

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGULARINDA  
HEPATİT VE KLİNİK SEYRİ**

Dr. Ahmet MURT

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. TEOMAN SOYSAL

İSTANBUL-2016

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık tezimi sunarken;*

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye ,*

*bu tez çalışmasını sabırla yöneten ve eğitimimin farklı aşamalarında birikimlerini aktararak öncü bir örnek model olan hocam Prof. Dr. Teoman Soysal'a,*

*bilimi sanatla birleştirmemi sağlayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na*

*çalışmanın farklı aşamalarında destek sunmuş olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, uzmanları ve çalışanlarına*

*birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, uzmanlarına ve öğretim üyelerine,*

*onlardan her yeni gün birçok şey öğrendiğim Cerrahpaşa Tıp Fakültesi uzmanlık öğrencileri ve uzmanlarına,*

*eğitimime katkıda bulunan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğretim üyesi ve mensuplarına,*

*ve*

*maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme*

*teşekkürü borç bilirim.*

*Dr. Ahmet MURT*

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLO VE GRAFİK DİZİNİ.....</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
2.1. Kök Hücre Nakillerinin Sınıflandırılması.....	4
2.2. Nakil Öncesi Hazırlık Rejimleri.....	5
2.3. Kök Hücre Nakli Komplikasyonları .....	5
2.4. Kök Hücre Naklinden Sonra Bağışıklık Sistemi Elemanlarındaki değişiklikler .....	6
2.5. Viral Hepatit Etkenleri .....	7
2.6. HBV Enfeksiyonları.....	9
2.6.1. Akut HBV enfeksiyonu .....	10
2.6.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu: .....	10
2.6.3. HBcAg ve Anti HBc .....	11
2.6.4. Hepatit B’de tanımlar ve terminoloji .....	12
2.6.5. Reaktivasyon Mekanizması .....	13
2.6.6. Hepatit B Reaktivasyonu ve İmmünsüpresyon İlişkisi.....	13
<b>3. HASTALAR VE METOD .....</b>	<b>15</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>22</b>

<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ:.....</b>	<b>43</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>45</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>46</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>

# TABLO VE GRAFİK DİZİNİ

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b>	Yıllara göre Kök Hücre Nakil Sayıları .....	1
<b>Tablo 2.</b>	HbsAg + olan ve otolog nakil yapılan hastaların özellikleri .....	17
<b>Tablo 3.</b>	HBsAg + olan ve allojenik nakil yapılan hastaların özellikleri.....	18
<b>Tablo 4.</b>	Anti HBcIgG + olan ve otolog nakil yapılan hastaların özellikleri.....	19
<b>Tablo 5.</b>	AntiHBcIgG+ olan ve allojenik nakil yapılan hastaların bazal özellikleri...	20
<b>Tablo 6.</b>	Allojenik ve Otolog Nakil gruplarında görülen ters serokonversiyonların karşılaştırılması.....	23
<b>Tablo 7.</b>	Anti HBcIgG +Kök hücre naklinde hepatit B ters serokonversiyonu kümülatif insidansları .....	24
<b>Tablo 8.</b>	İzole Anti HBcIgG+ otolog nakil olgularında HBV ters serokonversiyonu kümülatif insidansı.....	26
<b>Tablo 9.</b>	Anti HBcIgG + ve Anti HBs+ otolog nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansları .....	26
<b>Tablo 10.</b>	AntiHBcIgG+ allojenik nakil yapılmış olgularda HBV re-aktivasyonu kümülatif insidansı.....	28
<b>Tablo 11.</b>	AntiHBcIgG+ otolog nakil yapılmış olgularda HBV re-aktivasyonu kümülatif insidansı.....	28
<b>Tablo 12.</b>	AntiHBcIgG+ Otolog Nakil yapılmış olan hastaların takip özellikleri.....	30
<b>Tablo 13.</b>	AntiHBcIgG+ olup allojenik Nakil yapılmış olan hastaların takip özellikleri .....	31
<b>Tablo 14.</b>	İzole Anti HBcIgG pozitif allojenik nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansı.....	32
<b>Tablo 15.</b>	AntiHBcIgG+ ve Anti HBs+ olan allojenik nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansı .....	32
<b>Tablo 16.</b>	HbsAg+ olgularda kümülatif reaktivasyon insidansı .....	34

**Tablo 17.** HBsAg pozitif olup otolog nakil olmuş hastaların takip özellikleri..... 35

**Tablo 18.** HBsAg+ allojenik nakil olmuş hastaların takip özellikleri ..... 36

## **GRAFİKLER**

**Grafik 1.** Anti HBc Ig G pozitif olgularda HBV ters serokonversiyonu  
(reaktivasyonu) kümülatif insidansı..... 25

**Grafik 2.** AntiHBcIgG pozitif olan hastalarda kümülatif ters serokonversiyon  
insidansı, HBSAB=Anti-HBs ..... 27

**Grafik 3.** Anti HBc IgG + olan allojenik nakil vakalarında reaktivasyon kümülatif  
insidansı, HBSAB=Anti HBS ..... 33

**Grafik 4.** HBsAg+ olan kök hücre nakil olgularda kümülatif reaktivasyon  
insidansı ..... 34

## KISALTMALAR

(Not: Bazı kemoterapi rejimleri ile ilgili kısaltmalar, kullanıldıkları tablolarda açıklanmıştır)

<b>AASLD</b>	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>Anti HBc</b>	: Hepatit B kor antikor
<b>Anti HBs</b>	: Hepatit B antikor
<b>cccDNA</b>	: Kapalı çembersel DNA
<b>CFU</b>	: Koloni oluşturan ünite
<b>CI</b>	: Güven aralığı
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CTL</b>	: Sitotoksik T lenfositleri
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktörü
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktörü
<b>GVHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>GVT</b>	: Graft versus tumor
<b>HAV</b>	: Hepatit A virüsü
<b>HBcrAg</b>	: Hepatit B kor ilişkili antijenler
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e antijeni
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HSCT (İngilizce özet):</b>	Hematopoietic stem cell transplantation

<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüsü
<b>KHN</b>	:Kök hücre nakli
<b>KML</b>	: Kronik Miyeloid Lösemi
<b>MSD</b>	: Miyelodisplastik Sendrom
<b>NHL</b>	: Non-Hodgkin Lenfoma
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücreler
<b>RIC</b>	: Azaltılmış yoğunluklu kemoterapi
<b>SOD</b>	: Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu
<b>SUT</b>	: Sağlık Uygulama Tebliği
<b>VZV</b>	: Varicella-Zoster virüsü

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çevresel kan ve kordon kanında da hematopoetik kök hücrelerin varlığının anlaşılması ile nakledilmek üzere kullanılabilir kaynaklar olduğu gösterildikten sonra Hematopoetik Kök Hücre Nakli teriminin daha yaygın kullanıldığı Kemik iliği nakli işlemi en temelde 2 amaç için yapılabilmektedir (1).

1. Malign olmayan anormal lenfematopoetik sistemin normal bir donörün lenfematopoetik sistemi ile değiştirilmesi.
2. Malignitelerin başka türlü mümkün olmayacak yüksek dozlarda kemoterapi ile tedavisinin sağlanması.

Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırmaları Merkezi (The Center for International Blood and Marrow Transplant Research) verilerine göre dünya genelinde yılda yaklaşık 65000 Nakil yapılmaktadır (2). Türkiye’de; pediatrik ve yetişkin merkezlerin verileri dahil olmak üzere; 2014 yılı itibariyle mevcut olan toplam 69 adet kemik iliği nakil merkezinde senede 3000’ün üzerinde kök hücre nakli yapılmaktadır (3). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı’na bağlı Kemik İliği Nakil Ünitesi’nde 1994-2015 yılları arasında 222’si allojenik, 339’u otolog olmak üzere toplam 561 kök hücre nakli yapılmıştır. Bunların senelere göre dağılımı tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Yıllara göre Kök Hücre Nakil Sayıları

1994	10	2001	12	2008	52
1995	11	2002	26	2009	13
1996	14	2003	29	2010	46
1997	15	2004	29	2013	30
1998	9	2005	36	2014	75
1999	13	2006	46	2015	58
2000	12	2007	25	TOPLAM	<b>561</b>

İnsanlarda, donörün küçük hacimli bir kemik iliği bile alıcının tüm lenfohematopoetik sisteminin tam ve sürekli olarak değişmesini sağlayabilir. Bu değişim şu hücreleri içermektedir:

- Kırmızı kan hücreleri
- Granülositler
- B ve T lenfositler
- Trombositler
- Makrofaj hücreleri (Karaciğer Kupffer hücreleri, Alveolar Makrofajlar, Osteoklastlar, Cilt Langerhans hücreleri ve beyindeki mikroglialar dahil olmak üzere)

Kök hücre nakli, lenfosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyen bir işlem olduğundan viral hepatit re-aktivasyonları ve ters serokonversiyonları için bir risk faktörüdür. Bu risk, nakli izleyen yıllarda daha çok artmaktadır (4).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na bağlı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 1994'den 2015 senesine kadar yapılan 561 kök hücre nakli olgusunun geriye dönük olarak incelenerek viral hepatitler açısından özellikli serolojik belirteçlere sahip hastaların değerlendirildiği bu çalışmada amaç kök hücre nakli olgularında viral hepatit enfeksiyonu durumlarının seyrinin incelenmesi ve ilişkili bulunan risk faktörlerinin tanımlanarak hasta takiplerine ilişkin uygulamalara yansımaya olasılığı bulunan önerilerin geliştirilmesidir.

Serolojik ve hasta izlemi açısından en karmaşık olan ve en sık görülen viral hepatit olan B hepatitine ilişkin analizler çalışmanın esas odak noktasını oluşturmuştur. HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni) pozitif olan (Kronik HBV – Hepatit B Virüsü - enfeksiyonu) vakalara ek olarak, HBV enfeksiyonu ile karşılaşmış olmayı gösteren Anti-HBc IgG (Hepatit B kor antikor) pozitif vakalar da incelenmiştir. Anti HBc IgG pozitif olan olgular arasında; anti-HBs (Hepatit B antikor) pozitifliği veya negatifliğinin ters serokonversiyon riskini ne yönde etkilediğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Kök hücre naklinden sonra özellikle lenfositler seri ile ilgili fonksiyonların uzun süre normale dönemeyebileceği düşünüldüğünde, HBV reaktivasyonun ortalama ne

kadar bir süre sonra gerçekleştiği ve HBV reaktivasyonunun kök hücre naklini takip eden yıllara göre insidansının nasıl değiştiğinin hesaplanması çalışmamızın bir diğer hedefidir. .

Anti HBc IgG pozitif olgular arasında allojenik veya otolog nakil geçirmiş olmanın ters serokonversiyona etkisinin gösterilmesi ve ters serokonversiyonun allojenik veya otolog nakil geçirmiş olma durumuna göre nakil sonrası kumlatif insidansının hesaplanması da çalışmanın hedefleri arasındadır.

HCV (Hepatit C Virüsü) açısından serolojik olarak pozitiflik gösteren hastalarda kök hücre nakli sonrası klinik seyrin ne şekilde olduğunun incelenmesi de hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kök Hücre Nakillerinin Sınıflandırılması

Kök hücre nakli, hasta ve donör arasındaki ilişkiye veya kök hücrenin anatomik kaynağına göre sınıflanabilmektedir (5):

*Allojenik Nakil;* birbirlerinden genetik olarak farklı olan donör ve alıcı arasında olur. Nakledilen kök hücrelerden gelişen donör immün sistemi antitümöral etki (Graft-versus-tumor, GVT) (ör: graft versus lösemi) göstererek hastalık tekrarını engelleyebilir. Buna karşılık donör kaynaklı immün sistemin konağın normal hücrelerine karşı reaksiyonu Graft versus host hastalığı (GVHH) olarak adlandırılır. Akrabadan veya akraba dışı donörlerden nakil yapılabilir. HLA uyumuna göre de tam uyumlu veya uyumsuz allojenik nakillerden söz edilir.

*Otolog Nakil;* hastanın kendi kök hücrelerinin myelo-ablatif kemoterapi (+/- radyoterapi) uygulamasının ardından hastaya geri verilmesi işlemlidir. Allojenik nakilden farklı olarak otolog nakil uygulamalarında GVHH veya GVT (Graft-versus-tumor) etkisi mevcut değildir.

*Kemik iliği nakli;* Posterior ve bazen ek olarak anterior iliak kristalardan toplanan çekirdekli ilik hücrelerinin naklidir. İlk uygulamalar bu şekilde yapılan nakillerdir. Yıllar içinde alternatif kök hücre kaynakları kemik iliğinin yerini almış olsa da aplastik anemi örneğinde olduğu gibi bazı özel koşullarda halen tercih edilen uygulamadır.

*Çevresel kan kök hücre nakli;* Hematopoetik kök hücreler, düşük seviyede çevresel kanda da mevcuttur. Granülosit veya grannülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler (G-CSF, GM-CSF) uygulandıktan sonra ve yoğun kemoterapi sonrası iyileşme dönemlerinde kanda CFU (koloni oluşturan ünite) veya CD34 antijeni ölçümü ile gösterilen kan yapıcı kök hücreleri sayılarında artış olur. Bu sayede çevresel kandan nakil için yeterli sayıda hematopoetik kök hücre toplanabilmektedir.

*Kordon kanı nakli;* Kordon kanında da yüksek miktarda hematopoetik kök hücre bulunmaktadır ve nakil için bir kaynak olarak kullanılabilir. Daha az sayıda T hücresi bulundurduğundan GVHH riski daha az olup engraftman da daha yavaş olmaktadır.

## 2.2. Nakil Öncesi Hazırlık Rejimleri

Nakil öncesi hazırlık rejimleri, nakilden hemen önce hastanın altta yatan birincil hastalığının ortadan kaldırılması ve eğer allojenik bir nakil yapılıyorsa hastanın nakledilen kök hücreleri reddetmesini engellemek amacıyla yapılır (6).

Bu amaç için önceden miyeloablative rejimler kullanılırken, özellikle nakledilen kök hücrelerin de primer hastalığa karşı savaştığı gösterilince (GVT-Graft Versus Tumor), non-miyeloablative veya azaltılmış yoğunluklu kemoterapi (Reduced Intensity Chemotherapy-RIC) rejimleri kullanılır olmuştur.

Allojenik nakil yapılan hastalarda, donör kaynaklı immün sistemin konağın normal hücrelerine karşı reaksiyonu olan GVHH'nın engellenebilmesi amacıyla, bu yönde profilaktik bir tedavi uygulanmaktadır. Profilakside; metotreksat veya mikofenolik asitin siklosporinle birleştirildiği yaklaşımlar mevcuttur.

