



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLİD ORGAN VE HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI
KONULAN HASTALARDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ HEPATİT B
VİRÜSÜ TARAMA ORANLARI VE REAKTİVASYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN

MALATYA 2018



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLID ORGAN VE HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ BULUNAN
HASTALARDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ HEPATİT B VİRÜSÜ
TARAMA ORANLARI VE REAKTİVASYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN

MALATYA 2018

ÖNSÖZ

Tezimin planlanmasından basımına kadar her aşamada desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çatısı altında kendi branşlarında mesleki bilgi ve tecrübelerini teorik ve pratik planda aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm hocalarıma,

Fikir alış verişinde bulunduğum, sıkıntı ve sevinçlerimi paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük rol oynayan sevgili anne ve babama; Bıkmadan usanmadan yardımına koşan, sevgisini ve desteğini hiç bir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu bildiğim eşim, meslektaşım, hayat arkadaşım Ayşe NURANSOY CENGİZ'e, varlığıyla bana sonsuz mutluluk veren kızım İnci Zümram'a, ve tüm aileme teşekkürü borç bilir ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Muhammet CENGİZ

ARALIK 2017/ MALATYA

ÖZET

Giriş:Bu çalışmanın amacı, solid organ ve hematolojik malignite nedeni ile kemoterapi alan hastalarda, hekimlerin tedavi öncesi hastaların Hepatit B virüsü (HBV) serolojisine ne sıklıkta baktığını ve bu HBV serolojisi bakılanlarda reaktivasyon oranlarını araştırmaktır.

Material ve Metodlar: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalları'nda 01.01.2015-15.03.2017 tarihleri arasında, çeşitli solid tümör ve hematolojik maligniteleri nedeniyle ilk defa kemoterapi alan 1275 hastanın dosyası, retrospektif incelendi.

Bulgular:Kemoterapi öncesi, toplam 1275 hastadan 14 (%1.09)'üne HBsAg, 3 (%0.23)'üne HBsAg ve anti-HBc total birlikte, 279 (%21.8)'una ise HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total birlikte bakıldığı saptanmıştır. 29 HBsAg pozitif hasta arasından 1 (%3.4), 24 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 1 (%4.1), 68 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 1 (%1.4) hastada HBV reaktivasyonu geliştiği tespit edilmiştir.

Sonuç:Kemoterapi tedavisi alan solid tümörlü hastalarda HBV serolojisi ideal taranma oranları, literatüre ile uyumlu olarak düşük saptanmıştır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda ise HBV serolojisi taranma oranları literatür ile karşılaştırıldığında ideal sınırlar içerisinde dir. İmmünsüpresif kullanacak her hastada; HBsAg, anti-HBc ve HBsAg veya anti-HBc pozitiflerde HBV DNA parametrelerinin bakılması gerekliliği ile ilgili takip eden hekimlere gerekli eğitimler verilmeli ve farkındalıkları artırılmalıdır. HBV reaktivasyonu risk değerlendirilmesiyapılarak, profilaktik tedavinin değerlendirilmesi ve HBV enfeksiyon takibinin iyi yapılmasının gerekliliği vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelime: HBV, reaktivasyon, immünsüpresif tedavi

SUMMARY

Introduction: The aim of the study is to investigate the prevalence of the how often physicians screening the HBV serology before chemotherapy treatment in patients who receiving solid organs and hematological malignancy. And also investigate the rates of the reactivation in this patient groups.

Materials and Methods: A retrospective study of 1275 patients who applied Inonu University Turgut Ozal Medicine Center Hematology and Medical Oncology Clinic to received chemotherapy for a variety of solid tumor and hematological malignancies was performed.

Results: Prior to chemotherapy, a total of 1275 patients were screened and 14 (%1.09) HBs Ag was assessed in the patients. In 3 (%0.231) patients HBsAg and anti-HBc total were studied together and also HBsAg, anti-HBs and anti-HBc total were found together in 279 (21.8%) patients. When the screening of the 29 HBsAg positive patients %3.4 (1 patient) and in the 24 isolated anti-HBc total positive group also %4.1 (1 patient) and again anti-HBc total and anti HBs together positive patients among %1.4 (1 patient) developed HBV reactivation.

Discussion: The ideal screening rates for HBV serology in solid tumor patients who received chemotherapy treatment were found to be low in agreement with the literature. In patients with hematologic malignancy, the screening rates of HBV serology are within the ideal limits when compared with the literature. Prophylaxis rates in patients who were screened is low and also, in the same group following rates are low too. Risk assessment of HBV reactivation and evaluation for prophylactic treatment should be made by physician. At the same, should be emphasized about following up the patients who will use immunosuppressive drugs for HBV infection. So, in this patients group HBV DNA, anti-HBc and HBsAg or anti-HBc parameters screening is necessary.

Keyword: HBV, reactivation, immunosuppressive therapy

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi.....	3
2.2. Hepatit B Virolojisi	4
2.2.1. Genom Yapısı.....	4
2.2.2. Virüsün Replikasyonu	6
2.3. Epidemiyolojik Özellikler	7
2.3.1. Bulaşma Yolları.....	8
2.3.1.1. Perkutan (Parenteral) yol	8
2.3.1.2. Vertikal (Perinatal) yol	8
2.3.1.3. Cinsel yol.....	9
2.3.1.4. Horizontal yol	9
2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri	9
2.4.1. İmmuntolerant Faz	10
2.4.2. İmmünlirens Fazı.....	10
2.4.3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı	11
2.4.4. Reaktivasyon Fazı	11
2.4.5. HBsAg Negatif Faz	12
2.5. İmmünsuprese Hastalarda Hepatit B Enfeksiyonu	12
2.5.1. HBV reaktivasyonu Riski Bulunan Hasta Grupları	13
2.5.1.1. Kemoterapi Tedavisi Alan Hastalar	13
2.5.1.2. Otoimmün Hastalıklar Açısından Tedavi Edilen Hastalar	14
2.5.1.3. Transplantasyon Yapılan Hastalar	14
2.5.2. HBV Reaktivasyonu Risk Değerlendirmesi	14

2.5.2.1. HBV Serolojik Durum.....	14
2.5.2.2. İmmüsupresif Tedavi Tipi	15
2.5.2.3. Glukokortikoidler	16
2.5.2.4. TNF İnhibitörleri	16
2.5.3. HBV Reaktivasyonu Risk Düzeyi Sınıflandırması	17
2.5.4. HBV Reaktivasyonu Klinik Bulguları	18
2.5.5. HBV Reaktivasyonu Tanısı.....	18
2.5.6. HBV Reaktivasyonu Tedavisi	18
2.5.7. HBV Reaktivasyonu Profilaktik Tedavisi	19
2.5.7.1. Orta veya Çok Yüksek Risk	19
2.5.7.2. Düşük Risk veya Çok Düşük Risk	19
2.5.8. HBV Reaktivasyonunda Kullanılan Antiviraller	20
2.5.8.1. HBV Reaktivasyonu Tedavi Süresi	20
2.5.9. HBV Reaktivasyonu Erken Tanı ve Tedavisi	20
3. MATERYAL ve METOD	22
3.1. Hastalar ve Metod	22
3.2. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR.....	36

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Kemoterapi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları.....	25
Tablo 4.2. Kemoterapi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hastalarda HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Hasta Oranları	26
Tablo 4.3. Kemoterapi Öncesi HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Saptanan Hastalarda HBV DNA Taranma Oranları.....	27
Tablo 4.4. Hepatit B Virüs Reaktivasyon Oranları.....	28
Tablo 4.5. Hepatit B Virüs Reaktivasyon Yönünden Taranan Hastalarda Profilaktik Antiviral Tedavi Verilme Oranları.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Solid Organ Malignitesi Tanısı ile Çalışmaya Alınan Hasta Sayıları 23

Şekil 4.2. Hematolojik Malignite Tanısı ile Çalışmaya Alınan Hasta Sayıları 24



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	:Alanin Amino Transferaz
AML	:Akut Miyeloblastik Lösemi
Anti HBc	:Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBe	:Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor
Anti HBs	:Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
AST	:Aspartat Amino Transferaz
C	:Core
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DRs	:Direct Repeats
ELISA	:Enzym linked immunosorbent assay
FDA	: Food and Drug Administration
HBcAg	:Hepatit B kapsid antijeni
HBeAg	:Hepatit B kor antijeni
HBIG	:Hepatit B Immunoglobulin
HBsAg	:Hepatit B yüzey antijeni
HBV	:Hepatit B virüsü
HCC	:Hepatoselüler karsinoma
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
HL	:Hodgkin lenfoma
IFN	:İnterferon
IgG	:İmmunglobulin G
IgM	:İmmunglobulin M
IU:	:İnternasyonal ünite
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
L	:Large
M	:Medium
MDS	:Miyelodisplastik Sendrom
ml	:Mililitre
MM:	:Multipl Miyelom

MÖ	:Milattan önce
NHL	:Non-Hodgkin lenfoma
ORF	:Open Reading Frame
PCR	:Polimerase Chain Reaction
RNA	:Ribonükleik asit
R-CHOP	:Rituximab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
S	:Surface
TNF	:Tümör nekrozis faktör
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ ve AMAÇ

HBV enfeksiyonu global bir halk sağığı problemidir. Dünyada tahminen 2 milyar HBV ile enfekte birey ve 248 milyon HBV taşıyıcısı bulunmaktadır. Yıllık HBV' ye bağı karaciğer hastalıklarından yaklaşık 600.000 ölüm söz konusudur (1,2). Kronik HBV' nin prevalansı bölgesel olarak değişim göstermektedir. Yüksek endemik olan bölge Asya-Pasifik bölgesidir ve kronik HBV'nin prevalansı %20 civarındadır (3-5). HBV enfeksiyonunun doğal seyri viral replikasyon ve konağın immun cevabı arasındaki ilişkiye göre değişmektedir. HBV enfeksiyonu, serolojik iyileşme görülen bireyler dahil enfeksiyonu geçiren tüm hastaların vücudunda persiste etmektedir. Dolayısıyla HBV enfeksiyonu geçmiş olan ve immün supresif tedavi alan kimseler HBV reaktivasyonu veya alevlenmesi açısından risk grubu içerisinde (6).

HBV ile enfekte olmuş immünsupresif farmakoterapi alan bu bireyler tedavi altındayken reaktivasyona karşı savunmasızdırlar. İmmünsupresif tedavi sonrası HBV reaktivasyonu ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. HBV reaktivasyonunun klinik seyri değişkendir. Asemptomatik olarak hepatik enzim yükselebildiğı gibi şiddetli hepatite ve hatta fulminan hepatite bağı ölüm dahi gözlenebilmektedir. Aynı zamanda HBV reaktivasyonunun direk zararlarının yanı sıra kemoterapiyi geciktirme veya kemoterapiyi durdurma nedeni ile hastanın tedavisinde gecikme ve ihtiyacı olan tedaviyi alamama gibi zararları da söz konusudur (7).

HBV enfeksiyonu ile sonuçlanabilen sürecin önlenebileceğı bilinmektedir. Literatürde HBV reaktivasyonunun çeşitli şekilde tanımlanmasının yanında hepatik dekompanseasyonun ya da akut karaciğer yetmezliğinin klinik tezahürünü önlemek arzulanmaktadır. Serolojik paternler süren veya iyileşmekte olan HBV enfeksiyonunun ve çeşitli immünsupresif tedavilere bağı HBV reaktivasyonu riski olan bireylerin göstergesi olabilmektedir. HBV reaktivasyonundan korunmakla ilgili çeşitli görüşler öne sürülmektedir ancak optimal popülasyondaki serolojik tarama ve HBV'nin terapötik ajanlarla profilaksisi ile ilgili net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Yine profilaksi veriliyorsa profilaksi sürecindeki görüntüleme sıklığı, profilaksi süresi ve tipi ile ilgili belli bir klinik yaklaşım bulunmamaktadır (8).

HBV reaktivasyonu ile ilgili literatürdeki bu yetersizlik ve vakaların uniformitesi, kemoterapi alan kronik HBV enfekte bireylerde HBV reaktivasyonu ile ilgili ortak bir konsensus oluşmamasına neden olmuştur. Bu nedenle de hekimlerde yeterli farkındalık oluşmamıştır ve genellikle klinik çalışmaların dışında HBV DNA seri olarak kemoterapi alan hastalarda ölçülmemektedir.

Bu çalışmada, onkolojik ve hematolojik nedenlerle kemoterapi alan hastalarda tedavi öncesi hekimlerin ne ölçüde HBV reaktivasyonu açısından monitorizasyon yaptığı, reaktivasyon açısından riskli hastalarda ne ölçüde reaktivasyon gerçekleştiği ve riskli hastalar verilen profilaktik antiviral tedavi oranları retrospektif olarak taranmıştır. Bu şekilde henüz insidansı dahi yeterince tespit edilemeyen ve literatürde yeterli çalışma bulunmayan HBV reaktivasyonu ile ilgili literatüre katkı sağlanması ve HBV reaktivasyonu ile ilgili hekimlerin farkındalığının ortaya konması açısından yapılan az sayıda çalışmadan biri olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

HBV' nin tarihçesi, MÖ V. yüzyılda Hipokrat'ın bulaşıcı sarılığı tarifi ile başlamıştır. 1745' de Minorka adasındaki epidemi literatüre bildirilmiştir ve ilk modern yaklaşım 1850' de Patolog Pokitansky tarafından ortaya konmuştur (10).1885'te Bamberger ve 1862'de Patolog R. Virchov sarılıklı hastaların otopsilerinde duodenumda ödem ve gastroduodenitten dolayı 'kataral ikter' adını vermiştir. Sonrasında 1883'te Bremen'de tersane işçilerinde ortaya çıkan sarılık salgınına inceleyen Lurman çiçek aşısı sonrası işçilerde sarılık ortaya çıktığı için hastalığa 'Postvaksinal Sarılık' ismini vermiştir (11).

