



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ VERİLEN KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ OLGULARINDA HBV SEROLOJİSİ VE
REAKTİVASYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLYAS GÜNDÜZ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. EMİN KAYA

MALATYA

2020

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkılarda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN hocam olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Değerli vaktini ayırarak bilgi birikimi ile destek veren ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Emin KAYA'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal asistan hekimlerimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini ve dualarını hep hissettiğim, fedakarlıklarıyla bugüne gelmemde büyük katkıları olan annem ve babama, ilgisini ve sevgisini hep dolu hissettiğim, hiçbir zaman sabrını esirgemeyen sevgili eşim Zeynep Gündüz'e, varlığıyla bana sonsuz mutluluk veren kızım Ayşe Naz'a ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilir, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. İlyas GÜNDÜZ

ÖZET

Giriş: Çalışmamızın amacı Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) kullanan Kronik Myeloid Lösemili (KML) vakalarda Hepatit B virüs (HBV) serolojisine hangi sıklıkla bakılmış olduğu ve seroloji bakılan hastalarda HBV reaktivasyonunun değerlendirilmesidir.

Materyal Metod: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bölümünde 2009-2019 yılları arasında KML ile takipli olan TKİ kullanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: TKİ kullanan 132 KML hastasının retrospektif incelemesinde HBsAg bakılan hasta sayısı 74 (% 56,06), HBsAg ve Anti-HBs birlikte bakılan hasta sayısı 73 (% 55,3), Anti-HBc IgG bakılan hasta sayısı 34 (%25,75),HBsAg ve Anti-HBc IgG birlikte bakılan hasta sayısı yine 34 (% 25,75) olarak görülmüştür. HBsAg bakılan 74 KML hastasının hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır. Anti-HBc IgG bakılan 34 hastanın ise 10'unda (% 29,41) pozitiflik saptanmıştır. Bu 10 hastanın 3'ü çeşitli nedenlerden exitus olup takipleri yoktur. Geri kalan Anti-HBc IgG pozitif olan 7 hastanın takiplerinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır.

Sonuç: TKİ kullanan KML hastalarında tedavi öncesi HBV serolojisi tarama oranı literatüre göre düşük bulunmuştur. Tedavi öncesinde her hastada; HBsAg, Anti-HBc IgG ve HBsAg veya Anti-HBc IgG pozitiflerde HBV DNA parametrelerinin bakılması gerekliliği ile ilgili takip eden hekimlere gerekli eğitimler verilip, farkındalık oluşturulmalıdır. HBV reaktivasyonu risk değerlendirilmesi yapılarak, risk durumuna göre profilaktik tedavinin değerlendirilmesi ve HBV enfeksiyon takibinin iyi yapılmasının gerekliliği üzerinde durulmalıdır.

Anahtar Kelime: KML, TKİ, HBV, reaktivasyon

ABSTRACT

Introduction: The aim of our study is to evaluate the frequency of Hepatitis B virus (HBV) serology in patients with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and HBV reactivation in patients undergoing serology.

Material Method: The files of patients using TKI who were followed up with CML in 2009-2019 at the Inonu University Turgut Ozal Medical Center, Hematology Department between 2009-2019 were analyzed retrospectively.

Results: The number of patients who were treated with TKI using 132 CML HBsAg was 74 (56.06%), the number of patients who were HBsAg and Anti-HBs were 73 (55.3%), 34 (25.75%) were Anti-HBc IgG, The number of patients with HBsAg and Anti-HBc IgG together is 34 (25.75%). None of the 74 CML patients with HBsAg were positive. In 34 patients with Anti-HBc IgG, 10 (29.41%) were positive. 3 of these 10 patients are exitus for various reasons and have no follow-up. HBV reactivation was detected in the follow-up of 7 patients who remained Anti-HBc IgG positive.

Conclusion: Screening rate of HBV serology before treatment was lower in CML patients using TKI compared to the literature. In each patient before immunosuppressive therapy; Necessary trainings should be provided and awareness should be raised regarding the necessity of monitoring HBV DNA parameters in HBsAg, Anti-HBc IgG and HBsAg or Anti-HBc IgG positives. HBV reactivation risk assessment should be made, and prophylactic treatment should be evaluated according to the risk status and the necessity of good HBV infection monitoring should be emphasized.

Keyword: CML,TKI, HBV, reactivation,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
ÖZET	3
ABSTRACT	4
İÇİNDEKİLER	5
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
TABLolar DİZİNİ	8
KISALTMALAR DİZİNİ	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	11
2.GENEL BİLGİLER	13
2.1 Kronik Myeloid Lösemi	13
2.2 KML Moleküler Genetiği	13
2.2.1. Philadelphia (Ph) kromozomu	13
2.2.2 BCR Geni	14
2.2.3 ABL Geni	14
2.2.4 BCR-ABL Geni	14
2.3 Epidemiyoloji	15
2.4 Klinik Bulgular, Tanı Yaklaşımı ve Klinik Seyir	15
2.4.1 Klinik Bulgular	15
2.4.2. Kronik Myeloid Lösemide Tanı	16
2.4.3 KML Hastalarında Klinik Seyir	18
2.4.4 KML Ayırıcı Tanı	20
2.5 KML'de Prognoz ve Skolama	22
2.6 KML Tedavi Yaklaşımları	23
2.6.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	23
2.6.2 Sitotoksik Ajanlarla Tedavi	24
2.6.3 Tirozin Kinaz İnhibitörleri	24
2.8 HEPATİT B VİRÜSÜ	29
2.8.1 HBV Epidemiyolojisi	29
2.8.2 HBV Bulaş Yolları	30
2.8.3 HBV Enfeksiyonunda Klinik Seyir	32
2.8.4 Kronik HBV	32

2.8.5 Akut Hepatit B	32
2.8.6 Kronik HBV Tedavisi.....	33
2.8.7 İmmünsüpresif Tedavi ile İlişkili HBV Reaktivasyonu	34
2.8.8 HBV Reaktivasyonu Açısından Risk Altında Olan Kişiler	35
2.8.9 Risk Değerlendirmesi.....	36
2.8.11 Reaktivasyonun Klinik Belirtileri.....	38
2.9.11 HBV Reaktivasyonunda Tanı.....	38
2.8.12 HBV Reaktivasyonunun Tedavisi	39
2.9.13 HBV Reaktivasyonunu Önleme.....	39
2.9.14 Tedavi Süresi.....	40
3. MATERYAL VE METOD.....	41
4. BULGULAR	42
5.TARTIŞMA.....	44
KAYNAKÇA	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 BCR-ABL Sinyal Yolakları	15
Şekil 2. 2 KML hastalığında PY (Periferik yaymada myeloblast, myelosit, promyelosit, nötrofiller görülmektedir.).....	17
Şekil 2. 3 KML hastalığında kemik iliği aspirasyonu	17
Şekil 2. 4 KML kronik fazda olan hastanın periferik yaymasında bazofil artışı görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.).....	19
Şekil 4. 1 TKİ kullanan 132 KML hastasının aldıkları tedavilerin sayı ve oranı.....	42
Şekil 4. 2 132 KML hastasının kadın erkek sayı ve oranı.....	43
Şekil 4. 3 TKİ kullanan 132 KML hastasında HBV serolojisinin taranma sayısı ve oran.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1 Sokal, Hasford ve Eutos Skorlamaları	22
Tablo 2. 2 Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Yanıt Tanımları.....	25
Tablo 2. 3 İmatinib Tedavisine Yanıtsız Durumlarda İkinci Kuşak TKİ'lerine Yanıt.....	27
Tablo 2. 4 Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Tanı Testleri ve Fazları.....	31
Tablo 2. 5 Kronik HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri	32



KISALTMALAR DİZİNİ

KML	: Kronik Myeloid Lösemi
Ph	:Philadelphia Kromozomu
PY	: Periferik Yayma
BCR	: BreakpointCluster Region
ABL	: Abelson Geni
HCT	:Hematopoetik Hücre Nakli
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
HBV	: Hepatit B Virüsü
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
B-ALL	: B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
Kd	: Kilodalton
HRB:	High Resolution Banding
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
RT-PCR	:Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
LAP	: Lökosit Alkalen Fosfataz
JMML	: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
GM-CSF	: Granül Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
KMML	: Kronik Myelomonositik Lösemi

KEL : Kronik Eozinofilik Lösemi

KNL : Kronik Nötrofilik Lösemi

JAK : Janus Kinaz

HÜ : Hidroksiüre

IFN- a : İnterferon alfa

GVHD : Graft Versus Host Hastalığı

KKA :Klonal Kromozomal Anomali

THY : Tam Hematolojik Yanıt

TSY : Tam Sitogenetik Yanıt

MMY : Major Moleküler Yanıt

DNA : DeoksiribonükleikAsit

HBsAg : Hepatit B yüzey Antijeni

HBeAg : Hepatit B early Antijeni

Anti-HBC: Hepatit B cor Antijenine karşı Antikor

HSK : Hepatosellüler Karsinom

CTL : Sitotoksik T Lenfosit

ALT : Alanin aminotransferaz

CD : Cluster of Differentiation

IGM : Immunglobulin M

IGG : Immunglobulin G

KİA : Kemik İliği Aspirasyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloid lösemi (KML, kronik miyelositik, kronik miyeloid veya kronik granülositik lösemi olarak da bilinir) olgunlaşmamış ve olgunlaşan granülositlerin kontrolsüz üretimi ve çoğalmasıyla bilinen miyeloproliferatif bir lösemi türüdür.

KML, iki genin füzyonu ile ilişkilidir: *BCR* (kromozom 22'de) ve *ABL1* (kromozom 9'da), *BCR-ABL1* füzyon geniyle sonuçlanmıştır. t(9;22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki *BCR* geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik *ABL* geninin 22. kromozom (Philadelphia kromozomu) üzerinde birleşmesi ile *BCR-ABL1* füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Philadelphia(Ph) pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositoya neden olur.

KML'nin klinik özelliği, baskın olarak nötrofillerin yanı sıra bazofiller ve eozinofillerin kontrolsüz olgunlaşan granülosit üretimidir. Tedavi edilmediği takdirde, KML kronik fazdan akselere faza ve bir terminal blastik krizine doğru ilerlerken, üç fazlı veya iki fazlı bir klinik seyre sahiptir. Bazen, kronik fazdan doğrudan blastik faza gidebilir.

KML'li hastalarda tedavi seçenekleri şunlardır:

- ❖ Allojenik hematopoetik hücre nakli (HCT) ile potansiyel kürativedavi
- ❖ Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) kullanarak hastalık kontrolü
- ❖ Sitotoksik ajanlarla palyatif tedavi

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immunsistem tepkisine bağlıdır. HBV enfeksiyonu olan tüm hastaların vücudunda, hatta serolojik iyileşme kanıtı bulunanlarda bile görülür. Bu nedenle, immünsüpresif tedavi alan HBV enfeksiyonu öyküsü olan kişiler, HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Bu, serum aminotransferaz seviyelerinin artmasına, fulminan karaciğer yetmezliğine ve / veya ölüme neden olabilir.

HBV reaktivasyonunun olması altta yatan malignite tedavisinin de gecikmesine yol açar.

İmmünsüpresif tedaviye başlamadan önce, hastalarda HBV enfeksiyonu açısından test yapılması gerekmektedir.

Literatürde HBV taşıyıcısı olan KML hastalarında TKİ kullanımı sonrası HBV reaktivasyonu geliştiği mevcuttur.

Bu çalışmamızda amaç, kliniğimizde son 10 yıl içerisinde takip ve tedavi edilen TKİ kullanan KML hastalarında HBV serolojisini değerlendirip HBV reaktivasyonunu retrospektif olarak incelemektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Myeloid Lösemi

Kronik miyeloid lösemi (KML), kronik miyelositik, kronik miyeloid veya kronik granülositik lösemi olarak da bilinir. Olgunlaşmamış ve olgunlaşan granülositlerin kontrolsüz üretimi ve çoğalmasıyla bilinen miyeloproliferatif bir lösemi türüdür.

KML, iki genin füzyonu ile ilişkilidir: *BCR* (kromozom 22'de) ve *ABL1* (kromozom 9'da), *BCR-ABL1* füzyon geniyle sonuçlanmıştır. t(9:22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki *BCR* geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik *ABL* geninin 22. kromozom (Philadelphia kromozomu) üzerinde birleşmesi ile *BCR-ABL1* füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Philadelphia(Ph) pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositöze neden olur.

KML'nin klinik özelliği, baskın olarak nötrofillerin yanı sıra bazofiller ve eozinofillerin kontrolsüz olgunlaşan granülosit üretimidir. Tedavi edilmediği takdirde, KML kronik fazdan akselere faza ve bir terminal blastik krizine doğru ilerlerken, üç fazlı veya iki fazlı bir klinik seyre sahiptir. Bazen, kronik fazdan doğrudan blastik faza gidebilir.

