

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/KÜÇÜK
LENFOSİTİK LENFOMA, HODGKİN LENFOMA
VE HODGKİN DIŞI LENFOMA TANILI
HASTALARDA TANI ANINDAKİ VE
İZLEMDEKİ HEPATİT SEROLOJİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gözde ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İnci ALACACIOĞLU

İZMİR 2016

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof.Dr.İnci ALACACIOĞLU'na ve Uzm.Dr.Doğuş TÜRKYILMAZ'a, O olmasaydı bunca zorluğu göğüsleyemezdim dediğim canım babam rahmetli Çetin SUNA'ya, sabır ve desteklerinden dolayı annem, kardeşlerim ve arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olup bana her anlamda destek veren sevgili eşim Dr.Fatih Alp ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gözde ÖZTÜRK

İzmir, Ağustos 2016



ÖZET

Amaç: Hematolojik malignite olgularında tanı ve tedavi anında hepatit serolojilerinin çalışılması gerek etiyolojik değerlendirme gerekse tedavi sırasında oluşabilecek reaktivasyonlar açısından büyük önem taşımaktadır. Hepatit C ve HIV ile lenfoma arasındaki ilişki gösterilmiş olmakla birlikte, lenfoma olguları ile hepatit B arasındaki ilişki hala net değildir. Türkiye’de Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği’nin verilerine göre HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %32 dir. Bu çalışmada DEÜTF’de KLL ve lenfoma tanısı almış olguların hepatit serolojileri, demografik özellikleri retrospektif olarak gözden geçirilerek, hepatit B açısından reaktivasyon, profilaktik antiviral tedavi durumlarının değerlendirilmesi ve ek olarak klinik ve sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2009-Kasım 2015 yılları arasında merkezimizde KLL/SLL, HL ve NHL tanısı almış 644 olgu hepatit serolojileri yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 644 olgunun %26.7’sinde hepatit C, %40,4’ünde HIV, %25.5’inde HBsAg, %44.1’inde Anti-HBc total bakılmadığı saptandı. Bir olguda HIV pozitifliği. 430 hastaya kemoterapi uygulanmıştı. Kemoterapi almış olguların ise %20.2’sinde HBsAg, %39.8’inde anti-HBc total bakılmamıştı. Ancak bu olguların hiçbirisinde reaktivasyon gözlenmemişti. Hepatit serolojileri tam olan 363 hastada HbsAg (+) liği % 6.3, Anti-HBc total %37.2 idi. %38.3 olguda HBsAg ve/veya anti-HBc total pozitifliği (HBV ile karşılaşmış) mevcuttu. Aşılı ve üçlü serolojisi negatif olan (HBV ile karşılaşmamış) grupla karşılaştırıldığında sağkalımı daha kısaydı (54.3 ± 3.1 ay x 69.5 ± 2 ay, $p=0.001$).

Monoklonal antikor tedavisi ile kombine kemoterapi almış 125 DBBNHL olgusunun medyan yaşı 59 olup K/E oranı 0.7/1 di. HBsAg pozitifliği %8.8, Anti-HBc total pozitifliği %41.6 idi. HBV ile karşılaşmış olguların %43.3’üne antiviral profilaksi uygulanmıştı. En sık tenofovir seçilmişti. Lamivudin ikinci sıradaydı. HBV ile karşılaşmış ve karşılaşmamış olgular IPI, evre, medyan yaş dağılımları ve tedavi yanıtları açısından benzer olup karşılaşmış olguların medyan sağkalımı daha kısaydı (65.8 ± 3.2 ay x 34 ± 15.58 ay, $p=0.001$). Olguların %2.4’ünde reaktivasyon geliştiği görüldü. KLL dışı 299 NHL/HL tanılı hastada HbsAg (+) lik oranı %7 idi.

Olguların %11.7'sine profilaktik antiviral tedavi verilmişti. Profilaksi uygulanmayan olguların %0.3'ünde ise reaktivasyon geliştiği belirlendi.

Sonuç: Türkiye popülasyonu ile karşılaştırıldığında lenfoma olgularında HBV sıklığı daha yüksek görülmektedir. Bu nedenle monoklonal antikor ve steroid temelli tedaviler alan bu grupta hepatit serolojileri mutlaka değerlendirilmeli ve antiviral profilaksi uygulanmalıdır. Ayrıca HBV ile karşılaşan olguların karşılaşmamış olgulara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmış olup, virüsün hastalığın prognozunda ve etiyolojisindeki yerinin netleştirilmesi için daha kapsamlı, prospektif çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, lenfoproliferatif hastalıklar, lenfoma, prognoz

ABSTRACT

Objective: Hepatitis serology markers need to be studied in all the hematologic malignancy patients for both etiologic evaluation of the disease and the possibility of reactivation during malignancy therapy. According to the data provided by the Turkish Association for the Study of Liver Diseases (TASL); the positivity of HbsAg is 4% and the positivity of anti-Hbc total is %32 in Turkish population. Although the relationship between hepatitis C and HIV have been shown; the same statement cannot be made about the relationship between lymphoma patients and hepatitis B. The goal of this work is to retrospectively investigate the patients diagnosed with CLL/SLL, HL and NHL in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine in terms of their HBV serology, prophylactic antiviral therapy, disease reactivation and clinical features among with their demographic data; and to evaluate this data to determine their effect on survival and clinical aspect of the disease among these patients.

Material and Method: 644 subjects who have been diagnosed with CLL/SLL, HL and NHL between December 2009 and November 2015 in our hospital were retrospectively evaluated based on their HBV serology results.

Results: Among the 644 patients, Hepatitis C markers in 26.7 %, HIV markers in 40.4%, and HbsAg in 25.5% and Anti-Hbc total in 44.1% of the patients were not

studied. One patient was tested to be HIV (+). 430 patients had some form of chemotherapy. In this group of patients who had received chemotherapy; HBsAg and Anti-HBc were not studied in 20.2% and 39.8% of the patients respectively. None of these cases had a reactivation episode. Out of the 363 patients who had their HBV serology blood work complete; HbsAg was positive in 6.3% and Anti-Hbc total was positive in 37.2%. HbsAg and/or anti-Hbc total (patients who have encountered HBV) was positive in 38.3% of the patients. The survival time was significantly lower in this group compared to the group of patients who did not encounter HBV (vaccinated or all three serology markers negative) (54.3 ± 3.1 months x 69.5 ± 2 months, $p=0.001$).

The median age and the female to male ratio for the group of 125 DLBCL patients who had been started on chemotherapy combined with monoclonal antibodies was 59 and 0.7/1, respectively. 8.8% of the patients were tested positive for HbsAg and 41.6% were tested positive for Anti-Hbc. 43.3% of the patients who had previously encountered HBV were started on antiviral prophylaxis. The most popular antiviral of choice was tenofovir, and the second was lamivudine. The patients who had and had not encountered HBV were similar in terms of IPI, stage, median age distribution and treatment response; but HBV-encountered group had a shorter median survival rate (65.8 ± 3.2 months x 34 ± 15.58 months, $p=0.001$). Disease reactivation was seen in 2.4% of the patients. 299 non-CLL, NHL/HL diagnosed patients had a 7% HbsAg positivity. 11.7% of the patients were started on antiviral prophylaxis. Disease reactivation was seen in 0.3% of the patients who were not started on antiviral prophylaxis.

Conclusion: HBV frequency in lymphoma patients seems to be higher compared to the normal Turkish population. Therefore, it is imperative to include HBV serology markers in the blood work and start these patients on antiviral prophylaxis as they are taking monoclonal antibody or steroid based therapies. In addition, as we have found that the survival rates of the HBV-encountered group were significantly lower than those that had not; new bigger, more comprehensive, multi-centered, prospective studies are needed to clarify the prognostic and the etiologic role of the virus on the lymphoma patient.

Keywords: Hepatitis B, Lymphoproliferative diseases, Lymphoma, Prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HBV Viroloji.....	3
2.2. HBV Epidemiyoloji	5
2.2.1. HBV Bulaşma Yolları	6
2.3. HBV Enfeksiyonunda Klinik ve Doğal Seyir	7
2.4.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	8
2.4.2. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	10
2.4.3. Patolojik Tanı Yöntemleri	11
2.5. HBV Enfeksiyonunda Tedavi.....	11
2.5.1. Akut Hepatit B de Tedavi.....	11
2.5.2. Kronik Hepatit B de Tedavi	11
2.6. HBV Enfeksiyonundan Korunma.....	13
2.6.1. Pasif İmmünoprofilaksi.....	13
2.6.2. Aktif İmmünoproflaksi.....	13
2.7. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	14
2.8. İmmüsuprese Hastalarda Kronik Hepatit B Yönetimi.....	15
2.9. KLL/SLL (Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma).....	16
2.9.1. KLL Epidemiyoloji.....	16
2.9.2. KLL Etiyoloji.....	16
2.9.3. KLL Klinik	17
2.9.4. KLL Tanı.....	18
2.9.5. KLL Evreleme	19
2.9.6. KLL Prognoz	20
2.10. HL (Hodgkin Lenfoma)	21
2.10.1. HL Epidemiyoloji.....	21
2.10.2. HL Etiyoloji.....	22

2.10.3. HL Evreleme.....	25
2.11. Non Hodgkin Lenfoma.....	26
2.11.1. NHL Epidemiyoloji	27
2.11.2. NHL Etiyoloji	28
2.11.3. NHL Prognoz	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
5. BULGULAR.....	32
6. TARTIŞMA.....	43
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR	48



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KLL: Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HL: Hodgkin lenfoma

NHL: Non hodgkin lenfoma

HBV: Hepatit B virüsü

HbsAg: Hepatit B yüzey (surface) antijeni

Anti-HBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikor

HBcAg: Hepatit B kor antijeni

Anti-HBc: HBcAg'ye karşı oluşan antikor

HBeAg: Hepatit B e antijeni

Anti-HBe : HbeAg'ye karşı oluşan antikor

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

HCV: Hepatit C Virusu

HDV: Hepatit D Virusu

HIV: Human Immunodeficiency Virus

RFS: Relaps Free Survival

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalım Analizi

Şekil 2: Hepatit B ile Karşılaşan ve Karşılaşmayan Hastaların Sağkalım Oranları



TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1:** HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı
- Tablo 2:** Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Serolojik Tanı
- Tablo 3:** Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi
- Tablo 4:** Binet Evreleme Sistemi
- Tablo 5:** Hodgkin Lenfoma Evrelendirmesi (Cotswolds/ Modifiye Ann Arbor)
- Tablo 6:** Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması
- Tablo 7:** NHL’de Prognostik Faktörler
- Tablo 8:** Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)
- Tablo 9:** Tüm Hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri
- Tablo 10:** Kemoterapi Alan Hastaların Tanı Anındaki Serolojisi
- Tablo 11:** Tanı Anındaki Diğer Serolojiler
- Tablo 12:** Serolojisi Tam Olan Hastaların Demografik Özellikleri
- Tablo 13:** Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası KCFT Değerleri
- Tablo 14:** Serolojisi Tam Olan Hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri
- Tablo 15:** Hastaların Hepatit Klinik Verileri
- Tablo 16:** DBBNHL Tanılı Hastaların Hastalık Evrelerine Göre Dağılımları
- Tablo 17:** DBBNHL Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası KCFT Değerleri
- Tablo 18:** DBBNHL Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri
- Tablo 19:** DBBNHL Tanılı Hastaların Hepatit B Klinik Dağılımları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoez, kanda bulunan bütün hücrelerin (eritrositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, trombositler, T lenfositler, B lenfositler ve doğal öldürücü hücreler) kemik iliği kök hücrelerinden gelişmesi işlemidir [1].

Kök hücrelerden köken alan öncül hücre yapıları miyeloid ve lenfoid öncüller olarak farklılaşmaktadır. Bu işlenme sürecinde yaşanan bozukluklar nedeni ile klonal olarak çoğalan hücre gruplarına göre çeşitli hastalıklar oluşabilmektedir. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) B hücre kökenli monoklonal lenfositlerin birikmesi ile karakterize bir neoplazidir. En sık görülen kronik lösemi tipidir [2].

KLL, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında küçük lenfositik lenfoma ile (small lymphocytic lymphoma-SLL) birlikte olgun “B” hücreli neoplaziler arasında yer alır [3]. Bu iki hastalık ortak kökenli, aynı hastalığın farklı klinik davranışlı şekilleri olarak görülmektedir. DSÖ tarafından KLL’nin oluşturduğu lösemik tablo nedeniyle SLL’den farklılaştığı ifade edilmektedir [3].

SLL klinik olarak lenf bezi tutulumunun ön planda olduğu, buna karşılık çevresel kan tutulumunun geri planda kaldığı, ancak hastalığı oluşturan hücrelerin immünofenotipik olarak KLL’den farklı olmadığı bir tablo çizer. SLL klinik olarak yavaş seyirli bir lenfoma gibi davrandığından tedavi yaklaşımında da bu özelliği dikkate alınır. Amerika’da 2008 yılında 15110 yeni KLL hastası ve yaklaşık 90179 yaşayan KLL hastası bildirilmiştir. Bizim ülkemizde sıklığı ile ilgili istatistiksel resmi bir veri yoktur [1].

Malign hücreler kemik iliğinde, lenf nodlarında, karaciğer, dalak ve bazen de diğer organlarda birikir. Bu hücreler normal lenfositlerin aksine enfeksiyonla mücadele etme yeteneğini kaybetmişlerdir. KLL genellikle 60 ve üzeri yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen hastaların %15’i 50 yaşın altındadır [4].

Hodgkin lenfoma (HL) lenf nodlarının germinal merkezindeki B hücrelerinden köken alır. Bu anormal hücrelere Reed-Sternberg hücresi adı verilir. Hodgkin lenfoma diğer B hücreli lenfomalardan kendine özgü klinikopatolojik özellikleri olmasıyla ayrılır. Klasik HL ve nodüler lenfosit baskın HL olmak üzere iki majör alt tipi vardır. Klasik HL ise; nodüler sklerozan HL, lenfositten zengin tip HL, lenfositten fakir tip HL ve karışık hücreli HL olmak üzere 4 farklı alt gruba ayrılır. HL dünya üzerinde bildirilen tüm kanserlerin % 0.6’sını ve lenfomaların ise

%10'unu oluşturur [5]. Türkiye'deki sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır [1].

Hodgkin dışı lenfoma (NHL) ların B progenitor hücre, T progenitor hücre, matür B hücresi, matür T hücresi, nadiren de natural killer hücrelerden köken alan çeşitleri vardır. Yavaş gelişen ve hızlı gelişen Hodgkin dışı lenfoma olmak üzere iki alt grup halinde incelenir. NHL tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık seyri boyunca sekonder ektranodal tutulum ortaya çıkarken, yaklaşık %10-%35'i tanı anında primer ektranodal lenfoma olarak ortaya çıkar [6]. Ektranodal olarak en sık gastrointestinal sistemde saptanır. Bunu cilt tutulumu takip eder. Agresif formu testis, kemik ve böbrek tutulumuyla ortaya çıkabilir. Nadir olarak prostat, mesane, overler, göz küresi, kalp, meme, tükürük bezleri, tiroid bezi ve adrenal glandda da saptanabilir [7, 8].

İnfeksiyöz hepatitlere yol açan etkenler oldukça fazla sayıda olmasına karşın en sık karşımıza çıkan virüsler HAV, HBV, HCV, HDV ve HEV dir. HAV ve HEV kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur ve kronikleşmez. Prognozları iyidir. HDV defektif bir virüs olduğundan HbsAg pozitifliği olmadan enfeksiyon geliştiremez. HCV kronikleşme eğiliminde olup Türkiye'deki sıklığı %1 civarındadır. HBV ise Türkiye'de %4 civarında görülüp kronikleşmeye yatkındır. Bu sebeple hem diğer hepatit etkeni virüslere göre daha sık görülmesinden, hem de kronikleşme ihtimalinin daha fazla olmasından dolayı çalışmamızdaki hastaların hepatit serolojilerini HBV serolojileri üzerinden derinleştirerek araştırmamıza devam ettik.

Ülkemiz diğer Akdeniz ve Orta Doğu Ülkeleri gibi HBV endemisitesi yönünden orta sıklık kuşağında yer almaktadır (HBsAg pozitifliği %2-7) ve HBV enfeksiyonu ciddi bir sorundur. HBV bulaşımı büyük oranda horizontal olduğu için immüntolerant dönem 15-20 yıl sürmekte, immünlirens dönem ise 30'lu yaşlarda görülmektedir [9].