İlk defa 1908'de Mr Donalt sarılığa bir bakterinin değil de virüsün neden olduğunu öne sürmüştür (12). 1939'da Iversen ve Rohalm iğne ile karaciğer biyopisi almaları sayesinde hepatik değişiklikleri takip etmek kolaylaşmış ve hastalığın tanımlanmasına büyük katkı sağlamıştır. II. Dünya Savaşı sırasında ABD ordusunda aşılama ve özellikle kan transfüzyonları sonrasında sarılığın tespit edilmesi hastalığa 'Serum Hepatiti' adı verilmesine neden olmuş ve bu vakaların patolojik değişikliklerinin tetkiki viral hepatit patolojisinin anlaşılmasını sağlamıştır(13). Mac Callum, Neete ve Krugman tarafından gönüllüler üzerinde yapılan çalışma ile iki ayrı tip etkenle hastalığın ortaya çıktığı ileri sürülmüş ve uzun kuluçka süreli veya B tipi etken tanımlanmıştır (9).

1965'te Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumu ile çok sayıda transfüzyon yapılmış lösemili bir hastanın serumunu agar jelde presipitasyonu sonucu 'Avustralyalı Anijeni (Au)' tanımlamıştır. Günümüzde Hepatit B yüzey Antijeni (HBsAg) olarak bilinen bu antijen Blumberg'e Nobel Ödülü getirmiştir (14). HBsAg keşfinden sonra 1970'de Dane ve arkadaşlarının elektron mikroskobu ile 'Dane Partikülü' nü tanımlamaları sonucunda HBV gösterilmiş oldu (15).

İlerleyen yıllarda virüsle enfekte birey sayısının fazlalığı ve virüsün kronikleştiğinin ve hatta hepatosellüler kansere yol açtığına gösterilmesi virüsle mücadele çalışmalarının ön plana çıkmasına neden oldu (16).

1971’ de plazma kökenli aşılar ve 1984 yılında ise rekombinan HBV aşısı üretildi. Geniş aşı çalışmaları başlatıldı.

Ülkemizde ise 1998 yılından beri hepatit B aşısı yenidoğan aşılama programına alınmıştır (17). Ancak Dünyada tahminen 2 milyar HBV ile enfekte birey olduğu düşünülürse, hepatit B halen önemini koruyan bir halk sağlığı problemidir (18).

2.2. Hepatit B Virolojisi

HBV virüsü Herpednaviridae ailesinin prototipidir. Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan HBV, kısmen çift sarmallı, sirküler genoma sahip, zarflı bir DNA virüsüdür (19). HBV enfekte bireylerden alınan örnekler elektron mikroskopuyla bakıldığında 3 farklı tip virüse bağlı partikül görülür. Bunlar, Dane parçacığı, tübüler ve küresel partiküllerdir. 42-47 nm çapındaki sferik çift sarmallı DNA içeren ve Dane diye isimlendirilen bu partikül asıl enfeksiyöz kısımdır. Bu yapının içinde 25-27 nm çapında ikozahedral yapıda simetrik yapıda nükleokapsid bulunur ve içerisinde nükleik asit, viral polimeraz ve ilişkili proteinler bulunur. Tübüler ve küresel partiküller ise 20 nm boyutundadır ve büyük oranda yüksek immunojenik viral yüzey glikoproteininin (HBsAg) yapısına katılırlar. HBV DNA yüksek derecede yoğunudur ve kodlama organizasyonu gelişmiştir. Genetik bilginin tamamı uzun sarmalda kodlanmıştır (20).

2.2.1. Genom Yapısı

Genomun tamamı 3200 nükleotidden oluşur. Kısmen çift sarmallı sirküler bir yapıdır ve bu iki sarmal asimetrik yapıdadır. Bu sarmallar ortak baz çiftlerine sahiptir ve 3’ ve 5’ uçları birleşik olmadığından sirküler görünsede aslında lineer moleküllerdir (21). Her iki sarmalın 5’ ucunda Direct Repeats (DRs) genleri bulunmaktadır. DRs genleri yaklaşık 11 nükleotidden oluşan tekrarlayan sekanslardır (22). Negatif sarmalın 5’ ucu DR1 geni ile ve pozitif sarmalın 5’ ucu ise DR2 geni ile kodlanmıştır. DR1, 5’ ucu kovalant bağ ile bağlanmış terminal protein içerir ve viral polimerazın parçasıdır. Pozitif sarmalın 5’ ucu DR2’ nin 3’ sınırında bulunur ve 17-19 nükleotidden oluşan bir RNA oligomeri içerir. Bunlar ait oldukları sarmalın sentezinde primer rol alırlar. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır. Bu sarmal üzerinde S, C, X, P diye adlandırılan 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi bulunur. Bu diziye Open Reading Frame (ORF) adı verilir. P şeklinde adlandırılan viral polimeraz ORF

dizisinin en uzunudur. P, DNA polimerazı şifreler. DNA polimerazın, reverse transkriptaz, RNAaz ve terminal protein rolü oynar (23).

Core (C) proteini ise nükleokapsitin yapısal genlerini kodlar. İki farklı başlangıç bölgesi olduğu için Pre-C ve C olarak iki bölgeye ayrılır. Pre-C, C peptidinin yanı sıra 29 aminoasitten oluşan rezidü içerir. Bu polipeptid yapı pre-C yapısını endoplazmik retikuluma taşıyan sinyal sekansı içerir. Endoplazmik retikulumda ilk 19 aminoasidini kaybeden bu yapı bazı süreçlerden geçer proteazlar ile HBeAg oluşur. HBeAg fonksiyonu tam olarak bilinmese bile viral enfeksiyon devamlılığı için immun tolerans sağladığı düşünülmektedir. C bölgesinde ise 29 aminoasitlik bu ek sekans olmadığı için endoplazmik retikuluma giremez ve konak sitoplazmasında kalır (24).

ORF dizisindeki Surface (S) geni ise yüzey proteinlerinin entezinde görev almaktadır. 3 farklı başlangıç kodonuna sahip olduğu için Pre-S1, Pre-S2 ve S olarak adlandırılır. N-terminal uçları farklı ancak C-terminal uçları aynıdır. Pre-S1 ya da Large (L) proteini ilk başlangıç kodonundan üretilir. 21- 47 aminoasit hepatosit reseptörüne bağlanma alanına sahiptir ve ORF' un ilk kodonudur. İkinci başlangıç kodonu ise Pre-S2 ya da Medium (M) proteindir ve 3. Başlangıç kodonu ise klasik HBsAg küçük hepatit B yüzey antijenini sentezler. Okunmanın pre-S1 bölgesinden okunmaya başlanması ile oluşan L proteini hepatosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanma görevinde bulunurken okunmanın pre-S2 bölgesinden okunmaya başlanması ile oluşan M proteininin işlevi bilinmemektedir. (25).

X proteinin fonksiyonu ise tam anlaşılamamıştır. HBxAg' yi kodlar. Hepatositlerde geçici süre tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, X proteininde mutasyon taşıyan viral genomların kültürlerinde aktif enfeksiyon oluşturmadığı için X proteininin replikasyonda rol oynadığı düşünülebilir. Promoterlerin regülasyonunda rol aldığı düşünülen bu protein tümör supresör genlerin (p53) görevini bozduğu için HCC gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (26).

2.2.2. Virüsün Replikasyonu

HBV eşsiz bölünme mekanizmasına sahiptir ki hücreyi öldürmeksizin aktif replikasyon yapabilmektedir. Yine HBV genomunun semikonservatif DNA replikasyonu yerine, mRNA ile revers transkriptaz üzerinden replikasyonu bu eşsiz mekanizmalardan biridir (27-29).

Klasik olarak bilindiği üzere HBV yüksek derecede hepatotropik bir virüsdür ve primer olarak hepatositleri enfekte eder. Çalışmalarda gösteriliyor ki preS1 proteini sellüler reseptör bağlanmasında rol almaktadır (30-32). HBV zarf glikoproteinlerine çeşitli sellüler insan proteinlerinin bağlanabildiği gösterilmiştir. Bağlanmadan sonra virüsün hücre içine konak-virüs membran füzyonu ile girişi gerçekleşir. Bu girişin pH'ya bağlı mekanizmalar ile öncelikle endositoz yolu ile gerçekleştiği düşünülmektedir (33-36).

İlginç bir şekilde, son çalışmalarda dağ sıçanı hepatit virüsü deney modellerindeki HBV'nin hepatosite göre 1000 kat daha fazla lenfoid hücreleri enfekte etme afinitesi mevcuttur. Bu da HBV'nin lenfotropizminin de olduğunu düşündürmektedir (37).

Endositozun ardından hepatosit sitoplazmasında virüs zarfı ve kapsidi ayrılır ve nükleer transport gerçekleşir. Nükleer transport ise core partikülündeki C terminal ucunun sinyali ile gerçekleşmektedir. Nükleer transporttan sonra aşağıdaki şekilde replikasyon gerçekleşmektedir.

1. İlk olarak hepatosit nükleusundaki virüs kapalı kovalen sirküler DNA (cccDNA) sentezini yapar. cccDNA formasyonu enfeksiyonun temelini oluşturur. Viral genomun ve subgenomik RNA' nın şablonudur.

2. Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi aşamasında kullanılan viral transkriptler oluşturulur.

3. Sitoplazmada viral transkriptlerin translasyonu gerçekleştirilir.

4. Sitoplazmada oluşan viral korlar ile genomik RNA paketlenir.

5. Reverse transkriptase enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirlerinin meydana gelir ve

6. Son aşamada, viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu gerçekleşir.

HIV gibi bir retrovirüsten farklı olarak HBV'de konak genomuna entegrasyon şartı yoktur (38).

2.3. Epidemiyolojik Özellikler

HBV enfekte kan ve vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. Enfekte kan ya da vücut sıvılarının deri ya da mukoz membranlara teması insanlarda HBV enfeksiyonun bulaşın en önemli yoludur. Emzirmenin enfeksiyon geçişinde riski yükselttiği gösterilememiştir. HBV çevrede 7 günden fazla yaşayabildiği için, cansız objelerle de indirek inokülasyon görülmektedir. Dünya çapında kazanılmış HBV en çok perinatal geçiş yoluyla doğumda bulaşmaktadır.

Tahminen yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfeksiyon geçirmiş ya da geçirmektedir ve 248 milyon kronik taşıyıcı söz konusudur. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık % 15 ila % 25'i siroz veya karaciğer kanserinden ölmektedir (39, 40).HBsAg prevalansının %3.6 civarında olduğu bildirilmiştir. Ancak coğrafik alanlara göre prevalans değişmektedir. Kronik HBV taşıyıcı prevalansı düşük, orta ve yüksek endemiste bölgeleri olmak üzere gruplanmıştır. %2' den az görülen düşük prevalans bölgeleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve batı Avrupa yer almaktadır. %2-8 orta prevalans bölgelerinde ise Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Doğu, Güney Amerika gibi bölgeler bulunmaktadır. %8' den yüksek prevalans bölgeleri arasında ise Batı Afrika ve Güney Sudan gibi bölgeler sayılabilir (40,41). Kronik HBV taşıyıcılık prevalansı bölgeden bölgeye değişmesinin nedeni enfeksiyonla karşılaşma yaşına bağlıdır. Enfeksiyonun kronikleşmesi enfeksiyonla karşılaşma yaşına göre değişmektedir. Örneğin perinatal bir bulaş %90 oranında kronikleşirken, 1-5 yaşları arasındaki bir bulaş %20-50 oranında kronikleşmektedir. Erişkin yaşta karşılaşılan enfeksiyonda ise %5' ten daha az kronikleşme oranları tespit edilmektedir (42, 43).

HBV kronik hepatit, siroz ve HCC'ye yol açarak hastaların hayatına mal olmaktadır. 2013 yılında global olarak, HBV'ye bağlı ölüm sayısı 686.000 olarak tespit edilmiştir (44). HBV'ye bağlı ölümler ABD'de yıllık 100.000' de 0.5 iken Asya ve pasifik ülkelerinde bu oran 100.000'de 2.9'lara yükselmektedir (45, 46).

Ülkemiz orta endemisite bölgesinde yer alıp HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır ve bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. HBV bulaşı büyük oranda horizontal olduğu için immuntoleran dönem 15-20 yıl sürmekte ve immunklirens faz 30'lu yaşlarda görülmektedir. dolayısıyla, kraciğer sirozu ve HCC'ye genç ve orta yaşta rastlanmaktadır (47).

2.3.1. Bulaşma Yolları

2.3.1.1. Perkutan (Parenteral) yol

HBV bulaşında en önemli kaynak, enfekte bireylerin kanı ve vücut sıvılarıdır. Enfekte kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucunun ortak enjektörlerle kullanımında ve yine ortak kullanılan delici, kesici aletler (havlu, jilet, diş fırçası, dövme, piercing, akupunktur) aracılığı ile bulaş virüsün en önemli bulaşma yoludur (48, 49). Yalnız HBsAg pozitif bireylerin değil aynı zamanda Anti-HBc pozitif kan ve dokuların da virüsün bulaşında etkili olduğu gösterilmiştir (50).

59 ülkeyi içeren 2010 yılında yapılan bir çalışmada tahminen 6.4 milyon damar içi ilaç kullanıcısında Anti-HBc pozitifliği ve yine 1.2 milyon kişinin de HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Yine ilaç kullanıcılarında yıllar geçtikçe enjeksiyon sıklığı ve enjektör ortak kullanımına bağlı HBV bulaş riski artmaktadır (51).

