tedavisinde kullanım onayını 2005 yılında almıştır. Entekavir, Tenofovir dışındaki nükleoz(t)id analogları (NA) ile karşılaştırıldığında, genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü HBV DNA baskılaması sağlamaktadır. Entekavir ile yapılan birçok çalışmada HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif hastalarda genotipik direnç hızlarının düşük (%1.2) olduğu görülmüştür. Direnç gelişme hızı düşük olmakla birlikte “sıfır” da olmadığı için yakın izlem önerilmektedir. Lamivudin ile aynı direnç profiline sahip olduğundan Lamivudin direnci olan hastalarda kullanılmaması önerilir (37).

Tenofovir:

Tenofovir, KHB tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiş, yapı itibarıyla Adefovire benzeyen bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek, etkili bulunmuş bir antiviraldir. Yedinci yılında tenofovire direnç saptanmamıştır. Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilir. Günümüz koşullarında en uygun tedavi protokolleri arasındadır(38).

2.1.6 Hepatit B Reaktivasyonu

2.1.6.1 Risk Oluşturan Durumlar

İmmünosüpresif tedavi alan ve HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtı olan hastalar (HBsAg-pozitif veya anti-HBc-pozitif), HBV reaktivasyonu için risk altındadırlar. Bu grup solid tümör veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu

yapılan hastaların da bulunduğu malign veya otoimmün hastalık için tedavi edilenleri içerir.

2.1.6.1.1 Kemoterapi

Hepatit B reaktivasyonu, çeşitli hematolojik ve solid tümörler için kemoterapi alan hastalarda tanımlanmıştır. Hepatit B reaktivasyonu, hepatoselüler karsinom (HSK) için kemoradyoterapi ve kemoembolizasyon uygulanan hastalarda da bildirilmiştir (39, 40).

Solid tümörlerde kemoterapi ilişkili HBV reaktivasyonunu içeren bir derleme, HBsAg-pozitif hastalarda reaktivasyon riskini % 4 ila 68 arasında genellikle de % 10'dan fazla olarak bildirmiştir. Geçirilmiş enfeksiyona sahip olanlar için reaktivasyon %0,3 ila %9 arasındadır (39, 41).

Herhangi bir kemoterapi rejimi potansiyel olarak HBV reaktivasyonuna yol açsa da, anti-CD20 monoklonal antikorlar ve / veya glukokortikoid içeren rejimlerde risk daha yüksektir.

2.1.6.1.2 Otoimmün Hastalıklar

İmmünosupresif ajanlar ile tedavi edilen otoimmün hastalığı olanlarda HBV reaktivasyonu görülebilmektedir. Olgu serileri, tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü infliximab ile tedavi edilen Crohn hastalarında HBV reaktivasyonunu göstermiştir. Diğer otoimmün hastalıkların tedavisi sırasında, metotreksat, abatacept ve ustekinumab ile de reaktivasyon bildirilmiştir(42, 43).

2.1.6.1.3 Transplantasyon

HBV reaktivasyonu, solid organ veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkabilir. HBsAg-negatif hastalarda HBsAg-pozitif hastalarda olduğu gibi reaktivasyon bildirilmiştir. Allojeneik transplant uygulanan bazı HBsAg-negatif hastalar ise ters serokonversiyona uğramıştır (43).

2.1.6.2 Risk Sınıflaması

Reaktivasyon riskini hastanın serolojik durumu (HBsAg-pozitif veya HBsAg-negatif) ve hastanın alacağı immünsüpresif tedavi belirler. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği (AASLD), belirli immünsüpresif ajanlar alan bireylerde HBV reaktivasyonu için risk düzeyini kategorize etmeye çalışmıştır (7, 39, 44).

2.1.6.2.1 Çok yüksek risk ; >%20 reaktivasyon riski

HBsAg-pozitif, anti-CD20 tedavi (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) alacak veya hematopoietik hücre transplantasyonu yapılacak hastalar, yüksek reaktivasyon riski altındadırlar.

2.1.6.2.2 Yüksek risk; % 11 ila 20 reaktivasyon riski

Yüksek doz glukokortikoid (örneğin en az dört hafta boyunca ≥ 20 mg / gün) veya anti-CD52 (alemtuzumab) alacak olan HBsAg pozitif hastalar, yüksek reaktivasyon riski taşımaktadırlar.

2.1.6.2.3 Orta risk; %1-10 reaktivasyon riski

HBsAg pozitif olan glukokortikoidsiz sitotoksik kemoterapi; anti-TNF veya solid organ nakli için rejeksiyon önleyici tedavi alan hastalar orta derecede reaktivasyon riski taşırlar.

HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif olup anti-CD20 tedavi alacak veya hematopoietik hücre transplantasyonu yapılacak hastalar da bu risk grubundadır.

2.1.6.2.4 Düşük risk; <%1 reaktivasyon riski

Metotreksat veya azatioprin alan HBsAg pozitif bireylerde ,yüksek dozda glukokortikoid (örn 20 mg / gün) veya alemtuzumab alan HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif bireylerde reaktivasyon riski düşüktür.

2.1.6.2.5 Çok düşük risk

Glukokortikoidsiz kemoterapi, anti-TNF, metotreksat veya azatioprin alan HBsAg-negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu nadiren görülür.

2.1.6.2.6 Belirsiz risk

Reaktivasyon riskinin belirsiz kaldığı bazı gruplar vardır. Solid organ transplantasyonu geçiren, HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastaların reaktivasyon için düşük risk altında olduğu düşünülmektedir, ancak risk büyüklüğü iyi tanımlanmamıştır.

2.1.6.3HBV Reaktivasyonunun Klinik Seyri

HBV reaktivasyonu olan hastaların çoğu asemptomatiktir ve tek belirti HBV DNA seviyesindeki artıştır.

Bir grup hastada, semptomlar (örn., Bulantı, kusma) olsun veya olmasın, aminotransferaz seviyelerinde artış ile HBV reaktivasyonu görülebilir. Şiddetli alevlenmelerde sarılık, hepatik dekompanzasyon ve ölüm olabilir. Sirozlu hastalarda kötü sonuçların ortaya çıkması daha olasıdır (10).

2.1.6.4 HBV Reaktivasyonunda Tanı

HBV reaktivasyonu, HBV DNA'nın artışıyla teşhis edilir. HBV DNA, immünosupresif tedavi alan kişilerde rutin taramanın bir parçasıdır. HBV DNA negatif hastalarda HBV DNA'nın saptanması; HBV DNA ölçülebilir düzeyde olan hastalarda HBV DNA'da uluslararası ünite / mL'nin 2 log artması; HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif olan hastalarda HBsAg'nin pozitifleşmesi (ters serokonversiyon) HBV reaktivasyonu tanısını koydurur (7, 39, 45).

2.1.6.5 HBV Reaktivasyonunda Tedavi

HBV reaktivasyonu tedavisinde tenofovir, entekavir ve lamivudin gibi antiviraller kullanılmaktadır. Bu ajanlarla ilgili detaylı bilgi “2.1.5.2 Tedavi Seçenekleri” başlığı altında verilmiştir.

2.1.6.6 HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi

Önleyici tedaviyi kararı, risk düzeyine göre belirlenmektedir.

2.1.6.6.7 Orta , Yüksek ve Çok Yüksek Risk Grubu

Bu hastalara immünosupresif tedaviye başlamadan önce veya tedavi ile birlikte antiviral tedavi uygulanması önerilmektedir. İmmünosupresif tedavi başlanmadan ne kadar süreyle antiviral tedavi uygulanacağını gösteren veri

bulunmamaktadır. Çoğu hasta için, eşzamanlı olarak antiviral tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte, başlangıç serum HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda (örneğin > 4 log uluslararası ünite / ml), HBV DNA düzeyinin <3 log uluslararası ünite / mL'ye düşünceye kadar immünoşüpresif tedaviyi geciktirmek bir seçenek olabilir. Eğer immünoşüpresif tedavi ertelenemezse, immünoşüpresif tedaviye yönelik risk ve faydalar dengelenerek karar verilmelidir (6, 46, 47).