İmmüsupresif tedavi alacak olan hastalar HBV reaktivasyonu ile yada mevcut HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu durum artmış aminotransferaz seviyeleri, fulminan hepatik yetmezlik ve/veya ölüme kadar gidebilmektedir. HBV'nin alevlenmesi hastanın aldığı immüsupresif tedavinin kesilmesi ve primer hastalığının tedavisinin ertelenmesine neden olur [10].

HBV endemik olduğu bölgelerde yapılan bir çalışmada NHL grubunda HBV %15.5 iken, kontrol grupta bu oran %8.1 olarak bildirilmiştir [11]. İtalya’da B-hücreli lenfomalarda yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grupta HBV %2.8 olmasına rağmen bu oran NHL hastalarında %8.5’tir [12].

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında ülke genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması yürütülmüş ve bu çalışmada 18 yaş üstü 5471 kişide HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu fakat İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir [13]. Ancak spesifik olarak lenfoma olgularına dair herhangi bir epidemiyolojik veri henüz bulunmamaktadır.

Hepatotropik bir virüs olan hepatit B virüsü (HBV) lenfoid hücrelerde de çoğalma potansiyeline sahiptir. Bu durum HBV enfeksiyonu ile lenfoma arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada KLL ve lenfoma hastalarımızda kronik HBV enfeksiyonu ve HBV taşıyıcı sıklığını araştırarak KLL/SLL, HL, NHL ve HBV ilişkisi açısından öngörude bulunmayı, klinik ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HBV Viroloji

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Kısmen çift-iplikli dairesel bir DNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapsid özüne sahip 42 nm çaplı zarflı bir viriondur. 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısından ötürü bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan, küresel şekilde komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan, içinde nükleik asit bulunmayan, infeksiif olmayan küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla tespit edilen antijen küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) dir [14, 15].

HBV’ nin bilinen tek konağı insandır. HBV antijenik yapı bakımından en zengin virüslerdendir. Yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve yaklaşık %70 çift iplikli, %30 tek iplikli çembersel DNA’ dan oluşan viral genoma sahiptir. Bu genomun içerisinde yer aldığı ikozahedral kapsidin dışında ise 3 farklı yüzey

antijenini taşıyan lipid yapılı zarf bulunur. Bu zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden oluşmaktadır. Virüs preS1 bölgesindeki bazı moleküller aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanıp endositoz ile hücreye giriş yapar. Zarflı bir virüs olduğu halde eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye bulaşına katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar [16, 17].

HBV hepatositin içine girdiğinde sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder, genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyona başlar. Hepadnavirüsler, kalıp olarak mRNA'yı kullanarak ters transkripsiyonla genom DNA'sını üreten tek virüs ailesidir [18, 19]. Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'sından pregenomik RNA oluşur ve revers transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinlerine bağlanır. Kapsidle çevrelenmiş RNA molekülü ve revers transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV virüsünün DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyonu da tamamlanmış olur [17].

HBV genomu dört major gene sahiptir. S geni; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan genidir. C geni; kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatitis B core antigen (HBcAg)' ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanır ve ekstraselüler bölgeye salınır. Kanda HBeAg' nin pozitif saptanması viral replikasyonun yüksek düzeyde olduğuna işaret eder. Bu viral antijenik yapılara insan immün sistemi çeşitli antikolar oluşturarak yanıt verir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmaz, fakat replikasyon devam eder. P (polimeraz) geni; viral genomun yaklaşık 3/4 'ünü kaplar. Bu gen; DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. X geni; viral replikasyon için gerekli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. Bunların saptanmasıyla enfeksiyonun hangi aşamada (geçirilmiş, akut ya da kronik) olduğuna dair fikir yürütülebilir [20, 21].

HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A' dan H' ye 8 adet genotip bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi bulunmaktadır [22, 23]. Asya ve Avrupa toplumlarındaki HBeAg negatif kronik B

hepatiti olan hastalarda yapılan çalışmalarda prekor ve kor bölgesinde %50-80 civarında mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar sıklıkla D genotipinde gözlenirken; A genotipinde oldukça seyrek. Çünkü D genotipindeki nükleotid dizileri mutasyonlara uygunluk göstermektedir [24].

Dünyada kronik hepatit B enfeksiyonunun oldukça büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görüldüğünden; en sık görülen genotipler genotip B ve genotip C' dir [25].

Tablo 1. HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı [25, 26]

Genotip	Coğrafi dağılım
A	KuzeybatıAvrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika
B	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
C	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
D	Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan
E	Afrika
F	Amerikan Yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	Fransa, A.B.D.
H	Orta Amerika

2.2. HBV Epidemiyoloji

Serumda HBsAg pozitif saptanması HBV enfeksiyonunun olmazsa olmaz tanı kriteridir. Tüm insan popülasyonunun üçte biri, 2 milyar insan, HBV ile temas etmiştir ve 350 milyondan fazla bireyde kronik enfeksiyon vardır. Bunların yaklaşık % 7-30'unun HBV varyantları ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5'i inaktif taşıyıcıdır. Yılda 500.000- 1.200.000 ölüme neden olan bir virüstür. Bu enfeksiyonun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir.

Dünya HBV enfeksiyonunun sıklığına göre düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Yüksek endemisite bölgeleri olan Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV enfeksiyonuna bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeni arasında yer alır. Orta endemisite bölgeleri olan Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika gibi ülkelerde ise HBsAg pozitifliği %2-7 civarında görülür. Endemisitenin düşük olduğu ABD, Kanada, Batı Avrupa ve Avustralya'da HBsAg prevalansı % 0.1-2'dir.

Hepatit B virüsü ve HIV koenfeksiyonu da önemli bir problemdir. Dünya genelinde 2-4 milyon HIV-HBV koenfeksiyonu bulunmaktadır. HBV'ye ait antijen veya antikorları hasta serumunda saptayan serolojik testler enfeksiyonun hangi evrede olduğunu belirlemede ve enfektivitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [27].

Ülkemizde hepatit B virüs enfeksiyonu sıklığı bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. HBV prevalansı batıdan doğuya doğru gittikçe artmaktadır. Orta endemisite ülkeleri arasında yer alan ülkemizde HbsAg pozitifliği % 1-14.3 olarak bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi Batı illerinde % 3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği bildirilirken, Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden %8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir [28, 29].

2.2.1. HBV Bulaşma Yolları

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

1-Enfekte kan ve vücut sıvılarıyla mukozal ya da kutanöz temas ile: Hemodiyaliz hastaları, transfüzyon yapılan hastalar, intravenöz (IV) ilaç bağımlıları, özellikle cerrahlar ve patologlar olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır.

2-Cinsel temas: En riskli grup heteroseksüllerdir. Eşinde hepatit B olan kişiler de risk altındadır.

3-Vertikal geçiş: Enfekte anneden yeni doğana bulaş gebelik sırasında, doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. HBeAg (+) anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır.

4-Horizontal bulaş: Bulaş yolu bilinmeyen ancak aile içi temas, çeşitli vücut sıvıları ve diş fırçası, jiletler de bulaş kaynağı olabilir.

Akut hepatit B'nin kronikleşmesi; enfeksiyonun alınma yaşı, etnik köken, akut hepatit B'nin anikterik seyretmesi, enfeksiyonun yüksek enfektif dozda alınması, HBV'nin genotipi ve mutant suşlar gibi faktörlere bağlıdır. HBV'nin tüm hepatoselüler kanser vakalarının ise % 53'ünden, tüm siroz vakalarının %30'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.3. HBV Enfeksiyonunda Klinik ve Doğal Seyir

HBV ile karşılaşan kişide ya enfeksiyon tamamen iyileşir ya da kronikleşir. HBV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyreder. Hastalarda sıklıkla görülen ortak semptomlar; yorgunluk, uyku düzeninde değişiklik, konsantrasyon güçlüğü ve sağ üst kadranda ağrısıdır. Karaciğer dışı organlara ait yakınmalar da görülebilir. Sıklıkla kas-eklem ağrıları ve ürtiker olmaktadır. Akut enfeksiyonun semptomları 1–3 ayda geriler, sadece yorgunluk hali uzayabilir. Bu akut dönemin tedavisi daha çok destek tedavisinden oluşmaktadır. Nadiren hospitalizasyon gerekir. Hepatik transaminaz düzeylerinin [Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST)] artışı hepatoselüler hasarı yansıtır. Serum bilirubin düzeyleri genellikle 20 mg/dl' nin altındadır. Hafif düzeyde anemi ve lenfositoz sıktır. Daha ağır hastalık durumunda protrombin zamanında uzama ve serum albümin düzeyinde azalma olabilir [19].

Pek çok inaktif HBV taşıyıcısı, minimal karaciğer hasarı görülmekle birlikte asemptomatik seyreder. Bu durum HBV' nin direkt olarak hepatositlere sitotoksik olmadığını gösterir [15, 30]. Hepatoselüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile belirlenir [31, 32].

Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir [33, 34]. Ancak neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV' ye maruz kalındığında minimal akut karaciğer hasarı oluşur, fakat kronik enfeksiyon oranı oldukça yüksektir (% 90). Enfekte hepatositlerin hepatit B virüs peptitlerini sunan HLA 1 yardımcı ile virüs spesifik CD8 sitotoksik T hücreleri tarafından tanınması, karaciğer hasarı ve virüs kontrolüne neden olan temel mekanizmadır. HBV' nin kronik taşıyıcılarında böyle virüs spesifik T hücre yanıtları büyük oranda etkisini kaybetmiştir [15, 35, 36].

2.4. HBV Enfeksiyonunda Tanı

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tanısında biyokimyasal parametre olarak ALT yüksekliği, serolojik parametre olarak HbeAg ile HBV-DNA pozitifliği ve histopatolojik parametre olarak HAI (histopatolojik aktivite indeksi) esas kriterleri oluşturur. Bu kriterler hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde büyük önem taşır [37, 38].

2.4.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

Kişi HBV ile enfekte olduğunda organizmada virüse ait antijenlere (HBsAg, HbcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelir. HBV enfeksiyonu tanısını koymak amacıyla hastanın serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Başlangıçta radioimmünoassay (RIA) yöntemleri kullanılırken, son zamanlarda Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) testleri kullanılmaya başlanmıştır. Akut ve kronik enfeksiyonun ayrımında, bağışıklık durumunun belirlenmesinde, enfektivitenin değerlendirilmesinde, kan ve organ vericilerinin taranmasında bu testlerden faydalanılmaktadır [20, 27, 39].

HBsAg; akut enfeksiyonda semptomların başlamasından yaklaşık 3-5 hafta öncesinde kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşme ile sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeyine ulaşır ve 4-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeylere iner [40].

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg'nin serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalması hastalığın kronikleştiğini akla getirir. Ayrıca hasta serumunda HBsAg'nin pozitif saptanması bize HBV enfeksiyonu olduğunu gösterir, ancak enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt ettiremez. Bunun yanı sıra Hepatit B aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilir [41].

HBeAg; akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir ve genellikle HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virüs yükünün fazla

olduğunu ve aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı daha fazladır [42].

HBeAg'nin 3-4 aydan uzun süre serumda var olması kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır [42].

Anti-HBe; HBeAg'nin kaybolmasından sonra hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönemde HBeAg ile birlikte pozitif bulunabilir [41]. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye başladığını göstermektedir. Ancak bazen beklenenin dışında tablolara da rastlanabilmektedir. Örneğin; HBV-DNA'nın pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olabilir. Bir diğer örnek ise hastada HBeAg pozitif bulunmasına rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır [20, 21, 40, 42].

Anti-HBc IgM; akut HBV enfeksiyonu belirticidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye geriler. Anti-HBc IgM; HBsAg pozitifleştikten 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. Bu döneme "pencere dönemi" adı verilir. Pencere döneminde HBsAg ve HBeAg kaybolmuştur, fakat bu antijenlere karşı antikorlar henüz saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Bu dönemde HBV enfeksiyonunun tek göstergesi; anti-HBc IgM pozitifliği veya onunla birlikte anti-HBc IgG antikorları saptanmasıdır [40]. Ayrıca; kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenme safhasında ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti-HBc IgM antikorları tekrar artarak serolojik yöntemlerle saptanabilir düzeye gelir [43].

Anti-HBc IgG pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını gösterir fakat akut ya da kronik enfeksiyon ayrımı yaptırmaz. Bütün serolojik göstergeler negatif olmasına rağmen tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir:

a) Hepatit B enfeksiyonundan iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiş kişiler. Böyle bir kişiye tek doz HBV aşısı yapılırsa 2 hafta sonra anti-HBs yanıtı alınır.

b) HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu kronik enfeksiyonlu kişiler.

c) Uzamış pencere dönemi. Pencere dönemi uzarsa anti-HBc IgM antikorları, anti-HBc IgG antikorları ile yer değiştirir.

d) Yalancı pozitiflik.

e) Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı. Bunlar 3-6 ay içinde ortadan kaybolurlar [38, 42, 44, 45].

Tablo 2: Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Serolojik Tanı [37, 46, 47]

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

2.4.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

HBsAg pozitif vakalarda, özellikle kronik hepatitlerde viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından HBV-DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif olarak viral genomu araştırmaya yönelik daha duyarlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki HBV-DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptayamamasıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV

genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır [44, 48].

2.4.3. Patolojik Tanı Yöntemleri

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemlerin yanı sıra karaciğer biyopsisi ile de konulabilir. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, hepatit aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin saptanması, tedavi kriterlerinin tespiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir. Karaciğer dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir inflamasyon vardır. Hastalık tablosunu ve hasarın şiddetini virüsün tipi kadar konağın cevabı da belirler. Karaciğerde gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir. Karaciğer nekrozu, akut hepatit seyrinde ve prognozunda önemli yere sahiptir. Hepatik nekroz; fokal, multifokal, zonal ve konfluent olabilir [49].

1981 yılında Knodell ve arkadaşları nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosu oluşturmuştur. Bu histolojik aktivite indeksi günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir. Son olarak etiyolojik ajanın da hesaba katıldığı, kronik hepatit tablosunun grade ve evre olarak yapılan skorlamaların da kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olduğu görülmektedir [50].

2.5. HBV Enfeksiyonunda Tedavi

2.5.1. Akut Hepatit B de Tedavi

Akut hepatit tablosunda destek tedavi uygulanır. Hastanın karaciğer yetmezliği yönünden yakından izlenmesi önerilir [45].

2.5.2. Kronik Hepatit B de Tedavi

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda yüksek etkinlik, iyi tolere edilebilirlik ve düşük direnç oranları göz önüne alındığında ilk seçenek ilaçlardır [51, 52].

Tenofovir HBV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda etkili antiviral aktivite gösterdiğinden öncelikle tercih edilecek ilaçtır. Son yapılan çalışmalarda entekavir

ve tenofovir tedavisinin lamivudin veya adefovire göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle lamivudin ve adefovir ile uzun dönem tedavide yüksek oranda direnç gelişmesi sebebiyle lamivudin ve adefovir naiv hastalarda ilk tercih edilecek ilaç listesinden çıkarılmıştır [52, 53]. ALT düzeyi $>3x$ ve HBV DNA $< 10^7$ IU/ml olan hastalarda pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir [51].

ALT $< 2x$ ve HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür. Bu hastalarda entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Tenofovir adefovire göre daha üstündür ve tedavide adefovir yerine tercih edilir [47, 51-53].

Kompanse karaciğer sirozunda tedavide entekavir veya tenofovir ilk seçenek ilaçlardır [51]. Lamivudine yüksek direnç gelişmesinden dolayı lamivudin ilk seçenek olmamalıdır [47].

Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan ileri fibrozlu ya da iyi kompanse sirozlu hastalarda yakın izlemle verilebilir. Hepatik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden yakın takip edilmelidir. Dekompanse sirozda ise transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Bu hastalara lamivudin, adefovir veya entekavir tedavisi uygulanabilir. Pegile interferonlar dekompanse karaciğer sirozunda kontrendikedir [47].

Naiv hastalarda pegile interferon alfa ve lamivudin ikili tedavisinin kronik hepatit B'de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir [54].

2.5.2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Takibi

Pegile interferon alfa alan kronik hepatit B li hastalarda; birinci hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra her üç ayda bir ALT, diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi bittikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır [47, 55].

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda ise; tedavi süresince ALT takibi her üç ayda bir yapılmalıdır. HBV-DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir görülmelidir. Oral nükleoz(t)id analogu tedavisi alanlar için güncel tedavi takibi; serum HBV-DNA düzeyinin 12. ve 24. haftalarda bakılmasıdır. 24. hafta sonundaki sonuçlar virolojik

yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt veya yetersiz yanıt şeklinde kategorize edilir. Tam yanıt, HBV-DNA düzeyi <60IU/ml; kısmi yanıt HBV-DNA düzeyi 60-2000 IU/ml; yetersiz yanıt ise HBV-DNA düzeyinin >2000 IU/ml olmasıdır [47, 51].