2.3.1.2. Vertikal (Perinatal) yol

Annenin üçüncü trimester ya da postpartum iki ay içinde akut hepatit B geçirmesi durumunda veya kronik HBsAg taşıyıcısı ise gerçekleşebilir. Anneden bebeğe geçiş, uteroplasental olabileceği gibi doğum anında ya da sonrasında da gerçekleşebilir. Özellikle HBeAg pozitif ve viral yükü yüksek anneler bulaştırıcılık açısından yüksek risk taşımaktadır. Yenidoğana ilk 12 saat içinde yapılan aktif ve pasif immunizasyon ile HBV bulaş riski %95 in üzerinde azalmaktadır. Perinatal bulaş yolu ile enfekte olan bir bebekte %90 kronikleşme söz konusudur. Bu nedenle ülkemizde 1998 yılından beri hepatit B aşısı yenidoğan aşılama programına alınmıştır (17, 52).

Postnatal dönemde emzirmenin bulaş riskini artırdığı görülmemiştir. Kronik HBV taşıyıcısı anneden doğan ve hepatit B immunglobulin profilaksisi ve aşısı yapılan 369 yenidoğanda yapılan çalışmada 101 anne sütü alan bebeğin hiçbirinde enfeksiyon saptanmamış ve Formula ile beslenen 9 bebek HBsAg pozitif olarak saptanmıştır (53).

2.3.1.3. Cinsel yol

Cinsel salgılarda bulunan HBV mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona yol açmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalık bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır. Yine heteroseksüel ilişkilerde ve sex işçilerinde bulaş riski daha yüksektir. Özellikle ABD’de primer bulaş yolu cinsel yol olarak değerlendirilmektedir (48, 54).

2.3.1.4. Horizontal yol

Yüksek ve orta endemisite bölgelerinde etkin bulaş yollarından biridir. Parenteral, perinatal ve cinsel temas yollarıyla bulaşın olmadığı durumlarda söz konusudur. Derideki ve mukozadaki küçük çatlaklardan kan yolu ile bulaş söz konusudur. Ayrıca, HBV vücut dışında uzun süre canlı kalabildiği için kontamine olan maddeler, ortak kullanılan kişisel eşyalar, oyuncaklar gibi hijyenin kötü olduğu ortamlarda ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayanlarda, mental özürlü çocuk bakım evleri, dershaneler, kreşler, anaokulu ve çocuk yuvaları, yurt, hapishane gibi yerlerde bulaştırıcılığın fazla olduğu gösterilmiştir (52, 55, 56).

2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Hepatit B enfeksiyonunun seyri ve prognozu konağa göre değişmektedir. Erişkin yaşta edinilen HBV, konağın immun sistemi kompetan olduğu için vücuttan %90’nın üzerinde temizlenmektedir. Ancak yeni doğan ve çocuklarda immun sistem yetersiz yani toleran olduğu için kronikleşme sıklığı artmaktadır. Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi aşamasında birkaç evre izlenmektedir (57, 58):

1. İmmuntolerant Faz
2. İmmunreaktif Faz (İmmunklirens Faz)
3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı
4. Reaktivasyon Fazı
5. HBsAg Negatif Faz

2.4.1. İmmuntolerant Faz

Konağın HBV ile karşılaşmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönemdir. HBV, immün sistemin olgun olmadığı yeni doğan döneminde ya da perinatal dönemde alınmışsa bu faz 10-40 yıl gibi daha uzun sürmektedir ve aynı zamanda bulaştırıcılığı daha yüksektir ve serokonversiyon daha geç tespit edilebilmektedir. Çocukluk döneminde alınmışsa bu dönem 15-20 yıl sürmektedir ve serokonversiyon puberte civarındadır. Erişkin dönemde edinilen HBV ise 1-4 ay gibi kısa bir immuntoleran faz görülebileceği gibi hiç görülmeyebilir.

T lenfositler erişkin dönem dışında HBcAg ve HBeAg'ye duyarlı olmadığı için enfekte hepatositi tanıyamaz ve yok edemez. Bu nedenle immün toleran faz 40 yıla kadar immün sistemden etkilenmeden çoğalmaya devam edebilmektedir. Pek çok vakada yıllar sonra henüz bilinmeyen bir mekanizma ile immüntolerant faz sona erer ve immünlirens dönemi başlar (59).

Bu dönemde, HBV DNA yüksek düzeyde pozitifdir. HBeAg' de pozitif iken ALT genellikle normal sınırlardadır. Aktif karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve bulgular genellikle yoktur. Karaciğer biyopsisinde minimal kanıt mevcuttur (60, 61). Yapılan iki çalışmada immüntolerant fazda %30-50 hastada evre sıfır fibrozis ve diğerlerinde evre 1 fibrozis tespit edilmiştir (62, 63). HBV replikasyon bulgularına rağmen karaciğer hastalığı bulunmaması bu faz için tipiktir.

2.4.2. İmmünlirens Fazı

HBV ile enfekte hepatositlere karşı henüz tam bilinmeyen bir mekanizma ile immün sistem aktive olur. Erkek hastalarda daha sık görülür. Ataklar halinde seyretmektedir. Bu faza geçiş immuntolerant fazın uzunluğuna yani enfeksiyonla bulaş yaşına bağlıdır. Yeni doğan ve çocukluk döneminde gerçekleşen bir bulaşta 10-30 yıl sonra immünlirens faza geçilirken erişkinlerde bu süre 1-4 aya kadar inmektedir (59).

Ani hepatosit lizisine bağlı akut ALT yükseklikleri 5 kattan fazla görülebilir. HBV DNA ise immünlirens fazının dalgalanma seyrine göre değişiklik gösterebilir. Bu faz ne kadar kısa sürerse ve akut HBV'yi takiben oluşan e serokonversiyonu ne denli kısa zamanda oluşursa prognoz o derece iyi seyretmektedir. HBV DNA düzeyleri çabuk düştüğü zaman kronikleşme, HCC ve siroz gelişim oranları düşmektedir (64).

Bu dalgalanmaların enfekte hepatositlerin lizisi sonucu olduğu düşünülmektedir. Serum HBV DNA seviyelerinin yükselmesinin yanında HBcAg şifti görülmektedir. Yani hepatositlerin nükleerden sitoplazmik bölgeye geçişi ile immünlirens fazda viral yükün ya da viral antijen prezentasyon değişiminin tetiği çekilmiş olur. Ancak halen bu değişimin mekanizması aydınlatılamamıştır (65,66). Birçok alevlenme genellikle asemptomatiktir. Rutin kontrol sırasında fark edilmektedir. Ancak küçük bir grup hastada ağır alevlenme görülebilmektedir. Hatta karaciğer yetmezliğine bağlı karaciğer nakli dahi gerekebilmektedir. Kliniği ağır seyreden bu vakalarda Ig M, AFP ve Anti-HBc pozitiflikleri görülebilir. Bu nedenle akut HBV enfeksiyonu ile ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır (67).

İmmünlirens fazda HBeAg pozitifliği genellikle sona erer ve Anti-HBe pozitifliği görülür. Yani e serokonversiyonu görülür ve hastalık diğer faza yani inaktif taşıyıcılık fazına geçer. Hastaların %67-80' inde seyir bu şekilde iken bazı hastalarda HBeAg ve HBV DNA kaybolmayabilir. Bu hastalarda prognoz kötüdür ve ataklar tekrarlayabilmektedir (68).

2.4.3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı

İnaktif taşıyıcılık fazı ömür boyu sürebilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu geçiren hastaların %70-80' ini oluştururlar. Serokonversiyon oluşmuştur ve hastalık inaktif haldedir. HBV DNA düzeyi düşük veya hiç yoktur ve ALT normaldir. İnaktif taşıyıcıların %1-3 gibi küçük bir kısmında spontan HBsAg kaybı ve Anti-HBs pozitifliği görülebilmektedir. Siroz gelişmeden HBsAg kaybı oluşan hastalarda prognoz çok iyi iken bazı hastalarda tekrar HBeAg pozitifliği meydana gelebilir.

İnaktif fazda aktivitenin şiddetli olduğu küçük bir grup da mevcuttur. Bu hastalarda siroz ve HCC gelişebilmektedir. Bu nedenle takip çok önemlidir. 3-6 ayda bir ALT ve yıllık HBV DNA bakılmalıdır (59).

2.4.4. Reaktivasyon Fazı

Reaktivasyon immünsupresif tedavi alan hastalarda görülebildiği gibi spontan olarak da meydana gelebilmektedir. Spontan reaktivasyon ile ilgili literatürde birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri 133 asemptomatik kan bağışı yapan donörde tespit edilen HBeAg serokonversiyonu ile ilgili çalışmadır. Bu hastalar 6 yıl düzenli takip edilmiş ve 26 hastada spontan reaktivasyon tespit edilmiştir. Yani reaktivasyon

oranı yıllık %3.3' tür. Birçok analizin sentezi sonucunda erkek cinsiyet, HBV genotip C, HBeAg pozitif fazda serum ALT değerlerinin 5 kattan fazla olması ve HBeAg serokonversiyonunun 40 yaşın üzerinde olması reaktivasyon risk faktörleri arasında sayılabilir (69).

2.4.5. HBsAg Negatif Faz

HBsAg kaybindan sonra nadiren de olsa düşük düzeylerde HBV DNA ($<10^3$) pozitifliği görülebilir. Bu hastalarda HBsAg kaybına rağmen HBV enfeksiyonu özellikle immünsupresif tedavi alanlarda görülmektedir (59).

2.5. İmmünsuprese Hastalarda Hepatit B Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonunun doğal seyri viral replikasyon ve konağın immun cevabı arasındaki ilişkiye göre değişmektedir. HBV enfeksiyonu, serolojik iyileşme görülen bireyler dahil enfeksiyonu geçiren tüm hastaların vücudunda persiste etmektedir. Dolayısıyla HBV enfeksiyonu geçmişi olan ve immünsupresif tedavi alan kimseler HBV reaktivasyonu veya alevlenmesi açısından risk grubu içerisinde (6). HBV ile enfekte olmuş immünsupresif farmakoterapi alan bu bireyler tedavi altındayken reaktivasyona karşı savunmasızdırlar. İmmünsupresif tedavi sonrası HBV reaktivasyonu ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. HBV reaktivasyonu' nun klinik seyri değişkendir. Asemptomatik olarak hepatik enzim yükselebildiği gibi şiddetli hepatite ve hatta fulminan hepatite bağlı ölüm dahi gözlenebilmektedir. Aynı zamanda HBV reaktivasyonu' nun direk zararlarının yanı sıra kemoterapiyi geciktirme veya kemoterapiyi durdurma nedeni ile hastanın tedavisinde gecikme ve ihtiyacı olan tedaviyi alamama gibi zararları da söz konusudur (7).

Hastalara immünsupresif tedavi öncesi HBV serolojik testleri bakılmaktadır. Bu yaklaşımı pek çok kılavuz önermektedir (70, 71). Testler anti-HBc ve HBsAg testlerini içermelidir. Fakat rutinde anti-HBs bakılmamaktadır. Çünkü anti-HBs, profilaksinin endikasyonu için kullanılmamaktadır (72). Bazıları HBV reaktivasyonu riskini belirlemek için anti-HBs de bakılmasını önermektedir. İmmünsupresif tedavi öncesi seroloji sonuçlarına göre aşağıdakiler geçerlidir:

1. HBV enfeksiyonu (HBsAg pozitif veya anti-HBc pozitif) olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyi bakılmalıdır.

2. Hastanın HBsAg'si pozitif ise; HBV DNA'ya ek olarak HBeAg ve anti-HBe ileri testlerini de içermelidir.
3. Mümkünse HBV enfeksiyonu kanıtı olmayan hastalara, immünsupresif tedavi öncesinde aşı yapılmalıdır.
4. HBV enfeksiyon kanıtı olan hastalara, HBV reaktivasyonu' nin risk değerlendirilmesi yapılarak, profilaktik tedavi değerlendirilmesi yapılmalıdır.
5. HBV reaktivasyonu tanısı, HBV replikasyonunda ani ve belirgin yükselme olduğunda konmaktadır.

2.5.1. HBV reaktivasyonu Riski Bulunan Hasta Grupları

HBV serolojisi HBsAg pozitif veya anti-HBc pozitif olan hastalar eğer immünsupresif tedavi alacaklarsa HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Bunlar malignite, otoimmün hastalık, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immünsupresif tedavi alan hastaları içermektedir.

2.5.1.1. Kemoterapi Tedavisi Alan Hastalar

HBV reaktivasyonu'ye çeşitli solid ve hematolojik tümörlerin tedavisi için kemoterapi verilen hastalarda rastlanmıştır (73-75). HCC için kemoradyasyon ve kemoembolizasyon alan hastalarda bile reaktivasyon riski bulunmaktadır (76). Standart kemoterapi alan HBsAg pozitif hastalarda %70 HBV reaktivasyonu oranı raporlanmıştır (75, 77). Solid tümör nedeniyle kemoterapi verilen hastaların sistemik derlemesinde, HBsAg pozitif olanlarda HBV reaktivasyonu riski %4-68 arasında değişmektedir. Fakat birçok çalışmada bu oran %10'dan daha fazla olarak rapor edilmiştir (77). İyileşme fazındaki HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, HBV DNA negatif HBV enfekte hastalarda ise bu oran %0.3 ile %9 arasındadır. Kemoterapi rejimlerinden herhangi birinde potansiyel olarak HBV reaktivasyonu riski blunurken, risk kısmen rejim tipine bağlı olarak değişmektedir. Reaktivasyon riski, anti-CD20 monoklonal antikor ve/veya glukokortikoid içeren rejimlerde daha fazladır (78).