2.1.6.6.8 Düşük Risk ya da Çok Düşük Risk Grubu

HBV reaktivasyonu riski düşük olan hastalarda koruyucu tedavi kullanımını değerlendiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Reaktivasyon riski düşük ya da çok düşük olan hastalarda yakın izlem önerilmektedir. Bu şekilde HBV reaktivasyonu tespit edilip ve uygun tedavi başlatılabilir.

HBV tedavisinde kullanılan tenofovir, entekavir ve lamivudin HBV reaktivasyonunu önlemek için de kullanılmaktadır. Direnç gelişmesi nedeniyle lamivudin daha az tercih edilmektedir (48).

Antiviral tedavi süresi immünoşüpresif tedavinin türüne, hastanın temel HBV DNA düzeyine ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesine bağlıdır.

Anti-CD20 tedaviler dışında genel olarak immünoşüpresif tedavinin kesilmesinden sonra en az 6 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Anti-CD20 monoklonal antikor verilen hastalarda B hücre fonksiyonunun düzelmesi geciktiği için en az 12 ay daha tedaviye devam edilmelidir (47).

Kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalar sıklıkla kronik immünoşüpresif ilaç kullandığı için antiviral tedavinin uzun süre devam etmesi gerekebilir. Başlangıç HBV DNA > 2000 uluslararası ünite / mL veya siroz kanıtı olan hastaların uzun süreli tedaviye ihtiyacı vardır (47, 49).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji BD' na Ocak 2010 ve Aralık 2017 arasında başvuran 18 yaş üstü , HbsAg ve /veya Anti-Hbc pozitifliği olan malign hematolojik hastalık tanılı ve kemoterapi almış hastalar dahil edilmiştir. Çalışma geriye dönük planlanmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, almış oldukları tedavi protokolleri ve antiviraller, tedavi süreleri, tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası bakılmış olan HbsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA düzeyleri ve HBV reaktivasyonunu etkileyen durumlar incelendi. En az 2 kür kemoterapi alanlar,daha önce antiviral tedavi almayanlar çalışmaya dahil edildi. Anti-HBs pozitifliği için titrasyon kriteri belirlenmedi, bütün pozitif olanlar dahil edildi. Ek malinitesi olanlar, malin olmayan tanılarla takip edilenler, immunsupresif tedavi almayanlar, veya kök hücre nakli yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar Hematoloji arşiv dosyalarından, ölen hasta arşivinden ve hastane bilgi sisteminden tarandı.

Gazi üniversitesi, Etik Komisyonu tarafından 11/03/2018-E.41732 tarih ve sayılı karar ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20(Statistics Programme for Social Scientists)(USA) programı kullanıldı. Kategorik veriler yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.İki veya daha fazla bağımsız grup arasında frekans verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı.p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Toplam 83 hastada ortalama yaş 59 (27-81), hastaların 64’ü (%77) erkek, 19’u (%23) kadın idi. Non Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı 29 (%34.9), akut lösemi (AL) tanılı 17 (%20.5), kronik lenfositik lösemi (KLL) tanılı 15 (%18.1), multipl miyelom (MM) tanılı 12 (%14.5) Hodgkin lenfoma (HL) tanılı 6 (%7.2), Kronik miyelositik lösemi (KML) tanılı 4 (%4.8) hasta vardı. Otuz sekiz hastaya (%45.2) rituksimab içeren rejim, 15’ine (%18.3) akut lösemi tedavisi, 11’ine (%13.4) CyBorD (Siklofosfamid, bortezomib, deksametazon), 7’sine (%8.5) CHOP-ABVD-CVP-IGEV, 5’ine (%6.1) tirozin kinaz inhibitörleri, 7’sine (%8.5) diğer tedavi rejimleri uygulanmıştır. Hastaların 11’i reaktivasyon açısından yüksek, 41’i orta, 31’i düşük riskli grubundaydı. Toplam 54 (%65.1) hastaya profilaksi verilmemiştir. Profilaksi alan 29 hastanın 13’üne lamivudin, 12’sine tenofovir, 4’üne ise entekavir verilmiştir. Ortalama 15 (6-31) ay izlemde hastaların 20’sinde (%24,1) HBV reaktivasyonu gözlenmiştir. HBV reaktivasyonu sonrası komplikasyonları ile ölen 2 hasta olmuştur.

Tablo 4.1: Demografik Veriler

n	83
Yaş, yıl (en az-en çok)	59 (27-81)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	64 (77.1)
Kadın	19 (22.9)
Tanı, n (%)	
NHL	29 (34.9)
Akut Lösemiler	17 (20.5)
KLL	15 (18.1)
MM	12 (14.5)
HL	6 (7.2)
KML	4 (4.8)
Tedaviler, n (%)	
Rituksimab içeren rejimler	38 (45.2)
Akut Lösemi	15 (18.3)
Cybord	11 (13.4)
CHOP-ABVD-CVP-IGEV	7 (8.5)
Tirozin kinaz inhibitörleri	5 (6.1)
Diğer	7(8.5)
Risk, n (%)	
Çok yüksek	11 (13.3)
Orta	41 (49.4)
Çok düşük	31 (37.3)
Profilaktik Antiviraller, n (%)	
Lamivudin	13 (15.6)
Tenofovir	12 (14.5)
Entekavir	4 (4.8)
Profilaktik antiviral almayanlar, n (%)	54 (65.1)
Ortanca takip süresi, ay (en az-en çok)	15 (1-86)
Reaktivasyon, n (%)	20 (24.1)
ABVD:doksorubisin,bleomisin,vinblastin,dakarbazinCHOP:siklofosamid,doksorubisin,vinkristin,pre dnizon Cybord:siklofosamid,bortezomib,deksametazonHL:hodgkinlenfomaİGEV:ifosfamid,gemcitabine,vin orelbin KLL:kronik lenfositik lösemi KML:kronik miyelositik lösemi MM:multibl miyelom NHL:nonhodgkin lenfoma	

Hastaların serolojik belirteçleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Hastaların tamamında (%100) anti HBc, 25’inde (%30.1) HBs Ag, 40’ında (%48.2) Anti-HBs pozitif idi. HBV DNA çalışılan 41 hastanın 19’unda HBV DNA pozitif bulunmuştur.

Tablo 4.2: Serolojik Belirteçler

		HBV DNA		
		Pozitif n:19	Negatif n:22	Bilinmiyor n:42
HBsAg				
	+	17 (%89)	5 (%23)	3 (%7)
	-	2 (%11)	17 (%77)	39 (%93)
Anti HBs				
	+	2 (%11)	11 (%50)	27 (%64)
	-	17 (%89)	11 (%50)	15 (%36)
HBV:hepatit B virüsü HBsAg: hepatit B surface antijeni Anti HBs: hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor				

Reaktivasyon görülen ve görülmeyen hastaların özellikleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir. HBV reaktivasyonu görülen 20 (%24.1), görülmeyen 63 (%75.9) hastanın yaş ortalaması benzer idi ($p>0.05$). Reaktivasyon görülen 20 hastanın 14’ü erkek 6’sı kadındı. Hastalar tanıları açısından kıyaslandığında iki grup arasında belirgin bir fark izlenmedi. Her iki grupta da NHL en sık tanı idi ve en sık da rituksimab içeren rejimler kullanılmıştı. Reaktivasyon görülen hastaların %50’sinde, reaktivasyon görülmeyen hastaların ise %44’ünde rituksimab içeren rejim uygulanmıştı ($p>0.05$). Hastalara hematolojik tanıları nedeniyle verilen tedaviler açısından iki grup arasında belirgin fark izlenmedi($p>0.05$). Toplam 10 hastaya reaktivasyon ardından antiviral başlanmıştır. Profilaktik antiviral olarak entekavir kullanan 4 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmezken; lamivudin kullanan 13 hastanın 6’sında (%46), tenofovir kullanan 12 hastanın 2’sinde (%16.6) reaktivasyon görüldü. Tenofovir veya entekavir kullananlarda reaktivasyon oranı lamivudin kullananlara göre belirgin olarak düşük saptandı ($p: 0.044$). Kemoterapi ile eş zamanlı antiviral başlanan 27 hastanın 7’sinde; kemoterapiden sonra antiviral

başlanan 2 hastanın 1'inde reaktivasyon gözlemlendi($p>0.05$). Reaktivasyon görülen hastaların ortalama takip süresi 27 (4-67), görülmeyen hastaların 9 (1-86) ay idi. Reaktivasyon görülen hastaların takip süreleri belirgin olarak daha uzun idi ($p: 0.01$).