2.2 KML Moleküler Genetiği

2.2.1. Philadelphia (Ph) kromozomu

Ph kromozomu, 9 ve 22. kromozom arasında dengeli translokasyon sonucunda meydana gelen anormal bir kromozom olup, normal hücrelerdeki kromozomlara kıyasla daha kısa olan bu yeni 22. kromozom, ilk olarak 1960'da Novell ve Hungerford tarafından KML hastalarından alınan örneklerde görülmüştür (1).

KML vakalarının hematopoetik hücrelerinde gözlenen Ph kromozomu, aynı vakaların kemik iliği fibroblastları gibi hematopoetik olmayan hücrelerinde gözlenmemiştir(2). Böylece Ph kromozomunun genetik aktarımının olmadığı, daha sonra gelişen bir mutasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Ph kromozomu, KML vakalarının % 95'inde tespit edilmiştir. B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili (B-ALL) çocukların %5'inde, yetişkin ALL vakaların %15-30'unda, Akut Miyeloid Lösemili (AML) vakaların ise %2'sinde görülebilir (3,4).

2.2.2 BCR Geni

22. kromozomda bulunan *BCR* (breakpoint cluster region) lokusu 160 kilodalton (kD) ağırlığındaki bir sitoplazmik fosfoprotein olan *BCR* proteinini üretir. *BCR* bölgesinde önce b1 – b5 diye adlandırılan beş küçük ekzon bölgesi tanımlanmış, sonra majör *BCR* (*M-BCR*) diye adlandırılan ekzonlar, ekzon 12 – 16 olarak isimlendirilmiştir.

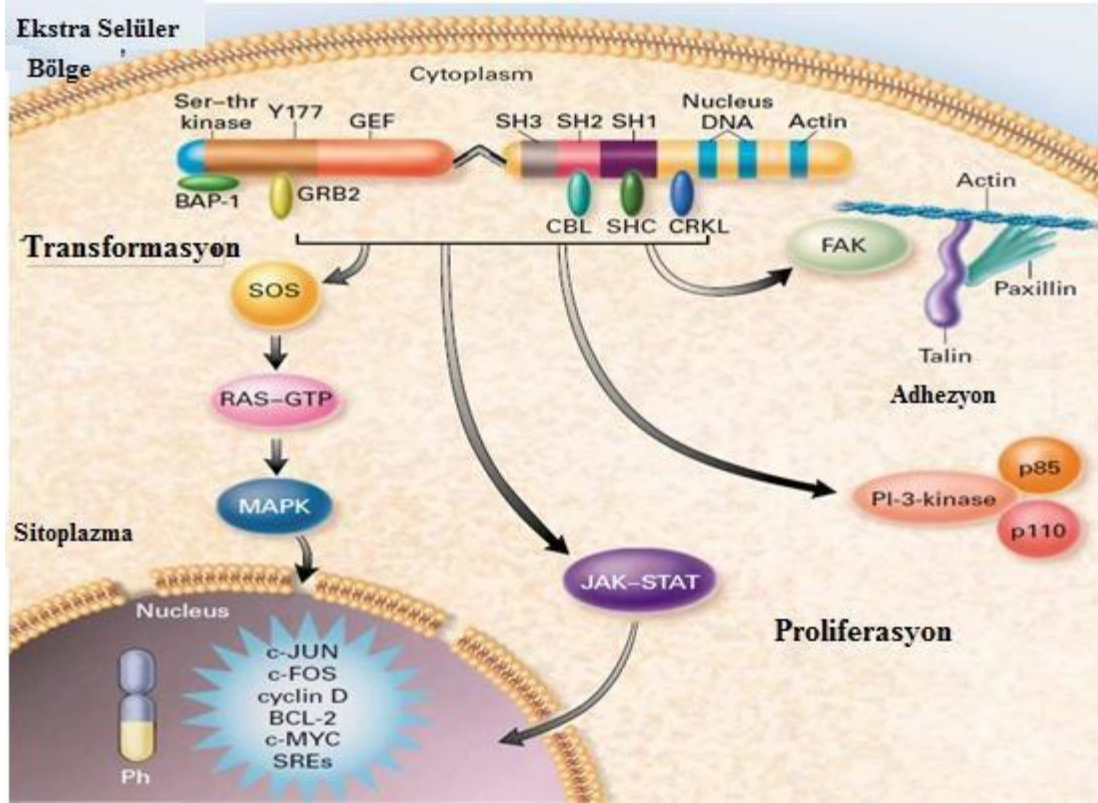
BCR-ABL geninin 5 ucu *BCR*, 3 ucu *ABL* eksonlarından meydana gelir. KML hastalarının %99’unda ve Ph (+) ALL hastalarının ise % 33’ünde *BCR* geni major *BCR* diye adlandırılan 12. ve 16. eksonlar arasındaki 5.8 kb’lik bir bölgeden kırılmasıyla oluşur. Kırılmanın bu bölgeden oluşmasıyla 210 kD ağırlığındaki *BCR-ABL* füzyon proteinini oluşmaktadır. KML vakalarının az bir kısmında ve ALL vakalarının 2/3’ünde kırılma e2 ekzonunda meydana gelerek minör bir *BCR* geni oluşmakta ve 190 kD ağırlığındak, *BCR-ABL* proteinini kodlamaktadır. Kırılmanın *ABL*geninde sabit *BCR* geninde ise değişken olması, *ABL*’ nin sağlıklı hücrelere etki ederek kanser hücresine dönüştürmesi, *BCR* geninin ise hastalığın fenotipini oluşturduğunu göstermektedir(5).

2.2.3 ABL Geni

ABL (Abelson) geni 9. kromozom üzerinde bulunup 145 kD ağırlığında bir protein üretmektedir. *ABL* geni hem çekirdek hem de sitoplazmada bulunmasıyla iki yapı arasında geçişe izin vermektedir. *ABL* proteininin programlı hücre lizisi, hücre büyüme ve çoğalması ve hücre döngüsü düzenlenmesi gibi görevleri vardır. *ABL* proteinin aminoucunda “cap” diye isimlendirilen bir yapı bulunmakta olup bu yapı *ABL* proteininin SH3 ve katalitik bölgelerine bağlanıp protein kinaz aktivitesini inhibe etmekle görevlidir. Böylece *ABL* geninin tirozin kinaz aktivitesi kontrol altına alınabilmektedir (6).

2.2.4 BCR-ABL Geni

BCR-ABL1 geninin meydana gelmesi, 9. kromozomdaki *ABL* geninin a2 ile a11 eksonlarının, 22. Kromozomda bulunan *BCR* lokusunun 12. ve 16. ekzonları arasındaki *M-BCR* kısmına aktarılmasıyla oluşur. Meydana gelen kısa 22. kromozomun (Ph veya derivatif 22q-), 5’ tarafında *BCR*, 3’ tarafında *ABL* yan yana gelir.



Şekil 2. 1 BCR-ABL Sinyal Yolakları (7)

2.3 Epidemiyoloji

KML yetişkinlerde lösemilerin yaklaşık yüzde 15 ile 20'sini oluşturur(8). Yıllık insidansı 100.000'de 1- 2 vaka olup hafif bir erkek egemenliği mevcuttur(9,10). Yapılan çalışmalarda hastalığın görülme yaşı 50 civarındır.

2.4 Klinik Bulgular, Tanı Yaklaşımı ve Klinik Seyir

2.4.1 Klinik Bulgular

KML üç ya da iki fazlı bir klinik seyir gösterir: Tanı esnasında hastaların yaklaşık % 85'inde var olan kronik bir evre; nötrofil farklılaşmasının aşamalı olarak bozulduğu ve lökosit değerlerinin tedavi ile kontrol edilmesinin daha zor olduğu hızlandırılmış (akselere) bir faz; ve miyeloid veya lenfoid serinin kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı akut lösemiye benzer bir durum olan patlama krizi yani blastik faz (7).

KML'de klinik bulgular değişken olup, tanı anındaki hastalığın evresine de bağlıdır. Hastaların %20 ile 50'si asemptomatiktir, hastalıktan ilk olarak rutin kan testlerinden şüphelenilir (7).

Semptomatik hastalar arasında, yorgunluk (% 34), kilo kaybı (% 20), halsizlik (% 3), karın dolgunluğu (% 15) aşırı terleme (%15) ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama epizodları (%21) yaygın görülür (11).

Karın ağrısı ve rahatsızlığı, perisplenit ve / veya splenik enfarktüs olsun veya olmasın, splenomegaliye bağlı sol üst kadranda ağrısı (bazen sol omuza yansıyabilir) ve erken doyumluk görülebilir.

Kemik iliğinin genişlemesine bağlı bazen sternum üzerinde hassasiyet görülebilir. Ürik asitin aşırı artışına bağlı olarak akut gut artriti de bu esnada gelişebilir.

Diğer sık rastlanan bulgular splenomegali (% 48 ile 76), anemi (% 45 ve 62), 100,000 / mikrol'nin üzerinde lökosit değeri (%52 ve 72) ve platelet sayısının 600,000 ile 700,000 / mikrol üzeri (%15 ve % 34) (7,11).

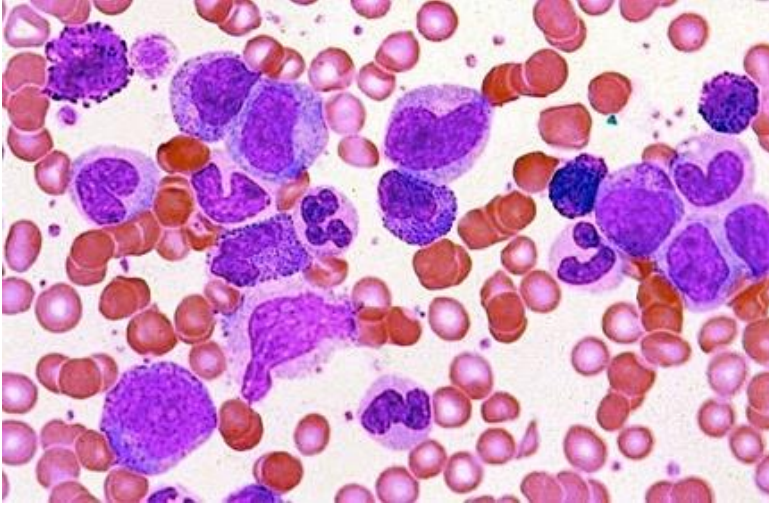
Histamin düzeyinin artışına bağlı olarak gastrik hiperasidite gelişir ve dispeptik yakınmalar başlayabilir. Dermatolojik bulgular olarak histamin artışına bağlı akne ürtikata ve dermis tabakasında perivasküler nötrofil infiltrasyonu ile karakterize akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) meydana gelebilir (12).

2.4.2. Kronik Myeloid Lösemide Tanı

Anamnez ve fizik muayene: Hastanın ilk başvuru esnasında ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene yapılması ile tanıya yaklaşım başlar (12,13).

Periferik kan numunesinden tam kan sayımı çalışılması sonucunda lökositoz, trombositoz ve anemi saptanması durumunda ayırıcı tanıda KML düşünülmesi gerekir.

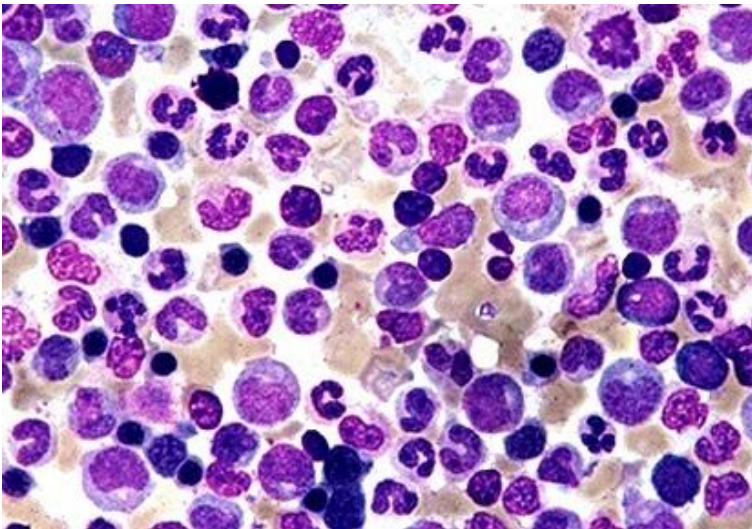
Periferik yayma yapılması: Tüm olgunlaşmaevrelerindeki nötrofiller, bazofiller ve eozinofillerin sayı ve oranlarına bakılması, trombosit düzeyi, eritrositlerin yapısı ve blastların oranlarının değerlendirilmesine alınması gerekir.



Şekil 2. 2 KML hastalığında periferik yaymada myeloblast, myelosit, promyelosit, nötrofiller görülmektedir.

