

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA HEPATİT BELİRTEÇLERİNİN TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil KELEBEK

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Mine MİSKİOĞLU

MANİSA 2021

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA HEPATİT BELİRTEÇLERİNİN TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil KELEBEK

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Mine MİSKİOĞLU

MANİSA 2021

TEŐEKKÖR

Tez ve uzmanlık eğitimi boyunca bana her konuda bilgi ve destek veren başta kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Mine MİSKİOĞLU'na, tecrübeleriyle beni yönlendiren Dr. Öğretim Üyesi Tahir BURAN'a ve Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT'a içten teşekkür ederim.

Bu süreç boyunca bana tezin her döneminde yardımcı olan sevgili eşim Müberra KELEBEK'e ve değerli aileme desteklerinden ötürü çok teşekkür ederim.

Dr. Halil KELEBEK



İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hematolojik Maligniteler.....	2
2.1.1. Lenfomalar.....	5
2.1.1.1 Hodgkin Lenfoma.....	8
2.1.1.2 Non-Hodgkin Lenfoma.....	9
2.1.2.Lösemiler.....	11
2.1.2.1 Akut Lösemiler.....	11
2.1.2.1.1 Akut Miyeloblastik Lösemi.....	11
2.1.2.1.2 Akut Lenfoblastik Lösemi.....	12
2.1.2.2 Kronik Lösemiler.....	13
2.1.2.2.1 Kronik Miyleoid Lösemi.....	13
2.1.2.2.2 Kronik Lenfositik Lösemi.....	14
2.1.3. Multiple Miyelom.....	15
2.1.3. Miyelodisplastik Sendrom.....	16
2.2. Hepatit B.....	17
2.2.1. Genel Özellikleri ve Epidemiyolojisi.....	17
2.2.2. Bulaş Yolları.....	19
2.2.3. Akut HBV Enfeksiyonu.....	19

2.2.4. Kronik HBV Enfeksiyonu (KHB).....	20
2.2.5. İmmüsupresyon, Reaktivasyon ve Tedavi.....	22
2.2.6. Steroid, Ritüksimab ve Hepatit Reaktivasyonu.....	25
2.3. Hepatit C.....	26
2.3.1. Genel Özellikleri ve Reaktivasyon İlişkisi.....	26
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
IV.BULGULAR.....	30
4.1. Hastaların Tanı ve Demografik Özellikleri.....	30
4.2. Hastaların Aldığı İmmüsupresif Tedaviler.....	30
4.3. Hastaların Tedavi Öncesi Hepatit Belirteçleri.....	32
4.4. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hepatit Belirteçlerindeki Değişim.....	34
V.TARTIŞMA.....	38
VI.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
VII.ÖZET.....	49
VIII.SUMMARY.....	50
IX.KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
AHB	: Akut Hepatit B
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AML	: Akut miyeloid lösemi
Anti-CD20	: B lenfosit yüzey antijenine karşı monoklonal antikor
Anti HAV IgM	: Hepatit A virüsü Immunglobulin M Antikoru
Anti HAV IgG	: Hepatit A virüsü Immunglobulin G Antikoru
Anti-HBc IgG	: Hepatit B core Immunglobulin G Antikoru
Anti HBc IgM	: Hepatit B core Immunglobulin M Antikoru
Anti-HBe	: Hepatit B e antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikoru
Anti-HCV	: Hepatit C virüs antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Ccc DNA	: Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA
CD	: Castleman hastalığı

DM	: Diyabetes Mellitus(Şeker Hastalığı)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EPO	: Eritropoetin
G-CSF	: Granülosit-koloni uyarıcı faktör
GGT	: Gama glutamil transferaz
HBcAb	:Hepatit B çekirdek antikoru
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBV DNA	: Hepatit B Virüs DNA
HCV	: Hepatit C virüsü
HCL	:Saçlı hücreli lösemi
HL	: Hodgkin lenfoma
HT	: Hipertansiyon
IGHV	: İmmünglobülin ağır zincir değişken bölgesi
IS	: İmmunsupresyon

KAH	: Koroner arter hastalığı
KHB	: Kronik Hepatit B
KİT	: Kök Hücre Nakli
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik myelositik lösemi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MM	: Multiple myelom
NCI	:Ulusal kanser enstitüsü
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NK	: Doğal öldürücü hücre
OKİT	:Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PMF	: Primer miyelofibrozis
Ph	: Philadelphia kromozomu
SLL	: Küçük hücreli lenfositik lenfoma
TKİ	:Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNF	: Tümör nekroz faktörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Miyeloid neoplazilerin ve akut löseminin DSÖ sınıflaması.....3

Tablo 2. Olgun lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazilerin 2016 DSÖ
sınıflandırılması6

Tablo 3. Enfeksiyöz ilişkili Lenfoma Türleri..... 10

Tablo 4. Klavuzlara Göre Kronik Hepatit B Takip Önerileri.....21

Tablo 5. Hepatit B Virüs Reaktivasyonu Risk Sınıflaması-124

Tablo 6. Hepatit B Virüs Reaktivasyonu Risk Sınıflaması-2.....26

Tablo 7. Hastaların Tanılarının Dağılımı.....31

Tablo 8. Hastaların Aldığı Kemoterapiler.....31

Tablo 9. Hastaların Tedavi Öncesi Hepatit A, B, C serolojileri.....33

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi Anti-HBs, Anti-HBc IgG birlikteliği ...33

Tablo 11. Hastaların HBV için aldıkları profilaksi sayı ve yüzdeleri34

Tablo 12. HBV Aşılanma Durumu.....34

Tablo 13. HBV Belirteçlerinin Aylara Göre Değişimi	37
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 HBV enfeksiyon sıklığının endemik özelliklere göre ülkelere dağılımı...18

Şekil 2. Türkiye’de coğrafi bölgelere göre Hbsag pozitiflik yüzdeleri.....18

Şekil 3. Hepatit B Reaktivasyon Kriterleri.....22



I. GİRİŞ

Yeryüzünde 2 milyara yakın insanın hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve hemen hemen 248 milyon insanda hepatit B virüsü ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı geliştiği düşünülmektedir (1). Türkiye HBV prevalansına bakıldığında orta endemik risk alanındadır. Ülkemizde 20 milyon bireyin HBV ile karşılaştığı, 4 milyona yakın taşıyıcının bulunduğu varsayılmaktadır (2). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008’de başlayıp 2011’ de sona eren TURHEP araştırmasında HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği %31.9 olarak tespit edilmiştir (3).

Hematolojik malignitelerde primer hastalığa bağlı olarak gelişen immünosupresyonun yanında, kemoterapiye sekonder gelişen kemik iliği baskılanması HBV enfeksiyonu açısından risk oluşturmaktadır (4). Profilaksi uygulanmayan hastalarda %20’den fazla reaktivasyon oranlarının görülmesi sebebiyle uluslararası kaynaklar immünosupresif tedavi planı sürecinde HBV enfeksiyonu için tarama önermektedir. HCV enfeksiyonu ile ilişkili tarama önerilmemekle birlikte tedavinin aksamasına neden olabilecek HCV reaktivasyonu gerçekleşen vakalar bildirilmiştir (5).

Özellikle anti CD-20 monoklonal antikor rituksimab kullanılan ve yüksek doz steroid tedavisi alan lenfoid kökenli malignite tanısı olan hastalar HBV reaktivasyonu için çok yüksek riskli olan gruptadırlar (6). Çalışmamızda retrospektif olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi’nde 01.01.2018-31.12.2020 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı konmuş ve immünosupresif tedavi alan, İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde takip ve tedavi edilen hastaların hepatit belirteçlerinin (HBsAg, HBeAg, anti-Hbe, anti-Hbs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBV DNA, anti-HCV, anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, anti-HCV) saptanması, bu sonuçların tedavi öncesi ve sonrasında değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Gelişen teknolojik imkanlarla beraber ortalama insan ömrünün uzaması ve tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte giderek artan oranda insana kanser tanısı konmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre her sene yaklaşık 150.000 yeni malignite tanısı konulmaktadır. Hematolojik maligniteler tüm yeni malignite tanılarının yaklaşık %9.5'ini oluşturmaktadırlar (7).

Hematolojik maligniteler bir bütün olarak değerlendirildiğinde erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal malignitelerden sonra en sık saptanan malignite olmakla beraber kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal malignitelerden sonra en sık saptanan dördüncü malignitedir. En sık görülen hematolojik maligniteler non-Hodgkin lenfomalardır (NHL) (8). ABD'nin 2017 verilerine göre lösemi, lenfoma ve myelom yeni tanı konmuş maligniteli hastaların %10.2'sinden sorumludur. 2017 yılında NCI tarafından yapılan araştırmaya göre yeni malignite tanısı almış erkeklerin %5'ini NHL, %4'ünü lösemiler oluştururken, kadınlarda ise NHL %4'ünü, lösemiler ise %3'ünü oluşturur (9).

2016'da DSÖ tarafından miyeloid maligniteler ve akut lösemi ile lenfoid maligniteler sınıflandırmasının revizyonu yayınlanmış olup hematolojik malignitelerin sınıflandırılması güncellenmiştir (Tablo 1) (10).

Tablo 1. Miyeloid neoplazilerin ve akut lösemnin DSÖ sınıflandırması

Miyeloproliferatif neoplaziler	KML KNL PV PMF ET Kronik eozinofilik lösemi Sınıflandırılmamış miyeloproliteratif neoplaziler Mastositoz
Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1'in yeniden düzenlenmesi ile veya PCM1-JAK2 mutasyonu ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar	PDGFRA yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar PDGFRB yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar FGFR1 yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar PCM1-JAK2 mutasyonu ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar
Miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmalar (MDS/MPN)	Kronik miyelomonositik lösemi Atipik kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL1(-) Juvenil miyelomonositik lösemi Ring sideroblastları ve trombositozlu MDS/MPN Sınıflandırılmamış MDS/MPN
Miyelodisplastik sendromlar (MDS)	Tek seri displazisi MDS Ring sideroblastlar ile birlikte MDS Çok seride displazi ile beraber olan MDS Kemik iliğinde blast artışı ile giden %5-9 blast olan (MDS-EB-1) Kemik iliğinde blast artışı ile giden %10-19 blast olan (MDS-EB-2) Sınıflandırılmayan MDS İzole 5q delesyonu ile beraber MDS Geçici antite : Çocukluk çağıının refrakter sitopenisi
Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilgili neoplaziler	Tekrarlayan genetik anormalliklerle AML Miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle AML Tedaviye bağlı AML AML, NOS (eritroid alt tipi olmayan) Miyeloid sarkom Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi
Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi	

Belirsiz kökenli akut lösemiler	Akut farklılaşmamış lösemi T (9;22) (Q34.1;q11.2) ile karışık fenotip akut lösemi (MPAL); BCR-ABL1 T (v;11q23.3) içeren MPAL; KMT2A yeniden düzenlenmesi ile MPAL, B/miyeloid, NOS MPAL, T/miyeloid, NOS
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma	B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü tanımlanmamış Tekrarlayan genetik anomaliler ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Hipodiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Hiperdiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22) (q34;q11.2) (BCR-ABL1) ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23) (MLL yeniden düzenlenmesi) ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(12;21) (p13;q22) (ETV6-RUNX1) ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1;19) (q23;p13.3) (TCF3-PBX1) ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5;14) (q31;q32) (IL3-IGH) ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Geçici antite: Kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (İAMP21) Geçici antite : Tirozin kinazları ya da sitokin reseptörlerini içeren translokasyonlar ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (BCR-ABL benzeri ALL)
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma	Geçici antite: Erken T- hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi Geçici antite : Natural Killer (NK) hücreli lenfoblastik lösemi /lenfoma

Burada çalışma grubumuzda yer alan ve sık görülen bazı hematolojik maligniteler hakkında bilgi verilecektir.

2.1.1.Lenfomalar

Lenfomalar, immünitete rol alan lenfositler (T/B) veya NK hücrelerinden gelişen klonal tümörlerdir. Tüm lenfomaların hemen hemen %90'ı B hücre kökenlidir (11). Coğrafi bölgelere ve etiyolojik faktörlere göre dağılımları değişse de, kabaca değerlendirildiğinde tüm lenfomaların yaklaşık %75'ini NHL, %25'ini HL oluşturmaktadır. Ülkemizde ise yaklaşık %80 NHL, %20 HL olarak tespit edilmiştir (12).

Günümüzde lenfomalar adına en çok kullanılan sınıflama, DSÖ tarafından 2016 yılında yeniden revize edilen ve lenfoid hücrelerin tüm özelliklerini dikkate alarak gruplandırılan sınıflamadır (Tablo 2). DSÖ sınıflaması kapsadığı birçok alt kategoriler ile oldukça karışık bir sistemdir ve bu görünümüyle klinikte kullanımı oldukça zordur. Bu yüzden özellikle NHL'ler günümüzde klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına göre “indolen (yavaş seyirli)” ve “agresif / çok agresif (hızlı seyirli)” olarak 2 gruba ayrılmışlardır (13).