HBs Ag pozitif 25 hastanın 10'unda (%40), HBs Ag negatif 58 hastanın 10'unda (%17.2) reaktivasyon görüldü ($p:0.026$). Anti HBs pozitif 40 hastanın 4'ünde (%10), negatif 43 hastanın 16'sında (%37.2) reaktivasyon görüldü. Anti HBs negatif hastalarda reaktivasyon pozitif hastalara göre belirgin olarak yüksek saptandı ($p:0.008$). Anti HBe pozitif 20 hastanın 7'sinde (%35), negatif olan 9 hastanın 1'inde (%11.1) reaktivasyon görüldü ($p>0.05$). HBV DNA pozitif 19 hastanın 8'inde (%42), HBV DNA negatif 22 hastanın 6'sında (%27.2) reaktivasyon gözlemlendi ($p>0.05$).

Reaktivasyon gözlenen 20 hastanın sadece 7'sinde HBs Ag pozitifleşti. Reaktivasyon izlenen diğer 13 hastada ise herhangi bir serolojik değişim izlenmedi. Anti HBs'si pozitif iken negatifleşen 16 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmedi.

Reaktivasyon görülen ve görülmeyen hastaların ortalama kemoterapi ve rituksimab kullanım süreleri benzer idi ($p>0.05$).

Tablo 4.3: Reaktivasyon görülen hastalar ile görülmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Reaktivasyon Var n:20	Reaktivasyon Yok n: 63	p
Yaş, yıl (min-maks)	57 (±8.2)	57 (±12.0)	>0.05
Cinsiyet, n (%)			>0.05
Erkek	14 (70.0)	50 (79.4)	
Kadın	6 (30.0)	13 (20.6)	
Tanı, n (%)			
NHL	7 (35.0)	22 (34.9)	>0.05
Akut Lösemiler	5 (25.0)	12 (19.0)	>0.05
KLL	5 (25.0)	10 (15.9)	>0.05
MM	1 (5.0)	11 (17.5)	>0.05
HL	0 (0)	6 (0)	>0.05
KML	2 (10.0)	2 (3.2)	>0.05
Tedaviler, n (%)			
Rituksimab içeren rejimler	10 (50.0)	27 (42.7)	>0.05
Yüksek doz lösemi rejimleri	5 (25.0)	10 (15.9)	>0.05
Cybord	1 (5.0)	10 (15.9)	>0.05
CHOP-ABVD-CVP-IGEV	0 (0)	7 (11.1)	>0.05
Tirozin kinaz inhibitörleri	2 (10.0)	3 (4.8)	
Diğer	2 (10.0)	6 (9.6)	
Risk Sınıflaması			>0.05
Çok Yüksek Risk	4 (20)	7 (11)	
Orta Risk	12 (60)	29 (46)	
Çok Düşük Risk	4 (20)	27 (43)	
ProfilaktikAV, n (%)			>0.05
Lamivudin	6 (30)	7 (11.1)	
Tenofovir	2 (10)	10 (15.8)	
Entekavir	0 (0)	4 (6.3)	
Almayan	12 (60)	40 (66.8)	
Reaktivasyondan sonra kullanılan AV, n (%)			
Lamivudin	3		
Tenofovir	1		
Entekavir	4		
Almayan	4		
RA öncesi AV başlama zamanı			>0.05
KT eşzamanlı	7 (87.5)	20 (95.2)	
KT den sonra	1 (12.5)	1 (4.8)	
Ortanca takip süresi, ay (min-maks)	27 (4-67)	9 (1-86)	0,010

HBsAg, n (%)				0,026
+		10 (50.0)	15 (23.8)	
-		10 (50.0)	48 (76.2)	
Anti HBs, n (%)				0,008
+		4 (20.0)	36 (57.1)	
-		16 (80.0)	27 (42.9)	
Anti Hbe, n (%)				>0.05
+		7 (87.5)	13 (61.9)	
-		1 (12.5)	8 (38.1)	
HBV DNA, n (%)				>0.05
+		8 (57.1)	11 (40.7)	
-		6 (42.9)	16 (59.3)	
Seroloji Değişimi, n (%)				
Anti Hbs negatifleşme		0 (0)	16 (34.0)	
HBs Ag pozitifleşme		7 (35.0)	0 (0)	
Anti Hbc negatifleşme		0 (0)	2 (4.3)	
Anti Hbe Negatifleşme		0	2 (4.3)	
Değişim yok		13 (65.0)	27 (57.4)	
Ortanca KT kullanım süresi, ay (min-maks)		6 (3-66)	6 (1-64)	>0.05
Ortanca rituximab kullanım süresi, ay (min-maks)		6 (3-6)	6 (1-6)	>0.05
RA Zamanı				
KT eş zamanlı		9 (45)		
AV kesildikten sonra		6(30)		
KT bitiminden sonra		5(25)		
ABVD:doksorubisin,bleomisin, vinblastin,dakarbazin AV: antiviral CHOP: siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin,prednizon Cybord:siklofosfamid,bortezomib,deksametazone CVP:siklofosfamid, vinkristin asit HBV:hepatit B virüsü HL:hodgkin lenfoma İGEV:ifosfamid, gempitabine, vinorelbin KLL:kronik lenfositik lösemi KML:kronik miyelositik lösemi KT: kemoterapi MM:multibl miyelom NHL:non hodgkin lenfoma RA:reaktivasyon HBsAg: hepatit B surface antijeni HBeAg: hepatit B e antijeni HBcAg: hepatit B core antijeni Anti HBs: hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor Anti HBe: Hepatit B e antijenine karşı oluşmuş antikor Anti HBc: hepatit b c antijenine karşı oluşmuş antikor				

Reaktivasyon görülen ve görülmeyen HBsAg pozitif hastaların karşılaştırılması Tablo 4.4’de gösterilmiştir. HBV DNA pozitif 17 hastanın 8’inde (%47), HBV DNA negatif 5 hastanın 1’inde (%20) reaktivasyon gözlemlendi ($p>0.05$).Reaktivasyon gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda lamivudin, tenofovir ve entekavir kullanımları benzer idi ($p>0.05$).İki grup arasında AV başlama zamanı açısından bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.4: HBs Ag pozitif hastalarda reaktivasyon görülen ve görülmeyenlerin karşılaştırılması

		RA var n:10	RA yok n:15	p
HBV DNA, n (%)				>0.05
	+	8 (80.0)	9 (60.0)	
	-	1 (10.0)	4 (26.7)	
	yok	1 (10.0)	2 (13.3)	
ProfilaktikAV, n (%)				>0.05
	Lamivudin	6 (66.6)	7 (46.7)	
	Tenofovir	2 (22.2)	5 (33.3)	
	Entekavir	0 (0)	1 (6.7)	
	Almayan	2 (22.2)	2 (13.3)	
RA sonrası kullanılan AV, n (%)				
	Entekavir	1		
	Almayan	1		
RA öncesi AV başlama zamanı, n (%)				>0.05
	KT eşzamanlı	7 (70)	13 (86.7)	
	KT başladıktan sonra	1 (10)	0 (0)	
AV: antiviral HBV:hepatit B virüsü KT: kemoterapi RA:reaktivasyon HBsAg: hepatit B surface antijeni				

İzole Anti-HBc total pozitif 58 hastada reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması Tablo 4.5’de gösterilmiştir. HBV DNA’sı bilinmeyen 39 hastanın 5’inde (%12.8) reaktivasyon gelişti. HBV DNA’sı pozitif olup reaktivasyon gözlenmeyen 2 hasta da profilaktik olarak tenofovir kullanmıştı. HBV DNA negatif 17 hastanın 5’inde (%29.4) reaktivasyon gözlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark izlenmedi ($p>0.05$). Reaktivasyon gözlenen 10 hastanın hiçbirisi profilaktik antiviral almamıştı. Reaktivasyon görülmeyen 48 hastanın 40’ı (%83.4) profilaktik antiviral almazken; 5’i (%10.4) tenofovir, 3’ü (%6.2) entekavir almıştı ($p>0.05$).

