

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Prof.Dr. Sercan ULUSOY

**SOLİT ORGAN MALİNİTESİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ UYGULANACAK OLAN
HASTALARIN HEPATİT B ENFEKSİYONU AÇISINDAN İZLEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Tansu Yamazhan**

Dr. Hüseyin Aytaç Erdem

**İZMİR
2015**

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Sercan ULUSOY

SOLİT ORGAN MALİNİTESİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ UYGULANACAK OLAN
HASTALARIN HEPATİT B ENFEKSİYONU AÇISINDAN İZLEMİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Tansu Yamazhan

Dr. Hüseyin Aytaç Erdem

İZMİR
2015

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında desteğini, emeğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Tansu Yamazhan'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana kattıkları ve emekleri için başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Sercan Ulusoy olmak üzere tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmamın gerçekleşmesi konusunda yardımlarını esirgemeyen Tülay Aktaş Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, zor zamanları paylaşarak aştığımız tüm eski ve yeni mesai arkadaşlarıma, ve bu süreçte hep yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Aytaç Erdem

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Tarihçe	8
2.2. Virolojik Özellikler	10
2.2.1. Hepatit B virüsü genomunun yapısı	12
2.2.2. Hepatit B virüsünün replikasyonu	13
2.3. Epidemiyolojik Özellikler	16
2.3.1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu	16
2.3.2. Türkiye’de hepatit B virüsü enfeksiyonu	18
2.4. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri	19
2.5. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda hepatit B virüsü enfeksiyonu	24
2.6. Hepatit B virüsü reaktivasyonları	25
2.6.1. Reaktivasyon insidansı	27
2.6.2. Reaktivasyonun fazları	28
2.6.3. Reaktivasyon için risk faktörleri	30
2.6.4. Reaktivasyon kliniği	35
2.7. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda hepatit B enfeksiyonlarının izlemi	36
2.8. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda hepatit B virüsü enfeksiyonlarında antiviral tedavi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi	40
3.2. Yöntem	41
3.3. İstatistiksel yöntem	43
4. BULGULAR	45

5. TARTIŞMA	60
6. ÖZET	69
7. EK-1: Olgu rapor formu	73
8. KAYNAKLAR	74

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu dünyanın her bölgesinde görülen, özellikle kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom etiyolojisinde önemli rolü olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada halen 400-500 milyon civarında Hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısı bulunmaktadır. Türkiye’de HBV enfeksiyonu prevalansı, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişmekle birlikte, ortalama %4.5 olarak saptanmıştır (1). Ülkemizde yaklaşık 3,5 milyon kişi HBV ile enfekte olarak yaşamakta ve bunların yaklaşık olarak 400.000’i tedavi almaktadır (2).

Son yirmi yılda, kemik, kök hücre nakli ve organ naklinde yaşanan gelişmeler, yeni kanser kemoterapileri ile yeni immünoterapilerin uygulamaya girmesi, HIV pozitifliğinin giderek artması gibi nedenler, tüm dünyada bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonlarında ciddi bir artışa neden olmuştur. Birincil hastalık ve kemoterapi nedeniyle bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, sık uygulanan damar içi girişimler, kemik iliği örneklemeleri ve sık kan aktarımları, bu hastalarda enfeksiyöz etkenlere olan duyarlılığı artırmaktadır. Ülkemiz gibi HBV enfeksiyonlarının orta endemik prevalansta görüldüğü bölgelerde ise bu iki durumun birlikteliği, sık görülen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Gelişmekte olan birçok ülkede HBV taşıyıcılığı bu hasta grubunda, normal toplumdakine göre daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda solit organ tümörlü hastalarda HBsAg pozitifliğinin prevalansı, % 4.2 ile % 4,8 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (3,4,5).

Malinite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda akut HBV enfeksiyonu ya da daha sıklıkla karşılaşılan hepatit alevlenmeleri, ölümcül sonuçlanabilmektedir.

Literatürde maliniteli hastalarda %20-50 oranında HBV reaktivasyonunun görülebileceği bildirilmektedir (6-10). Bu hastalardaki kronik HBV enfeksiyonunun klinik temeli şu şekilde özetlenebilir: Kemoterapi başlangıcında viral replikasyon artmakta ve naif hepatositler enfekte olmaktadır. Tedavinin sonlandırılması ile birlikte bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması sırasında enfekte hepatositleri ortadan kaldırmaya yönelik savunma, hepatit atağı ile sonlanmaktadır (11-13). Böyle bir durum, bağışıklık yetmezliği olan bu grupta hepatit klinik tablosunun daha ağır seyretmesinin yanında, kemoterapiye uzun süre ara verilmesine ve sonuçta malinitenin kontrol altına alınmasında da güçlüğe neden olmaktadır.

Malinite nedeniyle bağışıklığı baskılayıcı tedavi planlanan hastalarda tedavi süreci öncesinde, hepatit göstergelerinin değerlendirilmesi ve bu sonuca göre yol haritasının belirlenmesi, dünyada uygulanmakta olan yaklaşımdır (14-15). Maliniteli hastalarda, hematoloji, onkoloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinin multidisipliner bir yaklaşımla hareket edip risk faktörlerini belirleyerek gerekli önlemleri almaları gerekmektedir. Bu işbirliğinin yeterince sağlanamadığı durumlarda, yapılması gereken incelemeler gözden kaçabilmekte ya da istenmiş olan tetkiklerin yanlış yorumlanması, ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin, bir çalışmaya atfettiği raporda, Hepatit B göstergelerinin çoğu kez eksik istendiği ve bunun sonucunda da, yetersiz profilaksi uygulanan hastaların, hematolojik malinitelilerde % 40'ında, solit organ malinitelilerde ise %60'ından fazlasında kemoterapinin kesilmek zorunda kaldığı bildirilmiştir. Yine bu grupta, hepatit alevlenmesine bağlı karaciğer yetmezliği gelişiminin de %25 civarında olduğu belirtilmiştir (16).

Anabilim Dalımızda, "Hematolojik malinitelerde hızlandırılmış hepatit B aşılama programının etkinliği" başlıklı tez çalışması, Prof.Dr Ekin Ertem önderliğinde,

Prof Dr.Hüsnü Pullukçu tarafından 2004 yılında yapılmış ve konunun önemine dikkat çekilerek multidisipliner yaklaşımın ilk adımları o yıllarda atılmıştır. Aradan geçen süre içinde solit organ maliniteli hastalar, üniversitemizde onkoloji hastanesinin hizmete girmesi ile ayrı bir hastanede izlenmeye başlanmıştır.

Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji hastanesi maliniteli hasta takibi açısından bölge hastanesi konumunda olması nedeniyle gerek ayaktan gerekse yatarak olmak üzere çok sayıda solit organ maliniteli hastaya hizmet vermektedir. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesinde Solit Organ malinitesi tanısı alan ve kemoterapi uygulanacak hastaların HBV enfeksiyonu açısından araştırılması ve izlenmesi planlanmıştır. Kemoterapi öncesinde HBV ile karşılaşma durumlarının belirlenmesi ile risk gruplarının saptanması, risk gruplarında ise hepatit alevlenmelerinin önlenmesi için profilaksinin başlanması bu çalışmanın ilk amacını oluşturmuştur. Ayrıca profilaksi başlanan ya da düşük riskte bulunarak sadece takibe alınan hasta gruplarında hepatit alevlenmelerinin veya hepatit klinik tablolarının izlemi, çalışmanın ikincil amaçları olarak belirlenmiştir. Bu tez çalışmasının nihai hedefi ise, üniversitemiz onkoloji hastanesi gibi önemli sayıda hastaya hizmet veren bir bölge hastanesinde çalışan hekimleri bu hasta gruplarında HBV izlemine ilişkin algoritmalar konusunda bilgilendirmek, bu konuda bir duyarlılık oluşturmak ve risk gruplarının enfeksiyon hastalıkları birimi ile işbirliği yapılarak izlenmelerini ve tedavilerinin planlanmasını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olup ilk defa Hipokrat tarafından M.Ö. 5 yüzyılda tarif edilmiş ve bulaşıcı olabileceğini düşünülmüştür. Literatürde bilinen ilk Hepatit B salgını 1883 yılında Bremen’de ortaya çıkmıştır. *Lurman* 1885 yılında yayınladığı makalesinde Bremen’de tersane işçilerinde ortaya çıkan sarılık salgınını incelemiş, çiçek hastalığına karşı aşılanan 1289 işçiden 191’inde (%15) birkaç hafta ile sekiz ay arasında değişen süreler içinde sarılık ortaya çıktığını, aşılınmayanlarda ise sarılık gelişmediğini saptamıştır (17,18).

On dokuzuncu yüzyılın erken dönemlerinde sarılık salgınları tüberküloz, diyabet ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavi edildiği kliniklerinde, kan transfüzyonu yapılan kişilerde, koruma amaçlı insan plazması verilenlerde görülmeye başlanmıştır. İlk kez 1908 yılında *Mc Donald* sarılık salgınlarına bir virüsün neden olabileceğini dile getirmiştir. Bin dokuz yüz otuzlu ve kırklı yıllarda Avrupa ve Amerika’da birçok gönüllü üzerinde yapılan çalışmalarda sarılık salgınlarında viral etiyolojiyi destekleyecek birçok kanıt bulunmuş, bu çalışmalar doğrultusunda İkinci Dünya Savaşı sırasında askerlerde görülen sarılık salgınlarından iki farklı viral ajanın sorumlu olabileceği düşünülmüştür (17). Bu dönemden sonra 1947 yılında *Mc Callum*, “enfeksiyöz hepatit-epidemik hepatit-kısa enkübasyonlu hepatit”i “Hepatit A”, “serum hepatiti-postinokülasyon sarılığı-homolog serum sarılığı-parenteral hepatit-posttransfüzyon hepatiti” ya da “uzun enkübasyonlu hepatit”i ise “Hepatit B” olarak isimlendirmiştir (19).

Blumberg ve arkadaşları 1965 yılında Avustralyalı bir lösemili aborijinin serumunda, çok sayıda kan tranfüzyonu uygulanmış olan hemofili hastalarının

serumlarıyla çift difüzyon agar jel yöntemiyle presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve daha sonraları “Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)” olarak tanımlanacak olan bu proteine “Avustralya antijeni (Au)” adını vermişlerdir (20). *Dane* ve arkadaşları 1970 yılında enfektif özelliğe sahip olan 42 nm. çapındaki “Dane partikülü”nü tanımlamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalar ile virusun genomik yapısı ve diğer proteinleri gösterilmiştir (21).

HBV enfeksiyonunun dünyada yaygın olarak görülmesi ve özellikle kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom etiyolojisinde önemli bir rolü olduğunun anlaşılmasından sonra koruyucu önlemler için çalışmalara başlanmıştır, 1971 yılında Hepatit B immünglobülini, 1975 yılında plazma kökenli aşılar, 1984 yılında rekombinan DNA aşıları üretilerek geniş aşılama programları başlatılmıştır. Kronik hepatite bağlı komplikasyonlarda artışın görülmesi, tedavi açısından gelişmeleri beraberinde getirmiş ve 1991 yılında interferon, 1988 yılında ise oral nükleozit analoglarının kullanımına başlanmasıyla kronik hastalık ile mücadelede yeni bir döneme girilmiştir.

2.2. Virolojik özellikler

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinden '*Orthohepadnavirus*' cinsinde yer alan kısmi çift sarmal DNA'sı bulunan zarflı bir virüstür. DNA virüsü olmasına rağmen replikasyonunu revers transkriptaz enzimi ile RNA üzerinden gerçekleştirir. *Hepadnaviridae* ailesinin diğer üyelerinden olan Woodchuck hepatit virüsü, Duck hepatiti virüsü, yer sincabı hepatit virüsü (ground squirrel: GSHV) de benzer genom yapısına sahip olup kuş ve memeliler için dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptirler. HBV sadece insanlar ve şempanzelerde hastalığa neden olmaktadır.

HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olursa; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikül (Dane partikülleri, enfeksiyona neden olmayan küresel ve filamantöz yapılar) görülür;

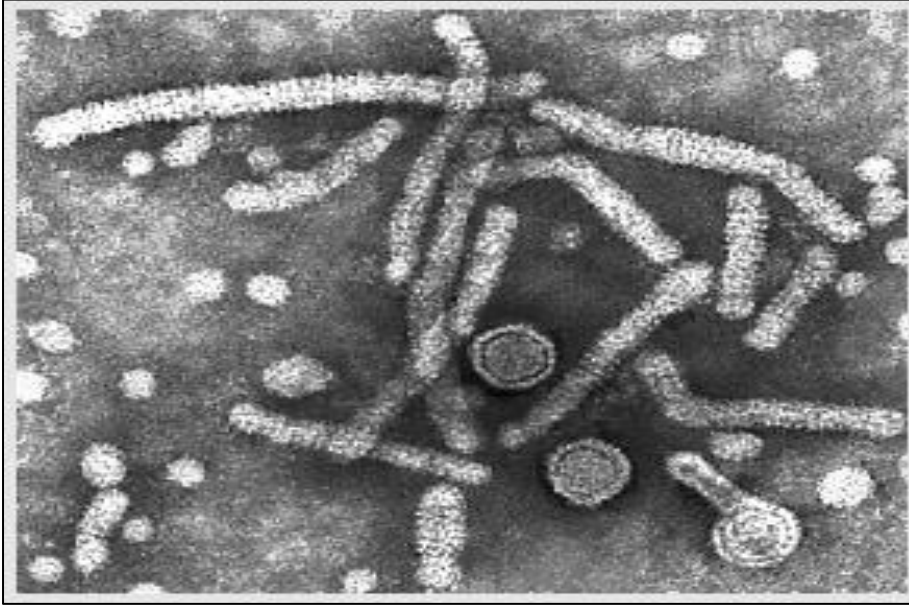
1) Yaklaşık 42 nm (42-47 nm) çapında, enfektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli Dane partikülleri

2) Yaklaşık 22 nm (16-25 nm) çapında, içinde nükleik asit bulundurmeyen, enfektif olmayan küresel partiküller

3) Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında 50-500 nm uzunluğunda, nükleik asit ihtiva etmeyen, enfektif olmayan filamantöz yapılar

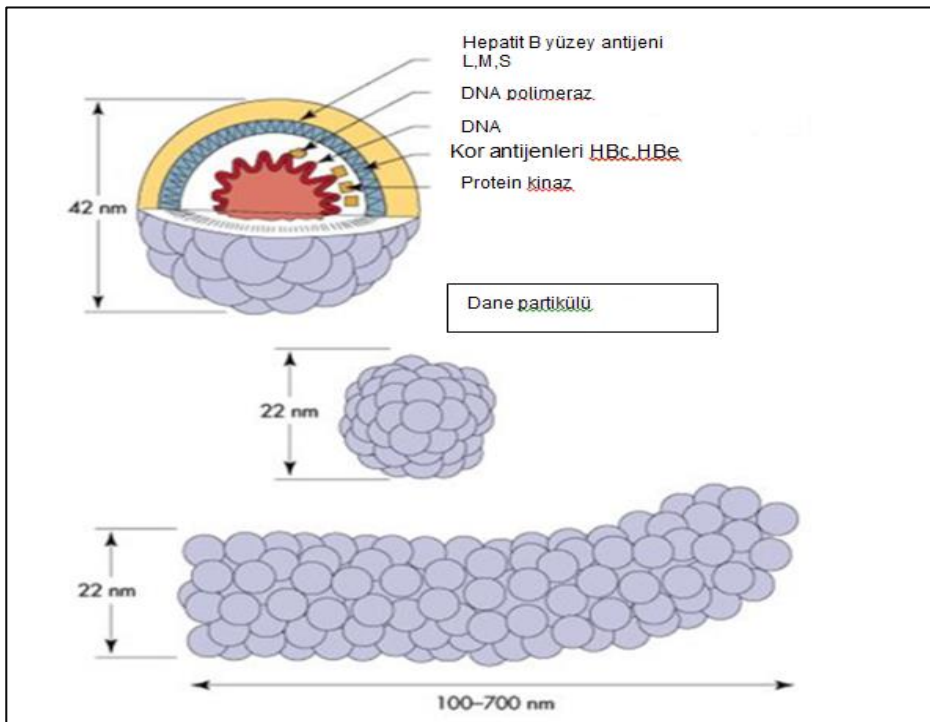
Her üç partikül de enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve "HBsAg" adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojenik yapılardır.

Şekil 1. Hepatit B virüsü partiküllerinin elektron mikroskopik görüntüsü



(Kaynak 22 'den alınmıştır.)

Şekil 2. Hepatit B virüsünün yapısı ve partikülleri



(Kaynak 23 'ten alınmıştır.)

2.2.1. Hepatit B virüsü genomunun yapısı

Hepatit B virüsünün taşıdığı kısmen çift sarmallı sirküler DNA'nın moleköl ağırlığı 2.3×10^6 dalton, G+C oranı ise yaklaşık %49'dur. HBV-DNA; 3200 nükleotit taşıyan uzun negatif ve 1800-2700 nükleotit içeren kısa pozitif zincirden oluşur. HBV' de genetik bilgi uzun zincir üzerine kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile adlandırılmış dört farklı protein kodlayan nükleik asit dizisine (ORF: open reading frame) sahiptir.

1- S geni: Daha önceden Avustralya antijeni olarak bilinen HBsAg, farklı AUG başlangıç kodonlarından proteine çevrilen üç glikoproteinden oluşur. S geni bu üç yüzey glikoproteini olan büyük (39 kD-LHBs), orta (31 kD-MHBs) ve küçük (24 kD-SHBs) proteini kodlar (Şekil 3).

Enfekte kişilerde gerçek viryonlarla birlikte HBsAg içeren çok sayıda küresel ve filamantöz partiköl de seruma salınır. HBsAg partiküllerinin ana bileşeni S glikoproteindir ve bunlar bir araya gelerek hücrelerden salınan 22 nm'lik küresel partikölleri oluştururlar. Serumda bulunan filamantöz HBsAg'nin partikölleri çoğunlukla S ve daha az miktarlarda L ve M glikoproteinleri içerirler. Bu filamentöz ve sferik partikölle kendilerine karşı gelişmiş antikorlar ile birleşerek immün kompleks reaksiyonlarına sebep olabilirler.

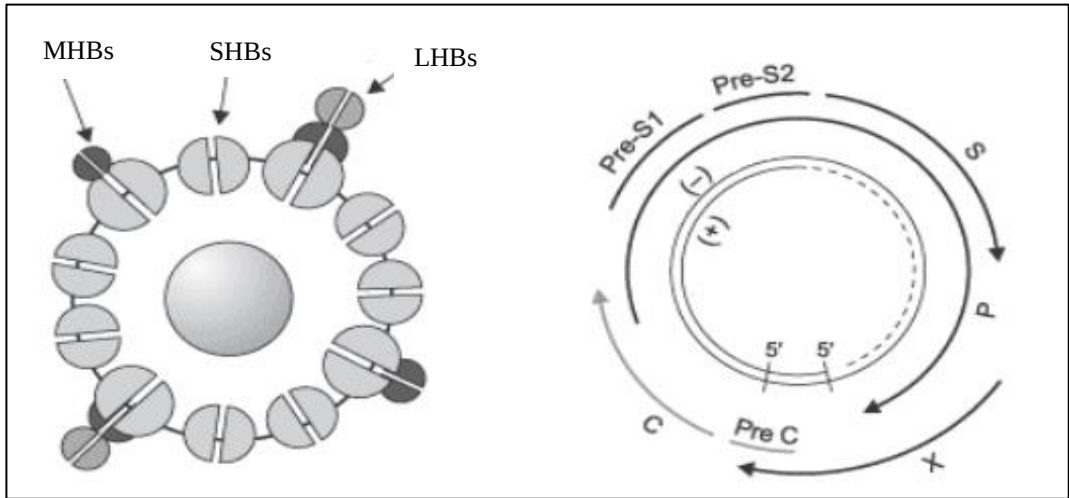
2. C geni: Kor (çekirdek) veya nükleokapsid geni olup 21 kD'luk çekirdek proteini (HBcAg) ve 29 aminoasitlik preC proteini taşıyan 16 kD'luk proteini (HBeAg) kodlar. C geninin ikinci bölgesi tarafından sentezlenen HBcAg, 29 aminoasitlik ek sekansı olmadığı için endoplazmik retikuluma giremez ve sitoplazmada kalır. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. HBeAg replikasyonun göstergesidir.