## 2.3. Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Özellikle allojenik kök hücre naklinden sonra daha sık olmak üzere, nakil sonrası gelişebilecek sorunlar günlere göre şu şekilde özetlenebilir (7):

- İlaçlara bağlı toksisiteler: Mukozit (ilk 1 ay), hemorajik sistit (ilaca bağlı: ilk 1 ay, viral nedenlerle daha geç dönemde) - Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS) (Veno-okluzif Hastalık) (ilk 45 gün) - idiyopatik pnömoni (15.gün - 2 ay)
- Graft -Versus -Host Hastalığı (Akut: ilk 100 gün, Kronik: 100. gün sonrası)
- Enfeksiyonlar (8)
  - Bakteriler: 90. Güne kadar gram pozitif ve negatif enfeksiyonlar, 90. Günden sonra kapsüllü bakteriler
  - Mantarlar: Kandidalar (ilk 45 gün), Aspergillus (1-6 ay arası)
  - Viral: HSV (ilk 1 ay), CMV ve Adenovirus (1-4 ay), VZV (3-12 ay)

Kök hücre naklinin ardından erken dönemdeki nakle bağlı mortalite ve morbidite nedenlerini akut GVHH, enfeksiyonlar, ilaçlara bağlı toksisiteler oluştururken geç dönemdeki komplikasyonlar kronik GVHH, enfeksiyonlar, infertilite, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği (ve diğer endokrin sorunlar), katarakt, avasküler nekroz ve sekonder malignitelerdir (9). Her bir komplikasyonun insidansı, kullanılan hazırlık rejimleri, komorbiditeler, yaş ve kronik GVHH gelişip gelişmediği ile bağlantılıdır.

Greft kaybı veya engraftman yetersizliği önemli bir risk olmakla birlikte çok sık görülmemektedir. Hastalık nüksü ise transplant dışı morbidite ve mortalite nedenlerinin en önemlisidir. Sıklığı transplant öncesi hastalık tipi ve evresi/aktivitesi veya donör ve nakil şekli gibi nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Bu komplikasyonlar içerisinde özellikle enfeksiyonlara odaklanıldığında, nakil tarihinden itibaren geçen süreler göre 3 faz tanımlanabilir. Engraftman öncesi dönem (kök hücre nakli sonrası 15-45 gün) faz 1, engraftman sonrası dönem (kök hücre nakli sonrası 30-100 gün) faz 2 ve geç dönem (kök hücre nakli sonrası 100 günden sonrası) faz 3 olarak tanımlanabilir (10).

1.fazda: nötropeni ve mukokütanöz bariyerlerdeki bozulmalar nedeni ile bakteriyemiler ve Kandida türleri ön planda olmak üzere fungal enfeksiyonlar görülebilir. Nötropeni uzarsa Aspergillus türleri de enfeksiyon etkeni olabilir. Herpes Simpleks Virüs (HSV) re-aktivasyonları da yine bu fazdadır.

2.faz daha çok bozulan hücre aracılı immünite ile ilişkilidir. GVHH'nin yaygınlığı ve bunu baskılamak için verilen tedaviler de bu fazdaki enfeksiyonları arttırabilir. Sitomegalovirüs (CMV) başta olmak üzere Herpes virüsleri, Pnömosistis ve Aspergillus türleri bu fazda enfeksiyon etkeni olabilecek patojenlerdir.

3.fazda kronik GVHH olanlar ve tam uyumlu olmayan allojenik kök hücre nakli yapılmış olanlar en yüksek risk altında olan grup olup, CMV, Varisella-Zoster Virüsü (VZV), kapsüllü bakteriler etkenler olabilir. Bunlara ek olarak, latent hepatit virüslerinin replikasyonları artabilir, inaktif durumda olan hepatit virüsleri re-aktive olabilir veya reverse (ters) sero konversiyonlara rastlanabilir.

## **2.4. Kök Hücre Naklinden Sonra Bağışıklık Sistemi Elemanlarındaki değişiklikler**

Miyeloablasyon yapan hazırlık rejimlerinden sonra; donör çeşidine göre değişmek üzere günler ile haftalar arasında değişen belirgin bir pansitopeni dönemi görülür. Bu süreler ortalama olarak; G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kök hücre kullanıldığında 2 hafta, kemik iliği hücreleri kullanıldığında 3 hafta, kordon kanı kullanıldığında 4 haftadır. Kan hücreleri normale dönerken; önce nötrofil ve trombosit sayıları yükselir, bunları eritrositler, monosit ve NK (Natural Killer – Doğal Öldürücü) hücreleri takip

eder. B ve T hücrelerinin normale dönmesi ise (aylar veya yıl düzeyinde) geç dönemde olmaktadır (11).

Non-miyeloablatif hazırlık rejimleri ile minimal myelosupresyon ve daha az mukozal toksisite geliştiğinden erken post-transplant döneminde enfeksiyon riski azalmıştır denebilir. Bununla birlikte, lenfoid seriye yönelik baskılanma miyeloablatif rejimlerle hemen hemen benzer olduğundan immün düşüklük dönemleri benzer olarak uzundur. Allojenik nakillerde GVHH'yi engellemek için verilen profilaksi immunsupresyonu bir miktar daha derinleştirmektedir. Verilen immünsüpresiflere rağmen GVHH gelişirse, bu nedenle kullanılan steroid ve diğer sekonder tedaviler de allojenik nakillerde immünsüpresyonun uzamasına ve artmasına neden olan diğer faktörlerdir (12).

Lenfositlerin normale dönmesi birkaç ayı bulurken, bir çok alıcı, kök hücre nakillerinden seneler sonra bile bu yönde bir immün düşüklük gösterebilmektedir. Lenfositler seriden önce NK hücreleri normale dönerken(1-2 ay), CD8 T hücrelerinin normale dönmesi 2 ile 8 ay arasında bir süre alır (13). En son düzelen lenfoid seri elemanları B hücreleri ve CD4+ T hücreleridir. GVHH profilaksisine ek olarak, düşük derecede de olsa GVHH geçiren alıcılara verilen kortikosteroid ve ek immünsüpresifler nedeniyle lenfositler serilerinin normalleşmesi daha da uzayabilmektedir. Lenfosit fonksiyonları ile ilişkili dolaylı bazı belirteçler kullanılmaya çalışılmış olup, IgG düzeyinin B hücrelerine ilişkin yeterli bilgi vermediği (14), CD4 sayısının ise T hücre fonksiyonlarının olumlu yönde geliştiğine ilişkin bir miktar fikir verebileceği gösterilmiştir (15, 16). Bir diğer deyişle, lenfositler seri, sayı olarak normale gelse bile fonksiyon bozukluğu devam edebilecek ve bu bozulmuş fonksiyonun ne kadarının geri geldiğine ilişkin göstergeler tam olarak mevcut değildir. Özetle lenfosit fonksiyon bozukluğunun uzun süre devam edeceği bilinir ve takip ve önlemler buna göre yapılandırılır (17).

## **2.5. Viral Hepatit Etkenleri**

Viral hepatitlere karşı vücudun savunma mekanizmasını ön planda lenfoid seri hücreleri oluşturmakta olup, virüsün çoğalmasının baskılanması veya virüsün yapacağı hepatosit hasarı lenfositler serinin fonksiyonları ile ilişkilidir.

Kök hücre nakillerinden sonra lenfoid seride görülen değişiklikler ve uzun süren baskılanma, hepatitlerin (akut, kronik veya taşıyıcılık) kök hücre nakli süreçleri ve takiplerinde teşhisini ve tedavi yaklaşımlarını önemli bir tartışma konusu olarak karşımıza çıkarmaktadır.

- Hepatit A: Ülkemizde prevalansı yüksek olan hepatitlerden olup, bölgelere göre farklı yaş grupları için analiz edildiğinde seropozitifliğin %90'lara kadar çıktığı gösterilmiştir (18). Bu nedenle, Anti HAV (Hepatit A Virüsü Antikoru) IgG düzeyinin kontrol edilmesi kök hücre nakli öncesinde önerilmemektedir. Anti HAV IgM düzeyinin kontrolü ise geçirilmekte olan akut A hepatitini göstermekte olduğundan önem taşımaktadır; çünkü anti HAV IgM pozitifliğinde artmış sinüzoidal obstruksiyon sendromu riski nedeni ile naklin ertelenmesi gerekecektir (19)
- Hepatit B: Kök hücre alıcılarında ağır B hepatiti gelişebilecek olsa da Hepatit B'ye bağlı siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) olasılığının bu grupta artmadığı bilinmektedir (20). Siroz veya HCC riski artmamış olsa da, immünsüprese hastada re-aktive olacak B hepatiti fulminan seyir göstererek mortaliteyi arttırabilir veya naklin ve/veya kemoterapilerin ertelenmesine neden olarak primer hastalığın progresyonuna yol açabilir (21). Bu nedenle hastaların B hepatiti serolojik belirteçleri açısından taranması, risk gruplarının tanımlanması ve risk taşımakta olan hasta gruplarının kontrol altında tutulması gerekmektedir.

İmmünsüprese hastalarda ağır B hepatiti şu şekillerde olabilmektedir:

- HBV naif (daha önce HBV ile hiç karşılaşmamış) hastanın donör veya kan ürünü ile enfekte olması
- Kronik hepatit B'si olan hastalardaki uzamış immünsüpresyon nedenli re-aktivasyon
- Geçirilmiş B hepatiti olan hastalarda görülen ters-serokonversiyon
- HBV'nin endemik olduğu ülkelerdeki gizli B hepatitlerinin uzamış immünsüpresyon ile aktive olması
- Hepatit C: Tüm kök hücre alıcısı adaylar Hepatit C açısından taranmalıdır. Bakılacak en değerli serolojik gösterge HCV (Hepatit C Virüsü)'ye karşı gelişmiş anti-HCV antikorlarıdır. Bununla birlikte immünsüprese hastalarda

antikor üretimi ile ilgili değişiklikler olabileceğinden anti-HCV süreç içerisinde negatifleşebilir. Bu nedenle öyküsünde HCV enfeksiyonu açısından risk taşıdığı düşünölen hastalarda anti-HCV negatif olsa bile HCV-RNA titresi ölçölmelidir (22). Aynı şekilde donörler de HCV açısından taramalıdır ve HCV pozitif olan donörlerden kök hücre toplanmadan önce viral klirensin sağlandığından emin olunmalıdır.

## **2.6. HBV Enfeksiyonları**

Viral hepatitler arasında immünolojik gelişim evreleri açısından en özellikli olan B hepatitidir. HBV'ye maruziyet, hem hastalığın akut veya kronik olmasına göre hem de virüsün ve konağın özelliklerine göre birbirinden farklı serolojik yelpazade hasta grupları oluşturmaktadır. Bu durum; B hepatitlerin gelişim evrelerine ve ek bazı özelliklerine biraz daha derin bilgiler vermemizi gerektirmektedir.

Hepatit B Dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyon olarak mevcut olup küresel bir halk sağlığı sorunu olarak siroz ve karaciğer kanserinin Dünya'daki en önemli nedenidir (23). HBV reaktivasyonu özellikle HBsAg (+) olup immünsüpresyon yapıcı tedavilerden geçen hastalarda görölmektedir. Akut B hepatitini takiben, antiHBs antikorlarının oluşarak HBsAg'nin negatifleşmesi virüsün klirensini temsil eder. Ancak virüs karaciğer hücrelerinde latent olarak kalmaktadır (24). HBV enfeksiyonun klinik seyri ve hastalıkla alakalı sonuçlar konağın immün cevabına bağılı olarak gelişmektedir (25). İmmün sistemin baskılanmasına neden olan durumlardan sonra virüs, immün sistemin kontrolünden çıkarak replike olmaya başlar. Esas hepatosit hasarı immün sistemin virüsle enfekte hücrelere karşı verdiği reaksiyon nedeni ile olduğundan belirli bir süre klinik bulgu ile karşılaşılmaz. Özellikle immünsüpresif (veya myelosüpresif) tedavilerin ardından lenfosit sayılarındaki rebound artış, virüsün reaktivasyonu ile dönemsel olarak örtüşmektedir. Lenfositik serideki ani yükseliş enfekte hepatositlerde hızlı bir yıkıma sebebiyet vermektedir. HBV genomu konak hepatosit genomuna kovalent, kapalı çembersel DNA (cccDNA) olarak entegre olma potansiyeline sahiptir (25). Bu sayede immün klirens dirençli olabilmektedir. İmmünsüpresyon dönemlerinde latent enfeksiyon re-aktive olarak aktif hepatite dönüşebilmektedir. Latent hepatit B virüsü, karaciğer hücrelerinde uzunca bir süre mevcudiyetini koruyabilmektedir.

### **2.6.1. Akut HBV enfeksiyonu**

HBV ile yeni karşılaşan bir konakta, inkübasyon süresi 40-160 gün arasında değişen bir sürede virüs hepatositlere girerek kendine ait antijenleri (HBsAg, HBeAg, HBcAg) giderek artan oranlarda sentezler (26). HBV'nin kendisi sitopatik olmayıp, karaciğer hasarını immün sistem aracılığı ile yapmaktadır. Erken dönemde hepatositlerden salınan IFN alfa ve IFN gamma MHC Sınıf I ve II'yi uyarır. MHC Sınıf I hücre içindeki antijenleri CD8 T hücrelerine (Sitotoksik T Lenfositleri -CTL) tanıtır. Böylece bu hücreler uyarılmış olur. MHC Sınıf II ise HBV'nin plazmadaki HBcAg ve HBeAg gibi antijenlerini CD4+ T hücrelerine (yardımcı T hücreleri) sunar. CD4+ T hücrelerinden salınan IL2, 4, 6, 10, TNF alfa ve IFN gamma aracılığı ile hem CTL'ler uyarılarak virüs elimine edilir hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı oluşur. Bu sistemin bütününe Th1 cevabı denmektedir.

Esasen, hastalığın nasıl bir seyir izleyeceğinin esas belirleyicisi CTL cevabıdır (27). Uygun ve yeterli bir cevap ile hastalık iyileşir, şiddetli bir yanıt olursa fulminan hepatit gelişir, yetersiz cevap durumunda ise hastalık kronikleşir (28). Akut enfeksiyonun iyileşmesinin göstergesi HBsAg'nin negatifleşmesi ve Anti-HBs'nin pozitifleşmesidir. Bu değişim 6 ay içerisinde gerçekleşmez ise vaka kronikleşmiş kabul edilir. Bununla beraber, kişi anti HBs üretse bile, virüsün karaciğer hücrelerinden tam olarak uzaklaştırılmadığı olgular mevcuttur. (29).

### **2.6.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu:**

Önceden de belirtildiği gibi, kronik hepatit B enfeksiyonu, en kısa tanımı ile, HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha fazla sürdüğü olguları tanımlamaktadır ve 5 dönemde özetlenebilir (30):

**İmmünotoleran Dönem:** Kronik hepatit B'nin ilk evresi, HBe antijeninin pozitif olduğu, virüs replikasyonunun yüksek oranda görüldüğü ancak karaciğer hasarının minimal olduğu immünotoleran fazdır. Bu dönemde hastalar genelde asemptomatiktir ve tesadüfen saptanırlar. Virüs, perinatal veya yenidoğan döneminde kapılmışsa 10-40 yıl, çocukluk döneminde alınmışsa 15-20 yıl sürerken, erişkin dönemde alınan virüslerle bu dönem ya hiç yoktur veya çok kısadır(1-4 ay). İmmün sistemin aktivitesi düşük düzeyde olduğundan klinik bulgulara rastlanmaz.