Tablo 2. Olgun lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazilerin 2016 DSÖ sınıflandırması

Olgun B hücreli neoplazmalar	KLL Monoklonal B hücreli lenfositoz B hücreli prolenfositik lösemi Dalak marjinal zon lenfoması Tüylü hücreli lösemi Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan Lenfoplazmasitik lenfoma Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), IgM y ağır zincir hastalığı a ağır zincir hastalığı u ağır zincir hastalığı MGUS, IgG/A Plazma hücreli miyelom Kemiğin soliter plazmasitoması Ekstraosseöz plazmasitoma Monoklonal immünoglobulin birikim hastalıkları MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfoma Nodal marjinal zon lenfoma FL Pediatrik tip FL IRF4 yeniden düzenlenmesine sahip DCBL Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma Mantle hücreli lenfoma DLBCL T hücresi/histiosit açısından zengin DCBL Merkezi sinir sisteminin primer DLBCL Primer kutanöz DLBCL EBV (+) DLBCL, NOS EBV (+) mukokutanöz ülser Kronik iltihaplanma ile ilişkili DLBCL Lenfomatoid granülomatoz Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Plazmablastik lenfoma Primer efüzyon lenfoması HHV8 (+) DLBCL Burkitt lenfoma 11q aberasyonlu Burkitt benzeri lenfoma MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlenmelerine sahip yüksek dereceli B hücreli lenfoma Yüksek dereceli B hücreli lenfoma DLBCL ve DLBCL arasında ara özelliklere sahip, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma Klasik HL
-------------------------------------	---

Tablo 2. Devamı

Olgun T ve NK neoplazileri	T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif bozukluğu Agresif NK hücreli lösemi Çocukluk çağı sistemik EBV (+) T hücreli lenfoma Hydroa vacciniforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip Enteropati ile ilişkili TCL Monomorfik epiteliyotropik intestinal TCL Gastrointestinal kanalın durgun T hücreli lenfoproliferatif bozukluğu Hepatosplenik TCL Deri altı pannikülit benzeri TCL MF Sezary sendromu Primer kutanöz CD30(+) T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar Primer kutanöz TCL Primer kutanöz CD8(+) agresif epidermotropik sitotoksik TCL Primer kutanözakral CD8(+) TCL Primer kutanöz CD4(+) küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif bozukluk Periferik TCL Anjiyoimmünoblastik TCL Foliküler TCL TFH fenotipli nodal periferik TCL Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK (+) Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (-) Meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
Hodgkin Lenfoma(HL)	Nodüler lenfosit baskın HL Klasik HL -Nodüler sklerozan klasik HL -Lenfosit zengin klasik HL -Misk sellüler klasik HL - Lenfosit yoksun klasik HL
Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar (NSLB)	Plazmasitik hiperplazi NSLB Enfeksiyöz mononükleoz NSLB Florid foliküler hiperplazi NSLB Polimorfik NSLB Monoformik NSLB (B- VE T-/NK- hücre tipleri) Klasik HL NSLB
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazmalar	Histiyositik sarkom Langerhans hücreli histiyositoz Langerhans hücre sarkomu Belirsiz dendritik hücre tümörü İç içe geçmiş dendritik hücre sarkomu Foliküler dendritik hücre sarkomu Fibroblastik retiküler hücreli tümör Yaygın juvenil ksantogranülom Erdheim-Chester hastalığı

2.1.1.1. Hodgkin Lenfoma (HL)

HL, tüm malignitelerin %1'ini, lenfomaların ise %25'ine yakını oluşturur (14). 10 yaşından itibaren tanı sıklığı giderek artış gösterir ve 20'li yaşlarda bir tepe yapar. 45 yaşından sonra ise ikinci bir tepe görülür. Sosyoekonomik durumu iyi olan genç bireylerde HL görülme oranı yükselirken gelişmemiş toplumlarda düşmektedir (15).

HL alt tipleri nodüler sklerozan HL, mikst sellüler HL, lenfositten zengin HL ve lenfositten fakir HL'dır. Nodüler Lenfosit Predominant HL tipi, klasik formlardan farklı bir patolojidir (16).

Genç erişkin yaşta nodüler sklerozan HL daha belirgindir. Mediastende büyük kitleler yapabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde mikst hücreli ve lenfositten fakir HL (HIV pozitif vakalarda) alt tiplerinin görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Bu durumun EBV pozitifliği ile yakından bağlantısı saptanmıştır. EBV, HL patogenezinde önemli bir çevresel faktördür. Human Papilomavirus (HPV) 6-7-8, Sitomegalovirüs (CMV), JC polyomavirus, Adenovirus tip 5-12, HTLV ve İnsan Retrovirus 5 HL etiolojisinde suçlanan diğer virüslerdir (16).

Batılı kaynaklara bakıldığında kadın erkek oranı 2:3 gibidir. Nodüler sklerozan tip dışında diğer alt tipler erkeklerde daha fazla gözlenmektedir. Mikst sellüler tipin yaş ilerledikçe daha fazla saptandığı saptanmıştır. Nodüler lenfosit predominant tip ise en iyi prognoza sahip HL tipi konumundadır (17).

Eksizyonel lenf nodu örneklemesi ile sıklıkla tanı konulur. Görüntüleme yöntemleri genellikle evreleme amaçlı kullanılır (genellikle FDG-PET). Evreleme; lenf düğümlerinin dağılımı, yaş, sedimantasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (bulky) hastalık, tutulan alan sayısı gibi değişkenlere dayanır. Ann-Arbor evreleme sistemi ile sınıflandırılır. B semptomlarının (6 ay içerisinde ≥ 10 kg istemsiz kilo kaybı, ateş, gece terlemesi) varlığı kötü prognostik kriterdir (16).

HL, kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ile tedavi edilebilir bir malignite olmakla birlikte tedavisinde en çok tercih edilen ajanlar doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) ve radyoterapi kombinasyonlarıdır (18). Yüksek doz kemoterapi ve OKİT, nükseden hastalarda tedavi seçeneği olmakla beraber, brentuksimab vedotin (anti-CD30 antikoru) ve nivolumab (anti-PD1 bloke edici antikor) gibi biyolojik ajanlar da son dönemlerde tedavide kullanılmaktadır (16).

2.1.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma

NHL genelde B hücre kökenli olup servikal, aksiller veya inguinal bölgede ağrısız, elastik büyümüş lenf bezleri ile ortaya çıkabilmektedir. Nodal tutulum yalnızca bu vücut alanlarını kapsamamakla beraber, vücuttaki herhangi bir lenf düğümü bölgesi tutulabilir.

Hastaların hemen hemen %25-30'unda ateş, terleme ve kilo kaybı gibi B semptomları görülürken, bu durum daha çok ileri evre hastalığın ve malign gidişatin belirticidir. Erkeklerde kadınlara göre daha biraz daha fazla saptanmakla beraber, yaş ilerledikçe saptanma oranı artabilir (19).

Hastalık etkenleri arasında radyasyon, kimyasal ürünler, virüsler ve bakterileri de içine alan oldukça fazla etken mevcuttur.

Enfeksiyöz etkenler ile ilişkili lenfoma türleri Tablo 3'de gösterilmiştir (20).

DSÖ sınıflandırmasına göre lenfomalar patolojik, immünolojik ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Sık görülen NHL türleri; diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT lenfoma, periferik T hücreli lenfoma, küçük lenfositik lenfoma, mediastinal büyük B hücreli lenfoma, mantle cell lenfoma, anaplastik T hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma, marjinal zon B hücreli lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma, Burkitt lenfoma vb.dir (13).

En sık görülen düşük dereceli lenfoma türü foliküler lenfoma ve küçük lenfositik lenfoma/KLL iken, en yaygın yüksek dereceli lenfoma türü, diffüz büyük B hücreli lenfomadır.

NHL tedavisi hastalığın alt tipine, komorbid durumlara ve hastanın yaşı ve performans durumuna göre belirlenir. Bu tedaviler; radyoterapi, kemoterapi (fludarabin, klorambusil, siklofosfamid, doksorubusin, vinkristin vb.), immunoterapi (rituksimab, alemtuzumab vb.) ve hematopoietik kök hücre transplantasyonudur (21).

Tablo 3. Enfeksiyöz etkenlerle ilişkili lenfoma türleri

EBV	Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma, primer beyin lenfoması, HL, ektranodal NK/T hücreli lösemi/lenfoma
HTLV-1	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
HIV	DBBHL, HL, Burkitt lenfoma, Plazmablastik lenfoma
HCV	Lenfoplazmasitik lenfoma, Marjinal zon lenfoma
H.pylori	Gastrik MALT lenfoma
C.Psittaci	Oküler adneksal MALT lenfoma
C.Jejuni	Alfa ağır zincir ile ilişkili intestinal MALT lenfoma
HHV-8	Primer efüzyon lenfoması, Multisentrik castleman hastalığı

2.1.2. Lösemiler

Lösemiler, kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan klonal hastalıkların genel adıdır (22). Erkeklerde kadınlara göre lösemilere biraz daha sık rastlanmaktadır. Akut lösemilerde erkek cinsiyet lehine bu oran 3:2 iken, kronik lenfositik lösemide 2/1'dir (23). Akut ve kronik lösemiler lenfoid ve myeloid olmak üzere iki büyük başlıkta incelenir.

2.1.2.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hematopoietik öncül hücrelerin neoplastik dönüşümü ile ortaya çıkan, olgunlaşma ve farklılaşma kusurlu, kontrolsüz çoğalan lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve diğer vücut bölgelerini sarması ile kendini gösteren kemik iliğinin malign bir hastalığıdır (24).

2.1.2.1.1. Akut Miyeloblastik Lösemiler (AML)

Akut miyeloblastik lösemi, kemik iliğinde ve periferik kanda olgunlaşmamış hematopoietik miyeloid hücrelerin kontrolsüz artışı ile karakterize bir malignitedir. AML'nin insidansı yaklaşık 3–4/100,000'dir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tanı için; periferik yaymada veya kemik iliğinde (500 hücre sayımında) myeloid özellikler taşıyan blastların en az %20 düzeyinde olması gerekmektedir. (25). Akut lösemilerin %70-80'ini oluşturan AML erişkinde en sık görülen akut lösemi türüdür (26).

AML alt gruplarının tanımlanması için morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik sınıflandırma, immünofenotipleme ve moleküler çalışmalar gereklidir. FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri M0 (Minimal Diferansiye AML), M1 (Az Diferansiye AML), M2 (Maturasyonun Olduğu AML), M3 (Akut Promyelositik Lösemi), M4 (Miyelomonositik Lösemi), M5 (Monositik Lösemi), M6 (Eritrolösemi), M7 (Megakaryositik Lösemi) şeklindedir (27).

AML için inv (16), t (8:21), t (15;17), FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular iyi risk grubunu oluştururken, normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması, karmaşık (≥ 3 anormal klon) karyotip, del(5q), del(7q), 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22) kötü risk grubunu oluşturmaktadır (28). AML genellikle sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu ile tedavi edilir. Akut promiyelositik lösemide diğer AML türlerinden farklı olarak all-trans-retinoik asit veya arsenik trioksit gibi tedaviler kullanılır. APL'de ayrıca idame tedavisi de uygulanır. İndüksiyon tedavisi akabinde konsolidasyon tedavisi yanısıra, kök hücre nakli de bazı olgular için gereklidir. Konsolidasyon tedavisi için yüksek doz sitarabin tedavisi uygulanmaktadır. Yaşlı ve performansı kötü hastalarda desitabin ve azasitidin gibi hipometile edici ajanlar kullanılabilir. Hedefe yönelik tedavide FLT3 mutasyonu saptanan hastalara gilteritinib, midostaurin ya da sorafenib verilebilmektedir. Merkezi sinir sistemi metastazı olan olgularda intratekal sitarabin veya metotreksat kullanılabilir (29).

2.1.2.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemiler (ALL)

ALL, çocukluk döneminde en sık rastlanan malignite çeşididir. Çocukluk döneminde yeni tanı almış lösemilerin %75'ini, erişkinde görülen akut lösemilerin ise %25 'ini oluşturmaktadır (30,31). ALL birçok alt tipe sahiptir ve immünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle sınıflandırılabilir. FAB sistemi lenfoblastları üç gruba ayırmaktadır (L1, L2 ve L3) (32). İmmünolojik olarak B serisi (erken pre-B, pre-B, geçiş pre-B, matür B) veya T serisi (pre-T ve matür T hücreli) şeklinde sınıflanır. B hücreli ALL, T hücreli ALL'ye göre daha sık görülür (33). 35 yaş ve üzeri olmak, Ph/BCR-ABL(+), t(4;11)/ALL1-AF4, t(1;19)/E2A-PBX, 11q23(+) hastalar ALL için yüksek riske sahiptirler. ALL, birçok farklı alt tipi olan heterojen bir hastalık olduğu için, tek tip tedavi yaklaşımı görülmemektedir. Hastalar risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri belirlenerek tedavi edilirler.

Genellikle vinkristin, steroid, daunorubisin ve l-asparaginaz'dan oluşan klasik dörtlü tedavi uygulanır. Konsolidasyon fazında genellikle siklofosfamid, sitarabin, yüksek doz metotreksat (SSS'ye geçer) tercih edilir. SSS profilaksisi için intratekal metotreksat ve sitarabin kullanılabilir. SSS profilaksisi yanısıra idame tedavisi de önemli unsurlardır. İdame tedavide oral metotreksat, 6-merkaptopürin kombinasyonu tercih edilebilmektedir. Ph(+) olgularda tirozin kinaz inhibitörü eklenmesinin yanında, nks/dirençli olgularda allojenik kök hücre nakli tedavi seçenekleri arasında yer alır. ocuk ALL vakalarında %80 seviyesini geçen tedavi şansına karşın, yetişkin vakalarda yaşam süresi %30–40 oranında değişebilmektedir (35).

2.1.2.2. Kronik Lösemiler

2.1.2.2.1. Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

Miyeloid ncl hücrelerin anormal klonal çoğalması ile gelişen bir kök hücre malignitesi olup, yetişkinlerde rastlanan lösemilerin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazla olmakla beraber, yaş ilerledikçe görülme sıklığında artış meydana gelmektedir. KML, t(9:22) translokasyonu, LAP skorunda düşüklük ve tipik klinik süreci ile diğer miyeloproliferatif malignitelerden kolayca ayrılır (36). Klinik bulguları tanı sırasında farklılık gösterebilir. Vakaların %50'ye kadarı asemptomatik olabilir, dalak büyüklüğü %46-76 arasında değişen değerlerde saptanabilir. Trombositoz hastalara sık eşlik eder. KML hastalarının laboratuvar incelemelerinde beyaz küre ortalama 100.000/ mm³ üzerinde (20-500 bin/mm³) saptanır. Genellikle normokrom normositer anemi hastalara eşlik eder (37). Kemik iliği sellaritesi artmış olup, belirgin miyeloid hiperplazi görülür ve bazen kemik iliğinde artmış retikülin lifleri, vaskülarite artışı ve kollajen fibrozis saptanabilir. Miyeloid/eritroid seri oranı 4'ten büyüktür (38).

Tanı anında vakaların çoğunlukla %85'i kronik, %10'u akselere, %5'i ise blastik fazdadır. Bu hastaların kronik fazda genellikle semptomları bulunmaz.

Periferik yayma ve kemik iliğindeki blast oranı %10'dan düşüktür, bu süreçte hastalık yönetimindeki yanlış uygulamalar ve üzerine eklenen kromozomal anomaliler hastalığın akselere faza dönüşümünü hızlandırır. Akselere fazda periferik kandaki bazofil sayısında belirgin artış görülebilir. Blastik faz ise hızlı blast yapımıyla akut lösemiye dönüşümün gerçekleştiği ve kısa sağkalım ile ilişkili fazdır (39).