HBeAg-negatif prekor mutantlarda bu antijen salınamamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

3. P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve çift RNA sarmalını birbirinden ayırma aktivitesine sahip olan viral polimeraz (DNA polimeraz) enzimini kodlar.

4. X geni: X proteinini (HBxAg) kodlar. X proteini tümör baskılayıcı gen ürününü olan p53 'ün işlevini bozar. Bu durum HBV kaynaklı hepatokarsinogenez sürecinde X geni ve HBxAg'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (24).

Şekil 3. HBV'nin genomik yapısı ve yüzey proteinleri



(Kaynak 25'ten alınmıştır)

2.2.2. HBV'nin replikasyonu

HBV'nin birincil hedefi karaciğer parankim hücreleridir. Virüsün konakta enfeksiyon oluşturabilmesi için hepatositlere tutunması gerekli olup bu işlem HBsAg glikoproteinleri olan LHBs ve MHBs aracılığıyla olmaktadır. Hepatositlere tutunma sırasında preS1 ve preS2 bölgesinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak virüsün hücreye giriş mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Hücreye girişte transferin, asialoglikoprotein, insan karaciğer anneksin V, IgA, prealbümin

reseptörleri, karboksipeptidaz enzimi ve birçok reseptörün rol oynayabilceği öne sürülmüştür. HBV yüksek ihtimalle reseptöre bağlı endositoz yolu ile hepatosit içine girdikten sonra, nükleokapsitten viral DNA ayrılmakta ve pasif difüzyonla ya da mikrotübüle bağımlı transport ile nükleusa ulaşmaktadır.

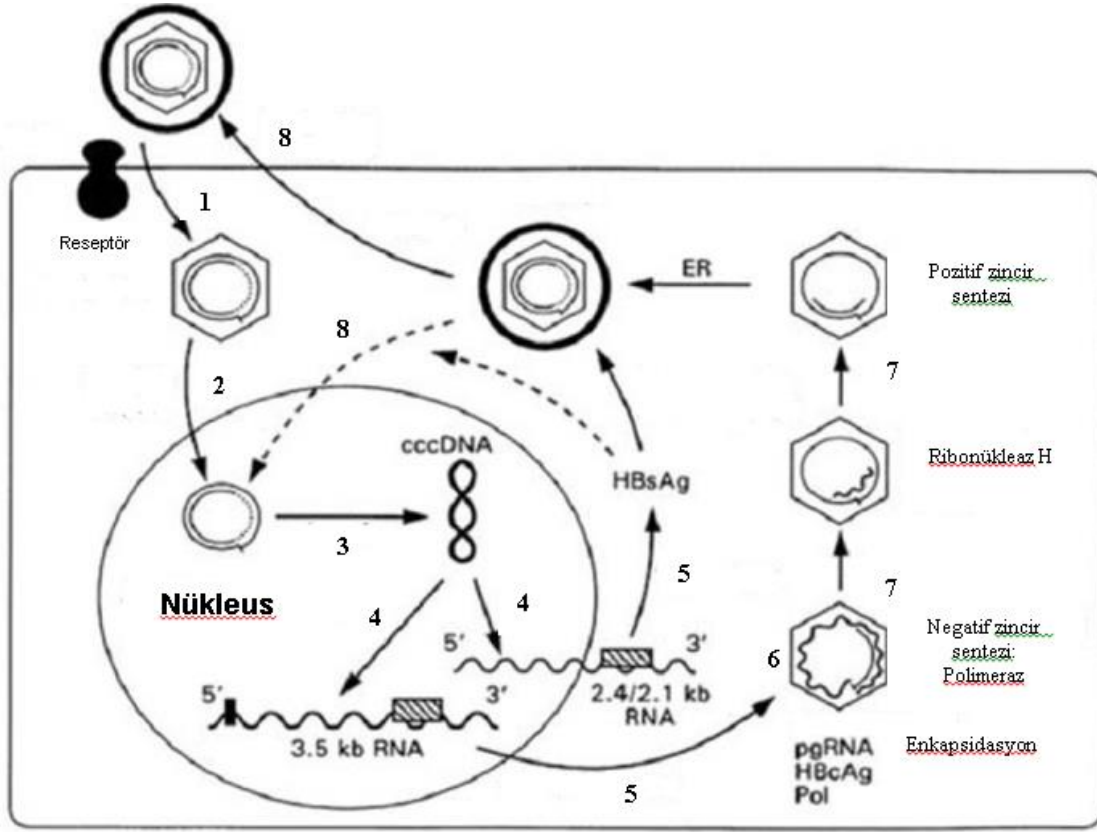
HBV replikasyonunda kısaca şu basamaklar gerçekleşir:

1. Viral bağlanma ve hepatositlere giriş
2. Hepatosit sitoplazmasında virüs zarfının ve kapsidinin ayrılması
3. Hepatosit nükleusunda cccDNA'nın sentezi
4. Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi, viral protein üretimi için gerekli olan viral transkriptlerin oluşturulması
5. Sitoplazmada viral transkriptlerin translasyonu
6. Sitoplazmada viral korların oluşturulması ile genomik RNA'nın paketlenmesi
7. Revers transkriptaz enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirlerinin oluşturulması
8. Viral çekirdeklerin zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu veya viral çekirdeklerin nükleusa geri taşınması (Şekil 4).

Nükleusta kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık onarılır ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı, sirküler yapıda bir HBV DNA (cccDNA) meydana gelir. Kalıp olarak cccDNA'dan konakçı RNA polimeraz 2 ile viral RNA'lar (genomik ve pregenomik transkriptler) sentezlenir.

Dört mRNA'dan 3,5 kb'lık kalıp viral replikasyondan ve preC/C ile polimeraz proteinlerinin ekspresyonundan, 2,4 kb'lık kalıp preS1, preS2 ve S proteinlerini kodlamaktan, en küçük 0,7 kb'lık kalıp ise X proteininden sorumludur.

Şekil 4. HBV'nin replikasyonu



(Kaynak 26' ten alınmıştır)

Konak hücre sitoplazmasında 3,5 kb'lık mRNA, RNA bağımlı DNA polimeraz içeren kor nükleokapsid içine paketlenir (enkapsidasyon). Replikasyon bu kapsidin içinde gerçekleştirilebilir. Polimeraz proteinin ters transkriptaz ve ribonükleaz H etkinliği ile negatif zincir sentezi DR1'in 3' ucundaki terminal proteinin bulunduğu yerden başlar. Sentez ilerledikçe ribonükleaz H etkisiyle RNA tahrip edilir ve negatif zincir kalıp olarak kullanılarak pozitif zincir DNA sentezlenir. Sentez işlemi, kısmen çift sarmallı sirküler yapıdaki çekirdek kısmının HBsAg içeren intrasellüler membranlar ile çevrilmesiyle kesintiye uğrar. Bu dönemde polimeraz tükenir ve kısa zincirin sentezi tamamlanamadığından bu sarmal eksik kalır. Viral replikasyon tamamlandıktan sonra viral çekirdek nükleusa geri taşınabilir ya da endoplazmik retikulum/golgi aparatına gelerek zarf proteinleri ile çevrilir. Viryon daha sonra

hepatositte veziküler transport yoluyla dışarı çıkar ve yeni hepatositlere bağlanır (24,27,28).

2.3. Epidemiyolojik özellikler

HBV enfeksiyonları, hem akut hem de kronik hastalık esnasında karaciğere zarar veren, sinsi klinik formu nedeniyle dünyada birçok insanı etkileyebilen küresel bir sağlık problemidir. Ünlversal aşı programları 1982 yılından bu yana uygulanıyor olmasına rağmen, HBV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalıkları, siroz, kanser ve ölüm gibi birçok komplikasyona yol açması nedeniyle halen önemini korumaktadır.

2.3.1 Dünyada HBV enfeksiyonu

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve bunların 240 milyon kadarında kronik enfeksiyon geliştiğı düşünölmektedir. Ayrıca her yıl yaklaşık 780 bin kişi HBV enfeksiyonuna ikincil olarak gelişen siroz ve hepatosellöler karsinom sonucunda hayatını kaybetmektedir (29). HBV enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı şekil 5' te gösterilmiştir.

Şekil 5. Kronik HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı



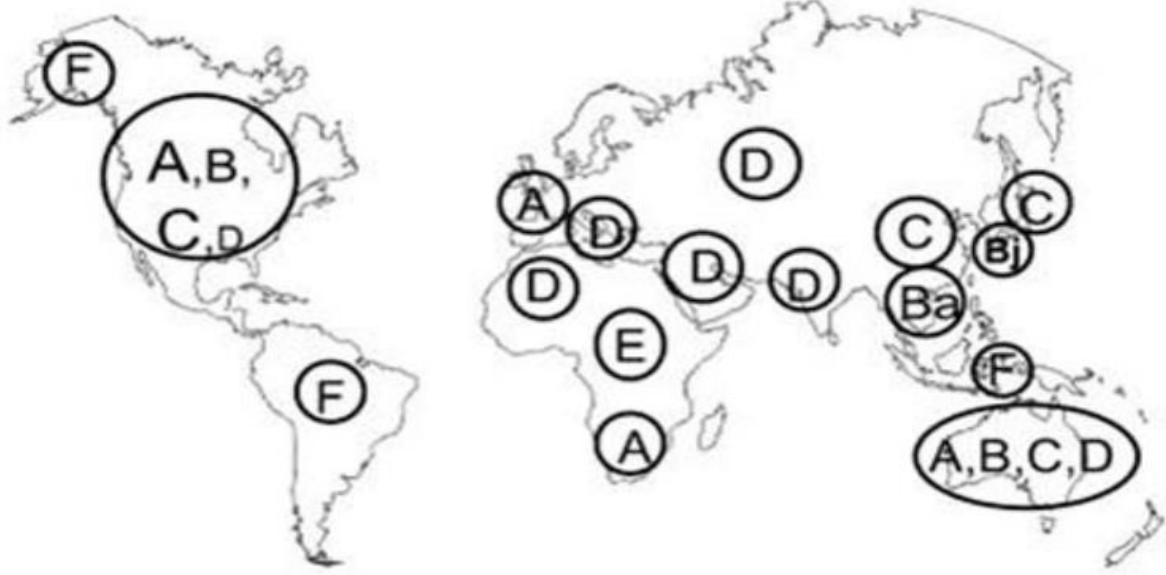
(Kaynak 26 'ten alınmıştır)

Dünyada HBV prevalansı, yüksek ($\geq 8\%$), orta ($2-7\%$) ve düşük ($< 2\%$) endemisite olmak üzere temel olarak 3 ana bölgeye ayrılmaktadır. Düşük endemik bölgelerde enfeksiyonun kazanılması, ileri yaşta ve daha çok riskli temas yolu ile olmaktadır. Perkütan yaralanma ve girişimler, cinsel temas ve çok daha nadir olarak kan ve kan ürünlerinin nakli ile de enfeksiyon bulaşabilmektedir. Yüksek endemisite bölgelerinde nüfusun yarısı etkenle karşılaşmış olup hastalığın en sık bulaş yolunu, vertikal bulaş, yani anneden bebeğe geçiş yolu oluşturmaktadır. Bu yolla geçiş, en sık doğum esnasında rastlanmaktadır. Ancak yüksek viremik hastalarda virüsün nadiren de olsa transplasental yolla bebeğe bulaştığı gösterilmiştir. Yine ülkemizin de içinde bulunduğu yüksek ve orta endemisite bölgelerinde enfeksiyonun erken çocukluk döneminde ev içi yakın temas, yani horizontal yolla kazanılması da sık rastlanılan bir bulaşma yolunu oluşturmaktadır (30).

Enfeksiyonun epidemiyolojisi açısından diğer önemli faktör ise HBV'nin genotipleridir. Dünyada coğrafi olarak farklılıklar gösteren genotip dağılımı (A-H)

hastalığın klinik seyri ve tedavi yaklaşımları açısından göz önünde tutulmalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip D'nin baskın olduğu gösterilmiştir (31).

Şekil 6. Dünyada HBV genotiplerinin dağılımı

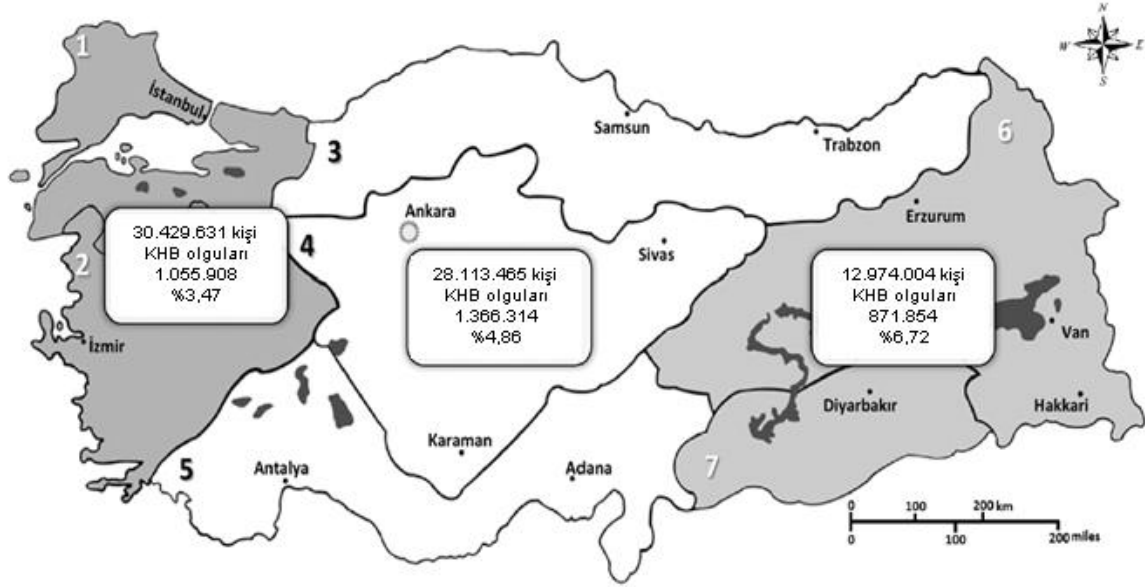


(Kaynak 32' den alınmıştır)

2.3.1 Türkiye'de HBV enfeksiyonu

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg prevalansı yaş grupları ve coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Türkiye, HBV sıklığı açısından orta endemisite bölgesinde olup, yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (33). Ülkemizde 1999-2009 yılları arasında yapılmış olan 339 çalışmanın incelendiği bir derlemede, genel popülasyonda HBsAg prevalansının % 4,57 olduğu saptanmış ve coğrafi olarak da HBV prevalansının batıdan doğuya doğru giderek arttığı görülmüştür. Yaş gruplarına göre incelendiğinde, HBV prevalansının %2,84 ile 0-14 yaş grubunda en düşük, 25-34 yaş grubunda ise %6,36 ile en yüksek oranda olduğu saptanmıştır (1).

Şekil 7. KHB prevalansının coğrafi bölgelere göre dağılımı

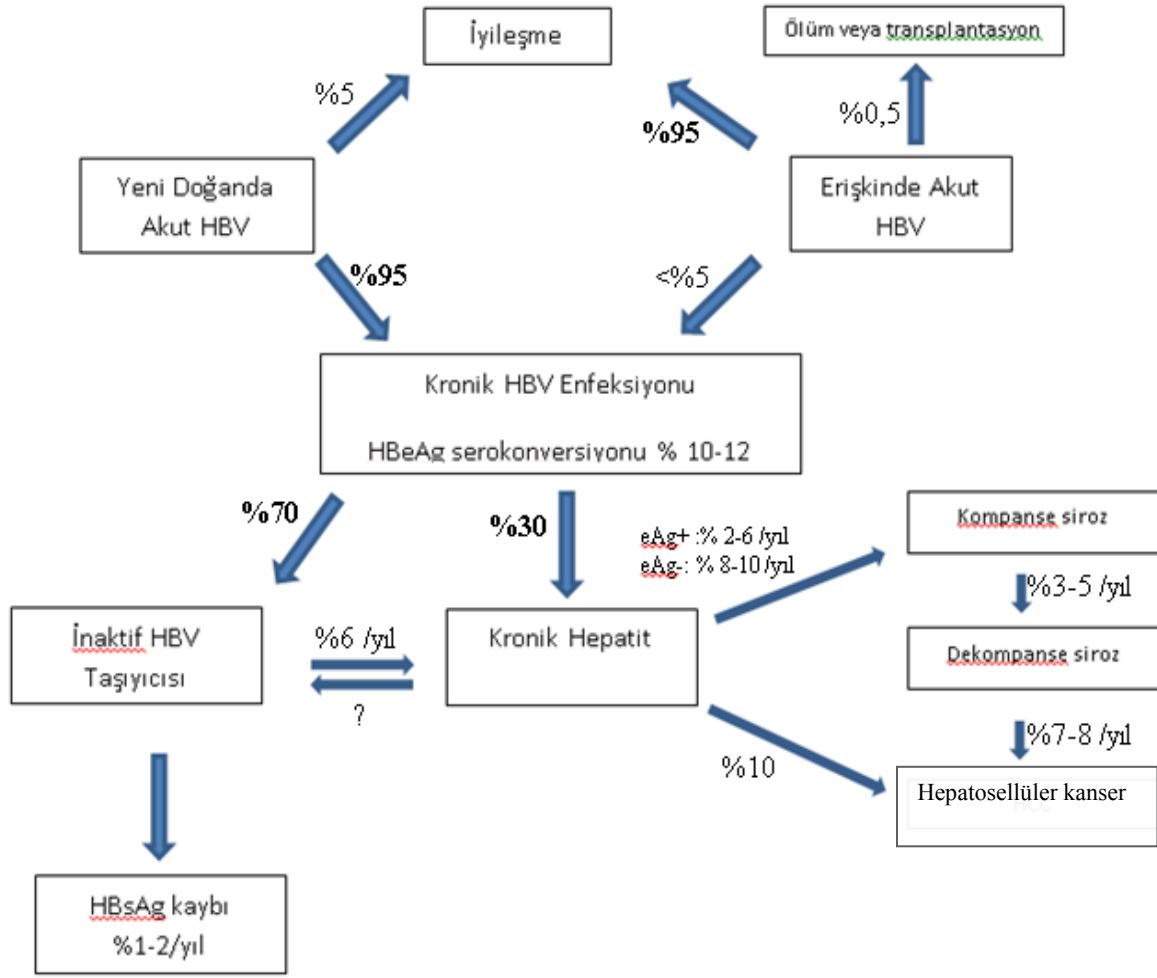


(Kaynak 1' den alınmıştır)

2.4. HBV enfeksiyonunun doğal seyri

HBV'nin inkübasyon dönemi 40-160 gün arasında olup bu dönemde virüs hepatositlere girmekte ve replike olmaktadır. HBV bu süreçte kendine ait antijenler olan HBsAg, HBeAg ve HBcAg'yi üretmekte ve hepatositleri enfekte etmeye devam etmektedir. HBV enfeksiyonu konağın bağışıklık durumu, yaşı ve hastalığın ortaya çıktığı döneme göre değişen klinik şekillerde görülebilir. Erken çocuklukta veya bebeklik döneminde geçirilen enfeksiyonda çoğunlukla klinik bulgu görülmez ve sıklıkla kronik taşıyıcılık gelişir. Erişkinlerdeki enfeksiyon ise yine çoğunlukla asemptomatik olmasına karşın enfeksiyonun kronikleşme oranı %5-10 civarındadır (34).