2.5.1.2. Otoimmün Hastalıklar Açısından Tedavi Edilen Hastalar

Çeşitli immünsupresif ajanlar ile tedavi edilen otoimmün hastalıklarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Olgu serilerinde, Crohn hastalığına bağlı tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü olan infliximab ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu gösterilmiştir. Örneğin, bir çalışmada infliximab tedavisi verilen 80 Crohn hastası arasında HBsAg pozitif olan 3 hastanın ikisinde infliximab kesildikten sonra ciddi hepatit (birinin ölümüne yol açan) bildirilmiştir. Transaminazları normal olan, anti-HBspozitif 3 hastada reaktivasyon olmamıştır (79).

Hepatit alevlenmesine otoimmün hastalıklar nedeniyle tedavi verilen çeşitli hastalarda rastlanmıştır. TNF inhibitörlerinden başka metotreksat (özellikle kesilmesinden sonra), abatacept ve ustekinumab gibi immünsupresif ajan tedavisi verilenlerde hepatit alevlenmesi görülmüştür (80, 81, 82).

2.5.1.3. Transplantasyon Yapılan Hastalar

Hematopoetik kök hücre veya solid organ nakli yapılanlarda HBV reaktivasyonu gelişebilir. HBsAg pozitif hastalara ek olarak negatif hastalarda da HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Allojenik kemik iliği nakli yapılan HBsAg negatif bazı hastalarda ters serokonversiyon gelişmiştir (83). Reaktivasyon riskinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir (84). Buna ek olarak, reaktivasyon riski hastanın HBsAg durumu ve aldığı immünsupresif tedavi tipine bağlıdır.

2.5.2. HBV Reaktivasyonu Risk Değerlendirmesi

2.5.2.1. HBV Serolojik Durum

Reaktivasyon riski immünsupresif tedavi verilen hastalarda hastanın HBsAg durumu ile ilişkilidir. HBsAg pozitif bireyler negatif bireyler ile karşılaştırıldığında reaktivasyon açısından daha risklidir. HBsAg pozitif hastalarda HBeAg pozitif ve/veya yüksek HBV DNA seviyesine sahip olanlar en yüksek risk grubundadır. Örneğin, kemik iliği nakli yapılan 137 hastada (23 HBsAg pozitif, 37 anti-HBs pozitif ve 77 HBV'nin serolojisi bakılmayan) yapılan bir çalışmada 13 hastada HBV reaktivasyonu gelişmiştir (85). HBV reaktivasyonu'ne, HBsAg pozitif bireylerde, negatif bireylere göre daha sık karşılaşılmaktadır. En önemli risk faktörü HBV DNA düzeyinin $>10^5$ kopya/mL olmasıdır. İyileşmekte (HBsAg negatif, anti-HBc-pozitif) olan immünsupresif tedavi verilen HBV enfekte hastalarda da reaktivasyon riski bulunmaktadır.

HBsAg negatif hastalardaki reaktivasyon olgularının çoğu anti-CD20 ajan kullanan hasta grubunda tespit edilmektedir. Reaktivasyon riski düşük olmakla birlikte Anti-HBs pozitif bireylerde bile HBV reaktivasyonu görülmektedir. Lenfoma açısından rituksimab içeren kemoterapi verilen 150 hastayı içeren bir çalışmada reaktivasyon riski değerlendirilmiştir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan bu hastalar HBV reaktivasyonu açısından prospektif olarak değerlendirilmiş ve anti-HBs pozitif 116 hastanın 9'unda (%8), anti-HBs negatif 35 hastanın 8'inde (%23) reaktivasyon ortaya çıktığı gösterilmiştir (86).

2.5.2.2. İmmüsupresif Tedavi Tipi

Kullanılan immüsupresif ajana bağlı olarak HBV reaktivasyonu riski değişmektedir. Bu ajanlar, bilinen kemoterapötikler ve glukortikoidlere ek olarak anti-CD20 ajanlar, anti-TNF içeren ilaçlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri gibi ilaçlardır. Örneğin: HBsAg veya anti-HBc pozitif hastalarda, HBV reaktivasyonu'nin artan riski nedeniyle monoklonal anti-CD20 antikoru olan rituksimab ve ofatumumab için ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından uyarılar yayınlanmıştır. Uyarılar, bu ilaçların şiddetli hepatit alevlenmesi yaptığını gösteren metaanalizlere dayanmaktadır (87). Rituksimaba bağlı HBV riski HBsAg pozitif hastalarda yeterli kanıt düzeyinde tanımlanmamıştır. Ancak immüsupresif tedavi verilenler arasında reaktivasyon riskinin anti-CD20 ajanlarda en yüksek olduğuna çoğu uzman inanmaktadır (75). Rituksimab, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, onkovin ve prednizon tedavileri verilen HBsAg negatif hastalar arasında reaktivasyon raporları %3-41 arasındadır.

Lenfoma nedeniyle rituksimab verilen hastalarda yapılan ve 15 çalışmayı kapsayan bir meta analizde, klinik olarak tahmini reaktivasyon riski yaklaşık %6'dır (88). Burada klinik HBV reaktivasyonu tanımına, ALT' nin normal üst sınırından 3 kattan fazla artışı veya HBV DNA'nın başlangıç değerine göre yükselmesi girmektedir.

Ritüksimab, B lenfosit yüzeyinde eksprese edilen CD20'yi hedef alan monoklonal antikordur ve CD20-pozitif B hücrelerini spesifik olarak yok eder. In-vitro çalışmalar, rituksimabın etki mekanizmasını, B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20'ye ilk bağlanma ve daha sonra kompleman bağımlı ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla B lenfositleri seçici olarak yok ettiğini doğrulamıştır. Yani,

rituksimab CD20 pozitif B lenfositlere doğrudan etki ederek, bu B lenfositlerin indüklenmiş apoptozis yoluyla ortadan kaldırılmasına neden olur (89, 90).

2.5.2.3. Glukokortikoidler

HBV reaktivasyonu riskini steroidler, tek başına veya kemoterapi rejiminin bir parçası olduğunda da arttırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, steroid alan veya almayan hasta gruplarının rastgele belirlendiği Non-hodgkin lenfoma (NHL) tanısı olan 50 HBsAg pozitif hasta incelenmiş ve 9 ay sonrasında toplam HBV reaktivasyonu insidansı steroid almayanlarda %38, alanlarda %73 olarak ortaya çıkmıştır. Tümör yanıt oranının steroid almayanlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (91).

HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu, glukortikoid tedavisini yüksek doz alanlar, hızlı doz yapılanlar ile uzun süre orta doz alanlarda görülmektedir (75). Bunlara ek olarak, düşük doz alanlarda (<20 mg veya her gün prednizon) ve hatta uzun süre düşük doz verilenlerde reaktivasyon iyi tanımlanmamıştır. Glukokortikoidler HBV replikasyonunu indüklemektedir. Özellikle, periferik T lenfositlerin immüsupresyonuna katkı sağlayarak çeşitli gen ürünlerinin azalmış ekspresyonuna yol açarlar (92). Glukokortikoidler, interferon gama (IFN- γ) ve TNF ekspresyonunu baskılamakta ve sonuçta T lenfositlerin yeterli aktivasyonu sağlanamamaktadır. Kronik hepatit B durumunda, T lenfositler baskılanır ve böylece inflamasyonun neden olduğu hepatosellüler hasar baskılanır. Viral replikasyonun artmasına karşılık serum aminotrasferazları düşmektedir. Bunlara ek olarak, glukokortikoidler kesildiğinde, T hücre fonksiyonu düzelir. T lenfositler HBV ile enfekte olmuş hepatositlere tekrar saldırır ve ciddi hepatik hasar oluşur (93). Aminotransferaz piki glukokortikoid bırakıldıktan 4-6 hafta sonra meydana gelmektedir. Ayrıca, glukokortikoidlerin HBV genomunun S geninde, bir glukokortikoid yanıt elemanı bulunur. Glukokortikoidler uygulandığında, bu reseptörlere bağlanır ve transkripsiyonu artırır. HBV DNA replikasyonu sağlanır (94, 95, 96).

2.5.2.4. TNF İnhibitörleri

HBV reaktivasyonu'de TNF inhibitörlerinin rolü bulunmaktadır (79, 97). Örneğin, anti TNF ajan kullanan, HBsAg pozitif ve bu grubun yanında HBsAg negatif ancak anti-HBcAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonuna bağlı karaciğer yetmezliği ve ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (98). Yine reaktivasyon riski HBsAg pozitif hastalarda %0-40 arasında bulunmuştur (75). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda,

HBsAg negatif olanlarda HBV reaktivasyonu sık bulunmamıştır. Örneğin HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, romatolojik hastalık için anti-TNF verilen 146 hastada yapılan prospektif bir çalışmada, hastalar 56 ay izlenmiştir. 56 ayın sonunda HBV DNA düzeyleri çalışılmış ve herhangi bir artışa rastlanmamıştır (99).

2.5.3. HBV Reaktivasyonu Risk Düzeyi Sınıflandırması

Tahmini reaktivasyonun riski, serolojik duruma ek olarak verilen immünsupresif rejim tipi ile ilişkilidir. HBV reaktivasyonu risk seviyesini Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD), immünsupresif verilenler arasında sınıflandırmıştır (74). Belirli risk düzeyi, hastaya profilaktik tedavi verilir verilmemesini belirlemektedir. Bunun yanında kronik hepatit B (KHB)'li ve tedavi kriterlerine uyan hastalar, hangi tip immünsupresif tedavi verilirse verilsin antiviral ilaç kullanılmalıdır. Bazı hastalarda, özellikle HBsAg negatif hastalarda AGA ve AASLD risk seviyesine göre farklı yaklaşmaktadır. AASLD, tahmini risk düzeyini 5 grupta sınıflandırmıştır (72) :

Çok yüksek risk:Bu grupta, tahmini reaktivasyon riski çok yüksek (>%20) hastalar bulunmaktadır. Örneğin,HBsAg pozitif ve anti-CD20 tedavi (ör; rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) verilen hastalar veya hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan hastalar bulunmaktadır.

Yüksek risk:HBsAg pozitif hastaya yüksek doz glukokortikoid (≥ 20 mg/gün ve en az 4 hafta) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) veriliyorsa yüksek risk (%11-20) grubunda bulunmaktadır.

Orta risk:HBsAg pozitif ve steroidsiz sitotoksik kemoterapi - anti-TNF tedavi - anti-rejeksiyon tedavilerinden herhangi biri veriliyorsa orta risk (%1-10) grubunda bulunmaktadır. Eğer hasta HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif ve anti-CD20 tedavi veya hematopoetik hücre transplantasyonu yapılacaksa yine orta risk grubundadır.

Düşük risk:HBsAg pozitif hastalara metotreksat veya azathioprine verilecekse düşük risk (<%1) grubundadırlar. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif bireylere yüksek doz steroid (≥ 20 mg/gün) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) verilecekse bunlar düşük risk grubundadırlar.

Çok düşük risk: HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif bireylere steroidsiz sitotoksik kemoterapi, anti-TNF tedavi, anti-rejeksiyon tedavi, metotreksat veya azathioprin verilecekse, bu bireyler çok düşük risk grubunda bulunmaktadır.

2.5.4. HBV Reaktivasyonu Klinik Bulguları

HBV reaktivasyonu üç fazdan oluşmaktadır. İlk fazda hastaların çoğu asemptomatiktir ve HBV DNA düzeyi yükselmektedir. HBV ile konakçı immünitesiarasında temas ikinci fazda gerçekleşir. Bu fazdaki alevlenme kendini aminotransferaz artışı şeklinde göstermektedir. Eğer alevlenme ciddi ise, sarılık, hepatik dekompanseasyon ve ölüm meydana gelebilir. Üçüncü faz iserezolüsyon fazıdır ve hepatik hasar ile son bulmaktadır (98).

2.5.5. HBV Reaktivasyonu Tanısı

Reaktivasyon tipi 2 şekilde tanımlanmaktadır:

1. Kronik HBV eksaserebasyonu: HBV DNA' sı pozitif bireylerde HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml artış olur. Başlangıç HBV DNA düzeyi negatif olanlarda ise sonradan pozitifleşir (≥ 100 IU/ml) veya başlangıç HBV DNA'sı bilinmeyenlerde sonradan pozitifleşmesidir ($\geq 100,000$ IU/ml).

2-Geçmiş hepatit B'nin reaktivasyonu: Daha önce HBsAg negatif olan bireylerde HBsAg seroreversiyonu gerçekleşmesi veya HBsAg negatif iken serumda HBV DNA düzeyinin pozitif olmasıdır (100).

2.5.6. HBV Reaktivasyonu Tedavisi

Reaktivasyon gelişen hastalara antiviral tedavi verilmelidir. Semptomu olmayanlarda amaç, hastalık alevlenmeden önlemektir. Ciddi hepatit veya hepatik yetmezlik reaktivasyon gelişenlerin %25-50'sinde meydana gelmektedir. Hematolojik malignitesi olanlar ve/veya rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda daha fazladır (101). Daha önceden tedavi almayanlarda tenofovir veya entekavir verilebilir. Tenofovir, renal fonksiyonları bozuk olanlara verilmemelidir. Lamivudin kullananlarda gelişen dirençten dolayı lamivudin yerine bu iki ilaç seçilmelidir. Tek ajan entekavir tedavisi, lamivudin refrakter olanlarda yüksek direnç sahip olduğu için daha çok tenofovir verilmelidir. Antiviral tedavi verilen bireyler sık takip edilir. Bazı olgu sunumları hastalığın erken döneminde antiviral tedavi verildiğinde, klinik iyileşmenin

sağlandığını ortaya koymuştur (102). Ancak antiviral tedavinin karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli ve ölüme bile sebep olabileceği de gösterilmiştir (103).