İmmünlirens Dönemi (İmmünreaktif Dönem): İmmün sistemin aktifleşmeye başladığı dönem olup HBeAg pozitifdir, HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalı seyir gösterir. ALT yükselmelerinin en olası nedeni HBcAg ve HBeAg'lere karşı gelişen T lenfosit yanıtına bağlı olan hepatosit hasarıdır. Bu dönemde akut hepatite benzeyen alevlenmeler olabilmektedir. İmmünlirens dönem, HBV DNA'nın düşmesi veya kaybolması, ALT'nin normale dönmesi ve HBe serokonversiyonu (HBeAg'in kaybolarak anti HBe'nin oluşması) ile inaktif taşıyıcılık döneme evrilir.

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi: Bu dönemde vakalar HBeAg negatif, anti HBe pozitiflerdir. Serum HBV DNA düzeyleri negatif veya çok düşük düzeyde olup, transaminazlar da normaldir. Hastalar ömür boyu inaktif taşıyıcılık döneminde kalabilecekleri gibi, farklı sebeplerle reaktivasyon dönemine geçebilirler. İmmün sistem yapı ve hücrelerindeki değişiklikler reaktivasyonun en önde gelen sebebidir.

Reaktivasyon Dönemi: Reaktivasyonun görülme olasılığı %10-30 arasında olup, bu hastalarda hepatit B virüsünün wild type ve kor veya prekor mutasyonlu suşları mevcut olduğundan HBeAg üretememektedirler. Bu nedenle reaktivasyon dönemine HBeAg negatif kronik hepatit dönemi de denmektedir (31). Reaktivasyon vakalarında non-spesifik enzim yükselmeleri görülebilmektedir.

İyileşme Dönemi: Spontan HBsAg kaybı %0,5 – 2 arasında olabilmektedir (32). Ancak, HBsAg antijeni negatifleşen vakalarda HBV DNA'nın ortalama 10 yıl kadar düşük düzeylerde de olsa mevcut olabileceği gösterilmiştir (33). Bu nedenle immünsüpresif tedavi süreçlerinden geçen hastalarda immün sistemden kurtulan virüsün replikasyonunun artması ile tekrar aktive olabileceği düşünülmelidir.

### **2.6.3. HBcAg ve Anti HBc**

HBcAg, kor geninin kodladığı, virüs kapsidini oluşturan kuvvetli immunojen bir proteindir. HBcAg ile HBeAg arasında 149 aa'lık ortak bir bölge bulunmakta olup bu 2 antijene beraber kor (HBcrAg) ile ilişkili antijenler de denmektedir. HBcrAg ile viral yük, intrahepatik HBV DNA ve intrahepatik ccc DNA arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir (34).

Anti HBc, HBV ile karşılaşmayı gösteren duyarlı bir marker olarak kabul edilmektedir. 1973 yılından bu yana kullanımda olup, enfeksiyonun bütün dönemlerinde (erken dönemde IgM, geç dönemde IgG) saptanabilir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda

anti HBS ve anti HBe negatifleşse de anti HBc uzun süre saptanabilmektedir. HBsAg negatif olup Anti HBc pozitif olan hastalarda viral hepatit kliniği geliştiği görülünce izole anti HBc pozitifliğinin bir çeşit non-A non-B hepatiti göstergesi olabileceği gündeme gelmiş ancak sonraları bu görüş kabul görmemiştir (35). Bunun yanında; HCV enfeksiyonu geçiren hastalarda izole Anti-HBc pozitifliğinin belirebildiği gösterilmiştir (36). Ek olarak; izole Anti-HBc'nin yalancı pozitifliği de çok nadir değildir. Kullanılan laboratuvar yöntemine veya kitlelere göre anti-HBc ölçümlerinin değişiklik gösterebilmekte olduğu akılda tutulmalıdır (37).

İzole anti HBc pozitif olan olgular immünolojik olarak, HBV aşısı ile yeterli anti HBs oluşturabilecek kadar yetkinlerdir.

#### **2.6.4. Hepatit B'de tanımlar ve terminoloji**

AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) tarafından 2016 yılında yayınlanan hepatit B rehberindeki tanımlar şu şekildedir (38):

**Kronik Hepatit B:** Karaciğerde sebat eden hepatit B virüsü nedeni ile oluşan kronik nekro-inflamatuar hastalığı tanımlamaktadır. Kronik hepatit B, HBeAg(-) ve HBeAg(+) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

**Inaktif HBsAg taşıyıcılığı:** Anlamlı nekro-inflamatuar hastalık olmadan karaciğerde sebat eden HBV enfeksiyonunu tanımlar.

**İyileşmiş Hepatit B:** Akut virolojik, biyokimyasal ve histolojik bulgu buldurmeyen önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonu.

**Hepatit B Reaktivasyonu:** İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş Hepatit B'si olan hastada tekrar ortaya çıkan nekroinflamatuvar hastalık.

**HBeAg Klirensi:** HBeAg pozitif olan hastada HBeAg'nin kaybolması

**HBeAg Serokonversiyonu:** Hastada HBeAg'nin kaybolarak anti-HBe'nin belirmesi durumu.

**HBeAg Reversiyonu:** Anti HBe pozitif olan hastada HBeAg'nin tekrar ortaya çıkması.

**Ters Serokonversiyon:** HBsAg negatifleşip Anti HBc IgG veya Anti HBs ortaya çıkmış olan hastada HBsAg'nin tekrar belirmesi.

HBV re-aktivasyonu; önceden stabil seviyede veya saptanamayan HBV DNA düzeyi olan kişilerdeki “anamlı” yükselme olarak tanımlanmaktadır. HBsAg pozitif hastalarda, önceden saptanamayan HBV DNA’nın tekrar saptanabilir olması veya HBV DNA düzeyinin hastanın bazal değerine göre 100 kat artması re-aktivasyon açısından anlamlı iken (39), B hepatiti geçirip iyileşmiş olan hastalardaki (anti HBcIgG pozitif) ters serokonversiyon (HBsAg veya HBeAg’nin pozitifleşmesi de re-aktivasyon göstergesidir (40).

HBV için düşük endemisiteli bölgeler HBsAg pozitifliğinin % 2’ nin altında olduğu, yüksek endemisiteli bölgeler ise HBsAg pozitifliğinin % 8’in üzerinde olduğu bölgelerdir. Türkiye ve çevresi % 2-7 HBsAg pozitifliği oranları ile orta endemik bölgeler sınıfındadır (41), (42). Yine Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 döneminde HBsAg pozitifliği için saptanmış olan %4’lük bir oran mevcuttur (43). Ayrıca özellikle 25-34 yaş grubunda prevalans %7,08 ile en yüksek değerdedir. Sık kan transfüzyonları ve immün düşkün dönemlerden birden fazla defa geçiyor olmak hematolojik hastalıklarda HBsAg pozitifliği oranlarının bazı serilerde %20’lere kadar çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (44).

### **2.6.5. Reaktivasyon Mekanizması**

Reaktivasyonun mekanizması tam olarak bilinmese de, viral replikasyon üzerindeki immün kontrolün zayıflamasının en önde gelen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lenfosit fonksiyonunun zayıflaması ile özellikle IFN-Gamma ve TNF-alfa gibi viral çoğalmayı engelleyen sitokin düzeylerinde azalma olmaktadır. Bu nedenle viral replikasyon artar ve enfekte hepatosit yüzeylerinde viral proteinler eksprese olurlar. Kök hücre naklini veya kemoterapileri izleyen süreçte immün baskılanma ortadan kalkınca sitotoksik T lenfositler eksprese olan viral peptidlere saldırarak karaciğer hücre hasarına neden olurlar (45).

### **2.6.6. Hepatit B Reaktivasyonu ve İmmünsüpresyon İlişkisi**

Hepatit B Reaktivasyonu özellikle HBsAg+ hastalarda olsa da kök hücre nakli sonrası ters serokonversiyon da nadir değildir. Farklı serilerde, takip süresi ve sıklığına bağlı olarak % 14 ile % 86 arasında serokonversiyon oranları gösterilmiştir (4, 46-50) Kök hücre nakli sonrası Anti HBs titrelerinde giderek artan bir azalma gözlenmekte olup, ters serokonversiyon kök hücre nakillerinden ortalama 23 ay sonraya kadar

görülebilmektedir (51). Transplant öncesi Anti-HBs negatifliği ve kronik GVHH ters serokonversiyon riskini arttırmaktadır (50). Bunlara ek olarak donörde Anti-HBs negatifliği de ters serokonversiyon için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (46, 52).

### 3. HASTALAR VE METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimi Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 1994-2015 arası kök hücre nakli yapılmış olan hasta dosyaları ve hastaların hastane otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak analiz edilerek; kronik hepatit B'si olan veya iyileşmiş B Hepatiti olduğu serolojik olarak ortaya konmuş olan hastalarla C hepatiti ile karşılaşmış hastalar çıkarılmıştır. Bu dönemde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde toplam 561 nakil yapılmış olup tüm nakil olgularında ve allojenik nakil yapılan vakalar için ek olarak donörlerde hepatit serolojileri gözden geçirilmiştir. Bu hastaların 222'sine allojenik, 339'una otolog kök hücre nakli yapıldığı tespit edilmiştir. Bu hastalar arasında HBV ve HCV için özellikli serolojilere sahip olanlar değerlendirmeye alınmıştır. Bu olgular; HBV açısından HBsAg veya Anti HBcIgG pozitif olan hastaları, HCV açısından da anti HCV pozitif olan hastaları içermektedir.

Değerlendirmeye alınan hastaların demografik özellikleri, birincil tanıları ve kök hücre nakli oluncaya kadar aldıkları kemoterapi rejimleri kaydedilmiştir. Hastalar allojenik veya otolog nakil yapılma durumlarına göre ayrı gruplara ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır. Kök hücre nakli sonrası takipleri için Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Poliklinik takip dosyaları, elektronik kayıtlar ve hastaların takip edildiği diğer poliklinik dosyaları (hepatoloji, enfeksiyon hastalıkları vb) incelenmiştir. Hastaların özellikleri, poliklinik takibinde oldukları süre boyunca takip edilmiştir. Kümülatif insidans hesaplanırken, ölen hastalar ölümlerine kadar geçen süre kadar, HBV re-aktivasyonu veya ters serokonversiyon gözlenen hastalar, re-aktivasyonun veya ters serokonversiyonun geliştiği tarihe kadar dahil edilmişlerdir.

Dosyalar veya elektronik kayıtlarda viral hepatitler açısından serolojik tetkikleri bulunamayan veya kök hücre nakli sonrasında takiplerinde serolojik tetkiklerine ulaşamayan (olasılıkla başka il veya merkezde takibi sürmüştü) hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

Hepatit B reaktivasyonu veya ters serokonversiyon riski taşıyan hastalar, HbsAg veya AntiHBc IgG pozitifliklerine göre ve allojenik veya otolog nakil yapılmış olma durumlarına göre gruplandırılarak değerlendirildiler.

Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edilmiş olup, bunlardan 1 tanesi kök hücre nakli sonrası akut B hepatiti geçiren bir hasta, 66'sı hepatit B açısından anlamlı serolojiye sahip (Geçirilmiş B hepatiti, Kronik inaktif B hepatiti, izole anti HBcIgG pozitifliği) olgular ve üçü anti-HCV pozitif olgulardı. HBV vakaları, değerlendirilirken allojenik veya otolog olarak sınıflanmalarına ek olarak B hepatitine ilişkin serolojik durumlarına göre de (HbsAg pozitifliği veya antiHBc IgG pozitifliği) alt gruplara ayrılmışlardır.

HBsAg pozitif olan hastalarda; transaminaz yükselmesi ile birlikte HBV-DNA'nın saptanabilen düzeylere ulaşması veya HBV DNA titresindeki en az 100 kat olan artışlar re-aktivasyon olarak tanımlanmıştır. Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda ise, HBsAg veya HBeAg antijenlerinde pozitifleşme görülmesi ters serokonversiyon olarak tanımlanmıştır. Bu hasta grubundaki re-aktivasyon genelde ters serokonversiyon olarak gerçekleşmektedir.

HbsAg veya AntiHBc IgG pozitif olup otolog nakil yapılan 41 hastanın primer tanıları 16 hastada (%39) Multipl Myelom, 10 hastada (%24) Hodgkin Lenfoma ve 15 hastada (%36) Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) idi. Bu 41 otolog nakil vakalarının 29'unda AntiHBc IgG pozitif, 12'sinde HbsAg pozitif idi.

HbsAg veya AntiHBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan 25 hastanın primer tanıları 10 hastada (%40) Akut Miyeloid Lösemi (AML), 7 hastada Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (%28), 5 hastada (%20) Kronik Miyeloid Lösemi (KML), 2 hastada Aplastik Anemi (%8), ve 1 hastada (%4) MDS (Miyelodisplastik Sendrom) / RAEB-2 idi. Bu hastaların 22'sinde Anti HBc IgG pozitif, 3'ünde HBsAg pozitif idi.

HBsAg pozitif olan 15 hasta (yaklaşık %3) çalışmaya dahil edilmiş olup, bunların 12'sine otolog, 3'üne allojenik nakil yapılmıştı. Hastaların tanıları, yaşları, önceden aldıkları kemoterapiler ve hazırlık rejimleri tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Serimizde; HbsAg negatif olup Anti HBc IgG pozitifliği taşıyan toplam 51 hasta mevcut olup, bunların 29'una otolog, 22'sine allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Hastaların tanıları, yaşları, önceden aldıkları kemoterapiler ve hazırlık rejimleri tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Anti HCV pozitifliği olan 3 hastanın 2'sinin tanısı AML, 1'inin tanısı ile ALL idi. Anti HCV pozitif olan hastaların hepsi allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalardı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri ve grafik çizimleri R donanım ortamı kullanılarak yapılmıştır. R donanımı farklı üniversitelerden bilim insanlarının katkılarıyla geliştirilen ücretsiz bir istatistik analiz ortamı olup <https://www.r-project.org> adresinden indirilebilmektedir. Çalışmamızda, R donanımının 3.3.1 sürümü kullanılmıştır ve kümülatif insidans hesaplamaları donanımın etmCIF fonksiyonu kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışma başlangıcında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etki Kurulu'ndan gerekli onaylar alınmıştır.