Şekil 8. Akut HBV enfeksiyonunun doğal seyri



(Kaynak 35' den alınmıştır)

HBV sitopatik etkili bir virüs değildir ancak, bağışıklık sistemini uyarması nedeniyle karaciğer hasarına yol açmaktadır. Bağışık yanıtı sağlam olan kişilerde virüs ilk olarak doğal öldürücü hücreler tarafından karşılanır ancak bu dönemde hepatosit hasarı oluşmaz. İnkübasyon döneminde hepatositlerden salgılanan İFN-alfa ve İFN-gama, major doku uygunluk kompleksi (MHC) 1 ve 2 reseptörlerini uyarır. MHC 1, HBV 'nin antijenlerini hepatosit yüzeyindeki CD 8+ T (CTL) hücrelerine tanıtarak bu hücreleri uyarır. MHC 2 ise HBV 'nin plazmadaki HBcAg ve HBeAg gibi antijenlerini makrofajlar üzerinden CD 4+ T hücrelerine sunar ve bu yolla IL 2, 4, 6, 10

ve TNF-alfa ve IFN-gama salınır. Bu sayede hem CD8+ T hücreleri uyarılır hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı sağlanır ve virüs elimine edilir. Hastalığın nasıl seyredeceğini CTL hücrelerinin cevabı belirlemektedir (36,37). Bu nedenle, bağışıklık sisteminin matürasyonu hastalığın seyri ve klinik özellikleri bakımından önemlidir. Bağışıklık hücreleri yeterli miktarda bir yanıt oluşturabilirse HBV enfeksiyonu iyileşir, aksi bir durumda hastalık kronikleşebilir veya kontrolsüz ve şiddetli bir yanıt söz konusu olursa fulminan hepatit tablosu ortaya çıkabilir.

HBV enfeksiyonunda bağışık yanıtının bazı kişilerde neden yetersiz kaldığı bilinmemekle birlikte olası nedenler arasında; IFN yapımındaki yetersizlik, CD8+ T hücrelerinin periferik kanda ve dokuda az miktarda olması veya fonksiyon bozuklukları sayılabilir (35).

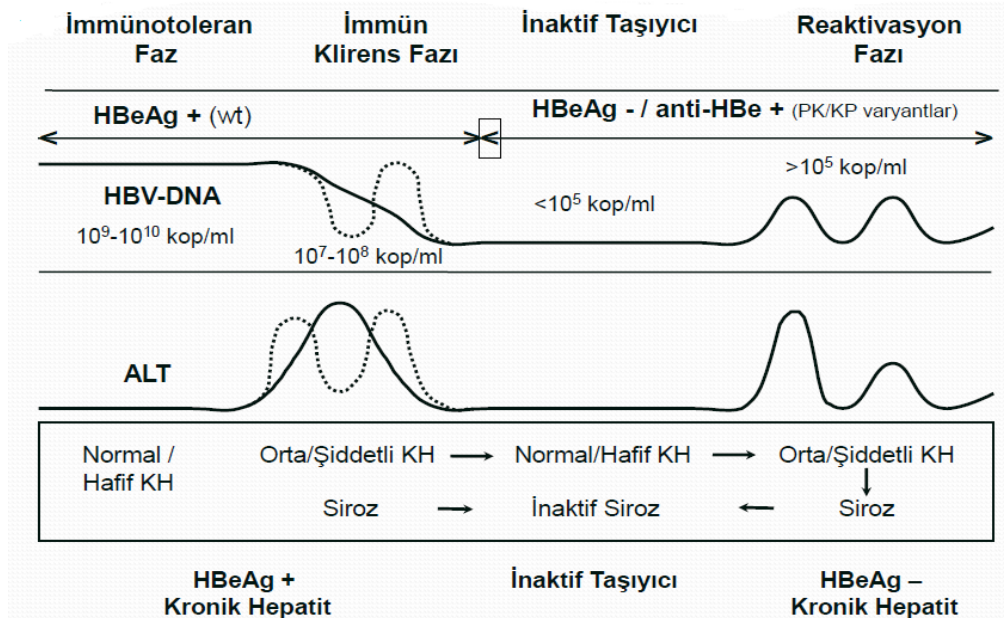
KHB enfeksiyonunun doğal seyri dört farklı evrede incelenebilir;

- 1- İmmün tolerans; HBeAg varlığı ve aşırı düzeyde viral replikasyona bağlı yüksek serum HBV-DNA ve normal ya da minimal derecede yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir.
- 2- İmmün klirens; Bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerdeki HBV antijenlerini tanımaya başladığında hepatosellüler hasar meydana gelir. Perinatal dönemde enfeksiyonu edinenlerde immün klirens dönemine geçiş hayatın yaklaşık 2. veya 3. dekatında gerçekleşir. Bu dönemde HBeAg varlığı, yüksek veya dalgalanan serum HBV-DNA düzeyi ve aminotransferaz enzim yüksekliği mevcuttur. İmmün tolerans döneminden farklı olarak karaciğerde aktif inflamasyon ve fibrozis saptanmaktadır.
- 3- İnaktif taşıyıcı dönemi; HBeAg negatif, AntiHBe pozitif, serum HBV-DNA düzeyleri saptanamayacak ya da çok düşük düzeylerde (<2000 IU/mL), ALT seviyeleri ise sürekli normal sınırlardadır. HBeAg-negatif KHB hastalarının yaklaşık %30

kadarında başvuru anında ALT seviyesi, dalgalı seyir göstermesi nedeniyle normal bulunabileceğinden, inaktif taşıyıcı dönem ile HBeAg-negatif KHB ayrımını yapmak için ALT seviyelerini ve HBV-DNA seviyelerini düzenli olarak izlemek gereklidir. İnaktif taşıyıcıların yaklaşık %20-30' unda izlem sırasında hepatit B' nin spontan olarak veya bağışıklığın herhangi bir nedenle baskılanması sonucunda reaktivasyonu olabilir. Fazla sayıda reaktivasyon dönemi gerçekleşmesi, ileri karaciğer hasarına ve yetmezliğine yol açabilir (38-39).

- 4- Reaktivasyon dönemi (HBeAg-negatif KHB); Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde daha geç bir immün reaktif fazdır. HBV-DNA ve ALT seviyeleri yüksek olup dalgalanmalar gösterebilir. Karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis görülür. Bu evredeki hastalar prekor ve kor mutasyonlu HBV varyantlarının baskın olması durumunda, HBeAg'yi üretememekte veya çok düşük miktarlarda üretmekte, ancak virüs replikasyona devam etmektedir. HBeAg-pozitif KHB ile karşılaştırıldığında bu grup hastaların ileri yaşta kişiler oldukları, karaciğer patolojik incelemelerinde karaciğer nekroinflamatuvar aktivitelerinin fazla, kanda ise daha düşük HBV-DNA seviyelerine sahip oldukları bilinmektedir.

Şekil 9. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri



(Kaynak 35' den alınmıştır)

Bazı hastaların izleminde spontan HBsAg kaybı olabilmekle birlikte düşük düzeyde HBV replikasyonu devam edebilmektedir. Bu hasta grubunda özellikle kemoterapi gibi bağışıklığı baskılayıcı tedavi sonrasında HBV reaktivasyonu gelişebileceğinden, yakın izlem önerilmektedir.

2.5. Başışıklığı baskılanmış hastalarda HBV enfeksiyonu

Başışıklığı baskılanmış hastalarda görölen HBV reaktivasyonu, HBV DNA replikasyonu ile birlikte ılımlı karaciğer fonksiyon testleri artışından, fulminan hepatit ve ölüm gibi çok farklı klinik tablolara varan geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmekte ve çoklu tedavilerin uygulandığı bu hasta grubunda tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde HBV enfeksiyonu iyileşme ile sonuçlansa da, hepatosit nükleusunda ve diğer hücrelerde cccDNA varlığı devam etmektedir. İnaktif fazda HBV replikasyonu CD4 ve CD8 T hücrelerinin kontrolü altındadır. Konak hücrenin başışıklığı baskılandığında, HBV replikasyonu kontrol altına alınamaz ve reaktivasyon fazına geçilmiş olur.

Başışıklığı baskılayıcı tedavilerin HBV enfeksiyonu üzerindeki etkileri ilk kez 40 yıl önce tanımlanmaya başlanmıştır. *Wands* ve ark.'nın miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalık nedeniyle kemoterapi tedavisi gören 85 hastayı incelediği çalışmasında, 17 hastada Anti-HBs titresinin düştüğünü, iki hastada ise HBsAg'nin tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kemoterapi tedavisinin öncesinde HBsAg pozitif olan hastalarda aminotransferaz aktivitesi ve HBsAg titresindeki artışlar dikkati çekmiştir (41). Yine o dönemlerde yayınlanmış olan bir makalede ise, lösemi ve koryokarsinom tanısıyla kemoterapi tedavisinin ardından fulminan hepatit tablosu nedeniyle kaybedilmiş olan üç olgu bildirilmiş, sitotoksik tedavi verilmeden önce HBsAg'nin görülmesi ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi gerektiği ifade edilmiştir (42).

2.6. HBV'nin reaktivasyonu

HBV'nin reaktivasyonu hastalığın doğal seyri sonucunda olabileceği gibi malinite, otoimmün hastalıklar, organ veya doku transplantasyonu gibi nedenlerle kemoterapötik veya bağışıklığı baskılayıcı ajanlara maruz kalınması ya da insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) hastalığı gibi klinik tablolar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla prednizolon, antrasiklinler ve özellikle rituximab gibi tümör nekroz faktör inhibitörleri HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuş, bağışıklıkta baskılanma arttıkça riskin de arttığı saptanmıştır (43,44). Reaktivasyon, bağışıklığı baskılayıcı tedavi sırasında dolaylı olarak CD4 ve CD8 T hücrelerinin HBV replikasyonu üzerindeki kontrollerinin kaybedilmesi sonucu ortaya çıkabildiği gibi, HBV genomunda bulunan glukokortikoid bağımlı bölümün, glukokortikoidlerin kullanımına bağlı aktive olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda TNF'nin HBV klirensinde ve transkripsiyonun azaltılmasında etkili olduğu ve bu nedenle TNF inhibisyonunun direkt olarak HBV replikasyonunu artırıcı etki gösterdiği ifade edilmiştir (45,46).

Literatüre bakıldığında, yapılan çalışmalar ve olgu serilerinde sitotoksik kemoterapi gören hastalarda reaktivasyon oranının 14% ile 72% arasında değiştiği görülmektedir (47). Bu hasta grubunda HBV reaktivasyonu için, hem geçirilmiş enfeksiyonu olan hastalarda (HBsAg negatif, anti-HBs ve total anti-HBc pozitif), hem de inaktif kronik hepatit B enfeksiyonu (HBsAg pozitif, HBV DNA saptanamayacak düzeyde) olan hastalarda risk mevcuttur. HBV reaktivasyonu sıklıkla uygulanan ilk iki veya üçüncü kemoterapi rejimi esnasında ortaya çıkmaktadır. Tedavi başlangıcındaki yüksek viral yük, HBV reaktivasyonu için en büyük risk faktörüdür (48).

HBV reaktivasyonunun tanımı üzerinde tam olarak bir fikir birliği olmamasına karşın, klinik tablo aşağıdaki şekillerde tanımlanabilir. Bu tanımlamalar, konu ile ilgili olarak yapılan referans niteliğindeki çalışmalardan alınmıştır (6,7,49,51,,52,53,54).

HBV reaktivasyonu ;

1. HBsAg pozitif hastalar için;

-HBV DNA seviyesinde 10 kat veya daha fazla artış olması

veya

-HBeAg- negatif hastalarda HBeAg'nin pozitifleşmesi

2. HBsAg negatif hastalar, total anti-HBc ve anti-HBs pozitif hastalar için;

-HBsAg'nin pozitifleşmesi

veya

-HBV DNA saptanamayan düzeyin altında olan hastalarda, HBV DNA'nın saptanabilir duruma gelmesi

HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit;

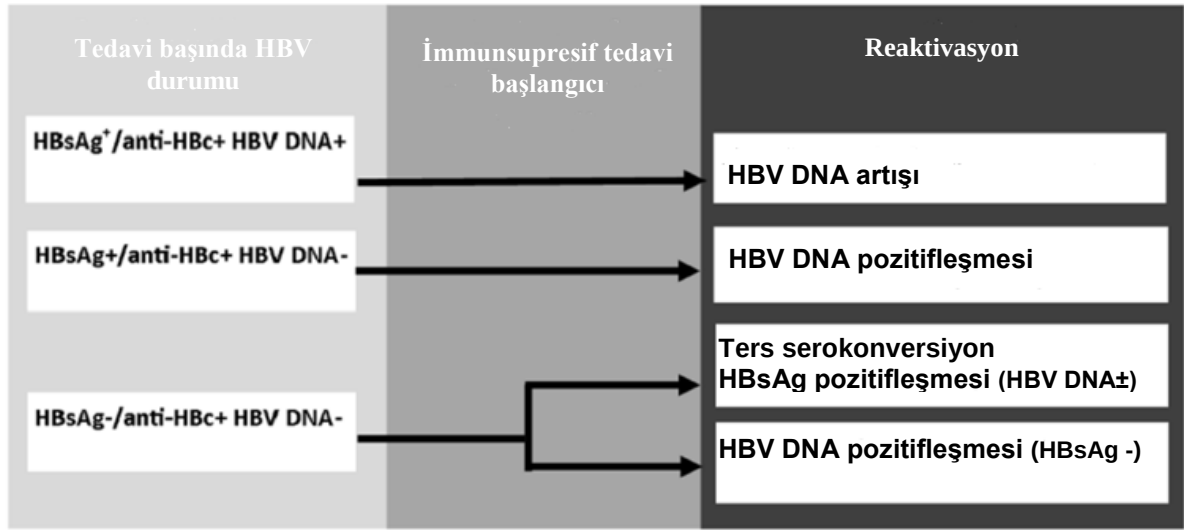
-Serum ALT düzeyinde 3 kat artış

veya

-Serum ALT düzeyinin 100 U/l'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.

HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit tablosunun kesinleşmesi için, benzer tabloya neden olabilecek hepatotoksik ilaçların kullanımı, karaciğere infiltrasyon gösteren maliniteler, diğer sistemik enfeksiyonlar ve kan transfüzyonu gibi nedenler dışlanmalıdır.

Şekil 10. HBV reaktivasyon çeşitleri



(Kaynak 55'den alınmıştır)

2.6.1. Reaktivasyon insidansı

HBV reaktivasyonunun sıklığı net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar ve olgu serilerinde, sitotoksik kemoterapi gören hastalarda reaktivasyon oranının %14 ile %72 arasında değiştiği belirtilmiştir (47,56). Lok ve ark. tarafından 1980'lerin sonunda prospektif olarak yapılan ve reaktivasyon insidansının ortaya konduğu ilk çalışmada, kemoterapi alan 100 lenfoma tanılı hasta izlenmiş ve HBsAg pozitif olan 27 hastanın 13'ünde (%48) reaktivasyon görülmüştür. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif 51 hastanın 2'sinde (%4) ise, HBsAg'nin tekrar ortaya çıkması ile reaktivasyon gerçekleşmiş ve "ters serokonversiyon" olarak tanımlanmıştır (49). Hui ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, sistemik kemoterapi alan lenfoma tanılı 244 HBsAg negatif hasta prospektif olarak izlenmiştir. HBV reaktivasyonu 8 hastada

(%3,3) izlenmiş, bu hastaların hepsinde total anti-HBc pozitifliği ve/veya anti-HBs pozitifliğinin mevcut olduğu ifade edilmiştir (50).

HBV reaktivasyonu kemoterapi gören solit tümörlü hastalarda da görülebilir. Yapılan çalışmalarda daha çok meme kanserlerindeki reaktivasyonlar bildirilmiştir (8,57). Ancak, başta kolon kanseri olmak üzere, akciğer ve baş boyun kanserleri gibi birçok solit organ tümörlerinde de HBV reaktivasyonları görülmektedir. Yeo ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada, çeşitli türlerdeki solit organ tümörlü 63 HBsAg pozitif hastada HBV reaktivasyonu insidansı %10 ile %38 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (6,55). Bir diğer çalışmada ise, meme kanserli hastalarda reaktivasyon insidansı (%41) diğer solit organ tümörlerindeki göre daha yüksek olarak bulunmuştur (9).

Hematolojik ve solit organ maliniteli HBsAg pozitif 550 hastada profilaktik lamivudin kullanımıyla ilgili 14 makalenin incelendiği sistematik bir derlemede, profilaksi verilmeyen hastalarda HBV reaktivasyonu %36,8, hepatit sıklığı %33,4, karaciğer yetmezliği %13, ölüm %5 olarak bildirilmiş, profilaksi verilen hastalarda ise HBV reaktivasyon sıklığının %4'e gerilediği saptanmıştır (58,55).

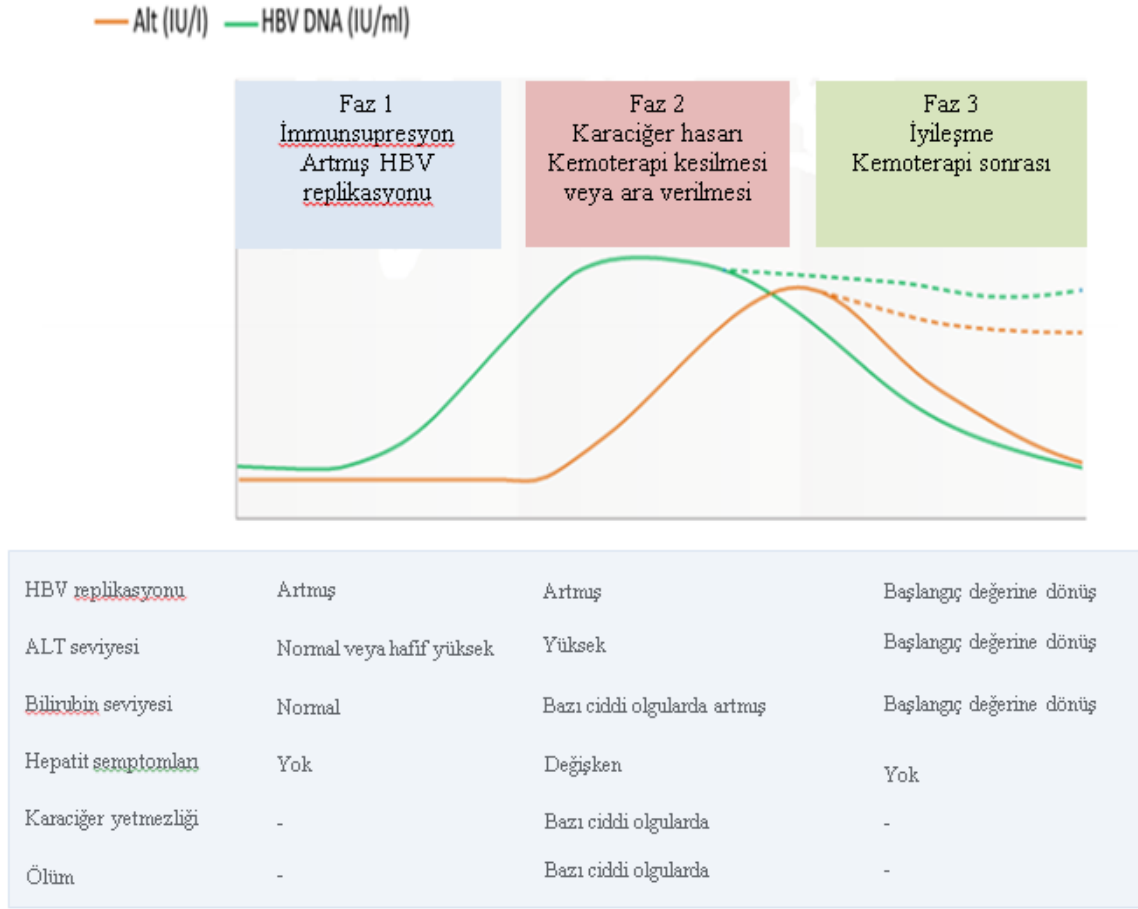
2.6.2. Reaktivasyonun fazları

HBV reaktivasyonu tipik olarak bağışıklık sisteminin baskılanması veya kemoterapi başlanmasından kısa bir süre sonra meydana gelen viral replikasyondaki ani artış ile başlamaktadır. Reaktivasyonun bu ilk fazında HBeAg negatif hastalarda ters serokonversiyon oluşabilir ve HBeAg pozitifleşebilir. Kemoterapiye ara verilmesi veya bağışıklık sistemindeki baskılanma ortadan kalktığında replikasyon esnasında enfekte olmuş hepatositlere karşı bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması ve T

hücrelerinin yanıtıyla birlikte karaciğer hasarı oluşur. Reaktivasyon fazının bu ikinci evresinde serum ALT seviyelerinde yükselme, klinik semptomlar ve sarılık görülebilir, HBV DNA seviyelerinde az da olsa düşüş saptanabilir. Reaktivasyon fazının son evresi olan iyileşme evresinde ise karaciğer hasarı düzelir, HBV DNA düzeyi ve serolojik göstergeler bağışıklığı baskılayıcı tedavi öncesi döneme geriler.