Kemik iliği aspirasyonu: Kemik iliği aspirasyon yaymasında blastların oranı, lökosit sayısı, myeloid ve lenfoid serileri ve oranlarının değerlendirilmeye alınması

Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde Kİ hipersellüler olup M/E oranı çok yüksektir(10-30/1). Maturasyon ve morfoloji normaldir. Eozinofil ve bazofillerin sayısında artış gözlenir. Megakaryositler normal veya sayıca artmış olup displastiktirler. Yağhücrelerinde azalma izlenir.



Şekil 2. 3 KML hastalığında kemik iliği aspirasyonu

Kemik iliği biyopsisi: Preparatların hücreselliliği, yağ dokusu oranı, hücrelerin sayı ve oranları, hücrelerin olgunlaşma seviyesi ve fibroz doku oranının değerlendirilmeye alınması

Kemik iliği biyopsi değerlendirmesinde myeloid seride hiperplazi, megakaryosit seride artış gözlenir. Kemik iliğinde retikülin fibrozisi gözlenir ve hastalık süresince

giderek artış gösterir. Fibrozisde artış olması splenomegali, ciddi anemi, kemik iliği ve periferde blast sayısının artışı ile de paralellik gösterir.

Geleneksel sitogenetik çalışması yönteminde '*high resolution banding*' (HRB) tekniği uygulanıp, mikroskop altında incelenir ve en az 20 metafazda Ph kromozomu aranır (12-14).

Floresan in situ hibridizasyon (FISH): Geleneksel sitogenetik çalışmada sonuç alınamadığı takdirde Ph kromozomunun tespiti için periferik kandan FISH çalışılır, en az 200 interfazda çekirdek puanlaması dikkate alınarak, Ph kromozomu sonuçları negatif veya pozitif ve yüzde (%) olarak kaydedilir (6-8). Ph kromozomu hastaların %90-95' inde pozitif olarak saptanır.

Moleküler biyoloji çalışması: Ph negatif (Ph-) hastalarda *BCR-ABL* füzyon geninin saptanması için ileri moleküler çalışmalar (FISH veya RT-PCR) yapmak gerekir. Sonuç olarak hastaların % 99'unda Ph kromozomu ve/veya *BCR-ABL* gen füzyonu saptanabilir, geri kalan % 1 hasta ise Ph- KML veya atipik KML olarak adlandırılır, bu hastaların prognozu ise tipik KML'ye göre daha kötü seyreder (15).

2.4.3 KML Hastalarında Klinik Seyir

KML hastalığının klinik olarak üç aşaması mevcuttur:

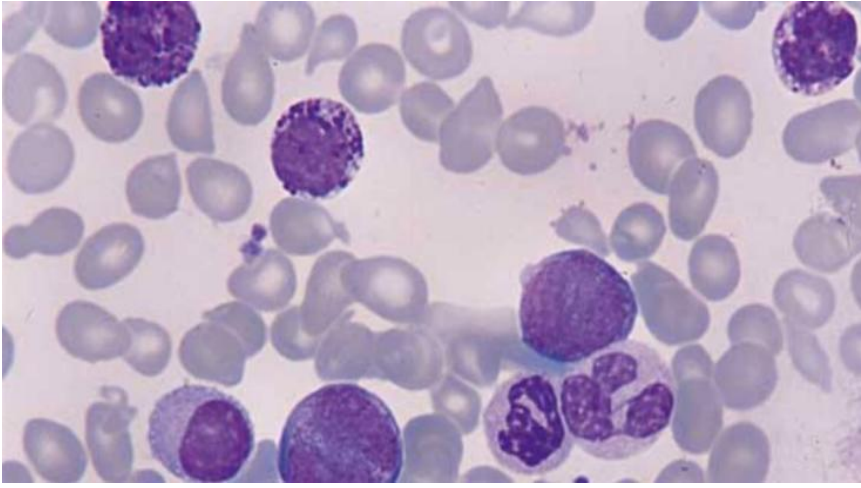
- 1.Kronik stabil faz
- 2.Akselere (hızlandırılmış) faz
- 3.Blastik kriz

Tanı esnasında hastaların yaklaşık %85'i kronik, %10'u akselere, %5'i ise blastik fazdadır.

Kronik stabil faz: Hastaların çoğuna kronik faz evresinde tanı konulmaktadır.

Kronik faz evre kriterleri: (6,7)

- ❖ Periferik kanda aşikar lökositozun olması ve olgun nötrofil sayısının çoğalması
- ❖ Periferik kanda bazofil oranında artış saptanması, ancak bazofil oranının %20'nin altında olması
- ❖ Periferik kanda blastik hücre oranının $< \%10$ olması
- ❖ Periferik kanda trombositoz olması ya da trombosit sayısının normal olması



Şekil 2. 4 KML kronik fazda olan hastanın periferik yaymasında bazofil artışı görülmektedir. (Hematoloji Atlasından alınmıştır.)

Akselere faz: Kemik iliği hipersellüler olup blastik hücre oranının $< \%10$ olması

Hastaların yaklaşık % 10'una akselere fazda tanı konulur.

Akselere faz için WHO ölçütleri (2016)

- ❖ Periferik kan veya kemik iliğinde yüzde 10 ile 19 oranında blast olması
- ❖ Periferik kan bazofilleri $\geq \% 20$ olması
- ❖ Tedavi ile ilgisi olmayan $<100,000$ / mikrol trombositlerin varlığı
- ❖ Tedaviye yanıt vermeyen $>1,000,000$ / mikrol trombosit olması
- ❖ Tedaviye cevap vermeyen progresif splenomegali ve artan lökosit sayısı
- ❖ Sitogenetik klonal gelişimi (Philadelphia kromozomuna ek olarak diğer kromozomal anormalliklerin gelişimi olarak tanımlanır).

Blastik faz: Aşağıdaki bulgulardan bir ya da birkaçının olması ile tanımlanır(16).

- ❖ Periferik kan veya kemik iliğinde %20 veya üzerinde blast olması
- ❖ Kemik iliği biyopsisinde büyük odaklar veya blast kümelerinin olması
- ❖ Ekstramedüller blastik infiltratların varlığı (örneğin, granülositik sarkom veya kloroma olarak da bilinen miyeloid sarkom) (7).

2.4.4 KML Ayırıcı Tanı

Klinik olarak KML ile ayırıcı tanıya giren birçok hastalık mevcuttur. Bunlar arasında lökomoid reaksiyon, juvenil miyelomonositik lösemi, kronik miyelomonositik lösemi, "atipik KML," kronik eozinofilik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, diğer miyeloproliferatif neoplazmalar ve diğer Philadelphia kromozomu (Ph) pozitif lösemiler yer alır.

Lökomoid Reaksiyon: Lökomoid reaksiyonu genellikle enfeksiyona yanıt olarak nötrofilik ve belirgin sola kayma ile yüksek lökosit sayısını açıklar. Periferik kan sayımı 50.000 / microL kadar yüksek olabilir ve KML'yi kolayca taklit edebilir. Nötrofillerde toksik granülasyon olması, yüksek LAP skoru, "miyelosit çıkıntısı" eksikliği ve en önemlisi, nötrofiliyi açıklayacak aşikar bir nedenin varlığı lökomoid reaksiyonu KML'den ayıracak önemli özelliklerdir.

Juvenil Miyelomonositik Lösemi: Juvenil miyelomonositik lösemi (eski adıyla "juvenil KML") olan JMML, hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk, ateş ve cilt döküntülerinin birleşimi ile karakterize çocukluk çağında nadir görülen mortalitesi yüksek bir hastalıktır (17-19). JMML'li hastalar, genellikle granül makrofaj koloni uyarıcı faktöre (GM-CSF) aşırı duyarlı olan ve nispeten normal görünen monositler ve makrofajlarla organ infiltrasyonuna yol açan fazla miktarda monositik hücreli, olgunlaşan miyeloid hücrelerin klonal aşırı üretimini göstermektedir. KML'nin aksine, JMML'deki karyotip normaldir bazen monozomi 7 görülebilir. JMML' nin akut lösemiye ilerlemesi nadir gözlenir. JMML'li birçok hasta, PTPN11, NRAS ve KRAS2, CBL ve NF1 de dahil olmak üzere GM-CSF sinyal iletim yolunun elemanlarını kodlayan genlerde mutasyonlara sahiptir (20-23).

Kronik Miyelomonositik Lösemi: Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), sıklıkla anemi ve / veya trombositopeni ile seyreden, olgunlaşan monositik hücrelerin ve bazen de displastik nötrofillerin kontrolsüz üretimi ile karakterize bir miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplazmdır (24). KML'den farklı olarak, KMML'deki kemik iliği

morfolojisi, üç miyeloid seriden en az ikisinde belirgin displastik değişiklikler izlenmektedir. Ek olarak, genetik testler *BCR-ABL1*, Ph kromozomu negatiftir.

Atipik KML: Atipik KML, KML ile ayırıcı tanıya giren bir miyeloproliferatif/miyelodisplastik hastalıktır. Bu hastalıkta miyeloid proliferasyon ve displazi bir arada gözlenir. Nadir izlenen Atipik KML yaşlılarda daha sık görülür. Bu hastalıkta yüksek lökositöz, derin anemi ve trombositopeni mevcuttur. Atipik KML hastalarının prognozu daha kötüdür ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm meydana gelebilir (25).

Kronik Eozinofilik Lösemi: Kronik eozinofilik lösemi (KEL), kemik iliğinde normal eozinofillerin aşırı üretimi ve periferik kanda çoğalması ile karakterize olup, organlarda birikmesiyle son organ hasarı ile sonuçlanan, nadir görülen bir klonal kronik myeloproliferatif hastalıktır. AML'ye dönüşüm nadir gözlenir (26).

Moleküler olarak bazı durumlarda, tirozin kinazları PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 veya JAK2'yi içeren düzenlemeler vardır. KEL vakaları, Ph kromozomu veya BCR-ABL1 gen füzyonunu göstermez. Bununla birlikte, bazı vakalar imatinib tedavisine cevap vermektedir.

Kronik Nötrofilik Lösemi: Kronik nötrofilik lösemi (KNL), periferik kan ve kemik iliğinde olgun granülosit proliferasyonu ve hepatosplenomegali ile sonuçlanan ve organlara sızma ile karakterize nadir bir lösemi türüdür. Nötrofillerde, nükleer hipersegmentasyonda ve lökosit alkalın fosfataz (LAP) skorunda artmış toksik granülasyon izlenir (27-29).

Kronik nötrofilik lösemili hastalarda Ph kromozomu ve ürünleri saptanmaz. Bu hastalar genellikle AML'ye ilerlememelerine rağmen, hayatta kalma süreleri kısadır ve genellikle iki yıldan azdır. Etkili tedavi belirsizdir; bazı hastalar interferon ve JAK1 / 2 inhibitörü ruxolitinib'e (27) yanıt vermiştir.

Diğer Philadelphia kromozomu pozitif maligniteler: Ph kromozomu, Erişkin Akut Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lösemili (ALL) hastalarda % 20-30 çocukluk çağı ALL hastalarında %5-10 ve yetişkin AML'nin yaklaşık yüzde 1'inde pozitif saptanabilir (30).

Ph pozitif akut lösemili hastalar moleküler seviyede analiz edildiklerinde heterojendir. Bu hastaların bazıları, blastik kriz aşamasında ortaya çıkan KML'yi, ancak diğerleri de novo akut lösemiye temsil ediyor olabilir.

Ph kromozomunun Multipl Miyelom ve B hücreli Hodgkin olmayan lenfoma dahil diğer hematolojik malignitelerde nadir olarak rapor edilmiştir (31,32).

2.5 KML’de Prognoz ve Skorlama

KML’li hastaların prognozu, TKİ’lerin kullanılmasından sonra yaşam beklentisi genel popülasyona yaklaşacak şekilde çarpıcı bir şekilde iyileşmiştir (33,34).

KML’de risk gruplarını saptamak amacıyla bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar arasında Sokal, Euro - Hasford ve EUTOS skorlama sistemleri en sık kullanılan sistemlerdir. Bu skorlamalarla, hastaların yaşı, trombosit sayısı, dalak boyutu, periferik yaymadaki blast oranı, bazofil ve/veya eozinofil yüzdeleri hesaplanarak iyi – orta – yüksek risk grupları tespit edilebilir. Aşağıdaki tablo risk sınıflamasını gösteren tablodur.