Tanı anında, lökosit sayısı $>80-100 \times 10^9 /L$ ise lökosit sayısını azaltmak için hidroküüre başlanır ve Ph kromozomu tanımlanıncaya kadar devam edilir. Eğer lökosit seviyeleri ileri seviyede ise gelişebilecek tümör lizis sendromu açısından tedaviye allopürinol eklenebilir. KML tanısı sitogenetik ve moleküler yöntemlerle doğrulandıktan sonra spesifik tedaviye geçilebilir. Bu aşamada bireyin yaşı, hastalık fazı, ek hastalıkları da dikkate alınarak, öncelik tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanımı yönündedir. İmatinib, dasatinib ve nilotinib ilk sırada verilebilir. Ponatinib T315I mutasyonunda etkili tek ilaçtır. Tirozin kinaz inhibitörlerine sekonder ödem, deri döküntüleri, diyare, tromboz, hipertansiyon gibi yan etkiler görülebilmektedir. İleri evrede sitotoksik kemoterapi veya allojenik kemik iliği nakli yapılabilmektedir (40).

2.1.2.2.2. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

KLL, olgunlaşmış neoplastik B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile seyreden, batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülen lösemi çeşididir. Lösemi çeşitlerinin %20-30'unu, 65 yaşının üstündeki kişilerdeki lösemilerin %40'ını oluşturur (41). Tanı için periferik kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3 'te 5000'in üstünde olması ve bunların akım sitometrisinde KLL için özgün immünofenotipik karakter göstermesi gerekmektedir. İmmünofenotipik olarak CD5, CD19, CD23 bulundururken; CD20, yüzey immünoglobulini, CD79b, FMC7 çok az saptanır. İleri evre tedavi planı olan vakalarda öncelikle 17p delesyonu bakılması önerilmektedir. Evreleme için Rai ve Binet sistemleri kullanılmaktadır.

Ighv mutasyon yokluğu, ZAP-70 ve CD38 ekspresyonları, β 2-mikroglobulin düzeyi, çözünebilir CD23 düzeyi ve FISH ile belirlenebilen 17p ya da 11q delesyonlarının varlığı tedavi yönetimini ve prognozu saptamada yardımcıdır. Tedavisinde önceleri alkileyici ajanlar ve nükleozid analogları kullanılıyorken son zamanlarda rituksimab, alemtuzumab, obinutuzumab, ofatumumab gibi monoklonal ajanlar kullanılabilmektedir. 17p delesyonu saptanan hastalarda yaştan bağımsız olarak ibrutinib (bruton kinaz inhibitörü) ya da venetoklaks (bcl-2 inhibitörü) kullanılabilmektedir. Ayrıca fosfatidil inozitol 3-kinaz (PI3K) inhibitörü olan idelasilib de seçilmiş vakalarda kullanılabılır (42).

2.1.3. Multipl Miyeloma (MM)

Multiple miyelom (MM) plazma hücrelerinin monoklonal artışı ve monoklonal immünglobulin salgılanmasıyla ortaya çıkan neoplastik bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanırken hematolojik malignitelerin yaklaşık %10-15'ini, bütün malignitelerin ise %1'ini oluşturur (43). Hastalık; anemi, kemik ağrısı, kreatinin yüksekliği, halsizlik, yorgunluk, hiperkalsemi, kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Hastalar genellikle 65 yaş üstü kişilerden oluşur (44). Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10 veya biyopsi ile tanı almış ekstramedüller plazmasitom ve myelom tanımlayıcı durum varlığı, yani en az bir veya daha fazla CRAB(hiperkalsiemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) belirteci saptanması veya en az bir veya daha fazla SLiM(S: kemik iliği klonal plazma hücre oranı $>$ %60, Li: etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $>$ 100, M: tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon) kriterinin olması tanı koydurucudur.

Hastaların bir kısmında, MM tanısı öncesinde semptomun olmadığı bening bir dönem olarak görülen önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) bulunduğu düşünülmektedir (45).

Genetik risk faktörlerine bakıldığında kompleks karyotipik anomaliye sahip olmak, t(4,14), t(4,16), t(14,20), del 17q13, del 13, del 1p, 1q amplifikasyonu ve hipodiploidi kötü prognostik kriterler arasında yer almaktadır (46).

MM'da tedavi, asemptomatik hastaların tedavisiz takibinden yüksek doz kemoterapi uygulaması sonrasında otolog kök hücre nakline kadar geniş bir alanda incelenmektedir. MM tedavi şeması hastaya ve riske göre bireysel olarak belirlenmektedir. Sık kullanılan kemoterapötik ajanlar; melfalan, siklofosamid, proteozom inhibitörleri (bortezomib, carfilzomib, iksazomib), immunmodülatör ajanlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ile steroidlerdir. CD 38 antikoru olan daratumumab da son dönemde kullanıma giren etkili bir ajandır. İksazomib oral yoldan kullanılabilir. Proteozom inhibitörleri kullanıma sekonder herpes enfeksiyonu riski nedeniyle asiklovir profilaksisi yanında immunmodülatör kullanıma sekonder gelişebilecek tromboz riski nedeniyle aspirin profilaksisi tedavide önerilmektedir (47).

2.1.4. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

Miyelodisplastik sendrom hematopoietik hücrelerde morfolojik displazi bulguları, periferik sitopeni, inefektif hematopoiez, tekrarlayan genetik anomaliler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kemik iliği neoplazisidir (10).

Yapılan araştırmalarda MDS için yıllık insidans 100.000 kişide 4, prevalansı ise 100.000 kişide 7 olarak belirtilse de 70 yaşın üzerinde vakarın tanı oranları artış göstermektedir (48). En az 6 ay süren sitopeniler (spesifik bir karyotipi veya bilinen displazisi olan hastalarda en az 2 ay yeterli) ve sitopeni ve/veya displaziye yol açabilecek diğer tüm hastalıkların dışlanmasına ek, bir veya daha fazla kemik iliği hücre serisinde ≥ 10 displazi olması, blast oranının %5-19 arasında olması, spesifik MDS ilişkili anomalilerden birinin eşlik etmesi (del5q, del20q, +8, -7/del7q) tanı koydurucudur (49).

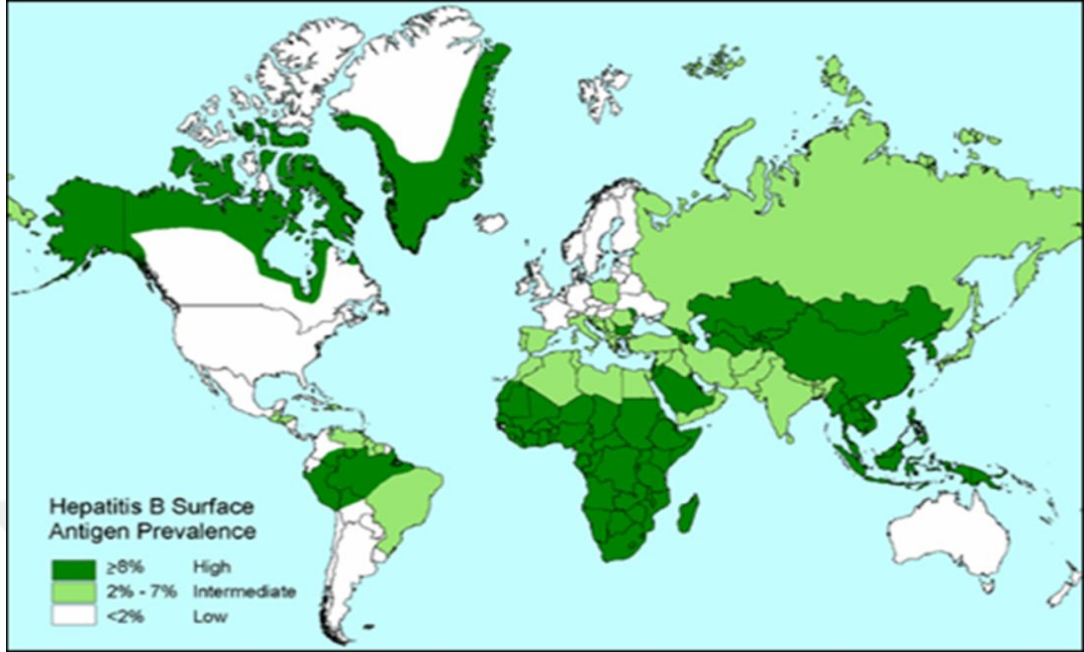
Periferik yaymada yoğunlaşmış kromatin ve iki loblu nötrofilin oluşturduğu Pelger-Huet hücreleri görülebilir (50). Trombositopeni MDS hastalarında tanı sırasında %25-50 oranında saptanabilir ve trombosit sayısı normal saptansa dahi fonksiyon bozuklukları göze görülebilir. Tedavisinde EPO, GCSF analogları, metilasyon inhibitörleri(azasitidin, desitabin), lenalidomid(del(5q) sendromunda), anti-timosit globülin ve siklosporin gibi immunsupresif ilaçlar kullanılabilmeyle beraber uygun hastalarda allojenik kök hücre nakli de bir seçenek olabilmektedir. Luspatersept TGF-beta ligand ailesine bağlanan rekombinant protein olmakla beraber ring sideroblast artışı olan hastalarda kullanılabilir (51).

2.2.Hepatit B

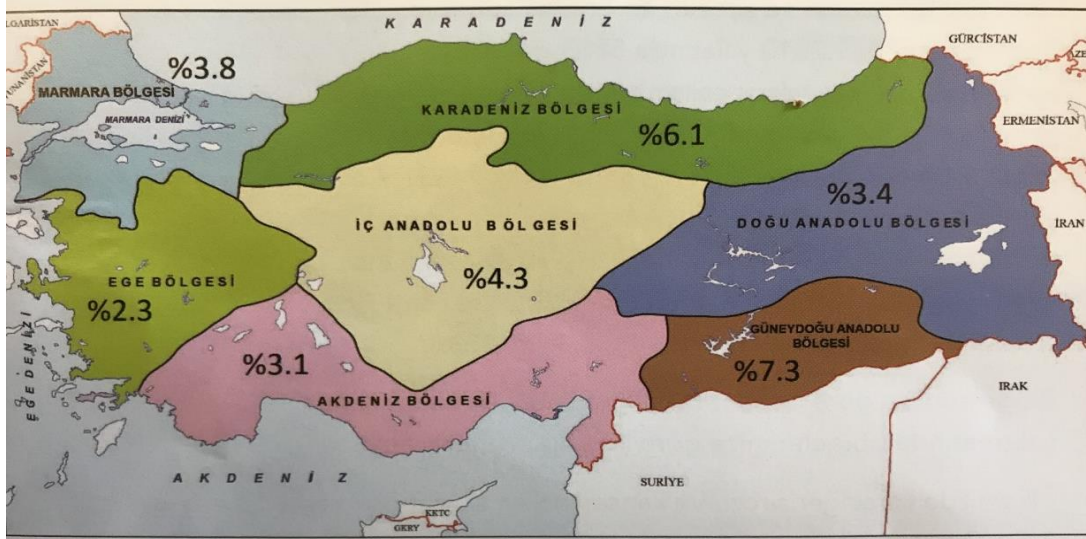
2.2.1. Genel Özellikleri ve Epidemiyolojisi

HBV, karaciğeri enfekte ederek hepatosellüler nekroz ve enflamasyon ortaya çıkaran Hepadnaviridae ailesinden, Ortohepadnavirus cinsinde bulunan; yuvarlak, zarflı, (%70) çift iplikli (%30) tek iplikli bir DNA virüsüdür (52). Dünyada 2 milyara yakın kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve tahmini 248 milyon kişide HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı geliştiği düşünülmektedir (1). HBV'nin on çeşit (A-J) genotipi olup Türkiye'de görülen en sık genotipi D'dir (53). HBV enfeksiyon sıklığı endemik özelliklerine göre %2-8 arasında ülkeler arasında farklılık göstermektedir (Şekil 1) (2).

Türkiye HBV prevalansı açısından orta endemik risk bölgesinde bulunmaktadır ve prevalansı %4.7'dir (54). Ülkemizde 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı, 4 milyona yakın taşıyıcı bireyin olduğu ön görülmektedir (2). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008'de başlayıp 2011'de sona eren TURHEP çalışmasında HBsAg(+)'liği %4, anti-HBc total(+)'liği %30.6, anti-HBs(+)'liği %31.9 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de coğrafi bölgelere göre HBsAg pozitifliği %2.3-7.3 arasında değişmektedir (Şekil 2) (3).



Şekil 1. HBV enfeksiyon sıklığının endemik özelliklerine göre ülkelere dağılımı



Şekil 2. Türkiye’de coğrafi bölgelere göre HBsag pozitiflik yüzdeleri

2.2.2. Bulaş Yolları

HBV serum, ter, idrar, semen, gözyaşı, tükürük, gaita, bos ve vajinal sekresyonlar gibi birçok vücut salgısında bulunabilmektedir. En çok serumda, sonra semen ve tükürükte bulunmaktadır (55).

HBV bulaşında en önemli kaynak HBV taşıyıcı hastalar olup perinatal, parenteral, horizontal ve cinsel temas ile bulaşabilmektedir (56).

Perinatal Bulaş: Enfekte anneden yenidoğana bulaşma olarak tanımlanmaktadır. HBsAg(+), HBeAg(-) anneden dünyaya gelen yenidoğanlarda HBV bulaş oranı %10-30 iken; HBsAg ve HBeAg pozitif anneden dünyaya gelen bebeklerde bu oran %70-90'lara kadar yükselmektedir (57).

Perkutan (parenteral) bulaş: HBV taşıyıcısının vücut salgıları ve kan aracılığıyla geçebilmektedir. İntravenöz ilaç kullanımı, kan ürünlerinin kişiden kişiye transportu, kontamine iğne batması, diyaliz ve dövme bulaşın en önemli nedenleridir (58).

Horizontal bulaş: Özellikle aynı ev içinde, yakın yaşam koşulları ve bazı ortak kullanılan malzemeler ile bulaştır. Çocuklar ve genç yetişkinlerde sıktır (59).

Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik olmak üzere 2 ana başlık altında sınıflandırılır.