Hastaların tümü reaktivasyon döneminin bu üç fazını geçirmeyebilir. Solit organ maliniteli veya kemik iliği nakilli gibi bağışıklık sisteminin baskılanmaya devam ettiği bazı hastalarda HBV DNA yeniden ortaya çıkıp, yüksek seviyelere ulaşabilir. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması ve buna bağlı olarak karaciğer hasarı ile viral klirens olmayacağı için, bu hasta grubunda tipik olarak tam bir iyileşme döneminden söz edilemez. Bazı hastalarda reaktivasyonun ikinci fazında fulminan hepatit tablosu mortalite ile sonuçlanabilir. Yine bazı hasta gruplarında, hepatit tablosunun sebat etmesi sonucunda kronik hepatit dönemine gidiş görülebilir. Sonuç olarak; iyileşme dönemi, önceki inaktif hepatit tablosuna dönüş ya da tam olarak iyileşme yani serokonversiyon ile sonuçlanabilmektedir (59).

Şekil 11. HBV reaktivasyon fazları



(Kaynak 55'den alınmıştır)

2.6.3. Reaktivasyon için risk faktörleri

Bağıışıklığı baskılayıcı tedavi alan kronik HBV enfeksiyonlu hastaların hepsinde reaktivasyon görülmemektedir. Bazı hastaların neden kendini sınırlayan bir hepatit tablosuyla iyileştikleri, bir kısmında ise fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve hatta ölüm gibi komplikasyonlarla karşılaşıldığı net olarak açıklanamasa da, yapılan çalışmalarda reaktivasyonlarla ilgili bir takım ortak risk faktörlerinin olduğu saptanmıştır. Konağa ait faktörler, altta yatan hastalıklar, immünsupresif tedavinin türü, başlangıç HBV enfeksiyonunun durumu reaktivasyon açısından risk faktörleri

olarak dikkati çekmektedir (55). Konağa ait risk faktörleri arasında erkek cinsiyet reaktivasyon riski bakımından en anlamlı bulunan değişken olup, altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise, lenfomanın HBV reaktivasyonun en sık görüldüğü malinite türü olduğu bildirilmektedir (6). Bu sıklığın nedeninin, lenfomalı hastalarda HBV enfeksiyonu prevalansının diğer hasta gruplarından daha yüksek olması ve/veya verilen kemoterapi rejiminin yoğunluğu ve yarattığı immünsupresyon olduğu düşünülmektedir. Solit organ maliniteleri arasında ise meme kanseri HBV reaktivasyonunun en sık görüldüğü malinite türü olup, yapılan çalışmalarda HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon sıklığı %25-40 olarak belirtilmiştir. Meme kanserinde reaktivasyonların bu denli sık görülmesinin kortikosteroid ve antrasiklinler gibi HBV DNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş olan ajanların yaygın kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür (8,9).

Tablo 1. Kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonu için risk faktörleri

Konağa ait faktörler	Tedaviye bağlı faktörler
Genç yaş	Kortikosteroid kullanımı
Erkek cinsiyet	Antrasiklin kullanımı
Lenfoma	Rituximab kullanımı
Meme kanseri	
Yüksek HBV DNA seviyesi	
HBeAg seropozitifliği	
Yüksek cccDNA	
Düşük anti-HBs seviyesi	
Serum ALT yüksekliği	

(Kaynak 53'den alınmıştır)

HBV ile karşılaşmış olan hastaların tümü reaktivasyon açısından risk taşımaktadır. Serolojik göstergeler göz önüne alındığında, HBsAg pozitif hastalar reaktivasyon açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. *Lok ve ark.*'nın 100 lenfoma hastasını inceledikleri prospektif çalışmalarında, HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon sıklığını %48, HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda ise aynı oranı %4 olarak bildirmişlerdir (49). HBsAg pozitif hematolojik ve solit organ maliniteli hastaların incelendiği bir diğer prospektif çalışmada ise, reaktivasyon sıklığı sırasıyla %38 ve %15 olarak bulunmuştur (6). *Borentain ve ark.*'nın hematolojik ve solit organ maliniteli hastaları inceledikleri çalışmalarında, HBsAg negatif ve total anti-HBc pozitif olan 84 hastanın tümü hematolojik maliniteli olmak üzere, yaklaşık %8' inde reaktivasyon olduğunu bildirmişlerdir (50). HBsAg negatif, total anti-HBc pozitif hastalarda mutant varyantlar nedeniyle oluşabilecek yanlış negatifliklere veya saptanamayan düzeylerin altındaki HBsAg seviyelerine, reaktivasyon riski açısından dikkat edilmelidir.

Birçok kemoterapotik ajan HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroit ve antrasiklinler dışında vinkristin, bleomisin, etoposid, metotreksat, aktinomisin D, merkaptopürin, azaüridin, klorambüsil, sitozin arabinozid, lökovorin, sisplatin ve gempisitin gibi kemoterapotikler ile de reaktivasyonlar bildirilmiştir (46). Hematolojik maliniteli hastalarda CD20 pozitif B hücrelere karşı kullanılan bir monoklonal antikor olan rituximab'ın HBV reaktivasyonunu arttırdığını gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (61,62). *Leung ve ark.* tarafından rituximab tedavisi verilen 110 hastanın incelendiği bir çalışmada, HBsAg ve/veya total anti-HBc pozitif 6 hastanın 5'inde reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir (63). Rituximab'ın yanısıra diğer monoklonal antikorlardan ibritumomab, tiuksetan ve alemtuzumab ile de reaktivasyon gelişebileceği bildirilmiştir. Hematolojik maliniteli hastaların tedavisinde kullanılan

diğer kemoterapötikler arasında, non- hodgkin lenfomalar için CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon), kronik lenfositik lösemi için bendamustin ve klorambusil, miyeloid lösemi için imatinib mesilat HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (15). *Cheng* ve ark.'nın HBsAg pozitif lenfoma hastalarını izledikleri çalışmalarında, kemoterapötik ajanlar ile birlikte kortikosteroid içeren tedavi rejimlerinde HBV reaktivasyon sıklığının, kullanılmayan rejimlere göre belirgin olarak artmış olduğu belirtilmiştir (64).

Hematolojik maliniteli hastalarda HBV reaktivasyonuna ilişkin daha çok sayıda yayın bulunmasına karşın, solit organ maliniteli hastalarda HBV reaktivasyonu da ayrıca önem taşımaktadır. Literatürde, kemoterapi rejiminde antrasiklin veya siklofosfamid, floroürasil, dosetaksel veya epirübisin kullanılan meme kanserli hastalarda HBV reaktivasyonlarının bildirildiği yayınlar bulunmaktadır (6,54,57).

Tablo 2. HBV reaktivasyonu ile ilişkili immünmodülatör ve kemoterapötik ajanlar

Sınıf	HBV reaktivasyonu ile ilişkili ajanlar
Alkilleyiciler	Siklofosfamid, karboplatin, Sisplatin, ifosfamid, Klorambusil
Antimetabolitler	Cytarabine, fluorouraril Gemsitabin, merkaptop�rin Metotreksat, tiyoguanin
Antit�m�r antibiyotikler	Antrasiklinler, bleomisin Mitomisin C, aktinomisin D
Kortikosteroidler	Prednizon / deksametazon vb.
�mmunoterapotikler	Rituximab (anti-CD20) Alemtuzumab (anti-CD52) Infliximab (anti-TNF)
Bitkisel alkaloidler	Vinkristin, vinblastin
Diğ�r	Asparaginase, prokarbazin Dosetaksel, etoposid Fludarabin, imatinib Mesilat �nterferon alfa

(Kaynak 65'den alınmıştır)

Tablo 3. HBV reaktivasyonu için risk sınıflandırılması

	HBsAg +	HBsAg- /Anti-HBc + *
Yüksek risk	Kemoterapi Anti-CD20 ve Anti-CD52 ajanları Solit organ veya kök hücre nakli için immünsupresif tedavi Steroit ile kombine diğer immünsupresif tedaviler	Hematolojik malinite nedeniyle kemoterapi Anti-CD20 ve Anti-CD52 ajanları
Orta risk	Anti-TNF ajanlar Tek başına düşük doz steroid tedavisi Steroit olmaksızın diğer immünsupresif tedaviler	Solit organ malinitesi nedeniyle kemoterapi Solit organ veya kök hücre nakli için immünsupresif tedavi Steroit ile kombine diğer immünsupresif tedaviler
Düşük risk	Kısa süre tek başına steroid tedavisi	Anti-TNF ajanlar Tek başına düşük doz steroid tedavisi Steroit olmaksızın diğer immünsupresif tedaviler

* HBsAg- /total anti-HBc pozitif hastalar başlangıç HBV DNA'nın pozitif olması durumunda HBV reaktivasyonu riski açısından HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilmelidir.

(Kaynak 55'den alınmıştır)

Yüksek doz antrasiklin ve kortikosteroid içeren kemoterapi rejimlerinin meme kanseri gibi solit organ malinitelerinde HBV reaktivasyonu açısından risk taşıdıkları belirtilmiş, ancak diğer kemoterapötik rejimler ve malinite türleri ile HBV reaktivasyonları arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır (66).

2.6.4. Reaktivasyonun klinik özellikleri

HBV reaktivasyonu çoğu hastada asemptomatik olarak sadece HBV DNA seviyelerinde artış olması şeklinde gerçekleşebilir. Ancak, bu hasta grubunda önemli olan, HBV DNA artışının gözden kaçırılmasının ardından ALT yükselmesi ile birlikte gerçekleşebilecek olan şiddetli hepatit kliniği tablosudur. HBV reaktivasyonuna bağlı

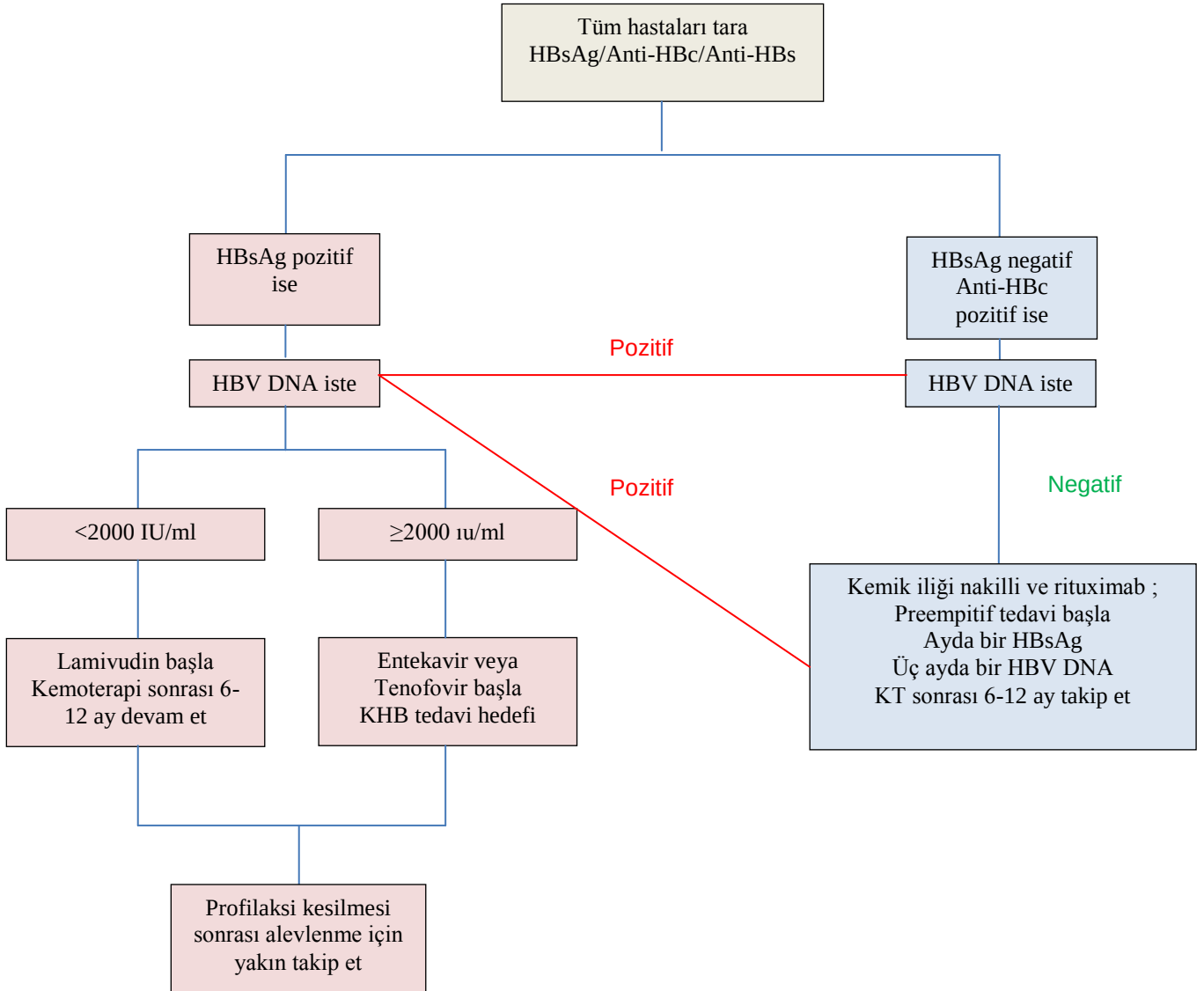
hepatit tablosunda transaminaz yüksekliği ile birlikte bulantı, kusma, daha şiddetli olgularda ise sarılık, hepatik dekompanseasyon ve ölüm görülebilir.

2.7. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda Hepatit B enfeksiyonlarının izlemi

Bağışıklığı baskılanmış hastaların yakın izlemi ve uygun tedavi rejimleri ile HBV reaktivasyonunun erken dönemde engellenmesi, HBV'ye bağlı hepatit kliniği, fulminan hepatit ve ölüm gibi birçok komplikasyonun önüne geçilebilecek olması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle Avrupa, Amerika ve Asya-Pasifik kaynaklı tedavi rehberlerinde kemoterapi alacak tüm hastalarda HBV enfeksiyonu açısından HBsAg, total anti-HBc ve anti-HBs gibi serolojik göstergelerin taranması gerektiği belirtilmektedir (10,67,68) (Tablo 4). Kemoterapi planlanan veya bağışıklığı baskılanmış olan seronegatif hastaların HBV'ye karşı aşılarmaları, hatta bağışıklığı baskılanmış olan hastalarda yeterli anti-HBs titresine ulaşılabilmesi için bu aşının yüksek dozda uygulanması önerilmektedir (68). ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), diyaliz hastaları ve diğer nedenlerle bağışıklığı baskılanmış erişkin kişilere çift doz (40 µg) aşı yapılması ya da daha sık aralıklarla rutin doz aşı uygulanmasını önermektedir (69). Kemoterapi başlanmadan önce ve devam ettiği sürece HBsAg pozitif olan tüm bireylere rutin profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Antiviral seçiminde HBV DNA düzeyleri ve beklenen immünsupresyon süresi göz önüne alınmalıdır. Oniki aydan uzun sürecek olan immünsupresyon varlığında ya da HBV DNA' nın 2000 IU/ml üzerinde olduğu durumlarda entekavir veya tenovofir gibi güçlü bir antiviralin tercih edilmesi günümüzde kabul edilen görüştür (10,70). Antiviral profilaksi uygulamasına kemoterapinin sonlandırılmasından sonra en az altı-oniki ay süre ile devam edilmeli, bu profilaksi kesildiğinde de aylık HBV DNA ve ALT takibi yapılmalıdır. HBsAg negatif, total anti-HBc pozitif hastalar

için HBV DNA düzeyi kontrol edilmeli, saptanabilir düzeyin üstündeki hastalar HBsAg pozitif gibi kabul edilmeli ve antiviral profilaksi verilmelidir (70). Bazı uzmanlar, anti-HBs negatif veya yakın HBV DNA takibi yapılamayacak olan HBsAg negatif / total anti-HBc pozitif olan tüm hematolojik maligniteli hastalarda eğer rituximab ve/veya kombine kemoterapi verilecekse rutin lamivudin profilaksisi başlanmasını önermektedirler (70). (Şekil 12)

Şekil 12. Bağışıklığı baskılanmış hastada HBV enfeksiyonunun izlem algoritması



(Kaynak 70'dan alınmıştır)

Tablo 4. Kemoterapi alan hastalar için tedavi önerilerinin karşılaştırılması

	AASLD*	EASL**	APASL***
Kemoterapi öncesi tarama	HBsAg	HBsAg/ Anti-HBc	HBsAg
HBsAg pozitif olan hastalara profilaksi	Evet	Evet	Evet
Antiviral profilaksiye başlama zamanı	Kemoterapi öncesinde	Kemoterapi öncesinde	Kemoterapi öncesinde
Antiviral profilaksiyi kesme zamanı	-HBV DNA<2000; IU/ml kemoterapi bitiminden 6 ay sonra -HBV DNA>2000; IU/ml için KHB tedavi hedeflerine ulaşıldığında	Kemoterapi bitiminden 12 ay sonra	Kemoterapi bitiminden en az 6 ay sonra
Antiviral ilaç seçimi	Uzun süreli tedavi uygulanacaksa entekavir veya tenovofir	Yüksek viral yük ve uzun süreli tedavi uygulanacaksa entekavir veya tenovofir	Lamivudin
HBsAg negatif / Anti-HBc total pozitif olan hastalara profilaksi	Öneri yok	HBV DNA saptanması durumunda tedavi başlanır	Öneri yok

* AASLD: American Association for the Study of Liver Disease (10).