Tablo 4.5: İzole Anti HBc total pozitif hastalarda reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması

		RA var n:10	RA yok n:48	p
HBV DNA				>0.05
	+	0 (0)	2 (4.2)	
	-	5 (50)	12 (25.0)	
	yok	5 (50)	34 (70.8)	
Profilaktik AV, n (%)				>0.05
	Tenofovir	0 (0)	5 (10.4)	
	Entekavir	0 (0)	3 (6.2)	
	Almayan	10 (100)	40 (83.4)	
RA sonrası kullanılan AV, n (%)				
	Lamivudin	3 (42.8)		
	Entekavir	1 (14.4)		
	Tenofovir	3 (42.8)		
RA öncesi AV başlama zamanı				
	KT eşzamanlı	0 (0)	7 (14.6)	
	KT başladıktan sonra	0 (0)	1 (2.1)	
AV: antiviral HBV:hepatit B virüsü KT: kemoterapi RA:reaktivasyon Anti HBc: hepatit b c antijenine karşı oluşmuş antikor				

Anti HBs pozitif 40 hastada reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması Tablo 4.6’da gösterilmiştir. HBV DNA pozitif 2 hastanın 1’inde (%50); negatif olan 11 hastanın 2’sinde (%19.2) reaktivasyon gözlemlendi ($p>0.05$). Reaktivasyon gözlenen 4 hastanın sadece 1’i profilaktik antiviral almıştı. Reaktivasyon görülen diğer 3 hastanın 2’sine reaktivasyon sonrası lamivudin, 1’ine de tenofovir başlanılmıştı. Antiviral başlama zamanı açısından gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Anti HBs pozitif olan hastalardan reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması

	RA var n:4	RA yok n:36	p
HBV DNA			>0.05
+	1 (25)	1 (2.7)	
-	2 (50)	9 (25.0)	
yok	1 (25)	26 (72.3)	
Profilaktik AV, n (%)			>0.05
Tenofovir	1 (25)	4 (13.8)	
Entekavir	0	1 (2.7)	
Almayan	3 (75)	31 (83.5)	
RA sonrası kullanılan AV, n (%)			-
Lamivudin	2 (66.6)		
Tenofovir	1 (33.4)		
RA öncesi AV başlama zamanı			>0.05
KT eşzamanlı	1 (25)	4 (11.0)	
KT başladıktan sonra	0	1 (2.7)	
AV: antiviral HBV:hepatit B virüsü KT: kemoterapi RA:reaktivasyon Anti HBs: hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor			

HBV DNA pozitif 19 hastada reaktivasyon görülenler ve görülmeyenlerin karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Hastaların tümüne profilaktik antiviral başlanmıştır. Lamivudin alan 12 hastanın 6’sında (%50), tenofovir alan 7 hastanın 2’sinde (%29) reaktivasyon görüldü ($p>0.05$). Antiviral başlama zamanı açısından gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.7: HBV DNA pozitif olan hastalarda reaktivasyon görülenler ile görülmeyenlerin karşılaştırılması

	RA var n:8	RA yok n:11	
Reaktivasyon öncesi kullanılan AV, n (%)			>0.05
Lamivudin	6 (75)	6 (54.5)	
Tenofovir	2 (25)	5 (45.5)	
AV başlama zamanı			>0.05
KT eşzamanlı	7 (87.5)	11 (100)	
KT başladıktan sonra	1 (12.5)	0	
AV: antiviral HBV:hepatit B virüsü KT: kemoterapi RA:reaktivasyon			

Antiviral profilaksisi altında reaktivasyon yaşıyan hastaların özellikleri tablo 4.8 de gösterilmiştir.

Profilaksi altında reaktivasyon yaşıyan 8 hastanın hepsinde HBs antijeni ve HBV DNA pozitif bulunmuştur. Rituksimab içeren kemoterapi alan 4 hasta çok yüksek riskli grupta yer almıştır. Profilaksi olarak 6 hasta lamivudin 2 hasta tenofovir almıştır.

Lamivudin altında reaktivasyon yaşıyan 6 hastanın 1.si tedaviyi düzensiz kullanmış, 2.sinde 34 ay süren kemoterapi ile birlikte lamivudin kullanımı sonrası direnç gelişmişti, 3.sünde ise kemoterapi bitiminden sonra 12 ay lamivudin kullanmış kesildikten 1 yıl sonra reaktivasyon gelişmiş olup biyopsi ile siroz tanısı almıştır. Bu 3 hastaya reaktivasyon sonrası tenofovir başlanmış ve HBV DNA düşüşü sağlanmıştır. Diğer 3 hastaya ise kemoterapi bitiminden sonra 12 ay uygulanan antiviral tedavinin kesilmesinden 1-2 ay sonra reaktivasyon yaşanmış olup HBV DNA düzeyleri kendiliğinden gerilemiştir.

Tenofovir kesildikten sonra reaktivasyon yaşıyan 2 hastanın 1'inde kemoterapi bittikten sonra 35 ay daha antiviral kullanmış kesildikten 3 ay sonra yaşanan reaktivasyon ile siroz tanısı almış, tekrar tenofovir başlanarak HBV DNA düşüşü sağlanmıştır. Diğer hasta ise kemoterapi bittikten sonra 15 ay daha tenofovir kullanmış kesilmesinden 1 ay sonra hematolojik nöks ve reaktivasyon eş zamanlı yaşanmıştır, immunsupresif tedavi ile eş zamanlı başlanan tenofovir ile HBV DNA düşüşü sağlanmıştır .

Tablo 4.8: Profilaktik AV alıp reaktivasyon görülen hastaların özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Cinsiyet	E	K	E	E	K	K	K	E
Yaş	53	68	59	47	53	70	54	61
Tanı	NHL	NHL	NHL	NHL	Akut Lösemi	Akut Lösemi	Akut Lösemi	Akut Lösemi
KT rejimi	RCHOP	RCVP ve R'lı rejimler	RCHOP	RCHOP ve R'lı rejimler	Yüksek doz lösemi rejimi	Yüksek doz lösemi rejimi	Yüksek doz lösemi rejimi	Kladribin
KT süresi, ay	4	66	6	28	3	28	6	5
KT öncesi HBV serolojisi HbsAg/anti-HBs/anti-HBc/HBVDNA	+/-/+	+/-/+	+/-/+	+/+	+/-/+	+/-/+	+/-/+	+/-/+
RA Riski	Çok yüksek riskli	Çok yüksek riskli	Çok yüksek riskli	Çok yüksek riskli	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli
Profilaktik AV	Lamivudin	Lamivudin	Tenofovir	Tenofovir	Lamivudin	Lamivudin	Lamivudin	Lamivudin
RA zamanı	KT'nin 8. ayında	KT'nin 34. ayında, lamivudin 34. ayında	KT kesildikten sonra 16. Ayda (Antiviral kesildikten 1 ay sonra)	KT kesildikten 38 ay sonra (tenofoviri KT den sonra 35 ay daha almış)	KT kesildikten 24 ay sonra (Lamivudini KT den sonra 12 ay daha almış)	KT kesildikten 16 ay sonra (Lamivudini KT den sonra 14 ay daha almış kestikten 2 ay sonra RA)	KT kesildikten 16 ay sonra (Lamivudini KT den sonra 15 ay daha almış kestikten 1 ay sonra RA)	KT kesildikten 13 ay sonra (Lamivudini KT den sonra 12 ay daha almış kestikten 1 ay sonra RA)
RA Nedeni ? Ek notlar	Lamivudini düzensiz almış, RA sonrası tenofovir ile HBV DNA gerilemiş	Lamivudin direnci, RA sonrası tenofovir ile HBV DNA gerilemiş	Hematolojik nüks RA eş zamanlı, tenofovir tekrar başlanmış, HBV DNA gerilemiş	RA sırasında KC bx siroz, tenofovir ile HBV DNA gerilemiş	RA sırasında KC bx siroz, tenofovir ile HBV DNA gerilemiş	Antiviralsiz gerilemiş	Antiviralsiz gerilemiş	Antiviralsiz gerilemiş
AV: antiviral HBV:hepatit B virüsü KT: kemoterapi NHL:non hodgkin lenfoma R:ritüksimab RA:reaktivasyon R-CHOP: ritüksimab siklofosamid, doksorubisin, vinkristin,prednizon R-CVP:Ritüksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizon HBsAg: hepatit B surface antijeni Anti HBs: hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor Anti HBc: hepatit b c antijenine karşı oluşmuş antikor bx: biyopsi KC:karaciğer								