2.6. HBV Enfeksiyonundan Korunma

2.6.1. Pasif İmmünoprofilaksi

Pasif immünoproflakside kullanılan hepatit B immünglobulini (HBİg) 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlar.

Pasif immünoproflaksinin kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile enfekte anneden doğan bebekler,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası [56]

Temas sonrası HBV enfeksiyonundan korunmak için HBİg ve aşı birlikte kullanılmalıdır [57, 58]. HbsAg pozitif anneden doğan yenidoğanlarda standart doz 0.5 ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06 ml /kg'dır [58].

2.6.2. Aktif İmmünoprofilaksi

1981 yılından beri güvenilir ve etkili HBV aşıları ticari olarak bulunmaktadır. HBsAg kodlayan genin maya veya memeli hücrelerine transfeksiyonu yoluyla elde edilen saflaştırılmış HBsAg içeren recombinant aşılar mevcuttur. HBV aşısının etkinliği anti-Hbs gelişmesi ile izlenir.

Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozlu şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 mg, erişkinlere 20 mg HBsAg içeren dozlar intramüsküler yoldan uygulanmalıdır.

Primer aşılama şemasından sonra 10 IU/L'nin üzerinde anti-HBs yanıtı veren kişilerde klinik hastalık ve kronik enfeksiyona karşı tam koruma sağlanır [59]. Primer aşılamadan sonra ilk 12 Ayda anti-HBs titresi hızla düşmeye başlar. Erişkinlerin %7-50'sinde 5 yıl içinde, %30-60'ında 9-11 yıl içinde anti-HBs düzeyi 10 IU/L'nin altına inmektedir.

Primer aşılama ile gelişen immünolojik bellek, anti-HBs antikorları koruyucu düzeyin altına inmiş olsa bile HBV ile karşılaşıldığında anamnestic yanıt

vermektedir. Primer aşılama ile koruyucu yanıt geliştiren sağlıklı kişilerde immünolojik belleğin en az 15 yıl koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle rapel aşılarla gerek yoktur [60].

2.7. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Hematolojik malignitesi olan hastalarda uygulanan etkin tedavi yöntemleri ile iyileşme ve remisyon oranlarında artışlar kaydedilmekle birlikte, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler de giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Primer hastalık ve kemoterapi nedeniyle bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, sık uygulanan damar içi girişimler, kemik iliği örneklemeleri ve sık kan transfüzyonları, bu hastalarda enfeksiyöz etkenlere olan duyarlılığı arttırmaktadır. Özellikle korunma yöntemlerinin yetersiz olduğu ülkelerde bu hastalarda, hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığı da artmakta ve bu hastalığa bağlı olarak gelişen komplikasyonların görülme ihtimali de artmaktadır.

Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, yeni gelişen bir hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, kemoterapiye uzun süre ara verilmesine, primer hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta malignitenin kontrol altına alınmasında güçlüklerle yol açmaktadır. Kemoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış olan hastalarda, normal kişilere göre daha ağır bir klinik tablo oluşmakta ve bu durum yüksek oranda kronik hepatit B (taşıyıcılık ve kronik karaciğer hastalığı) gelişimi ile sonlanmaktadır. Böyle bir durumda, yine birincil tedavinin aksaması, hepatit B'nin alevlenmesi, uzun süreli antiviral kullanma gerekliliği ve yeniden alevlenmeler ile hasta kısır bir döngünün içine girmektedir.

Gelişmekte olan birçok ülkede hematolojik malignitesi olan hastalarda HBV taşıyıcılığı oranları yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Ülkemizde erişkin yaştaki hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda HBV taşıyıcılığının %20 lerin üzerinde olduğu saptanmıştır [61, 62].

Bu hastalar, kemoterapi/radyoterapi sırasında ölümcül HBV alevlenmesi riski taşırlar [63-66].

Hematolojik malignite tanısı alan hastalara, remisyonun sağlanması amacıyla en kısa sürede yoğun kemoterapi başlanmaktadır. Bu dönem, hastaların HBV enfeksiyonuna en duyarlı oldukları dönemdir. Bu sebeple, tanı aldıkları anda, HBV

yonünden araştırılmaları ve duyarlı bulunanların, aktif bağışıklama programına alınmaları büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda yüksek riskli durumlarda hızlandırılmış aşılama şemalarının denendiği ve başarılı sonuçların alındığı sağlıklı erişkinlerle yapılmış çalışmalar bulunmasma karşın, immün yetmezliği olan hastalarla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır [65, 67-71].

2.8. İmmüsuprese Hastalarda Kronik Hepatit B Yönetimi

İmmüsupresif tedavi veya kemoterapi gören, özellikle rituksimab tedavisini tek başına veya steroidlerle birlikte alan HBsAg pozitif hastalarda kronik hepatit B reaktivasyon riski yüksektir [72]. Bu nedenle tüm kemoterapi ve immüsupresif tedavi adayları, tedavi öncesinde HBsAg ve anti-HBc açısından taranmalıdır. HBsAg pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA ve anti-HBc IgM'ye bakılmalıdır. HBV yönünden seronegatif olan hastalara aşılama önerilmektedir.

HBsAg pozitif olan kemoterapi ve immüsupresif tedavi adaylarında HBV-DNA düzeylerine bakılmalı, HBV-DNA düzeyinden bağımsız olarak kemoterapi başlangıcının bir hafta öncesinden başlayarak preemptif nükleoz(t)id analogları uygulanmalı ve tedavi kesildikten sonra 12 ay daha sürdürülmelidir [73].

HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan, immüsupresif tedavinin 12 aydan kısa sürmesi planlanan hastalarda preemptif lamivudin tedavisinin yeterli olduğu; lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyonunu ve bununla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [74, 75]. Bununla birlikte yüksek HBV-DNA düzeyi olan ve/veya 12 aydan uzun süre ve birkaç siklus halinde immüsupresyon uygulanacak hastalar için antiviral potensi ve genetik bariyeri yüksek olan entekavir veya tenofovir seçilmelidir [76].

HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif hastalara önce tek doz aşı yapılmalı ve 2-4 hafta sonra kontrol anti-HBs düzeyi bakılmalıdır. Aşıya bağlı anti-HBs oluşturmayan hastalarda HBV-DNA düzeyi görülmelidir. HBV-DNA pozitif bulunan hastalar HBsAg pozitif hastalar gibi tedavi edilmelidir.

Kemoterapi ve/veya immüsupresyon uygulanan hastalardan anti-HBs sonucu ne olursa olsun HBsAg negatif, anti-HBc-pozitif ve HBV-DNA negatif olanlar 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA testleriyle izlenmelidir. Bu izlem kemoterapi

ya da immünsupresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca sürmelidir. İzlem esnasında ALT yükselmesi beklenmeden HBV reaktivasyonu doğrulandığında nükleoz(t)id analogu tedavisi başlanmalıdır.

HBV-DNA >2000 IU/ml olan hastaların tedavisi kronik hepatit B sonlanıncaya kadar sürmelidir [77, 78].

HBV DNA <2000 IU/ml olan hastaların antiviral tedavisi kemoterapi veya immünsupresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay daha sürdürülmelidir [47, 73, 77, 79].

2.9. KLL/SLL (Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma)

2.9.1. KLL Epidemiyoloji

KLL olgun görünümlü neoplastik B hücrelerinin periferik kan, lenf bezleri, kemik iliği, karaciğer, dalak gibi organlarda artışı ile karakterize bir hastalıktır. KLL bir çeşit lösemik lenfositik lenfoma olarak tanımlanmakta olup DSÖ tarafından her zaman neoplastik bir B hücre hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Eskiden T-KLL olarak adlandırılan hastalık günümüzde T-hücreli prolenfositik lösemi olarak adlandırılır. KLL batı ülkelerinde erişkinlerde görülen en sık lösemi tipi olup insidansı 4.2/100000/yıldır [80, 81]. Yaşı 70'in üzerinde olan bireylerde hastalığın insidansı 50/100000/yıla kadar çıkmaktadır [1].

KLL hematolojik maligniteler içerisinde ileri yaş hastalığı olarak da bilinir. Tanı anında ortalanca yaş 67-72 civarındadır [82-84]. Ancak son zamanlarda genç yaşta ve erken evrede tanı alan hastaların sayısı artmaktadır. Bu durum hastaneye ulaşan kişilerin artışı ve herhangi bir nedenle tetkik edilen hastaların tam kan sayımının sık kontrol edilmesi ile açıklanmaktadır [85]. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür [82, 86, 87]

2.9.2. KLL Etiyoloji

KLL'nin etiyolojisi net değildir ve tanımlanmış kesin bir mutasyon gösterilememiştir. KLL çoğunlukla sporadiktir.

KLL'de ailesel yatkınlık gösterilmiş olup bununla ilgili yapılan çalışmalarda KLL hastalarının birinci derece yakınlarında herhangi bir lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığının 2.5 kat arttığı belirtilmiştir. KLL hastalarının % 6'sının akrabalarında da KLL olduğu gösterilmiştir [88-90]. Diğer hematolojik hastalıklarda radyasyon veya benzer maruziyetinin rolü olmakla birlikte KLL için bu ilişki

kurulamamıştır [91]. Tarım işçilerinde artmış herbisid kullanımı ile KLL insidansında artış gösterilmiştir [92]. KLL’de diğer lösemi türlerinden farklı olarak çevre ve meslek ile ilgili faktörlerin hastalık insidansı üzerine olumsuz etkilerini gösterecek yeterli kanıt saptanamamıştır [93]. Bununla birlikte hastalık etiyolojisinde enfeksiyöz etkenlerin varlığını düşündüren çalışmalar da mevcuttur [94].

2.9.3. KLL Klinik

Hastaların yarısı asemptomatik seyreder. Sıklıkla hastaların rutin kontrol veya başka sebepler nedeni ile alınan tam kan sayımlarında beyaz küre (BK) yüksekliği araştırılırken periferik kan yaymasında olgun lenfositlerin görülmesi ile ön tanı konur [95]. Daha az sıklıkla, olağan muayene sırasında saptanan lenfadenopati veya splenomegalinin araştırılması ile de teşhis konulabilir. Asemptomatik hastalar ayrıntılı sorgulandığında genellikle halsizlik yakınmaları mevcuttur. Bazı hastalarda sık bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. Semptomatik olan hastalarda kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi ve yorgunluk olabilir. Lenfadenopati ile gelen hastalarda sıklıkla splenomegali de eşlik eder. Erken evre hastalarda dalak büyümesi sınırlıdır. Servikal lenfadenopati aksiller ve inguinal lenfadenopatiye göre daha sık görülür. Lenf nodları genellikle çok büyük değildir, kolayca hareket ettirilebilir ve hassasiyet yoktur. Ağrılı lenf nodu varlığında üzerine binen viral ya da bakteriyel enfeksiyon akla gelmelidir. Nadiren tonsiller infiltrasyon, cilt tutulumu ve retroperitoneal konglomere lenfadenopati olabilir. Bunların dışında kemik iliği infiltrasyonu veya otoimmün olaylar sonrasında meydana gelen periferik yıkım ve aplazi nedeniyle anemi görülebilir. Anemiye bağlı halsizlik, çarpıntı, çabuk yorulma ve solukluk görülebilir. Trombosit sayısının belli değerlerin altına düşmesi durumunda peteşi ve purpuralar, spontan oluşan ekimozlar, diş eti kanamaları görülebilir. Ciddi trombositopenilerde gastrointestinal kanamalar, hemorajik serebral olay gibi hayati durumlar söz konusu olabilir. KLL hastalarında otoimmün sitopeniler, hipogamaglobulinemi ile ilişkili enfeksiyonlar, hastalığın hızlı seyirli lenfoproliferatif hastalıklara dönüşümü ve artmış ikincil kanser sıklığı görülebilir [96]. İstisnai vakalarda KLL’ye bağlı paraneoplastik sendrom gelişebilir. Bunlardan en çok bilinenler; nefrotik sendrom, pemfigus ve anjiödemdir.

2.9.4. KLL Tanı

KLL tanısı için kandaki monoklonal B lenfosit sayısının en az 3 ay boyunca $5 \times 10^9/L$ ($5000/\mu L$) veya üzerinde olması gerekir. Akım sitometri ile bu hücrelerin immünofenotipinin klonal hücrelerden oluşan KLL ile uyumlu olduğunun gösterilmesi tanıda gereklidir. Tipik olarak KLL hücreleri küçük, dar sitoplazmalı, çekirdekçiğin ayırt edilemediği yoğun çekirdek yapısına sahip olgun lenfositlerdir. Birlikte daha büyük, atipik görünümlü, çentikli çekirdekli hücreler ya da prolenfositler görülebilir. Kesin tanı koymak için kemik iliği biyopsisi veya lenf nodu biyopsisi alınması şart değildir. KLL ile açıklanamayacak sitopenilerde kemik iliği biyopsisi, hızlı tümör büyümesi ve klinik ağırlaşma olması durumunda Richter transformasyonu açısından lenf bezi biyopsisi yapılabilir. Diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DBBHL) dönüşüm Richter transformasyonu olarak adlandırılır ve genellikle kötü prognozu işaret eder [97].

Periferik kanda $5 \times 10^9/L$ 'den daha az klonal B lenfosit bulunan ve organomegali ya da lenfadenomegali gibi klinik semptomları ya da sitopenisi olmayan hastalar monoklonal B lenfositoz olarak adlandırılır. Monoklonal B lenfositozlu olguların yıllık %1-2 oranında tedavi gerektiren KLL'ye dönüşüm olasılığı mevcuttur [98]. DSÖ sınıflamasında SLL ve KLL aynı durum olarak ele alınmıştır [99].

SLL tanısı lenfadenopati veya organomegali (karaciğer veya dalakta büyüme) ile birlikte kanda en az 3 ay boyunca $5 \times 10^9/L$ 'den daha az monoklonal B lenfosit bulunması olarak tanımlanmıştır. Kemik iliğinin klonal olarak infiltre edilmesi nedeni ile sitopeni SLL'de olmamalıdır. KLL hastalığının aksine SLL'de lenf nodu biyopsisi mümkün oldukça önerilir [97].

Tanı koyarken periferik kan yayması yol göstericidir. KLL hücreleri küçük, dar sitoplazmalı, yoğun çekirdek yapısına sahip ve çekirdekçiğin yer yer toplanmış kromatin içerdiği olgun lenfositlerdir. Bu hücrelerin yanında daha büyük atipik hücreler veya promyelositler de bulunabilir. Ancak genellikle bu hücreler küçük bir oranda bulunurlar. Atipik hücrelerin sayısı %55'i geçerse bu hastalar promyelositik lösemi olarak adlandırılır. Bu hastalık KLL'den ayrı bir hastalık olarak değerlendirilir.

İmmüfenotiplendirme KLL'nin diğer lenfomalardan ayrımını sağlar. Tanısal açıdan ve klonaliteyi göstermesi açısından immüfenotiplendirme yapılması önerilir. KLL hücreleri bir T hücre antijeni olan CD5 ile birlikte B hücre reseptörleri (CD19, CD23) taşırlar. CD20, CD79b ve FMC 7 antijenlerini çok az taşır ya da hiç taşımazlar [100, 101]. CD19 pozitif olabilecek hastalıklardan olan folliküler lenfoma, tüylü hücreli lenfoma ve marginal zon lenfomadan CD5 pozitifliği ile ayrılabilir. CD19 ve CD5 birlikte taşıyan mantle cell lenfoma ise KLL'nin aksine çoğunlukla CD23 taşımaz. Diğer yandan B hücreli prolenfositik lösemi olgularının yarısında CD5 bulunmaz ancak yüksek CD20 ve yüzey Ig taşırlar [101].

KLL lenfositleri normal B hücrelerine göre daha az yüzey immünglobulinleri, CD20 ve CD79b eksprese ederler [100, 102]. Her klon kappa ya da lambda hafif zincirlerinden birini üretir [100].

2.9.5. KLL Evreleme

KLL tanısı alan hastalarda prognostik açıdan, tedavi veya izlem kararının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere farklı alt gruplar belirlenmeye çalışılmıştır. Yaygın olarak kullanılan iki farklı evreleme sistemi vardır. Bunlar Rai sistemi ve Binet sistemi olarak adlandırılır.