**Tablo 2.** HbsAg + olan ve otolog nakil yapılan hastaların özellikleri

	<b>Cins</b>	<b>Tanı</b>	<b>Yaş</b>	<b>Önceki Kemoterapiler</b>	<b>Hazırlık rejimi</b>
<b>1</b>	E	NHL	24	CHOP	Cy –BCNU-Etoposid
<b>2</b>	E	MM	49	VAD	Melfalan
<b>3</b>	E	MM	57	VAD	Melfalan
<b>4</b>	K	NHL	40	CHOP, R-DHAP	Cy+BCNU+Etoposid
<b>5</b>	K	MM	54	VAD	Melfalan
<b>6</b>	E	Hodgkin	17	ABVD+CHOP+Dexa BEAM	Cy+BCNU+Etoposid
<b>7</b>	K	MM	43	CyBorD(4)	Melfalan
<b>8</b>	E	MM	56	VAD, VEL-Dex- CyBorD	Melfalan
<b>9</b>	E	MM	43	VAD	Melfalan
<b>10</b>	E	MM	54	VAD (4)	Melfalan
<b>11</b>	E	MM	43	VAD	Melfalan
<b>12</b>	E	NHL	40	R-CHOP + ICE	Cy –BCNUE- Etoposid

Kısaltmalar: MM: Multipl Myelom, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, VAD: Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, CHOP: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon, DHAP: Deksametazon, Yüksek doz ARA-C, Sisplatin, R: Ritüksimab, ICE: Ifosfamid, Karboplatin, Etoposid, ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblasin, Dakarbazin, , CyBorD: Siklofosfamid, Bortezomib, Deksametazon. Cy: Siklofosfamid, Vel: Bortezomib, BEAM: Karmustin, Sitarabin, Etoposid, Melfalan, BCNU:Karmustin, ARA-C: Sitarabin, Deksa: Deksametazon

**Tablo 3.** HBsAg + olan ve allojenik nakil yapılan hastaların özellikleri

	<b>Cins</b>	<b>Tanı</b>	<b>Önceki Kemoterapi</b>	<b>Nakil Yaşı</b>	<b>Hazırlık rejimi</b>
<b>1</b>	E	AML M2	3+7 (2)	36	Cy+Busulfan
<b>2</b>	K	ALL	GMALL 1/2	34	Cy + TBI
<b>3</b>	K	AML	3+7+HiDAC	50	Flu+Busulfan (RIC)

Kısaltmalar: AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, 3+7: Daunorubisin (veya idarubisin)- 3 gün + Sitarabin-7 gün, GMALL: TBI: Tüm Beden Işınlaması, Flu: Fludarabin, HiDAC: Yüksek doz aralıklı Sitarabin, GMALL: Alman çok merkezli ALL protokolü, RIC: Reduced Intensity Chemotherapy (azaltılmış yoğunluklu kemoterapi)

**Tablo 4.** Anti HBcIgG + olan ve otolog nakil yapılan hastaların özellikleri

	Cins	Tanı	Nakil Yaşı	Önceki Kemoterapiler	Hazırlık rejimi
1	E	MM	45	VAD(4)	Melfalan
2	E	NHL	23	CHOP(6)	Cy+BCNU+Etoposid
3	K	NHL	34	CHOP(8)	Cy+BCNU+Etoposid
4	E	NHL	33	CHOP (8),	Cy+BCNU+Etoposid
5	K	NHL (Mantle)	32	CHOP (3), DHAP(4), R (6)	BEAM
6	E	NHL(DBBHL)	17	CHOP(6), ICE(2)	Cy+BCNU+Etoposid
7	E	NHL(DBBHL)	42	CHOP(6) DHAP(3)	Cy+BCNU+Etoposid
8	E	Hodgkin	20	ABVD (8) + BEACOPP(3)	Cy+BCNU+Etoposid
9	E	MM	55	VAD(4)+Talidomid	Melfalan
10	E	Hodgkin	46	MOPP-ABVD (6)	Cy+BCNU+Etoposid
11	K	NHL(DBBHL)	37	CHOP(8)+R-ICE	BEAM
12	E	Hodgkin	23	ABVD(6)+ DHAP (2)	BEAM
13	E	Hodgkin	55	ABVD + ICE	BEAM
14	E	MM	55	Talidomid	Melfalan
15	K	NHL(DBBHL)	58	CHOP(6)+ICE(3)+COP(8)	BEAM
16	E	Hodgkin	28	ABVD(6) + BEACOPP(4)	BEAM
17	E	Hodgkin	52	ABVD (6) + ABVD (4) + ICE	BEAM
18	E	NHL(DBBHL)	72	R-CHOP (8) + ICE (2)	BEAM
19	E	MM	53	VAD (4) + VEL-Dex (2)	Melfalan
20	E	NHL	52	CHOEP (8)	BEAM
21	E	Hodgkin	58	ABVD (6) + ICE (2)	BEAM
22	E	Hodgkin	28	ABVD(6) + ICE (2) + BEACOPP(3)	BEAM
23	E	MM	47	VAD(4)+RT+Cy	Melfalan
24	E	NHL(AİTL)	68	CHOP(6)+ICE(2)	Cy+BCNU+Etoposid
25	E	MM	51	VAD(4)+CyBorD(2)	Melfalan
26	E	NHL	44	R-CHOP(6)	BEAM
27	K	MM	49	VAD(2)+Vel-Dex(4)	Melfalan
28	E	Hodgkin	41	ABVD(4)+ICE(3)	BEAM
29	K	MM	55	Vel-Dex(4)+CyBorD(2)	Melfalan

Kısaltmalar: MM: Multipl Myelom, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, DBBHL: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma, AİTL: Anjiyoimmünblastik T hücreli lenfoma, VAD: Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, CHOP: Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon, DHAP: Deksametazon, Yüksek doz ARA-C, Siplatin, R: Ritüksimab, ICE: Ifosamid, Karboplatin, Etoposid, ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblasin, Dakarbazin, BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Dakarbazin, Prednizon, MOPP: Mustard, Vinkristin, Dakarbazin, Prednizon COP: Siklofosamid, Vinkristin, Prednizon, CyBorD: Siklofosamid, Bortezomib, Deksametazon. Cy: Siklofosamid, Vel: Bortezomib, BEAM: Karmustin, Sitarabin, Etoposid, Melfalan, BCNU: Karmustin, ARA-C: Sitarabin

**Tablo 5.** AntiHBcIgG+ olan ve allojenik nakil yapılan hastaların bazal özellikleri

	Cins	Tanı	Nakil Öncesi KT	Yaş	Hazırlık rejimi
1	E	AA	-	17	Cy+ATG
2	K	AML	3+7	37	Cy+TBI
3	K	APL	ATRA + Dokso + ARA-C	21	Cy+TBI
4	K	T-ALL	Riehme faz I	24	Cy+MTX
5	E	AML	3+7	38	Cy+TBI
6	E	AML M4	3+7 (2)	28	Cy+TBI
7	E	AA	-	32	Cy+ATG
8	E	ALL	Riehme faz I-II	36	Cy+TBI
9	K	AML M2	3+7 (2) + ARA-C	26	Cy+Busulfan
10	E	AML M1	3+7 + ARA-C+ MTX	36	Cy+TBI
11	K	AML M3	ATRA + 3+7	19	Cy+Busulfan
12	K	KML	HU, imatinib	45	Cy+TBI
13	K	KML/ALL	IFN-Riehme-6MP-MTX	40	Cy+TBI
14	E	KML	HU+IFN	35	Cy+TBI
15	E	ALL	Riehme, 6MP Mtx FLAG IDA	29	Cy+TBI
16	K	KML	Riehme	32	Cy+TBI
17	K	AML M2	3+7(2) + Sitarabin	31	Cy+TBI
18	E	RAEB 2	3+7	26	Cy+Busulfan
19	K	ALL	Adria(4)+Vink(5) +Cy + ARA-C +MTX	17	Cy+ TBI
20	E	KML	HU , imatinib	40	Cy+Busulfan
21	K	B-ALL	MTX+ARA-C+HiperCVAD	70	Cy+Busulfan
22	K	KML	Imatinib, Dasatinib	55	Flu-Busulfan

Kısaltmalar: AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, APL: Akut Promyeloister Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KML: Kronik Myeloid Lösemi, RAEB: Fazla Blastlı Refrakter Anemi, 3+7: Daunorubisin (veya idarubisin)- 3 gün + Sitarabin-7 gün, ATRA: All-trans retinoik asit, Dokso: Doksorubisin, ARA-C: Sitarabin, MTX: Metotreksat, HU: Hidroksiüre, 6MP: 6-Merkaptopurin, IFN: Interferon, FLAG-IDA: Fludarabin, Sitarabin, G-CSF, Idarubisin, Adria: Adriamisin, Vink: Vinkristin, Cy: Siklofosamid, CVAD: Siklofosamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, ATG: Antitimosit Globulin, TBI: Tüm Beden Işınlaması, Flu: Fludarabin

Anti HCV pozitifliği olan 3 hastanın, sayı kısıtlılığından istatistik bir değerlendirmeye tutulmadan, klinik gidişleri incelenmiştir.

## 4. BULGULAR

1997 yılında ALL tanısı olup HLA tam uyumlu akrabadan allojenik nakil yapılmış olan 1 hastamızda nakil sonrası 20.günde akut HBV enfeksiyonu gelişmiş olup, hasta tanısı konduktan sonra 2 hafta içerisinde fulminan hepatit ile kaybedilmiştir. Serimizde başka bir akut B hepatiti vakası görülmemiştir.

Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg pozitif olgular) 15 hastamızda mevcut olup, tüm kök hücre nakli yapılan hastalar arasında yaklaşık %3 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu oranlar HBV açısından orta endemik (%2-7) olan Türkiye verileri ile benzerlik göstermektedir.

HBsAg pozitif olan olgular; ortalama olarak 659 gün (Aralık: 20 gün - 3650 gün) kadar takip edilmiş olup, takip sürelerinin medyanı 730 gündü.

HbsAg pozitif olup, otolog nakil yapılan 12 hastanın ortalama yaşı  $43 \pm 12,4$  idi. Bu hastaların 8'i (%66) Multipl Miyelom, 3'ü (%25) Non-Hodgkin Lenfoma, 1'i (%9) ise Hodgkin Lenfoma idi. Hastalara kök hücre nakilleri lamivudin profilaksisi altında yapılmış olup 3 hastada re-aktivasyon gelişmiştir (%25). Reaktivasyon kök hücre naklinden sonra ortalama olarak 353. günde olmuştur (Aralık 60 gün-730 gün). Vakalardan 1 tanesi fulminan hepatit ile kaybedilmiş olup diğer 2 vaka lamivudin tedavisi alıp iyileşmişlerdir ve poliklinik takiplerimize günümüze kadar devam etmektedirler.

HBsAg pozitif olup, allojenik nakil yapılan 3 hastadan 2'sinin tanısı AML iken 1'i ALL idi. Bu hastalar 20 gün ile 18 ay arasında değişen sürelerde takip edilmiş olup, hastaların 2'si başka nedenlerle (CMV enfeksiyonu, gram negatif sepsis) kaybedildiklerinden tezin hedeflerine uygun analizler için yeterli bir süre için takip edilememişlerdir. Bir hastada ise hepatit B re-aktivasyonu gerçekleşmiş olup, hasta lamivudin tedavisi almasının ardından iyileşmiştir. Allojenik nakil yapılan 3 hastanın da donörleri Anti-HBs negatif idi.

HBsAg negatif olup, AntiHbc IgG pozitifliği bulunan ve kök hücre nakli yapılan toplam 51 olgu için ortalama yaş  $39,3 \pm 14,3$  olup Erkek / Kadın oranı: 33 / 18 idi. Toplamda 9 hastada (%17) ters serokonversiyon görüldü. Bu olgular arasında; otolog

nakil grubunda 2 hastada (%6,8) ters serokonversiyon görülürken, allojenik nakil grubunda 7 hastada (%31) ters serokonversiyon görüldü.

Hasta serimizdeki HBsAg negatif, Anti HBcIgG pozitif olan hastalar allojenik veya olog nakil olma durumlarına göre N-1 Ki-kare testi (Campbell 2007) (53) ile değerlendirildiğinde P=0,01 anlamlılık derecesi için allojenik nakil yapılan grupta, olog nakil grubuna göre hepatit B ters serokonversiyonun daha sık olduğu görülmüştür. (Ki-kare: 5,48; %95 CI: 1,45 – 48,6) (Tablo-6)

**Tablo 6.** Allojenik ve Olog Nakil gruplarında görülen ters serokonversiyonların karşılaştırılması

Fark	25 %
95% Güven Aralığı	1.4516 to 48.67
Ki Kare	5.480
DF	1
Anlamlılık Derecesi	P = 0.01

Allojenik ve olog grup arasındaki bu farklılık nedeni ile her 2 grup risk faktörleri açısından ayrı ayrı analiz edilmiştir.

HBsAg negatif ve anti HBc IgG pozitif olup, olog nakil yapılan toplam 29 olgudan 16'sında (%55) Anti HBs pozitif, 13'ünde (%45) ise negatifti. Hastaların ortalama yaşı  $43,8 \pm 16,1$  (Aralık: 17-72) olarak hesaplanırken Erkek / Kadın oranı: 23 / 6 idi. Hastalar kök hücre naklinden sonra ortalama olarak 1219 gün (Aralık: 27 gün – 5050 gün) takip edilmişlerdir.

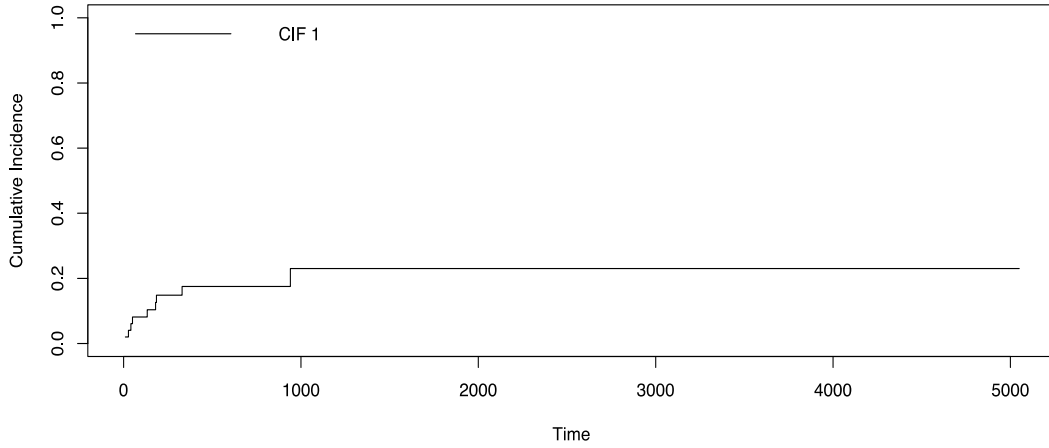
HBsAg negatif ve anti HBc IgG pozitif olup, olog nakil yapılan toplam 29 olgu arasından 2 hastada (%6,8) ters serokonversiyon görüldü. Bu hastaların biri (tablo 12'de - 1 no'lu olgu) nakil sonrasında 27.günde tanısının konmasının ardından 1.haftada fulminan hepatit ile kaybedildi. Diğeri ise (tablo 12'de - 9 no'lu olgu) nakil sonrası 180. günde tanı aldı. 180. günde tanı aldıktan sonra lamivudin tedavisi verilen ve sonrasında HBV DNA titresi saptanamayacak düzeye gerileyen hasta kliniğimiz takiplerine devam etmektedir.