2.5.7. HBV Reaktivasyonu Profilaktik Tedavisi

İmmünsupresiflerle birlikte yada immünsupresif tedaviden önce hastaya antiviral verilmesi reaktivasyon riskini azaltmaktadır. Birçok çalışma profilaktik tedavinin yararını göstermiştir (104-106). Yapılan bir meta analizde, 774 HBsAg pozitif hastaya kemoterapi verilirken antiviral profilaksi de verilince reaktivasyon riski %90 civarında düşmüştür (77). Profilaktik antiviral tedavi verilince reaktivasyona bağlı hepatit ve reaktivasyon nedeniyle kemoterapinin kesilmesi azalmıştır. Profilaktik antiviral verilmesine ise reaktivasyon risk düzeyine göre karar verilmektedir.

2.5.7.1. Orta veya Çok Yüksek Risk

Antivirallerin immünsupresiflerle ya da immünsupresif öncesinde verilmesi önerilmektedir. Bu hastalara, reaktivasyon geliştikten sonra antiviral verilmesinden daha çok profilaktik yaklaşım önerilmektedir. Bunun nedeni çalışmaların reaktivasyon geliştikten sonra antiviral verilmesinin akut alevlenmeyi önlemediğini ortaya koymasındır (107,108). Bir çalışmada, hastalara prednizolon, rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin tedavisi verilirken reaktivasyon meydana gelen 17 hastadan 10 tanesinde akut alevlenme görülmüş ve 4 hastada entekavir verildikten sonra ciddi akut alevlenme meydana gelmiştir (86). Profilaktik antiviral tedavinin immünsupresiflerden ne kadar önce başlanılacağı konusunda veri olmamasına karşın, pek çok hasta için immünsupresif tedavi ile antiviral tedavinin birlikte başlatılması uygun görülmektedir (98). Fakat HBV DNA seviyesinin $>4 \log_{10}$ IU/ml olduğu bireylerde HBV DNA düzeyi $<3 \log_{10}$ IU/ml düzeyine düşene kadar immünsupresiflerin bekletilmesi önerilmektedir.

2.5.7.2. Düşük Risk veya Çok Düşük Risk

Genel olarak hastaların hastaların sıkı takibinin iyi yapılarak, reaktivasyonun erken tespit edilmesi ve uygun tedavinin verilmesi önerilmektedir. Reaktivasyon riski düşük olanlara profilaksinin verilmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır.

2.5.8. HBV Reaktivasyonunda Kullanılan Antiviraller

Tenofovir ve entekavir lamivudinden daha çok kullanılmaktadır. İnterferon kesinlikle kullanılmamalıdır. Profilaksi tecrübelerinin çoğu lamivudin ile meydana gelmiştir (106,109). Tenofovir ve entekavire direnç fazla değildir. Etkinlikleri lamivudinden daha fazladır. Yine rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) rejimi verilen 121 HBsAg pozitif hastanın randomize kontrollü çalışmasının sonucunda, entekavir lamivudinden üstün bulunmuştur (110). Tenofovir ile lamivudinin karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. Fakat tenofovirin de entekavir gibi etkili olduğuna inanılmaktadır. Başka bir retrospektif çalışmada, CHOP tedavisi verilen 134 HBsAg pozitif hastadan entekavir kullananlarda, lamivudin kullananlardan %39'a karşın %6.3 daha az reaktivasyon gelişmiştir (111).

2.5.8.1. HBV Reaktivasyonu Tedavi Süresi

HBV reaktivasyonu tedavi süresi, verilen immünsupresif rejim, HBV DNA düzeyi, altta yatan karaciğer hastalığının şiddetine bağlı olmakla birlikte profilaktik tedavi süresi genellikle aynıdır.

Anti-CD20 ajanlar dışında immünsupresif tedavi bittikten sonra en az 6 ay daha antiviral tedavi devam ettirilmektedir. Anti-CD20 ajanlar da ise immünsupresif tedavi bittikten sonra en az 12 ay tedaviye devam edilmektedir. Bunun nedeni, B hücre fonksiyonu düzelmesindeki gecikmelerdir. Bazı durumlarda immüsüpresif tedavi uzun süre devam ettiğinden anti viral tedaviye de uzun süre devam edilir. Bunun dışında HBV DNA>2000 IU/mL veya sirozlu hastalarda uzun süre antiviral tedavi gerekebilir. Ancak profilaktik tedavinin süresi konusunda kesin bilgi bulunmamaktadır. 46 hastalık bir çalışmada kemoterapiden önce lamivudin verilen hastalarda lamivudin tedavisine kemoterapi kesildikten sonra ortalama 3.1 ay devam edilmiştir. 11 hastada (%23) lamivudin kesildikten sonra reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir. Kemoterapi öncesi HBV DNA>10⁴ kopya/mL olan hastaların %50'sinde ve <10⁴ olanların ise %10'unda reaktivasyon geliştiği görülmüştür.

2.5.9. HBV Reaktivasyonu Erken Tanı ve Tedavisi

Düşük ve çok düşük reaktivasyon riski bulunan hastalarda profilaksi yerine hastaların takibi önerilmektedir. HBV DNA düzeyi ve karaciğer fonksiyon testlerine immünsupresif tedavi boyunca ve tedavi bittikten sonra 6 ay daha bakılması

önerilmektedir. Uygun takip aralığı önerilmemekle birlikte başlangıç HBV DNA düzeyine göre bir takip aralığı belirlenmektedir. HBV DNA'sı başlangıçta pozitif olanlarda laboratuvar takibinin aylık yapılması önerilmektedir. Başlangıç HBV DNA'sı negatif olanlarda ise laboratuvar takibinin 3 ayda bir yapılması uygun görülmektedir. Reaktivasyon gelişenlerde ise antiviral tedavi verilmesi gerekmektedir (112).



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hastalar ve Metod

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalları'nda 01.01.2015-15.03.2017 tarihleri arasında, çeşitli solid tümör ve hematolojik maligniteleri nedeniyle ilk defa kemoterapi alan 1275 hastanın dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak retrospektif incelendi (Onay numarası: 2017/21-1). Hastalarımızın, hastane bilgisayar dosya sisteminden tanısı, yaşı, cinsiyeti, verilecek kemoterapi protokolü, kemoterapi öncesi HBV serolojisi (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, HBeAg ve anti-HBe) ve HBV DNA durumuna bakıldı. HBV serolojisi bakılanlar HBV durumuna göre HBV duyarlı, akut enfeksiyon, kronik HBV enfeksiyonu, geçirilmiş enfeksiyon, izole anti-HBc pozitifliği olarak gruplara ayrıldı. HBV reaktivasyonu riski olan kronik enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon, sadece anti-HBc pozitifliği bulunan hastalar, kemoterapi sonrası HBV reaktivasyonu açısından AST, ALT ve HBV DNA düzeyleri bakılmış hastalar değerlendirildi.

Böbrek malign neoplazmı nedeniyle IFN- α 2B, prostat malign neoplazmı nedeniyle abirateron verilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

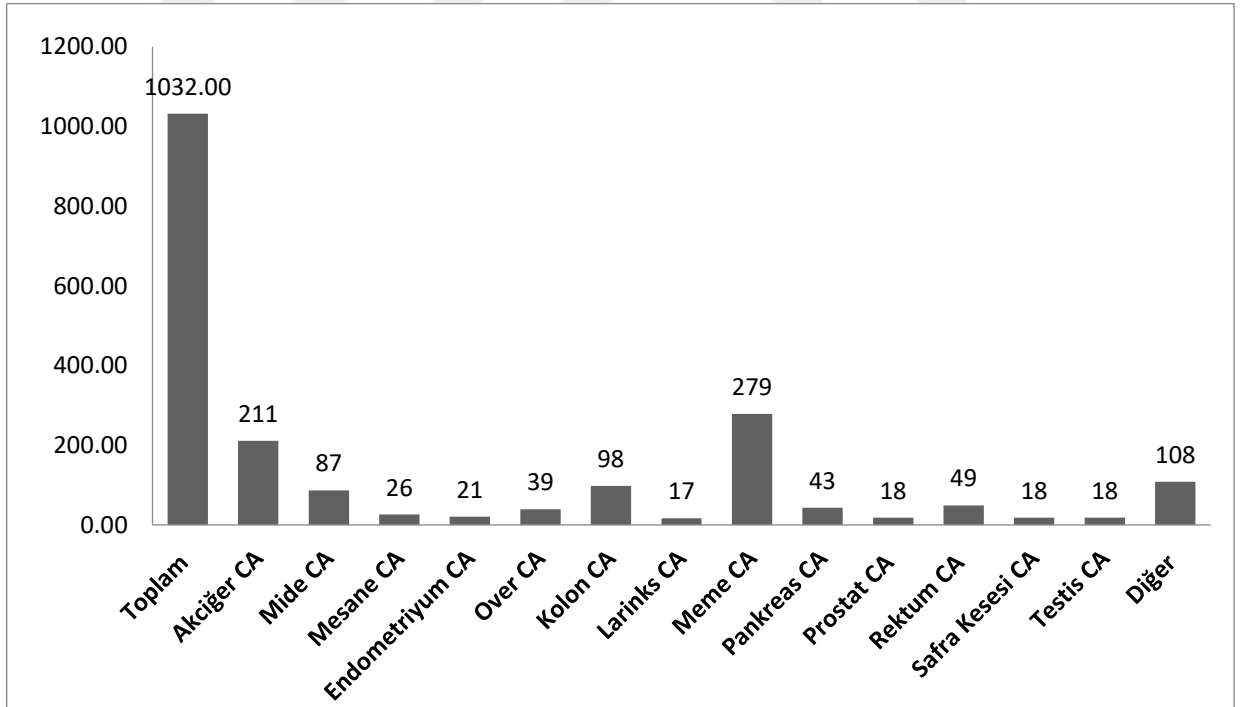
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken veriler sayı(%) ile verildi.

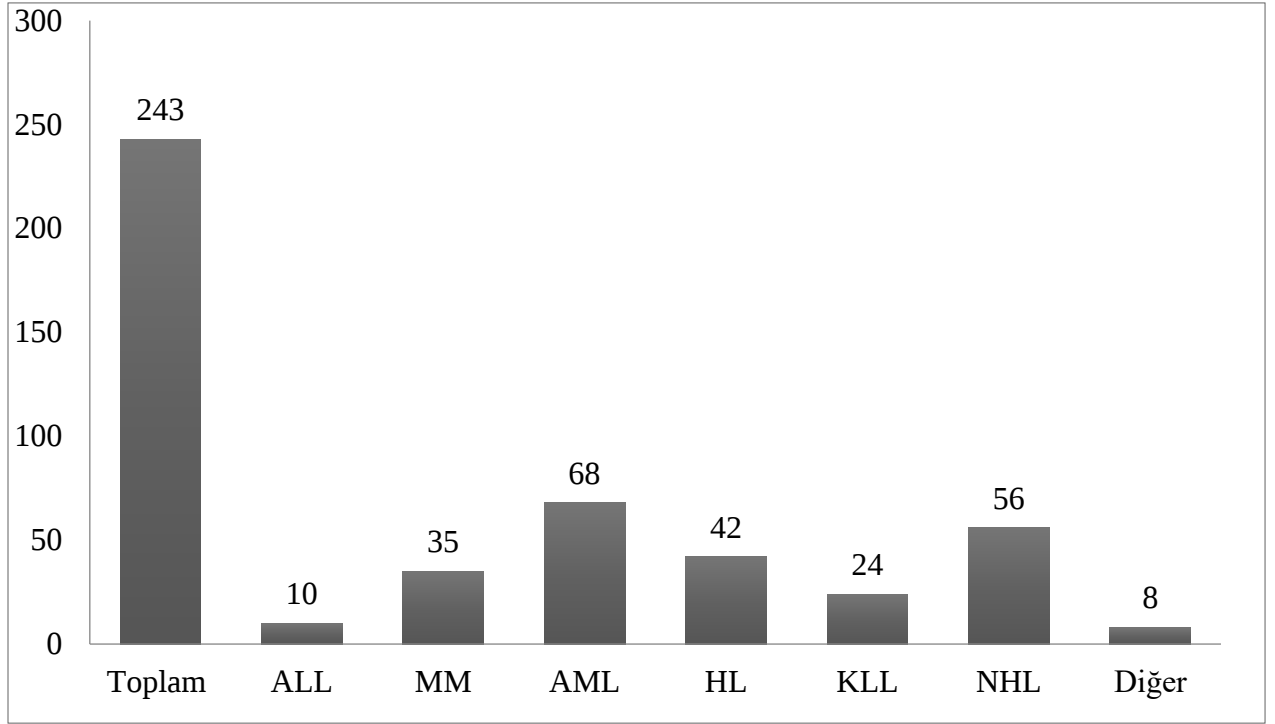
4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalları'nda 01.01.2015-15.03.2017 tarihleri arasında, çeşitli solid organ malignitesi ve hematolojik maligniteleri nedeniyle ilk defa kemoterapi alan 1275 hastanın 1032'si solid organ malignitesi,243'ü hematolojik malignite ile takipliydi.Bunların 211 tanesi akciğer kanseri,87 tanesi mide kanseri,26 tanesi mesane kanseri,21 tanesi endometriyum kanseri,39 tanesi over kanseri,98 tanesi kolon kanseri,17 tanesi larinks kanseri, 279 tanesi meme kanseri,43 tanesi pankreas kanseri,18 tanesi prostat kanseri,49 tanesi rektum kanseri,18 tanesi safra kesesi kanseri,18 tanesi testis kanseri,108 tanesi diğer solid kanserler,10 tanesi akut lenfositik lösemi,35 tanesi multiplmyeloma,68 tanesi akut myeloid lösemi,42 tanesi HL, 24 tanesi kronik lenfositik lösemi,56 tanesi NHL ve 8 tanesi diğer hematolojik kanserlerin hastasıydı. (Şekil 1 ve Şekil 2).