Tablo 4.9: Profilaktik AV almayan ve Reaktivasyon Görülen Hastaların Özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8	Hasta 9	Hasta 10	Hasta 11	Hasta 12
Cinsiyet	E	E	E	K	E	E	E	E	K	E	E	E
Yaş	64	60	57	38	59	70	54	61	55	56	66	45
Tanı	KML	KML	NHL	NHL	NHL	KLL	KLL	KLL	KLL	KLL	MM	Akut Lösemi
KT rejimi	İmatinib	1.İmatinib 2.Nilotinib	R-CHOP	Yüksek doz lösemi rejimi+ R	Brent	R-Benda	1.FCR 2.R-Benda	1.FCR 2. R-Benda 3.RCHOP	1.FCR 2. ibrutinib	Tedavisiz izlem	Cybord	Yüksek doz lösemi rejimi
KT süresi, ay	15 ay	7+32	6	10	15	6	6 + 6	6+6+6	6 + 15		6	6
KT öncesi HBV serolojisi HbsAg/anti-HBs/anti-HBc/HBVDNA	+/-/+/-	+/- +/bilinmiyor	-/-/+/ bilinmiyor	-/-/+/-	-/+/+/-	-/-/+/-	-/-/+/-	-/-/+/-	-/+/+/ bilinmiyor	- /bilinmiyor r/+/ bilinmiyor	-/-/+/ bilinmiyor	-/+/+/-
RA Riski	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli	Çok düşük riskli	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli	Orta riskli	Çok düşük riskli	Çok düşük riskli	Çok düşük riskli
RA zamanı	KT 3. ayında	KT 13. ayında	KT bittikten 6 ay sonra	KT bittikten 8 ay sonra	KT bittikten 6 ay sonra	KT bittikten 1 yıl sonra hastalık nüksü ile birlikte	KT bittikten 3 ay sonra	KT 4. Ayında,	KT 17. ayda	Tedavisiz izlemin 3. Yılında	KT 6. ayında	KT 6. ayında
RA sonrası AV tedavi	Almadı	Entekavir	Almadı	Entekavir	Tenofovir	Almadı	Entekavir	Lamivudin	Lamivudin	Entekavir	Almadı	Lamivudin
RA Nedeni ? Ek notlar	HBV DNA takipsiz	1 ay sonra HBV DNA gerilemiş	HBV DNA kendiliğinden gerilemiş	6 ay sonra HBV DNA gerilemiş	RA sonrası KC bx siroz, 1 ay sonra HBV DNA gerilemiş	Hematolojik nüks ve RA birlikte, ex	Ra sonrası KC bx KC s ile uyumlu	1 ay sonra HBV DNA gerilemiş	1 ay sonra HBV DNA gerilemiş	1 ay sonra HBV DNA gerilemiş	HBV DNA takipsiz	1 ay sonra HBV DNA gerilemiş
AV: antiviral Cybord:siklofosfamid,bortezomib,deksametazone HBV:hepatit B virüsü FCR: Fludarabin,siklofosfamid, ritüksimab KLL:kronik lenfositik lösemi KML:kronik miyelositik lösemi KT: kemoterapi MM:multibl miyelom NHL:non hodgkin lenfoma R:ritüksimab RA:reaktivasyon R-CHOP: ritüksimab siklofosfamid, doksurubisin, vinkristin,prednizon HbsAg: hepatit B surface antijeni Anti HBs: hepatit b yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor Anti HBc: hepatit b c antijenine karşı oluşmuş antikor bx: biyopsi KC:karaciğer ex: exitus R-benda: Ritüksimab,bendamustin brent: brentüksimab												

Antiviral profilaksi başlanmayıp reaktivasyon yaşayan hastaların ayrıntıları tablo 4.9 de gösterilmiştir.

Profilaksi başlanmayan 12 hastanın 2' sinde HBs Ag pozitif olup 10'unda izole anti HBc pozitif bulunmuştur. Yedi hastada HBV DNA negatif iken, 5 hastada düzey bilinmiyordu. Reaktivasyon riski açısından 8 hasta orta riskli 4 hasta ise çok düşük riskli grupta yer almaktaydı. Reaktivasyondan sonra 4 hastaya hiç antiviral başlanmamış olup, 4 hastaya entekavir, 3 hastada lamivudin 1 hastada tenofovir başlanmıştır.

Reaktivasyon 12 hastanın 6'sında kemoterapi devam ederken, 1'inde kemoterapi başlanmadan izlem döneminde, 5'inde ise kemoterapi bittikten sonra yaşanmıştır. Kemoterapi devam ederken reaktivasyon yaşayanların 2'sinde HBV DNA takip edilmemiş, tedavi başlanmamış olup, 4 hastada antiviral başlanarak HBV DNA düşüşü sağlanmıştır. Kemoterapi bitiminden sonra reaktivasyon yaşayan 5 hastadan 2'si reaktivasyonla birlikte siroz tanısı almıştır. Siroz tanısı alanlarda antiviral başlanarak HBV DNA yanıtı alınmıştır. Diğer 2 hastadan 1'inde antiviral tedavi başlanmadan, 1'inde ise antiviral ile HBV DNA düşüşü sağlanmıştır.

5. TARTIşMA

HBV ile enfekte hastalarda immunsupresif tedaviler HBV reaktivasyonu sıklığını artırmıştır (50). Hepatit B reaktivasyon görülme riski hastalığın türü, uygulanan immünosüpresif tedavinin  eşidi, HBV'nin serolojik durumu ve HBV DNA ile yakından ilişkilidir (47). Genç yaş ve erkek cinsiyetin reaktivasyon riskini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (7). Çalışmamızda cinsiyet ve yaşın reaktivasyona etkisi anlamlı bulunmamıştır

HBsAg pozitifliği reaktivasyon riskini belirgin olarak arttıran viral etkenlerdendir (51). HBsAg-pozitif hastalarda reaktivasyon riski % 4 ila 68 arasında, çoğu çalışmada ise % 10'un üzerinde bildirilmiştir. Hsu ve ark. HBs Ag pozitif NHL tanılı hastalarda lamivudin profilaksisini araştırdıkları çalışma ve profilaktik lamivudin grubunda HBV reaktivasyonunun (%11), diğer gruba göre (%55) anlamlı azaldığını göstermiştir (52). Benzer şekilde Lau ve ark. da HbsAg pozitif hastalarda profilaktik lamivudin alan grupta almayan gruba göre reaktivasyonu belirgin olarak düşük saptamış (53). Çakar ve ark. kemik iliği nakli yapılmış HbsAg pozitif hastalarda lamivudin profilaksisine rağmen HBV reaktivasyon riskinde artış olduğunu göstermiştir(54). Bizim  alışmamızda HBs Ag pozitif hastalarda reaktivasyon (%40), HbsAg negatif hastalardan (%17) belirgin olarak yüksek saptanmıştır ve bulgular literatürle uyumludur.