HBsAg negatif ve anti HBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hasta sayısı 22 olup Erkek / Kadın oranları: 10 / 12 idi. Hastaların ortalama yaşları  $33,3 \pm 12,4$  idi (Aralık: 17-70). Hastalar ortalama olarak 948 gün takip edilmişlerdi. (Aralık: 10 gün-4745 gün). Hastaların birisi HLA 5/6 uyumlu olup, diğerlerinin hepsi tam uyumlu vericiden nakil olmuşlardı. Olguların donörlerinin 2'sinde anti HBs pozitif olup, bu 2 vakada da hepatit re-aktivasyonu veya ters serokonversiyonu görülmemiştir. Toplamda 7 hastada ters serokonversiyon (%31) görülmüş olup, bunların 4'ü Erkek 3'ü Kadındı. Cinsiyetlere göre görülme oranları karşılaştırıldığında herhangi bir anlamlı farklılık saptanamadı. (Ki-kare: 0,54; p=0,46) Allojenik nakil grubunda ters serokonversiyon görülen hastaların 5'inde anti - HBs negatif iken, 2'sinde anti-HBs pozitif idi. Bu hasta grubunda B hepatiti re-aktivasyonu ortalama 241 gün sonra gerçekleşmiştir. (Aralık 10-940 gün arası)

HBV ters serokonversiyonu açısından kümülatif insidanslar değerlendirildiğinde Anti HBcIgG pozitif olarak takip edilen olgular için nakil sonrası 133.günde %10 olan insidans, 360.günde %17'ye ve 1500.günde %23'e ulaşmaktadır. (Tablo 7 ve Grafik 1)

**Tablo 7.** Anti HBcIgG +Kök hücre naklinde hepatit B ters serokonversiyonu kümülatif insidansları

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
10	%2
133	%10
360	%17
1500	%23
3285	%23
5050	%23



**Grafik 1.** Anti HBc Ig G pozitif olgularda HBV ters serokonversiyonu (reaktivasyonu) kümülatif insidansı

Anti HBc IgG pozitif olup, AntiHBs negatif olan grupta; 10.günde %4 olan HBV reaktivasyonu insidansı, 180.günde %19'a, 730. Günde %26'ya, 2280.günde %41'e ulaşmıştır. (Tablo-8) AntiHBs pozitif olan grupta ise 105.günde %7 olan HBV reaktivasyonu insidansı 385. günde %11'de kalarak 5050 günlük takip boyunca bu oranın üzerine çıkmamıştır. (Tablo-9) Yani izole Anti HBc IgG pozitifliğinde HBV reaktivasyonu kümülatif insidansı yaklaşık 2 yıl içerisinde %26 olup, 5 yılı geçen takip sürelerinde %41'e kadar çıkabilmektedir. (Grafik 2)

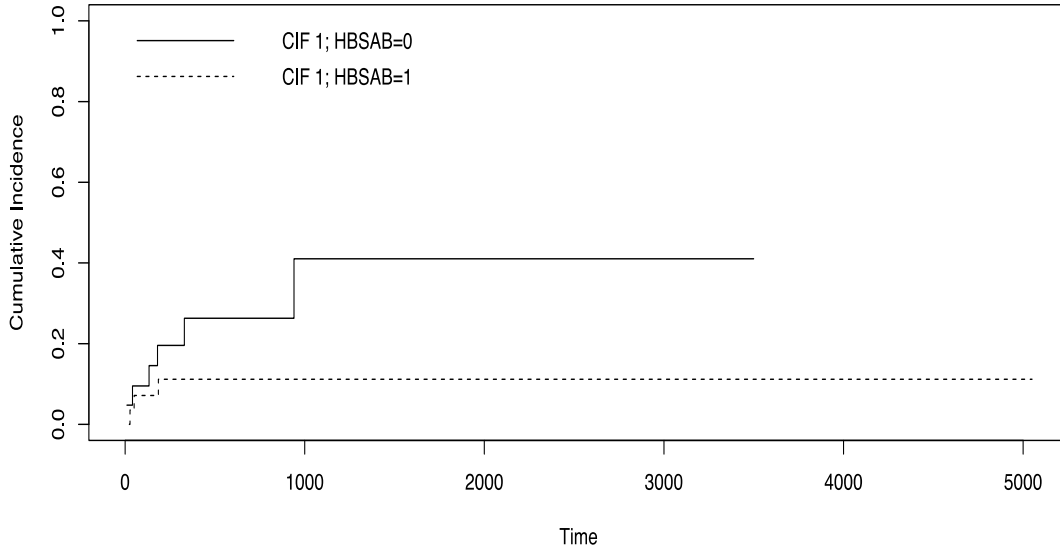
Otolog nakil grubunda ters serokonversiyon görülmüş olan hastaların 1'inde anti HBs negatif, 1'inde anti HBs pozitif idi. Anti Hbc IgG pozitif olup, anti HBs negatif olan toplam 13 hastanın (İzole Anti HBcIgG pozitifliği) 1'inde (%7) reverse serokonversiyon görüldü. Otolog nakil yapılma durumunda, ters serokonversiyon için anti HBs pozitif veya negatifliği arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. (Ki kare: 0,010; p=0,88)

**Tablo 8.** İzole Anti HBcIgG+ otolog nakil olgularında HBV ters serokonversiyonu kümülatif insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
10	%5
180	%19
300	%19
730	%26
2280	%41
3500	%41

**Tablo 9.** Anti HBcIgG + ve Anti HBs+ otolog nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansları

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
23	%0
105	%7
385	%11
2920	%11
3285	%11
5050	%11



**Grafik 2.** AntiHBcIgG pozitif olan hastalarda kümülatif ters serokonversiyon insidansı, HBSAB=Anti-HBs

Tüm anti HBc IgG pozitif olgular arasında; Anti HBs negatif olma durumunda, Anti HBs pozitif olma durumuna göre HBV ters serokonversiyonu için tahmini rölâtif risk 3,25 olarak hesaplanmıştır. (%95 CI: 1,07 – 14,8). Gerek seneler içerisindeki kümülatif insidans analiz edildiğinde gerekse toplam oranlara ilişkin rölâtif risk hesaplandığında Anti HBs negatif olmanın Anti HBc IgG pozitifliği durumunda ters serokonversiyon (re-aktivasyon) için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

AntiHBc IgG pozitifliği olan olgularda allojenik veya otolog nakil yapılma durumlarına göre ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında; allojenik nakil yapılan olgularda HBV re-aktivasyonu insidansı 100.günde %14 iken, 210.günde %25, 400.günde %32 olup, 3285.günde %45'e ulaşmaktadır. (Tablo 10) Otolog nakil yapılan olgularda ise HBV re-aktivasyon insidansı 27.günde %3 olup, 275.günde ancak %7'a ulaşmakta ve 5050 günlük takip süresince %7'de kalmıştır. (Tablo 11) Bu kapsamda, allojenik naklin HBV reaktivasyonu açısından otolog nakle göre daha yüksek kümülatif insidansa sahip olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 10.** AntiHBcIgG+ allojenik nakil yapılmış olgularda HBV re-aktivasyonu kümülatif insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
10	%4
100	%14
210	%25
400	%32
3285	%45
4745	%45

**Tablo 11.** AntiHBcIgG+ otolog nakil yapılmış olgularda HBV re-aktivasyonu kümülatif insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
27	%3
275	%7
730	%7
2700	%7
3200	%7
5050	%7

Anti- HBc IgG pozitifliğine sahip olan hastaların takiplerindeki özellikleri otolog ve allojenik olma durumlarına göre gruplandırılarak farklı tablolarda gösterilmiştir. (Tablo 12 ve 13)

Otolog nakil yapılmış olan 29 hasta 20 gün ile 5050 gün arasında değişen sürelerde kliniğimiz takiplerinde olup, 2 hastada re-aktivasyon gelişmiştir. Hastaların 1'i fulminan hepatit ile kaybedilmiş olup, diğeri uygun süre aldığı lamivudin tedavisinin ardından halen kliniğimiz takibindedir. Fulminan hepatit ile kaybedilmiş olan hastadan başka 2 hasta da diğeri nedenlerle kaybedilmiştir. 6 hasta poliklinik takiplerimize düzenli devam etmemiş olup, geri kalan 20 hasta halen poliklinik takibimizdedir. (Tablo 12)

Anti HBcIgG pozitif olup, allojenik nakil yapılmış olan 22 hastanın 7'sinde re-aktivasyon gelişmiş olup, kök hücre naklini izleyen dönemde ortalama 241.günde re-aktivasyon görülmüştür. (Aralık: 10-940, Medyan: 133). Hastalar kök hücre nakillerinden sonra ortalama 948 gün izlenmişlerdir (Aralık: 10-4745, Medyan: 275). Takip süreleri B hepatiti re-aktivasyonun saptanması için yeterli sürelerdir. Re-aktivasyon gelişen 7 hastanın 2'si fulminan hepatit ile, 2'si CMV enfeksiyonu nedeni ile kaybedilmiş olup, geri kalan 3 hasta poliklinik takiplerimize devam etmektedir. Bu grubun bütününe bakıldığında; ek olarak 2 hasta sepsis ile kaybedilmiş, 8'i ise

takiplerine düzenli devam etmemiştir. Toplamda 8 hasta ise, kliniğimizdeki takiplerine sorunsuz olarak devam etmektedirler. (Tablo 13)

Anti HBc IgG pozitif olup, allojenik nakil yapılan hastalar, anti HBs durumlarına göre sınıflandırılarak incelendiğinde; anti HBs pozitif olan toplam 13 hastada reaktivasyon oranı %15 iken, anti HBs negatif olan 9 hasta içerisinde bu oran %55 idi. Anti HBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hastalarda anti HBs negatif olan olgulardaki HBV reaktivasyonu tahmini rölatif riski, anti HBs pozitif olgulara göre 6,8 olarak hesaplandı. (%95 CI: 1,3-46,5)

Anti HBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hastalarda HBV reaktivasyonunun kümülatif insidansları anti HBs pozitif veya negatif olma durumlarına göre analiz edildiğinde; anti HBs negatif olan olgularda kök hücre nakli sonrası 10. günde %11 olan insidans, 133.günde %33'e, 400.günde %50'ye ve 940.günde %75'e kadar ulaşmaktadır. (Tablo 14) Anti HBs pozitif olgularda ise 100.günde %8 olup 4745.günde dahi ancak %19'a ulaşabilmektedir. (Tablo 15) (Grafik 3)

**Tablo 12.** AntiHBcIgG+ Otolog Nakil yapılmış olan hastaların takip özellikleri

	<b>Anti HBS</b>	<b>KHN sonrası takip (gün)</b>	<b>Re-aktivasyon</b>	<b>Son durumu</b>
<b>1</b>	1	27	27.gün	Ext (F. Hepatit)
<b>2</b>	1	365	0	Takipten çıktı
<b>3</b>	0	80	0	Ext (Sepsis)
<b>4</b>	0	300	0	Takipten çıktı
<b>5</b>	0	5050	0	Takipte
<b>6</b>	0	2280	0	Takipten çıktı
<b>7</b>	1	365	0	Ext (Bilinmiyor)
<b>8</b>	0	365	0	Takipten çıktı
<b>9</b>	0	180	180. gün	Takipte
<b>10</b>	0	2700	0	Takipten çıktı
<b>11</b>	1	2920	0	Takipte
<b>12</b>	1	20	0	Takipte
<b>13</b>	1	3285	0	Takipte
<b>14</b>	1	2920	0	Takipte
<b>15</b>	1	3100	0	Takipten çıktı
<b>16</b>	1	3200	0	Takipte
<b>17</b>	0	730	0	Takipte
<b>18</b>	1	730	0	Takipte
<b>19</b>	0	730	0	Takipte
<b>20</b>	0	730	0	Takipte
<b>21</b>	1	730	0	Takipte
<b>22</b>	0	1460	0	Takipte
<b>23</b>	1	1095	0	Takipte
<b>24</b>	1	365	0	Takipte
<b>25</b>	0	365	0	Takipte
<b>26</b>	1	485	0	Takipte
<b>27</b>	0	275	0	Takipte
<b>28</b>	1	205	0	Takipte
<b>29</b>	1	300	0	Takipte

**Tablo 13.** AntiHBcIgG+ olup allojenik Nakil yapılmış olan hastaların takip özellikleri

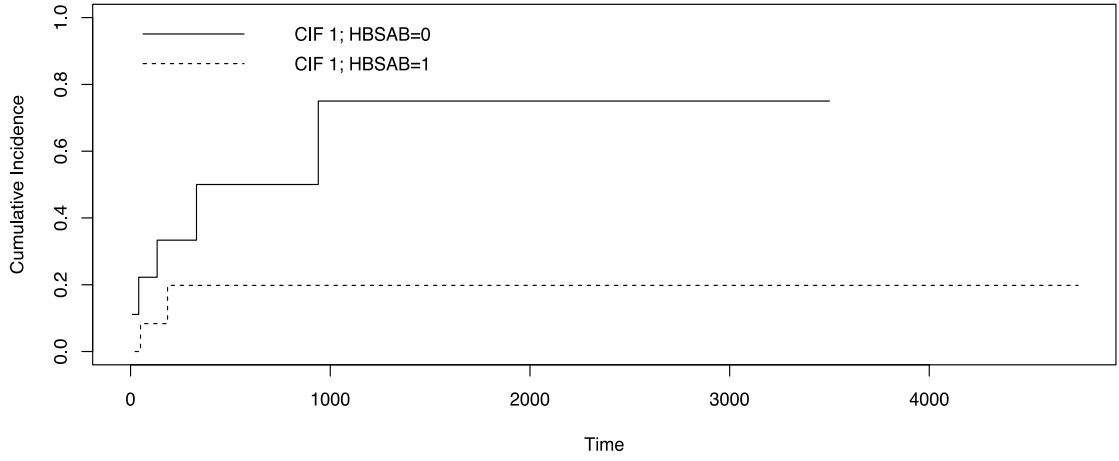
	Anti HBS	KHN sonrası Takip (Gün)	Re-aktivasyon	GVHD	Donör AntiHbs	Uyum	Son durum
1	0	10	1 (10.gün)	0	neg	tam	Ext (F. Hepatit)
2	1	50	1 (50. gün)	0	neg	tam	Takipte
3	1	185	1 (185.gün)	0	neg	tam	Takipte
4	0	3500	0	0	neg	tam	Takipte
5	0	330	1 (330.gün)	0	neg	tam	Ext (F. Hepatit)
6	0	940	1 (940. gün)	0	neg	tam	Ext (CMV)
7	1	100	0	akut grade 2	neg	tam	Takipten çıktı
8	1	88	0	akut grade 3	neg	tam	Takipten çıktı
9	1	360	0	akut grade 1	neg	tam	Takipten çıktı
10	0	41	1 (41. gün)	0	neg	tam	Ext (CMV)
11	0	400	0	0	neg	ABO minor mm	Takipten çıktı
12	1	3285	0	0	neg	tam	Takipten çıktı
13	1	23	0	0	neg	tam	Ext (Sepsis)
14	1	105	0	akut grade 2	neg	tam	Takipten çıktı
15	0	210	0	0	neg	tam	Takipten çıktı
16	1	385	0	akut grade 2	poz	tam	Takipten çıktı
17	1	4745	0	0	neg	Cins mm	Takipte
18	1	4500	0	grade 4 (cilt)	neg	ABO minor mm	Takipte
19	0	133	1 (133. gün)	0	poz	tam	Takipte
20	0	190	0	akut grade 1	neg	1/6 mm	Ext (Sepsis)
21	1	880	0	0	poz	tam	Takipte
22	1	365	0	0	poz	tam	Takipte