Tablo 2. 1 Sokal, Hasford ve Eutos Skorlamaları (35)

SKORLAMA ADI	SOKAL	HASFORD	EUTOS
Kullanıma Giriş Yılı	1984	1998	2011
Tedavi	Geleneksel kemoterapi uygulananlar	INF- α tedavisi alanlar	İmatinib kullananlar
Faktörler	Yaş,dalak boyutu1 trombosit sayısı, blast yüzdesi2	Yaş, dalak boyutu1, trombosit sayısı, blast2, eozinofil2, bazofil yüzdesi2	Dalak boyutu1 ve bazofil yüzdesi2
Risk Hesaplaması	$\text{Exp} (0.0116 \times (\text{yaş} - 43.4)) + (0.0345 \times (\text{dalak boyutu [cm]} - 7.51)) + (0.188 \times ((\text{trombosit sayısı [109/L]} / 700)^2 - 0.563)) + (0.0887 \times \text{blast}[\%] - 2.10))$	$(0.6666 \times \text{yaş} [< 50 \text{ yaş ise } 0, \text{ diğer } 1]) + (0.0420 \times \text{dalak boyutu [cm]}) + (0.0584 \times \text{blast}[\%]) + (0.413 \times \text{eozinofil}[\%]) + (0.2039 \times \text{bazofil}[\%] [\text{bazofil} < \%3 \text{ ise } 0; > \%3 \text{ ise } 1]) + (1.0956 \times \text{trombosit sayısı [trombosit sayısı} < 1500 \times 10^9/\text{L ise } 0; \text{ diğer } 1]) \times 1000)$	$(7 \times \text{bazofil}[\%]) + (4 \times \text{dalak boyutu [cm]})$
Risk Grupları	>1.2: yüksek risk 0.8-1.2: orta risk <0.8: düşük risk	>1.480: yüksek risk >780, $\leq$ 1.480: orta risk $\leq$ 780: düşük risk	>87: yüksek risk $\leq$ 87: düşük risk

1. Kosta sınırını geçen dalak boyutu

2. Periferik yaymada bakılan blast, bazofil, eozinofil yüzdeleri

2.6 KML Tedavi Yaklaşımları

KML'li hastalarda tedavi seçenekleri şunlardır:

- ❖ Allojenik hematopoetik hücre nakli (HCT) ile potansiyelküratif tedavi
- ❖ TKİ'ler kullanarak hastalık kontrolü
- ❖ Sitotoksik ajanlarla palyatif tedavi

Tedavi seçiminde şu faktörler önemlidir:

- ❖ KML hastalığının hangi fazda olduğu
- ❖ HCT için uygun donörün varlığı
- ❖ Hastanın yaşı
- ❖ Hastanın komorbid hastalıklarının HCT açısından kontrendikasyon oluşturup oluşturmadığı
- ❖ KML'nin daha erken evrelerinde olan hastalar için, TKİ'lerle tedaviye yanıt

2.6.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HCT), imatinib tedavisinden önceki dönemlerde tedavide önemli bir yer almıştır. Uzun süreli remisyon ile hastaların yaklaşık yarısında kür sağlanması avantajlarındandır. Allojenik kök hücre nakli, akselere ve blastik fazda olan hastalar için önem taşımaktadır. Kronik fazda, uygun donörü olan genç hastalar için bazen kök hücre nakli önerilmektedir, ancak TKİ'lerle tedavi bu fazda ilk tedavi seçeneği olmalıdır. KML'de HCT ile elde edilen sonuçlar, nakil sırasında doğrudan hastalığın evresi ile ilgilidir. Transplantasyona bağlı erken mortalite ve graft versus host hastalığı (GVHD) gibi ciddi komplikasyonlarının olması ve TKİ'lerinin kullanılmasıyla günümüzde ilk tercih olmaktan çıkmıştır.

Otolog kök hücre nakli 1970'lerde tedavide yer almış ancak daha sonra terk edilmiştir.

2.6.2 Sitotoksik Ajanlarla Tedavi

1950’li yıllardan başlayarak ilk zamanlarda sık kullanılan Busulfan, geri dönüşümsüz kemik iliği baskılanması yapma riski nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır.

Hidroksiüre (HÜ), ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen bir ilaçtır. Etkisinin çabuk başlaması ve yan etkisinin Busulfan’a göre daha az olması önemli özelliklerindendir. Lökostaz komplikasyonlarını önlemek amacıyla miyeloid hiperplaziyi azaltıp lökosit sayısını hızlıca düşürmek için kullanılan bir ajandır(36). Bu iki ajanın sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaması ve uzun süreli survey üzerinde anlamlı bir etkilerinin olmaması dezavantajlarıdır.

TKİ öncesi dönemde interferon-alfa (İFN- α) uzun yıllar ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. İFN- α ile hastaların çoğunda hematolojik yanıt sağlanmış ancak majör sitogenetik yanıt hastaların % 15-30’ unda sağlanmıştır.

Sitozin Arabinozid’in İFN- α ile birlikte kullanılması ile hastalarda sitogenetik yanıt sağlanmış ve survey üzerinde olumlu etkiler sağlanmıştır.

2.6.3 Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Birinci ve ikinci kuşak oral TKİ’ler (örn: İmatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib), KML’nin patogenezinde yer alan yapısal olarak aktif tirozin kinazı hedeflemektedir. Hastalığı tedavi etmemelerine rağmen, bu ajanlar hastaların çoğunda uzun süreli hastalığı kontrol altında tutabilmektedir. Böylece, KML’li yeni tanı alan hastaların hemen tümü için ilk tercih edilecek tedavi seçeneği haline geldiler.

Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İmatinib

BCR-ABL TKİ olan imatinib mesilat (STI571) ilk olarak 1998’de kullanılmaya başlanmış olup, KML tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. İmatinib Ph(+) KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza etki eden bir moleküldür. *BCR-ABL* onkoproteinini bloke eder. Böylece sinyal ileti yollarını bloke ederek hücre büyümesinin önlenmesine ve hücre ölümüne sebep olmaktadır.

İmatinib Dozu ve Yan Etkileri

İmatinib mesilat günde 400mg olarak oral kullanılır. Yan etkiler olarak kemik iliği baskılanması, ödem, döküntü, miyalji, bulantı, kusma, ishal, başağrısı, doza bağımlı hepatotoksisite izlenmektedir. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk ayı içerisinde meydana gelmektedir. Hastalar nadir de olsa yan etkilere bağlı olarak tedaviyi sonlandırabilirler. Ancak doz kısıtlamasına ve tedavinin kesilmesine çoğu hastada gerek yoktur. Geçici nötropeni veya trombositopeni görülmesi tedavi başlangıcında olasıdır. Bu durumda doz kısıtlaması veya tedavinin bir süreliğine kesilmesi tabloyu düzeltir.

Tablo 2. 2 Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Yanıt Tanımları (37)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/ Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $\leq$ %35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve-veya Ph+ >%95
6 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35
12 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %0,1	BCR-ABL1 >%0,1-1	BCR-ABL1 >%1 ve/veya Ph+ >0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 $\leq$ %0,1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY* kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

KKA: Klononal kromozomal anomali, Ph: Philadelphia kromozomu, THY: Tam hematolojik yanıt, TSY: Tam sitogenetik yanıt, MMY: Major moleküler yanıt

İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Nilotinib

Nilotinib, İmatinibe göre etki olarak 30 kat daha güçlü olan ikinci kuşak bir TKİ'dir. Yetişkinlerde önerilen günlük kullanım dozu 2x400 mg'dır.

Yan etki olarak deri döküntüsü, baş ağrısı, karaciğer ve pankreas enzim bozuklukları, ishal, kemik iliği depresyonu, pankreatit, elektrolit anormallikleri ve hiperglisemi gözlemlenebilir. Daha nadir olarak hastalarda QTc uzaması, kalp yetmezliği ve periferik damar hastalığı görülebilir. Tedaviye başlanacak hastalarda QTc hesaplanmalıdır. Uzun QTc sendromu olan hastalarda kontrendike olup, tedavi esnasında karaciğer enzimlerinde 5 kat artış, bilirubin düzeylerinde 3 kat, amilaz düzeyinde 2 kat artış olması ve trombosit düzeyinin 50000 mikrol altında olması durumunda tedaviye ara verilmelidir (38).

Dasatinib

İmatinib mesilata göre yaklaşık 300 kat daha güçlü olan dasatinib ikinci kuşak bir TKİ'dir. Yetişkin KML hastalarında önerilen doz günde bir defa 100mg olup, yanıt alınamayan durumlarda 140 mg/gün'e kadar doz modifikasyonu yapılabilir (39).

Yan etki olarak kemik iliği depresyonu, intrakranial kanama, plevral efüzyon, sıvı retansiyonu, QTc uzaması, hipokalemi, karaciğer enzim yüksekliği, diyare, nadir de olsa pulmoner HT ve kalp yetmezliği görülebilir (40,41).

Dasatinib kullanımına bağlı plevral veya perikardiyal efüzyon geliştiğinde tedaviye ara verilir ve prednisolon tedavisine başlanır, daha sonra düşük doz dasatinib tedavisine devam edilir. Eğer pulmoner HT geliştirse dasatinib tedavisi kesilmelidir (39).

Bosutinib

İkinci kuşak bir TKİ olan Bosutinib diğer tedavilere (İmatinib, Nilotinib, Dasatinib) yanıt alınamadığı durumlarda etkili olduğu saptanmıştır (42). Erişkin KML hastalarında önerilen günlük doz 500mg olup yanıt alınmayan durumlarda 600mg'a çıkılabilir. Yan etki olarak diyare ve hepatotoksisite gelişebilir.

Tablo 2. 3İmatinib Tedavisine Yanıtsız Durumlarda İkinci Kuşak TKİ'lerine Yanıt (37)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKİ'ye SY olmaması veya Yüksek risk	-
3 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ <%65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok veya Ph+ >%95 veya yeni mutasyonlar
6 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ <%35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%65 ve/veya yeni mutasyonlar
12 ay	BCR-ABL1 <%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35 ve/veya yeni mutasyonlar
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 $\leq$ % 0,1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 >%0,1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+

KKA: Klononal kromozomal anomali, Ph: Philadelphia kromozomu, THY: Tam hematolojik yanıt,

TSY: Tam sitogenetik yanıt, MMY: Major moleküler yanıt

Üçüncü Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü

Ponatinib

Üçüncü kuşak TKİ olan Ponatinib T315I mutasyonu olan KML hastalarında tek etkili ajandır. İmatinib mesilat direnci olan hastaların yaklaşık % 20'sinde bu mutasyon saptanmıştır. Ponatinib'in kullanım alanı KML'nin tüm fazlarında ve diğer TKİ ilaçlara karşı yanıtızlık ve intolerans olması durumunda kullanılması önerilmektedir. Erişkin KML hastalarında günlük kullanım dozu 45mg/gün'dür. Yan etki olarak en sık pankreatit ve hepatotoksisite görülebilir.

2.7KML de Tedaviye Yanıt

KML'de hematolojik, sitogenetik ve moleküler tedavi yanıtları tanımlanmıştır.

2.7.1 Hematolojik Yanıt: Tam hematolojik yanıt (THY), periferik kanda myelosit, promyelosit, myeloblast görülmemesi , <% 5 bazofiller, beyaz kan hücresi sayımı<10.000 / mikrol, trombosit sayısı <450,000 / mikrol ve nonpalpable dalak olması olarak tanımlanır.

2.7.2 SitogenetikYanıt: Sitogenetik yanıt, ilik hücresi metafazlarının analizinde en az 20 metafazın kromozom bantlama analizi ile değerlendirilir. Sitogenetik yanıt, Philadelphia kromozomu pozitif (Ph +) hücrelerin yüzde yanıtına göre değerlendirilir. Ph kromozomu (> yüzde 95) ise yanıt yok, minimal (yüzde 66 ile 95), minör (yüzde 36 ile 65), majör (yüzde 1 ile 35) ve Ph + hücre yok ise tam yanıt olarak değerlendirilir (43).

2.7.3 Moleküler Yanıt

Major moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt): *BCR-ABL1/ABL1* oranının <%0,1 olması

MY 4.0;

(i) tespit edilebilen moleküler hastalık, *BCR-ABL1*<%0,01 olması,

(ii) tespit edilemeyen moleküler hastalık, cDNA >10,000 *ABL1* kopya olması,

MY 4.5;

(i) tespit edilebilen moleküler hastalık, *BCR-ABL1*<%0,0032 olması,

(ii) tespit edilemeyen moleküler, cDNA >32,000 ABL1 kopya olması,

Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı “moleküler olarak saptanamayan lösemi” ile değiştirilmiştir ve RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında *BCR-ABL1* füzyon geninin tespit edilememesidir.

2.8 HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait orthohepadna-virus cinsinde bulunan kısmen çift iplikli zarflı, ikozahedral bir nükleokapsidi olan bir DNA virüsüdür.

HBV’nin 10 çeşit (A-J) genotipi bulunup, ülkemizde genotip D en sık görülür. Bu genotip akut enfeksiyondan sonra enfekte olan kişilerin kronik enfeksiyona ilerlemesi ile ilişkilidir (44).

2.8.1 HBV Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünyada iki milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, bunların yaklaşık 500 milyondan fazlasının kronik HBV, her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin de HBV ile ilişkili hastalıklardan yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (45).