HBV DNA pozitif, HBsAg negatif hastaların, HBsAg pozitif hastalarla aynı risk sınıfindaymış gibi değerlendirilmesi ve Hepatit B reaktivasyon riski açısından özellikle rituksimab veya yüksek doz glukokortikoid tedavisi uygulanacaksa profilaktik tedavi başlanması önerilmektedir (55). Cholongitas ve ark. tanı anında HBV DNA'nın tespit edilmesinin HBV reaktivasyonunu belirgin olarak arttırdığını

göstermiştir (56). Çalışmamızda HBV DNA pozitif hastalarda reaktivasyon oranı %42, HBV DNA negatif olanlarda ise %27 idi. Hasta sayılarının az olması nedeniyle aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı değerlendirilmiştir.

Cho ve ark. non hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında yüksek anti-HBs titresinin rituksimab ilişkili HBV reaktivasyon riskini azalttığını göstermiştir (58). Bizim çalışmamızda anti-HBs pozitif hastalarda gözlenen reaktivasyonun (%10), anti-HBs negatif hastalarda reaktivasyondan (%37) belirgin düşük olduğu saptanmıştır. Anti-HBs pozitif hastalarda da reaktivasyon görülmesi anti HBs pozitifliğinin tek başına reaktivasyonu önlemede yeterli olmadığını göstermektedir. Kliniğimizde yapılan bir diğer çalışma hematolojik maligniteli özellikle akut lösemili ve yoğun kemoterapi alan hastalarda tedavi sonrası anti HBs titrelerinin belirgin olarak azaldığını göstermiştir (59). Pei ve ark. B hücreli lenfomalı hastalarda rituksimab tedavisinden sonra anti-HBs titrelerinin belirgin olarak düştüğünü göstermiştir (60). Bizim çalışmamızda anti HBs titesinde azalma gözlenen 16 hastanın 7'si rituksimab almıştı.

Rituksimab ve glukokortikoid içeren rejimlerle tedavi edilen lenfomalı hastalarda ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (61). Hematolojik malignitelere, HBV reaktivasyonu en sık NHL'de görülmektedir (39). Fludarabin, anti-CD20 veya anti-CD52 verilen KLL'lilerde de sık görülmektedir. Ayrıca yaşlı ve düşük KLL'li hastalarda reaktivasyon açısından düşük riskli kemoterapi (klorambusil, bendamustin) verilse de HBV reaktivasyonu gözlenmektedir (62). Çalışmamızda NHL tanılı hastaların %24'ünde, akut lösemili hastaların %29'unda, KLL tanılı hastaların %33'ünde, MM tanılı hastaların %8'inde reaktivasyon gözlenirken, HL tanılı 6 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmedi. Bu 6 hastadan HBV reaktivasyonu açısından 4'ü çok

düşük riskli (izole anti HBc pozitif) , 2'si orta riskli (HbsAg ve HBV DNA pozitif) idi. Orta riskli 2 hastaya da lamivudin profilaksisi uygulanmıştı.

Özellikle HBs Ag pozitif olup rituksimab tedavisi alan çok yüksek risk kategorisindeki hastalarda HBV reaktivasyonu %20'nin üzerindedir (39, 44). Bizim çalışmamızda rituksimab tedavisi alan 38 hastanın 10'unda (%26) reaktivasyon gözlemlendi. Bu hastaların 4'ü çok yüksek risk sınıfında (Hbs Ag pozitif) idi. Diğer 6 hasta ise orta yüksek risk sınıfındaydı.

Özellikle KLL'li hastalarda kullanılan fludarabin CD4 ve CD8 lenfositlerini azaltarak fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu hastalarda HBV reaktivasyonu önemli bir problemidir (63). Çalışmamızda KLL'li 15 hastanın 5'inde (%33) reaktivasyon gözlenmiştir. Bu hastaların hiçbirine profilaktik antiviral verilmemişti. Hastaların tümü HbsAg negatif ve 3 hasta HBV DNA negatif iken 2 hastanın HBV DNA'sı bilinmiyordu. Hastaların 2'si rituksimab ve fludarabin, 1'i fludarabin ve siklofosfamid içerikli rejimler almıştı. Beşinci hasta ise tedavi almaksızın tanı anından itibaren 3'üncü yılında HBV reaktivasyonu gözlenmiştir.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği'nin (AASLD) belirlemiş olduğu risk kategorilerinden, çok yüksek risk grubunda %20'nin üzerinde, yüksek risk grubunda %11-20 , orta risk grubunda %1-10 civarında, çok düşük risk grubunda ise %1'in altında HBV reaktivasyonu beklenmektedir (39,44). Bizim çalışmamızda çok yüksek risk grubunda bulunan 11 hastanın 4'ünde (%36), orta risk grubunda bulunan 41 hastanın 12'sinde (%29), çok düşük risk grubunda bulunan 31 hastanın 4'ünde (%13) reaktivasyon izlendi. Orta risk grubunda reaktivasyon oranının literatürden daha yüksek saptanması, reaktivasyon gözlenen 12 hastanın 8'inin profilaktik antiviral almamış olması ile ilişkili olabilir. Çok düşük riskli grupta reaktivasyon oranının

literatürden daha yüksek saptanması, reaktivasyon gözlenen 4 hastanın hiçbirinin profilaktik antiviral almamış olması ile ilişkilendirildi. Literatürde de profilaksi önerilmemekle birlikte bu hasta grubunda da antiviral profilaksi önerileri açısından değerlendirilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kılavuzlarda immünosüpresif tedavi verilen hastalarda Hepatit B reaktivasyonunu önlemek için farklı önerilerde bulunmaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kılavuzunda yüksek, orta ve düşük risk gruplarının tümüne profilaktik tedavi önerilirken; Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği (EASL)'nin kılavuzunda yüksek riskli hastaların tümüne profilaktik tedavi önerilirken, orta ve düşük risk gruplarında (yeni kullanılmaya başlanan biyolojik ajanlar ile tedavi edilen hastalar haricinde) preemtif tedavi önerilmektedir. Her iki kılavuz da antiviral olarak entekavir veya tenofovir önermektedir (29, 44).

Randomize kontrollü çalışmalar lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyon riskini belirgin olarak azalttığını göstermiştir (64-66). Uzun süreli lamivudin kullanımında HBV polimeraz mutasyonları aracılığı ile gelişen lamivudin direnci önemli bir problemdir. Lamivudin direnci bir yılda %20, iki yılda %30'lara varabilmektedir (44). Lamivudine kıyasla entekavir ve tenofovir direnci belirgin olarak daha az görülmektedir. Yapılan biri prospektif diğeri retrospektif iki çalışma HBV reaktivasyonunu önlemede entekavirin lamivudine üstün olduğunu göstermiştir (67, 68). Hepatit B yüzey antijeni pozitif lenfomalı hastalarda entekavir verilen grupta (%0) lamivudin verilen gruba göre (%12), reaktivasyonun oranı anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (69). Hepatit B yüzey antijeni pozitif rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda entekavir verilen grupta reaktivasyon riskinin %30 lamivudin verilen grupta %6.6 azaldığı saptanmış ve entekavirin lamivudine üstünlüğü gösterilmiştir (67). Benzer bir retrospektif çalışmada bu oranlar %39'a

karşı %6.3 olarak bulunmuştur (68). Kronik HBV zemininde reaktivasyon gelişen genotip B ve C hastalarında tenofovir lamivudine göre daha uzun sağkalım, HBV DNA'da daha belirgin azalma veya negatifleşme sağlamıştır (70). Bu iki antiviralin reaktivasyon profilaksisindeki etkinliğini karşılaştıran klinik çalışma henüz bildirilmemiş olmakla birlikte tenofovirin de reaktivasyon riskini azaltmada en az entekavir kadar etkin olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda profilaktik olarak lamivudin verilen hastaların %46'sında, tenofovir verilen hastaların ise %16'sında (antiviral kesildikten sonra) reaktivasyon gözlenirken entekavir verilen hastalarda reaktivasyon gözlenmedi. Entekavir veya tenofovir profilaksisi alan hastalarda reaktivasyon lamivudin profilaksisi alanlara göre belirgin olarak düşük saptanmıştır.