**Tablo 14.** İzole Anti HBcIgG pozitif allojenik nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
10	%11
133	%33
210	%33
400	%50
940	%75
3500	%75

**Tablo 15.** AntiHBcIgG+ ve Anti HBs+ olan allojenik nakil olgularında ters serokonversiyon kümülatif insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
23	%0
100	%8
360	%19
880	%19
3285	%19
4745	%19



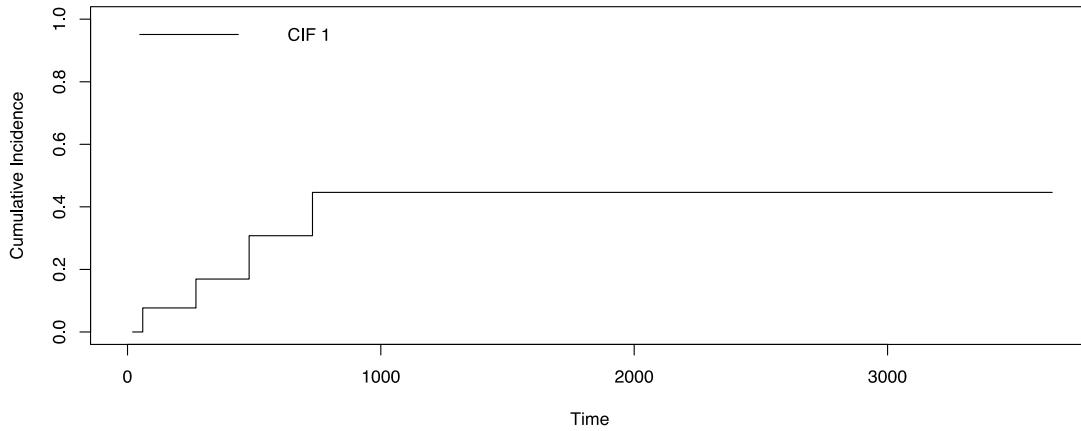
**Grafik 3.** Anti HBc IgG + olan allojenik nakil vakalarında reaktivasyon kümülatif insidansı, HBSAB=Anti HBS

HBsAg pozitif olarak kök hücre nakli yapılan 15 hastanın 12'sine otolog, 3'üne allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Toplamda 4 hastada (%26) HBV re-aktivasyonu görülmüş olup, profilaksi olarak 1 hastada tenofovir, diğer hastalarda lamivudin kullanılmıştır. Profilaksi altında sadece 1 hastada re-aktivasyon görülmüş olup, diğer hastalarda profilaksi bittikten sonra uzak dönemde reaktivasyonlar görülmüştür. HBsAg pozitif olup otolog veya allojenik yapılmış hasta grupları arasında re-aktivasyon oranları açısından anlamlı fark görülmediğinde (Ki kare=0,073, p=0,78) kümülatif insidans hesaplanırken HBsAg pozitif hastalar bir arada değerlendirilmişlerdir.

HBsAg pozitif olup kök hücre nakli yapılmış olgularında re-aktivasyonun ortalama 13.ayda olduğu görülmüştür. (Aralık: 2 ay ile 24 ay) Kümülatif insidans analizi yapıldığında 60. Günde %7 olan reaktivasyon insidansı, 270.günde %16 ve 730.günde %44 olarak görülmüştür. (Tablo 16) Bir diğer deyişle, kök hücre nakli yapılmış olan kronik HBV'li hastalarda profilaksi dönemi tamamlandıktan sonra da re-aktivasyon görülebilmektedir ve HBV açısından düzenli takiplerin en az 2.yıla kadar devam ettirilmesi uygun olacaktır (Grafik 4)

**Tablo 16.** HbsAg+ olgularda kümülatif reaktivasyon insidansı

Nakil sonrası geçen gün	İnsidans
20	%0
60	%7
270	%16
420	%16
730	%44
3650	%44



**Grafik 4.** HBsAg+ olan kök hücre nakil olgularda kümülatif reaktivasyon insidansı

Bu hastalardan otolog nakil yapılan 12 hastanın ortalama yaşı  $43 \pm 12,41$  olup, primer tanılar 8'inde Multiple Miyelom (%66), 3'ünde Non-Hodgkin Lenfoma(%25) ve 1'inde Hodgkin Lenfoma (%9) idi. Bu gruptaki hastalarımıza lamivudin profilaksisi altında kök hücre nakli yapılmış olup, 3 hastada HBV reaktivasyonu görülmüştür. 1 olguda lamivudin profilaksisi devam ederken reaktivasyon gelişmiş olup diğer 2'sinde kök hücre nakli sonrası 6 ay olarak uygulanmış olan profilaksi dönemi tamamlandıktan sonra re-aktivasyon gelişmiştir. Lamivudin altında re-aktivasyon geliştiren olguda, lamivudin yerine tenofovire geçilerek viral yük 3 hafta içerisinde saptanamayacak seviyeye kadar baskılanmıştır. Re-aktive olan hastalardan 1'i fulminan hepatit ile

kaybedilmiş olup, diğer 2'si lamivudin tedavilerinin tamamlanmasının ardından polikliniğimiz takiplerine B hepatiti açısından sorunsuz olarak devam etmektedirler.

Re-aktivasyon gelişmeyen 9 hastanın 2'si başka nedenlerle kaybedilmiş olup, 3'ü poliklinik takiplerimize düzenli devam etmediklerinden elimizde son durumlarını değerlendirebilecek yeterli veri mevcut değildir. Hiç re-aktivasyon geliştirmemiş 4 hasta ve re-aktivasyon geliştirip iyileşmiş 2 hasta da dahil olmak üzere kronik HBV öyküsü olan otolog nakil yapılmış toplam 6 hasta polikliniğimizde halen izlenmektedir. Hastaların takip süreleri, re-aktivasyon gelişip gelişmediği ve geliştirse hangi gün geliştiği tablo 17'de gösterilmiş olup, hastaların son durumları da aynı tabloda paylaşılmıştır.

**Tablo 17.** HBsAg pozitif olup otolog nakil olmuş hastaların takip özellikleri

	Anti HBS	KHN sonrası Takip (Gün)	Re-aktivasyon	Son durum
1	0	57	57.gün	Ext (Sepsis)
2	0	365	0	Ext (Sepsis)
3	0	365	0	Takipten çıktı
4	0	90	0	Takipten çıktı
5	0	730	730.gün	Takipte
6	0	3650	0	Takipten çıktı
7	0	730	0	Takipte
8	0	730	0	Takipte
9	0	730	0	Takipte
10	0	60	60.gün	Takipte
11	0	420	0	Takipte
12	0	270	270.gün	Ext (F. Hepatit)

HBsAg pozitif olup (Kronik HBV) allojenik nakil yapılan 3 hastanın tanıları 2 hastada AML, 1 hastada ALL idi. 2 hasta Lamivudin, 1 hasta Tenofovir profilaksisi altında olup, tenofovir profilaksisi alan hasta, profilaksi dönemi tamamlandıktan sonra,

kök hücre naklinin 16. ayında reaktivasyon göstermiştir. Uygun tedavisi sonrası iyileşen hasta, polikliniğimiz takiplerimize hepatit B açısından sorunsuz olarak devam etmektedir. HBsAg pozitif olup profilaksi altında allojenik nakil yapılan diğer 2 hasta kök hücre naklini izleyen sıra ile 20. ve 130. günlerde başka nedenlerle (1'inde gram negatif sepsis, diğerinde CMV enfeksiyonu) kaybedilmişlerdir. HBsAg pozitif olup, allojenik nakil yapılmış olan hastalar ile ilgili özellikler aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır. (Tablo 18)

**Tablo 18.** HBsAg pozitif olup allojenik nakil olmuş hastaların takip özellikleri

	Anti HBS	Takip süresi	Re-aktivasyon	GVHD	Donör AntiHbs	Uyum	Son durum
1	0	130 gün	130.gün	0	neg	ABO mm	Ext (CMV enfeksiyonu)
2	0	20 gün	0	akut grade 2	neg	tam (unrelated)	Ext (sepsis)
3	0	480 gün	480.gün	0	neg	tam	takipte

Anti HCV pozitifliği olan 3 hastadan 2'si AML, diğeri ise ALL tanılı idi. 3 hastanın ortalama yaşları 26,6 idi (15, 28 ve 37). Tüm hastalar allojenik kök hücre nakli uygulanmış olgular olup, birinde nakil sonrası 31. ayda diğeri nakil sonrası 9. ayda olmak üzere 2 olguda Anti-HCV'nin negatifleştiği saptandı. Bu hastaların takiplerinde HCV RNA'ların hep negatif olduğu görüldü.

Hastaların birinde, nakil sonrası 3. yılda transaminaz yüksekliklerini protrombin zamanındaki uzama takip ederken kontrol edilen HCV-RNA düzeyleri negatif idi. Eş zamanlı CMV PCR ve B hepatiti açısından tetkikleri de negatif gelen hastada görülen karaciğer fonksiyon değişiklikleri için karaciğer biyopsisi yapılmış olup, patolojik incelemede ilaca bağlı hepatit olduğu görülmüştür.

Hastaların 2'si hepatit dışı nedenlerden kaybedilmiş olup, biri poliklinik takiplerimize düzenli devam etmemiştir. Vaka azlığından dolayı C hepatitine ilişkin istatistiksel değerlendirmeler yapılmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kök hücre nakli de dahil olmak üzere hematolojik hastalıklarda fazlaca yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonları nedeni ile HBV ile daha önce karşılaşmamış olan hastalarda akut HBV enfeksiyonları gelişebilmekte olup, son 20 yılda serolojik tarama ve tanı yöntemlerinin iyice gelişmiş olması nedeni ile akut HBV enfeksiyonları ile daha az karşılaşılmaktadır. Özellikle immün düşkün hastalarda akut hepatit B, ağır klinik tablolara neden olabilmektedir. 21 yıl içerisindeki 561 hastalık kök hücre nakli serimizde sadece bir (%0,17) akut B hepatiti görülmüştür.

İmmün sistemin baskılanmış olması nedeniyle kök hücre nakli olgularında enfeksiyon riski artmaktadır. Erken dönemde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık görülmekte olup daha uzun dönemde viral enfeksiyonlar (CMV gibi) görülebilmekte ve inaktif durumda olan veya geçirilmiş viral enfeksiyonların (VZV, Hepatit B, Hepatit C) reaktivasyonları gelişebilmektedir (54).

Hepatit B virüsünün karaciğerde cccDNA olarak latent kalabilmesi nedeniyle hepatit B reaktivasyonu HBsAg kaybolduktan yıllar sonra dahi olabilmektedir (55). Özellikle immün düşkün hastalar arasında inaktif HBsAg taşıyıcılarında ve gizli (okült) enfeksiyonu olanlarda kronik hepatit veya fulminan hepatit gelişebilmektedir (39, 56). Kök hücre nakli yapılan olgularda uzun ve derin immünsupresyon nedeni ile reaktivasyon riskin daha fazla olduğu söylenebilir (57). Lenfosit fonksiyonlarının kök hücre naklinden sonra tam olarak ne zaman tamamen geri kazanıldığı bilinmediğinden, veya olgudan olguya değişkenlik gösterebildiğinden, teorik olarak hepatit B reaktivasyonu nakil sonrasında ömür boyu mevcuttur (58, 59).

Çalışmamızda kök hücre nakli yapılan olgularda HBsAg pozitifliği yaklaşık %3 olarak bulunmuştur. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008-2011 yılları arasında kapsayan bir çalışmada Türkiye’de HBsAg pozitifliğini %4 olarak saptamıştır (43). Son 10 yıl içerisindeki farklı çalışmalarda Türkiye’de HBsAg pozitifliğinin %2-7 arasında olduğu gösterilmiştir (41). Hematolojik hastalıklarda sık transfüzyonlar nedeni ile HBsAg pozitifliğinin daha sık görülebileceği ortaya atılmış olsa, kök hücre nakli serimizde Türkiye verileri ile benzer oranda HBsAg pozitifliği saptanmıştır.

Ek olarak Türkiye verilerinde; tüm nüfus içerisinde anti HBcIgG pozitifliği %30, anti Hbs pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır (43). 1994 – 2015 arasını kapsayan kök hücre nakli olmuş hasta serimizde anti HBcIgG pozitifliğinin yaklaşık %10 olduğu görüldü. Normal popülasyona göre görülmüş olan bu düşük oran, kök hücre nakli hastalarının, önceden aldıkları kemoterapiler nedeni ile antikor yanıtlarındaki değişimle açıklanabilir.

HBsAg pozitif olup kök hücre nakli yapılacak olgulara mutlaka profilaksi önerilmekte olup, HBV DNA negatif ise, hazırlık rejimi ile beraber başlanan profilaksi, nakil sonrası en az 6 ay devam edilmektedir (60). Profilaksinin yeterli sürelerle ulaşılmadan kesilmesi mortaliteyi arttırabilmektedir (61). Son yıllarda profilaksinin en az 1 yıla kadar çıkarılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (62). Serimizde HbsAg pozitif hastalara lamivudin profilaksisi verilmiş olup, bir vakada tenofovir tercih edilmiştir. Lamivudin tercih edilmesinde, uzunca bir süre sadece lamivudinin Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) koşullarında geri ödemesinin olmasının etkili olduğu düşünülebilir. Son dönemdeki SUT düzenlemeleri ile birlikte, entekavir veya tenofovir de hepatit B profilaksisinde tercih edilebilir durumdadır. Böbrek hastalığı olan hastalarda entekavir, önceden lamivudin kullanmış hastalarda tenofovir daha iyi birer seçenek oluştururken, telbivudin veya adefovir profilakside tercih edilmemektedir.

HBsAg pozitif olguların 4'ünde reaktivasyon görülmüş olup, reaktivasyon ortalama olarak 13.ayda gerçekleşmiştir. Bir vakada profilaksi devam edilirken, 2. ayda reaktivasyon görülmüş olup, bu durum hasta uyumu sorunlarından veya ilacın düzenli kullanılmamasının diğer nedenlerinden dolayı olabilir. Ayrıca lamivudine karşı daha kolay direnç geliştiği belirtilmekle birlikte bu vakamızda direnç testi yapılmadığından bu konuda yorum yapılamamıştır. Bahsedilen vakadaki HBV re-aktivasyonu tedavisinde tenofovir kullanılmış olup, tedavi değişikliğine yanıt alınabilmiştir.