2.2.3. Akut HBV Enfeksiyonu (AHB): HBV ile olan karşılaşma sonrası takiben altı haftayla altı ay arasında değişebilen bir inkübasyon periyodundan sonra, klinik olarak asemptomatik durumdan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen şekillerde ortaya çıkabilmektedir (60). Hastalığın seyri yaşa bağlı değişmekle beraber yenidoğan grubunda %95 kronikleşme söz konusu iken, yetişkinlerde %5'in altında görülmektedir. Akut hepatitlilerin %1'inden daha azında fulminan hepatit gelişimi olmakla beraber bu durum yüksek mortalite riski taşımaktadır. Hastaların %30'unda ikterik hepatit saptanırken, %70'i anikterik seyretmektedir.

Gribal enfeksiyon benzeri bitkinlik, yorgunluk; bunun yanısıra bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrı en sık saptanan semptomlardır. AHB'li hastalarda HBsAg bulaştan 2-10 hafta sonra kanda tespit edilebilir. Genellikle HBsAg'nin serumda tespit edilmesi semptomların ve KCFT yüksekliği gelişmeden önce ortaya çıkar. AHB'ye özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Serumdan yaklaşık 4-6 ay sonra yok olurken, bu süreçte Anti-HBs'nin ortaya çıkışı gerçekleşir. HBsAg pozitifliğinin serumda 6 aydan daha fazla devam etmesi hastalığın kronik faza geçtiğinin belirteci olarak kabul görmektedir (61). AHB'li vakaların %95'den fazlası herhangi bir tedavi almadan ve hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Ağır akut hepatit B'li hastalar ise tedavi ve karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir. Koagülasyon bozukluğu (INR>1.5), sarılığın (bilirubin>3 mg/dl), uzun sürmesi (>4 hafta) veya akut karaciğer yetmezliğinin gelişmesi ağır akut hepatit geliştiğinin göstergeleridir. Fulminan hepatit saptanması halinde karaciğer nakli endikasyonu doğabilmektedir (62).

2.2.4. Kronik HBV Enfeksiyonu (KHB)

HBsAg pozitifliğinin altı aydan daha uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonu olarak bilinmektedir. HBV ilişkili karaciğer hasarında, genellikle immunolojik yanıtın rol aldığı, sitotoksik T lenfositlerin enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün ortadan kaldırılmasını sağladığı, diğer taraftan karaciğer hasarına zemin hazırladığı, aminotransferaz düzeylerini arttırdığı ve klinik semptomları ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtlarının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (63). KHB hastaları; siroz, dekompanse hepatit, hepatoselüler kanser gelişimi açısından artmış riske sahip olup, %15-40 hastada hepatik komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir (64). Tedavi almayan KHB hastasında 5 yıl sonunda siroz insidansı %8-20, sirozlularda ise yıllık HCC riskinin %2-5 arasında değiştiği saptanmıştır. Dekompanse evrede bireyde ikter, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati görülebilmektedir. Hepatit B enfeksiyonu klinik olarak viral replikasyon ve transaminaz değerleri göz önüne alınarak 2017 EASL kılavuzunda 5 gruba ayrılmıştır (65).

1. HBeAg (+) kronik HBV enfeksiyonu (immün toleran faz)

2. HBeAg (+) kronik hepatit B

3. HBeAg (-) kronik HBV enfeksiyonu

4. HBeAg (-) kronik hepatit

5. HBsAg (-) faz; bu fazda HBsAg (-) olup anti-HBc (+)'dir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. HBV DNA genellikle negatiftir ancak karaciğerde cccDNA saptanır. Bu faz 'occult HBV enfeksiyonu' olarak bilinir.

Kronik HBV enfeksiyonunda, hastaların HBeAg (+) ya da (-) olması tedavi kararını almada önemli bir yer teşkil eder. Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği'nin (EASL) 2017 yılı rehberinde, tedavi için "karaciğer sirozu olmayan bir hastada HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT >40 IU/ml olarak saptanması ve karaciğer biyopsisi ile orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzeyde fibrozis" tedavi kararı verilmesini gerektirir. Klavuzların HBeAg pozitif ve negatif hastalar için takip ve tedavi önerileri Tablo 4'de gösterilmiştir (66).

Tablo 4. Klavuzlara göre KHB takip önerileri

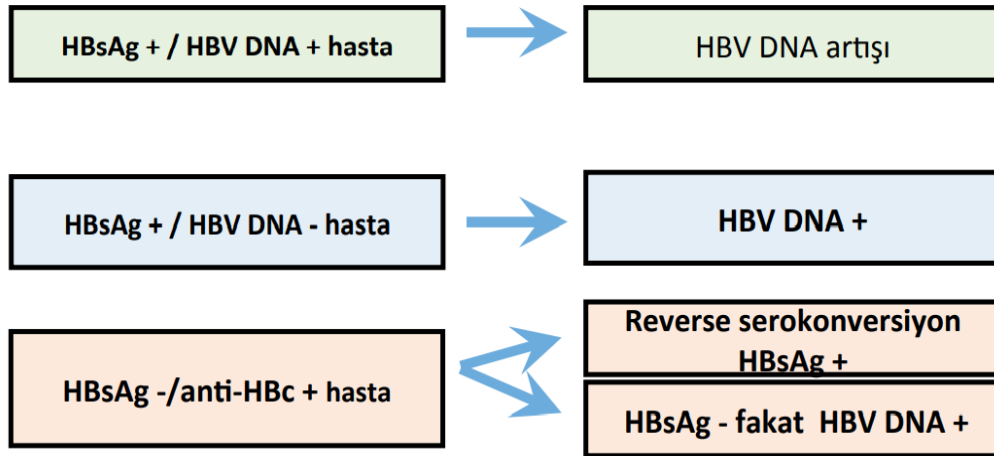
HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	ALT >NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilebilir. Orta ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA>20.000 IU/ml	ALT 1-2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml		AASLD	ALT 1-2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
		APASL	ALT >2xNÜS Tedavi
			ALT 1-2xNÜS 1-3 ayda bir takip 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
		EASL	ALT >2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA >20.000 IU/ml ALT >2xNÜS		AASLD, APASL, EASL	Tedavi et Biyopsi opsiyonel

HbeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. NÜS: Normalin üst sınırı. AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği. APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği. EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği. HCC: Hepatosellüler kanser.

KHB tedavisinde onaylanmış olan tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil, tenofovir disoproksil fumarat, tenefovir alafenamid)'dır. İnterferon (IFN) tedavileri, KHB tedavisinde ilk uygulanan tedavi yöntemi olmasına rağmen oral antiviral tedavinin kullanılmaya başlanması ile bu tedavi yönteminin seçildiği hasta grubu belirgin şekilde sınırlanmıştır (66).

2.2.5. İmmunsupresyon, reaktivasyon ve tedavi: İmmunsupresyon altındaki hastalarda HBV reaktivasyonu için iki ayrı durumdan bahsedilebilir. İlki; kronik enfeksiyonu gelişenlerde (HBsAg pozitif hastalarda) ortaya çıkan HBV reaktivasyonudur. Bu hastalarda HBV klinik, biyokimyasal birliktelik ve HBV DNA düzeyi ile mümkündür. İkincisi; HBsAg düzeyi normale dönmüş atlatılmış ve/veya tedavi edilmiş HBV enfeksiyonunda HBsAg'nin yeniden belirmesi, anti-HBs varlığı ile beraber veya anti-HBs olmadan HBcAb oluşmasıdır. HBV reaktivasyonu (HBVr) tanımı için halen bir fikir birliği sağlanamamıştır. Dünya Hepatoloji Dergisi'nde 2015 yılında reaktivasyon kriterleri Şekil 3'deki gibi tanımlamıştır (67).

Şekil 3. Hepatit B reaktivasyon kriterleri



İmmüsupresif tedavi alacak hastalar HBV reaktivasyonu açısından düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılarak değerlendirilmelidir. Profilaktik tedavi için sıklıkla entekavir, tenofovir disoproksil ve tenofovir alafenamid kullanılmaktadır. Tenofovir ve entekavire direnç az olmakla birlikte etkinlikleri lamivudinden yüksek bulunmuştur. 2014 yılında DBBHL tanılı R-CHOP kemoterapisi alan 121 HBsAg(+) vakanın incelendiği randomize kontrollü araştırmanın sonunda, entekavir lamivudinden üstün olduğu ortaya konmuştur (68).

2015 yılında yapılan bir çalışmada Hepatit B taşıyıcısı olup immüsupresif tedavi alan fakat profilaktik tedavi almayan grupta reaktivasyonun %20-50 oranında olduğu bildirilmiştir (69). Türk Gastroenteroloji Dergisi'nde 2017 yılında yayınlanan makalede HBV reaktivasyonu açısından düşük risk saptanan hastalarda immüsupresif tedavi planı varsa, 3 aylık periyotlarla HBV DNA düzeyinin takibinin reaktivasyon kontrolü açısından önemli olduğu bildirilmektedir (70). Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi'nin 2017 güncellemesine göre HBsAg (-) ve anti-HBc (+) olan kişilerde HBV DNA pozitifliği saptanmışsa profilaktik tedavinin verilmesinin; HBsAg(-), anti-HBc IgG(+) ve HBV DNA(-) saptanan hastalarda HBV reaktivasyon riskine göre plan yapılması, reaktivasyon riski yüksek saptanan vakalarda immüsupresif tedavi planı var ise (örneğin rituksimab tedavisi, kök hücre nakli, ≥ 4 hafta ≥ 20 mg steroid) profilaktik tedavi verilmesi önerilmektedir. Anti-Hbs(+) yüksek riskli kemoterapi alacak hastalarda da HBV reaktivasyonu gerçekleşebileceği bilinmektedir. HBV reaktivasyonu (HBVr) tanımlamak için halen bir fikir birliği sağlanamaması bir dezavantaj olsa da 2018 yılında HBVr riskini saptamak için uzun dönem TNF-alfa tedavisi alan otoimmün hastalığı (dermatolojik, romatolojik) bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada Anti-TNF tedavisi sırasında HBVr tanımı için; HBV-DNA başlangıca göre 1 log artması, HBsAg reverse serokonversiyonu, önceden negatif HBV-DNA olan hastalarda HBV-DNA'nın saptanabilir hale gelmesi yada HBV-DNA >2000 IU/ml olarak tanımlanmıştır (71).

Tablo 5. HBV reaktivasyonu risk sınıflaması 1 (AGA 2015)

Risk Derecesi	Etken Madde
YÜKSEK RİSK (HBVR>%10)	B hücre deplasyonu yapan ajanlar (Rituksimab, Ofatumumab) Antrasiklin deriveleri (Doksorubisin, Epirubisin) Ortalama doz (10-20 mg/gün) veya ≥ 4 hafta kortikosteroid tedavi; (20 mg/gün üzeri) prednizon
ORTA DERECELİ RİSK (HBVR>%1-10)	TNF-alfa inhibitörleri (Etanercept, Adalimumab, Sertolizumab, İnfliksimab) Sitokin ve integrin inhibitörleri (Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (İmatinib, Nilotinib) Ortalama doz (10-20 mg/gün) veya ≥ 4 hafta kortikosteroid tedavi (<20 mg/gün) prednizon Antrasiklin deriveleri (Doksorubisin, Epirubisin)
DÜŞÜK DERECELİ RİSK (HBVR<%1)	İmmüsupresif ajanlar: Azatioprin, 6-merkaptopürin, Methotreksat İntra-artiküler kortikosteroidler, ≤ 1 hafta herhangi bir dozda oral steroid tedavisi

2.2.6. Steroid, Rituksimab ve Hepatit Reaktivasyonu

Reaktivasyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, lenfosit fonksiyonlarının düşmesiyle özellikle IFN-Gamma ve TNF-alfa gibi viral replikasyonu önleyen sitokin düzeylerinde düşüş gözlenmekte ve bu nedenle viral replikasyon hızlanmakta, hepatositin yüzeyinde viral protein ekspresyonları oluşmaktadır. Kök hücre nakli veya kemoterapilerden sonra immun baskılanmanın kaybolmasıyla sitotoksik T lenfositler eksprese olan viral peptidlere savaş açarak karaciğerde hepatositlerde hasara yol açmaktadır (73).

Glukokortikoidler, HBV replikasyonunu uyarmakla birlikte, periferik T lenfositleri baskılayarak çeşitli gen ürünlerinin azalmış ekspresyonuna sebep olmaktadır (74). Glukokortikoidlerin HBV genomunun S geninde bir glukokortikoid reseptörü mevcuttur. Glukokortikoidler verildiğinde, bu reseptörlere tutunur ve transkripsiyonu artırır. Böylelikle HBV DNA replike olur. Ayrıca glukokortikoidlerin mTOR/ULK1 sinyalini uyararak lenfositlerde otofajiyi uyardığı ve HBV replikasyonunun artışına neden olduğu görülmüştür (75).

Rituksimab, B lenfosit yüzeyinde eksprese edilen CD20'yi hedefleyen monoklonal antikordur ve bu hücreleri spesifik olarak ortadan kaldırır. In-vitro çalışmalar rituksimabın, kompleman bağımlı ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste yoluyla B lenfositleri parçaladığını göstermektedir. Yani, rituksimab CD20 pozitif B lenfositlere direkt etkisiyle, bu lenfositlerin indüklenmiş apoptozis yoluyla yok olmasına sebep olur.

2014 yılında yapılan lenfoma tanılı Rituksimab alan HBsAg (-), Anti-HBc IgG (+) 150 hasta incelendiğinde reaktivasyon riski Anti-HBs (+) olanlarda %8, negatif olanlarda ise %23 saptanmıştır (76). HBsAg pozitif, CD20 (+) diffüz büyük B hücreli lenfoma olgusunda CHOP (siklofosamid, vinkristine, doksorubisin ve prednizon) yalnız ya da rituksimabla kombine uygulanmış;

CHOP ile tedavi edilen, HBsAg (-), antiHBc IgG (+) 46 olgunun hiçbirisinde reaktivasyon görülmemiştir. CHOP+rituksimabla tedavi edilen 21 olgunun 5'inde reaktivasyon bildirilmiştir (77). HBsAg pozitif 30 lenfoma hastasında bir gruba profilaktik lamivudin verilmiş, diğer grupta ise serolojik olarak HBV reaktivasyon bulgusu görüldüğü ana kadar tedavi ertelenmiştir. Profilaksi grubunda reaktivasyon anlamlı oranda düşük (%0'a karşın %53) bulunmuştur. Rituksimabın sitotoksik kemoterapiler ile birlikte kullanımının, tek ilaç olarak kullanımına göre hipogamaglobulinemiye ve nötropenik olmayan enfeksiyonların (bronşit, sinüzit, pnömoni, otitis media, herpes zoster gibi) oluşumuna daha sıklıkla neden olduğuna dair gözlemler mevcuttur. Özellikle kadın hastalarda fludarabin-rituksimab kombinasyonu ile tedavide, nedeni belirlenemese de, hipogamaglobulineminin daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Bu kombinasyon ile IgM ve IgG seviyelerinin azaldığı ancak IgA seviyesinin etkilenmediği dikkati çekmiştir. İmmünesuprese hastalarda HBV risk faktörlerine ait başka bir sınıflama Tablo 6'da gösterilmiştir (78).