** EASL: European Association for the Study of the Liver (68).

*** APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver (67).

(Kaynak 70' den alınmıştır)

2.8. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda Hepatit B virüsü enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Lamivudin KHB tedavisinde onaylanmış ilk nükleozit analogudur. Özellikle preemtif kullanıldığında kemoterapi verilen HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesinde etkili bir ilaçtır. Düşük viral yüklü hastalarda (HBV DNA <2000 IU/ml) ya da kemoterapinin veya bağışıklık sistemindeki baskılanmanın kısa ve belirli bir süreyle beklendiği klinik durumlarda, profilaktik lamivudin kullanımının HBV reaktivasyon riskini ve buna bağlı olarak mortaliteyi ve morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüksek viral yüklü hastalarda ve bağışıklık sistemindeki baskılanmanın uzun süreli olmasının ve tekrarlayan kemoterapi rejimlerinin beklendiği klinik durumlarda, entekavir veya tenofovir gibi direnç bariyeri yüksek ve güçlü antiviral etkinlikleri olan ilaçların kullanılması önerilmektedir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi'ne 01.03.2013 – 01.09.2014 tarihleri arasında başvuran ve solit organ malinitesi nedeniyle kemoterapi uygulanması planlanan, daha öncesinde hiç kemoterapi uygulanmamış hastaların, hepatit B enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmanın ilk ve esas amacı, kemoterapi uygulanacak olan hastalar arasında, hepatit B virüsü reaktivasyonu gelişme riski yüksek olan grubun belirlenmesi ve bu gruba gerekli profilaksinin başlanmasıdır. Çalışmanın ikinci amacı ise, hepatit B reaktivasyonu açısından daha düşük risk grubuna giren ve profilaksi başlanmayan hastaların, kemoterapi süresince ve sonrasındaki 3-6 ay içinde hepatit göstergeleri, biyokimyasal testler ve klinik sonuçları ile takip edilerek, reaktivasyona ilişkin klinik ya da laboratuvar bulgularının varlığında, profilaksinin başlanmasıdır. Bunlara ek olarak, yüksek ya da düşük risk grubundaki tüm hastaların , hepatit B reaktivasyonu ya da hepatit kliniğini işaret eden kriterlere bakılarak izlenmeleri ve değerlendirilmeleri de amaçlanmıştır.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.02.2013 tarihinde 13-2/6 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Çalışma grubunun Belirlenmesi

Çalışma için hedef grubumuz, 01.03.2013 – 01.09.2014 tarihleri arasında solit organ malinitesi nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi polikliniğine başvuran ve kemoterapi uygulanması planlanan hastalardan

oluşmuştur. Hedef grupta olan ve çalışma grubuna girmesi planlanan hastalar ise şu kriterlere göre seçilmiştir;

1-18 yaşın üstünde olmak,

2-Yeni tanı alıp, daha öncesinde hiç kemoterapi uygulanmamış veya en az 6 ay öncesine kadar kemoterapi uygulanmamış olmak,

3-Kemoterapi öncesinde istenen hepatit B'ye yönelik serolojik tetkiklerde;

- HBsAg ve total anti-HBc'nin pozitif saptanması
- Sadece total anti-HBc'nin pozitif saptanması
- Total anti-HBc ve anti-HBs'nin pozitif saptanması

Yukarıdaki kriterleri karşılayan hastalar çalışma grubumuzu oluşturmuştur.

3.2. Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi'ne 01.03.2013 – 01.09.2014 tarihleri arasında solit organ malinitesi nedeniyle başvuran ve kemoterapi uygulanması planlanan, son 6 aydır veya daha önce hiç kemoterapi görmemiş olan tüm hastalardan kan örnekleri alınarak HBsAg, total anti-HBc, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe göstergelerinin araştırılması amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

HBsAg, anti-HBs, total anti-HBc, HBeAg, anti-HBe göstergerleri Architect i2000SR cihazında Architect kitleri (Abbot, ABD) ile çalışılmıştır. HBV DNA Abbot m2000rt gerçek zamanlı PCR cihazında, RealArt HBV PCR Kiti (Abbott, ABD) ile çalışılmıştır. HBV-DNA pozitifliği için alt sınır 10 IU/ml kabul edilmiştir. Hepatit B'ye yönelik serolojik tetkikleri istenmiş olan hastaların isim ve protokol numaraları kaydedilerek tetkik sonuçları elektronik hastane bilgi sisteminden takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar telefon ile aranarak kliniğimizin poliklinik

birimine davet edilmiş ve hastalar ile yüz yüze görüşülerek çalışma hakkında ve kemoterapi tedavisi süresince ve sonrasında yapılacak olan takip hakkında detaylı olarak bilgi verilmiştir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam formu alınmıştır. Tüm hastalar olgu rapor formuna kaydedilmiştir. (Ek-1)

Çalışmamıza katılan hastalar, serolojik sonuçlarına göre;

Grup I : Total anti-HBc ve anti-HBs pozitif olan hastalar; geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu

Grup II: Sadece total anti-HBc pozitif olan hastalar

Grup III: HBsAg ve total anti-HBc pozitif olan hastalar; kronik Hepatit B enfeksiyonu olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Grup I'de yer alan hastalar (geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu) kemoterapi süresince olası reaktivasyon veya hepatit açısından aylık AST, ALT, HBsAg ve Anti-HBs tetkikleri istenerek takip edilmiştir. Grup II'de (Sadece total anti-HBc pozitifliği) başlangıç HBV DNA'sı saptanabilir düzeyin üstünde olan (≥ 10 IU/ml) veya takipte HBV DNA'sı pozitifleşen ve/veya HBsAg'si pozitifleşen hastalara lamivudin profilaksisi 100 mg 1x1/gün başlanmıştır. Grup II hastalar içinde HBV DNA 'sı negatif olan hastalar aylık AST, ALT, HBsAg, HBV DNA, anti-HBs değerleri görülerek takip edilmiştir. Grup III hastalarda (Kronik Hepatit B enfeksiyonu) başlangıçta diğer tetkiklere ek olarak HBV DNA, HBeAg ve anti-HBe istenmiş, ve hepsine lamivudin 100 mg/gün başlanmıştır. Grup III hastalar lamivudin profilaksisi altında iken olası HBV reaktivasyonu ve hepatit açısından aylık AST, ALT, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA değerleri görülerek takip edilmiştir (Şekil 13).

Hastalar kemoterapi aldıkları süre boyunca aylık kontrollere çağırılmıştır. Aylık kontrollerde çalışma gruplarında yer alan hastalar için yukarıda belirtilen tetkikler istenmiştir. Hastaların kontrole gelme sıklıkları değişmekle birlikte takip aralıkları bir

ile üç ay arasında olmuştur. Kemoterapi sonrası takibe 3-6 ay süre ile devam edilmiştir. İzlemde anti-HBs'in pozitifleştiğinin saptandığı hastaların takipleri sonlandırılmıştır. Takiplerine gelemeyen hastalar telefonla aranıp randevu verilerek kontrole çağırılmış, hayatını kaybetmiş olan olguların ise takibi o tarihte sonlandırılmıştır. Telefon ile ulaşılamayan veya kontrole çağrılan ancak gelmeyen hastaların kayıtları alınmış ancak takipleri yapılamamıştır.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı reaktivasyon ve hepatit için aşağıdaki tanımlamalar kullanılmıştır. Bu tanımlamalar, konu ile ilgili olarak yapılan referans niteliğindeki çalışmalardan alınmıştır (6,7,49,51,52,53,54).

HBV reaktivasyonu ;

1. HBsAg pozitif hastalar için;
 - HBV DNA seviyesinde 10 kat veya daha fazla artış olması veya
 - HBeAg negatif hastalarda HBeAg'nin pozitifleşmesi
2. HBsAg negatif hastalar, total anti-HBc ve anti-HBs pozitif hastalar için;
 - HBsAg'nin pozitifleşmesi veya
 - HBV DNA saptanamayan düzeyin altında olan hastalarda, HBV DNA'nın saptanabilir duruma gelmesi

HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit;

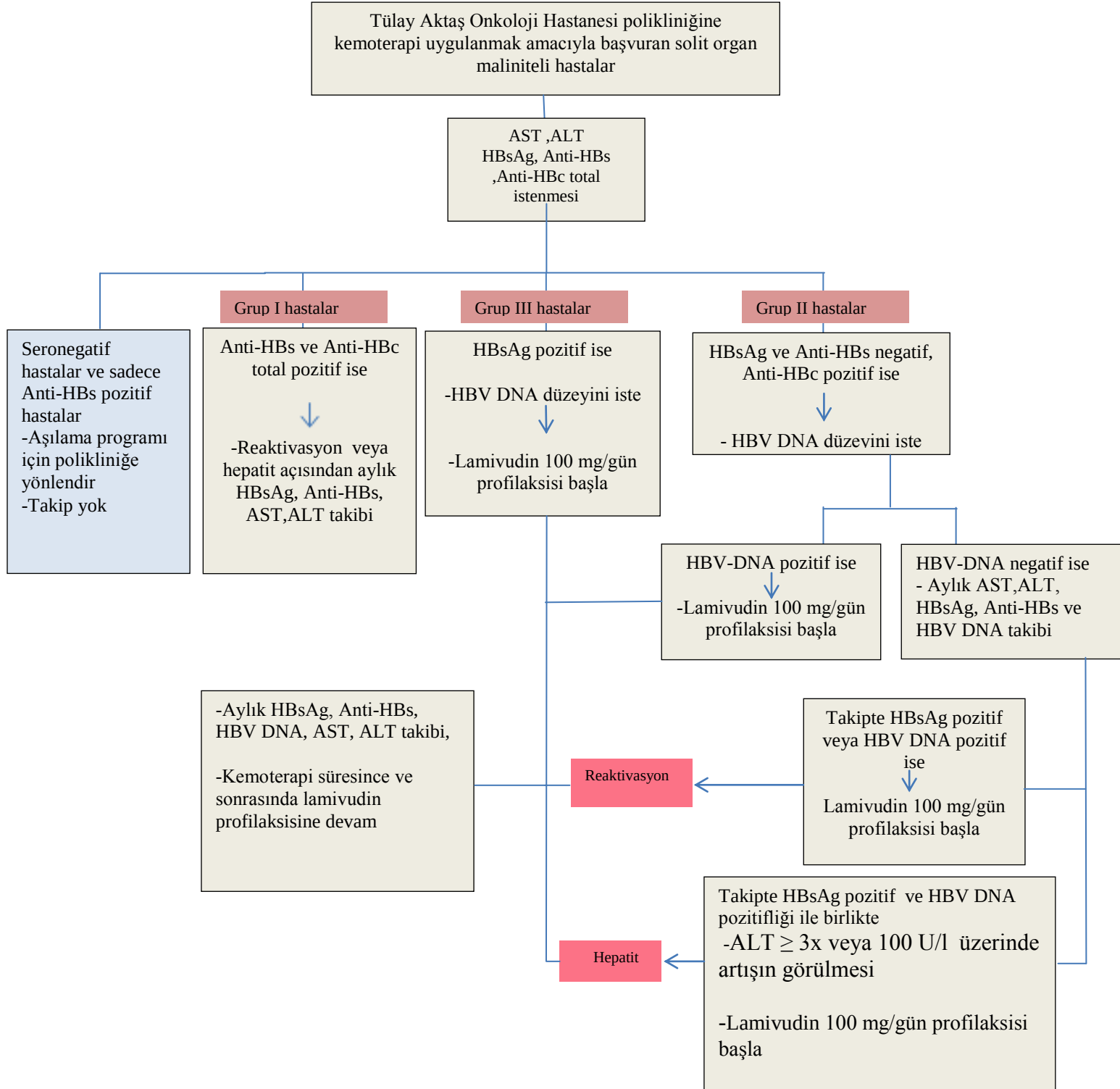
- Serum ALT seviyelerinde 3 kat artış veya
- Serum ALT 100 U/l'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır.

3.3 İstatistiksel yöntemler

Hastalardan elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına kayıt edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS versiyon

20 kullanılmıştır. Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, Mann Whitney U ve t testi (independent samples t test) uygulanmıştır.

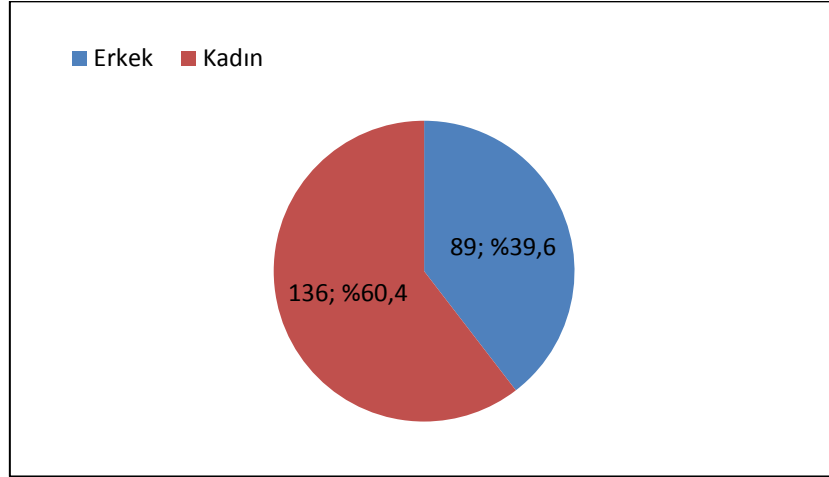
Şekil 13. Çalışma planı



4. BULGULAR

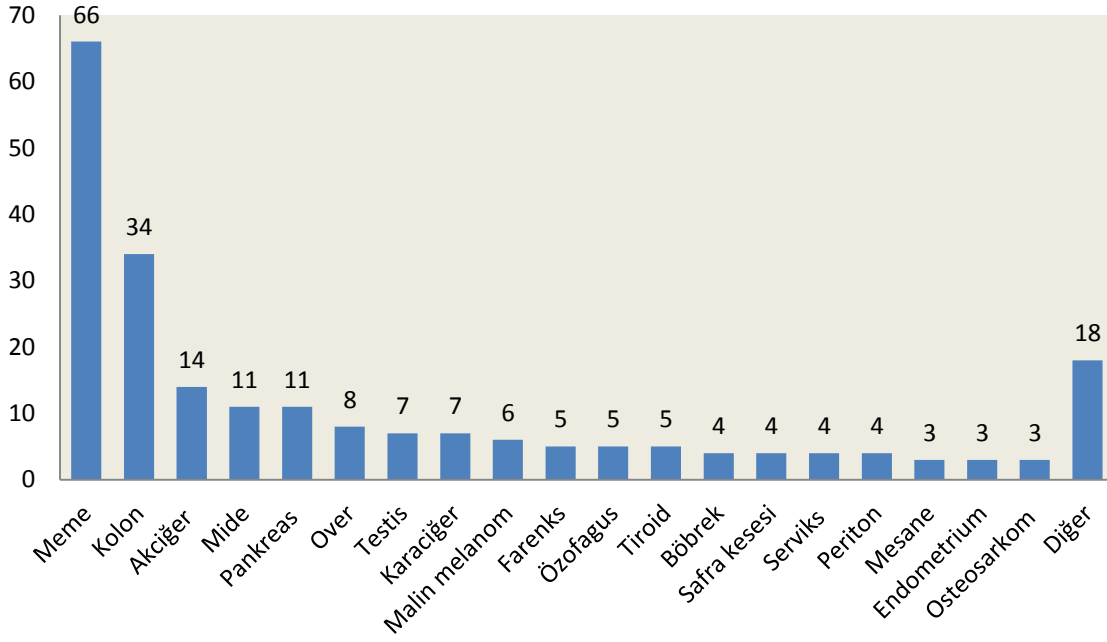
Çalışmamıza, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi polikliniğine 01.03.2013 – 01.09.2014 tarihleri arasında solit organ malinitesi nedeniyle başvuran ve kemoterapi uygulanması planlanan, son 6 aydır veya daha öncesinde hiç kemoterapi uygulanmamış 225 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 136'sı (%60,4) kadın, 89'ı (%39,6) erkek idi. Yaş ortalaması $57,80 \pm 13,2$ (20-82 yıl) idi.

Şekil 14. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları sıklık sırasına göre incelendiğinde; meme kanseri (66 hasta, %29), kolon kanseri (34 hasta, %15,1) ve akciğer kanseri (14 hasta, %6,2) ilk üç sırayı oluştururken, malinite türlerine göre hasta dağılımları Şekil 15'te gösterilmiştir.

Şekil 15. Hastaların malinite türlerine göre dağılımı



(Diğer : Cilt, Uterus , Rabdomyosarkom, Nöroendokrin tümör vb.)

İki yüz yirmi beş hastaya ait hepatit göstergelerinin sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

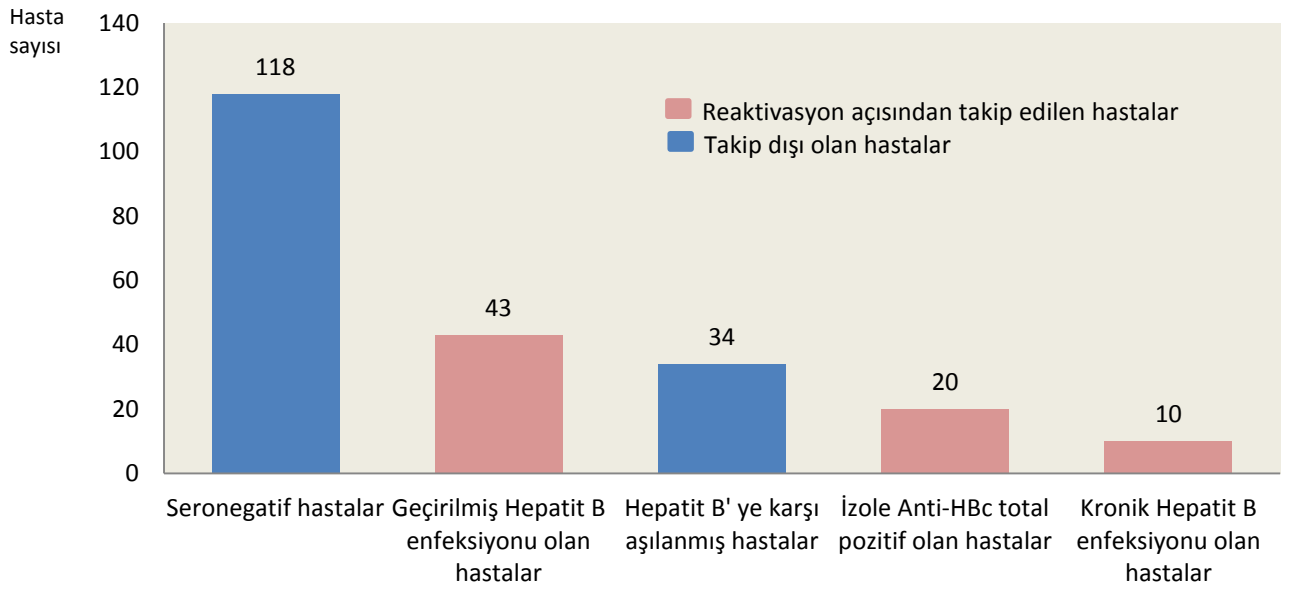
Tablo 5. İki yüz yirmi beş hastanın serolojik sonuçları

Hepatit göstergeleri	HBsAg	Anti-HBs	Total anti-HBc
Negatif	215 (%95,6)	148 (%65,8)	152 (%67,6)
Pozitif	10 (%4,4)	77 (%34,2)	73 (%32,4)
Toplam	225	225	225

Hastalar bu serolojik profil sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; HBsAg , total anti-HBc ve anti-HBs negatif olan 118 hastanın (%52,4) seronegatif olduğu, HBsAg, total anti-HBc negatif; anti-HBs pozitif olan 34 hastanın (%15,1) HBV'ye karşı

aşılanmış olduğu, HBsAg negatif, total anti-HBc ve anti-HBs pozitif olan 43 hastanın (%19,1) geçirilmiş HBV enfeksiyonu olduğu, HBsAg negatif, total anti-HBc pozitif ve anti-HBs negatif olan 20 hastanın (%8,9) izole total anti-HBc pozitifliği olduğu, HBsAg ve total anti-HBc pozitif, anti-HBs negatif olan 10 hastanın (%4,4) kronik hepatit B enfeksiyonu ile uyumlu olduğu görülmüştür (Şekil 16)

Şekil 16. Serolojik sonuçlara göre hasta grupları



Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (n=43), izole total anti-HBc pozitifliği (n=20) ve kronik HBV enfeksiyonu (n=10) olan hastalar reaktivasyon ve hepatit gelişiminin izlenmesi amacıyla çalışma grubumuzu oluşturmuştur (Tablo 6). Seronegatif hasta grubunda hızlı aşılama programına alınması için Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş olan 118 hasta ile HBV 'ye karşı aşılama yoluyla bağışıklığını kazanmış olan 34 hasta, izlem dışında tutulmuştur.