Tablo 3: Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi [97, 103]

Rai	Evre	Bulgular
Düşük risk	0	Lenfositoz (>5000 lenfosit/ μL) ya da kemik iliğinde $>\%30$ lenfoid hücre
Orta risk	I-II	Lenfadenomegali, hepatomegali ve/veya splenomegali
Yüksek risk	III-IV	Anemi ($\text{Hb} < 11\text{g/dL}$) veya trombositopeni ($<100 \times 10^9/\text{L}$)

Tablo 4: Binet Evreleme Sistemi [104]

Binet Evre	Bulgular
A	$Hb \geq 10g/dL$, $Plt \geq 100 \times 10^9/L$, en fazla 2 bölge tutulumu
B	$Hb \geq 10g/dL$, $Plt \geq 100 \times 10^9/L$, ≥ 3 lenf nodu bölgesi tutulumu
C	$Hb < 10g/dL$, $Plt < 100 \times 10^9/L$

2.9.6. KLL Prognoz

KLL hastalarında yaşam süresi hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastalarda uzun süreli sağkalım ve hatta nadiren spontan remisyon görülürken bazılarında ölümle sonuçlanabilecek hızlı bir gidişat olabilir. Genellikle çok agresif olmayan bu hastalıkta tedavi endikasyonu oluşması aşamasına gelindiğinde ortaya çıkan komplikasyonlar mortalite ve morbiditelere yol açmaktadır.

Prognoz ile ilgili kullanılan birincil ölçek hastalığın evresidir. Ortanca genel sağkalım Binet A ve modifiye Rai düşük risk grubu hastalar için 10 yıl, Binet B ve modifiye Rai orta risk grubu hastalar için 5-7 yıl, Binet C ve modifiye Rai yüksek risk grubu hastalar için 1-3 yıl olarak tanımlanmaktadır [105].

Beklendiği gibi kötü performans durumu kötü prognozla ilişkilidir. İleri yaş ve erkek cinsiyet ile kötü prognoz arasında ilişki bulunmuştur [106]. Tanı anındaki lenfosit sayısının yüksek olması mortalite ile bağlantılı bulunmuştur [107].

Lenfosit sayısının iki katına çıkma süresi lenfosit katlanma zamanı (LKZ) olarak adlandırılır. LKZ; lenfosit sayısı, kemik iliği infiltrasyon durumu, B2-

mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi tümör yükünü gösterir. Tedavi alan hastalarda yüksek B2-mikroglobulin düzeyi, tedaviye yanıtı ve genel sağkalımda kısımla ilgili bulunmuştur. Bu belirteçler genellikle klinik evreleme sistemleriyle uyum göstermektedir. Tedavi verilen hastalarda tedaviye yanıt ve tedavi sonrasında bakılan minimal kalıcı hastalık (MKH) progresyonsuz yaşam süresi ya da toplam sağkalım yönünden anlamlı bulunmuştur [108].

DNA sentez basamağında yer alan timidin kinazın yüksek düzeyde olması ilerleyici hastalığı gösterir. Yine ilerleyici hastalık ile çözülmüş CD23'ün fazla miktarda bulunması arasında ilişki ortaya konmuştur [109].

Son yıllarda anormal serbest kappa/lambda hafif zincir oranı (SKLO) ve serbest hafif zincir (SHZ) yüksekliğinin erken tedavi ihtiyacı ve kısa sağkalımla ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır [110, 111].

2.10. HL (Hodgkin Lenfoma)

2.10.1. HL Epidemiyoloji

Dünya genelinde Hodgkin lenfoma tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %14'ünü oluşturmaktadır. Ülkemizde ise HL'nın tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir [112]. Son yıllarda tedavide kaydedilen gelişmeler doğrultusunda sağ kalım oranlarında artış gözlenmiştir. HL genç erişkin ve ileri yaş grubunda olmak üzere bimodal yaş dağılımı oluşturur. Özellikle sosyoekonomik yönden daha iyi durumda olan genç erişkinlerde HL sıklığında artış izlenmektedir. Orta yaş grubunda HL insidansı azalırken, ileri yaş grubunda ikinci bir tepe eğrisi oluşturma eğilimindedir. Genç erişkin yaşta görülen HL insidansı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki toplum tabanlı yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir [113]. Bu ilişki özellikle nodüler sklerozan tip HL (NSHL) alt grubunda daha belirgindir. NSHL ile sosyoekonomik durum arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin diğer histolojik tiplerde izlenmediği ortaya konmuştur [114].

Hodgkin lenfoma tüm yaşlarda erkeklerde daha sık görülmesine rağmen nodüler sklerozan (NS) tip kadınlarda daha sık görülür [115, 116]. Hem gelişmekte olan ülkelerde, hem de gelişmiş ülkelerde, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde karışık hücreli HL (MCHL) ve lenfositten fakir HL (LFHL) histolojik alt

tiplerinin daha sık olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum genellikle Epstein-Barr virüs (EBV) pozitifliği ile yakından ilişkilidir.

2.10.2. HL Etiyoloji

Hodgkin lenfomanın etyopatogenezinin açıklanmasında önemli gelişmeler olmasına rağmen belirsizlikler sürmektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile HL'nın birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur [115, 117]. Hodgkin lenfoma yüksek sosyoekonomik düzey, yüksek eğitimli, küçük aile topluluklarında daha sık görülmektedir. HL etiolojisinde Epstein- Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun yanı sıra genetik ve otoimmün faktörler de sorumlu tutulmaktadır [118]. Ayrıca aynı aile bireyleri arasında daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı düşündürmektedir [115, 117]. HIV pozitif ve AIDS'li hastalarda Hodgkin lenfomanın insidansı artmaktadır. Aşağıda bu faktörlerden kısaca bahsedilmektedir.

2.10.2.1. Genetik Faktörler

Ailesel ve genetik yatkınlık HL etiolojisinde önemli bir rol oynar. Bazı ailelerde artmış HL sıklığı ve monozigot ikizlerde benzer oranda HL görülmesi bunun kanıtıdır. Fakat bu ilişki dizigot ikizlerde bugüne kadar gösterilememiştir. Birinci derecede yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde hastalığın gelişme riski 3 kat daha fazladır [119]. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş ile birlikte bu oran azalma eğilimindedir.

Hastalığın etiolojisinde genetik faktörlerin etkili olabileceğinin bir diğer örneği ise Yahudiler arasında HL sıklığının diğer popülasyonlara göre daha yüksek olmasıdır [120]. Mevcut ipuçları HL ile genetik faktörler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmesine rağmen, bugüne kadar HL için spesifik bir gen tanımlanamamıştır. Ancak yüksek riskli HL ailelerinin tarandığı bir çalışmada 4. kromozomun kısa kolunda D4S394 belirleyicisi ile güçlü bir bağlantı olduğu, ayrıca 2. ve 11. kromozomlar ile zayıf bir bağlantı olduğu gösterilmiştir [121]. Bulgular resesif geçişli bir kalıtım olasılığını akla getirmektedir.

HLA tipi ve HL arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda klas 1 HLA antijenlerinden A1, B5, B8 ve B18 ile HL arasında hafifçe artmış bir ilişki olduğu ve bu bireylerde HL sıklığının 1.3-1.7 kat arttığı gösterilmiştir [122]. Sonuç

olarak HLA tipi ve HL arasında zayıf bir ilişki olduğu söylenebilir. Tüm bu bilgiler ışığında, HL etiyojisinde genetik faktörlerin bir rolü olduğu söylenebilir.

2.10.2.2.Çevre ve Yaşam Tarzı

Hastalığın ilk tepe yaptığı çocukluk çağı ve genç erişkin yaş grubunda sosyal çevre ve EBV enfeksiyonunun HL riskini arttırdığı düşünülmektedir. Genç erişkinlerde, özellikle yüksek eğitim düzeyi ve sosyoekonomik duruma sahip bireylerde HL görülme olasılığı 2 kat artmıştır [123]. Yapılan pek çok çalışmada EBV enfeksiyonu ve enfeksiyöz mononükleozis hikayesi olan bireylerde HL sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir [124, 125].

Enfeksiyöz mononükleozis tanısını izleyen dönemde HL sıklığı yaklaşık olarak 3 kat artmaktadır. Yüksek sosyoekonomik durumu olan babaların çocuklarında ve yüksek okul mezunu annelerin çocuklarında HL gelişme ihtimali yüksek bulunmuştur. İleri yaş HL olgularında sosyoekonomik durumun etiyojide rolü olmadığı düşünülmektedir.

2.10.2.3. Epstein-Barr Virüs

Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan bireylerde HL sıklığının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir [126]. 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HL olgularında EBV antikor titresinin artmış olduğu ve 1980’li yıllarda yapılan vaka-kontrol çalışmaları sonucunda EBV enfeksiyonu ile Burkitt lenfoma ve nazofarengeal karsinoma arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [127].

EBV ilk olarak Afrika tipi Burkitt lenfoma hücrelerinde tespit edilmiştir. EBV enfeksiyonu hem T, hem de B hücreli lenfomalarla ilişkilidir. Sero-epidemiolojik çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HL’lı olguların viral kapsid antijeni ve ‘early antijen’e karşı antikor titrelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [128]. Bu grup hastalarda aynı zamanda Epstein-Barr nükleer antijen kompleksi (EBNA) da daha yüksek bulunmuştur. HL biyopsi örneklerinin %25-50’sinde, özellikle Reed-Sternberg hücrelerine lokalize halde EBV-DNA ve gen ürünleri tespit edilebilmektedir [129]. Periferik kanda EBV-DNA pozitifliği ne kadar yüksek titrede ise, HL gelişme riski de o kadar yüksektir.

EBV pozitif HL olgularının karışık hücreli HL (MCHL) histolojik alt tipinde erkek cinsiyetin daha baskın olduğu rapor edilmiştir [130].

Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireyler arasında, HL'lı çocuklarda EBV pozitiflik oranı 6 kat daha fazla bulunmuş ve erken yaşta enfeksiyon ajanı ile karşılaşmanın risk artışına yol açtığı belirtilmiştir [130].

Glaser ve ark. 15 uluslararası çalışmanın verilerini birlikte değerlendirmişler ve yaptıkları analiz sonucunda hastaların %40'ında tümör spesmeninde EBV genomu olduğunu tespit etmişlerdir [131]. Bu çalışmada yapılan çok değişkenli analiz sonuçları, EBV pozitifliğinin çocukluk çağında ve orta yaş grubunda daha yaygın olduğunu göstermektedir. Human İmmündeficiency Virüs (HIV) pozitif HL lı olgularda EBV pozitifliği %100 dür.

2.10.2.4. İmmüsupresyon

Organ transplant alıcılarında beklenen HL oranı % 0.2'dir [132]. Tüm lenfomaların %2'sinden sorumlu olduğu düşünülen renal transplant alıcılarında HL sıklığı NHL ile karşılaştırıldığında daha azdır. Posttransplant HL olgularının neredeyse tamamı EBV pozitif olgulardır. HIV pozitif bireylerde görülen fırsatçı maligniteler arasında HL da yer almaktadır. HIV pozitif hastalarda görülen HL olguları genelde tanı anında ileri evrede olup kötü prognoza sahiptir. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu da aynı zamanda EBV pozitif bireylerdir. Ailesel HL olgularının EBV ile ilişkili olma ihtimali ise daha düşüktür.

2.10.2.5. Diğer Faktörler

Yapılan bazı araştırmalar ağaç, herbisid ve diğer kimyasal madde sektörlerinde çalışan işçilerde HL görülme olasılığının artmış olduğunu belirtmektedir [133, 134]. Primer veya kazanılmış immün yetmezlik, otoimmün veya kronik inflamatuvar hastalıklar gibi diğer immün aracılı hastalıklar HL riskini arttırmaktadır. Örneğin romatoid artritli hastalarda HL için rölatif risk erkek ve kadınlarda 2-5 kat arasında artış göstermektedir [135]. Bir diğer çalışmada ise sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda HL riskinin 8.6 kat arttığı ortaya konulmuştur [136]. Ayrıca tüberküloz olgularında da HL riskinin arttığını gösteren bazı klinik çalışmalar mevcuttur [137]. Diyabet hastalarında ise HL riski azalmış olarak bulunmuştur [138]. Sigara tüketiminin de

HL'nin etiyolojisinde rolü olduğu hakkında bazı ipuçları bulunmaktadır. Fazla miktarda sigara tüketiminin genç erişkinlerde HL görülme riskini arttırdığı ortaya konmuştur [139]. Ancak, birçok çalışma bu hipotezi desteklememektedir [140]. Obezitenin de HL riskini arttırabildiği gösterilmiştir [141]. Ancak hiçbir çalışma bu faktörlerin HL ile doğrudan ilişkili olduğunu kanıtlamak için yeterli değildir.

2.10.3. HL Evreleme

Tablo 5. Hodgkin Lenfoma Evrelendirmesi (Cotswolds/ Modifiye Ann Arbor)

Evre	Tanım
I	Tek lenf nodu bölgesi (I) veya lenfoid yapı (dalak, timus, Waldeyer halkası) tutulumu veya tek ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IE).
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi(II) tutulumu (Her iki taraf hiler tutulum evre II olarak tanımlanır). Diyafragmanın tek tarafında 1 lenf nodu ve 1 ektranodal organ tutulumu evre IIE dir. Anatomik lenf nodu bölgesi evrenin altında küçük rakam ile belirtilir (IIE ₃)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulumu (III), ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IIIE) birlikte olabilir. Splenik tutulum varsa (IIIS), ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu ile birlikte ise (IIISE)
III 1	Tutulumun dalak, karaciğer hilusu veya çölyak lenf nodlarında sınırlı kalması.
III 2	Paraaortik, iliak, mezenterik lenf nodları tutulumu.
IV	Birlikte lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın bir ektranodal organın yaygın ve diffüz tutulumu

A: Sistemik semptom yok

B: “B semptomu” varlığı (Son altı ayda açıklanamayan %10’dan fazla kilo kaybı, açıklanamayan 38°C’nin üzerinde ateş, gece terlemesi)

E: Bilinen lenf nodu bölgesine komşu veya yakın tek bir ektranodal organ tutulumu

X: Bulky hastalık (mediasteninin >1/3’ünden daha geniş veya ≥ 10 cm çapta kitle varlığı)

S: Dalak tutulumu.

CS: Klinik evre

PS: Patolojik evre (örneğin evrelendirme laparatomisi ile)

2.11. Non Hodgkin Lenfoma

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması

Prekürsör hücreli lenfoma
Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
Periferik B hücreli neoplazmlar
B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Ektranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Dalağın marjinal zone lenfoması
Saçlı hücreli lösemi
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Plazmasitom/Plazma hücreli myelom
Periferik T ve NK hücreli neoplazmlar
T hücreli prolenfositik lösemi

T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferik T hücreli lenfoma
Anji-immünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip (anjiosentrik)
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma

2.11.1. NHL Epidemiyoloji

NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, infeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. ABD’de NHL insidansında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4, 1995-2002 yılları arasında ise yılda %1-2 artış saptanmış ve 1998-2002 yılları arasında insidans 100.000’de 19,4 olarak bildirilmiştir [142]. Avrupa’da 1985-1992 arasında NHL insidansında artış %4.2 olarak bildirilmiştir [143]. Avusturya’da 1991-2001 arasında yıllık artış %0.7-1.2 ve insidans 100.000’de 14.3 olarak bildirilmiştir [144]. NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika’dan daha fazladır [145]. Yaş ile birlikte NHL insidansı artmaktadır. 65 yaş altında insidans 100.000’de 9.6 iken, 65 yaş ve üzerinde insidans 100.000’de 87.2 olarak bildirilmiştir [142]. ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 1.2-2.1 arasında, ABD’de 1.5, Avusturya’da 1.52, Çin’de 1.6, Tayland’da 1.2, Kuveyt’de 2.1, Birleşik Arap Emirlikleri’nde 1.7 olarak bildirilmiştir [142, 145-147]. Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır [148].

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye’de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1’i NHL, %20.9’u Hodgkin Lenfoma (HL) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBNHL

(%30.1), Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) (%10.4), Foliküler Lenfoma (FL) (%5.6) olduğu bildirilmiştir [149]. Bir başka merkezden bildirilen 490 NHL hastasının %41'i DBBNHL, %7.5'i mantle hücreli lenfoma (MHL), %6.2'si SLL, %6.1'i FL'dır [150]. Ekstranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ekstranodal hastalık gastrointestinal kanalda görülür.