Serimizde, HBsAg pozitif olan hastalarda saptanan %26'lık re-aktivasyon oranının nispeten yüksek olduğu öne sürülebilir. Bu durum, vaka sayısının 15 ile sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte B hepatitinin endemik olduğu Uzak Doğu merkezli bir çalışmada lamivudin profilaksisi alanlarda 2 yıl içerisinde re-aktivasyon oranı %23, entekavir profilaksisi alanlarda ise %2 olarak gösterilmiştir (63). Üç hastamızda HBV reaktivasyonu, profilaksi dönemi tamamlandıktan sonra gerçekleşmiştir. Poliklinik takip notları bu hastalardan birinin tedavisini düzenli

almadığına işaret etmektedir. Bu vaka nakil sonrası 9. ayda HBV reaktivasyonu nedeni fulminan hepatit ile kaybedilmiştir. Diğer 2 vakada reaktivasyon sırası ile 16. ve 18. aylarda görülmüştür. Uzun dönemde görülen bu reaktivasyonlar HBsAg pozitif hastalarda B hepatiti açısından takibin uzun süre sürmesi gerektiğini göstermektedir (64). HBV karaciğer hücrelerinde latent olarak ömür boyu kalabileceğinden, hastanın nakil sonrası poliklinik takibinde olduğu sürece B hepatiti açısından da izlemde olması önerilebilir.

HBsAg pozitifliği olmadan Anti Hbc IgG pozitif görülmesi; genelde hafif olarak geçirilerek atlatılmış, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonlarını tanımlamaktadır. Bu durum için yapılan farklı tanımlarda gizli (occult) veya uzak (remote) hepatit B enfeksiyonu terminolojileri kullanılmıştır (65). HBV yaşam çemberindeki bu immünolojik dönemde HBV genomu hepatositlerde veya mononükleer kan hücrelerinde düşük düzeyde replike olmaktadır. Düşük düzeydeki replikasyon ve etkili immün cevap sayesinde, HBsAg, HBeAg ve HBV DNA negatif iken karaciğer enzimleri de normal aralıktadır. Anti HBs veya Anti Hbc IgG ise pozitif durumdadır. Bu serolojik durum endemik olmayan bölgelerde %4-18 arasında tanımlanmış olup endemik bölgelerde %55'e kadar çıktığı gösterilmiştir (66, 67).

Hasta serimizin yaklaşık %10'unu oluşturan anti HbcIgG pozitif olgularda hepatit B ters serokonversiyon (re-aktivasyon) oranı %17 olmakla birlikte kök hücre naklinin allojenik veya otolog nakil olması arasında da önemli bir farklılık saptandı. Otolog nakil yapılanlarda bu oran %6,8 iken allojenik nakil yapılan olgularda %31,8 olarak hesaplandı. Bu durumun en önemli sebebi, allojenik nakil yapılan olgularda gerek naklin ve olguların özellikleri, gerekse nakil sonrası dönemde GVHH profilaksisinin de katkısı ile daha derin ve uzun bir immünsüpresyon olmasıdır.

Anti Hbc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hastalarda anti-Hbs pozitif veya negatif olma durumu reaktivasyon insidanslarını etkilemektedir. Şöyle ki kümülatif insidanslar hesaplandığında Anti-Hbs negatif grupta (izole AntiHbc IgG pozitifliği) HBV reaktivasyonun kümülatif insidansı kök hücre naklini takip eden yaklaşık 3.yılda %75'e kadar çıkabilmektedir. Farklı serilerde de bulgularımıza benzer şekilde 5 yıl içerisinde HBV reaktivasyonunun %70-86 arasında olduğu ifade edilmektedir (48, 68). Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada anti Hbc titresine göre 3. yıldaki HBV reaktivasyonu için kümülatif insidans %43 ile %71 arasında bulunmuştur (69).

Çalışmamızda; hastada HBV antikörlerinin (Anti-HBs) bulunması önemli bir koruyucu faktör olarak gösterilmiştir. Anti HBs negatif olan izole anti HBcIgG pozitifliğinde 3 yıl içerisinde kümülatif ters serokonversiyon oranı %75'e kadar çıkarken, anti HBs'nin pozitif olması durumunda 10 yılı aşan takip süreleri için dahi %19'da kalmıştır. Farklı yayınlarda Anti-HBs titresinin de reaktivasyondan koruyuculukta rolü olduğu gösterilmiş olup, serimizdeki hastalarda Anti-HBs titreleri ile ilgili yeterli veri olmadığından bu açıdan bir analiz yapabilmek mümkün olmadı.

Sayıdığımız bu neden ve etkenler göz önünde bulundurulduğunda, allojenik kök hücre nakli yapılacak herhangi bir hastada izole antiHbc IgG pozitifliğinin (Anti HBc IgG+, Anti HBs negatif) bulunması durumunda mutlaka profilaksi verilmesi düşünülmelidir. Profilaksi için ilaç tercihi de önem taşımaktadır. En sık kullanılan temel profilaksi ilaçları nükleozid analogları olan lamivudin ve entekavirdir. Entekavir, lamivudin ile karşılaştırıldığında HBV reaktivasyon insidansını azaltmakta ve daha az direnç sorunları gelişmektedir (63). Hangi profilaksinin verileceğine ilişkin maliyet analizleri önümüzdeki yıllarda bu konuda yol gösterici olabilir. Eğer profilakside lamivudin tercih edilecekse, hastada dirençli suşların olup olmadığına yönelik tarama yapılması düşünülmelidir (70, 71).

Anti HBs'nin HBV re-aktivasyonu için koruyucu bir faktör olduğu düşünüldüğünde; izole Anti-HBc IgG pozitif hastaların aşı ile yeterli Anti-HBs titresi oluşturabilecek immün yeterliliğe sahip olduğu da gösterildiğinden nakil bir süre ertelenebiliyorsa, izole anti-HBc IgG pozitif olan hastalara HBV aşısı yapılabilir (72). Ek olarak, donörün anti-HBs pozitif olması durumunda, bu antikörlerin alıcıda koruyucu bir rolü olduğu da öne sürülmüştür. HBV açısından naif (HBsAg negatif, Anti-HBs negatif) donörlerin nakil öncesi aşılmasının da izole anti HBc IgG pozitif olgularda koruyucu rolü olacaktır (73).

Anti HBc IgG pozitif olup, otolog nakil yapılan hastalarımızda anti HBs pozitif veya negatif olma durumu ile ters serokonversiyon oranları arasında anlamlı bir ilişki bulamamış olmamız olgu sayısı yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. İzole anti HBc IgG pozitif olup otolog nakil yapılacak hastalar da re-aktivasyon açısından yakın izlemde olmalıdır (74).

HBV ile karşılaşmış ve kök hücre nakli yapılmış hastalar belirli aralıklarla bakılacak HBV DNA düzeyi ile değerlendirilmelidir. Bu takibin önemi, HBV DNA

titresinin klinik hepatit gelişmeden daha önce yükseliyor olmasıdır (20). Bu sayede, henüz hepatitin klinik bulguları görülmeden hastalık saptanıp tedavi başlanabilecektir. HBV DNA titresine ne kadar sık bakılacağı da bir diğer tartışma konusu olmakla birlikte (75), ilk yılda 3 ayda bir, sonraki dönemde ise 6 ayda bir bakılması kabul edilebilir bir strateji olabilir.

İnaktif taşıyıcı (HBsAg pozitif) olup, 6 ay profilaksi almış hastalarda, profilaksi dönemi tamamlandıktan sonra da reaktivasyon gelişmiş olması, profilaksi süresine ilişkin soruları da gündeme getirmiştir. Çalışmamız da göstermiştir ki HBV reaktivasyonu, kök hücre naklinden yıllar sonra bile olabilmektedir. Bu nedenle en uygun profilaksi süresi belirli değildir (76). Serimizde ortalama olarak 13.ayda reaktivasyon görülmesi, en az 1 yıl profilaksiye devam edilmesinin uygun bir tercih olduğuna işaret etmektedir. Yeni rehberler de hazırlık rejiminin ilk gününden başlamak üzere 12 ay sürecek profilaksi uygulanmasını önermektedir (62).

Kümülatif insidansı farklı çalışmalarla %6 ile %84 arasında değişen oranlarda gösterilmiş olan HBV ters serokonversiyonu riskinin kronik GVHH, kortikosteroid kullanımı (süre bağımlı) ve anti HBs negatifliği ile arttığı ortaya konmuştur (46, 48, 52, 68, 77-80). Serimizde kronik GVHH'yi veya kortikosteroid kullanımını değerlendirecek kadar vakamız mevcut değildi. Sadece 1 vakada kronik GVHH gelişmişti ve bu hastada HBV reaktivasyonu gözlemlenmedi. Kortikosteroid kullanımı diğer değişkenlerden bağımsız olarak da HBV replikasyonunu artırabilmektedir (81). Kliniğimiz takibine halen devam etmekte olan yeterli sayıda hastanın bulunması ileriye dönük olarak diğer risk faktörlerini de değerlendirebileceğimiz çalışmalar yapılmasına yardımcı olacaktır.

Genel olarak kadınlarda HBV açısından serokonversiyonun daha hızlı olduğu öne sürülmüş olsa da, cinsiyet hormonları ile B hepatiti kliniği arasında net bir ilişki bulunamamıştır (82). Kök hücre nakli geçirmiş hastalardan oluşan serimizde de cinsiyet ile bağlantılı herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

Anti HBs antikorlarına sahip olan hastalarda nakil sonrası yıllar içerisinde antikor düzeyleri düşüş eğilimi göstermektedir. Bu nedenle nakil olmuş hastalara, nakil öncesi HBV açısından bağışık olsalar da, nakil sonrasında aşılama da önerilebilmektedir (83). Serimizdeki Anti-HBs pozitif olan hastalarda ortalama olarak 15 ay içerisinde (Aralık 10 ay – 24 ay) Anti- HBs'nin negatifleştiği görülmüş olup, bu hastalarda re-

aktivasyonun önlenmesinin kabul edilebilir bir diğer yolu da nakil sonrası 1.yılda hastaların HBV için aşılınmaları olabilir.

HCV seropozitif hastalarda, olog kök hücre naklinde sağ kalımın seronegatif hastalara göre benzer olduğu gösterilmiş olup, HCV açısından seropozitif olmanın olog kök hücre nakli için engel oluşturmadığı ileri sürülmektedir (84). Bununla birlikte, kök hücre nakli sonrası HCV akut alevlenmesi veya re-aktivasyonu gelişebileceği akılda tutulma ve takipler HCV RNA titresinin kontrolü ile yapılmalıdır (85). HCV enfeksiyonunu tedavi edecek ajanlara sahip olmamız bu konuda elimizi biraz daha güçlendirmiştir (86).

Çalışmamızın en önemli zayıf yönü, retrospektif bir çalışma olması ve tutulan dosyalarla hasta kayıtlarına veri için ihtiyaç duyulması nedeni ile bazı verilerin eksik veya kaybolmuş olabilme ihtimalidir. Buna rağmen 1994'ten bu yana kök hücre nakli olgularının 2015 kayıtlarına kadar (20 yıldan uzun süre) incelenmiş olması uzun süre takip gerektiren klinik tabloların tanımlanabilmesi için yeterli sürenin oluşmasını sağlamıştır. Çalışmanın bir diğer zayıf yönü, hepatit serolojisi çalışılan teknik ekipmanın seneler içerisinde duyarlılık ve özgüllüklerinin farklılık gösterebilmesi ve bu yönde net bir standardizasyon sağlanamamış olabilme ihtimalidir.

Buna karşılık çalışmamızın en güçlü yönü, 1994-2015 tarihleri arasında kök hücre nakli yapılmış 561 vakanın değerlendirildiği orta endemik bir ülkedeki en geniş ve en uzun süreli takip edilen seri olduğunu düşünmemizdir. Ülkemizde daha önce yapılan 2013 tarihli bir çalışmada 197 hastalık bir seri; medyanı 8 ay olan bir süre için izlenmiş ve 7 hastada HBV reaktivasyonu tespit edilmiştir (87). Bu sayının serimize göre daha kısıtlı olması, adı geçen çalışmada takip süresinin de daha kısa olmasından kaynaklanmış olabilir. 2016 yılında yayınlanmış bir diğer çalışmada da 5 hasta ile ilgili klinik seyir paylaşılmıştır (88).

Çalışmamızın, eklenmesi gereken bir güçlü yanı da, hastaların önemli bir kısmının halen poliklinik takibimize devam eden hastalar olması nedeniyle bu hastalardaki serolojik göstergeleri ileriye dönük tekrar analiz edebilmemizin olanaklı olmasıdır.

## 6. SONUÇ

Kronik HBV enfeksiyon olan (HBsAg pozitif, inaktif taşıyıcı olan) olgularda kök hücre nakli sonrası ortalama reaktivasyon süresi 13 ay olarak gösterildiğinden, nakil sonrası profilaksiye en az 1 yıl devam edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. HBsAg pozitifliğinde allojenik nakil yapılmış hastalar kadar otolog nakil yapılmış olanlar da re-aktivasyon açısından risk altındadırlar.

Anti HBc IgG pozitif hastalarda da HBV re-aktivasyonu ters serokonversiyon şeklinde görülebilmektedir. Allojenik nakil yapılmış olması, otolog nakillere göre ters serokonversiyon açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır. (Ki Kare=5,48, p=0,01)

Anti-HBs antikorlarına sahip olmak HBV ters serokonversiyonu veya reaktivasyonundan önemli bir koruyucu faktördür. Anti HBs negatif olanlarda HBV re-aktivasyonu tahmini rölatif riski anti HBs negatif olanlara göre 6,8 olarak hesaplanmıştır (%95 CI: 1,3-46,5). Bu nedenle izole anti-HBc pozitifliklerinde kök hücre nakli adayının aşılınması düşünülebilir. Bununla birlikte, nakil sonrası antikor titresi ölçülerek, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda nakil sonrası 6. ay ile 1.yıl arasında HBV aşılması uygun olur. Anti HBs'nin donör aracılı aktarımı mümkün olabildiğinden donörün aşılınması da düşünülebilir.

İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde, allojenik nakil yapılacaksa ortalama 3 yıl içerisindeki kümülatif insidans %75'e kadar çıktığından, bu hastalara nakil ile birlikte HBV açısından profilaksi verilmesi düşünülmelidir. Anti HBc IgG pozitif olup, otolog nakil yapılmış olan hastalarda, 5050 günlük takipte dahi re-aktivasyon kümülatif insidans %7'de kalmış olup, bu grupta profilaksi verilmesi yerine sık aralıklarla, özellikle nakil sonrasında ilk yılda 3 ayda bir HBV-DNA düzeyi ölçülmesi uygun bir yaklaşım olabilir.

Hepatit B açısından özellikli serolojiye sahip hastaların (HBsAg veya Anti HBcIgG pozitif) HBV açısından takipleri nakil sonrasında poliklinik takiplerine devam ettikleri süre boyunca belirli aralıklarla devam ettirilmelidir. Çünkü karaciğer hücrelerinde latent durumda kalan HBV, nakil sonrası uzun dönemde de re-aktive olabilmektedir. Bu hastalarda, hepatit B re-aktivasyonu açısından ömür boyu risk altındadırlar.