HBV enfeksiyonun görülme sıklığı dünyanın farklı bölgelerinde düşük, orta ve yüksek endemisite olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplama yapılırken HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterler kullanılmaktadır (46). Amerika, Avustralya ve kuzaybatı Avrupa ülkeleri düşük endemik bölgeler olup buralarda HBsAg pozitifliği %2’nin altında ve hayatboyu HBV ile karşılaşma riski % 20’nin altındadır (47-50).

Orta doğu, Türkiye Rusya ve Kuzey Afrika ülkeleri orta endemik bölge olarak kabul edilir. Bu bölgelerde HBsAg pozitifliği %2-7 arasında olup hayatboyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasındadır (48).

Afrika, Batı Pasifik ve Güneydoğu Asya bölgelerinde HBsAg pozitifliği >% 8 olup, hayatboyu HBV ile karşılaşma riski % 60-80 arasında olup yüksek endemik bölgelerdir (48).

Bazı araştırmalara göre, Türkiye’de yaklaşık 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu saptanmakla birlikte, coğrafi farklılıklar göstermektedir. Prevalansın batı bölgelerinde daha düşük, doğu ve güneydoğu bölgelerinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2.8.2 HBV Bulaş Yolları

HBV bulaş yolları cinsel yolla, perkütan, horizontal ve vertikal (perinatal) olmak üzere dört ana başlık altında incelenebilir.

Cinsel yolla bulaş: HBV taşıyıcıların salgılarında HBV bulunduğundan cinsel partnerlerine mukoza yoluyla bulaşma potansiyeli bulunmaktadır.

Perkutan (parenteral) bulaş: HBV taşıyıcılarının kan, vücut sıvıları ve mukozal teması yoluyla bulaşmaktadır. İv.ilaç alınması, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılması, kontamine iğnelerle yaralanmalar, hemodiyaliz ve dövme yapılması parenteral bulaşa örnek verilebilir (51).

Horizontal bulaş: HBV enfeksiyonu olan kişilerle yakın temas ile bulaşma yoludur. Parenteral, perinatal ya da cinsel yolla bulaşma tespit edilememiştir. Bu yolla bulaş daha çok orta ve yüksek endemik bölgelerde görülür.

Perinatal (vertikal) bulaş: HBV taşıyıcı anneden yenidoğan bebeğe HBV bulaşının olmasıdır. Kronikleşme oranı infantlarda %90 civarı iken çocukluk döneminde %30 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2. 4 Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Tanı Testleri ve Fazları

HBsAG	HBeAG	Anti-HBcIgM	Anti-HBc Total	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	YORUM
Akut HBV Enfeksiyonu								
+	+	+				+++	yüksek	Erken faz
		+				+	yüksek	Pencere fazı
			+	+	+	±	normal	Kurtarma fazı
Kronik HBV enfeksiyonu (> 6 ay boyunca HBsAg-pozitif)								
+	+		+	-	-	+++ (Serum HBV tipik olarak > 1 milyon uluslararası birim / mL)	Normal veya hafif yüksek	İmmuntoleran faz
+	+		+	-	-	+++ (Serum HBV > 20.000 uluslararası birim / mL)	Persiste yüksek	İmmun aktif, HBeAg-pozitif
+	-		+	-	+	++ (Serum HBV > 2000 uluslararası birim / mL)	yüksek	İmmun aktif, HBeAg-negatif
+	-		+		+	- ++ (Serum HBV ≤ 2000 uluslararası birim / mL)	Normal veya hafif yüksek	İnaktif kronik HBV
-	-		± (genelde-)	±	±	+ karaciğerde; - serumda +	normal	Gizli HBV

2.8.3 HBV Enfeksiyonunda Klinik Seyir

Hepatit B virusunun inkubasyon süresi virusun miktarına ve kişinin bağışıklık sistemine bağlı olarak HBV ile maruziyetten sonraki 45-180 gün arasındadır (52). Hastalık değişken bir klinik gösterir. Hastaların yaklaşık yarısında sarılık görülür. Diğer akut viral hepatitlerden klinik olarak ayırımı zordur. Bulantı kusma, halsizlik, grip benzeri semptomlar olasıdır.

Fizik muayenede sarılık, hepatomegali saptanabilir. Vaskulit, immun kompleks nefriti, artrit, serum hastalığı benzeri tablo, glomerülonefrit, Guillain Barre Sendromu ve poliarteritis nodoza gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir.

2.8.4 Kronik HBV

Kronik HBV enfeksiyonu HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalması olarak tanımlanır. Ayrıca HBeAg ve HBV DNA düzeylerinin ölçümü, HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla önemlidir.

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyreder. Başka nedenlerden dolayı tetkik edilen hastalarda ya da kan transfüzyonu yapıldığı esnada saptanır. Hastalardaki en önemli semptom yorgunluk olmakla birlikte bulantı, kas ve eklem ağrıları görülebilir.

2.8.5 Akut Hepatit B

Akut Hepatit B, HBV ile karşılaştıktan sonraki altı hafta ile altı ay aralığında bir inkubasyon periyodundan sonra gelişen asemptomatik durumdan fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Hepatit B enfeksiyonunun seyrinde sitotoksik T lenfosit (CTL) önemli rol oynamaktadır, CTL'lerin aktivasyonunu ise serum ALT düzeyi gösterir. ALT seviyesinin yükselmesi akut dönemde iyi yanıt olduğunun kanıtıdır. Akut tabloda eğer kişinin immun yanıt durumu güçlüyse hastalık düzelir, kontrolsüz bir immun yanıtta ise kronik karaciğer hastalığı gelişebilir. Akut hepatit B'de iyileşme göstergesi altı ay içerisinde HBsAg negatifleşmesi ve Anti-HBs oluşmasıdır.

Akut hepatit B enfeksiyonunda ana tedavi destek tedavisidir. Akut HBV'den karaciğer yetmezliği oluşması ihtimali % 1 kadar olup, immünokompetan yetişkinlerde kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme ihtimali yüzde 5'ten azdır (55).

Tablo 2. 5 Kronik HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri (54)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek /orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
KC Hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski Tanım	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif kronik hepatit

2.8.6 Kronik HBV Tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinde amaç, hastalığın ilerlemesini önlemektir. Böylece hastaların hayat kalitesini ve yaşam süresini kısaltacak karaciğer yetmezliği, siroz, hepatosellüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonların oluşmasının önlenmesi amaçlanmaktadır.

2.8.6.1 Tedavi Seçenekleri

İnterferon: Uzun süreli tedavi almak istemeyen dekompanse karaciğer hastalığı olmayan genç hastalarda tercih edilir. İnterferon gebelerde ve dekompanse karaciğer hastalığı veya kompanse siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Kısa süreli uygulanması ve direnç gelişimi riskinin olmaması avantajlarındandır. İnterferon alfa HBeAg pozitif veya negatif kronik HBV tedavisinde subkutan olarak haftada bir kez 180mcg peginterferon alfa-2a şeklinde 48 hafta boyunca uygulanır (56).

Lamivudin: İlk olarak 1998’de kullanılmaya başlanmıştır. Uzun yıllar kronik HBV tedavisinde kullanılmış, ancak günümüzde direnç gelişimi nedeniyle kronik HBV’de uzun dönemde kullanımı ilk seçenek olarak tercih edilmez.

Entekavir: 2005 yılında kronik HBV tedavisi için onay almıştır. Genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle diğer nükleoz(t)id analoglarından (Tenofovir hariç) daha güçlü bir etki gösterir. Direnç oluşumu düşüktür ancak uzun dönemde direnç açısından takip edilmelidir. Lamivudin direnci olanlarda kullanımı önerilmez (57). Günlük kullanım dozu erişkinlerde 0.5 mg’dır. Dekompanse karaciğer yetmezliğinde doz 1mg’a çıkılmalıdır.

Tenofovir: 2008 yılında onay almış bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olup direnç henüz gösterilememiştir. Günümüzde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Tenofovir’in Tenofovir disoproksil fumarat ve Tenofovir alafenamid olmak üzere iki formülasyonu bulunmaktadır. Çoğu hasta için Tenofovir disoproksil fumarat (günlük 300 mg) yerine Tenofovir alafenamid (günlük 25 mg) önerilir. Özellikle yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olanlarda veya osteoporoz için risk faktörleri olanlarda Tenofovir alafenamid önerilir. Bu hasta gruplarında önceden Tenofovir disoproksil fumarat kullanılmış olsa bile Tenofovir alafenamid’e geçilmesi önerilir. Çünkü bu iki formülasyon karşılaştırıldığında eşit derecede etkili olduğu ancak Tenofovir alafenamid’in daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Adefovir: Lamivudine dirençli HBV’li hastaların tedavisinde, tercihen diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır. Oral yoldan alınır ve doz günlük 10 mg’dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz modifikasyonu yapılmalıdır.

Tedavi gerektiren gebeler için Tenofovir disoproksil fumarat tercih edilir. İnterferon bu hastalarda kontrendikedir ve yeterli veri olmadığı için Tenofovir alafenamid ve Entekavir kullanılması önerilmez.

2.8.7 İmmünsüpresif Tedavi ile İlişkili HBV Reaktivasyonu

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immunsistem tepkisine bağlıdır. HBV, enfeksiyonu olan tüm hastaların vücudunda, hatta serolojik iyileşme kanıtı bulunanlarda bile görülür. Bu nedenle immünsüpresif tedavi alan HBV enfeksiyonu öyküsü olan kişiler, HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Bu, serum aminotransferaz seviyelerinin artmasına, fulminan karaciğer yetmezliğine ve / veya ölüme neden olabilir (59).

HBV aktivasyonunun olması altta yatan malignite tedavisinin de gecikmesine yol açar.

HBV reaktivasyonu daha çok hematolojik malignitesi olup sistemik kemoterapi alan ve hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda gözlemlenmiştir (60).

İmmünsüpresif tedaviye başlamadan önce, hastalarda HBV enfeksiyonu açısından test yapılması gerekmektedir.

Serolojik testler olarak Anti-HBc IgG ve HBsAg mutlaka değerlendirilmelidir. Anti-HBs rutin olarak bakılmaz, çünkü Anti-HBs'nin HBV reaktivasyonu üzerindeki etkisi henüz anlaşılamamıştır (61).

HBsAg pozitif veya HBsAg negatif ancak anti-HBc IgG pozitif olan tüm hastalarda bazal HBV DNA düzeylerine bakmak gerekir. Bazal HBV DNA testi, HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif (örneğin, orta derecede aktivasyon riski taşıyanlarda) olan hastalarda da düşünülmelidir. HBsAg pozitif ise, hepatit B için daha fazla test yapılması, HBV DNA'ya ek olarak hepatit B e antijeni (HBeAg) ve hepatit B e antikoru (anti-HBe) çalışılmalıdır. Aynı zamanda hastalar hepatit D virüsü, hepatit C virüsü ve HIV gibi diğer eş zamanlı görülebilen enfeksiyonlar için de test edilmelidirler.

HBV replikasyonunda ani ve belirgin bir artış olduğu zaman HBV reaktivasyonundan söz edilir. HBV reaktivasyonunun seyri asemptomatikten ölüme kadar geniş bir klinik seyir gösterir.

HBV reaktivasyonu olan hastalar Entekavir veya Tenofovir ile tedavi edilmelidirler. Tedavinin süresi, kullanılan immünsüpresif tedavinin tipine, HBV DNA seviyesine ve altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak düzenlenir.

2.8.8 HBV Reaktivasyonu Açısından Risk Altında Olan Kişiler

Serolojik olarak HBV enfeksiyonu olan hastalar (HBsAg pozitif veya anti-HBc IgG pozitif), immünsüpresif tedavi alırlarsa HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır.

Konak, virüs, immünosüpresif ajan ve primer hastalığın kendisi ile ilgili parametrelerin tümü HBV reaktivasyonu riskini belirlemede önemlidir. Erkek cinsiyet ve yaş (≥ 50 yaş) risk açısından anlamlı bulunmuştur.

Özellikle lenfoma hastalarında, muhtemelen hem hastalığın kendisinin yaratmış olduğu immünsüpresif durum hem de kullanılan kemoterapi rejimlerinden dolayı en yüksek HBV reaktivasyonu riski olduğu saptanmıştır.

Kemoterapi Alan Hastalar

Standart kemoterapi alan HBsAg pozitif bireylerde HBV reaktivasyon oranı yaklaşık % 70'dir (62). Solid tümörler için kemoterapi alan HBsAg pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyon riski yüzde 4 ile 68 arasında değişmekte olup, çoğu çalışmada ise yüzde 10'dan daha fazla bir reaktivasyon riski olduğu belirtilmiştir. HBsAg negatif, anti HBc IgG pozitif, HBV DNA negatif olan hastalar için reaktivasyon riski yüzde 0,3 ile 9,0 arasındadır. Herhangi bir kemoterapi rejimi potansiyel olarak HBV reaktivasyonu açısından riskli olup, kemoterapi rejiminin türü de reaktivasyon açısından önemlidir. Örneğin; Anti-CD20 monoklonal antikorları ve / veya glukokortikoidleri içeren rejimlerin kullanımıyla risk daha da artmıştır (63). HBV reaktivasyonu için erkekler daha fazla risk altında olup bununla birlikte risk daha çok HBsAg'nin durumuna ve kullanılan immünsüpresif tedavi ajanına bağlıdır.