Tablo 6. Hepatit B virüs reaktivasyonu risk sınıflaması-2

KİŞİYE BAĞLI	VİRAL	İLAÇLAR
Erkek	Yüksek HBV-DNA	İS yoğunluğu,süresi
Genç	HBsAg (+)	Rituksimab
Artmış ALT	HBeAg (+)	Yüksek doz steroid
Altta yatan hastalık	Düşük Anti-HBs(okült)	KİT
	Prekor mutant	Antrasiklin

2.3.HEPATİT C

2.3.1. Genel Özellikleri ve Reaktivasyon İlişkisi: HCV, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HCC'ye neden olabilen önemli bir enfeksiyon kaynağıdır. Yeryüzünde yaklaşık 130-170 milyon bireyin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (79). Hepatit C prevalansı ve bulaşma yöntemleri ülkeler ve bölgeler arasında farklılık gösterir. Ülkemizin dünya haritasında prevalansı %1-1.9 arasındadır (80).

HCV bulaşı ya büyük miktarda ya da tekrarlayan perkütan temaslar sonucunda (örneğin; enfekte donörden kan transfüzyonu, organ nakli veya i.v uyuşturucu kullanımı) meydana gelir. Bir kereliğine kazayla iğne batması veya kan gibi diğer vücut sıvılarına temas ile (HCV'li anneden bebeğe geçiş veya enfekte partnerle cinsel ilişki) HCV bulaş oranı düşük saptanmıştır (81). HVC'nin 6 genotipi vardır (1, 2, 3, 4, 5, 6). Bazı genotiplerin subtipleri de tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık genotip 1b izlenmektedir (%68-94) (82). İmmüsupresif ilaç kullanımında HCV reaktivasyonu nadiren gözlenir; ancak kemoterapi verilen kronik HCV hastalarında ilaca bağlı hepatotoksisite sıklığı HCV ile enfekte olmayanlara göre daha sık saptanmaktadır. Bu durum, HCV reaktivasyonu oluştuğunu ve klinik olarak anlamlı komplikasyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir (83).

Klasik olarak kortikosteroidlerin HCV reaktivasyonuna yol açtığı bilinir. HCV reaktivasyonuna yol açan birçok kemoterapötik ve immüsupresif ilaç mevcuttur; ancak bu ilaçların çoğu kortikosteroidlerle beraber kullanılmaktadır (84). Kronik HCV'li hastalarda HCV RNA düzeyleri stabil seyirlidir. Bu nedenle, HCV viral yükünde 1 log 10 IU/ML'dan daha fazla artış HCV reaktivasyonunun işareti olabilir. Ayrıca, karaciğer tümörü olmayan, hepatotoksik ilaç almayan, yakın zamanda kan nakli öyküsü bulunmayan ya da HCV dışında başka sistemik infeksiyon hastalığı öyküsü olmayan hastalarda ALT düzeyinde en az 3 kat artış alevlenme olarak nitelendirilir. Karaciğer enzim değişikliklerine HCV RNA'nın yeniden ortaya çıkması ya da mevcut HCV RNA düzeyinde ani artış eşlik edebilir (85). Maligniteli hastalarda sitotoksik kemoterapi ve HCV için antiviral tedavinin birlikte kullanımı konusunda geniş ve iyi organize edilmiş çalışmalara gerek duyulmaktadır. Pegile interferon alfa ve ribavirinin allojenik HSCT hastalarında özellikle erken dönemde (transplant sonrası ilk 2 yıl) kullanılmaması önerilmektedir. Bu dönemde interferon alfanın, GVHD'yi tetikleyebildiği veya ortaya çıkarabileceği gözlenmiştir (86).

HCV'e bağlı lenfoplazmositik lenfoma, nodal marjinal zon lenfoma, splenik marjinal zon lenfoma gelişebileceği bilinmektedir. 2012 yılında 20 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde IFN-temelli anti-viral tedavi ile lenfoma yanıtı %73 bulunmuştur ve en yüksek yanıt MZL'de saptanmıştır (87).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ) Hafsa Sultan Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısı konan ve immunsupresif tedavi alan hastalarda hepatit belirteçlerindeki serokonversiyon retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanıları, tedavi protokolleri, tedavi öncesi ve sonrası (1-3, 4-7, 8-12. ay), HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HBe, HBV DNA, Anti-HCV, anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, AST, ALT, ALP, GGT değerleri bir yıllık süreçte incelendi. Hepatit belirteçlerindeki serokonversiyon değerlendirildi. Hastaların tedavi protokolü rituksimab ve steroidin ikisini de içeren tedaviler, ikisini de içermeyen kemoterapiler, sadece rituksimab içeren steroid içermeyen ve sadece steroid içeren rituksimab içermeyen tedaviler şeklinde gruplandırıldı. Tedavi öncesi HBV ve HCV ile karşılaşan, HBV için aşılanan veya profilaksi alan hastalar gruplandırıldı. Değerlendirme sürecine MCBÜ Hematoloji poliklinik ve servisine başvuran, 18 yaş ve üzeri, hematolojik malignite tanısı almış hastalar dahil edildi. 18 yaş altı olan hastalar dışlandı. Hastalara ilişkin bilgiler hastane probel sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışma için etik kurul onamı alındı. Hastalar için olgu rapor formları düzenlendi.

Veriler SPSS 21.0 bilgisayar istatistik paket programı aracılığıyla tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı) ve ki kare testi kullanılarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Bu çalışmada 2018-2020 arasında Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısı alan ve immunsupresif tedavi başlanan hastalarda hepatit belirteçlerindeki serokonversiyon araştırıldı. 345 yeni tanı hastanın 298'inin tedavi öncesi verilerine ulaşılmış olup tedavi öncesi ve sonrası hepatit verilerine ulaşılan 119 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

4.1. Hastaların Tanı ve Demografik Özellikleri:

Tedavi öncesi ve sonrası hepatit verilerine ulaşılan 119 hastanın 76'sı (%63.9) erkek, 43'ü (%36.1) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 58.8 (19-87) idi. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanılı 33 (%27.7), Akut Myeloid Lösemi (AML) tanılı 27 (%22.7), Multiple Myelom (MM) tanılı 26 (%21.8), Kronik Myeloproliferatif Hastalık (KMPH (7 KML, 5 ET, 2 PV)) tanılı 14 (%11.8), Hodgkin Lenfoma (HL) tanılı 9 (%7.6), Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı 6 (%5.0), Myelodisplastik Sendrom (MDS) tanılı 2 (%1.7), Kronik Lenfoblastik Lösemi (KLL) tanılı 1 (%0.8) ve Castleman Hastalığı (CD) tanılı 1 hasta (%0.8) mevcuttu. Hastaların cinsiyetleriyle hepatit belirteçlerindeki değişim arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.587). Hastaların tanıların dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

4.2. Hastaların Aldığı İmmunsupresif Tedaviler:

Rituksimab ve steroid temelli tedavilerde HBV reaktivasyon riskinin araştırmalarda yüksek bulunması göz önünde bulundurularak hastaların tedavi rejimleri 4 ana kategoriye ayrıldı. Tanı tarihlerinden bir yıl sonrasına kadar olan süreçte almış oldukları tedaviler değerlendirildiğinde; steroid ve Rituksimab içermeyen kemoterapi 50 hastada (%42.0), Rituksimab içermeyen steroid içeren kemoterapi 38 hastada (%31.9), steroid ve Rituksimab içeren kemoterapi 25 hastada (% 21.0), steroid içermeyen Rituksimab içeren kemoterapi 6 hastada (%5.0) saptandı. Hastaların aldığı tedavi ile hepatit belirteçlerindeki değişim arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.165).

Hastaların tedaviye göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların tanılarının dağılımı

	Sayı (n=119)	Yüzde (%)
NHL	33	27.7
AML	27	22.7
MM	26	21.8
KMPH	14	11.8
HL	9	7.6
ALL	6	5.0
MDS	2	1.7
KLL	1	0.8
CD	1	0.8
TOPLAM	119	100.0

Tablo 8. Hastaların aldığı kemoterapiler

	Sayı (n=119)	Yüzde (%)
Steroid (-) Rituksimab (-) KT	50	42.0
Rituksimab (-) Steroid (+) KT	38	32.0
Steroid (+) Rituksimab (+) KT	25	21.0
Steroid (-) Rituksimab (+) KT	6	5.0
Toplam	119	100.0

4.3. Hastaların tedavi öncesi hepatit belirteçleri:

Tedavi öncesi verileri olan 298 hastanın HBsAg pozitifliği %3.2, Anti HBc IgG pozitifliği %26.4, Anti-HBs pozitifliği %36.7 olarak bulundu.

Çalışma grubunu oluşturan tedavi öncesi ve sonrası verileri olan hastaların HBsAg'si incelendiğinde; 113 hastada (%95.8) negatif, 5 hastada (%4.2) pozitif saptandığı görüldü.

Anti-HBs'leri incelendiğinde 116 hastanın 73'nün (%63) Anti-HBs (-), 41'inin (%35.3) Anti-HBs (+), 2'sinin (%1.7) ise sınır değere sahip olduğu görüldü.

Anti-HBc IgG sonuçları incelendiğinde 110 hastanın 82'sinin (%74.5) anti-HBc IgG (-), 28'inin (%25.5) anti-HBc IgG (+) olduğu görüldü. Hastaların tedavi öncesi anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikteliği (doğal bağışıklık) incelendiğinde 18 hastada anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte pozitif saptanmış olup, 10 hastada izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanmıştır. (Tablo 10) Hastaların HBV-DNA'ları değerlendirildiğinde 14 hastanın verisine ulaşıldı ve bunlardan 12'sinde (%86) HBV-DNA (-), 2'sinde (%14) HBV-DNA'sı (+) saptandı.

Anti-HCV'leri incelendiğinde; 115 hastanın 113'ünün (%95.0) anti-HCV'si (-), 2'sinin (%1.6) Anti-HCV'si kuşkulu reaktif olarak bulundu.

Anti-HAV IgG'ye bakıldığında 86 hastanın 84'ünde (%98) anti-HAV IgG (+), 2'sinde (%1.7) anti-HAV IgG'nin (-) olduğu saptandı. Anti-HAV IgM'ye bakıldığında verilerine ulaşılan 84 hastanın tamamının negatif olduğu, Anti-HIV değerleri bulunan 100 hastanın hiçbirinde Anti-HIV pozitifliğine rastlanmadığı görüldü. Hastaların tedavi öncesi hepatit belirteçleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi Hepatit A, B, C seroloji sonuçları

	Pozitif	Negatif	Sınır Değer	Kuşkulu
HBsAg (n=118)	5 (%4.2)	113 (%95.8)	-	-
Anti-HBs (n=116)	41 (%35.3)	73 (%63)	2 (%1.7)	-
Anti-HBc IgG (n=110)	28 (%25.5)	82 (%74.5)	-	-
HBV-DNA (n=14)	2 (%14)	12 (%86)	-	-
Anti-HCV (n=115)	-	113 (%98.2)	-	2 (%1.8)
Anti-HAV IgG (n=86)	84 (%98)	2 (%2)	-	-

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi Anti-HBs, Anti-HBc IgG birlikteliği

	Sayı (n=28)	Yüzde (%)
Anti-HBs (+) Anti-HBc IgG (+)	18	64.3
Anti-HBc IgG (+)	10	35.7
Toplam	28	100

Çalışmaya alınan hastalar profilaksi açısından incelendiğinde; 93 hastanın (%78.2) HBV için profilaksi almadığı, 26 hastanın (%21.8) ise profilaksi aldığı tespit edildi.

Hastaların HBV için almış oldukları profilaksi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların HBV için aldıkları profilaksi sayı ve yüzdeleri

	Sayı (n=119)	Yüzde (%)
Evet	26	21.8
Hayır	93	78.2
Total	119	100.0

119 hastanın HBV için aşılama sayı ve oranları incelendiğinde; 36 hastanın (%30.3) tedavi esnasında aşılanmış olduğu, 30 hastanın (%25.2) tedaviye başlamadan önce aşılandığı, önceden aşılanan 30 hastanın 7'sinde anti-HBs yanıtının gelişmediği görülmüştür. Hastaların aşılama durumu Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. HBV aşılama durumu

	Sayı (n=66)	Yüzde (%)
Önceden aşılanmış	30	45.6
Tedavi esnasında aşılanmış	36	54.4
Toplam	66	100

4.4. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hepatit Belirteçlerindeki Değişim

119 hastanın hepatit belirteçleri açısından herhangi bir parametresinin değişiklik oranı %31.9 (38/119) saptandı. Hepatit belirteçlerinden herhangi birinde değişim gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ve aldıkları tedaviler açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı; fakat aldıkları tanılar açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

Bu değişimin en çok AML, ikinci olarak da MM tanılı hastalarda gerekleştiiği görüldü. 38 hastanın 24'ünde (%63.2) antikor kazanımı gerçekleşirken, 12'sinde (%31.6) antikor kaybı gerçekleşmiştir. Anlamlı farklılık saptanan AML VE MM tanılı hastalara bakıldığında toplam 26 hastanın 19'unda antikor kazanımı, 7 hastada ise antikor kaybı olarak gerekleştiiği görülmektedir.