Lenfosit fonksiyonlarındaki uzun sürebilecek baskılanma nedeniyle, kök hücre nakilleri sonrasında antikor düzeyleri negatif yönde etkilenebilir. Diğer kemoterapiler de immünsüpresyon kapasitelerine göre antikor düzeylerini etkileyecektir. Bu nedenle C hepatiti geçirdiği yönünde güçlü şüpheler olan hastaları anti HCV ile taramak yerine HCV RNA düzeyinin kontrol edilmesi daha uygun bir yaklaşım olur.

## 7. ÖZET

### AMAÇ:

Çalışmamızda, kök hücre nakli olgularında viral hepatit klinik seyirleri değerlendirilerek, risk faktörlerine yönelik analizler yapılmış ve bu hasta gruplarında uygulamalara yansımaya olasılığı bulunan öneriler oluşturulmaya çalışılmıştır.

### HASTALAR VE METOD:

Kök Hücre Nakil ünitemizde yapılmış olan 561 kök hücre nakli arasından;15 HBsAg pozitif, 51 Anti HBc IgG pozitif ve 3 anti HCV pozitif olmak üzere 69 hasta ve 1 akut B hepatiti toplam 70 hasta çalışmaya alınmıştır. Olgular nakil tiplerine göre allojenik veya otolog ve Anti HBs pozitif veya negatif olma durumlarına göre değerlendirilerek Hepatit B Virüsü (HBV) ters serokonversiyonu veya re-aktivasyonuna ilişkin tahmini rölatif riskler ve kümülatif insidanslar hesaplanmıştır

### BULGULAR:

HBsAg pozitif olarak kök hücre nakli yapılan olgularda reaktivasyon (4/15, %26) ortalama olarak nakil sonrası 13.ayda görülmüş olup; kümülatif insidans analizi yapıldığında 730.günde %44'e çıkmıştır. Anti HBc IgG pozitif olgularda HBV reaktivasyonu açısından allojenik nakil geçirmiş olmak (n=22, %31,8) otolog nakle göre (n=29, %6,8) daha yüksek bir risk faktörü olarak hesaplandı. Anti HBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hastalarda anti HBs negatif olan (n=9) olgulardaki HBV reaktivasyonu (%55) tahmini rölatif riski, anti HBs pozitif 'lere göre(n=13) (%15) 6,8 olarak hesaplandı.Anti HBc IgG pozitif olup allojenik nakil yapılan hastalarda; anti HBs negatif olan olgularda kök hücre nakli sonrası 940.günde %75'e kadar ulaşmaktadır..

### SONUÇ:

HBsAg pozitif olgularda profilaksi en az 1 yıl devam ettirilmelidir. Anti HBc IgG pozitif hastalar, HBV ters sero-konversiyonu açısından risk taşımakta olup, allojenik nakil yapılması, otolog nakle göre daha yüksek risklidir. Anti HBc IgG pozitif olup, allojenik nakil yapılacak olgulara HBV profilaksisi verilmelidir.

## **8. ABSTRACT**

### **OBJECTIVES**

This study aims to evaluate the clinical progress of viral hepatitis in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients and to reach probable recommendations for clinical care by analysing risk factors related to viral hepatitis.

### **PATIENTS AND METHODS**

Patient files 561 HSCT patients were retrospectively searched . 5 HBsAg positive, 51 anti HBc IgG positive, 3 anti HCV positive cases and one acute hepatitis B patient (70 cases totally) were included. Cases were grouped according to transplant types (allogeneic or autologous) and according to b anti HBs status to calculate relative risks and cumulative incidences of Hepatitis B Virus (HBV) reactivation.

### **RESULTS:**

4 (%26) of 15 patients with HBsAg positivity showed reactivation in 13th month in average While cumulative incidence of reactivation reached 44t% on 730th day following HSCT. In Anti HBc IgG positive group, Allogeneic HSCT (n=22) was a higher risk factor for reactivation (31,8%) than autologous HSCT (n=29, 6,8%) Relative risk of reactivation in the group of anti HBc IgG positivity who recieved allogeneic HSCT when the patient is anti HBs negative (n=9, 55%) if compared to anti HBs positive (n=13, 15%) was 6,8. Cumulative incidence of reactivation in anti HBc IgG group with anti HBs negativitiy reached 75% on 940th day.

### **CONLUSIONS:**

In HBsAg positive patients, HSCT should be performed under one year long prophylaxis. Anti HBc IgG positive patients carry the risk of reverse seroconversion. Patients who are anti HBc IgG positive and anti HBs negative should receive prophylactic treatment for HBV if allogeneic HSCT is to be performed

## 9. KAYNAKLAR

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's principles of internal medicine. 19th edition. ed. New York, McGraw Hill Education,; 2015.
2. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, Bouzas L, Confer D, Greinix H, Horowitz M. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. Bone marrow transplantation. 2016;51:778-785.
3. Tekgündüz E, Şencan İ, Kapuğası A, Ünal D, Öztürk M, Gümüş E, Göker H, Tavil EB, Ertem M, Çetin M. Hematopoietic cell transplantation activity of Turkey in 2014: Ongoing increase in HCT rates. Transfusion and Apheresis Science. 2016;54:53-59.
4. Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, Facchetti F, Poli F, Scalamogna M, Deliliers GL. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2011;46:125-131.
5. Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, Buser A, Stern M, Tichelli A. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. Swiss medical weekly. 2012;142:w13696.
6. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014;124:344-353.
7. Carreras E: Early complications after HSCT. in The EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation Forum Service, Genova2012.
8. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Infection and Chemotherapy. 2016;22:505-514.
9. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, Socié G. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. Expert review of hematology. 2009;2:583-601.

10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:1143-1238.
11. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation—its relation to the contents of the graft. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8:583-597.
12. Rashidi A, DiPersio JF, Sandmaier BM, Colditz GA, Weisdorf DJ. Steroids Versus Steroids Plus Additional Agent in Frontline Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22:1133-1137.
13. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010;115:3861-3868.
14. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature*. 1997;388:133-134.
15. Storek J, Gooley T, Witherspoon RP, Sullivan KM, Storb R. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts. *American journal of hematology*. 1997;54:131-138.
16. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, Podesta M, Tedone E, Pozzi S, Fagioli F. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4<sup>+</sup> cell count and transplant-related mortality. *Bone marrow transplantation*. 2008;41:55-62.
17. Fry T, Mackall C. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: challenges for the future. *Bone marrow transplantation*. 2005;35:S53-S57.
18. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındaş M. Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi*. 2012;18:81-86.
19. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Ohwada C, Miyamura K, Nawa Y, Kurokawa M. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. Bone marrow transplantation. 2016;51:403-409.

20. Hui CK, Lie A, Au WY, Leung YH, Ma SY, Cheung WW, Zhang HY, Chim CS, Kwong YL, Liang R, Lau GK. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2005;106:464-469.

21. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other Immunosuppressive Drug Therapy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62 Suppl 4:S306-313.

22. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE, Torres HA. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2016;22:717-722.

23. Lee HM, Liapakis A, Lim JK. Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Reactivation. Current Hepatology Reports. 2015;14:184-194.

24. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nature medicine. 1996;2:1104-1108.

25. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathologie Biologie. 2010;58:258-266.

26. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, Brown D, Amlot PL, Williams R, Vergani D. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. Hepatology (Baltimore, Md). 2000;32:1117-1124.

27. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol. 2003;39 Suppl 1:S36-42.

28. Hadziyannis SJ. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31 Suppl 1:129-134.
29. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31:488-495.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50:661-662.
31. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *Journal of virology*. 1994;68:8102-8110.
32. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1991;13:627-631.
33. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, Lau K, Yuen JC, Lai CL. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-1199.
34. Wong DK-H, Tanaka Y, Lai C-L, Mizokami M, Fung J, Yuen M-F. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45:3942-3947.
35. Lai KN, Lai FM, Leung NW, Lo ST, Tam JS. Hepatitis with isolated serum antibody to hepatitis B core antigen. A variant of non-A, non-B hepatitis? *American journal of clinical pathology*. 1990;93:79-83.
36. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *Journal of medical virology*. 2001;64:312-319.
37. Gerlich W, Glebe D, Schüttler C. Deficiencies in the standardization and sensitivity of diagnostic tests for hepatitis B virus. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14:16-21.

38. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016;63:261-283.
39. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2009;49:S156-165.
40. 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;61:703-711.
41. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydin C. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2011;11:1.
42. Ay P, Torunoglu M, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y, Dilmen U, Hansen N, Hay G, Cowan S. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Target*. 2005:06.
43. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*. 2013;27:128-134.
44. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, Capponi M, Belfiori B, Flenghi L, Baldelli F. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection*. 2010;38:58-61.
45. Yang PL, Althage A, Chung J, Maier H, Wieland S, Isogawa M, Chisari FV. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107:798-802.
46. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, Bernaudin F, Norol F, Cordonnier C, Bobin D, Metreau JM, Vernant JP. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation*. 1998;66:616-619.

47. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:1049-1059.
48. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *J Viral Hepat*. 2007;14:478-483.
49. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua Silva L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, Patah PA, Hosing CM, Popat UR, Rondon G. Resolved hepatitis B virus infection is not associated with worse outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:686-694.
50. Uhm JE, Kim K, Lim TK, Park B-B, Park S, Hong YS, Lee SC, Hwang IG, Koh KC, Lee MH. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13:463-468.
51. Kempinska A, Kwak EJ, Angel JB. Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient: case report and review of the literature. *Clinical infectious diseases*. 2005;41:1277-1282.
52. Goyama S, Kanda Y, Nannya Y, Kawazu M, Takeshita M, Niino M, Komeno Y, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Shiratori Y, Hirai H. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43:2159-2163.
53. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Statistics in medicine*. 2007;26:3661-3675.
54. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino E, Meloni G, Arcese W, Bandini G, Cassibba V, Rotoli B, Morra E, Majolino I. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31:295-300.

55. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2007;46:160-170.
56. Laurenti L, Autore F, Innocenti I, Vannata B, Piccirillo N, Sora F, Speziale D, Pompili M, Efremov D, Sica S. Prevalence, characteristics and management of occult hepatitis B virus infection in patients with chronic lymphocytic leukemia: a single center experience. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56:2841-2846.
57. Alonso Gregorio Castellano-Tortajada MLM. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2011.
58. Kowazaki Y, Osawa Y, Imamura J, Ohashi K, Sakamaki H, Kimura K. Immunological analysis of a patient with hepatitis B virus (HBV) reactivation after bone marrow transplantation. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2015;54:1213-1217.
59. Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist C-A, Helg C, Chapuis B, Roosnek E. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood*. 2000;96:2299-2303.
60. Xunrong L, Wing Yan A, Liang R, Lau GK. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy—pathogenesis and management. *Reviews in medical virology*. 2001;11:287-299.
61. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *International journal of hematology*. 2005;81:349-351.
62. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, Cordonnier C, Berg T, Moradpour D, Wedemeyer H. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16:606-617.
63. Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, Jiang Q, Dai M, Xu N, Lin R, Liu Q. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone marrow transplantation*. 2016;51:581-586.

64. Hwang JP, Lok AS-F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11:209-219.
65. Gupta A, Punatar S, Gawande J, Bagal B, Mathew L, Bhat V, Kannan S, Khattry N. Hepatitis B-related serological events in hematopoietic stem cell transplant patients and efficacy of lamivudine prophylaxis against reactivation. *Hematological oncology*. 2015.
66. Gutierrez-Garcia ML, Fernandez-Rodriguez CM, Lledo-Navarro JL, Buhigas-Garcia I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1538-1542.
67. Park S, Kim K, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Jung CW, Koh KC. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17:1630-1637.
68. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S, Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation*. 2005;79:616-619.
69. Bae SK, Gushima T, Saito N, Yamanaka I, Shimokawa T, Matsuo Y, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Shimoda S, Eto T, Takahashi K. The impact of hepatitis B core antibody levels on HBV reactivation after allogeneic hematopoietic SCT: an 11-year experience at a single center. *Bone marrow transplantation*. 2016.
70. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, Chu CJ, Lin YC, Chao TC, Wang WS, Yen CC, Yang MH, Tzeng CH, Chen PM. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12:84-94.
71. Katz L, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2008;15:89-102.

72. Harris AE, Styczynski J, Bodge M, Mohty M, Savani BN, Ljungman P. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? *Bone marrow transplantation*. 2015;50:899-903.
73. Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Beelen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone marrow transplantation*. 2016;51:428-431.
74. Inazawa N, Hori T, Nojima M, Saito M, Igarashi K, Yamamoto M, Shimizu N, Yuto Y, Tsutsumi H. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *Journal of Medical Virology*. 2016.
75. Yuen MF. Need to improve awareness and management of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy. *Hepatology international*. 2016;10:102-105.
76. Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in cancer patients. *Hepatology international*. 2016;10:407-414.
77. Francisci D, Aversa F, Coricelli V, Carotti A, Canovari B, Falcinelli F, Belfiori B, Aloisi T, Baldelli F, Martelli MF, Stagni G. Prevalence, incidence and clinical outcome of hepatitis B virus and hepatitis C virus hepatitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2001 and 2004. *Haematologica*. 2006;91:980-982.
78. Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, Chaudhary MA, Colcol E, Sahovic E, Aljurf M, Gyger M. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation*. 2002;30:189-194.
79. Michikawa Y, Ikeda H, Okuse C, Okano M, Shigefuku R, Hattori N, Hatsugai M, Takahashi H, Matsunaga K, Watanabe T. Development of de novo hepatitis B in patient during follow-up of liver-graft-versus-host disease associated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Case Reports in Internal Medicine*. 2015;3:p16.
80. Jun CH, Kim BS, Oak CY, Lee DH, Cho E, Cho SB, Choi SK, Park CH, Joo YE, Lee J-J. HBV reactivation risk factors in patients with chronic HBV infection with low

replicative state and resolved HBV infection undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Hepatology international*. 2016;1-9.

81. Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16:13-18.

82. Wang SH, Chen PJ, Yeh SH. Gender disparity in chronic hepatitis B: Mechanisms of sex hormones. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30:1237-1245.

83. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016;127:2824-2832.

84. Varma A, Saliba R, Torres H, Afrough A, Hosing C, Khouri I, Nieto Y, Shah N, Parmar S, Bashir Q. Outcomes in hepatitis C virus seropositive lymphoma and myeloma patients after autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016.

85. Oliver N, Nieto Y, Blechacz B, Anderlini P, Ariza-Heredia E, Torres H. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016.

86. Piñana J, Serra M, Hernández-Boluda J, Navarro D, Calabuig M, Solano C. Successful treatment of hepatitis C virus infection with sofosbuvir and simeprevir in the early phase of an allogeneic stem cell transplant. *Transplant Infectious Disease*. 2016;18:89-92.

87. Cakar MK, Suyani E, Sucak GT, Altindal S, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Rota S, Ozenirler S. HBV-related events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a center from Turkey. *Annals of hematology*. 2013;92:395-402.

88. Dogu MH, Hacioglu S, Sari I, Keskin A. Changes in serologic markers of hepatitis B in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Journal of Applied Hematology*. 2016;7:30.