2.8.9 Risk Değerlendirmesi

HBV serolojik durumu: HBV aktivasyonunda en önemli parametre HBsAg durumudur. HBsAg pozitif olan bireyler, HBsAg negatif olanlara kıyasla HBV reaktivasyonu için daha büyük risk altındadır. HBsAg-negatif, Anti-HBc IgGpozitif olan hastalar immünosupresif tedavi aldıklarında HBV reaktivasyonu açısından risk altındadırlar. HBsAg negatif bireylerde reaktivasyon raporlarının çoğu, Anti-CD20 ajanları veya kemik iliği kök hücre nakli alan kişilerde görülür (64).

Örnek olarak, lenfomalı hastaların Rituksimab içeren bir kemoterapi rejimi alan 150 HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu riskini değerlendiren prospektif bir çalışmada, 116 hastanın 9'unda (% 8) HBV reaktivasyonu geliştiği saptanmıştır (64).

İmmünsüpresif Tedavinin Tipi

HBV reaktivasyonu yapabilen ilaçların sayısı artmaktadır. Bu ajanlar; kemoterapötik ajanlar ve glukokortikoidler ayrıca biyolojik ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve rapamisinin (mTOR) inhibitörlerinin mekanik hedefi gibi.

Anti-CD20 ajanlar (örn: Rituksimab ve Ofatumumab) HBsAg+ veya Anti-HBc IgG pozitif olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk taşımaktadır. Çoğu uzman, Anti-CD20 ajanlarının immünsüpresif tedaviler arasında en yüksek HBV reaktivasyonu HBsAg pozitif hastalara HBV reaktivasyonu riski bulunmaktadır.

Bununla birlikte uzun süreli düşük doz glukokortikoid (ör: < 20mg/gün prednisone) alan hastalarda HBV reaktivasyonu tanımlanmamıştır. Glukokortikoid alan hastalarda viral replikasyon artar, aminotransferazlarda düşme izlenir, ancak glukokortikoid kesilmeye başlandığında tam tersi durum söz konusudur (65).

TNF inhibitörü alan HBsAg pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyon riski yüzde 0 ile 40 arasındadır (66). Ancak HBsAg negatif olan hastalarda reaktivasyon nadir izlenir.

İmatinib ve Nilotinib gibi TKİ' lerin orta düzeyde HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hem KLL'nin hem de bazı NHL'lerin tedavisi için kullanılan ajanlar İbrutinib (bir bruton tirozin kinaz inhibitörü) ve İdelalisib (bir PI3K tirozin kinaz inhibitörü), B hücresi reseptör sinyal modülatörleridir. Her ikisi de HBV reaktivasyonu açısından riskli olarak saptanmıştır (67).

Multipl miyelom tedavisinde kullanılan ve bir proteazom inhibitörü olan Bortezomib ve miyelofibroziste kullanılan JAK inhibitörü olan Ruxolitinib, HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuşlardır (68).

2.8.10 Risk Seviyesinin Sınıflandırılması

HBV reaktivasyonu riski, hastanın serolojik durumunun (HBsAg pozitif veya HBsAg negatif) yanı sıra, hastanın alacağı immünsüpresif ajana bağlıdır. Risk düzeyi, erken teşhis ve tedavi yerine önleyici tedavinin başlatılıp başlatılmayacağını belirler.

Çok yüksek risk: HBV reaktivasyon riskinin >%20'nin üzerinde görülmesidir. HBsAg pozitif ve Anti-CD20 tedavisi (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) alacak olan hastalar ya da kemik iliği kök hücre nakli geçirecek olan hastalar bu grupta yer alır.

Yüksek risk: HBV reaktivasyon riski %11-20 arasındadır. HBsAg pozitif olan ve yüksek doz glukokortikoid (en az dört hafta boyunca $> 20\text{mg/gün}$) alan hastalarda veya Anti-CD52 ajanı (Alemtuzumab) alan hastalar bu grupta yer alır.

Orta risk: HBV reaktivasyon riski %1-10 arasındadır. HBsAg pozitif olup glukokortikoid içermeyen sitotoksik kemoterapi rejimi alanlar veya HBsAg negatif ancak Anti-HBc IgG pozitif olan hastalar eğer Anti-CD20 ajanı alacaklarsa veya kemik iliği kök hücre nakli yapılacaksa ,TKİ (örn. İmatinib, Nilotinib) ile tedavi edilen HBsAg-pozitif / Anti-HBc IgG pozitif veya HBsAg-negatif / Anti-HBc IgG pozitif hastalar orta risk grubundadırlar.

Düşük risk: HBV reaktivasyon riski $< \%1$ olup, HBsAg pozitif olan hastaların Azatiyopürin veya Metotreksat alması, HBsAg negatif ve Anti-HBc IgG pozitif olup, yüksek doz glukokortikoid ($\geq 20\text{ mg/ gün}$) veya Anti-CD52 ajanı alırlarsa düşük risk altındadır.

Çok düşük risk: HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif olan hastalar eğer glukokortikoid içermeyen sitotoksik kemoterapi, anti TNF tedavisi, Metotreksat veya Azatiyopürin alması durumunda HBV reaktivasyonu açısından çok düşük risk altındadır.

Belirsiz risk: HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif olup solid organ nakli geçiren hastalarda HBV reaktivasyon riskinin olduğu ancak risk sınıflandırılmasının tanımlanamadığı gruptur (61).

2.8.11 Reaktivasyonun Klinik Belirtileri

HBV reaktivasyonu gelişen çoğu hasta asemptomatik olup, fulminan hepatit ve ölüm gibi ciddi sonuçlar da gelişebilir.

2.9.11 HBV Reaktivasyonunda Tanı

HBV reaktivasyonu tanısında önceden HBV serolojisi kanıtı olan hastalarda aşağıdakilerden biri olursa reaktivasyon tanısı konulur: (61)

Önceden HBV DNA negatif olan hastalarda HBV DNA'nın pozitifleşmesi,

Başlangıçta HBV DNA pozitif bulunan hastalarda $2\log_{10}$ uluslararası ünite / mL'den fazla HBV DNA artışının olması, bazı çalışmalarda ise HBV reaktivasyonu, HBV DNA'sında bazal ile karşılaştırıldığında ≥ 10 kat artış olarak tanımlanmaktadır.

Ters serokonversiyon (başlangıçta HBsAg negatif / Anti-HBc IgGpozitif olan hastalarda sonradan HBsAg pozitif olması).

2.8.12 HBV Reaktivasyonunun Tedavisi

HBV reaktivasyonu olan hastaların yüzde 25 ile 50'sinde ciddi hepatit ve / veya hepatik yetmezlik gelişebilir (69).

HBV aktivasyonu gelişen tüm hastalara antiviral tedavi önerilmektedir. Tedavi verilmeyen hastalar yakın izlenmelidir. Tedavi olarak Tenofovir veya Entekavir kullanılması önerilmektedir. HBV reaktivasyonu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmada antiviral tedavinin etkinliği hakkındaki veriler azdır. Vaka raporları, bazı hastalarda, özellikle de tedavinin erken seyrinde uygulandığında, antiviral tedavi ile klinik iyileşme göstermiştir (70).

2.9.13 HBV Reaktivasyonunu Önleme

HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla tedavi verilmesi reaktivasyonun risk seviyesine bağlıdır.

Orta-çok yüksek risk: Antiviral tedavinin, orta veya çok yüksek HBV reaktivasyonu riski olan hastalara immünsüpresif tedaviye başlamadan önce uygulanması önerilmektedir. Bu tür hastalarda, reaktivasyon kanıtlarını beklemeden tedavi başlanması önerilir.

Düşük riskli veya çok düşük risk: Düşük riskli veya çok düşük riskli HBV reaktivasyon riski olanlar yakın takibe alınmalıdır. HBV reaktivasyonu için düşük risk altındaki hastalarda koruyucu tedavinin kullanımını değerlendiren bir çalışma yoktur.

Belirsiz risk: HBV reaktivasyon riski belirsiz olduğunda, koruyucu antiviral tedaviyi başlatma kararı değişebilir. Örneğin solid organ nakli alıcıları için, Anti-HBc IgG pozitif, HBsAg negatif olan hastalara profilaktik antiviral tedavi uygulanır ve ömür boyu immünsupresyon ihtiyacı nedeniyle süresiz olarak devam edilmesi önerilir. Bununla birlikte, yüksek dozda üçlü immünsüpresif tedavi aldıklarında (örneğin, nakil sonrası ilk 6 ile 12 ayda) veya reaktivasyon meydana geldiğinde profilaksi yapılabilir.

Antiviral tedavi olarak Lamivudin yerine Tenofovir veya Entekavir kullanılması önerilmektedir. Çünkü Tenofovir ve Entekavir ajanlarına karşı direnç gelişimi nadir olup, bu

ajanlar Lamivudine göre daha güçlü viral süpresyon yaparlar. Ek olarak, R-CHOP alan 340 HBsAg pozitif hastanın retrospektif bir analizi, Entekavir alanların Lamivudin alanlara kıyasla HBV reaktivasyonu gelişme riskinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (yüzde 39'a karşılık 6.3) (71).

2.9.14 Tedavi Süresi

HBV reaktivasyon tedavisi ve reaktivasyonunu önlemek için tedavinin süresi aynıdır ve kullanılan immünsüpresif ajanın türüne, hastanın bazal HBV DNA seviyesine ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesine bağlıdır.

Tedavi, immünsüpresif ajanın kesilmesinden sonra en az 6 ay boyunca sürdürülmelidir (anti-CD20 tedavisi hariç). Anti-CD20 tedavisi sonlandıktan sonra en az 12 ay süreyle tedavi yapılmalıdır, çünkü hastalarda B hücresi fonksiyonunun iyileşmesinde bir gecikme vardır. Genellikle kemik iliği kök hücre veya solid organ nakli geçirmiş hastalarda antiviral tedavinin uzun süre devam etmesi gerekebilir.

Bütün hastalar için, profilaktik antiviraltedavi tamamlandıktan sonra en az altı ay boyunca, HBV reaktivasyonu vakaları bildirildiği için ALT, HBsAg ve HBV DNA takibi yapılmalıdır (72).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Bölümünde 01.01.2009-01.06.2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen TKİ kullanan KML hastalarının dosyaları ve hastane veri tabanı üzerinden yürütülen retrospektif kanıtlara dayalı tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Çalışmamızda TKİ kullanan 132 KML hastaların dosya ve veri tabanları Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak retrospektif incelendi (Etik Kurul onay numarası: 2019/9-12).Hastalarımızın, yaş, cinsiyet, HBV seroprevalansları (HBsAG, Anti HBs, Anti-HBc IGG, HBV DNA, Anti-HBc IGM, HBeAG, Anti- HBe), ve kullandıkları TKİ kaydedilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21.0 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

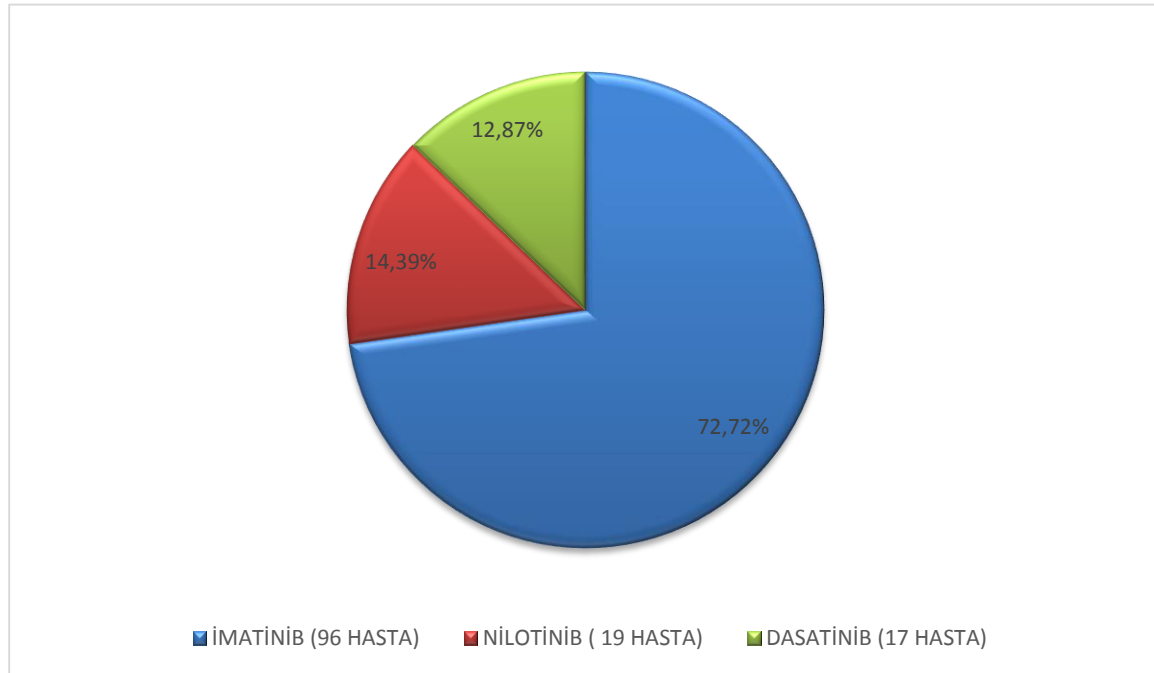
TKİ kullanan 132 KML hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 72'si (% 54,5) erkek, 60'ı (% 45,5) kadındı. Hastalar HBV reaktivasyonu açısından tarandı. 132 KML hastasından HBsAg bakılan hasta sayısı 74 (% 56,1), Anti-HBc IgG bakılan hasta sayısı 34 (% 25,75), hiçbir hastada HBV DNA bakılmamıştı.