Hastaların 655'i erkek,620'si kadındı.Hastaların yaş ortalaması 58'di (17-94).



Şekil 4.1. Solid Organ Malignitesi Tanısı ile Çalışmaya Alınan Hasta Sayıları



Şekil 4.2. Hematolojik Malignite Tanısı ile Çalışmaya Alınan Hasta Sayıları

Toplam 1275 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 14'ünde (%1.09) kemoterapi öncesi sadece HBsAg çalışılmışken, 3 hastada (%0.23) HBsAg ve anti-HBc birlikte taranmıştır ve son olarak özetle 296 hastada ise (%23.1) HBV serolojisi çalışılmıştır. 296 hastanın ise büyük çoğunluğunu hematoloji hastaları oluşturmaktadır. Hematolojik malignitesi olan 243 hastanın 201'inde (%82.7) HBV serolojisi taranmıştır. Bu gruptaki seroloji parametreleri ve bakılma oranları şu şekildedir; 9 hastada (%3.7) kemoterapi öncesi sadece HBsAg değerlendirilmişken hiçbir hastada HBsAg ve anti-HBc total birlikte değerlendirilmemiş ve yine bu grubun büyük çoğunluğunda yani 192 hastada (%79) HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total birlikte değerlendirilmiştir. Solid organ malignitesi olan hasta grubundaki 1032 hastada ise HBV serolojisi taranma oranları çok daha aşağı seviyede kalmıştır. Bu gruptaki 5 hastada (%0.48) kemoterapi öncesi sadece HBsAg, 3 hastada (%0.29) HBsAg ile anti-HBc total ve 87 hastada ise (%8.4) HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total birlikte monitörize edilmiştir. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Kemoterapi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hasta Oranları

	HBsAg n(%)	HBsAg + Anti-HBc Total n(%)	HBsAg +Anti-HBc Total + Anti-HBs n(%)	Toplam
Hematolojik Malignite n=243	9/243(%3.7)	0/243 (%0)	192/243 (%79)	201/243(%82.79)
Solid Organ Malignitesi n=1032	5/1032 (%0.48)	3/1032 (%0.29)	87/1032 (%8.4)	95/1032 (%9.17)
Bütün Hastalar n=1275	14/1275(%1.09)	3/1275 (%0.23)	279/1275 (%21.8)	296/1275 (%23.12)

1275 kemoterapi alacak hastadan tedavi öncesi HBV serolojisi taranan hasta sayısı toplam 296 (%23.12) olarak saptandı. Bu hastalardan 201'i yani %82.7 gibi büyük bir orandaki hasta, hematolojik malignitesi olan hasta grubunda bulunmaktadır. Solid organ malignitesi olan medikal onkoloji hastalarının ise yalnızca 95'i HBV serolojisi açısından taranmıştır.

296 hastanın HBsAg, izole anti-HBc total ve anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitiflik oranları değerlendirilmiştir. Hematolojik malignitesi olan 11 (%5.4) hastada HBsAg, 15 (%7.4) hastada izole anti-HBc total ve 38 (%18.9) hastada anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitifliği saptanmıştır. Solid organ malignitesi olan hasta grubunda ise HBV serolojisi taranan hastalar arasında 18 (%18.9) hastada HBsAg, 9 (%9.4) hastada izole anti-HBc total ve 30 (%31.5) hastada ise anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitifliği tespit edilmiştir. Bu verilerle birlikte, totalde kemoterapi öncesi HBV serolojisi değerlendirilen solid organ malignitesi ve hematolojik malignitesi olan toplam 296 hasta arasında durum şu şekilde değerlendirilmiştir; 29 (%9.7) hastada HBsAg, 24 (%8.1) hastada izole anti-HBc total, 68 (%22.9) hastada anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitifliği görülmüştür.(Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Kemoterapi Öncesi HBV Serolojisi Taranan Hastalarda HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Hasta Oranları

	HBsAg Pozitif n(%)	İzole Anti-HBc Total Pozitif n(%)	Anti-HBc Total + Anti-HBs Birlikte Pozitif n(%)	Toplam n(%)
Hematolojik Malignite n=201	11/201(%5.4)	15/201(%7.4)	38/201 (%18.9)	64/201(%31.7)
Solid Organ Malignitesi n=95	18/95(%18.9)	9/95 (%9.4)	30/95 (%31.5)	57/95 (%59.8)
Bütün Hastalar n=296	29/296 (%9.7)	24/296(%8.1)	68/296(%22.9)	121/296(%40.7)

Kemoterapi öncesi, HBV serolojisi pozitif hastalarda, HBV DNA çalışılma oranları da düşük tespit edilmiştir. HBV serolojisi pozitif saptanan 121 hastadan sadece 49 hasta (%40.4) gibi küçük bir hasta grubunda HBV DNA istenmiştir. Bu veri ayrıntılı tarandığında da hematolojik malignitesi olan hasta grubu solid organ malignitesi olan hasta grubuna göre öndedir. Oranların ayrıntıları ise şu şekildedir; hematolojik malignitesi olan 11 HBsAg pozitif hasta arasından 10 (%90.9) hastanın, 15 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 4 (%26.6) hastanın ve 38 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 13 (%34.2) hastanın HBV DNA'sı taranmıştır. Solid organ malignitesi olan hasta grubunda ise, 18 HBsAg pozitif hasta arasından 16 (%88.8) hastanın, 9 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 3 (%33.3) hastanın, 30 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 3 (%10) hastanın HBV DNA'sı değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar total olarak analiz edilirse, hematolojik ve solid organ malignitesi olan toplam 29 HBsAg pozitif hasta arasından 26 (%89.6) hastanın, 24 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 7 (%29.1) hastanın, 68 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 16(%23.5) hastanın HBV DNA'sı tarandığı görülmüştür. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kemoterapi Öncesi HBsAg ve İzole Anti-HBc Total Pozitif Saptanan Hastalarda HBV DNA Taranma Oranları

	HBsAg Pozitif n(%)	İzole Total Pozitif n(%)	Anti-HBc Anti-HBs Pozitif n(%)	Total + Birlikte n(%)	Toplam n(%)
Hematolojik Malignite	10/11(%90.9)	4/15 (%26.6)	13/38 (%34.2)		27/64 (%42.1)
Solid Organ Malignitesi	16/18(%88.8)	3/9 (%33.3)	3/30 (%10)		22/57 (%38.5)
Bütün Hastalar	26/29(%89.6)	7/24 (%29.1)	16/68(%23.5)		49/121(%40.4)

HBV serolojisi taranan tüm malignite gruplarındaki 121 hastadan (HBsAg, izole anti-HBc total, anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta grupları) yalnızca 3 hastada (%2.4) HBV reaktivasyonu geliştiği tespit edildi ve reaktivasyon hastalarının tamamı hematolojik malignitesi olan hastalardır. Bu hastalar ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Kemoterapi öncesi hematolojik malignitesi olan 11 HBsAg pozitif hasta arasından 1 (%9.09) hastada, 15 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 1 (%6.6) hastada, 38 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 1 (%2.6) hastada HBV reaktivasyonu geliştiği tespit edilmiştir. Solid organ malignitesi olan hastalarda ise HBV reaktivasyonuna rastlanmadı. Hematolojik veya solid organ malignitesi olan toplam 29 HBsAg pozitif hasta arasından 1 (%3.4) hastada, 24 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 1 (%4.1) hastada, 68 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 1 (%1.4) hastada HBV reaktivasyonu geliştiği tespit edildi. (Tablo 4.4)

Reaktivasyon gelişen bir hastamız miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılı 71 yaşında erkek hastaydı. Hastanın kemoterapi başlangıcında sadece anti-HBc total pozitif, HBsAg ve HBV DNA ise negatif saptanmıştır. Hasta 6 ay azasitidin tedavisi aldıktan sonra MDS'den AML'ye dönüşüm gerçekleşmiştir ve idarubisin ve sitarabin tedavisi almıştır. 1 aylık idarubisin ve sitarabin tedavisinden sonra hastanın HBsAg değeri pozitifleşmiştir. Bu hastanın AST ve ALT değerlerinde ise artış tespit edilmemiştir.

Bir diğer reaktivasyon gelişen hastamız ise AML ile takipli 56 yaşında erkek hastaydı. Hastaya idarubisin ve sitarabin tedavisi başlanmıştır. 2 ay sonra hastaya allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. İmmüsupresif tedavi olarak ise siklosporin verilmiştir. Hastanın kemoterapi öncesi anti-HBs ve anti-HBc total değeri pozitif, HBsAg ve HBV DNA değeri ise negatif bulunmuştur. Kök hücre naklinden 1 yıl sonra HBsAg ve HBV DNA parametrelerinde pozitifleşme ve anti-HBs değerinde ise negatifleşme olmuş. Hastanın AST ve ALT değerleri ise normalin üst sınırının 10 katına kadar yükselmiştir. Bu hastamıza kemoterapinin başlangıcında tenofovir verilmiş fakat hasta kullanmamıştır. Hastaya tekrar tenofovir başlanmış. Tenofovir başlandıktan 7 ay sonra hastanın HBV DNA düzeyi tekrar negatifleşmiştir.

Reaktivasyon gelişen başka bir hastamız ise 25 yaşında nüks HL ile takipli erkek hastaydı. Hastanın kemoterapi öncesi HBsAg ve anti-HBc total değeri pozitif, anti-HBs ve HBV DNA değeri ise negatif tespit edilmiştir. Hastaya, sisplatin, sitarabin, deksametazon tedavisi verilmiş ve 4 ay sonra otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. Kök hücre naklinden 4 ay sonra HBV DNA değerinde pozitiflik saptanmıştır. Hastanın AST ve ALT değerleri ise normalin üst sınırının 50 katına kadar yükselmiştir.

Tablo 4.4. Hepatit B Virüs Reaktivasyon Oranları

	HBsAg Pozitif n(%)	İzole Total Pozitif n(%)	Anti-HBc Anti-HBc Total + Anti-HBs Birlikte Pozitif n(%)	Toplam n(%)
Hematolojik Malignite	1/11 (%9.09)	1/15 (%6.6)	1/38 (%2,6)	3/64 (%4.6)
Solid Organ Malignitesi	0/18 (%0)	0/9 (%0)	0/30 (%0)	0/57 (%0)
Bütün Hastalar	1/29 (%3.4)	1/24 (%4.1)	1/68 (%1.4)	3/121 (%2.4)

Kemoterapi öncesi HBV serolojisi tarandıktan sonra antiviral profilaktik tedavi başlanma oranları da düşük tespit edilmiştir. Hematolojik ve solid organ malignitesi olan toplam 121 HBsAg, izole anti-HBc total, anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 72 (%59.5) hastaya profilaktik antiviral tedavi verildiği

görülmüştür. Kemoterapi öncesi, hematolojik malignitesi olan 11 HBsAg pozitif hastanın tamamına (%100), 15 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 8 (%53.3) hastaya, 38 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 28 (%73.6) hastaya profilaktik antiviral tedavi tespit edildi. Solid organ malignitesi olan hastalar grubunda ise oranlar şöyledi; 18 HBsAg pozitif hasta arasından 16 (%88.8) hastaya, 9 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 3 (%33.3) hastaya, 30 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 6 (%20) hastaya profilaktik antiviral tedavi tespit edildi. Hematolojik ve solid organ malignitesi olan toplam 29 HBsAg pozitif hasta arasından 27 (%93.1) hastaya, 24 izole anti-HBc total pozitif hasta arasından 11 (%45.8) hastaya, 68 anti-HBc total ile anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu hasta arasından 34 (%55.8) hastaya profilaktik antiviral tedavi verildiği tespit edildi. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hepatit B Virüs Reaktivasyon Yönünden Taranan Hastalarda Profilaktik Antiviral Tedavi Verilme Oranları

	HBsAg Pozitif n(%)	İzole Total Pozitif n(%)	Anti-HBc Anti-HBc Total + Anti-HBs Birlikte Pozitif n(%)	Toplam n(%)
Hematolojik Malignite	11/11 (%100)	8/15 (%53.3)	28/38 (%73.6)	47/64 (%73.4)
Solid Organ Malignitesi	16/18 (%88.8)	3/9 (%33.3)	6/30 (%20)	25/57 (%43.8)
Bütün Hastalar	27/29 (%93.1)	11/24 (%45.8)	34/68 (%55.8)	72/121 (%59.5)

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu tüm insanları ilgilendiren küresel bir halk sağlığı problemidir. Dünyada tahminen 2 milyar HBV ile enfekte birey ve 248 milyon HBV taşıyıcısı bulunmaktadır. Yıllık HBV'ye bağlı karaciğer hastalıklarından yaklaşık 600.000 ölüm söz konusudur (1,2). Virüsün doğal seyri viral replikasyon ile konakçının immün cevabı arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelmektedir. Virüsün serolojik markerleri tam düzelmiş olsa da enfekte tüm hastalarda hepatosit nükleosunda varlığını sürdürmektedir. Bu sebeple HBV hikayesi olanlara immünsupresif tedavi verildiğinde; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme riski bulunmaktadır. HBV reaktivasyonu artmış transaminaz seviyesi, fulminant hepatit ve/veya ölüm gibi çok geniş klinik durumlara yol açar (7). Vurgulanması gereken önemli noktalardan biri de, immünsüpresif tedavi öncesi HBV göstergelerinin taranmasının gerekliliğidir. Çünkü HBV reaktivasyonunun direk zararlarının yanı sıra kemoterapiyi geciktirme veya kemoterapiyi durdurma nedeni ile hastanın tedavisinde gecikme ve ihtiyacı olan tedaviyi alamama gibi zararları da söz konusudur (75). Halen HBV reaktivasyonu ile ilgili hem ülkemizde hem de dünya da yeterince çalışma yapılmamış ya da yapılamamıştır. Literatürdeki bu yetersizlik ve vakaların uniformitesi, kemoterapi alan kronik HBV enfekte bireylerde HBV reaktivasyonu ile ilgili ortak bir konsensus oluşmamasına neden olmuştur. Bu durum, hekimlerdeki reaktivasyon farkındalığını etkiliyor olabilir. Çünkü, HBV reaktivasyonu ile ilgili hekimlerdeki farkındalık, birçok merkezde yeterli değildir.