Tablo 6. Çalışmamıza alınan ve takip edilen hasta gruplarının başlangıç biyokimyasal değerleri

Hasta grupları		n	AST (IU/ml)	ALT(IU/ml)
I. Grup	Geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu olan hastalar	43	25,9 ± 17,4	25,9 ± 21,1
II. Grup	İzole Anti-HBc total pozitif olan hastalar	20	23,9 ± 12,8	24,6 ± 21,6
III. Grup	Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastalar	10	37,1 ± 38,3	22,4 ± 11,4

Grup I-II-III ‘ teki hastaların yaş ortalamaları (61,3 ± 10,5 yıl) ile izlem dışında tutulmuş olan seronegatif ve HBV’ye karşı aşılama yolu ile bağışıklığını kazanmış hastaların yaş ortalamaları (56,1 ± 14 yıl) karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006). Grup I-II-III’ deki hastaların başvuru anındaki ortalama karaciğer enzim testi değerleri (AST: 26,9 ± 20,5 , ALT: 25 ± 20) ile seronegatif ve HBV’ye karşı aşılama yolu ile bağışıklık kazanmış olan hastaların ortalama karaciğer enzim testi değerleri (AST: 28,2 ± 51,3 , ALT: 27,4 ± 35,2) karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p≥0,05).

I. Grup takip hastaları

Geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu olan 43 hasta aylık HBsAg, anti-HBs ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilerek olası hepatit B reaktivasyonu veya hepatiti açısından izlenmiştir. Kırk üç hastanın demografik özellikleri ile ALT ve AST değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Bu hasta grubunda anti-HBs titresi ortalama 317 ± 347 (10,7-1000) mIU / ml bulunmuştur.

Tablo 7. Geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi

Hasta sayısı	43
Yaş	62,4 ± 10,8 yıl
Kadın/Erkek	28 (%65,1) / 15 (%34,9)
AST	25,9 ± 17,4 U/L
ALT	25,9 ± 21,1 U/L

Geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu ile uyumlu 43 hastadan 41'i kemoterapi başlanmasından itibaren ortalama 91,2 ± 31,7 (30-180) gün süresince takip edilmiştir. İki hasta kontrole gelmediği için takibi yapılamamıştır. Hastalar bu süre boyunca ortalama 2,46 (1-3) defa kontrole çağırılmıştır. Toplam 43 hastadan 1. kontrolde 41 hasta, 2. kontrolde 34 hasta, 3. kontrolde ise 26 hasta izlenebilmiştir. Serolojik tetkikleri ve karaciğer fonksiyon testleri takip edilen hastaların hiç birinde, Hepatit B reaktivasyonunu veya hepatitini düşündürecek klinik tablo izlenmemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların takibi

	Kontrol 1 41 hasta	Kontrol 2 34 hasta	Kontrol 3 26 hasta
AST	24,5 ± 12,1 U/L	21,76 ± 9,9 U/L	22,35 ± 10,7 U/L
ALT	25,6 ± 16,7 U/L	19,62 ± 11,4 U/L	21,08 ± 9,6 U/L

II. Grup takip hastaları

İzole total anti-HBc pozitifliği olan 20 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların aylık takiplerinde AST, ALT, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV-

DNA değerleri izlenerek olası Hepatit B reaktivasyonu veya hepatiti açısından değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve başlangıç karaciğer enzim testlerinin sonuçları Tablo 9’ da gösterilmiştir. Takip edilen tüm hastalarda, okült HBV enfeksiyonunun gözden kaçırılmaması için, kemoterapi başlanmadan önce HBV-DNA değerlerine bakılmıştır.

Tablo 9. İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastaların değerlendirilmesi

Hasta sayısı	20
Yaş	60,4 ± 10 yıl
Kadın/Erkek	11 (%55) / 9 (%45)
AST	23,9 ± 12,8 U/L
ALT	24,6 ± 21,6 U/L

Çalışmaya dahil edilen 20 izole total anti-HBc pozitifliği olan hastanın 17’si kemoterapi başlanmasından itibaren ortalama 165,8 ± 97,9 (30-450) gün süresince izlenmiştir. Bu hastalar ortalama 137,3 ± 82,7 (30-390) gün süre ile kemoterapi almışlardır. Hastalar bu süre boyunca ortalama 3,76 (2-6) defa kontrole çağırılmıştır. Üç hasta kontrole gelmediği için takipleri yapılamamıştır. Kemoterapi sonrası ise 9 hasta ortalama 56,6 ± 26,9 gün süreyle izlenmiştir. Salt total anti-HBc pozitifliği olan hastaların ek serolojik göstergeleri Tablo 10’da, takip sırasındaki karaciğer enzim değerleri ise Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Takip edilen 17 izole total anti-HBc pozitifliği olan hastanın diğer serolojik göstergeleri

	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA
Pozitif	0	6 (%35,3)	1 (% 5,8)*
Negatif	17 (%100)	11 (%64,7)	16 (% 94,2)

*HBV-DNA : pozitif <10 IU/ml

Tablo 11. İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastaların biyokimyasal takibi

	Kontrol 1 17 hasta	Kontrol 2 12 hasta	Kontrol 3 6 hasta	Kontrol 4 2 hasta	KT sonrası 9 hasta
AST	22,2±12,7 U/L	21,7 ± 7,4 U/L	26,1±8,7 U/L	17,5 ± 0,7 U/L	16,4 ± 9,2 U/L
ALT	22,2±16,1 U/L	19,2±8,6 U/L	22,8±8 U/L	10 ± 5,6 U/L	23,3 ± 14,6 U/L

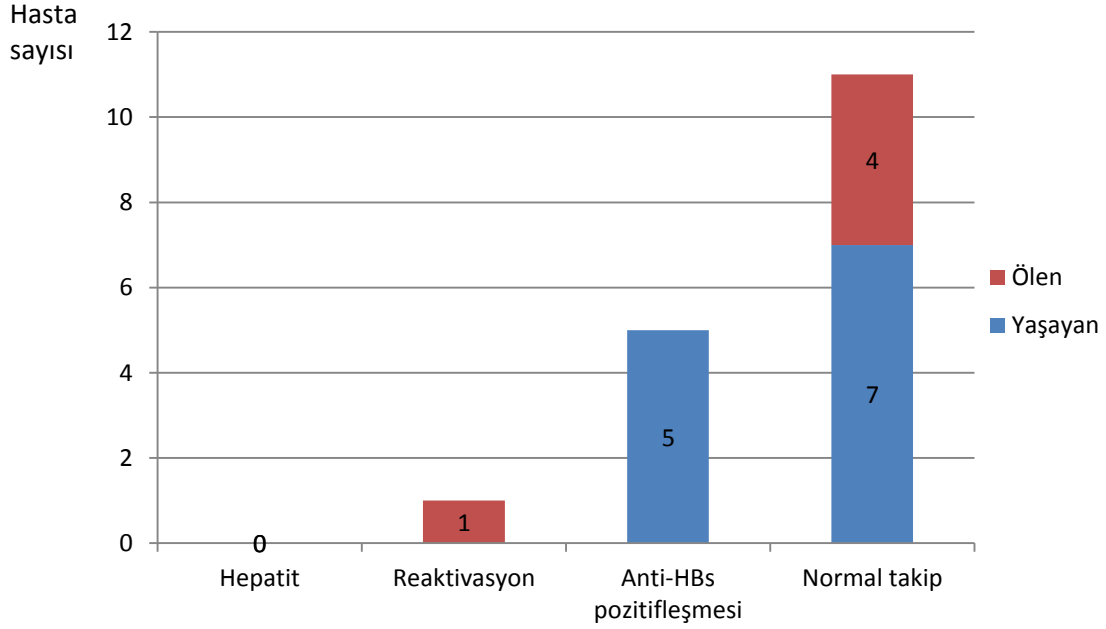
Hastaların aylık izlemi sırasında serolojik tetkiklerinin takibi yapılmıştır. HBsAg, anti-HBs, HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe sonuçları değerlendirilen hastaların izlemi sırasında 5 hastada anti-HBs'nin gelişmesi üzerine takip sonlandırılmıştır. Bu hastalardan 3'ünde kemoterapi esnasında anti-HBs gelişirken, 2 hastada ise kemoterapi sonrasında anti-HBs'sinin oluştuğu gözlenmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastaların serolojik takibi

	Kontrol 1 17 hasta		Kontrol 2 12 hasta		Kontrol 3 6 hasta		Kontrol 4 2 hasta		KT sonrası 9 hasta	
	pozitif	negatif	pozitif	Negatif	pozitif	negatif	Pozitif	negatif	pozitif	negatif
HBsAg	1	16	1	11	0	6	0	2	0	9
Anti-HBs	1	16	2	10	0	6	0	2	2	7
HBeAg	0	17	0	12	0	6	0	2	0	9
Anti-HBe	3	14	3	9	4	2	1	1	8	1
HBV-DNA	1	16	0	12	0	6	0	2	0	9

İzole total anti-HBc pozitifliği olan 17 hastanın izleminde; 1 hastada (%5,9) HBsAg'i ve HBV-DNA pozitifleşmesi (10 IU/mL) sonucu reaktivasyon gözlenmiştir. Başvuru esnasındaki değerlendirmede bu grupta başka bir hastada ise HBsAg negatif iken, HBV-DNA pozitif (10 IU/mL) yani okült HBV enfeksiyonu saptanmıştır. Her iki hastaya da lamivudin 100 mg 1x1/gün profilaksisi başlanmıştır. Bu iki hastanın takibinde HBV-DNA değerlerinin negatifleştiği görülmüştür. İzlem boyunca izole total anti-HBc pozitifliği olan hasta grubunda toplam 5 hastada (%29,4) anti-HBs pozitifleşmiştir. Takibi yapılan 17 hastada Hepatit B'ye bağlı hepatit tablosu gözlenmemiştir. Takip edilen 17 hastanın 5'i (%29,4) hayatını kaybetmiştir. Hastaların ölüm nedenleri HBV reaktivasyonu veya hepatit olmayıp, malinitelerine ikincil olarak gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmişlerdir.

Şekil 17. İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastaların Hepatit B enfeksiyonu açısından izlem sonuçları



III. Grup takip hastaları

Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan 10 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Takip edilen hastaların aylık AST, ALT, HBsAg, anti-HBs, HBV-DNA değerleri izlenerek olası Hepatit B reaktivasyonu veya hepatiti açısından değerlendirilmiştir.. Bu gruptaki hastaların demografik özellikleri ve başlangıç karaciğer enzim testlerinin sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi

Hasta sayısı	10
Yaş	58,4 ± 10,5 yıl
Kadın/Erkek	6 (%60) / 4 (%40)
AST	37,1 ± 38,3 U/L
ALT	22,4 ± 11,4 U/L

Çalışmaya dahil edilen 10 Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastanın 7'si kemoterapi başlanmasından itibaren ortalama 183,5 ± 79,4 (35-270) gün süre ile izlenmiştir. Bu hastalar ortalama 139,2 ± 80,8 (35-270) gün süre ile kemoterapi almışlardır. Üç hasta kontrole gelmediği için takipleri yapılamamıştır. Yedi hastanın 5'i kronik hepatit, 2'si ise inaktif hepatit taşıyıcısıdır. Beş kronik Hepatit B hastasının 1'i HBeAg pozitif, 4'ü ise anti-HBe pozitifdir. . Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan 5 hastanın kemoterapi başlangıcındaki HBV-DNA ortalaması 64.961 ± 132.726 (15-301.810) IU/ ML idi. Takip edilen 7 hastanın tümüne kemoterapi almadan önce lamivudin 100 mg 1x1/gün profilaksisi başlanmıştır.

Hastalar takiplerinin yapıldığı süre boyunca ortalama 4,8 (2-6) defa kontrole gelmişlerdir. Kemoterapi sonrası 5 hasta ortalama 64 ± 15,1 gün süreyle izlenmiştir. Kronik hepatit B hastalarının takip sırasındaki karaciğer enzim testlerinin değerleri ve serolojik göstergeleri Tablo 14 ve 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların biyokimyasal takibi

	Kontrol 1 7 hasta	Kontrol 2 6 hasta	Kontrol 3 6 hasta	Kontrol 4 2 hasta	Kontrol 5 1 hasta	KT sonrası 5 hasta
AST	48±65,4 IU/L	25,3±10,1 IU/L	23,3±10,7IU/L	25,5±19 IU/L	24IU/L	19,6± 4 IU/
ALT	28,2±14,7 IU/L	23±8,1 IU/L	19,3±9 IU/L	23±16,9 IU/L	16 IU/L	23,2± 5,4 IU/L

Tablo 15. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların serolojik göstergelerinin takibi

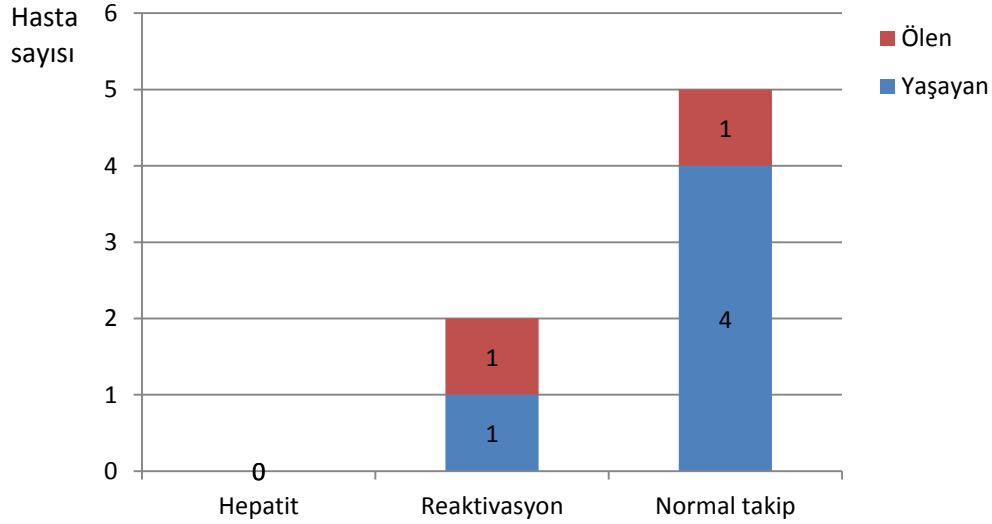
	Kontrol 1 7 hasta		Kontrol 2 6 hasta		Kontrol 3 6 hasta		Kontrol 4 2 hasta		Kontrol 5 1 hasta		Kemoterapi sonrası 5 hasta	
	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif
HBsAg	7	0	6	0	6	0	2	0	1	0	5	0
Anti-HBs	0	7	0	6	0	6	0	2	0	1	0	5
HBeAg	0	7	0	6	0	6	0	2	0	1	0	5
Anti-HBe	7	0	6	0	6	0	2	0	1	0	5	0
HBV-DNA	3	4	4	1	1	5	1	1	1	0	1	4

Lamivudin profilaksisi başlanan hastaların kemoterapi boyunca ve sonrasında serolojik göstergeleri takip edilmiştir. Lamivudin 100 mg 1x1/gün profilaksisi almaktayken, kemoterapi başlangıcında HBV-DNA değerleri saptanamayacak düzeyde olan 2 hastanın (%28,6) takibinde HBV-DNA'nın pozitifleşmesi sonucunda reaktivasyon gözlenmiştir. Reaktivasyon esnasında ilk hastanın HBV-DNA değeri pozitif <10 IU/ml , ikinci hastanın HBV-DNA'sı 37 IU/ml olarak saptanmıştır. Bu hastaların takiplerinde HBV-DNA değerlerinin tekrar negatifleştiği görülmüştür. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan 7 hastadan 2'si (%28,6) takip esnasında hayatını kaybetmiştir. Hepatit B reaktivasyonuna bağlı hepatit tablosu hiçbir hastada görülmemiştir. Hastaların ölüm nedenleri HBV reaktivasyonu veya hepatit sonucu

olmayıp; malinitelerine ikincil gelişen komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilmişlerdir.

(Şekil 18)

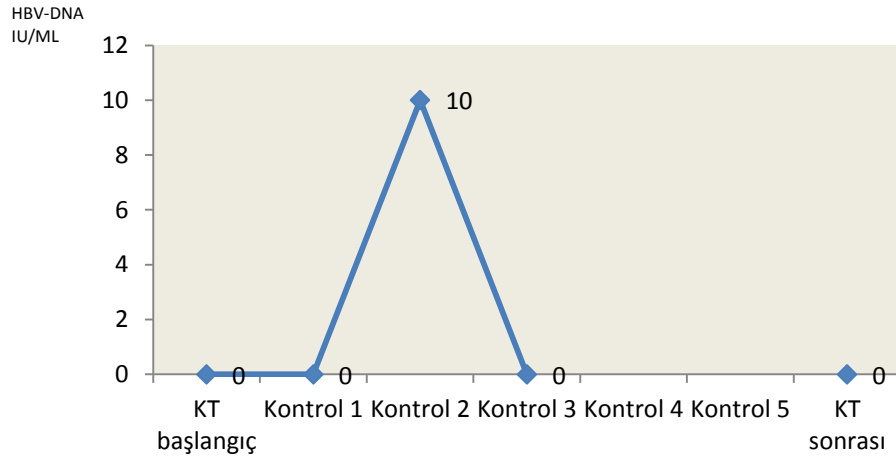
Şekil 18. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların izlemi



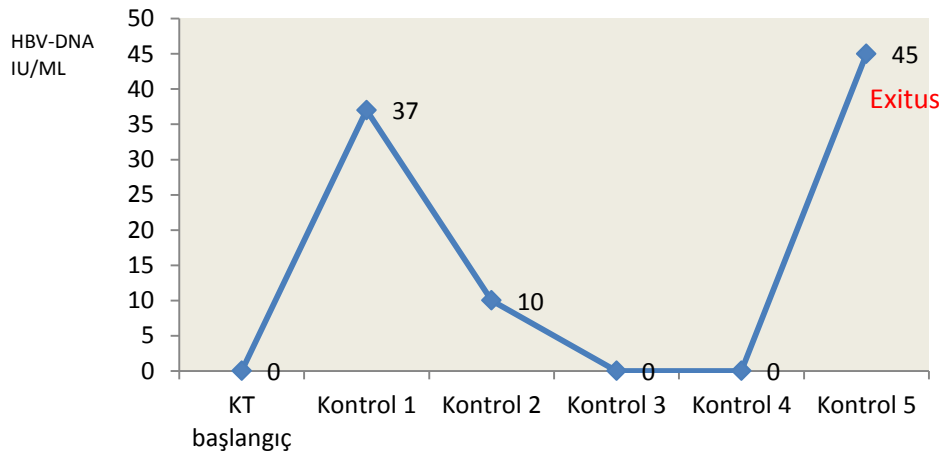
Reaktivasyon görülen hastalar

Çalışmamızda reaktivasyon için belirlenen risk gruplarından toplam 65 hasta takip edilmiştir. Belirlenen risk gruplarından (Grup I-II-III) toplam 3 hastada reaktivasyon gelişmiştir. Takip edilen hiç bir hastada HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit tablosu gelişmemiştir. Reaktivasyon sıklığı grup III 'te (KHB enfeksiyonu olan hastalar) % 28,5 (2 hasta) iken grup II 'de (İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastalar) %5,9 (1 hasta) olarak bulunmuştur. Grup III 'te reaktivasyon kliniği lamivudin profilaksisi altında gerçekleşirken, grup II'de serolojik ve biyokimyasal takip esnasında ortaya çıkmış ve ardından lamivudin profilaksisi başlanmıştır. Hastaların reaktivasyon sırasında ve sonrasındaki HBV-DNA takipleri Şekil 19-20-21' de gösterilmiştir.