Tedavi öncesi HBsAg (-) saptanan 113 hastanın (%95.0) sadece 1'inde (%0.9) tedavi sonrası HBsAg (+) saptanmış olup bu hastanın steroid ve rituksimab tedavisi altında olan NHL tanılı bir hasta olduğu, bu hastanın tedavi esnasında aşılardığı fakat aşının anti-Hbs titresini değiştirmediiği, HBsAg serokonversiyonu geliştikten sonra HBV için profilaksi almaya başladığı (tenofovir alafenamid 25 mg) tespit edildi. Profilaktik tedavi başladıktan sonra takip eden aylarda HBsAg titresinde azalmanın (tedavi sonrası 4-7 ay HBsAg>1000 IU/mL iken 8-12. ay HBsAg:96.23 IU/mL) eşlik ettiği görüldü. Tedavi öncesi HBsAg (+) saptanan 5 hastanın (%4.2) tedavi sonrası 1-3, 4-7, 8-12. ay HBsAg değerleri incelendiğinde 2 tanesinin HBsAg değerinde artış saptandığı, bu iki hastanın tenofovir disoprosil 245 mg ile profilaksi altında oldukları, birisinin AML diğerinin MM tanısına sahip olduğu, steroid ve rituksimab içermeyen kemoterapi ile rituksimab içermeyen steroid içeren kemoterapi aldıkları saptandı.

Hastaların anti-HBs'leri incelendiğinde; 41 anti-HBs (+) hastanın tedavi sonrası 6'sında (%14.6) anti-HBs'nin negatife döndüğü, bu hastalardan iki tanesinin HBV için profilaksi altında olduğu, dört tanesinin profilaksi almadığı saptandı. Tanılarına bakıldığında 2 KML, 2 AML, 1 NHL, 1 MM hastası olduğu; dört tanesinin steroid ve rituksimab içermeyen kemoterapi, bir tanesinin steroid ve rituksimab içeren kemoterapi, bir tanesinin de steroid içeren rituksimab içermeyen kemoterapi aldıkları saptandı. 2 KML tanılı hastanın bir tanesinin imatinib+hidroksiüre, diğerinin sadece imatinib tedavisi aldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası negatifleşmenin iki hastada 1-3. ayda, üç hastada 4-7. ayda, bir hastada 8-12. ayda gerekleştiiği görüldü.

Ayrıca anti-HBs pozitif olan 4 hastada (%9.8) tedavi sonrası Anti-HBs'de sınır değeri saptanmış ve bu değişimin üç hastada HBV'ye karşı profilaksi altındayken gerçekleştiği, bu hastaların HL, MM, NHL, AML tanılarına sahip olduğu, dönüşümün tedavi sonrası üç hastada 4-7. ayda, bir hastada 8-12. ayda gerçekleştiği saptandı.

Hastaların tedavi öncesi anti-HBc IgG değerlerine bakıldığında; 82 hastanın (%74.5) negatif, 28 hastanın (%25.5) pozitif saptandığı görülmüştür. Tedavi sonrası 1-3, 4-7, ve 8-12. aylar değerlendirildiğinde, negatif olan 82 hastanın 5'inde (%6.1) Anti-HBc IgG değerinin pozitifleştiği, bu hastaların ikisinin HBV için profilaksi almış oldukları, üçünün profilaktik tedavi almadığı saptandı. Bu hastaların tanıları incelendiğinde 3 MM, 1 AML, 1 KLL tanıları mevcut olup, tedavilerine bakıldığında ise üç hastanın rituksimab içermeyen steroid içeren kemoterapi, bir tanesinin rituksimab ve steroid içermeyen kemoterapi (7+3 sonrası yüksek doz sitarabin), diğer birinin de rituksimab içeren steroid içermeyen kemoterapi aldığı görüldü. Serokonversiyonun iki hastada tedavi sonrası 4-7. ayda, iki hastada 1-3. ayda, bir hastada da 8-12. ayda gerçekleştiği gözlemlendi.

HBV-DNA tedavi öncesi 14 hastanın sadece 2'sinde (%14) pozitif saptanmış olup bir hastanın KML tanılı olduğu, HBV için profilaktik entekavir tedavisi aldığı, steroid ve rituksimab içermeyen kemoterapi (imatinib) altındayken HBV-DNA düzeyinin 1-3. ayda negatifleştiği görülmüştür. Diğer hastada ise bir yıllık süreçte HBV-DNA düzey takibinin yapılmadığı, hastanın NHL tanılı olduğu, steroid içermeyen rituksimab içeren tedavi aldığı, bu süreçte entekavir ile profilaktik tedavi aldığı ve tedaviden iki sene sonra bakılan HBV-DNA düzeyinin negatif saptandığı görüldü.

Tedavi öncesi ve sırasında aşılana 66 hastanın 18'inde (%27.3) anti-HBs pozitifleşti, yani aşı yanıtı gelişti. Aşı yanıtı oluştan 18 hastanın takiplerinde 3'ünün (%16.7) anti-HBs'si yeniden negatifleşti.

Hepatit belirteçlerindeki değişimin aylara göre dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. HBV belirteçlerinin aylara göre değişimi

	1-3. ay	4-7. ay	8-12. ay
HBsAg (-) → (+) (n=113)	0	1	0
HBsAg (+) → (-) (n=5)	1	0	0
Anti-HBs (-) → (+) (n:73)	11	4	4
Anti-HBs (+) → (-) (n=41)	2	3	1
Anti-HBc IgG (-) → (+) (n:82)	2	2	1
Anti-HBc IgG (+) → (-) (n:28)	4	1	1
Toplam	20	11	7

Tedavi öncesi anti-HCV kuşkulu reaktif saptanan 2 hastanın (%1.8) tedavi öncesi HCV RNA (-) olduğu, bu hastalardan bir tanesinin 2017 yılında HCV'ye yönelik antiviral tedavi aldığı, kliniğimizde tedavi sonrası takiplerde anti-HCV değerinin kuşkulu reaktif devam ettiği; fakat HCV RNA değerinin negatif olduğu görüldü. Diğer hastanın da tedavi sonrası takiplerde anti-HCV değerinin kuşkulu reaktif, HCV RNA'sının ise negatif seyrettiği görüldü. Hastaların birinin MM, diğerinin NHL tanılı olduğu; birisinin steroid içermeyen rituksimab içeren kemoterapi alırken diğerinin steroid içeren rituksimab içermeyen kemoterapi aldığı saptandı.

III. TARTIŞMA

Ülkemizde 20 milyon bireyin HBV ile karşılaştığı, 4 milyona yakın taşıyıcının bulunduğu varsayılmaktadır. Hematolojik malignitelerde primer hastalığa bağlı olarak gelişen immünosupresyonun yanında, kemoterapiye sekonder gelişen kemik iliği baskılanması HBV enfeksiyonu açısından risk oluşturmaktadır. İmmünosupresyonun derecesi HBV belirteçlerinde değişikliklere yol açabilmekte ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle B hücre deplesyonu yapan ajanlar (rituksimab, ofatumumab vb.) ve dört hafta üzerinde kortikosteroid (prednizon ≥ 20 mg/gün) tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin ≥ 10 olduğu bilinmektedir (72). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 kılavuzda, kemoterapi ve immünosüpresif tedavi alacak tüm hastalarda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG bakılması gerektiği ve HBsAg(+) olan kişilere profilaktik tedavinin verilmesi; HBsAg(-), anti-HBc IgG(+) olan rituksimab kullanılacak veya kemik iliği transplantasyonu planlanan hastalara da antiviral profilaksi başlanması gerektiği vurgulanmaktadır (95).

Bu amaçla tedavi planını steroid ve Rituksimab içeriklerine göre oluşturduğumuz immünosüpresif tedavilerin hepatit belirteçlerinde ne oranda değişikliğe sebep olduğu araştırılmakla birlikte, Rituksimab ve steroid tedavisinin yanında, diğer immünosüpresif ilaçların da hepatit belirteçleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Öncelikle hastaların tedavi öncesi verileri toplum ortalamasıyla karşılaştırıldı ve 298 hastanın HBsAg pozitifliği %3.2, anti-HBc IgG pozitifliği %26.4, anti-HBs pozitifliği %36.7 olarak bulunmuştur. Bu değerler toplum ortalamasıyla benzer saptanmıştır. Ülkemizde değişik çalışmalar sonucunda HBsAg sıklığı %0.8-5.7 arasında saptanmıştır (89).

2012-2017 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yeni tanı konulan ve tedavi almamış 434 hematolojik maligniteli hastanın HBV serolojileri incelendiğinde HBsAg %6.9, anti-HBs %35.7 ve anti-HBc IgG %34.8 oranında pozitif saptanmıştır. 2008-2011 yılları arasında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından ülkemizde yapılan TÜRK-HEP çalışmasında HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc IgG pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği %32 olarak bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalardaki hepatit belirteçleri tedavi öncesi incelendiğinde HBsAg'nin pozitifliği %4.2, anti-HBs pozitifliği %35.3, anti-HBc IgG pozitifliği %25.5 saptanmış olup ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tedavi sonrası hepatit belirteçlerindeki değişime bakıldığında 119 hastanın HBV açısından herhangi bir parametresinin değişiklik oranı %31.9 (38/119) saptanmıştır. 38 hastanın 24'ünde (%63.2) antikor kazanımı gerçekleşirken, 12'sinde (%31.6) antikor kaybı gerçekleşmiştir. Bu belirteçlerin herhangi birinde değişim gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ve aldıkları tedaviler açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı; fakat aldıkları tanılar açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.01$). Bu değişimin en çok AML, ikinci olarak da MM tanılı hastalarda gerçekleştiği görülmüştür. AML tanılı 16 hastada hepatit belirteçlerinde değişiklik saptanmıştır. Bu hastaların 10'unda anti-HBs (-) → (+)'e dönerken bu değişimin aşılarmaya bağlı gerçekleştiği görüldü. 3 hastada anti-HBc IgG (+) → (-), 2 hastada anti-HBs (+) → (-), 1 hastada da anti-HBc IgG (-) → (+) olacak şekilde değişimin gerçekleştiği görülmüştür. MM tanılı 10 hastada hepatit belirteçlerinde değişiklik görüldü. Bu hastaların 6'sında anti-HBs (-) → (+)'e dönerken bu değişimin aşılarmaya bağlı gerçekleştiği görüldü. 2 hastada anti-HBc IgG (-) → (+), 1 hastada anti-HBs (+) → (-), 1 hastada da anti-HBc IgG (+) → (-) olacak şekilde değişimin gerçekleştiği saptanmıştır.

Bu değişimlerin 19 hastada antikor kazanımı, 7 hastada ise antikor kaybı olarak gerekleştiiği görölmektedir. Anti-HAV IgG pozitif olan hiçbir hastanın tedavi sonrası antikorunda negatifleşme görölmemiştir.

Yağcı ve ark. tarafından Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapinin anti-HBs titresi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çeşitli hematolojik malignite tanısı ile kemoterapi alan ve hem kemoterapi öncesi hem de kemoterapi tamamlandıktan sonraki anti-HBs titresi mevcut olan toplam 75 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Kemoterapi sonrası ortanca Anti-HBs antikor titresinde kemoterapi öncesine göre anlamlı düşme saptanmış. [68 (range: 0-1000) vs. 100 (range: 6,2-1000)] ($p=0,001$). Alt grup analizi yapıldığında, kemoterapi sonrası anti-HBs antikor titresindeki azalmanın özellikle akut lösemi hastalarında ve yoğun kemoterapi alan hastalarda olduğu gözlemlenmiş (97). Bizim alışmamızda 41 anti-HBs(+) hastanın tedavi sonrası 6'sında (%14.6) anti-HBs'nin negatife döndüğü, bu dönüşümün daha çok 4-7. Aylar arasında gerekleştiiği ve bir hastanın AML tanılı olduğu görölmüştür. Çalışmamızda farklı zamanlarda kullanılan kit değişikliği olduğundan antikor düzey değişikliği karşılaştırılamamıştır.

Sağlıklı popölasyonda özellikle hepatit B aşılamasında bağışıklama oranları oldukça yüksektir. Ancak ileri yaş, komorbiditeler ve hastanın immün yetersizliği aşı yanıtını olumsuz etkileyebilmektedir. Öztürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aşılama sonrası Anti-HBs titreleri incelenen hastalarda 50 yaş üstü olgularda istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır.

Komorbiditesi olan ve immunsuprese tedavi alan hastalarda da düşük anti-HBs titreleri saptanmıştır (99). Hastanemizde tedavi öncesi ve sırasında aşılanan 66 hastanın 18'inde (%27.3) anti-HBs yanıtı oluşmuştur ve bu oran düşük bulunmuştur.

Hastalarımızdan tedavi sonrası reaktivasyon kriterlerini karşılayan sadece 1 (%0.8) hasta saptanmış olup, bu hastada reaktivasyonun tedavi öncesi negatif olan HBsAg'nin pozitifleşmesi yanında, HBV-DNA'nın da negatiften

pozitive dönüşmesi şeklinde gerçekleştiği, hastanın NHL tanılı olduğu, steroid ve rituksimab içeren kemoterapi altındayken reaktivasyonun gerçekleştiği, hastaya tedavi sırasında HBV aşısının yapıldığı; fakat anti-HBs yanıtının gelişmediği, reaktivasyon geliştikten sonra HBV'ye yönelik profilaktik tedavi verilmeye başlandığı (tenofovir alafenamid 25 mg) ve sonrasında HBsAg ve HBV-DNA titrelerinde belirgin azalmanın gerçekleştiği (1000 IU/mL'den 96.23 IU/mL'ye); fakat incelenen bu bir sene içinde ikisinde de negatifleşmenin gerçekleşmediği görüldü. Bu hastanın erkek cinsiyete sahip olduğu diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ek hastalıklarının olduğu tespit edilmiştir.

Chih-An Shih ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HBsAg (+) hastalarda immunsupresif tedavi sonrası HBV reaktivasyon riskinin hematolojik kanserli hastalarda %25'e ulaştığı ve bunun, diğer solid organ malignitelerinden daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (70). Bizim çalışmamızda sadece bir hasta reaktivasyon kriterlerini karşılıyor olsa da reaktivasyonun HBV'ye karşı profilaksi altındayken gerçekleşmesi, aynı zamanda HBsAg (+) saptanan 5 hastanın HBV'ye yönelik profilaktik tedavi altındayken 2'sinde HBsAg titresinde artış saptanması da, hematolojik maligniteli hastalarda yoğun immunsupresyon sebebiyle olabileceği düşünülmüştür.