2.11.2. NHL Etiyoloji

NHL olgularının %90'ında kromozomal translokasyonlar gösterilmiştir [151]. Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı NHL gelişme riskinde 1.7-3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur [152]. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjiyektazi, Wiscott Aldrich sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir [153, 154]. Bu hastalarda sıklıkla Ebsteinn Barr Virüs (EBV) varlığı saptanmıştır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır [155, 156]. Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak NHL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir [157, 158]. Stanford Üniversitesi'nin verilerine göre kardiyak transplantasyon sonrası hastaların %40'ında malign lenfoma gelişmiştir [159]. Düşük doz immünsupresif alanlarda insidans %1-15 arasında değişmekte olup bu oran normal populasyonun 30-60 katıdır [160, 161]. İnsan immünyetmezlik virüsüne (human immündeficiency virüs- HIV) bağlı NHL risk artışının, CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasının lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir [162, 163]. AIDS'li hastalarda NHL prevalansı %3-6'dır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika'da ve Yeni Gine'de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. H. pylori'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur [164]. HTLV'nin endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturmaktadır [165]. İnsan herpes virüsü 8 (human herpes virüs 8- HHV-8) ile Kaposi sarkomu arasında ilişki bulunmaktadır. Primer efüzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında görülür. Bu lenfoma alt tipinde,

olguların çoğunda HHV-8 pozitif saptanmıştır [151]. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13'tür [166, 167]. HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif ajanlar, metotreksat, tümör nekroz faktör (TNF) alfa inhibitörleri (etanercept, infliximab, adalimumab) gibi ajanlar lenfoma patogenezinde rol oynamaktadır [168, 169]. NHL patogenezinde etkisi olan diğer ilaçlar ise analjezikler, antibiyotikler, steroidler, digital preparatları, trankilizanlardır [170, 171]. Tarım, balıkçılık, inşaat, motorlu aletler, telefon iletişim ve deri sektöründe çalışanlarda artmış NHL riski gösterilmiştir. Bitkilerle uğraşanlar, boyacılar, halıcılar, tuğla ve taş işçileri, tesisatçılar, çatı işçileri ve öğretmenlerde artmış risk gösterilmiştir [172]. Pestisit, herbisit, sık olarak kullanılan organoklorinler ve fenoksiasetik asitin NHL patogenezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [173, 174]. Organik çözücüler de (benzen, trikloretilen, yapıştırıcılar gibi) NHL için artmış risk faktörleridir [175]. Süt, hayvansal yağ, karaciğer, et, kahve ve kola tüketiminin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve tüketiminin fazla olması riski azaltmaktadır [176]. Obezite ve sedanter yaşam artmış risk ile ilişkili olabilmektedir [177, 178]. Artmış risk ile ilişkili gösterilen diğer maddeler ise iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, alkol ve sigara kullanımıdır [179, 180].

2.11.3. NHL Prognoz

NHL hastalarında yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak, tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir. Hastaları risk gruplarına ayırmak, tedaviye yönelik çalışmaları tasarlamada ve yorumlama konusunda fayda sağlar. NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etki eden çok sayıda faktör mevcuttur. Bu faktörler; tümörün büyüme, invazif olma potansiyelini gösteren LDH düzeyi, tümör boyutu, tümörün evresi, nodal ve ektranodal bölge tutulumu, kemik iliği tutulumunun varlığı; hastanın hastalığa yanıtını gösteren performans durumu ve B semptomu bulunması, hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilirliğini gösteren performans durumu, kemik iliği tutulumu ve yaş faktörleridir.

Tablo 7. NHL’de Prognostik Faktörler

• IPI	• CRP
- Evre	• ESH
- Yaş	• β 2 Mikroglobülin
- LDH	• Sitogenetik
- Ekstranodal tutulum sayısı	• İmmunfenotip
- Performans durumu	• Albümin
• Anemi	• Kemik iliği tutulumu
• Bulky hastalık	

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmekte yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993’te; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulumu olan ekstranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir [181]. Altmış yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış indeks mevcuttur. IPI skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları; düşük risk grubunda %73, yüksek risk grubunda %26’dır [181].

Tablo 8. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)	Düşük orta	2
Performans durumu	ECOG 2-4	Yüksek orta	3
Serum LDH düzeyi	>1xNormal	Yüksek	4-5
Extranodal tutulum	>1		

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 24.03.2016 tarih ve 2016/08-38 karar no ile etik kurul onayı alındı.

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.09.2009-30.11.2015 tarihleri arasında KLL/SLL, HL ve NHL tanılarıyla izlenen 644 hasta hepatit B serolojileri, demografik ve klinik verileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların verilerine DEÜTF Hematoloji Bilim Dalı dosyaları ve hastane veri tabanından ulaşıldı. Ek tetkik yapılmadı. Ek inceleme yapılmadığı için olgulardan tekrar onam formu alınmadı.

Klinik ve demografik verileri yetersiz olanlar ve yaşı 16'nın altındaki olgular çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların tanı tarihleri, cinsiyetleri, tanı anındaki yaş, tanı anındaki hepatit serolojileri (HbsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc Total, Anti-HCV, HIV Ag/Ab), tanı anındaki HBV-DNA düzeyleri, tanı anındaki AST ve ALT değerleri, antiviral profilaksi almış olma, antiviral profilaksi almışsa süresi, hastalık takibindeki hepatit serolojileri (HbsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc Total, Anti-HCV, HIV Ag/Ab), hepatit reaktivasyonu olup olmadığı, kemoterapi alıp almadıkları, kemoterapi sonrası AST ve ALT değerleri ve sağkalım verileri tarandı. Sağkalım verileri Temmuz 2016 tarihi itibarı ile güncellendi. Tüm laboratuvar verileri, SPSS Versiyon 15.0 programına kaydedildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın veri analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Versiyon 15.0 kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Yaşam karakteristiklerini tahmin etmek ve yorumlamak için Kaplan Meier yöntemi ve grafikleri, medyan tahmini ve güven aralıkları kullanıldı. Prognostik faktörlerin çoklu değişken analizlerinde Cox regresyon yönteminden yararlanıldı. Grupların özellikleri Pearson korelasyon analizi değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 644 KLL, NHL ve HL hastası dahil edildi. Olgulardan 126 hasta (%19.6) KLL/SL, 211 hasta (%32.8) DBBNHL, 121 hasta (%18.8) HL, 54 hasta (%8.4) Folliküler Lenfoma, 31 hasta (%4.8) Mantle Cell Lenfoma, 10 hasta (%1.6) Burkitt Lenfoma, 50 hasta (%7.8) diğer düşük dereceli lenfomalar, 40 hasta (%6.2) T Hücreli Lenfoma, 1 hasta (%0.2) Plazmoblastik Lenfoma olarak saptandı.

Tüm KLL ve lenfoma hastaları ele alındığında 430'u (%66.8) kemoterapi almış, 214'ü (%33.2) tedavisiz izlenmişti. Altıyüz kırk dört hastanın hepatit B serolojileri tablo 9'da verildi.

Tablo 9: Tüm hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri

	HbsAg	Anti-Hbs	Anti-Hbc Total
Negatif	457 (%71)	290 (%45)	225 (%34.9)
Pozitif	23 (%3.6)	168 (%26.1)	135 (%21)
Bakılmamış	164 (%25.5)	186 (%28.9)	284 (%44.1)
Total	644 (%100)	644 (%100)	644 (%100)

Kemoterapi alan hastalar kendi içinde tekrar değerlendirildiğinde 16'sında (%3.7) Hbs Ag(+) olduğu ve 87'sinde (%20.2) HbsAg bakılmadığı görüldü (Tablo 10). Bu 87 hastanın takiplerinde hiçbirinde reaktivasyon görülmediği saptandı.

Tablo 10: Kemoterapi Alan Hastaların Tanı Anındaki Serolojisi

	HbsAg	Anti-Hbs	Anti-Hbc Total
Negatif	327 (%76)	207 (%48.1)	160 (%37.2)
Pozitif	16 (%3.7)	118 (%27.4)	99 (%23)
Bakılmamış	87 (%20.2)	105 (%24.4)	171 (%39.8)
Total	430 (%100)	430 (%100)	430 (%100)

Tüm olguların HCV, HIV serolojileri ve HBV DNA durumları da tablo 11’de verildi. Anti-HCV 3 hastada (%0.5) pozitifken, 172 hastada (%26.7) Anti-HCV bakılmamıştı. 1 hastada (%0.2) HIV Ag/Ab pozitif saptandı. 260 hastada (%40.4) HIV Ag/Ab bakılmadığı görüldü. Çalışmaya dahil edilmiş hastalardan 22’sinde (%3.4) HBV-DNA pozitifken, 599 hastada (%93) HBV-DNA bakılmamıştı.

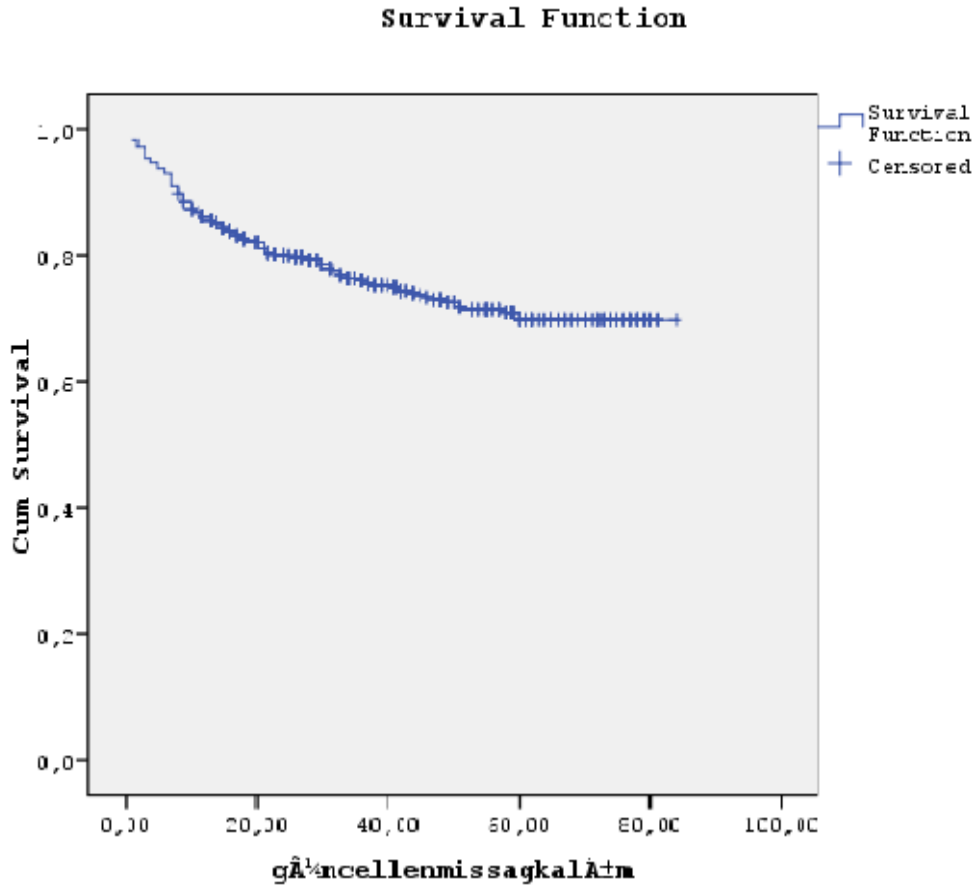
Tablo 11: Tanı Anındaki Diğer Serolojiler

	Anti-HCV	HIV Ag/Ab	HBV-DNA
Negatif	469 (%72.8)	383 (%59.5)	23 (%3.6)
Pozitif	3 (%0.5)	1 (%0.2)	22 (%3.4)
Bakılmamış	172 (%26.7)	260 (%40.4)	599 (%93)
Total	644 (%100)	644 (%100)	644 (%100)

Kemoterapi almış 430 hastadan HbsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+) olarak saptanan 102 hastanın %40.1'inde (41 olgu) antiviral profilaksi uygulanmıştı. Profilaksi alan hastalardan 5 tanesi (%12) entekavir, 16 tanesi (%39) lamivudin, 1 tanesi (% 2) telbivudin, 19 tanesi (%46) tenofovir profilaksisi almıştı.

Tüm lenfoma hastalarının (KLL dahil) ortalama sağkalım süresi 64.8 ay $\pm$ 1.3 ay olarak saptandı. Medyan 31 aylık izlem sonrası medyan sağkalıma ulaşamadı (Şekil 1). 5 yıllık ortalama sağkalım %70 olarak belirlendi.

Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalım Analizi



Takipte olan 644 lenfoproliferatif neoplazi olgusunda hepatit serolojileri yönünden genel bir değerlendirme yaptıktan sonra, 363 hastanın (%56.3) hepatit B verilerinin tam olduğu görüldü. Bu olgular ayrı bir grup olarak ele alınıp demografik verileri, sağkalım analizleri gözden geçirildi.

Bu hastaların 214'ü (%59) erkek, 149'u (%41) kadın olup E/K oranı 1.43/1 di. Tanı anındaki medyan yaş 60 (min 16-max 89) olarak saptandı. Sağkalım verileri Temmuz 2016 tarihinde güncellenen 363 hastanın medyan 26 ay (1-84 ay) izlem sonunda 277'sinin (%76.3) halen yaşadığı, 86'sının (%23.7) ise öldüğü saptandı. Olguların çoğunluğunu ilk sırada DBBNHL (% 38.3) ve ikinci sırada KLL hastaları (%17.6) oluşturuyordu (Tablo 12).

Tablo 12. Serolojisi Tam Olan Hastaların Demografik Özellikleri

	N (%) 363 (100)
Erkek	214 (59)
Kadın	149 (41)
EX	86 (23.7)
SAĞ	277 (76.3)
Lenfoma Alt Tipi	
KLL/SLL	64 (17.6)
DBBNHL	139 (38.3)
HL	57 (15.7)
Foliküler Lenfoma	29 (8)
Mantle Cell Lenfoma	19 (5.2)
Burkitt Lenfoma	6 (1.7)
Diğer düşük dereceli lenfomalar	29 (8)
T hücreli Lenfomalar	20 (5.5)

Üçyüz altmış üç hastanın 262'sine (%72.2) kemoterapi uygulanmış, 101'i (%27.8) tedavisiz izlenmişti. Bu hastaların kemoterapi öncesindeki AST ve ALT değerleri ile kemoterapi sonrası AST ve ALT değerlerinin medyan değerleri aşağıdaki tablo 13'te verildi. Bir hastada tedavi sonrası AST/ALT değerinde artış ile

birlikte HBV reaktivasyonu görülmüş ancak hasta beraberinde olan fulminan hepatit A'ya bağlı fulminan hepatik yetmezlik ile kaybedilmişti.

Tablo 13: Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası KCFT Değerleri

LAB	Medyan değer	Min-Max
Tedavi öncesi AST U/L	21	9-267
Tedavi öncesi ALT U/L	17	3-205
Tedavi sonrası AST U/L	22	10-326
Tedavi sonrası ALT U/L	18	4-233

Bu 363 hastanın hepatit serolojileri tablo 14'te verildi. 23 hastada (%6.3) HbsAg pozitif, 135 hastada (%37.2) Anti-Hbc total pozitif, 2 hastada (%0.6) Anti-Hbc total bakılmamış olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Serolojisi Tam Olan Hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri

	HbsAg N=363 (%)	Anti-Hbs N=363 (%)	Anti-Hbc Total N=363 (%)
Negatif	340 (%93.6)	232 (%63.9)	226 (%62.3)
Pozitif	23 (%6.3)	131 (%36.1)	135 (%37.2)
Bakılmamış	-----	-----	2 (%0.6)
Total	363 (%100)	363 (%100)	363 (%100)

Olguların hepatit klinik verileri tablo 15’te verildi.