Örneğin, ABD'de T.T.Tran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5342 hematolog ve onkoloğa 8 soruluk bir anket gönderilmiş, bunlardan 265'i cevap vermiş. Bunlardan %20'si hiç HBV taraması yapmamıştır. %11'i ara sıra ve rastgele tarama yapmışken, %38'i risk faktörü veya hepatit öyküsü olanlara tarama yapmıştır. %30'u eğer karaciğer fonksiyonları değişmişse tarama yapmış ve sadece %13'ü ise her hastada tarama yapmıştır (113). Bu çalışmada, doktorların çok büyük bir kısmı HBV taraması yapmamış olup yapanlar arasında ise tam tarama yapan doktor sayısı çok düşük çıkmıştır.

Jessica P. Hwang ve arkadaşlarının Ocak 2004 - Eylül 2007 tarihleri arasında MD Anderson Kanseri Merkezi'nde retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, kemoterapi alan ve yeni teşhis edilen 10729 kanserli hastanın 1.787'sine (% 16.7) HBV

serolojisi taranmıştır (114). Bizim çalışmamıza baktığımızda, merkezimizdeki hematoloji ve medikal onkoloji hastalarının kemoterapi öncesi HBV enfeksiyonu açısından %23.1 taranma oranları ile literatürle benzerlik göstermektedir.

Öte yandan ülkemizde yapılan az sayıda çalışmadan birinde ise Bahar Engin ve ark.445 hastanın immünsupresif tedavi almadan önce %47.8' inin hepatit açısından hiç taranmadığı, %28.9' unun eksik tarandığı (HBsAg veya anti-HBc IgG bakılmamış), %23.3'ünün ise tam olarak tarandığı saptanmıştır. Anti-HBc IgG pozitif olan toplam 31 hastadan sadece 3 (%9.6) tanesine antiviral profilaksi verilmiştir (115).Bizim merkezimizde ise çalışmaya dahil edilen hastaların HBV serolojisi taranma oranları %23.1 olarak tespit edilmiştir. Profilaktik antiviral tedavi verilme oranları ise %59.5 ile merkezimizde yüksek bulunmuştur. Ancak hematolojik malignitesi olan hastalarımıza bakıldığında %82.7 gibi ideal tarama oranları yakalanmış ve literatürden yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni hematolojik malignite nedeniyle kemik iliği nakline ve rituksimab gibi HBV reaktivasyonu riski yüksek ilaçlara hematologlarca sık başvurulması olabilir.

Jessica P. Hwang ve arkadaşları, ABD'de yaptığı başka bir çalışmada, HBV reaktivasyonu gelişen 188 hastayı retrospektif olarak kemoterapi öncesi HBV serolojisi çalışılma oranları açısından incelemiştir. Bu hastaların içindeki 75 hastada (% 39,8) HBsAg ve anti-HBc, diğer 24 hastada ise (% 12,7) tek başına HBsAg kemoterapi öncesi bakılmıştır. Profilaktik antiviral tedavi sadece 18 (%9,5) hastaya verilmiştir. Hematolojik malignitesi olanların % 41'inde, solid organ malignitesi olanların % 63'ünde kemoterapi kesilmiş, Rituksimab alan hastalarda ise daha sık hospitalizasyona ihtiyaç duyulmuştur. Ancak hastaların genel sağkalımına bakıldığında, rituksimab alanlar ile almayanların farklı olmadığı raporlanmıştır. Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm 43 hastada (% 23) gelişmiştir (116). Bu çalışmada da kemoterapi öncesi HBV serolojisi tarama oranları bizim çalışmamızdaki solid organ malignitesi olanlardan yüksek iken, hematolojik malignitesi olanlardan düşük bulunmuştur. Antiviral profilaksi verilme oranları da bizim her iki hasta grubundan düşük çıkmıştır.

Hsu C ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan lenfoma hastalarında Haziran 2009'dan Aralık 2011'e kadar, R-CHOP tabanlı kemoterapi alacak HBV enfeksiyonu bulunan, yeni teşhis konmuş 150 lenfoma hastası prospektif olarak izlenmiştir. HBV DNA başlangıçta, her kemoterapi döngüsünün

başında ve R-CHOP kemoterapisinin tamamlanmasından sonraki 1 yıl boyunca her 4 haftada bir kontrol edilmiştir. Belgelenmiş HBV reaktivasyonuna sahip hastalar 48 hafta boyunca 0.5 mg /gün dozunda entekavir ile tedavi edilmiştir. HBV reaktivasyonu ve HBV ile ilişkili alevlenme insidansı sırasıyla %10.4 ve %6.4 olarak saptanmıştır. Entekavir tedavisine rağmen, 4 hastada ciddi HBV ile ilişkili hepatit meydana gelmiştir. Bu çalışmada, HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan lenfoma hastalarında, kemoterapi ile indüklenen HBV reaktivasyonunun nadir olmadığı, ancak düzenli olarak HBV DNA izlenmesi ve antiviral tedavi verilmesi gerektiği, HBsAg'nin yeniden ortaya çıkması, HBV ile ilişkili hepatit alevlenmesinin en önemli öngörücüsü olduğu vurgulanmıştır (86). Bizim çalışmamızda ise HBV reaktivasyonu gelişen 3 hastanın ikisinde alevlenme gelişmiştir. Bu çalışmada HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda alevlenme gelişme oranı yaklaşık olarak bizim çalışmamızla aynı bulunmuştur.

Yeo ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, 12 aylık süre boyunca sitotoksik kemoterapi alan 626 ardışık kanserli hastada HBsAg taranmış ve 78 hastada (% 12) HBsAg pozitif bulunmuştur. 78 hastanın 15 tanesinde (%19.2) HBV reaktivasyonu tespit edilmiştir. HBV reaktivasyonunun erkek, daha genç yaş, HBeAg seropozitif ve lenfoma olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada kemoterapi altında KHB enfeksiyonu olan hastalarda, HBV reaktivasyonu yaklaşık %20 olduğu bulunmuştur (117). Bizim çalışmada da reaktivasyon gelişen hastaların hepsi erkek hastadır. Bu sonuç, HBV reaktivasyonunun erkeklerde sık görüldüğü savını desteklemektedir. Bu hastalardan biri ise lenfoma nedeniyle takip edilen KHB enfeksiyonlu genç erkek hastadır ve HBV reaktivasyonu riski lenfomalı hastalarda tedavi için verilen kemoteröpatiklerden dolayı olabilir.

Hammond SP ve arkadaşlarının Ocak 2000 ile Mart 2008 tarihleri arasında allogeneik kök hücre nakli yapılan, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında yaptığı HBV reaktivasyonunun zamanlama ve risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmasında, HBV reaktivasyonu, transplant sonrası pozitif HBsAg gelişimi olarak tanımlanmıştır. Transplantasyondan önce HBV enfeksiyonu saptanan 61 hasta (anti-HBc pozitif, HBsAg negatif) içinden, 12 (% 19.7) hasta HBV reaktivasyonu geliştirmiştir. Transplantasyondan 1, 2 ve 4 yıl sonra HBV reaktivasyonu gelişme olasılığı sırasıyla % 9.0, % 21.7 ve % 42.9 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada HBV reaktivasyonu için tarama, risk altındaki hematopoietik kök hücre nakli alıcıları için düşünülməsi önerilmiştir (83). Bizim çalışmamıza bakıldığında ise HBV reaktivasyon

riski bulunan hematolojik hastaların %4.6'sında reaktivasyon gelişmiştir. Solid organ malignitesi bulunan hastalarda ise reaktivasyon saptanmamıştır. Reaktivasyon gelişen hastanın 3'ünde de ilk 1 yıl içinde reaktivasyon gelişmiştir. Çalışmamızın süresinin 27 ay ile sınırlı olması ve hastaların bir kısmının bu sürenin ortasında ve sonunda çalışmaya dahil olması takip süresini daha da kısaltmıştır. Bu nedenlerden dolayı reaktivasyon tespit etme oranımız düşük çıkmış olabilir. Ayrıca, oranların düşük çıkmasının bir diğer nedeni de HBV reaktivasyonu risk grubunda bulunan hematolojik hastalarda %73 oranında profilaktik antiviral tedavinin verilmesidir.

İmmünsüpresif tedavi öncesi HBsAg-pozitif veya anti-HBc-pozitif olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyi bakılmalıdır. Hastanın HBsAg'si pozitif ise; HBV DNA'ya ek olarak HBeAg ve anti-HBe ileri testleri de çalışılmalıdır. HBV reaktivasyonu risk değerlendirilmesi yapılarak, profilaktik tedavi değerlendirilmesi yapılmalıdır. HBV serolojisi HBsAg-pozitif veya anti-HBc pozitif olan hastalar eğer immünsüpresif tedavi alacaklarsa HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Risk altındaki hasta grubuna, malignite, otoimmün hastalık, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastalar girmektedir. Reaktivasyon riski immünsüpresif tedavi verilen hastalarda hastanın HBsAg durumu ile ilişkilidir. HBsAg pozitif bireyler negatif bireyler ile karşılaştırıldığında reaktivasyon açısından daha risklidir. HBsAg pozitif hastalarda HBeAg pozitif ve/veya yüksek HBV DNA seviyesine sahip olanlar en yüksek risk grubundadır (85). Kullanılan immünsüpresif ajana da bağlı HBV reaktivasyon riski bulunmaktadır. Bu ilaçlar bilinen kemoterapötikler ve glukortikoidlere ek olarak anti-CD 20 ajanlar, anti-TNF'ler ve tirozin kinaz inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri gibi ilaçlardır.

Bu çalışmada, kemoterapi öncesi taranan hastalardan HBV serolojisi pozitif gelen 121 hastanın 49'unda HBV DNA çalışılmıştır ve bu hastaların %55.1 i hematoloji hastasıdır. Yani HBV DNA çalışılma oranlarında merkezimiz hematoloji ve medikal onkoloji klinikleri benzer oranları yakalamıştır.

Reaktivasyon gelişen hastalara antiviral tedavi verilmelidir. Ciddi hepatit veya hepatik yetmezlik, reaktivasyon gelişenlerin %25-50'sinde meydana gelmektedir. Hematolojik malignitesi olanlar ve/veya rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonu riski daha fazladır (101). Daha önceden tedavi görmeyenlerde tenofovir veya entekavir verilebilir. Tenofovir, renal fonksiyonları bozuk olanlara

verilmemelidir. Lamivudin kullananlarda gelişen dirençten dolayı lamivudin yerine bu iki ilaç seçilmelidir. Antiviral tedavi verilen bireyler sık takip edilmelidir. Bazı olgu sunumları hastalığın erken döneminde antiviral tedavi verildiğinde, klinik iyileşmenin bazı hastalarda olduğunu ortaya koymuştur (102). Ancak antiviral tedavinin karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli ve ölüme bile sebep olabileceği de gösterilmiştir (103).

İmmünsupresiflerle birlikte ya da immünsupresif tedaviden önce hastaya antiviral tedavi verilmesi reaktivasyon riskini azaltmaktadır. Birçok çalışma profilaktik tedavinin yararını göstermiştir (104-106). Profilaktik antiviral tedavi verilince reaktivasyona bağlı hepatit veya reaktivasyon nedeniyle kemoterapinin kesilmesi azalır. Profilaktik antiviral verilmesine reaktivasyon risk düzeyine göre karar verilmektedir. Bu noktada, birçok klinik AGA ve AALSD gibi ortak konsensus sonucu oluşan kılavuzları kullanmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise hematoloji ve medikal onkoloji kliniklerimizde, malignite nedeniyle ilk defa kemoterapi uygulanacak olan hastalardan HBV reaktivasyon riski olan toplam 121 hastanın %59.5'inde profilaktik antiviral tedavi başlanmıştır. Bu hastaların %73.4'ü hematoloji hastalarını içermektedir.