İmmunosüpresif tedavi alan ve HBV reaktivasyonunu önlemek için yeterli doz ve süre profilaktik antiviral kullanan hastalarda; antiviral kesildikten sonra reaktivasyon ile ilgili prospektif çalışma bulunamamıştır. Liu ve arkadaşları NHL tanılı hastaları HBV reaktivasyonu açısından retrospektif olarak taramış ve ortalama antiviral kullanım süresini 6 ay bulmuştur. Antiviral kesildikten sonra HbsAg pozitif hastalarda %21.7 reaktivasyon gözlenirken; HbsAg negatif/Anti HBc pozitif hastalarda ise reaktivasyon gözlenmemiştir. Bu çalışma HbsAg negatif/Anti HBc pozitif hastalarda 6 ay profilaksinin yeterli olacağını ancak HbsAg pozitif hastalar için 6 aylık sürenin yeterli olmayacağını göstermiştir(71). Çalışmamızda profilaksi kesildikten sonra reaktivasyon gözlenen 8 hastanın tümünün HbsAg'si ve HBV DNA'sı pozitif idi. Lamivudin tedavisi altında reaktivasyon gözlenen hastalarımızın değerlendirilmesinde, antiviral tedavinin düzensiz alınması ve lamivudin direnci gelişmesi olduğu görülmüştür. Kemoterapiden sonra 12 ay daha lamivudin alan üç hastada, tenofovir alan bir hastada antiviral kesildikten 1-2 ay sonra HBV

reaktivasyonun gözlenmesi, HbsAg ve/veya HBV DNA pozitif hastalarda 12 aylık antiviral kullanım süresinin yeterli olmadığını düşündürmüştür.

Çok yüksek, yüksek ve orta risk grubundaki hastalarda tedavi başlanmadan önce veya tedavi ile birlikte profilaktik antiviralin başlanması önerilmektedir (39). Çalışmamızda kemoterapiden sonra antiviral başlanan 2 hastanın 1'inde (%50), kemoterapi ile eş zamanlı antiviral başlanan 27 hastanın ise 7'sinde (%26) reaktivasyon gözlenmiştir.

AGA kılavuzu rituksimab içeren rejimlerde tedavi tamamlandıktan sonra 12 ay, diğer sitotoksik tedaviler tamamlandıktan sonra ise 6 ay antiviral kullanılmasını(44); EASL kılavuzu ise rituksimab tedavisinden sonra 18 ay antiviral kullanılmasını önermektedir(29). Lamivudin ile HBV reaktivasyonunun önlenmesi üzerine yapılmış 12 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, lamivudin başlama ve kesme zamanı ile ilgili öneride bulunulacak yeterli veriye ulaşılamamakla birlikte, hastalara genel olarak kemoterapiden 1 hafta önce antiviral başlanmış ve kemoterapi sonrası 2-7 ay tedaviye devam edilmiş. Bu çalışmalardan HBV reaktivasyon riskinin en az olduğu iki çalışmada antiviral kullanım süresinin de kısa olması (1-2 ay) dikkat çekmiştir (64, 65, 72). Çalışmamızda rituksimab tedavisi alan hastaların tedavi bittikten sonra ortalama antiviral kullanım süresi 12, diğer tedavi rejimlerini alan hastaların 6 ay idi. Gerek rituksimab tedavisi gerekse diğer tedavi alanlar için literatürde önerilen antiviral kullanım süreleri ile çalışmamızdaki antiviral kullanım süreleri benzer bulunmuştur.

Literatürde rituksimab veya kemoterapi kullanım süresi ile reaktivasyon ilişkisini ortaya koyan prospektif bir çalışmaya rastlanmadı. NHL tanılı HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/Anti HBe pozitif hastalarda yapılan retrospektif bir çalışma 8 kürden uzun süren tedavilerin HBV reaktivasyonu açısından bağımsız bir

risk faktörü olduğunu göstermiştir (71). Çalışmamızda reaktivasyon görülen ve görülmeyen hastalarda ortanca rituksimab ve kemoterapi kullanım süreleri (6 aya 6 ay) benzer idi. Tedavi süreleri ile reaktivasyon arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Kusumoto ve ark. HBV reaktivasyonunda preemptif tedaviyi araştırmışlardır. Geçirilmiş HBV'si olan NHL tanılı hastalara yaklaşık 2 yıl süre ile aylık HBV DNA izlemi yapılmış HBV DNA seviyesi 11 IU/mL olana kadar herhangi bir antiviral verilmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların %8.3'ünde reaktivasyon gözlenmiş ve hemen antiviral tedavi başlanmıştır. Reaktivasyon gözlenen ve antiviral başlanan hastaların hiçbirinde hepatit gelişmemiştir. Bu çalışma ile HBV reaktivasyonu açısından orta risk sınıfındaki hastalarda preemptif tedavinin kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir (73). Çalışmamızda profilaksi verilmeyen 54 hastanın 12'sinde (%22) reaktivasyon gözlenmiştir. Bu 12 hastanın 8'i orta, 4'ü ise çok düşük risk sınıfındaydı.

Çalışmamızda reaktivasyon sebebi olarak devam eden kemoterapi ve hastalığa bağlı immunsupresyon ile birlikte hematolojik nüksler, lamivudin direnci, antiviral tedavinin düzenli kullanılmaması, ömür boyu kullanılması gereken antiviralin kesilmesi ön plana çıkmıştır

6. SONUÇ

- 1- Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın %13.3'ü çok yüksek risk, %49.4'ü orta risk, %37.3'ü ise çok düşük risk grubundaydı.
- 2- Hastaların %35'ine profilaktik antiviral verilmişti.
- 3- Hastaların %24.1'inde HBV reaktivasyonu gözlemlendi.
- 4- HBSAg pozitif hastalarda reaktivasyon (%40), HbsAg negatif hastalara(%17) göre belirgin olarak yüksek saptandı.
- 5- HBV DNA pozitif hastalarda reaktivasyon oranı %47, HBV DNA negatif hastalarda ise %25 idi. Fakat bu fark HBV DNA'sına bakılan hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.
- 6- Anti HBs pozitif hastalarda reaktivasyon oranı (%10), Anti HBs negatif hastalara (%37) göre belirgin olarak düşük saptandı. AntiHBs titresi kriteri belirlenmemiş olması çalışmanın kısıtlayıcı bir yönü oldu.
- 7- Profilaktik olarak lamivudin verilen hastaların %46'sında reaktivasyon olurken, tenofovir ve entekavir alan hastalarda reaktivasyon gözlenmemesi tenofovir ve entekavirin HBV reaktivasyonunu önlemede lamivudine göre daha etkin olduğu göstermiştir.
- 8- Rituksimab alan hastalarda tedavi bittikten sonra ortalama antiviral kullanım süresi 12, diğer tedavi rejimlerini alan hastaların 6 ay idi.
- 9- Reaktivasyon görülen ve görülmeyen hastalarda ortalama rituksimab kullanım süresi ve ortalama kemoterapi ortalama kullanım süresi (6 aya 6 ay) benzer idi.

- 10- Profilaktik antiviral alan ve HBV reaktivasyonu gözlenen 8 hastanın 6'sında (%75) antiviral kesildikten sonra reaktivasyon gözlenmiştir.
- 11- Profilaksi verilmeyen hastalardan HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda hiç hasta yoktu.
- 12- Profilaksi verilmeyen hastaların %22'sinde reaktivasyon gözlendi.
- 13- Reaktivasyon görülen 20 hastanın 9'unda (%45) kemoterapi devam ederken, 5'inde(%25) kemoterapi bittikten sonra, 6'sında antiviral kesilmesinden sonra reaktivasyon yaşandı.
- 14- Çalışmamız, yüksek risk grubunda profilaksinin 12 aydan uzun olmasını desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):147-59.
2. Das A, Hoare M, Davies N, Lopes AR, Dunn C, Kennedy PT, et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(9):2111-24.
3. Janssen HL, van Zonneveld M, Schalm SW. Hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2004;350(26):2719-20.
4. Yang Y, Deng L, Li X, Shi Z, Chen D, Chen X, et al. Evaluation of the prognosis of fulminant viral hepatitis in late pregnancy by the MELD scoring system. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(10):2673-8.
5. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *Journal of clinical gastroenterology*. 1990;12(5):562-8.
6. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Annals of internal medicine*. 2008;148(7):519-28.
7. 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 (Baltimore, Md)*. 2015;61(2):703-11.
8. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2000;64(1):51-68.
9. Molnar-Kimber KL, Summers J, Taylor JM, Mason WS. Protein covalently bound to minus-strand DNA intermediates of duck hepatitis B virus. *Journal of virology*. 1983;45(1):165-72.
10. Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, et al. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinik Dergisi/Klinik Journal*. 2015;27(1):2-18.
11. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i1-5.
12. World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneva: WHO, 2012.
13. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
14. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8 Suppl:S18-20; discussion S1-3.
15. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *Jama*. 1990;263(9):1218-22.