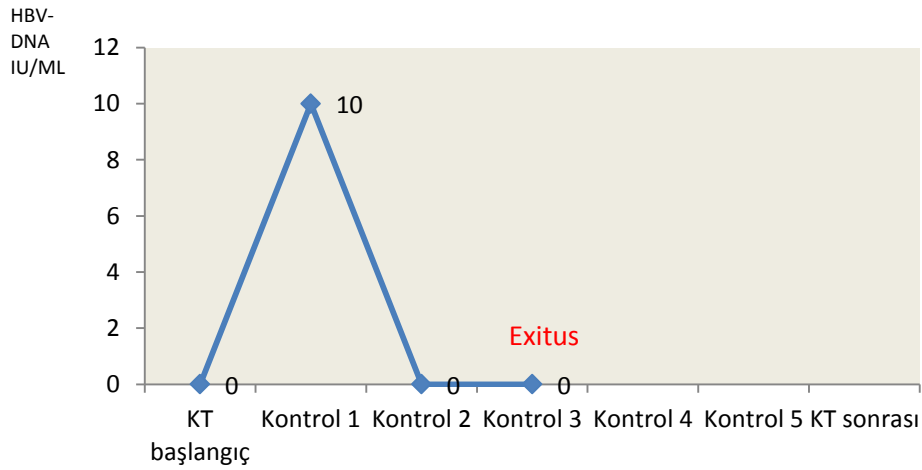
Şekil 19. Olgu 1 : İnaktif Hepatit B taşıyıcısı



Şekil 20. Olgu 2. İnaktif Hepatit B taşıyıcısı



Şekil 21. Olgu 3. İzole total anti-HBc pozitifliği olan hasta

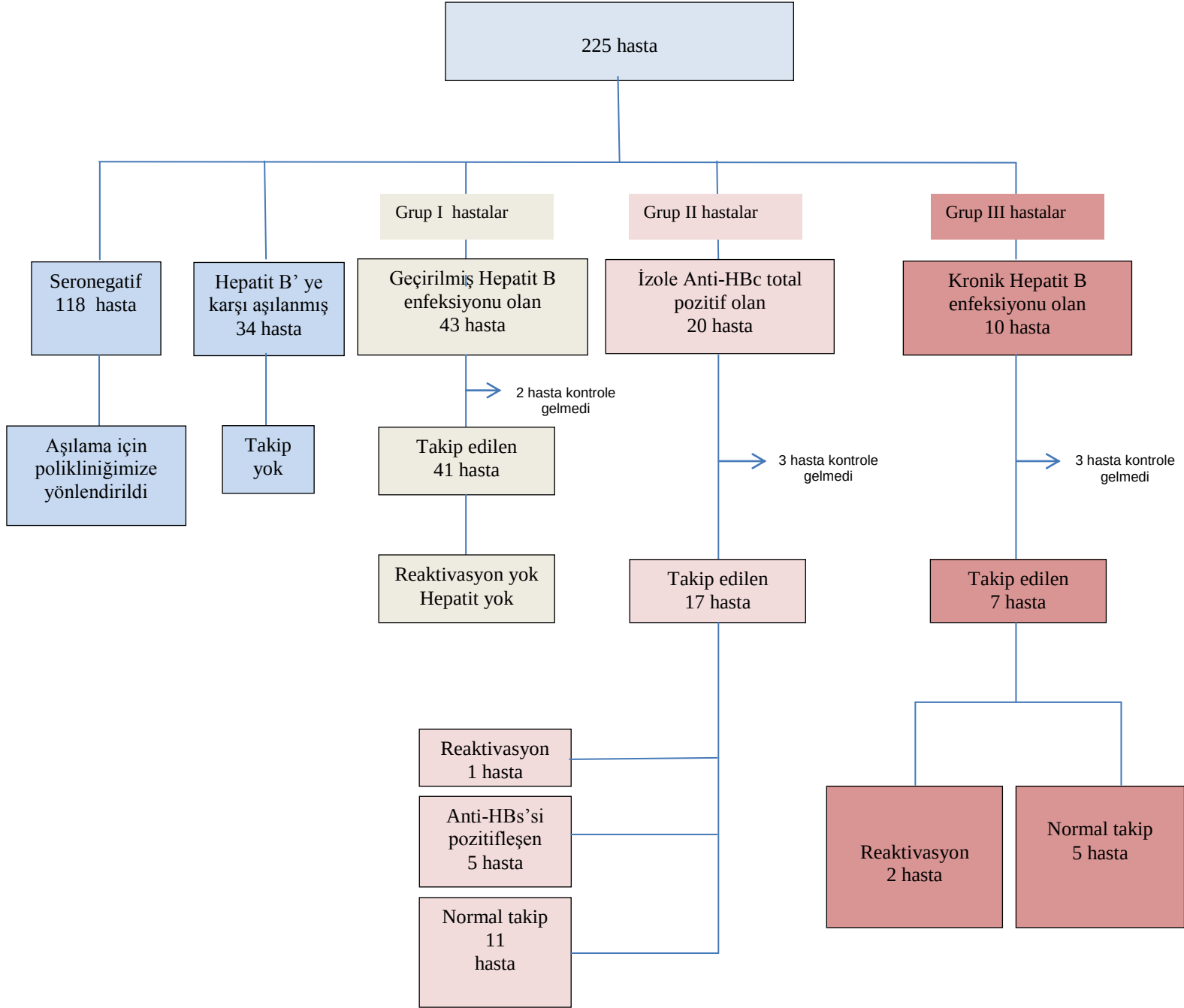


HBV reaktivasyonu gelişen hastaların 1'i kadın (%33,3) 2' si (%66,6) erkek idi. Yaş ortalamaları $60 \pm 7,5$ (52-67) yılıdır. HBV reaktivasyonu görülmeyen hastaların yaşları ile reaktivasyon görülen hastaların yaşları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$). HBV reaktivasyonu görülen hastaların 1'inde akciğer kanseri, 1'inde meme kanseri, 1'inde ise primeri bilinmeyen malinite mevcuttu. HBV reaktivasyonu görülen hasta grupları (Grup II ve III) tanılarına göre incelendiğinde, meme kanseri tanısı alan 5 hastadan 1 'inde (%20) HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür. Hastaların ortalama kemoterapi süresi $173,3 \pm 83,3$ (100-270) gündür. HBV reaktivasyonu görülmeyen hastaların (Grup II ve III) ortalama kemoterapi süreleri $132,8 \pm 80,3$ (30-390) gündür. Reaktivasyon görülen hastalar ile görülmeyen hastaların kemoterapi süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

Üç hastanın aldığı kemoterapi ajanları değerlendirildiğinde; ilk olgunun dosetaksel ve siklofosfamid, ikinci olgunun dosetaksel ve sisplatin, üçüncü olgunun ise etoposid ve sisplatin aldığı görülmüştür. HBV reaktivasyonunun görüldüğü hasta grupları (Grup II ve III) aldıkları kemoterapi ajanlarına göre incelendiğinde; sisplatin alan 3 hastanın 2' sinde (%66,3), siklofosfamid alan 3 hastanın 1'inde (%33,3), dosetaksel alan 4 hastanın 2' sinde (%50) ve etoposid alan 1 hastada (%100) reaktivasyon geliştiği görülmüştür. Tüm hastalara kemoterapi rejimleri öncesinde uygulanan premedikasyonda deksametazon kullanılmıştır. HBV reaktivasyonu gelişen 3 hastadan 2' si (%66,3) takip esnasında hayatını kaybetmiştir. Hastaların ölüm nedenleri HBV reaktivasyonu veya hepatit sonucu olmayıp; malinitelerine ikincil gelişen komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşmiştir. Ancak Grup II ve III

incelendiğinde, HBV reaktivasyonunun görölmediği 21 hastadan 5' inin (%23,8) takip esnasında hayatını kaybettiği dikkati çekmektedir.

Şekil 22. Bulguların özeti



5. TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu, dünyanın her bölgesinde görülen, özellikle kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom etiyolojisinde önemli rolü olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada halen 400-500 milyon civarında HBV taşıyıcısı bulunmaktadır. Günümüzde artan malinite sıklığı nedeniyle kemoterapötik ilaçların yaygın olarak kullanılması ve bunun bir sonucu olarak bağışıklığı baskılanmış olan hastaların sayısındaki artış, ülkemiz gibi orta endemisite bölgeleri de dahil olmak üzere tüm dünyada HBV reaktivasyonlarını önemli bir sorun haline getirmiştir.

Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki HBV enfeksiyonu, asemptomatik reaktivasyon tablosundan, fulminan hepatit ve ölüme kadar değişebilen klinik şekillerde karşımıza çıkan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. HBV reaktivasyonunu ilk tanımlayan çalışmalar hematolojik maliniteli hastalarda gerçekleştirilmiş ve daha sonra bu konu ile ilgili çok sayıda yayın literatürde yerini almıştır (41,49). Sonraki yıllarda bu sorunun sadece bağışıklık sistemi baskılanmış hematolojik maliniteli hastaları ilgilendirmediği, özellikle de solit organ maliniteleri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda çoğu kez bu durumunun gözden kaçabileceğinin saptanması üzerine, bu gruplarda HBV reaktivasyonları ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaya başlamıştır. Çalışmamızın, ülkemizde bu konuda yayınlanmış az sayıdaki araştırmadan biri olması nedeniyle önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu için risk faktörleri değerlendirildiğinde konağa ait faktörler arasında erkek cinsiyet, reaktivasyon riski bakımından anlamlı bulunan değişkenlerden biridir. Yeo ve ark.'nın 626 kanser hastasını değerlendirdikleri prospektif çalışmalarında, HBsAg pozitif 78 hasta izlenmiş ve HBV

reaktivasyonu gelişen 15 hastadan 3 'ünün kadın, 12'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (6). Hasta sayımızın az olmasına karşın, çalışmamızdaki bulgular literatürdeki diğer verilerle de uyumlu olup, HBV reaktivasyonu görülen 3 hastadan 2'si (%66,6) erkek 1'i (%33,3) kadındır.

Çalışmamıza dahil edilen 225 hasta değerlendirildiğinde; %52'sinin HBV 'ye karşı seronegatif olduğu, sadece %15'inin HBV'ye karşı aşılanmış olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamaları ($57,80 \pm 13,2$) da göz önüne alındığında bu serolojik sonuçların, ülkemizdeki HBV ile karşılaşma yaşı profiline uygun olduğu görülmektedir (72). Çalışmamızda izole total anti-HBc pozitifliği oranı %8,9 olarak bulunmuştur. Bu bulgunun özellikle çalışma yaş grubumuzun 50 ile 60 yaş aralığında olduğu göz önüne alındığında, geçirilmiş ve zamanla kaybolmuş anti-HBs yanıtını yansıttığını düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda solit organ tümörlü hastalarda HBsAg pozitifliği % 4.2 ile % 4,8 arasında değişen oranlarda saptanmıştır . *Oguz* ve ark. 914 solit organ maliniteli hastayı izledikleri çalışmalarında, HBsAg pozitifliğini %4,4 olarak bildirmişlerdir (3). *Köse* ve ark. 448 solit organ maliniteli hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında HBsAg prevalansını %4,2, *Ukten* ve ark. ise kendi çalışmalarında %4,8 olarak saptamışlardır (4,5). *Toy* ve ark. ülkemizde HBV prevalansının yaşa ve bölgelere göre değerlendirildiği 339 çalışmayı analiz eden sistematik derlemelerinde, HBV prevalansını %4,5 olarak saptamışlardır (1). Ülkemizde solit organ maliniteli hastalarda HBV prevalansının normal popülasyondan çok farklı olmadığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda HBsAg pozitifliği % 4,4 oranında bulunmuş olup, ülke verileriyle uyumludur (72).

Çalışmamızda reaktivasyon açısından takip edilen hastaların başvuru anındaki karaciğer enzim düzeyi ortalamaları (AST:26,9 $\pm$ 20,5 , ALT:25 $\pm$ 20) ile seronegatif ve HBV'ye karşı aşılama yolu ile bağışıklık kazanmış hastaların karaciğer enzim düzeyi ortalamaları (AST:28,2 $\pm$ 51,3 , ALT:27,4 $\pm$ 35,2) karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kronik hepatit B hastalarının da dahil olduğu izlem grubunda bu farkın saptanmamış olması önemlidir. Bu grup içinde, normal ALT değerlerine sahip iken, karaciğerde ağır histolojik hasarın söz konusu olduğu hastalar bildirilmektedir (73). Bu nedenle sadece karaciğer enzim testlerinde yüksek değerler saptandığında hepatit serolojisinin istenmesinin yanlış bir yaklaşım olduğu düşünülmelidir. Okült HBV enfeksiyonunda reaktivasyon gelişimi sıklıkla hematolojik ve onkolojik malinitesi nedeniyle kemoterapi alan hastalarda veya insan bağışık yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda görülmektedir. Özellikle kemik iliği nakilli ve anit-CD-20, anti-CD-52 gibi monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda reaktivasyon sonucunda mortalite oranları %20'ye kadar çıkabilmektedir (74). Solit organ maliniteli hastalarda yapılan çalışmalarda, daha önce kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda reaktivasyonların geliştiği bildirilmiştir (9,75). Ancak okült enfeksiyonu olan solit organ maliniteli hastalarda HBV reaktivasyonuna ait yeterli veri bulunmamaktadır. *Saitta* ve ark.'nın okült HBV enfeksiyonu olan 44 solit organ maliniteli hastayı kemoterapi aldıkları süre boyunca izledikleri prospektif bir çalışmada, hastaların hiç birinde HBV reaktivasyonu gelişmediği bildirilmiştir (76). Çalışmamızda II. grupta (İzole total anti-HBc pozitifliği olan hastalar) 1 hastada (%5,9) okült HBV enfeksiyonu saptanmıştır. Lamivudin profilaksisi başlanmış olan bu olgunun klinik takibinde HBV reaktivasyonu veya hepatiti izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda maliniteli hastalarda %20-50 oranında HBV reaktivasyonunun görülebileceği bildirilmektedir (6-10). HBV reaktivasyonu ile ilgili 1980'lerin sonunda prospektif olarak yapılan ve reaktivasyon insidansının ortaya konduğu ilk çalışmada, kemoterapi alan 100 lenfoma tanılı hasta değerlendirilmiştir. HBsAg pozitif olan 27 hastanın 13'ünde (%48), HBsAg negatif, total anti-HBc pozitif 51 hastanın 2'sinde (%4) reaktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (49,54). **Yeo** ve ark.'nın yaptıkları çalışmada çeşitli türlerdeki solit organ tümörlü 63 HBsAg pozitif hastada, HBV reaktivasyonu insidansı %10- 38 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (6). Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) ve izole total anti-HBc pozitifliği olan 17 hastanın 1'inde (%5,9) reaktivasyon izlenmiş olup, sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda III. grupta (Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar) HBV reaktivasyonu saptanmış olan 2 hastanın kemoterapi başlangıcındaki HBV-DNA seviyelerinin saptanabilir düzeyin altında olması, iki hastada da HBV'ye bağlı ciddi reaktivasyon ve hepatit kliniğinin görülmemesi ile ilişkili olabilir. HBV'ye bağlı reaktivasyon fazları düşünüldüğünde, lamivudin profilaksisine başlanması, reaktivasyonun ilk fazında oluşan viral replikasyonun artışını baskılayarak yeni hepatositlerin enfekte olmasını engellemiş ve ikinci fazdaki bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasıyla ilişkili hepatosit hasarının da önüne geçmiş olması muhtemel bir mekanizma olarak düşünülebilir (59).

Lamivudin HBV reaktivasyonunun önlenmesinde sıklıkla kullanılan etkili bir antiviraldir. Yapılan meta-analizlerde preemptif lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyon riskini yaklaşık olarak %79-89 gibi değişen oranlarda düşürdüğü gösterilmiştir. *Katz* ve ark.'nın ikisi randomize kontrollü olan 21 çalışmayı inceledikleri

bir meta-analizde, (lamivudin alan ve almayan hasta sayıları sırası ile 324 ve 599) lamivudinin belirgin olarak klinik ve virolojik reaktivasyon riskini düşürdüğü belirtilmiştir (77). Literatürdeki bu çalışmalar, lamivudinin, kemoterapinin 1 hafta öncesinde başlanması ve kemoterapi bitiminden sonra en az 24 hafta sürdürülmesi durumunda, HBV reaktivasyon sıklığını ve şiddetini azaltabileceğini, ayrıca sağkalım oranlarını artıracığını göstermektedir (48).

Lamivudinin yanısıra entekavir, telbivudin ve tenofovir hem kronik hepatit B tedavisinde hem de HBV reaktivasyonunun önlenmesi amacıyla kullanılabilen diğer antivirallerdir (10). Lamivudin ve telbivudin düşük genetik bariyere sahip olmaları sebebi ile, zamanla bu ilaçlara karşı direnç gelişebilmekte ve bu nedenle uzun süreli kemoterapi rejimlerinde (12 aydan uzun süre devam eden) veya immünsüpresyonun uzun sürmesi beklenen klinik durumlarda tercih edilmemesi önerilmektedir (15,67). Entekavir ve tenofovir yüksek etkinlikleri ve dirence karşı yüksek genetik bariyerleri nedeniyle özellikle viral yükü yüksek (>2000 IU/l) ve uzun süreli immünsüpresyon beklenen (12 aydan uzun süre devam eden) hastalarda seçilebilecek etkili antivirallerdir. *Li ve ark.*'nın lenfoma tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, entekavirin HBV reaktivasyonunu önlemede lamivudine göre daha başarılı olduğu (ETV grubunda 30 hastada %0, LAM grubunda 89 hastada %12,4 HBV reaktivasyonu) gösterilmiştir (78). Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olan 2 hastada lamivudin profilaksisi altındayken reaktivasyon gelişmesi dikkat çekicidir. O dönemde yürürlükte olan Sağlık Uygulama Tebliği, kemoterapi veya bağışıklığı baskılayıcı tedavi alması planlanan hastalara tedavi sırasında ve sonrasında 6-12 ay süre ile lamivudin profilaksisi uygulanmasını kapsadığından, tüm hastalarda lamivudin 100 mg 1x1/gün kullanılmıştır. Ancak lamivudin profilaksisi altında gelişen bu iki reaktivasyon tablosunu göz önüne alarak, özellikle daha ciddi reaktivasyon klinikleriyle

karşılaşılabileceğimiz yüksek viral yüklü hastalarda ve bağışıklık sistemindeki baskılanmanın uzun süre olacağı veya kemoterapi rejimlerinin tekrarlanması beklediği riskli hasta gruplarında, entekavir veya tenofovir gibi direnç bariyeri yüksek ve güçlü antiviral etkinlikleri olan ilaçların tercih edilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda HBV reaktivasyonu görülen solit organ maliniteli hastalar malinite türlerine göre değerlendirildiğinde, bazı malinite türlerinde reaktivasyon insidansının artmış olduğu dikkati çekmektedir. Yeo ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada, inaktif hepatit B taşıyıcısı olan 138 hasta kemoterapi süresince reaktivasyon açısından takip edilmiş, 36 hastada (%26) HBV reaktivasyonu izlenmiştir (9). HBV reaktivasyonu görülen hastalar malinite tanılarına göre incelendiklerinde, meme kanseri tanısıyla çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 16'sında (%41) HBV reaktivasyonu görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, meme kanserinin HBV reaktivasyonu açısından prediktif faktörlerden biri olabileceğini belirtmişlerdir (9). Çalışmamızda meme kanseri tanısıyla takip edilen 5 hastanın 1'inde (%20) HBV reaktivasyonu geliştiği izlenmiştir.