TKİ olarak İmatinib kullanana hasta sayısı 96 (% 72,7), Nilotinib kullanan hasta sayısı 19 (% 14,3), Dasatinib kullanan hasta sayısı ise 17 (% 12,8) dir.

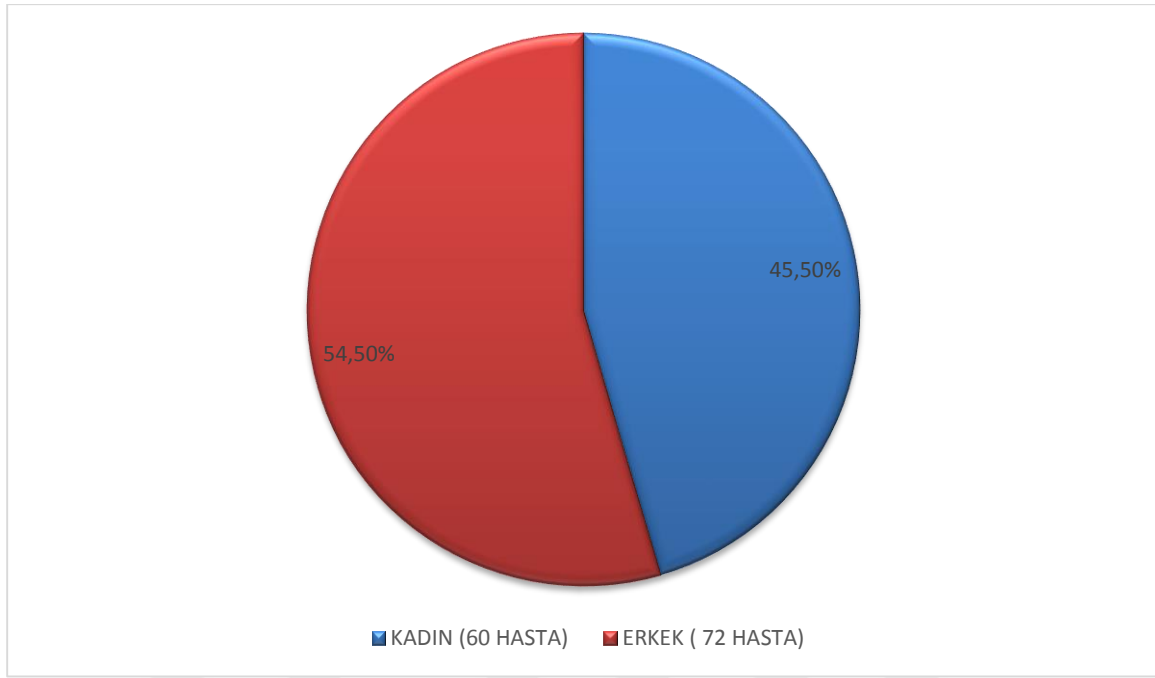
TKİ kullanan hastalarda HBsAg ve Anti-HBs birlikte bakılan hasta sayısı 73 (% 55,3), Anti-HBs pozitif olan hasta sayısı 33 (% 25) olarak hesaplandı.

TKİ kullanan KML hastalarının yaş ortalaması 58,51 olarak hesaplandı (minimum 22, maksimum 92).

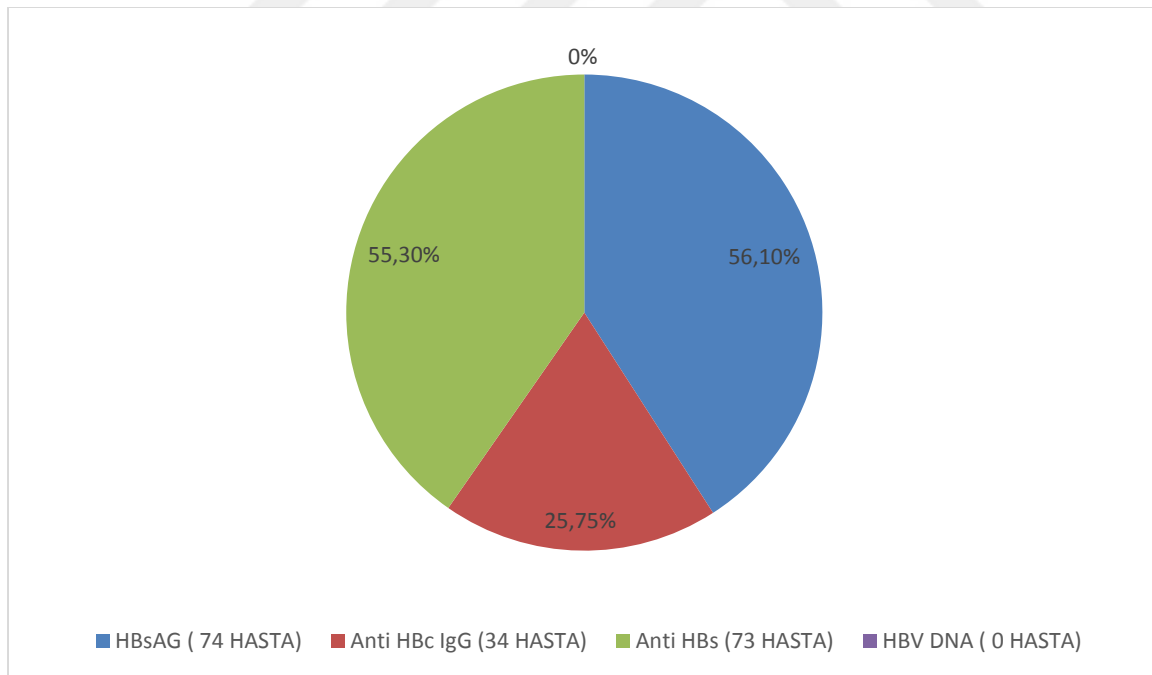
TKİ kullanan 132 KML hastasından 34 hastada Anti-HBc IgG bakılmıştı, bu hastaların 10'unda (% 29,4) Anti-HBc IgG pozitif olarak gelmişti, bu 10 hastanın takiplerinde 3 hasta çeşitli nedenlerden ex olmuş, diğer 7 hastanın takiplerinde ise HBV reaktivasyonu saptanmamıştır. Anti-HBc IgG pozitif olan hastalardan sadece bir hastaya (% 10) profilaktik antiviral tedavi (tenofovir) başlanmıştı.



Şekil 4. 1 TKİ kullanan 132 KML hastasının aldıkları tedavilerin sayı ve oranı



Şekil 4. 2 132 KML hastasının kadın erkek sayı ve oranı



Şekil 4. 3 TKİ kullanan 132 KML hastasında HBV serolojisinin taranma sayısı ve oran

5.TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu küresel bir sorun olup, klinik olarak genelde asemptomatik olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. HBV reaktivasyonu ise immunsüpresif durum oluşturan hastalıklarda ve bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan immunsüpresif ajanlara bağlı ya da spontan olarak gerçekleşebilmektedir. Reaktivasyon için risk faktörü olarak hastalığın kendisi, virüsün durumu, immunsüpresif tedavi, konağın immun durumu, yaş, cinsiyet gibi faktörler önemlidir.

HBV reaktivasyonu daha çok hematolojik malignitesi olup sistemik kemoterapi alan ve hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda gözlemlenmiştir (60). Hematolojik maligniteler arasında da en sık lenfomalı hastalarda izlenmiştir.

Hepatit B virüsü reaktivasyonu HBsAg pozitif hastalarda ve HBsAg negatif olup Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda gerçekleşebilir. HBsAg pozitifliği reaktivasyon riskini belirgin olarak arttıran en önemli viral etkidir. HBV DNA pozitif HBsAg negatif hastalar da yüksek risk grubunda yer almaktadır. Cholongitas ve ark. tanı anında HBV DNA'nın pozitif tespit edilmesinin HBV reaktivasyonunu açısından yüksek risk olduğunu göstermişlerdir (73). Bizim çalışmamızda TKİ kullanan hastalar arasında HBV DNA çalışılan hasta yoktu.

İmatinib, BCR / ABL'nin ATP bağlanma bölgesini bloke ederek etki gösteren ve günümüzde KML tedavisi için ilk basamak olarak kullanılan birinci kuşak TKİ'dir. Nilotinib ise İmatinib'ten daha etkili olan ve İmatinib direnci geliştiğinde kullanılan ikinci kuşak TKİ'dir.

TKİ kullanımında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma meydana gelebilir ancak ilaç dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesiyle hepatotoksisite düzelebilir.

HBsAg pozitif ya da HBsAg negatif / Anti-HBc IgG pozitif KML hastaları TKİ ile tedavi edildiklerinde risk %1-10 arasında olup HBV reaktivasyonu açısından orta riskli grupta yer almaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA), orta riskli grupta yer alan hastalar için antiviral profilaksi önerisinde bulunur (74).

Tuncer Temel ve ark. Euroasian Journal of Hepatogastroenteroloji'de yayımlanan makalelerinde, İmatinib direnci gelişen HBsAg pozitif bir KML hastasında ikinci kuşak bir TKİ olan Nilotinib tedavisinin başlanmasından sonra HBV reaktivasyonu geliştiğini

göstermişlerdir(75). Bu çalışmaya göre HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/ Anti-HBc IgG pozitif hastalarda ikinci kuşak bir TKİ olan Nilotinib tedavisinin takibinde HBV reaktivasyonu gelişebileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda Nilotinib kullanan hastalar arasında HBsAg pozitif olan yoktu. Nilotinib kullanıp Anti- HBc IgG pozitif iki hasta vardı ancak bu iki hastadan biri exitus olmuş, diğer hastanın ise 4 yıllık takiplerinde HBV reaktivasyonu izlenecek bulgulara rastlanmadı.

Guan-Min Lai ve ark. World Journal of Gastroenteroloji’de 2013’de yayımlanan 3 olguluk çalışmada; Birinci olguda 43 yaşında hepatit B taşıyıcısı olan (HBsAg pozitif) bir KML hastasında İmatinib tedavisinden yaklaşık 6 ay sonra HBV reaktivasyonu geliştiği ve Entekavir tedavisinin başlanmasından sonra karaciğer fonksiyonlarının normale döndüğünü göstermişlerdir (76). İkinci olguda 67 yaşında HBV taşıyıcısı olan (HBsAg pozitif) olan bir hastaya KML tanısı konulmuş ve İmatinib tedavisi başlanmış. Tedavi başlangıcında tüm karaciğer fonksiyonları normal olan hastada 53 ay sonra AST ve ALT düzeylerinde artış, HBV DNA pozitifleşmesi saptanmış ve hastaya HBV reaktivasyon tanısı konularak İmatinib kesilmiş ve 0.5mg/gün dozunda Entekavir başlanmış ve antiviral tedavi sonrasında HBV reaktivasyonu tedavi edilmiştir (76). Üçüncü olgu ise 50 yaşında HBV taşıyıcısı olan bir kadın hastaya KML tanısı konulduktan sonra İmatinib 400mg/gün başlanmış ancak yeterli yanıt alınamadığından Nilotinib tedavisine geçilmiştir. Sonrasında KCFT değerlerinde yükselme ve HBV DNA yüksek pozitif gelen hastaya HBV reaktivasyonu düşünülerek Nilotinib kesilmiş, Entekavir tedavisi başlanmış olup takiplerinde HBV DNA anlamlı derecede düşmüş AST ve ALT değerleri normale gelmiştir (76).