Kai-Lin Chen ve ark. tarafından, Rituksimab alan diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada HBVr (HBV reaktivasyonu)'nin 5-6 kür kemoterapiden sonra ve tedaviden 1 ile 13 ay sonrasına kadarki dönemde gerçekleştiği gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda reaktivasyon saptanan hastanın NHL tanılı, yüksek dereceli B hücreli lenfoma alt tipinde olduğu, 4 kür Rituksimab ve steroid içeren kemoterapi aldığı reaktivasyonun 4-7. aylar arasında gerçekleştiği görüldü. Rituksimab alan lenfoma tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, klinik olarak reaktivasyon riski yaklaşık %6 saptanmıştır (91). Türkiye'de gerçekleştirilen bir diğer çalışmada B hücreli lenfoproliferatif hastalığı olan ve

2000-2017 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Rituksimab ile kombine kemoimmunoterapi almış 577 hasta incelendiğinde hastaların %3.1'inde HBV reaktif olurken bu hastaların ikisinin profilaksi altındayken reaktif olduğu, reaktivasyonun kemoterapi başlangıcından ortalama 18.1 ay sonra görüldüğü saptanmıştır (92).

Kosei Matseu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada %24.3'ü HBsAg (-) anti-HBc IgG (+) olan 252 HBsAg (-) hastada Rituksimab tedavisi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyonu 5 hastada %2 (5/252) olarak saptanmıştır. Bu 5 hastanın tamamının HBsAg (-), anti-HBc IgG (+) hasta grubundan olduğu tesbit edilmiştir (94). Bizim çalışmamızda reaktivasyon gelişen hastamızda HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs'nin negatif olduğu görülmüştür.

Wong ve ark. tarafından 2021'de Hong Kong'da yapılan 5 yıllık gözlemsel kohort çalışmasında, mevcut veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan ve immünoterapi alan hastalarda hepatit alevlenmesi, HBV reaktivasyonu, HBsAg seroklirensi veya seroreversiyonu (reverse serokonversiyon) insidansı incelenmiştir. Çalışmaya anti-HBs veya anti-HBc IgG sonuçları olan HBsAg pozitif veya HBsAg negatif olan toplam 990 hasta (397 HBsAg (+), 593 HBsAg (-), 482 anti-HBc IgG ve/veya anti-HBs (+) ve 111 hem anti-HBc IgG hem de anti-HBs negatif) dâhil edilmiştir. HBsAg (+) hastaların tamamına ve HBsAg (-) hastaların %15.9'una oral antiviral tedavi verilmiştir. Hepatit alevlenmesi (ALT'nin üst sınır değerini 2 kattan fazla geçmesi), immünoterapi esnasında HBsAg pozitif hastaların yaklaşık %40'ında ve HBsAg negatif hastaların %30'unda görülmüş, HBV reaktivasyonu (HBVDNA ≥ 2 log artışı), HBsAg seroklirensi ve HBsAg seroreversiyonu nadir olduğu bildirilmiştir (<%1). Bu çalışmada, mevcut veya geçirilmiş HBV enfeksiyonunun, immünoterapi ile ilişkili hepatik alevlenmenin ortaya çıkması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı yorumu yapılmıştır (93). Bizim çalışmamızda anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif olan 18 hastanın hiçbirinde reaktivasyon gözlenmedi.

Bu durumun bizim çalışmamızda izlem süresinin kısalığı nedeniyle olabileceğini ileri sürmek mümkündür.

Arslan ve ark. tarafından 2009'da 164 NHL tanılı hasta incelenmiş ve bunların 15'inde HBsAg (+) pozitif saptanmış. Bu hastalardan foliküler lenfoma tanılı 1 hasta dışında 14 hastaya immunsupresif tedavi verilmiş. İmmunsupresif tedavi sırasında 6 hastaya profilaktik antiviral tedavi verildiği, bu hastalarda reaktivasyon gözlenmediği saptanmıştır. 15 HBsAg (+) hastanın içinde antiviral profilaksi almayan 2 hastada (%13) reaktivasyon geliştiği gözlenmiştir (96). Bizim çalışmamızda HBsAg (+) saptanan 5 hastanın 4'ünün profilaktik tedavi aldığı ve bu hastalarda HBV-DNA takibinin yapılmadığı sadece 1 hastanın tedavi öncesi 1000IU/MI saptanan HBV-DNA düzeyinin tedavi sonrası takiplerde negatifleştiği gözlemlenmiştir.

Ramirez ve ekibi tarafından 1993-2008 yılları arasında gerçekleştirilen bir araştırmada immunsupresif tedavi alan 404 lenfoma tanılı hastadan sadece 15 tanesinin (%3.7) HBV için tarandığı, 2011 yılında yine aynı klinik tarafından Rituksimab tedavisi alacak hastalar için tarama protokolü geliştirilmesi üzerine bu oranın %68.7 ye çıkarıldığı saptanmış (88). Bizim çalışmamızda %34.5 (298/345) hastada hepatit taraması yapılmıştır. HBV için profilaksi alan 26 hastanın 25'inde (%96.2) reaktivasyon gözlenmediği saptanmıştır.

Dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık %2.2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu da dünyada yaklaşık 130 ila 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu gösterir. Ülkemizin HCV prevalansı %1-1.9 arasındadır (98). Leonard ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede, Rituksimab tedavisi öncesi HCV enfeksiyonuna yönelik tarama yapılmasının, önemli bir öngörücüsünün olmadığı, hiçbir kılavuz tarafından taramanın önerilmediği; fakat tedavinin aksamasına neden olabilecek HCV reaktivasyonu gerçekleşen vakalara sebep olabileceği bildirilmiştir (5).

Çalışmamızda HCV'ye yönelik rutin tarama yapılmış hastaların verileri incelendiğinde, iki hastada tedavi öncesi anti-HCV kuşkulu reaktif saptanmıştır. HCV'nin lenfomaya sebep olabileceği bilinmekle birlikte lenfoma tanılı hastalarımız dahil incelendiğinde HCV ile enfekte vaka olmadığı, anti-HCV kuşkulu pozitif gelen hastaların HCV-RNA'sının negatif olduğu görülmüştür. HCV ile enfekte vaka saptanmamasının hasta sayısının azlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte, HCV'ye yönelik taramanın hangi hastalarda, ne zaman ve hangi yöntemle yapılması gerektiği konusunda yapılabilecek başka çalışmalar aydınlatıcı olabilir.

HAV enfeksiyonu dünya genelinde 2015'te 11.000 ölüme yol açmıştır. Bu tüm viral hepatit mortalitesinin %0,8'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde yetişkinlerin %70'den fazlası hepatit A geçirmiş bulunmaktadır (100). İmmünesupresif tedavi altındayken HAV'ın da hastalık prognozunu olumsuz etkileyebileceği düşünülmekle birlikte bireylerin erken yaşta HVA'a bağışıklık geliştirmeleri önleyici olabilir. Nitekim, hasta grubunda tedavi öncesi Anti-HAV IgG pozitifliği %98 saptanmış ve immünesupresif tedavi boyunca Anti-HAV IgG'de negatifleşme görülmemiştir. Tedavi öncesi veriler toplum verileri ile uyumludur. Tedavi ile HBV ilişkili antikör kaybı gelişmesine karşın HAV serolojisinde değişiklik saptanmaması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hematolojik malignite tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde serokonversiyon gözlenmesi ve aşılanmış hastalarda aşı yanıtının düşük bulunması, bu hastaların tedavi esnasında da reaktivasyon açısından yakından izlenmesi, profilaktik tedavi ve tekrar aşılama gerekenlerin tedavi sürecinde de tespit edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Reaktivasyon oranının çalışmamızda düşüklüğü hasta sayısının azlığı ve izlemin kısa olmasıyla ilişkili olabilir.

Ayrıca düşük aşı yanıtı varlığı, hematolojik maligniteli hastalarda aşı sonrasında da takibe devam edilmesi gerektiğini, antikor yanıtı gelişmeyen veya antikor kaybı olanlarda aşılanmanın devamı veya güncel aşı protokollerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç olabileceğini düşündürmektedir. Hangi hastalık alt gruplarında nasıl değişiklikler olduğunun ve daha uzun süreli takipte elde edilecek sonuçların incelenmesi konuya açıklık kazandıracaktır.



IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2018-2020 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısı alan ve immunsupresif tedavi başlanan 119 hastanın hepatit belirteçlerindeki bir yıl içindeki değişim incelenmiştir. Hastalara verilen kemoterapi protokolleri steroid ve Rituksimab içerip içermemelerine göre gruplanmış olup, hepatit belirteçlerindeki değişikliklerin sıklığı, görülme zamanı, tanı ve tedaviler ile ilişkisi araştırılmıştır.

1. Tedavi öncesi verilerine ulaşılan 298 hastanın HBsAg pozitifliği %3.2, anti-HBc IgG pozitifliği %26.4, anti-HBs pozitifliği %36.7 saptanmış olup bu oranlar ülkemiz verileri ile benzer bulunmuştur.
2. 119 hastanın HBV açısından herhangi bir parametresinin değişiklik oranı %31.9 (38/119) saptanmıştır. Hepatit belirteçlerinden herhangi birinde değişim gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ve aldıkları tedaviler açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı; fakat aldıkları tanıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.01$). Bu değişimin en çok AML, ikinci olarak da MM tanılı hastalarda gerçekleştiği görüldü. AML ve MM tanılı toplam 26 hastada hepatit belirteçlerinde değişiklik incelendiğinde 19 hastada antikor kazanımının olduğu, 7 hastada ise antikor kaybının gerçekleştiği görülmüştür.
3. Her ne kadar HBVr kriterleri için standart bir tanımlama mevcut olmasa da bizim hastalarımızdan HBVr kriterlerine uyan sadece 1 (%0.8) hasta saptanmıştır. Bu hastada reaktivasyonun tedavi öncesi negatif olan HBsAg'nin pozitifleşmesi yanında, HBV-DNA'da da negatiften pozitive dönüşüm şeklinde gerçekleştiği, hastanın NHL tanılı olduğu, steroid ve rituksimab içeren kemoterapi altındayken bu dönüşümün gerçekleştiği görüldü. Reaktivasyon kriterlerine uyan hasta sayısının düşük bulunmasının hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

4. 6 hastada başlangıçta pozitif saptanan anti-HBs'nin immunsupresif tedavi sürecinde negatifleştiği ve bu hastaların 2'sinde değişimin profilaksi altındayken gerçekleştiği görüldü. Anti-HBs'nin negatif olması veya titresinin düşüklüğünün HBVr açısından risk faktörü olduğu düşünüldüğünde immunsupresif tedaviye başlanacak hastalarda HBV enfeksiyonuna karşı aşılamanın önemli bir basamak olduğu, antikor kaybı olan hastalarda HBV DNA ile izlem yapılmasının olası enfeksiyonu daha erken tanımayı sağlayabileceği öngörülmüştür.
5. Tedavi öncesi ve sırasında aşılanan 66 hastanın sadece 18'inde (%27.3) anti-HBs yanıtının oluştuğu görülmüştür. Aşı ile bağışıklığın düşük olması bu hastalarda aşılama sonrasında da takibe devam edilmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Yanısıra, antikor gelişmeyen veya antikor kaybı olanlarda aşılamaya devam edilmesinin yararı ile olası farklı aşı protokollerinin etkinliğinin araştırılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.
6. Çalışmamızda HBV enfeksiyonu için profilaktik tedavi alan hastaların %96.2'sinde reaktivasyon gelişmediği gözlenmiştir. Hasta sayısı az olmakla birlikte, birçok metaanalizde de önerildiği gibi HbsAg (+) veya HbsAg (-) Anti-HBc IgG (+) olan, reaktivasyon açısından yüksek riskli immunsupresif tedavi verilecek hastaların profilaktik tedavi altında izlemlerinin hastalık prognozunu olumlu etkileyebileceği düşünülmüştür.
7. Anti-HCV sadece %1.8 hastada kuşkulu pozitif olup tedavi boyunca reaktivasyon görülmemiştir. Rehberlerde HCV için tarama önerilmemekle birlikte, çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığı nedeniyle bu konuda ileri yorum yapmak mümkün olmamıştır.

8. Anti-HAV IgG (+) hastaların %98'inde pozitif bulunmuştur. Bu oran toplum verileri ile uyumlu olup, çalışma sürecinde antikor kaybı saptanmamıştır. HBV'ye ilişkin antikorlarda negatifleşme izlenmesine karşın HAV antikorunda değişiklik oluşmaması dikkat çekici ve incelemeye değer görülmektedir.
9. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin, kemoterapi ve immunsupresif tedavi alacak tüm hastalarda Hepatit B belirtiçlerine yönelik tarama önerilerine rağmen, bu oranların genellikle düşük kaldığı bildirilmekle birlikte, kliniğimizde yeni tanı olguların %86.4'ünde hepatit B taraması yapıldığı görülmektedir. Bu bildirilenlere göre daha yüksektir. Ayrıca hastaların %39.9'unda tedavi esnasında da hepatit belirtiçleri çalışılmıştır. İmmunsupresif tedavi planlanan hastalarda hepatit B belirtiçlerine yönelik taramaların artırılmasının yeni enfeksiyonları önlemeye ve hastalık prognozuna olumlu katkı yapabileceği öngörülmektedir.
10. HBsAg (-), anti-HBc IgG (+) olup, immunsupresif tedavi planı olan hastalarda, HBV DNA bakılması klavuzlar tarafından önerilmekle birlikte, hem titre takibinin yapılması, hem de yeni gelişebilecek HBV DNA pozitifliklerini saptamada önemli olabileceği görüşündeyiz. Çalışmamızın çok merkezli, daha kapsamlı ve daha fazla hasta sayısı ile yapılabilecek, tüm hepatit verilerini içerecek şekilde prospektif çalışmalarla geliştirilebileceği görüşündeyiz.