Tablo 15. Hastaların Hepatit Klinik Verileri

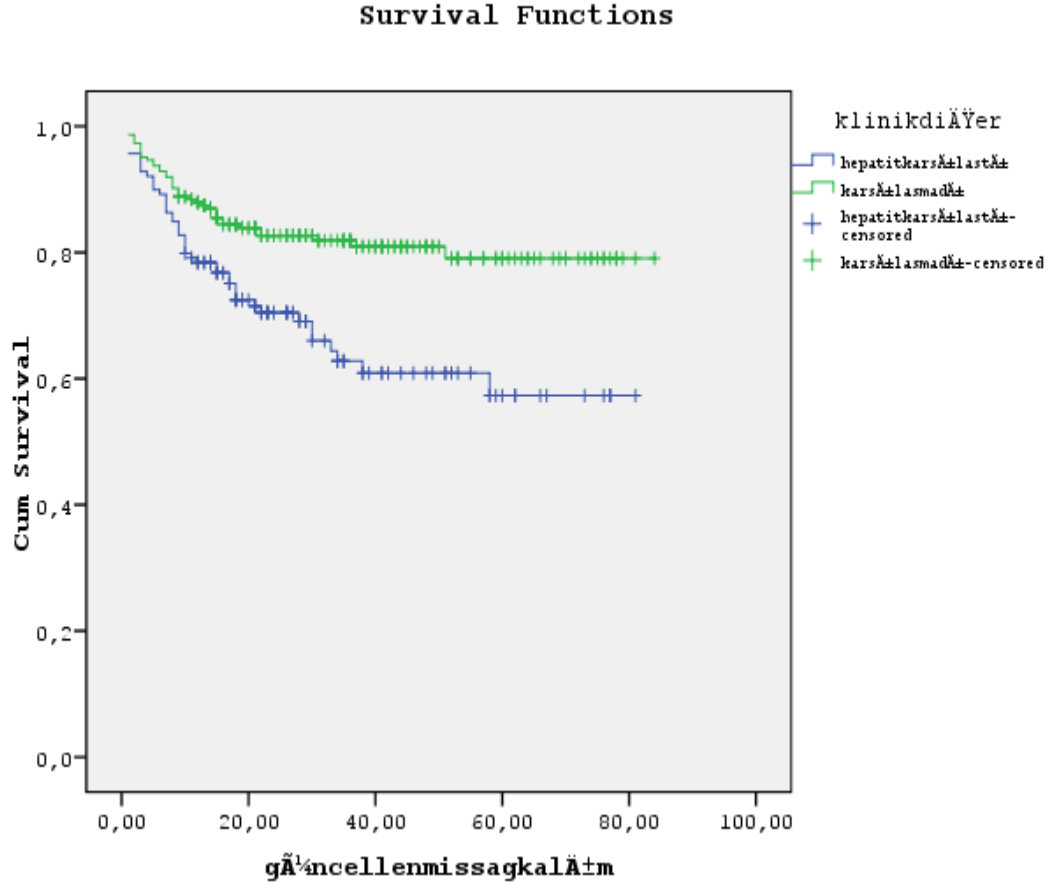
HbsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+)	139 (%38.3)
Aşılanmış veya tüm serolojik markerlar (-) olanlar	224 (%61.7)
Total	363 (%100)

HBsAg ve/veya Anti HBe total pozitif olan 139 olgunun 116’sı (%32) geçirip bağışık olmuş olan hastalarken, 23 olguda (%6.3) kronik hepatit mevcuttu.

Anti-HCV 356 hastada (%98.1) negatif, 2 hastada (%0.6) pozitif saptandı. 5 hastada (%1.4) Anti-HCV bakılmadığı görüldü. HIV Ag/Ab 291 hastada (%80.2) negatif, 1 hastada (%0.3) pozitif saptandı. 71 hastada (%19.6) HIV Ag/Ab bakılmadığı görüldü. Hepatit B serolojileri tam olan grubun 22’sinde (%6.1) HBV-DNA negatif, 20’sinde (%5.5) HBV-DNA pozitif saptandı. 321 hastada (%88.4) HBV-DNA bakılmamıştı.

Hastalar hepatitle karşılaşmış (geçirmiş bağışık ya da kronik hepatit) veya aşılanmış ya da tüm serolojileri negatif olan grup olarak ikiye ayrılarak sağkalım verileri karşılaştırıldı. Hepatit B ile karşılaşmış hastaların ortalama sağkalım süresi 54.3 ay (± 3.1 ay) olarak saptandı. Hepatit B ile karşılaşmamış hastaların ise ortalama sağkalım süresi 69.5 ay (± 2 ay) olarak saptandı. HBV ile karşılaşmamış olgularda HBV ile karşılaşanlara göre sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptandı ($p=0.001$). Medyan 26 aylık izlem sonrası her iki grubun da medyan sağkalımlarına ulaşamadı (Şekil 2).

Şekil 2: Hepatit B ile Karşılaşan ve Karşılaşmayan Hastaların Sağkalım Oranları



Hepatit B yi geçirip bağışıklanan (Anti-Hbs + ve Anti-Hbc Total +) hastaların ortalama sağkalım süresi 53.9ay (± 3.4 ay) iken reaktif (HbsAg+) hastaların ise ortalama sağkalım süresi 44.2 ay (± 5.5 ay) olarak saptandı. Hepatit B yi geçirip bağışıklanmış hastaların sağkalım süresi Hepatit B reaktif olanlara göre daha uzundu ($p=0.003$).

Çalışmadaki veriler kemoterapi ile kombine monoklonal antikor tedavileri uygulanmış 125 DBBNHL olguları için tekrar değerlendirildi.

DBBNHL tanılı 125 hastanın 74'ü (%59.2) erkek, 51'i (%40.8) kadın olup E/K oranı 1.45/1 di. Tanı anındaki medyan yaş 59 (min 16-max 89) olarak saptandı. Sağkalım verileri Temmuz 2016 tarihinde güncellenen hastaların medyan 19 ay (1-78 ay) izlem sonunda 90'ının (%72) halen yaşadığı, 35'inin (%28) ise öldüğü saptandı. DBBNHL tanılı hastaların evrelere göre dağılımları tablo 16'da verildi.

Tablo 16: DBBNHL Tanılı Hastaların Hastalık Evrelerine Göre Dağılımları

Hastalık Evresi	N(%)
Evre 1	9 (7.2)
Evre 2	34 (27.2)
Evre 3	32 (25.6)
Evre 4	50 (40)
Total	125 (100)

125 hastanın 46 tanesi (%36.8) IPI 0-1, 69 tanesi (%55.2) IPI 2-3, 10 tanesi (%8) IPI 4-5 olarak saptandı.

Hastaların 124'ünün (%99.2) kemoterapi aldığı, 1'inin (%0.8) kemoterapi alamadığı görüldü. Kemoterapi alan hastalardan 123 tanesine (%98.4) monoklonal antikorlu rejim, 1 tanesine (%0.8) ise monoklonal antikor içermeyen rejim verilmişti. Kemoterapi alan hastalardan 18'i (%14.4) refrakter, 104'ü (%83.2) yanıtı kabul edilmiş ve 3'ü (%2.4) tedaviyi tamamlayamadan ex olmuştu.

Hastaların kemoterapi öncesindeki AST ve ALT değerleri ile kemoterapi sonrası AST ve ALT değerlerinin medyan değerleri aşağıdaki tablo 17'de verildi. Tedavi sırasında KCFT yüksekliği saptanmadı.

Tablo 17: DBBNHL Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası KCFT Değerleri

LAB	Medyan değer	Min-Max
Tedavi öncesi AST U/L	21	9-185
Tedavi öncesi ALT U/L	17	3-150
Tedavi sonrası AST U/L	22	10-150
Tedavi sonrası ALT U/L	18	4-64

Hastaların hepatit serolojileri 114 hastada (%91.2) HbsAg negatif, 11 hastada (%8.8) HbsAg pozitif olarak saptandı. 86 hastada (%68.8) Anti-Hbs negatif, 39

hastada (%31.2) Anti-Hbs pozitif saptandı. 73 hastada (%58.4) Anti-Hbc Total negatif, 52 hastada (%41.6) Anti-Hbc Total pozitif olarak saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: DBBNHL Tanılı Hastaların Tanı Anındaki Hepatit B Serolojileri

	HbsAg	Anti-Hbs	Anti-Hbc Total
Negatif	114 (%91.2)	86 (%68.8)	73 (%58.4)
Pozitif	11 (%8.8)	39 (%31.2)	52 (%41.6)
Total	125 (%100)	125 (%100)	125 (%100)

HbsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+) olarak saptanan 53 hastanın (%42.4); 42'si (%33.6) hepatit B yi geçirip bağışıklanmış, 11'i (%8.8) reaktif (HbsAg +) olarak saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: DBBNHL Tanılı Hastaların Hepatit B Klinik Dağılımları

Geçirip bağışıklananlar [Anti-Hbs (+) ve Anti-Hbc Total (+)]	42 (%33.6)
Reaktif olanlar [HbsAg (+)]	11 (%8.8)
Diğer (Aşılanmış ya da üçü de negatif olanlar)	72 (%57.6)
Total	125 (%100)

Anti-HCV 124 hastada (%99.2) negatif saptandı. 1 hastada (%0.8) Anti-HCV bakılmadığı görüldü. HIV Ag/Ab 109 hastada (%87.2) negatif saptandı. 16 hastada (%12.8) HIV Ag/Ab bakılmadığı görüldü. DBBNHL tanılı hastalardan 11'inde (%8.8) HBV-DNA negatif, 10'unda (%8) HBV-DNA pozitif saptandı. 104 hastada (%83.2) HBV-DNA bakılmadığı görüldü.

Tüm kemoterapi almış DBBNHL tanılı hastaların 102 tanesine (%81.6) hepatit profilaksisi verilmemiş, 23 tanesine ise (%18.4) ise antiviral profilaksi uygulanmıştı. Profilaksi alan hastalardan 2 tanesi (%9) entekavir, 7 tanesi (%30) lamivudin, 1 tanesi (% 4) telbivudin, 13 tanesi (%57) tenofovir profilaksisi almıştı.

DBBNHL tanılı hastalar içinde HbsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+) olarak saptanan 53 hastanın 23'ü (%43.3) antiviral profilaksi almaktaydı.

Toplam 125 hastadan 3'ünde (%2.4) reaktivasyon saptandı. Bu hastalarda reaktivasyon sonucu olarak HBV-DNA titresinde artış saptandı.

DBBNHL tanılı hastaların medyan 19 aylık izlem süresi boyunca medyan sağkalımlarına ulaşılamadı. Ortalama sağkalım süresi 56.8 ay (± 3 ay) olarak saptandı. 5 yıllık sağkalımları %65'ti.

Olguların sağkalım verileri hepatitle karşılaşmış (HBsAg + ve/veya anti HBc total +) ve karşılaşmamış (aşılı ya da HbsAg/Anti HBs/ Anti HBc total negatif) grup olarak ikiye ayrılarak yeniden gözden geçirildi. İki grup açısından medyan yaş, evre dağılımı, IPI skorlarına göre dağılım, tedavi yanıtları açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.173$, $p=0.516$, $p=0.395$, $p=0.122$).

DBBNHL tanısı olup Hepatit B ile karşılaşan (HbsAg+ ve/veya Anti-Hbc Total+) hastaların medyan sağkalım süresi 34 ay (± 15.58 ay), karşılaşmayan (aşılı yada tüm serolojiler negatif) hastaların ortalama sağkalım süresi 65.8 ay (± 3.2 ay) olarak saptandı. Her iki grupta da medyan sağkalıma ulaşılamamıştı. Hepatit B ile karşılaşmamış grubun karşılaşmış gruba göre sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzundu ($p=0.001$).

Bu hastaların ortalama RFS (relapssız sağkalım) süreleri HBV ile karşılaşmamış grupta 56.7 ay (± 3.8), karşılaşmış grupta 37.8 ay (± 4.3) olarak hesaplandı. HBV ile karşılaşmamış grup ile karşılaşmış grup arasında RFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.024$).

6. TARTIŞMA

Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, yeni gelişen bir hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, kemoterapiye uzun süre ara verilmesine, primer hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta malignitenin kontrol altına alınmasında güçlüklerle yol açmaktadır. Kemoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış olan hastalarda, normal kişilere göre daha ağır bir klinik tablo oluşmakta ve bu durum yüksek oranda kronik hepatit B (taşıyıcılık ve kronik karaciğer hastalığı) gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Böyle bir durumda, yine birincil tedavinin aksaması, hepatit B alevlenmesi, uzun süreli antiviral kullanım gerekliliği ve yeniden alevlenmeler ile hasta bir kısır döngünün içine sürüklenmektedir.

Gelişmekte olan birçok ülkede hematolojik malignitesi olan hastalarda HBV taşıyıcılığı oranları yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Ülkemizde genel popülasyonda hepatit B prevalansı %4'ler civarındayken erişkin yaştaki hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda HBV taşıyıcılığının %20'lerin üzerinde olduğu saptanmıştır [61, 62]. Bu hastalar, kemoterapi/radyoterapi sırasında fulminan HBV alevlenmesi riski taşırlar [63-66].

Hematolojik malignite tanısı alan hastalara, remisyonun sağlanması amacıyla en kısa sürede kemoterapi başlanmaktadır. Bu dönem, hastaların HBV enfeksiyonuna en duyarlı oldukları dönemdir. Bu sebeple, tanı aldıkları anda, HBV yönünden araştırılmaları ve seronegatif bulunanların, aktif bağışıklama programına alınmaları büyük önem taşımaktadır. Oysa çalışmamızda %56.3 olguda hepatit serolojilerinin tam olarak değerlendirildiği görülmüştür.

Ülkemizde Kızılay Kan Merkezi Verilerine bakıldığında 2012 yılında sağlıklı erişkinlerde yapılan taramada HBV pozitifliği %0.6 olarak saptanmıştır. Viral Hepatitle Savaşım Derneğinin (VHSD) 2011 yılında 21869 sağlıklı erişkin ile yaptığı bir taramada HBV pozitifliği %2.7 olarak bulunmuştur [13].

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneğinin 2008-2011 yılları arasında 5471 olgu üzerinde yaptığı araştırmada HbsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada HbsAg pozitifliğinin batı bölgelerde daha düşük; İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde belirgin yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak HbsAg

pozitifliğinin yaş ile artış gösterdiği sonucuna varılmıştır [13]. Bizim çalışmamız Batı Anadolu bölgesinde tek merkezde yapılmış olup oranlar genel popülasyondan yüksek görülmektedir.

VHSD nin 2009-2011 yılları arasında “Otobüs Projesi” adını verdiği bir araştırmada toplam 41041 hasta taranmış ve bu hastalarda Anti-HCV pozitifliği %0.5 olarak bulunmuştur [13]. Bizim çalışmamızda ise Anti-HCV çalışılan 472 hastada pozitiflik oranının benzer şekilde %0.5 olduğu görülmüştür.

Soon-Thye Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KLL/SLL hariç tüm lenfoma hastaları değerlendirilmiş ve E/K oranı 1.5/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşları bizim çalışmamızla benzerdir [182]. Aynı çalışmada hastaların %58.8’i DBBNHL, %13’ü T Hücreli Lenfoma, %23’ü düşük dereceli B hücreli Lenfoma, %1.6’sı Mantle hücreli Lenfoma, %3.4’i Burkitt Lenfoma olarak belirlenmiştir [182]. Bizim çalışmamız ile Soon-Thye Lim ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki hasta sayıları birbirine yakın olmasına rağmen söz konusu çalışmada sadece NHL hastaları dahil edilmiştir. Çalışmamızda ise NHL hastalarına ek olarak HL, KLL/SLL hastalarının da dahil edilmiş olması hematolojik maligniteli hastalarda HBV görülme sıklığı konusunda histolojik alt tipler bağlamında daha spesifik bilgiler sunacağı kanaatindeyiz.

Feng Wang ve arkadaşlarının B hücreli Lenfoma ve T hücreli Lenfomalı hastaları primer karaciğer kanseri hariç diğer kanserli hastalardan oluşan kontrol grup ile karşılaştırmalı yaptığı bir çalışmada NHL lı grupta HbsAg pozitifliği %27.3 olarak saptanmış [183]. Bizim çalışmamızda KLL li hastalar çıkarıldığında geriye kalan NHL/HL li 299 hastada HbsAg pozitifliği %7 olarak bulundu. Feng Wang ve ark. çalışması ve benzeri birçok çalışmada; bizim çalışmamızda mevcut olan KLL/SLL ve HL hastaları taramalara dahil edilmemiş ve NHL ve özellikle DBBNHL üzerinde durulmuştur. DBBNHL hastalarında HBV pozitiflik oranlarının daha sık görüldüğüne dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu yüzden biz de çalışmamıza aldığımız ve serolojik parametreleri tam olarak bakılmış olan toplam 125 DBBNHL hastası üzerinden araştırmamızı derinleştirdik.

DBBNHL tanılı hastalar incelendiğinde yaş ortalamalarının literatür ile benzer olduğu görüldü (ortalama 59 yaş) [184]. DBBNHL diğer çalışmalarda erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1.2 kat daha sık görülmüştür [184]. Bizim

çalışmamızda ise E/K oranı 1.45/1 olarak saptandı.