16. Yentur Doni N, Simsek Z, Keklik Z, Gurses G, Zeyrek FY. Epidemiology of hepatitis B in the reproductive-age female farmworkers of southeastern Turkey. *Hepatitis monthly*. 2014;14(11):e22120.
17. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* (Washington, DC : 2002). 2008;57(2):1-24.
18. Madzime S, Adem M, Mahomed K, Woelk GB, Mudzamiri S, Williams MA. Hepatitis B virus infection among pregnant women delivering at Harare Maternity Hospital, Harare Zimbabwe, 1996 to 1997. *The Central African journal of medicine*. 1999;45(8):195-8.
19. Sriprakash I, Anil TP. Routine prenatal screening of Indian women for HBsAg: benefits derived versus cost. *Tropical doctor*. 1997;27(3):176-7.
20. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2010;40(1):14-30.
21. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *The Korean journal of internal medicine*. 2011;26(3):255-61.
22. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Turkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*. 2004;149(11):2115-29.
23. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International journal of medical sciences*. 2005;2(1):50-7.
24. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(1):16-26.
25. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14 Suppl 1:22-8.
26. Wieland SF, Vega RG, Muller R, Evans CF, Hilbush B, Guidotti LG, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *Journal of virology*. 2003;77(2):1227-36.
27. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2003;39 Suppl 1:S36-42.
28. 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.
29. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
30. B Aygen, AM Demir, M Gümüş, O Karabay, S Kaymakoğlu, AŞ Köksal, İ Köksal, N Örmec F Tabak. İmmünosüpresif Tedavi ve Hepatit B Reaktivasyon Riski: Uzlaş Raporu.
31. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(5 Suppl):S156-65.
32. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. *World journal of hepatology*. 2015;7(7):954-67.
33. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2005;16(2):65-72.
34. Lok AS, Kwan WK, Moeckli R, Yarbough PO, Chan RT, Reyes GR, et al. Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8829):1205-8.
35. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(4):883-91.

36. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(2):61-8.
37. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *International journal of medical sciences*. 2013;10(4):427-33.
38. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9865):468-75.
39. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-44.e3.
40. Cheng JC, Liu MC, Tsai SY, Fang WT, Jer-Min Jian J, Sung JL. Unexpectedly frequent hepatitis B reactivation by chemoradiation in postgastrectomy patients. *Cancer*. 2004;101(9):2126-33.
41. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;164(1):30-40.
42. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53(9):1363-5.
43. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1420-1.
44. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
45. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2212-20.
46. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Matsugaki S, Kurogi J, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(12):2369-75.
47. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(4):209-19.
48. Wu YK, Li XY, Lin GL, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine and entecavir in treating NAs-naïve patients with chronic HBV infection: 4-year real life data [Abstract]. *Hepatology*. 2012; 56(Suppl. I): 377. .
49. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2004;88(3):209-15.
50. Wu JM, Huang YH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Fatal reactivation of hepatitis B virus in a patient who was hepatitis B surface antigen negative and core antibody positive before receiving chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(5):496-8.

51. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology*. 2000;62(3):299-307.
52. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(3):844-53.
53. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742-9.
54. Cakar MK, Suyani E, Sucak GT, Altindal S, Aki SZ, Acar K, et al. HBV-related events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a center from Turkey. *Annals of hematology*. 2013;92(3):395-402.
55. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
56. Cholongitas E, Haidich A-B, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of Gastroenterology*. 2018;31(4):480-490. doi:10.20524/aog.2018.0266.
57. Matsubara T, Nishida T, Shimoda A, et al. The combination of anti-HBc and anti-HBs levels is a useful predictor of the development of chemotherapy-induced reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection. *Oncology Letters*. 2017;14(6):6543-6552. doi:10.3892/ol.2017.7012.
58. Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, Lee JH, Kim TM, Heo DS, et al. High titers of anti-HBs prevent rituximab-related viral reactivation in resolved hepatitis B patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of medical virology*. 2016;88(6):1010-7.
59. Yagci M, Suyani E, Kizil Cakar M. The Impact of Chemotherapy on Hepatitis B Antibody Titer in Patients with Hematological Malignancies. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2015;32(3):251-6.
60. Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Annals of hematology*. 2012;91(7):1007-12.
61. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Seminars in liver disease*. 2013;33(2):167-77.
62. Laurenti L, Autore F, Innocenti I, Vannata B, Piccirillo N, Sora F, et al. Prevalence, characteristics and management of occult hepatitis B virus infection in patients with chronic lymphocytic leukemia: a single center experience. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(10):2841-6.
63. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Annals of internal medicine*. 1998;129(7):559-66.
64. Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(3):705-12.
65. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2004;24(6):540-6.

66. Lee HJ, Kim DY, Keam B, Lee JH, Han SW, Oh DY, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2014;21(4):387-93.
67. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(23):2521-30.
68. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(16):3486-96.
69. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(12):877-83.
70. Wan YM, Li YH, Xu ZY, Wu HM, Xu Y, Wu XN, et al. Tenofovir Versus Entecavir for the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure due to Reactivation of Chronic Hepatitis B With Genotypes B and C. *Journal of clinical gastroenterology*. 2018.
71. Liu WP, Wang XP, Zheng W, Ping LY, Zhang C, Wang GQ, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(6):1355-62.
72. Xu Z, Dai W, Wu YT, Arshad B, Li X, Wu H, et al. Prophylactic effect of lamivudine on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumour: A meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2018;27(2):e12799.
73. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, et al. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(5):719-29.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul

Evrak Tarih ve Sayısı: 11/03/2018-E.41732



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu



Sayı : 77082166-302.08.01-
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

Sayın Prof. Dr. Münici YAĞCI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Arş.Gör. **Hatice TURGUT'un** uzmanlık tez çalışması olan "*Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Hepatit B Virüsünün Davranışı*" adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun **06.03.2018** tarih ve **02** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No: 2018-70

Ek:1 Liste



Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>

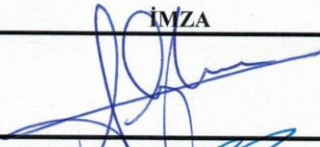
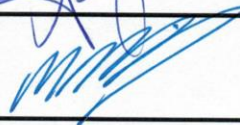
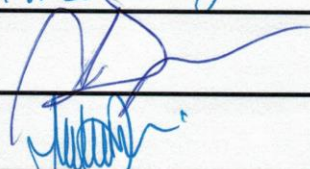
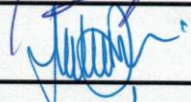
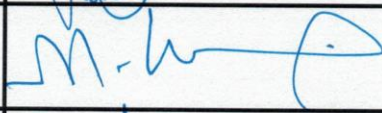
Bilgi için :Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 18 07

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 06/03/2018

TOPLANTI SAYISI : 02

ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Alper CEYLAN BAŞKAN	
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN BAŞKAN YRD.	
Prof.Dr.Mehmet KÜÇÜKKURT	KATILANADI
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ	
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL	KATILANADI
Prof.Dr.Mehmet Sayım KARACAN	
Prof.Dr.Naciye YILDIZ	KATILANADI
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA	
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN	
Prof.Dr.C. Haluk BODUR	
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ	
Prof.Dr.Fusun DEMİREL	
Doç.Dr.Nihan KAFA	