Bizim çalışmamızda TKİ olarak İmatinib kullanıp HBsAg pozitif olan hasta yoktu. Anti-HBc IgG pozitif olup İmatinib kullanan sekiz hasta mevcuttu ancak bu hastalardan 2’si çeşitli nedenlerden ex olduğundan takipleri yoktu. Diğer altı hastadan üç hastanın 2 yıllık takiplerinde, bir hastanın 1 yıllık takibinde, bir hastanın 3 yıllık takibinde ve bir hastanın da 4 yıllık takiplerinde HBV reaktivasyonu saptanmadığı gözlemlendi.

HBsAg pozitif veya HBsAg negatif ancak Anti-HBc IgG pozitif olan tüm hastalarda bazal HBV DNA düzeylerine bakmak gerekir. Bazal HBV DNA testi, HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif (örneğin, orta derecede aktivasyon riski taşıyanlarda) olan hastalarda da düşünülmelidir. HBsAg pozitif ise, Hepatit B için daha fazla test yapılması, HBV DNA'ya ek

olarak Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B e antikoru (Anti-HBe) çalışılmalıdır. Aynı zamanda hastalar Hepatit D virüsü, Hepatit C virüsü ve HIV gibi diğer eş zamanlı görülebilen enfeksiyonlar için de test edilmelidirler.

İmmünsüpresif tedavi alacak tüm hastalarda mutlaka HBsAg ve Anti-HBc IgG bakmak gerekir, hastalarda HBV reaktivasyonu açısından risk sınıflaması yapılmalıdır.

Riskli hasta gruplarına immünsüpresif tedavi öncesinde mutlaka uygun antiviral tedavi başlanması gerekir. Antiviral tedavi almayacak olan düşük risk grubundaki hastaların reaktivasyon açısından yakından takip edilmeleri önemlidir. American Gastroenteroloji Derneği TKİ (özellikle İmatinib ve Nilotinib) kullanacak olan KML hastalarında HBsAg pozitif ve Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda veya HBsAg negatif olup Anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda tedavi öncesinde antiviral tedaviyi önermektedir.

KML hastalarında TKİ kullanımı hepatit B reaktivasyonu açısından orta risk grubunda yer almaktadır. Bu nedenle TKİ verilecek KML hastalarında tedavi öncesinde hepatit B virüs açısından taranması önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2009-01.06.2019 tarihleri arasında TKİ kullanan 132 KML hastası dahil edildi. TKİ tedavisi öncesi HBV serolojisi bakılma oranları ve HBV serolojisi bakılanlar arasında reaktivasyon riski olan hastalara profilaktik antiviral tedavi ve TKİ tedavisi sonrası HBV reaktivasyon gelişme sıklığı retrospektif olarak tarandı.

Sonuçlar:

- 1- TKİ kullanan 132 KML hastasında HBsAg bakılma oranı % 56,1 ve Anti-HBc IgG bakılma oranı % 25,75 olarak bulunmuştur.
- 2- TKİ kullanan 132 KML hastasında HBsAg pozitif olan hasta saptanmadı.
- 3- Anti-HBc IgG pozitif olan hastaların % 10'una profilaktik antiviral tedavi başlanmıştır.
- 4- Anti-HBc IgG pozitif olan hastalardan 3'ü çeşitli nedenlerden exitus olmuş, diğer 7 hastanın takiplerinde HBV reaktivasyonu saptanmamıştır.

Öneriler:

- 1- HBV reaktivasyonu önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir.
- 2- Hematolojik maligniteler ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlar HBV reaktivasyonu açısından risk oluşturmaktadır.
- 3- HBV reaktivasyonu açısından hastalar risk sınıflamasına göre antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir.
- 4- HBV reaktivasyon riskini tespit etmek amacıyla hematolojik malignitesi olan hastalarda tedavi öncesinde mutlaka HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG bakmak gerekir. Bunlar (HBsAg veya Anti-HBc IgG) pozitif gelirse HBV DNA bakılması önerilir.
- 5- Çok yüksek, yüksek ve orta riskli HBV reaktivasyonu saptanan hastalara uygun antiviral tedavi (Tenofovir veya Entekavir) kemoterapiden önce başlamak gerekir.
- 6- HBV reaktivasyonu riski düşük olan çoğu hasta için, profilaktik antiviral tedavi başlamak yerine HBV reaktivasyonu açısından yakından takip edilmesi önerilir. Takiplerde reaktivasyon olursa antiviral tedavi başlanması önerilir.

- 7- TKİ tedavisi öncesinde HBV serolojisi mutlaka bakılmalı HBsAg pozitif hastalara veya HBsAg negatif olup Anti-HBc IgG pozitif hastalara profilaktik antiviral tedavi (Tenofovir veya Entekavir) başlanmalıdır.
- 8- Hekimlerin immunsupresif tedavi başlanacak hastalarda HBV reaktivasyonu açısından farkındalıkları artırılmalıdır.



KAYNAKÇA

1. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1961;27:1013–35.
2. Maniatis AK, Amsel S, Mitus WJ, Coleman N. *Chromosome pattern of bone marrow fibroblasts in patients with chronic granulocytic leukaemia*.1969 ;222(5200):1278–9.
3. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A, Palumbo G, Pastore D, Liso V. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: *molecular and clinical studies*. *Leuk Lymphoma* 1995;18 Suppl 1:37–42.
4. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988 ;319(15):990–8.
5. Michel WND, Jhon MG JV. Mol biology chronic myeloid Leuk. 2000;96–10:3343–56.
6. Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 1995;7(4):255–66.
7. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. Vol. 341, *New England Journal of Medicine*. 1999. p. 164–72.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017 ;67(1):7–30.
9. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 11;116(19):3724–34.
10. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411–7.
11. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br JHaematol* 1997;96(1):111–6.
12. J. L. Liesveld, M. Litchman 1437-1475. Chronic Myelogenous Leuk Relat Disord *Williams Hematol 9th Ed.* :1437–75.
13. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: Diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2006. p. 973–88.
14. Karaman A, Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, Kahraman S, Tunalı S, Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2017 13;30(3):103–12.
15. Mark HFL, Sokolic RA, Mark Y. Conventional cytogenetics and FISH in the detection of BCR/ABL fusion in chronic myeloid leukemia (CML). Vol. 81, *Experimental and Molecular Pathology*. 2006. p. 1–7.

16. Vardiman JW, Hunningford R. Myeloid tumörlerin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması Kan. 2002;2292: 100.
17. Niemeyer CM, KC. Juv myelomonocytic Leuk *Curr Oncol Rep.* 5::510.
18. Koike K, MK. Recent Adv Pathog Manag Juv myelomonocytic leukaemia *Br J Haematol.* :141:567.
19. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Vol. 22, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2008. p. 1335–42.
20. Loh ML, Sakai DS, Flotho C. Mutat CBL Occur Freq Juv myelomonocytic Leuk *Blood.* 114:1859.
21. De Filippi P, Zecca M, Lisini D. G mutation of the N gene may be responsible for the development of juvenile myelomonocytic leukaemia. *BJH* 2009; 147:706. Germ-line Mutat NRAS gene may be responsible Dev Juv myelomonocytic leukaemia *Br J Haematol.* 147:706.
22. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic Leukemia. *Nat Genet.* 2010 1;42(9):641.
23. Kato M, Yasui N, Seki M. Aggress Transform Juv myelomonocytic Leuk Assoc with Duplic Oncog KRAS due to Acquir uniparental disomy *J Pediatr.* 162:1285.
24. Vardiman JW, Pierre R, Bain B. Chronic myelomonocytic Leuk World Heal Organ Classif Tumours, Pathol Genet Tumours Haematop Lymphoid Tissues, Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds), IARC Press Lyon. :p.49.
25. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D, Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014 24;123(17):2645–51.
26. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br JHaematol* 1996;95(1):2–9.
27. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: Implications for diagnosis and treatment. *Blood.* 2013 5;122(10):1707–11.
28. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: A distinct clinical entity? Vol. 116, *British Journal of Haematology.* 2002. p. 10–8.
29. Böhm J, Schaefer HE. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 New cases of an uncommon myeloproliferative disease. *J Clin Pathol.* 2002 1;55(11):862–4.
30. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: A cancer and leukemia group B study (8762). *Blood.* 1992;80(12):2983–90.
31. Martiat P, Mecucci C, Nizet Y, Stul M, Philippe M, Cassiman JJ, P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia* 1990;4(11):751–4.

32. Mitani K, Sato Y, Tojo A, Ishikawa F, Kobayashi Y, Miura Y, Philadelphia chromosome positive B cell type malignant lymphoma expressing an aberrant 190 kDa bcr abl protein. *Br J Haematol*. 1990;76(2):221–5.
33. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen Y Bin, Neuberg DS Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer*. 2013 15;119(14):2620–9.
34. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016 20;34(24):2851–7.
35. Pinilla-Ibarz J, Sweet KL, Corrales-Yepe GM, Komrokji RS. Role of tyrosine-kinase inhibitors in myeloproliferative neoplasms: *Comparative lessons learned*. Vol. 9, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 4937–57.
36. Schwartz JH, Cannellos GP. Hydroxyurea in the management of the hematologic complications of chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1975 ;46(1):11–6.
37. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: Vol. 122, *Blood*. 2013. p. 872–84.
38. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C. Tassigna for chronic and accelerated phase philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res*. 2008 1;14(17):5325–31.
39. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261–3.
40. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. Vol. 16, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010. p. 351–6.
41. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012 1;125(17):2128–37.
42. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 12;119(15):3403–12.
43. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M. Chronic myeloid leukemia: A prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: *A study of the GIMEMACMLWP*. *Blood*. 2009 3;114(24):4939–43.
44. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8(SUPPL. 1).
45. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM CT. Fatal fulminant Hepat B after withdrawal Prophyl lamivudine Hematop stem cell Transplant patients *Int J*

*Hematol.*2005;81:349–51.

46. Özacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. In: Topçu PDAW, Söyletir PDG, Doğanay PDM E.*Enfeksiyon Hast ve Mikrobiyolojisi 4 Baskı ed İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri*; :1670-88.
47. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews*. 2007. p. 426–39.
48. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012 9;30(12):2212–9.
49. McMahon BJ. *Natural history of chronic hepatitis B - Clinical implications. MedGenMed Medscape Gen Med*. 2008;10(4).
50. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Vol. 11, *Journal of Viral Hepatitis*. 2004. p. 97–107.
51. Güçlü E GM. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012;4(2): :54–8.
52. Bilgiç A., Özacar T. Hepatit B Virüsü. Edt; Topçu AW, Söyletir G. DM. *İnfeksiyon Hast ve Mikrobiyolojisi kitabı Nobel Tıp Kitapevleri*. 2002;1350-70.
53. Theise ND. The liver and bile ducts. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC E.*Robbins Cotran Pathol Basis Dis 9 baskı ed Philadelphia Elsevier Saunders*; 2014;830-52.
54. Hepatitis B EASL Guidelines - EASL-The Home of Hepatology.
55. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(1):97–101.
56. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update. Vol. 2, *Hepatology International. Springer New York*; 2008. p. 263–83.
57. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci*. 2013 1;10(4):427–33.
58. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185–95.
59. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: Patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(5):562–8.
60. Keam B, Lee JH, Im SA, Yoon JH. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. Vol. 9, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press*; 2011. p. 465–77.
61. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US

- food and drug administration warnings on hepatitis b reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Vol. 61, Hepatology. John Wiley and Sons Inc.*; 2015. p. 703–11.
62. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis b virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Vol. 164, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians*; 2016. p. 30–40.
 63. JH. H. *React Hepat B Hepatol*. 2009;49:S156.
 64. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology*. 2014;59(6):2092–100.
 65. Chou C -K, Wang L -H, Lin H -M, Chi C -W. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology*. 1992;16(1):13–8.
 66. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis b virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 1;148(1):221-244.e3.
 67. de Jésus Ngoma P, Kabamba B, Dahlqvist G, Sempoux C, Lanthier N, Shindano T. Occult HBV reactivation induced by ibrutinib treatment: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2015 78(4):424–6.
 68. Li J, Huang B, Li Y, Zheng D, Zhou Z, Liu J. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2015 1;56(6):1710–7.
 69. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: Two decades of clinical research. *Vol. 2, Hepatology International*. 2008. p. 152–62.
 70. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2002;116(1):166–9.
 71. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: *Analysis from the Asia Lymphoma Study Group*. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3486–96.
 72. Myers RP, Swain MG, Urbanski SJ, Lee SS. Reactivation of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in a bone marrow transplant recipient following lamivudine withdrawal. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):599–603.
 73. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis G V. Hepatitis b virus reactivation in hbsag-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: *A systematic review*. *Ann Gastroenterol*. 2018 3;31(4):480–90.
 74. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 1;148(1):215–9.

75. Temel T, Gunduz E, Sadigova E, Uskudar Teke H, Meric Ozgenel S, Harmanci Ozakyol A. Hepatitis B Virus Reactivation under Treatment with Nilotinib. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology*. 2015;5(2):112–4.
76. Lai GM, Yan SL, Chang CS, Tsai CY. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1318–21.