Soon-Thye Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV (-) DBBNHL li hastaların HBV (+) hastalara göre sağkalımlarının daha uzun olduğu görülmüş. Ancak tek başına HbsAg pozitifliğinin sağkalımla ilişkisi olmadığı sonucuna varılmış. Hastalık evresi, yaş ≥ 60 olması ve artmış LDH düzeyleri sağkalımı azaltan faktörler olarak belirtilmiş [182]. Bizim çalışmamızda da hepatit ile karşılaşmış grubun sağkalımı daha kısa idi. Gruplar arasında yaş, evre, IPI skorları ve tedavi yanıtları açısından da istatistiksel fark yoktu. Bu yönü ile bakıldığında sağkalımı kısaltan faktör olarak virüsün hastalığın seyrini etkileyecek moleküler düzeyde etkisinin olup olmadığı gündeme gelebilir. Ancak çalışmamızda patolojik preperatlar gen ekspresyon profilleri açısından gözden geçirilmediği için ileri yorum yapılamamıştır. Farklılık hasta sayısının azlığına ve çalışmanın retrospektif çalışma olmasına bağlanabilir. Çalışmamız bu yönü ile zayıf olup, ileriye dönük hasta sayısının yüksek olduğu, çok merkezin katıldığı ve moleküler çalışmalar ile desteklenmiş ileri çalışmalar ile virüsün sağkalım üzerindeki etkisi ve etiyolojisi netleştirilebilir.

Wei Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 135 tane DBBNHL hastası taranmış. Bu hastalarda 1 yıldan 3 yıla kadar sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım HBV negatif grupta HBV pozitif gruba göre daha uzun bulunmuş. Bu çalışmada yaş ≥ 60 olması ve HBV enfeksiyonu olması DBBNHL tanılı hastalar için bir prognostik faktör olarak belirtilmiş [184]. Bizim çalışmamızda da HBV ile karşılaşmış olmak kötü prognostik etkide bulunuyordu. Ancak multivariate analizde desteklemedi. Bu yönü ile literatürü destekler nitelikteydi. Yine Wei Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 135 DBBNHL hastasının %32.5'i evre 1-2 hastalık ve %67.5'inin evre 3-4 hastalık olduğu görülmüş. Bu hastalardan %69.6'sı IPI ≥ 2 , %30.4'ü IPI < 2 olarak saptanmış. Evre 3-4 hastalık, > 60 yaş, IPI $> 3-4$ ve artmış LDH düzeylerinin DBBNHL için bağımsız negatif prognostik faktör olduğu görülmüş [184]. Bizim çalışmamızdaki DBBNHL lı hastalardan %34.4'ü evre 1-2, %65.6'sı evre 3-4 hastalık olarak belirlendi. IPI skorlaması açısından değerlendirildiğinde; %36.8'i IPI:0-1, %55.2'si IPI:2-3, %8'i IPI 4-5 olarak saptandı. Çalışmamızdaki DBBNHL olgularının çoğunluğunu yüksek IPI ve ileri evre hastalar oluşturuyordu. Ancak iki grup arasında evre ve IPI dağılımı HBV ile karşılaşmış

grupta daha yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Winnie Yeo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 104 DBBNHL hastası değerlendirilmiş. Bu hastalar occult B enfeksiyonu (OBI) olan (HbsAg-, Anti-Hbc+) ve HbsAg(+) olan hastalar olarak iki gruba ayrılmış. HbsAg pozitifliği %23.1 olarak saptanmış ve genel popülasyona göre yüksek bulunmuş. OBI olan gruptaki hastalar rituksimab alan ve almayan hastalar olarak tekrar iki gruba ayrılmış. Rituksimab kullanımının HBV reaktivasyonu ile doğrudan ilişkisi bulunmuş. HbsAg (+) olup rituksimab alacak hastalara profilaktik antiviral tedavi KT süresince ve KT bitiminden 6 ay sonraya kadar devam edilmesi önerilmiş. Profilaktik antiviral tedavi olarak lamivudin 100 mg/gün önerilmiş. Anti-Hbc (+), Anti-Hbs (-) hastalara profilaktik antiviral verilmesi gerektiği belirtilmiş. Anti-Hbc pozitif vericide Anti-Hbs pozitifliğinin de birlikte olmasının alıcıda HBV reaktivasyonunu önleyici olduğu kanaatine varılmış [185].

Tamer A. Elbedewy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 72 tane DBBNHL tanılı hastanın %13.8'inde OBI saptanmış. Bu hastalara rituksimab tedavisi verilmiş. Takiplerde hastaların %6.9'unun OBI reaktivasyonu geçirdiği, %2.7'sinin OBI reaktivasyonuna bağlı ex olduğu görülmüş. Bu çalışmada Anti-Hbc pozitif olan hastalara rituksimab bazlı KT öncesinde profilaktik lamivudin verilmesi gerekliliği vurgulanmış [186]. Bizim çalışmamızda ise HBV ile karşılaşmış DBBNHL olgularımızın %40.3'üne profilaksi verilmişti. Profilaktik antiviral ajan olarak gruplandırıldığında en sık tenofovir, ikinci sırada lamivudin tercih edildiği görüldü. Tenofovirin yüksek oranda tercih edilmesinin nedeninin ülkemizde direnç oranlarının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bizim olgularımızda occult hepatit B olanlarda daha düşük oranda profilaksi kullanılmasına rağmen reaktivasyon oranı daha düşük saptandı (%2.4). Reaktivasyon oranı düşük görülse de reaktivasyona bağlı ölümlerin olmaması için profilaksi uygulanması mutlaka yapılması kanaatindeyiz.

Dongmei Ji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OBI mevcut olan hastalarda rituksimab kullanımının HBV reaktivasyon riskini arttırdığı saptanmış. 437 DBBNHL tanılı OBI+ hasta KT süresince izlenmiş. R-CHOP alan gruptaki hastaların %2.3'ünde HBV reaktivasyonu olduğu görülmüş. Hastaların %15.6'sının HbsAg (+) olduğu görülmüş ve genel popülasyonda %8.6 olan bu oran DBBNHL de

daha yüksek saptanmış [187]. Feng Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 424 tane B cell lenfoma hastasının %30.2'sinde HbsAg(+) liği saptanmış [183]. Liang Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 107 NK/T Cell Lenfoma tanılı hasta değerlendirilmiş ve HbsAg pozitifliği %13.1 olarak saptanmış. Bu çalışmada NK/T cell lenfomalı hastalar ile genel popülasyondaki HbsAg pozitifliği benzer bulunmuş. NK/T Cell Lenfoma ile HBV reaktivasyonu arasında ilişki bulunamamış [188]. Bizim çalışmamızda ise genel popülasyona göre HbsAg pozitifliği daha yüksek bulundu.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizdeki hepatit genel prevalansı gözönüne alındığında çalışmamızda lenfoma hastalarında hepatit sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak her ne kadar merkezimiz Ege Bölgesi gibi bir bölgede referans merkezi olsa da tek merkez verisi olması, hasta sayısının görece az olması ve verilerin birebir Sağlık Bakanlığı verileri ile karşılaştırılamamış olması nedeni ile net prevelans verilememiştir. Literatürde HBV enfeksiyonu olan kişilerde DBBNHL ye yatkınlık yaratabileceğini belirten çalışmalar da olmakla birlikte HBV'nin bir etiyolojik faktör olabileceği konusunda kesin konuşabilmek için çok merkezli, yüksek sayıda hasta içeren verilere ihtiyaç vardır. Bu bağlamda ileride bu mekanizmayı araştırmaya dair daha detaylı çalışmalar yapılabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda HBV ile karşılaşmış olmanın sağkalımı olumsuz etkilediği univariate analizde gösterilmiş, ancak hasta sayımızın az olması, retrospektif çalışma olması, virüsün hastalığın seyrini olumsuz etkileyecek moleküler düzeyde etkisinin henüz araştırılamamış olmasından dolayı kesin yorum yapılamamıştır. Ancak çok merkezli prospektif planlanmış kapsamlı çalışmalar ile virüsün sağkalım üzerinde etkisinin olup olmadığı araştırılabilir.

Ek olarak her ne kadar çalışmamızdaki reaktivasyon oranlarımız düşük olsa da bir hastanın bile rituksimab gibi monokonal antikor tedavisi sırasında reaktivasyondan kaybedilmesi hekim ve hasta için yıkıcı olacağından profilaksi mutlaka yapılmalıdır. Bu anlamda hastalığın gidişatı, verilecek kemoterapi rejimin aksamaması ve en önemlisi hastanın sağkalım süresine etki etmesi açısından tanı anında hastaların tümüne hepatit serolojisi bakılması unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. *Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği, 2012.
2. Wochenschr., D.M., 140(7):479-82. doi: 10.1055/s-0041-101160. Epub 2015 Mar 31. 2015 Apr.
3. Müller-Hermelink HK, M.E., Catovsky D, Harris NL., *Chronic lymphocyticleukemia/small lymphocytic lymphoma*. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; . 2001:127-130.
4. Ann Hematol. , 2012 Jul;91(7):981-96. doi: 10.1007/s00277-012-1460-z. Epub 2012 Apr 12.
5. Siegel RL, M.K., Jemal A. , *Cancer statistics*. CA Cancer J Clin 2015; 65:5. , 2015.
6. Anderson, T., et al., *Malignant lymphoma I. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute*. Cancer, 1982. **50**(12): p. 2699-2707.
7. Aozasa, K., et al., *Malignant lymphomas of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors*. Cancer, 1986. **58**(1): p. 100-104.
8. Ahmad, A.K., et al., *Institutional review of primary non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract: a 33-year experience*. International Journal of Gynecological Cancer, 2014. **24**(7): p. 1250-1255.
9. *Akut ve Kronik HBV enfeksiyonunda Doğal Seyir*. Güncel Gastroenteroloji, 2010.
10. Gupta, S., et al., *Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history*. Journal of clinical gastroenterology, 1990. **12**(5): p. 562-568.
11. Park, S.C., et al., *High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea*. Journal of medical virology, 2008. **80**(6): p. 960-966.
12. Marcucci, F., et al., *High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. haematologica, 2006. **91**(4): p. 554-557.
13. Tosun, S., *Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi*. Ankem Derg, 2013. **27**(Suppl 2): p. 128-134.
14. Levinson W, J.E., *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı*. 1998, BarışKitapevi.
15. Ganem, D. and A.M. Prince, *Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1118-1129.
16. Robinson, W.S., D.A. Clayton, and R.L. Greenman, *DNA of a human hepatitis B virus candidate*. Journal of virology, 1974. **14**(2): p. 384-391.
17. S., A.U., *Hepatit B virusu mutasyonları*. Viral Hepatit Slayt Seti 2008.
18. You, J., et al., *Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients*. BMC infectious diseases, 2008. **8**(1): p. 1.
19. WM., L., *Hepatitis B virus infection*. N Engl J Med, 1997: p. 337: 1733-45.
20. Hollinger, F. and J. Dienstag, *Hepatitis B and D virusus, Manuel of Clinical Microbiology*, (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH)'da. 1999, Washington DC, ASM Press.
21. Bahn, A., et al., *Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants*. Journal of medical virology, 1995. **47**(4): p. 336-341.

22. Türe-Özdemir F, D.D., Ertem D, Avsar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. , *Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey*. Turk. J. Gastroenterol 2005: p. 16: 183-87.
23. Yalcin, K., et al., *Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey*. Infection, 2004. **32**(1): p. 24-29.
24. Funk, M., D.M. Rosenberg, and A. Lok, *World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants*. Journal of viral hepatitis, 2002. **9**(1): p. 52-61.
25. Tözün, N., *ğimÇek H: Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji 1. baskı*. MN Medical&Nobel tıp kitabevi, 2007: p. 101-106.
26. Brook, G., V. Soriano, and C. Bergin, *European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010*. International journal of STD & AIDS, 2010. **21**(10): p. 669-678.
27. Robinson, W.S., *Hepatitis B virus and hepatitis D virus*. Principles and practice of infectious diseases, 1995. **4**: p. 1406-39.
28. Shepard, C.W., et al., *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*. Epidemiologic reviews, 2006. **28**(1): p. 112-125.
29. Sirmatel F, G.N., Baydar İ, Karaoğlu İ., *Gaziantep bölgesinde HBV antijen ve antikör taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı*. 1996, İstanbul: III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre kitabı. 17.
30. de Franchis, R., et al., *The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers*. Annals of internal medicine, 1993. **118**(3): p. 191-194.
31. JP, V., *The natural history of chronic hepatitis B virus infection*. J Clin Virol, 2005: p. 34: 139-42.
32. Rapicetta, M., C. Ferrari, and M. Levrero, *Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection*. Journal of medical virology, 2002. **67**(3): p. 454-457.
33. Vassiliadis, T., et al., *Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy—a prospective case series*. American journal of hematology, 2005. **80**(3): p. 197-203.
34. Lin, P.-C., et al., *Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients*. International journal of hematology, 2005. **81**(4): p. 349-351.
35. Bertoletti, A., M. Maini, and R. Williams, *Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control*. Antiviral research, 2003. **60**(2): p. 61-66.
36. Maini, M.K., et al., *The role of virus-specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection*. The Journal of experimental medicine, 2000. **191**(8): p. 1269-1280.
37. Lok, A.S., E.J. Heathcote, and J.H. Hoofnagle, *Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop*. Gastroenterology, 2001. **120**(7): p. 1828-1853.
38. YALÇIN, K., et al., *Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu*. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology, 2003. **14**(3): p. 155-160.
39. Moradpour, D. and J.R. Wands, *Understanding hepatitis B virus infection*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(16): p. 1092-1093.
40. Horvat RT, T.G., *Hepatitis B and D viruses*. In: Murray PR (ed). Manual of Clinical Microbiology (8th editon), Washington, D. C. : ASM Press, 2003: p. 1464-1479.

41. Zuckerman, A.J., *Viral hepatitis: scientific basis and clinical management*. 1993: Churchill Livingstone.
42. Hatzakis, A., E. Magiorkinis, and C. Haida, *HBV virological assessment*. Journal of hepatology, 2006. **44**: p. S71-S76.
43. Colloredo, G., et al., *Semiquantitative assessment of IgM antibody to hepatitis B core antigen and prediction of the severity of chronic hepatitis B*. Journal of viral hepatitis, 1999. **6**(6): p. 429-434.
44. Özsan, M., *HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı*. Viral Hepatit, 2007. **1**.
45. Bilgiç, A., Özacar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2002. **2**: p. 1350-70.
46. Altındış, M. and Ö. Yoldaş, *Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler*. Viral Hepatit, 2013: p. 161-80.
47. Lok AS, M.B., *Chronic hepatitis B*. Hepatology. 2007: p. 45(2): 507-39.
48. Kurt H. Tekeli E, B.İ., *Hepatit B virus enfeksiyonu* viral hepatitle savaşımlar derneği 2003: p. 129-34.).
49. O, T., *Kronik Viral Hepatit Patolojisi*. In: Tekeli E. Balık D. (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003. **1.Baskı, İstanbul**: p. 330-45.
50. D, K., *Kronik hepatit B'li çocuklarda interleukin-1 beta, tumor nekrozis faktör alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini*. Uzmanlık Tezi Cukurova Üniversitesi, Adana 2006.
51. Jury, T.E., *EASL international consensus conference on hepatitis B*. Journal of Hepatology, 2009: p. 50: 227-42.
52. Emmet B. Keeffe, D.T.D., Steven-Huy B. Han, Ira M .Jacobson, Paul Martin, Eugene R. Schiff, Hillel Tobias., *Hepatitis B Virus Infection in the United States*. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008: p. 6: 1315-41.
53. Dienstag, J.L., *Hepatitis B virus infection*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(14): p. 1486-1500.
54. Lau, G.K., et al., *Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(26): p. 2682-2695.
55. Liaw YF, L.N., Kao JH, et al, *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update*. Hepatology International, 2008.
56. ZA, K., *The "return" of hepatitis B*. World J Gastroenterol 2006: p. 12: 7081-6.
57. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, *Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection*. Int J Med Sci, 2005. **2**(1): p. 50-57.
58. Mast, E.E., et al., *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States*. MMWR, 2005. **54**(16): p. 1-32.
59. Wood, A.J., S.M. Lemon, and D.L. Thomas, *Vaccines to prevent viral hepatitis*. New England journal of medicine, 1997. **336**(3): p. 196-204.
60. Immunity, E.C.G.o.H.B., *Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?* Lancet, 2000: p. 355: 561-5.
61. San R, O.H., Sevinç A, Aydogdu İ., *Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B ve hepatit C virus seropozitifliği*. Turgut Ozal Tıp Merkezi Dergisi, 2000: p. 7(2):109-112
62. Cengiz AT, K.M., Uysal VA, Ugurel MŞ, *Hodgkin, Hodgkin dışı lenfoma ve lösemili olguların serumunda HBsAg araştırması*. İnfeksiyon Dergisi 1992: p. 6(4):257-260.
63. Haydon HG, M.J., *immun sistemi baskılanmış kişilerde hepatit B ve hepatit C virus enfeksiyonları*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2003: p. 16: 473-479.