V. ÖZET

Amaç: Kansere ve diğer bazı hastalıklarda kullanılan immünsupresif tedavilerin hepatit alevlenmelerine neden olabileceği ve bu durumun prognozu olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Hepatit belirteçlerindeki değişikliklerin immünsupresyonun derecesiyle, kullanılan ilaçlar ve altta yatan hastalıklarla ilişkisi artan biçimde incelenmektedir. Bu çalışmada immünsupresif tedavi alan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit belirteçlerindeki değişikliklerin sıklığı, görülme zamanı, tanı ve tedavilerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: MCBÜ Hematoloji Bilim Dalı'nda, 2018-2020 yılları arasında yeni tanı almış, 18 yaş ve üzeri, 345 hematolojik maligniteli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası verileri olan 119 hastanın yaş, cinsiyet, tanı, tedavi protokolleri hepatit belirteçleri incelendi. Kemoterapi protokolleri steroid ve rituksimab kullanımına göre sınıflandırıldı. Veriler hastane bilgi kayıt sisteminden elde edildi. SPSS 21.0 programı ile istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunda tedavi öncesi HBsAg (+) %3.2, Anti HBc Ig G (+) %26.4, Anti-HBs(+) %36.7 saptandı. Tedavi öncesi HBsAg (-) olan 113 hastanın 1'inde (%0.9) tedavi sonrası HBsAg (+), Anti-HBs (+) saptanan 41 hastanın 6'sında (%14.6) tedavi sonrası Anti-HBs (-), Anti-HBc IgG (-) saptanan 82 hastanın 5'inde (%6.1) tedavi sonrası Anti-HBc IgG (+) bulundu. Aşılanan 66 hastanın 18'inde (%27.3) Anti-HBs pozitifleşti. 119 hastanın HBV açısından herhangi bir parametresinin değişiklik oranı %31.9 (38/119) saptandı. 38 hastanın 24'ünde antikor kazanımı gerçekleşirken, 12'sinde antikor kaybı görüldü.

Sonuç: Tedavi öncesi hepatit verileri ülkemiz verileri ile benzerdir. Hepatit B aşısı ile bağışıklık elde edilme oranı düşüktür. Hepatit belirteçlerinde hastaların yaklaşık üçte birinde görülen değişim cinsiyet, yaş ve tedavi ile ilişkili olmayıp tanıyla ilişkili bulunmuştur ($p<0.01$). Bu değişim en çok AML, ikinci sırada MM tanılı hastalarda görülmektedir. Tedavi altında antikor kaybı olabileceği, aşılanmış hastalar da dahil hepatit belirteçlerinin tedavinin herhangi bir döneminde değişebileceği, serolojik takibe devam edilmesi, gerek yeniden aşılama, gerekse profilaksi ihtiyacı açısından önemli olabilecektir. Bu açıdan daha fazla olgunun daha uzun süreli izlendiği çalışmaların konuya ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Malignite, İmmünsupresif Tedavi, Hepatit Reaktivasyonu, Hepatit Belirteçleri

VI.SUMMARY

Objectives: It is known that immunosuppressive treatments used in cancer and some other diseases may cause exacerbations of hepatitis and this may adversely affect the prognosis. The relationship between changes in hepatitis markers and the degree of immunosuppression, drugs used, and underlying diseases is increasingly being studied. In this study, it was aimed to investigate the frequency of changes in hepatitis markers, the time of occurrence, and the relationship with diagnosis and treatment in patients with hematological malignancies receiving immunosuppressive therapy.

Material and Method: In the MCBU Hematology Department, 345 newly diagnosed patients aged 18 years and older with hematological malignancies between 2018 and 2020 were evaluated retrospectively. Age, gender, diagnosis, treatment protocols, hepatitis markers of 119 patients with pretreatment and post-treatment data were analyzed. Chemotherapy protocols were classified according to steroid and rituximab use. Data were obtained from the hospital information record system. Statistical evaluation was made with the SPSS 21.0 program.

Results: In our patient group, HBsAg (+) 3.2%, Anti-HBc Ig G (+) 26.4%, Anti-HBs (+) 36.7% were detected before treatment. In 1 (0.9%) of 113 patients who had HBsAg (-) before treatment, HBsAg (+) after treatment, Anti-HBs (-) after treatment in 6 (14.6%) of 41 patients with anti-HBs (+), Anti-HBc IgG (+) was found in 5 (6.1%) of 82 patients who were found to have Anti-HBc IgG (-). Anti-HBs was positive in 18 (27.3%) of 66 vaccinated patients. The rate of change in any parameter of 119 patients in terms of HBV was 31.9% (38/119). Antibody gain was observed in 24 of 38 patients, while antibody loss was observed in 12.

Conclusion: Pre-treatment hepatitis data were found to be similar to the data of our country. The rate of immunization with hepatitis B vaccine is low. Changes in hepatitis markers in approximately one third of the patients were not related to gender, age and treatment, but were associated with the diagnosis ($p<0.01$). This change is mostly seen in patients with AML, followed by MM. Antibody loss may occur under treatment, hepatitis markers may change at any time, including vaccinated patients, and continued serological follow-up may be important in terms of both revaccination and prophylaxis needs. In this respect, it is thought that studies in which more cases are followed for a longer period of time can shed light on the subject.

Keywords: Hematological malignancy, Immunosuppressive treatment, Hepatitis reactivation, Hepatitis markers

KAYNAKLAR

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: a Systematic Review of Data Published Between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1546-1555.
2. Dursun H, Albayrak A. Kronik Hepatit B tedavisinde mevcut tedavilerle gelinen son durum ve ufuktaki yeni hedefler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016; 20(2): 145-156.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: a Fieldwork TURHEP Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(11): 1020-1026
4. Sarı R, Özkan HI, Sevinç A, ve ark. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda Hepatit B ve Hepatit C seropozitifliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7(1): 109-112.
5. Leonard A, Love B, Norris L et al. Screening for viral hepatitis prior to rituximab chemotherapy. *Ann Hematol* 2016;95(1):27-33
6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156–65.
7. Merdin A., Avcı F. Toplumsal Kanser ve Hematoloji Bilinci. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28(4):150-153
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (Research Data (1975–2018), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2021, Available at www.seer.cancer.gov
9. The incidence, prevalence and mortality data in Facts 2016-2017 reflect the statistics cited 2017; Available from: <https://seer.cancer.gov>.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405

- 11.** Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-2795.
- 12.** Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999;35:627-633.
- 13.** E. Campo et al., "WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms," *Blood*, vol. 127, no. 20, 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- 14.** Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, et al. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991; 148:10-14.
- 15.** Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70:375-382
- 16.** Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal, Oliver W. Press, Marshall A. Lichtman, Marcel Levi, Linda J. Burns, Michael A. Caligiuri, Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education 2015 pp 1603-1618
- 17.** Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:147-152.
- 18.** D. B. Duggan et al., "Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial," *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. 607–614, Feb. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.12.086.
- 19.** Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathol* 2011; 58:4-14.
- 20.** Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2009. p. 2144-2194.

- 21.** Robert S. Hilmann, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier, Henry M. Rinder. Hematology in Clinical Practice (5th edition) Lange Press, 2012, pp 279-300
- 22.** Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The Changing Scene of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Opinion in Oncology. 2006;18(6):652-659.
- 23.** DüNDAR S, Sağduyu K. (1987). Akut Lösemiler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 1987;(4):351-360.
- 24.** Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co., 1995, pp:272-98.
- 25.** John P. Greer, Maria R. Baer, Marsha C. Kinney. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Olader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins 2004;79:2097-2130.
- 26.** Beköz HS, Sargın D. Akut promyelositik Lösemi (AML M3) Dışı Erişkin Akut Myeloblastik Lösemide Klinik ve Tedavi. Hematolog Akut Lösemiler. 2016;6(2):202-213.
- 27.** Robert S. Hilmann, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier, Henry M. Rinder. Hematology in Clinical Practice (5th ed). Lange Press, pp 215-27
- 28.** Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:385- 95.
- 29.** Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal, Oliver W. Press, Marshall A. Lichtman, Marcel Levi, Linda J. Burns, Michael A. Caligiuri, Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education, New York 2015, pp 1373-1387
- 30.** Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 2000; 14: 359-41.

- 31.** Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French-American-British (FAB) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 533-56.
- 32.** J. M. Bennett et al., "Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group," *Br. J. Haematol.*, vol. 33, no. 4, pp. 451–458, 1976, doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
- 33.** Pullen DJ, Falletta JM, Crist WM et al. S. O. G. experience with immunological phenotyping in acute lymphocytic leukemia of childhood. *C. R.* 1981;41:4802-9.
- 34.** C. Patte et al., "The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia," *Blood*, vol. 97, no. 11, pp. 3370–3379, Jun. 2001, doi: 10.1182/blood.V97.11.3370.
- 35.** GLarson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 400-7.
- 36.** Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "goodrisk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789-799
- 37.** Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *British journal of haematology.* 1997;96(1):111–116.
- 38.** Goldman AL ,The chronic leukemia's Ausiello D (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 22th edition, Philadelphia 2004: p. 1150-1161.
- 39.** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC. 2008.
- 40.** Rabian F, Lengline E, Rea D. Towards a Personalized Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Dec;14(6):492-500. doi: 10.1007/s11899-019-00546-4.

- 41.** Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care*. 2004;3(3):279-87.
- 42.** Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595.
- 43.** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7– 30.
- 44.** Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 33 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21– 33.
- 45.** Kyle RA et al., “A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 8, pp. 564–569, Feb. 2002, doi: 10.1056/nejmoa01133202.
- 46.** Depil S, Leleu X, Micol J-B, et al. Abnormal cytogenetics and significant bone marrow plasmacytosis are predictive of early progression and short survival in patients with low tumor mass asymptomatic multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2481–4
- 47.** Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 May;95(5):548-567. doi: 10.1002/ajh.25791. Erratum in: *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1444. PMID: 32212178.
- 48.** Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research*. 2011;35(12):1591-6.
- 49.** Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk res* 2007;31:727-736.
- 50.** Shetty VT, Mundle SD, Raza A. Pseudo Pelger-Huët anomaly in myelodysplastic syndrome: hyposegmented or apoptotic neutrophil? *Blood*. 2001;98(4):1273-5.

- 51.** Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1399-1420. doi: 10.1002/ajh.25950.
- 52.** Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881.
- 53.** Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis.* 2013 May;33(2):97-102. doi: 10.1055/s-0033-1345716.
- 54.** Toy M, Onder FO, Wormann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Dec 12;11:337.
- 55.** Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In:Tabak F, Tosun S(eds). *Viral hepatit 2013*, 1.baskı, İstanbul, İstanbul tıp yayınevi, 2013,27-80.
- 56.** Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A Nationwide Prevalence Study and Risk factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. *Hepatology.* 2010; 52: 697.
- 57.** Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Journal of medical virology* 1979;3(3):237-241
- 58.** Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2012; 4(2): 54-58.
- 59.** Tasyaran M. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2002*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği Yayını; 2002. p. 106-112.
- 60.** Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, et al. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinik Dergisi/Klinik Journal.* 2015;27(1):2-18.

- 61.** Trépo, C., H.L.Y. Chan, and A. Lok, Hepatitis B virus infection. The Lancet, 2014. 384(9959): p. 2053-2063.
- 62.** William M. Lee, R. Todd Stravitz, Anne M. Larson. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011
- 63.** Chu C-M, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw Y-F, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. Hepatology 1985;5(3):431-434.
- 64.** Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clinics in liver disease 2005;9(2):191-211
- 65.** European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology 2017;67(2):370-398
- 66.** Ünal Ü, Saruç M. Hepatit B tedavisi: Güncelden geleceğe bakış. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2017: 21/3
- 67.** Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. World J Hepatol. 2015 May 8;7(7):954-67. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
- 68.** Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. JAMA 2014, 312: 2521-30
- 69.** Shih CA, Chen WC, Yu HC et al. 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(8):1-11
- 70.** Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoğlu S, et al. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis B Virus Infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2017; 28(2): 73-83.

- 71.** Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski JL, Ready JB, Baer D, Hwang J, Lok AS. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1964-1973.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.033.
- 72.** 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 Jan;148(1):221-244.
- 73.** Yang, P.L., et al. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(2): p. 798-802.
- 74.** Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol*. 2000, 18:309–45.
- 75.** Lin Y, Deng W, Pang J et al: The microRNA-99 family modulates hepatitis B virus replication by promoting IGF-1R/PI3K/Akt/mTOR/ULK1 signaling-induced autophagy. *Cell Microbiol*, 2017;19(5)
- 76.** Seto W-K, Chan TS, Hwang Y-Y, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing 43 rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 3736-43.
- 77.** Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27:605-11.
- 78.** Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol*. 2016;8(8):385-394.
- 79.** Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29 (Suppl 19): 74-81.
- 80.** Hepatitis C –global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000; 75(3): 18-9.

- 81.** Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(9): 558-67
- 82.** Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis.* 2008; 12(3): 239-44
- 83.** Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2012; 44:70–73.
- 84.** Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5119-25. doi: 10.1182/blood-2010-06-289231.
- 85.** Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 156–166.
- 86.** Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–1238.
- 87.** Arcaini L, Merli M, Volpetti S, Rattotti S, Gotti M, Zaja F. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:638185
- 88.** Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2015;28(4):438-43
- 89.** Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. *Klimik Derg* 2014;27:2-18.

- 90.** Chen KL, Chen J, Rao HL et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab containing chemotherapy: risk factors and survival. Chinese Journal of Cancer 2015;34(3):18-30
- 91.** Seto W-K, Chan TS, Hwang Y-Y, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing 43 rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. Journal of Clinical Oncology 2014, 32: 3736-43.
- 92.** Ahmet Emin Ö, Ali G, Arif Burak K. Rituksimab içeren kemoimmunoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B tarama verileri ve profilaksi sonuçları. 45. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya. 2019:161.
- 93.** Wong GL, Wong VW, Hui VW, et al. Hepatitis Flare During Immunotherapy in Patients With Current or Past Hepatitis B Virus Infection. Am J Gastroenterol. 2021 Jun 1;116(6):1274-1283.
- 94.** Matsue K, Kimura S, Takanashi Y et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. Cancer 2010;116(20):4769-76
- 95.** EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. Journal of Hepatology. 2017; 67(2): 370-398.
- 96.** Arslan ÜY, Önder FO, Uncu D, et al. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Hepatit B ve C Virüs Seroprevalansı: Tek Merkez Deneyimi. Acta Oncologica Turcica. 2009; 42: 27-29.
- 97.** Yağcı M ve ark. The Impact of Chemotherapy on Hepatitis B Antibody Titer in Patients with Hematological Malignancies. Turk J Hematol 2015; 32: 251-256
- 98.** Yapalı S. Seroprevalance of hepatitis B and C infections in Turkey. Turk J Gastroenterol. 2017 Mar;28(2):147-148. doi: 10.5152/tjg.2017.1710021.
- 99.** Öztürk S. Hepatit B aşılama sonuçları. İmmünesupresif hastalarda tek doz mu? Çift doz mu? Namık Kemal Tıp Dergisi 2020; 8(3): 499 - 506
- 100.** Hepatitis A fact sheet. In: World Health Organization:media centre July 2016 update. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/> (Erişim tarihi: 10 Mar t 2017)