Çok sayıda kemoterapotik ajan HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hematolojik maliniteli hastalarda CD20 pozitif B hücrelere karşı kullanılan monoklonal antikor olan rituximab'ın HBV reaktivasyonunu artırdığını gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (61,62). *Leung* ve ark. rituximab tedavisi verilen 110 hastayı inceledikleri bir çalışmada, HBsAg ve/veya total anti-HBc pozitif olan 6 hastanın 5'inde reaktivasyon geliştiğini belirtmişlerdir (63). Literatürde, kemoterapi rejiminde antrasiklin veya siklofosfamid, fluorourasil, dosetaksel veya epirubisin kullanılan meme kanserli hastalarda HBV reaktivasyonlarının bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır

(6,54,57). Yeo ve ark.'nın, hepatosellüler kanserli 102 HBsAg pozitif hastayı izledikleri çalışmada, HBV reaktivasyonu gelişen grup ile reaktivasyon gelişmeyen grup sisplatin alma sıklığı açısından değerlendirilmiş (HBV reaktivasyonu olan grupta %43, diğer grupta %40), bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (79). *Jang* ve ark.'nın hepatosellüler kanserli 205 hastayı izledikleri prospektif bir çalışmada, kullanılan transarteriyel kemoterapi rejimleri karşılaştırılmıştır (80). Epirubisin ile sisplatin kombinasyonu yapılan hastaların, sadece adriyamisin kullanılan hastalara göre HBV reaktivasyonu açısından daha riskli oldukları saptanmıştır (80). *Higashiyama* ve ark. tarafından da mesane kanserli HBsAg pozitif bir olgu bildirilmiş, hastada sisplatinin de olduğu kemoterapi rejiminin verilmesinin ardından HBV reaktivasyonu ve hepatiti geliştiği belirtilmiştir (81). Çalışmamızda takip edilen hastalar aldıkları kemoterapi ajanlarına göre incelendiğinde, sisplatin alan 3 hastanın 2' sinde (%66,3) HBV reaktivasyonunun gelişmiş olması, sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinde hastaların HBV reaktivasyonları açısından daha yakın takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda dosetaksel alan 4 hastadan 2'sinde (%50) HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Yeo ve ark.'nın 46 metastatik meme kanserli hastanın katıldığı faz 2 çalışmasında, dosetaksel içeren kemoterapi rejimi verilen hastalardan 2'sinde HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmektedir (82).

Ling ve ark.'nın 1149 solit organ maliniteli hastada kullanılan kemoterapi rejimlerinin HBV reaktivasyonuna etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 3 hastada HBV reaktivasyonu görüldüğü ve bu hastaların kemoterapi rejiminde siklofosfamid ile doksorubisin kombinasyonu kullanıldığı

bildirilmiştir (66). Çalışmamızda kemoterapi rejimlerinde siklofosfamid olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) HBV reaktivasyonu görülmüştür.

Kemoterapi uygulanan hastalarda kortikosteroidli rejimler, tedavi protokollerinde önemli rol oynamaktadır. Bu durum HBV genomunda bulunan glukokortikoid bağımlı bölümün, glukokortikoidlerin kullanımına bağlı olarak aktive olması ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda TNF'nin, HBV klirensinde ve transkripsiyonun azaltılmasında etkili olduğu, bu nedenle TNF inhibisyonunun direkt olarak HBV replikasyonunu artırıcı etki gösterdiği ifade edilmiştir (45,46). *Cheng* ve ark. lenfoma tanılı 50 HBV taşıyıcısı hastayı takip ettikleri çalışmalarında, HBV reaktivasyonu oranının, kemoterapi rejimlerinde prednizolon kullanılmayan hastalarda (%38) kullanılan hastalara göre (%73) belirgin olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (64). Solit organ malinitelerinde kortikosteroidlerin HBV reaktivasyonu üzerine olan etkilerini araştıran yayınlar, genellikle meme kanserli hastalarla ilişkilidir. Meme kanserinde reaktivasyonların bu denli sık görülmesinin, kortikosteroid ve antrasiklinler gibi HBV-DNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş ajanların yaygın kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Maliniteli hastalarda HBV reaktivasyonları için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, izlenen 138 hastanın 36'sında (%26) reaktivasyon izlenmiştir. Kemoterapi rejimlerinde steroid kullanımı olan 56 hastanın 22'sinde (%39) reaktivasyon izlenirken, steroid kullanımı olmayan 72 hastadan 14'ünde reaktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (9). Çalışmamızda yer alan tüm hastaların kemoterapi rejimleri öncesindeki premedikasyonlarında deksametazon kullanılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şu şekildedir; takip edilen gruptaki hasta sayılarının azlığı nedeniyle, elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlanamamıştır. Veriler, sıklıkla tanımlayıcı ve yüzdelik değerler şeklinde ifade

edilmiştir. Çalışmamızın yazım aşamasına geçildiği tarihte, takip edilen hastaların kemoterapi sonrası profilaksi süreleri devam ettiğinden dolayı, profilaksinin kesilmesinden sonraki takipleri yapılamamıştır. Aşılması gereken seronegatif grup, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş ancak etik kurul onayı ve çalışmanın planı dahilinde takip dışı bırakılmıştır.

Sonuç olarak, solit organ maliniteli hastalarda HBV reaktivasyonu riski, hematolojik maliniteli hastalarla benzer oranlarda mortalite ve morbitideye yol açması nedeniyle aynı derecede önem taşımaktadır. *Khokhar* ve ark.'nın ABD'de maliniteli hastalardaki HBV enfeksiyonu farkındalığını saptamak amacıyla 131 onkoloji hekimine düzenledikleri bir anket çalışmasında, katılımcıların sadece %14'ü tüm hastaları HBV'ye karşı serolojik olarak taradıklarını ifade etmişlerdir (83). Günlük pratikte bu hasta gruplarında HBV açısından serolojik tetkiklerin istenmesi gözden kaçabilmekte ya da istenen tetkiklerin sonuçları yanlış yorumlanabilmektedir. Bu nedenle, özellikle HBV açısından orta düzeyde endemik bir bölgede bulunan ülkemizde, solit organ maliniteli hastaların kemoterapi öncesinde Hepatit B yönünden ayrıntılı olarak araştırılmalarının yanı sıra, tedavi ve izlem sürecindeki yönetimlerinde enfeksiyon hastalıkları hekimleri ile ortak bir yaklaşımın benimsenmesinin yaşamsal önem taşıdığını düşünmekteyiz.

ÖZET

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda HBV reaktivasyonu, HBV DNA replikasyonu ile birlikte ılımlı karaciğer fonksiyon testleri artışından, fulminan hepatit ve ölüm gibi çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmekte, çoğul tedavilerin uygulandığı bu hasta grubunda tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesinde solit organ malinitesi tanısı alan ve kemoterapi uygulanacak hastaların kemoterapi öncesinde HBV ile karşılaşma durumlarının belirlenmesi ile risk gruplarının saptanması ve bu gruplarda hepatit alevlenmelerinin önlenmesi için profilaksinin başlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 225 hasta dahil edilmiştir. Serolojik sonuçlarına göre hastalar; Grup I: geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 43 hasta (%19,1), Grup II: izole total anti-HBc pozitifliği olan 20 hasta (%8,9), Grup III: kronik HBV enfeksiyonu olan 10 hasta (%4,4) şeklinde 3 gruba ayrılarak takip edilmiştir. Grup I'deki hastaların takibinde HBV'ye bağlı reaktivasyon ve hepatit tablosu izlenmemiştir. Grup II'de takip edilen 17 hastanın 1'inde (%5,9) okült HBV enfeksiyonu, 1'inde (%5,9) ise takipte HBV reaktivasyonu gelişmesi nedeniyle lamivudin 100 mg/gün şeklinde profilaksi başlanmıştır. Grup III'te takip edilen 7 hastaya kemoterapiden önce lamivudin 100 mg/gün profilaksisi başlanmış, 2'sinde (%28,6) profilaksi altında iken HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Takip edilen hastalarda HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit tablosu veya HBV'ye bağlı ölüm görülmemiştir.

Sonuç olarak, ülkemizin de aralarında bulunduğu, HBV'nin orta düzeyde endemik olduğu bölgelerde, solit organ maliniteli hastaların kemoterapi öncesinde

HBV serolojisi yönünden ayrıntılı olarak araştırılması ve bu hasta grubunun yönetiminde Enfeksiyon Hastalıkları biriminin de içinde yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi ve farkındalığın artırılmasının yaşamsal önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hepatit B enfeksiyonu, reaktivasyon, solid organ malinitesi, kemoterapi

SUMMARY

Hepatitis B infection can have many kinds of clinical manifestations such as HBV DNA replication along with the moderate increase in liver function tests, fulminant hepatitis or even may be death in immunocompromised patients. These situations may result in the delay of HBV diagnosis and treatment in such patients.

The objective of this study is to screen all the patients with solid organ malignancy for HBV infection before their chemotherapy regimens, at Ege University Tülay Aktaş Oncology Hospital. Our purpose is to define the risk groups for HBV reactivation and thereafter start the lamivudine prophylaxis for eligible patients to prevent HBV reactivation and hepatitis during their follow up period.

Two hundred and twenty five patients are included in our study. Patients are divided into 3 groups according to their serological results; Group I: past and recovered HBV infection: 43 patients (%19,1), Group II: isolated total anti-HBc positivity : 20 patients (%8,9) and Group III: chronic HBV infection with 10 patients (%4,4). In group I, there was no HBV reactivation and hepatitis. In group II, HBV reactivation developed in 1 (% 5,9) of 17 patients. In group II, occult HBV infection was found only in 1(%5,9) of 17 patients. Lamivudine prophylaxis was started to these two patients. In group III, we started lamivudine prophylaxis in 7 patients before their chemotherapy regimen. While under lamivudine prophylaxis 2(%28,6) of 7 patients developed HBV reactivation. During the follow up, neither hepatitis by reactivation of HBV nor HBV related death was observed in our study.

In conclusion, in the moderate endemicity areas like our country for HBV infection, all patients must be screened for HBV serology before starting chemotherapy. We believe that, in the management of solid organ malignancy patients with HBV infection, the adoption of a multidisciplinary approach which

includes Infectious Diseases and raising awareness among clinicians have vital importance for these patients.

Key words: Hepatitis B infection, reactivation, solid organ malignancy, chemotherapy

EK-1:

OLGU RAPOR FORMU

Protokol numarası:

telefon no:

1. Adı Soyadı

2.Cinsiyet: ☐ K ☐ E

3.Doğum yılı:

4. Hastaneye başvuru tarihi: / / 201....

5. Malinite türü:

6.Malinite tanı tarihi:

7. Ek hastalık:

8. Kemoterapi başlangıç tarihi:

Kemoterapi bitiş tarihi:

9.Kemoterapi türü:

10. Daha önce kemoterapi almış mı ? : a)evet b)hayır

11.Ailede hepatit veya karaciğer malinitesi öyküsü: a) evet b) hayır

12.Daha önce hepatit serolojisi bakıldı mı ? a) evet b) hayır

13.Önceki hepatit B tedavisi : a)evet b)hayır

14. Takip çizelgesi:

Tarih	AST	ALT	Anti-HBc	HbsAg	HBV DNA	HBeAg	AntiHBeag	Anti-HBs

15.HBV profilaksi başlanmış mı ? a) evet b) hayır

16. Profilaksi başlanma tarihi :

17. Takip sırasında exitus: a) evet b)hayır

18. Ölüm : a) HBV 'ye bağlı b)HBV dışı

KAYNAKLAR

1. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydin C. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC infectious diseases, 2011; 11.1: 337.
2. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2010; 3.1: 24-38.
3. Oguz A, Aykas F, Unal, D, Karahan S, Uslu E, Basak M, Karaman A. Hepatitis B and C Seroprevalence in Solid Tumors-Necessity for Screening During Chemotherapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2014; 15(3), 1411.
4. Kose S, Olmezoglu A, Gozaydin A, Ece G . Seroprevalence of Hepatitis B and C among oncology patients in Turkey. J Health Popul Nutr, 2011; 29, 652-5.
5. Utkan G, Azap A, Muallaoglu S, et al. Hepatitis B and C in cancer patients: Case-control study. Int J Hematol Oncol, 2006; 16, 103-7.
6. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000; 62:299e307.
7. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:927e34.
8. Yeo W, Chan P K, Hui P, Ho W M, Lam K C, Kwan W H, Johnson P J. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: A prospective study. Journal of Medical Virology, 2003; 70(4), 553-561.
9. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan P K S, Wong W L, Ho W M, Johnson, P J. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV)

reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 2004; 90(7), 1306-1311.

10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661e2.
11. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1998; 13:14-20.
12. Pinto PC, Hu E, Singer MB, Brown LP, Govindarajan S. Acute hepatic injury after the withdrawal of immunosuppressive chemotherapy in patients with hepatitis B. *Cancer* 1990; 65: 878-884.
13. İskender G, Sayılır K, Pullukçu H. Kanserli hastalarda HBsAg ve Anti-HCV prevalansı. *Acta Oncologica Turcica*, 2006 ; c : 39 , s:1.
14. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection, September 19, 2008; Vol 57, No RR-8.
15. Jessica P. Hwang, John M. Vierling, Andrew D. Zelenetz , Susan C. Lackey , Rohit Loomba. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer*, 2012; 20:2999–3008.
16. Andrew S. Artz, Mark R. Somerfield, Jordan J. Feld, Andrew F. Giusti, Barnett S. Kramer, Anita L. Sabichi, Robin T. Zon, and Sandra L. Wong American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Malignant Diseases. *J Clin Oncol*, 2010; 28:3199-3202.
17. Krugman, S. A. U. L. Viral hepatitis: overview and historical perspectives. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 49.3 (976): 199.

18. Kıyan M. Hepatit B virusu. Viral hepatit 2003 Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; sayfa:86-120.
19. Mahoney, Francis J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical Microbiology Reviews 1999; 12.2 351-366.
20. Blumberg, Baruch S, and Harvey J. Alter. A new antigen in leukemia sera. Jama 1965; 191.7541-546.
21. Dane D S, C H Cameron, and Moya Briggs. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. The Lancet, 1970; 695-698.
22. <http://www.virology.uct.ac.za/teachhepatitis.html>
23. Murray et al. Medical Microbiology 5th edition, Chapter 66, 2005; published by Mosby, Philadelphia.
24. Akarca, Ulus Salih. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2010; 3.1: 16-23.
25. http://www.hepatitisbannual.org/articles/2007/4/1/images/HepBAnnual_20074113345094f1.jpg
26. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Populations/api.htm>
27. Zhang X, Lin SM, Chen TY, Liu M, Ye F, Chen YR, et al. Glycoprotein receptor interacts with the preS1 domain of hepatitis B virus in vivo and in vitro. Arch Virol, 2011; 510-15.
28. Murray P R, Rosenthal K S, Pfaller M A, Başustaoğlu A C, Yıldırım Ş T, Tanyüksel M, Yapar M. Tıbbi Mikrobiyoloji . Atlas Kitapçılık. 2010 ; s: 648-651.

29. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>
30. Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatitlerin Epidemiyolojisi. Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 2009 ; s11-24.
31. Sünbül, Mustafa; Leblebicioğlu, Hakan. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol, 2005; 11.13: 1976-80.
32. Alexander, Jacob; Kowdley, Kris V. Epidemiology of hepatitis B—clinical implications. Medscape General Medicine, 2006; 8.2: 13.
33. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008; 19 : 207.
34. Mason W S, Litwin S, Xu C, Jilbert A R. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepatitis B virus infections. Journal of Viral Hepatitis, 2007; 14.s1: 22-28.
35. Değertekin, Bülent. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2010; 3.1: 45-52.
36. Ferrarri Carlo, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. Journal of Hepatology, 2003; 39: 36-42.
37. Iannaccone Matteo, Sitia G, Ruggeri Z M, Guidotti L G. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. Journal of Hepatology, 2007; 46.4: 719-726.
38. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: Inactive carriers. Virology Journal 2005; 2:82-7.

39. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35(6):1522-7.
40. Vento, Sandro, Francesca Cainelli, and Maria Serena Longhi. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology*, 2002; 3.6: 333-340.
41. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*, 1975; 68: 105–12.
42. Galbraith RM, Eddleston ALWF, Williams R, et al. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*, 1975; 2: 528–30.
43. 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: 605-61.
44. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003; 37: 1320-1328.
45. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83:1627–31.
46. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: A literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1021–9.

47. Bennett John E, Raphael Dolin and Martin J Blaser Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences, Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. 2014; 1815-1839.
48. Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: Natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int*, 2013; 7:316-326.
49. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100:182e8.
50. Hui C K, Cheung W W, Zhang H Y, Au W Y, Yueng Y H, Leung A Y, Lau G K. Kinetics and Risk of De Novo Hepatitis B Infection in HBsAg–Negative Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy. *Gastroenterology*, 2006; 131(1), 59-68.
51. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37:1320e8.
52. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209–20.
53. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13–23.
54. Ikeda, Masafumi. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2013; 43.1: 8-16.
55. Hwang, Jessica P. Lok, Anna S F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014; 11.4: 209-219.

56. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1076-1081.
57. Yun J, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2011; 104:559–63.
58. Loomba R, et al. Systematic review: The effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148:519–28.
59. Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S156-65.
60. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa AM, Auran T, Loundou A, Motte A, Ressiot E, Norguet E, Chabannon C, Bouabdallah R, Tamalet C, Gerolami R. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat*. 2010; 17: 807–815.
61. Dilman R, Arat M. Evaluation and management of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplantation: before and after transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9: 641–652.
62. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, Chan HLY, Hui EP, Lei KIK, Mok TSK, Chan PKS. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 605–611.
63. Leung C, Tsoi E, Burns G, Sievert W. An argument for the universal prophylaxis of hepatitis B infection in patients receiving rituximab: A 7-year institutional experience of hepatitis screening. *Oncologist* 2011; 16:579–584.

64. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003; 37: 1320–1328.
65. Lalazar, Gadi; Rund, Deborah; Shouval, Daniel. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *British journal of haematology*, 2007; 136.5: 699-712.
66. Ling W H Y, Soe P P, Pang A S L, Lee S C. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *British Journal of Cancer*, 2013; 108(10), 1931-1935.
67. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY. Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2012 update. *Hepatol Int* 2012.
68. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012.
69. Mast Eric E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*, 2005, 54.16: 1-32.
70. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Del Borgo C, Rago A, Martini H, Cimino G, Vullo V. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 14;17(34):3881-7.
71. Huang YH, Lin HC, Lee SD. Management of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *J Chin Med Assoc*. 2012 Aug; 75(8):359-62.
72. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit Savaşım Derneği, Viral Hepatit 2013 kitabı, İstanbul Medikal Yayıncılık* 2013; s: 25-80.

73. Lai M, Hyatt B J, Nasser I, Curry M, Afdhal N H. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*, 2007; 47(6), 760-767.
74. Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, Filippini P, Sagnelli C, Coppola N. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. *World Journal of Hepatology*, 2014; 6(6), 384.
75. Yeo W, Chan HL. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 31-37.
76. Saitta C, Musolino C, Marabello G, Martino D, Leonardi M S, Pollicino T, Altavilla G, Raimondo G. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Digestive and Liver Disease*, 2013; 45(8), 683-686.
77. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immune suppressed patients: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89–102.
78. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011; 18:877–883.
79. Yeo K C Lam, B Zee P S K Chan, F K F Mo, W M Ho, W L Wong, T W T Leung, A T C Chan, B Ma, T S K Mok, P J Johnson. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Annals of oncology*, 15(11), 2004; 1661-1666.
80. Jang J W, Choi J Y, Bae S H, Kim C W, Yoon S K, Cho S H, Sun H S. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2004;41(3), 427-435.

81. Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, Chuma M, Hige S, Nonomura K. Reactivation of hepatitis in a bladder cancer patient receiving chemotherapy. *International Urology and Nephrology*, 2007; 39(2), 461-463.
82. Yeo W, Mok T S, Kin K T, Kwan W H, Lam K C, Ho W M, Johnson P J. Phase II study of docetaxel and epirubicin in Chinese patients with metastatic breast cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 2002; 13(6), 655-662.
83. Khokhar O S, Farhadi A, McGrail L, Lewis J H. Oncologists and hepatitis B: A survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. *Chemotherapy*, 2008; 55(2), 69-75.