HBV reaktivasyonu riski yönünden takip edilen solid organ malignitesi bulunan 29 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gelişmemiş, hematolojik malignitesi bulunan 46 hastanın ise 3 (%6.5)'ünde reaktivasyon gelişmiştir. Toplama bakıldığında, 75 hastanın 3 (%4)'ünde reaktivasyon gelişmiştir. Reaktivasyon gelişen hastamızın biri sadece anti-HBc total pozitif ve kemoterapi verilen hastayken, diğeri ise geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan kemoterapi ve allojenik kemik iliği nakli yapılan hastadır. Bir diğeri ise KHB enfeksiyonu hastası olup kemoterapi ve otolog kemik iliği nakli yapılan hastaydı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalları'nda 01.01.2015-15.03.2017 tarihleri arasında, çeşitli solid tümör ve hematolojik maligniteleri nedeniyle merkezimizde ilk defa kemoterapi alan 1275 hasta alındı. Kemoterapi öncesi HBV serolojisi bakılma oranları ve HBV serolojisi bakılanlar arasında reaktivasyonu riski olan hastalara profilaktik antiviral tedavi ve kemoterapi sonrası HBV reaktivasyon gelişme sıklığı retrospektif olarak tarandı.

Buna göre ;

1. Solid organ ve hematolojik malignitesi olan hastaların %23.1' si HBV göstergeleri açısından taranmıştır.
2. Hematolojik malignitesi olan hastalarda HBV seroloji tarama oranı %82.7 ve profilaktik anti viral başlanma oranı %73.4 bulunmuştur. Solid organ malignitesi olan hastalarda ise seroloji tarama oranları % 9.1 ve profilaktik anti viral tedavi ise %43.8' dir.
3. Solid organ malignitesi ve hematolojik malignitesi olan hastalarımızda HBV reaktivasyonu oranı (%2.4) literatüre göre düşük bulunmuştur.
4. İmmünsüpresif tedavi ve kemoterapi uygulanacak her hastada; HBsAg, anti-HBc IgG bakılmalı, eğer bunlar pozitif saptanırsa HBV DNA bakılmalıdır.
5. HBV reaktivasyonu risk değerlendirilmesi yapılarak, profilaktik tedavi açısından değerlendirilmelidir.
6. Reaktivasyon açısından düşük risk grubunda profilaksi verilmeyen hastalar reaktivasyon açısından takip edilmelidir.
7. Kemoterapi, immünsüpresif ve biyolojik tedavi uygulayan hekimlerle yakın iş birliği ile ortak eğitim toplantılarının düzenlenmesi ve bu programlarla HBV konusunda farkındalık oluşturulması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8 Suppl:S18.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012, 30:2212.
3. Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000, 15 (Suppl.): E3–6.
4. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut* 1996, 38 (Suppl. 2): S18–23.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.* 2004, 11: 97–107.
6. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990, 12:562.
7. Yeo W, Chan PK, Hui P. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J. Med. Virol.* 2003, 70: 553–61.
8. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-ytter YT. American Gastroenterological Assosiation Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015, 148: 215-9.
9. Özdemir S. Viral hepatitin tarihine bir bakış. *Klinik Gelişim Dergisi (viral hepatit özel sayısı)* 1999, 12: 935-9.
10. Melnick J L, Hollinger F B: Hepatitis Virology "H Popper,F Schaffner (eds):Progress in Liver Diseases, Vol 4" s. 345, Grune and Stratton Ine, New York (1972).
11. Kıyan M. Hepatit B virüsü. *Viral hepatit 2003* Tekeli E, Balık İ, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003, sayfa:86-120
12. Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In: Deinhardt F, Deinhardt J (eds.). *Viral Hepatitis*. New York: Marcel Dekker 1983: 3–32.

13. Kıyan M. HBV enfeksiyonu. In: Kılıçturgay K (ed.). Viral Hepatitis 98. İstanbul Viral Hepatitle savaşıım derneği 1998, 1: 66–93.
14. Blumberg B S: The nature of Australia antigen "H Popper, F Schaffner (eds): Progress in Liver Diseases, vol 4, s.367, Grune and Stratton Inc, New York (1982).
15. Menteş NK. Klinik Gastroenteroloji. İzmir Ege Tıp Fakültesi 1983, 2: 528–561. // Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virüs-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Spector S. Viral hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention. New Jersey: Humana Pres 1999: 35.
16. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds.). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1350–67.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4–6–1998/6856.
18. Robinson WS. Hepatitis B virüs and epatitis Delta virüs. In: Mandell GL, Douglas R.C, Bennet JE, Bolun R (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th edition Newyork: Churchill Livingstone 1995, 1406–39.
19. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1997: 175–206.
20. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. Journal of viral hepatitis. 1997, 4 Suppl 1:11-20.
21. Delius H, Gough NM, Cameron CH, Murray K. Structure of the B virus genome. J Virol. 1983, 47: 337-43.
22. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. J Gen Virol. 2002, 83: 1267-80.
23. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B infection. Clin Microbiol Rev 1999, 12: 351-66.
24. Kwee L, Lucito R, Aufiero B, Schneider RJ. Alternate translation initiation on hepatitis B virus X mRNA produces multiple polypeptides that differentially transactivate class II and III promoters. J Virol. 1992, 66: 4382-9.
25. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Spector S. Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention. New Jersey: Humana Pres; 1999: 35.
26. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the Hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. Int J Oncol 1999, 15: 273-9.

27. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982, 29: 403–15.
28. Ganem D, Pollack JR, Tavis J. Hepatitis B virus reverse transcriptase and its many roles in hepadnaviral genomic replication. *Infect Agents Dis*. 1994, 3:85–93.
29. Seeger C, Mason WS. Replication of the hepatitis virus genome. In: DePamphilis ML, ed. *DNA Replication in Eukaryotic Cells*. New York: ColdSpringHarbor Laboratory Press; 1996:815–831.
30. Pontisso P, Morsica G, Ruvoletto MG. Hepatitis B virus binds to peripheral blood mononuclear cells via the pre S1 protein. *J Hepatol*. 1991;12: 203–6.
31. Petit MA, Capel F, Dubanchet S, Habit H. PreS1-specific binding proteins as potential receptors for hepatitis B virus in human hepatocytes. *Virology* 1992, 187: 211–22.
32. Dash S, Rao KVS, Panda SK. Receptor for pre-SI (21–47) component of hepatitis B virus on the liver cell: role in virus cell interaction. *J Med Virol*. 1992, 37: 116–21.
33. Mehdi H, Kaplan MJ, Anlar FY. Hepatitis B virus surface antigen binds to apolipoprotein H. *J Virol*. 1994, 68: 2415–24.
34. Pontisso P, Petit MA, Bankowski MJ, Peebles ME. Human liver plasma membranes contain receptors for the hepatitis B virus preS1 region and, via polymerized human serum albumin, for the preS2 region. *J Virol*. 1989, 63: 1981–88.
35. Kuroki K, Eng F, Ishikawa T, Turck C, Harada F, Ganem D. gp180, a host cell glycoprotein that binds duck hepatitis B virus particles is encoded by a member of the carboxypeptidase gene family. *J Biol Chem*. 1995, 270: 15022–28.
36. Neurath AR, Strick N, Sproul P. Search for hepatitis B virus cell receptors reveals binding sites for interleukin 6 on the virus envelope protein. *J Exp Med*. 1992, 175: 461–69.
37. Jin YM, Churchill ND, Michalak TI. Protease-activated lymphoid cell and hepatocyte recognition site in the preS1 domain of the large woodchuck hepatitis virus envelope protein. *J Gen Virol*. 1996, 77: 1837–46.
38. McMahon G, Ehrlich PH, Moustafa ZA, McCarthy LA, Dottavio D, Tolpin MD. Genetic alterations in the gene encoding the major HBsAg: DNA and immunological analysis of recurrent HBsAg derived from monoclonal antibodytreated liver transplant patients. *Hepatology*. 1992, 15(5):757-66.
39. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016, 20(4): 607-28.

40. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015, 386:1546.
41. Zhang Q, Qi W, Wang X. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis* 2016, 62:305.
42. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975, 292:771.
43. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987, 92:1844.
44. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015, 385:117.
45. Centers for Disease Control. Surveillance for viral hepatitis – United States, 2013 <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/commentary.htm#hepatitisB> (Accessed on October 02, 2015).
46. Zhou M, Wang H, Zhu J. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016, 387:251.
47. Değertekin H. Türkiye’de HBV epidemiyoloji ve bulaşım yolları. Hepatit B Ulusal uzlaşma toplantı metinleri. Çakaloğlu Y, Ökten A (editörler), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul-2003: 99-109.
48. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012, 4(2): 54-8
49. Shapiro CN, Mccaig LF, Gensheimer KF, Levy ME, Stoddard JJ. Hepatitis B virüs transmission between children in day care. *The Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 870–73.
50. Hadchouel M, Scotto J, Huret JL. Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol* 1985, 16:61.
51. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011, 378:571.
52. Özeren G. Okul Çağı Çocuklarında Hepatit B seroprevalansı. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 1999.

53. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002, 99:1049.
54. World Health Organization. Hepatitis B fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (Accessed on December 07, 2015).
55. Van Damme P, Cramm M, Van der Auwera JC, Vranckx R, Meheus A. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1995, 345(8941): 27-9.
56. İşler M, Akın D, Ertem S, Tekeşin O, Batur Y. Hepatit B virüs enfeksiyonun aile içi geçişinin araştırılması. *Turk J Gastrohepatology* 1995, 6: 9–12.
57. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009, Jan 29 Suppl 1: 100-7.
58. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2009, 50:227-42.
59. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir. *Güncel Gastroenteroloji* 2010, 6: 54-8.
60. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988, 8:374.
61. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988, 8:1130.
62. Andreani T, Serfaty L, Mohand D. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:636.
63. Hui CK, Leung N, Yuen ST. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007, 46:395.
64. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985, 89:732.
65. Maruyama T, Iino S, Koike K. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1993, 105:1141.
66. Hsu HC, Su IJ, Lai MY. Biologic and prognostic significance of hepatocyte hepatitis B core antigen expressions in the natural course of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1987, 5:45.

67. Liaw YF, Chu CM, Huang MJ. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver* 1984, 4:301.
68. Manesis E K. The naturel history of chronic HBV infection. *Curr Hepatitis Report* 2009, 8:10-7.
69. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007, 133:1458.
70. Liver Eaftsot. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012, 57: 167-85.
71. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, Zon RT, Wong SL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2010, 28(19): 3199-202.
72. Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015, 61: 703-11.
73. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Annals of Internal Medicine* 2008, 148: 519-28.
74. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015, 148: 221-44.
75. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015, 313: 1617-8.
76. Cheng JCH, Liu MC, Tsai SY, Fang WT, JerMin Jian J, Sung JL. Unexpectedly frequent hepatitis B reactivation by chemoradiation in postgastrectomy patients. *Cancer* 2004, 101: 2126-33.
77. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2016, 164: 30-40.
78. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49: 156-65.

79. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver J. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004, 53: 1363-5.
80. Hagiyaama H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2004, 22: 375.
81. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *Journal of hepatology* 2012, 56: 1420-1.
82. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa J. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *British Journal of Dermatology* 2013, 168: 609-16.
83. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009, 15: 1049-59.
84. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT. 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: 605-11.
85. Lau GK, Leung Y-h, Fong DY, Au W-y, Kwong Y-l, Lie A. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002, 99: 2324-30.
86. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014, 59: 2092-100.
87. Dong H-J, Ni L-N, Sheng G-F, Song H-L, Xu J-Z, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Virology* 2013, 57: 209-14.
88. Seto W-K, Chan TS, Hwang Y-Y, Wong DK-H, Fung J, Liu KS-H. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing

- rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 3736-43.
89. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000, 95: 3900–8.
 90. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998, 91:1644–52.
 91. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ. Steroid- free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003, 37: 1320-8.
 92. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol.* 2000, 18:309–45.
 93. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998, 13:14–20.
 94. Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992, 16: 13-8.
 95. Sheen I, Liaw YF, Lin SM, Chu CM. Severe clinical rebound upon withdrawal of corticosteroid before interferon therapy: incidence and risk factors. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1996, 11: 143-7.
 96. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986, 83:1627–31.
 97. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 2003, 62: 686-7.
 98. Hwang JP, Lok AS-F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2014, 11: 209-19.
 99. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M. Safety of long term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015, 62: 40-6.
 100. American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference, Reactivation of Hepatitis B; March 21–22, 2013; Arlington, VA.

101. Shih C-A, Chen W-C, Yu H-C, Cheng J-S, Lai K-H, Hsu J-T. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. *PloS one* 2015, 10: e0132426.
102. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology* 2002, 116: 166-9.
103. Lok A, Liang R, Chiu E, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991, 100: 182-8.
104. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *British journal of haematology* 2001, 115: 58-62.
105. Kohrt H, Ouyang D, Keefe E. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2006, 24: 1003-16.
106. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non Hodgkin's lymphoma: A randomized trial. *Hepatology* 2008, 47: 844-53.
107. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2004, 88: 209-15.
108. Li YH, He YF, Jiang WQ, Wang FH, Lin XB, Zhang L. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006, 106: 1320-5.
109. Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, Turconi P, Borlenghi E, Rossi G. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *The Hematology Journal* 2004, 5: 325-8.
110. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 312: 2521-30.

111. Kim SJ, Hsu C, Song Y-Q, Tay K, Hong X-N, Cao J. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *European journal of cancer* 2013, 49: 3486-96.
112. Hui C, Cheung WW, Au W, Lie AK, Zhang H, Yueng Y. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005, 54: 1597-603.
113. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol and Therapeutics* 2009, 31: 240–6.
114. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Low Rates of Hepatitis B Virus Screening at the Onset of Chemotherapy. *Journal of Oncology Practise* 2012 Jul, 8(4): e32–9.
115. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *FNG ve Bilim Tıp Dergisi* 2016, 2(4): 256-9.
116. Hwang JP, Andrea G, Barbo RP. Hepatitis B Reactivation During Cancer Chemotherapy: An International Survey of the Membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Viral Hepatitis* 2015 Mar, 22(3): 346–52.
117. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. 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 Nov, 62(3):299-307.