64. Yeo, W., et al., *Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors*. Journal of medical virology, 2000. **62**(3): p. 299-307.
65. Xunrong, L., et al., *Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy—pathogenesis and management*. Reviews in medical virology, 2001. **11**(5): p. 287-299.
66. LIAW, Y.F., *Hepatitis viruses under immunosuppressive agents*. Journal of gastroenterology and hepatology, 1998. **13**(1): p. 14-20.
67. Marchout, B., et al., *Three-week hepatitis B vaccination provides protective immunity*. Vaccine, 1993. **11**(14): p. 1383-1385.
68. Nothdurft, H., et al., *A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B*. Vaccine, 2002. **20**(7): p. 1157-1162.
69. Kaya A, E.S., Taşyaran MA, Aktaş O, Yılmaz Ş., Üç; *haftalık hepatit B aşısı şemasının etkinliği*. XXVII. Turk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı. 1996, Antalya. sayfa 176.
70. Buke AÇ, K.S., Erensoy S, Buke M, Gunhan C, Bilgic; A, *Üç haftalık Hepatit B aşılama şeması sonrası erken antikor yanıtının araştırılması*. enfeksiyon Dergisi 1998: p. 12(4): 489-491
71. Aker A, B.K., *Sağlık personeline 3 haftalık hepatit B immunoproflaksisinin klasik aşı şeması ile karşılaştırılması*. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Ü.T.F., 1998.
72. Evens, A., et al., *Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports*. Annals of Oncology, 2011. **22**(5): p. 1170-1180.
73. Liver, E.A.F.T.S.O.T., *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 167-185.
74. Loomba, R., et al., *Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy*. Annals of Internal Medicine, 2008. **148**(7): p. 519-528.
75. Kohrt, H., D. Ouyang, and E. Keefe, *Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **24**(7): p. 1003-1016.
76. Huang YW, C.R., *Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy*. Therap Adv Gastroenterol, 2012: p. 5(5): 359-70.
77. Foundation, D.H., *Australian and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations*. Gastroenterological Society of Australia, , 2009. **2nd ed.** **Mulgrave, VA:** .
78. Lalazar, G., D. Rund, and D. Shouval, *Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies*. British journal of haematology, 2007. **136**(5): p. 699-712.
79. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B: update 2009*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-662.
80. Altekruse SF, K.C.K.M.e.a.e., *SEER Clinica Statistics Rev 1975-2007*. Bethesda, MD. National Cancer Insitute, 2010.
81. Furman, R.R., *Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia*. ASH Education Program Book, 2010. **2010**(1): p. 77-81.
82. Molica, S., *Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients*. Leukemia & lymphoma, 2006. **47**(8): p. 1477-1480.
83. Morton, L.M., et al., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. Blood, 2006. **107**(1): p. 265-276.

84. Watson, L., P. Wyld, and D. Catovsky, *Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union*. European journal of haematology, 2008. **81**(4): p. 253-258.
85. Mauro, F.R., et al., *Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases*. Blood, 1999. **94**(2): p. 448-454.
86. Cartwright, R.A., K.A. Gurney, and A.V. Moorman, *Sex ratios and the risks of haematological malignancies*. British journal of haematology, 2002. **118**(4): p. 1071-1077.
87. Does, G.M., et al., *Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology*. British journal of haematology, 2007. **139**(5): p. 809-819.
88. Goldin, L.R., et al., *Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia*. haematologica, 2009. **94**(5): p. 647-653.
89. Goldin, L.R., et al., *Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), and related lymphomas*. European journal of clinical & medical oncology, 2010. **2**(1): p. 119.
90. Mauro FR, G.E., Gentile M, Sperduti I, Valle V, Pizzuti A, et al., *Clinical features and outcome of chronic lymphocytic leukemia*. Haematologica, 2006: p. 91(8): 1117-20.
91. Kay NE, M.V., *Chronic Lymphocytic Leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program., 2010. **4th edition**.
: p. 555-80.
92. Dighiero G, H.T., *Chronic lymphocytic leukaemia*. Lancet., 2008 Mar: p. 22;371(9617):1017-29.
93. Sellick, G.S., D. Catovsky, and R.S. Houlston. *Familial chronic lymphocytic leukemia*. in *Seminars in oncology*. 2006. Elsevier.
94. Landgren, O., et al., *Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2007. **109**(5): p. 2198-2201.
95. Shanafelt, T.D., et al., *Narrative review: initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia*. Annals of internal medicine, 2006. **145**(6): p. 435-447.
96. Langerbeins, P., et al., *Second cancers in chronic lymphocytic leukemia: growing importance in the era of improved treatment outcomes*. Leukemia & lymphoma, 2015. **56**(6): p. 1575-1576.
97. Eichhorst B, R.T., Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, *ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84. CLL trialists' collaborative group. *Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia*. J Natl Cancer Inst, 1999: p. 91:861–868.
98. Marti, G.E., et al., *Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis*. British journal of haematology, 2005. **130**(3): p. 325-332.
99. Catovsky D, M.-H.H., Montserrat E, Harris NL, , *B-cell prolymphocytic leukaemia*. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001: p. 131–2.
100. Moreau, E.J., et al., *Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b)*. American Journal of Clinical Pathology, 1997. **108**(4): p. 378-382.

101. Ginaldi, L., et al., *Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias*. Journal of clinical pathology, 1998. **51**(5): p. 364-369.
102. Hallek, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5446-5456.
103. Rai, K., *A critical analysis of staging in chronic lymphocytic leukaemia: Recent progress and future Directions*. Liss AR, New York, 1987: p. 253-254.
104. Binet, J., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer, 1981. **48**(1): p. 198-206.
105. Kokhaei P, P.M., Mellstedt H, Choudry A., *Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia*. Ann Oncol, 2005: p. 16 (Suppl 2): 113-23.
106. Wierda, W.G., et al., *Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2007. **109**(11): p. 4679-4685.
107. Lee, J.S., et al., *Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients*. Blood, 1987. **69**(3): p. 929-936.
108. Böttcher, S., et al., *Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial*. Journal of Clinical Oncology, 2012: p. JCO. 2011.36. 9348.
109. Seiler, T., H. Döhner, and S. Stilgenbauer. *Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia*. in *Seminars in oncology*. 2006. Elsevier.
110. Yegin, Z.A., Z.N. Özkurt, and M. Yağcı, *Free light chain: a novel predictor of adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia*. European journal of haematology, 2010. **84**(5): p. 406-411.
111. Pratt, G., et al., *Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia*. British journal of haematology, 2009. **144**(2): p. 217-222.
112. Bray, F., et al., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. European journal of cancer, 2002. **38**(1): p. 99-166.
113. Alexander, F.E., et al., *Community lifestyle characteristics and lymphoid malignancies in young people in the UK*. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1991. **27**(11): p. 1486-1490.
114. Clarke, C.A., et al., *Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005. **14**(6): p. 1441-1447.
115. IN:Ree LG, F.J., Lukens J et al. (eds), *Stein RS Hodgkin's Disease*. Wintrobe's Clinical Hematology, 1999. **10 th ed. Egypt. Mass Pub**: p. 2538-2571.
116. Thomas, R., et al., *Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma*. Annals of Oncology-English Edition, 2002. **13**(4): p. 147-152.
117. Rosen PJ, L.R., Haskell CM., *Hodgkin's Disease In:Cancer Treatment. . 4.th ed, ed. H.C. (ed), Philadelphia*. W.B. Saunder Company, 1995: p. 951-979.
118. Straathof, K.C., et al., *Immunotherapy for Epstein-Barr virus-associated cancers in children*. The Oncologist, 2003. **8**(1): p. 83-98.
119. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(19): p. 1466-1474.
120. Freedman, L., et al., *A comparison of population-based cancer incidence rates in Israel and Jordan*. European journal of cancer prevention, 2003. **12**(5): p. 359-365.

121. Goldin, L., et al., *A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4*. Journal of medical genetics, 2005. **42**(7): p. 595-601.
122. Oza, A.M., et al., *A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease*. Cancer research, 1994. **54**(19): p. 5101-5105.
123. Glaser, S.L., et al., *Social class and risk of Hodgkin's disease in young-adult women in 1988-94*. International journal of cancer, 2002. **98**(1): p. 110-117.
124. CARTER, C.D., et al., *Cancer incidence following infectious mononucleosis*. American journal of epidemiology, 1977. **105**(1): p. 30-36.
125. Hjalgrim, H., et al., *Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(18): p. 1522-1528.
126. DeVita Jr, V. and E. Chu, *Biology of drug resistance*. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 2008, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
127. Jarrett, R., *Viruses and Hodgkin's lymphoma*. Annals of Oncology, 2002. **13**(suppl 1): p. 23-29.
128. Evans, A.S. and N.M. Gutensohn, *A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their siblings*. International Journal of Cancer, 1984. **34**(2): p. 149-157.
129. Jarrett, R.F. and J. MacKenzie. *Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease*. in *Seminars in hematology*. 1999.
130. Enblad, G., et al., *Lack of correlation between EBV serology and presence of EBV in the Hodgkin and Reed-Sternberg cells of patients with Hodgkin's disease*. International journal of cancer, 1997. **72**(3): p. 394-397.
131. Glaser, S.L., et al., *Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data*. International Journal of Cancer, 1997. **70**(4): p. 375-382.
132. Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. British journal of cancer, 2003. **89**(7): p. 1221-1227.
133. Mueller, N.E., Grufferman, S., *Hodgkin's disease*. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). Cancer epidemiology and prevention, 1996. **2nd ed.**: p. 893-919.
134. Grufferman, S. and E. Delzell, *Epidemiology of Hodgkin's disease*. Epidemiologic reviews, 1983. **6**: p. 76-106.
135. Ekström, K., et al., *Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(4): p. 963-970.
136. Vineis, P., et al., *Lymphomas and multiple sclerosis in a multicenter case-control study*. Epidemiology, 2001. **12**(1): p. 134-135.
137. Vineis, P., et al., *Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study*. Journal of epidemiology and community health, 2000. **54**(6): p. 431-436.
138. Landgren, O., et al., *Personal and family history of autoimmune diabetes mellitus and susceptibility to young-adult-onset Hodgkin lymphoma*. International journal of cancer, 2006. **118**(2): p. 449-452.
139. Glaser, S.L., et al., *Smoking and Hodgkin lymphoma risk in women United States*. Cancer Causes & Control, 2004. **15**(4): p. 387-397.
140. Gallus, S., et al., *Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease*. European journal of cancer prevention, 2004. **13**(2): p. 143-144.

141. Wolk, A., et al., *A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden)*. Cancer Causes & Control, 2001. **12**(1): p. 13-21.
142. Altekruse, S., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007*. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2010. 2010.
143. Cartwright, R., et al., *The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985–1992*. European Journal of Cancer, 1999. **35**(4): p. 627-633.
144. Mitterlechner, T., et al., *Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000*. Journal of clinical pathology, 2006. **59**(1): p. 48-55.
145. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer. GLOBO CAN, 2008*. **2010**.
146. Lee, S., et al., *Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms*. Histopathology, 1999. **35**(4): p. 345-354.
147. Sant, M., et al., *Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HAEMACARE project*. Blood, 2010: p. blood-2010-05-282632.
148. Newton, R., et al., *The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Comparison of nodal and extra-nodal sites*. International journal of cancer, 1997. **72**(6): p. 923-930.
149. TEZİ, T.U., D.S. YÜKSEL, and D. SARI, *NON-HODGKİN LENFOMA OLGULARIMIZIN KLİNİK, PATOLOJİK, PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*.
150. Isikdogan, A., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases*. Annals of hematology, 2004. **83**(5): p. 265-269.
151. Fisher, S.G. and R.I. Fisher, *The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma*. Oncogene, 2004. **23**(38): p. 6524-6534.
152. Goldin, L.R., et al., *Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005. **14**(10): p. 2402-2406.
153. Müller, A.M., et al., *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology*. Annals of hematology, 2005. **84**(1): p. 1-12.
154. Jaffe, E.S., *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2001: IARC.
155. Smedby, K.E., et al., *Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype*. Journal of the National Cancer Institute, 2006. **98**(1): p. 51-60.
156. Smitten, A.L., et al., *A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Research and Therapy, 2008. **10**(2): p. R45.
157. Opelz, G. and R. Henderson, *Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients*. The Lancet, 1993. **342**(8886): p. 1514-1516.
158. Arican, A., et al. *Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: one center's experience*. in *Transplantation proceedings*. 2001. Elsevier.
159. Krikorian, J.G., et al., *Malignant neoplasms following cardiac transplantation*. JAMA, 1978. **240**(7): p. 639-643.
160. Swerdlow, A.J., et al., *RISK OF LYMPHOID NEOPLASIA AFTER CARDIOTHORACIC TRANSPLANTATION: A Cohort Study of the Relation to Epstein-Barr Virus1*. Transplantation, 2000. **69**(5): p. 897-904.
161. Loren, A.W. and D.E. Tsai, *Post-transplant lymphoproliferative disorder*. Clinics in chest medicine, 2005. **26**(4): p. 631-645.

162. Dal Maso, L. and S. Franceschi, *Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS*. The lancet oncology, 2003. **4**(2): p. 110-119.
163. Grulich, A.E., et al., *B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS*. Aids, 2000. **14**(2): p. 133-140.
164. Parsonnet, J., et al., *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(18): p. 1267-1271.
165. Arisawa, K., et al., *Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan*. International journal of cancer, 2000. **85**(3): p. 319-324.
166. Gisbert JP, B.L., Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, et al., *The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma*. Eu Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2004: p. 16: 135–138.
167. Mazzaro, C., U. Tirelli, and G. Pozzato, *Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later*. Digestive and liver disease, 2005. **37**(4): p. 219-226.
168. Askling, J., et al., *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2011. **20**(2): p. 119-130.
169. Askling, J., et al., *Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(5): p. 648-653.
170. Bernstein, L. and R.K. Ross, *Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County*. Cancer research, 1992. **52**(19 Supplement): p. 5510s-5515s.
171. Segal, G.H., J.D. Clough, and R.R. Tubbs. *Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy*. in *Seminars in oncology*. 1993.
172. Zheng, T., et al., *Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. Journal of occupational and environmental medicine, 2002. **44**(5): p. 469-474.
173. Colt, J.S., et al., *Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2006. **15**(2): p. 251-257.
174. Quintana, P.J., et al., *Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma*. Environmental health perspectives, 2004. **112**(8): p. 854.
175. Rêgo, M.A.V., et al., *Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents*. Journal of occupational and environmental medicine, 2002. **44**(9): p. 874-881.
176. Chiu, B.C.-H., et al., *Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women*. Jama, 1996. **275**(17): p. 1315-1321.
177. Cerhan, J.R., et al., *Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-Hodgkin lymphoma*. Cancer Causes & Control, 2005. **16**(10): p. 1203-1214.
178. Chang, E.T., et al., *Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(3): p. 210-218.
179. Jr, B.J., *Radiation and non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer research, 1992: p. 52: 5489–5491.

180. Fernberg, P., et al., *Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas—A nationwide cohort study in Sweden*. International journal of cancer, 2006. **118**(9): p. 2298-2302.
181. Shipp, M., et al., *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(14): p. 987-994.
182. Lim, S.T., et al., *The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis*. European journal of haematology, 2007. **79**(2): p. 132-137.
183. Wang, F., et al., *High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers*. Cancer, 2007. **109**(7): p. 1360-1364.
184. Guo, W., et al., *Clinical analysis of the HBV infection status of 135 patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP or CHOP/CHOP-like chemotherapy*. PloS one, 2015. **10**(6): p. e0129064.
185. Yeo, W., et al., *Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(4): p. 605-611.
186. Elbedewy, T.A., et al., *Prevalence and chemotherapy-induced reactivation of occult hepatitis B virus among hepatitis B surface antigen negative patients with diffuse large B-cell lymphoma: Significance of hepatitis B core antibodies screening*. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2015. **27**(1): p. 11-18.
187. Ji, D., et al., *Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study*. European journal of haematology, 2010. **85**(3): p. 243-250.
188. Wang, L., et al., *Hepatitis B virus infection correlates with poor prognosis of extranodal natural killer/T cell lymphoma*. Leukemia & lymphoma, 2015. **56**(4): p. 936-941.