



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTI-CD20 MONOKLONAL ANTİKOR İÇEREN
KEMOİMMUNOTERAPİ UYGULANAN HEMATOLOJİK
MALİGNİTELİ HASTALARDA HEPATİT B VİRÜS
TARAMA VERİLERİ VE PROFİLAKSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Emin ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi sunarken;

Asistanlığım sürecinde Anabilim Dalı Başkanlıklarımı yapmış olan;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye,

Ve Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teoman Soysal'a,

Bu tez çalışmasını sabırla yöneten, akademik yönünü ve çalışkanlığını gıpta ile örnek aldığım, aynı anda arkadaşım, abim ve hocam olabilen Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a,

Başka bir yerde çalışmam dediğim Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, uzmanlarına,

Her birinin ellerinden saygı ve sevgi ile öptüğüm tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Özellikle

Bu tezin hazırlık aşamasında Türkiye'nin sayılı Hematoloji Merkezlerinden olan Cerrahpaşa Hematoloji'nin geniş arşivini tararken bunu bana yapılabilir ve eğlenceli kılan ve beni yalnız bırakmayan çok değerli dostlarım

Dr. Ali Gioventikli'ye

Dr. Arif Burak Kanık'a

Dr. Ceren Öztürk'e

Ve bu arşivin oluşmasında emeği geçen gelmiş geçmiş herkese,

Tüm Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına ve Gökhan Duru ve Aykut Çelik'e,

Tezimin son aşamasında istatistik sürecinde emeğini, zamanını ve en önemlisi dostluğunu benimle paylaşan Dr. Seyit Ahmet Ertürk'e,

Bu günlere gelmemde emeklerini ve desteklerini eksik etmeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Eşim Çiğdem'e

ve

Hayatımıza yeni katılan oğlum Ali Asaf'a teşekkür ederim...

Saygılarımla
Dr. Ahmet Emin ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.B Hücreli Hematolojik Maligniteler İle İlgili Genel Bilgiler	3
2.2.Hematolojik Maligniteli Hastalarda Tedavi Modaliteleri	4
2.3.Kemoimmunoterapi Sonrası Bağışıklık Sistemindeki Değişiklikler	5
2.4.HBV Enfeksiyonları.....	6
2.4.1. Akut HBV enfeksiyonu.....	9
2.4.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu:.....	10
2.4.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi	11
2.4.4. Okült (Gizli) Hepatit B Enfeksiyonu	13
2.4.5. Hepatit B Reaktivasyon Mekanizması ve İmmüsupresyonla İlişkisi.....	14
2.4.6. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar ve Tedavi Direnci	16
3. HASTALAR VE METOD.....	18
4. BULGULAR	20
4.1.Demografik veriler	20
4.2.Hastaların Lenfoproliferatif Hastalıkları İle İlgili Veriler	21

4.3. Hepatit B Tarama Verileri.....	24
4.4. Profilaksi Ve Reaktivasyona Ait Veriler	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti HBc	: Hepatit B kor antikor
Anti HBs	: Hepatit B antikor
cccDNA	: Kapalı çembersel DNA
DBBHL	: Diffüz büyük b hücreli lenfoma
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
FL	: Foliküler lenfoma
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBVr	: Hepatit B Reaktivasyonu
HCC	: Hepatoselüler karsinom
IFN	: İnterferon
IPI	: Uluslararası prognostik indeks
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
MHL	: Mantle hücreli lenfoma
MZL	: Marjinal zon lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NS	: Özellik belirtmeyen (Not Significant)
NUCs	: Nükleoz(t)it analogları
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
ULN	: Normal sınırın üst sınırı

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Lenfomada Ann Arbor evrelemesi	3
Tablo 2: KLL’de Rai evrelemesi.....	4
Tablo 3: Hepatit B virüsü enfeksiyonuna karşı aşılama endikasyonları	7
Tablo 4: HBV için taranması gereken yüksek riskli kişiler.....	8
Tablo 5: HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçlerinin klinik yorumu	9
Tablo 6: Okült HBV enfeksiyonu için HBV-DNA taraması yapılması önerilen hastalar...	13
Tablo 7: Seroloji ve verilecek tedaviye göre HBVr risk sınıflaması.....	15
Tablo 8: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkartılma kriterleri.....	18
Tablo 9: Yaşların cinsiyete göre dağılımı ve ortalaması.....	20
Tablo 10: Hastaların ilk değerlendirmede tespit edilen HBV serolojik verileri.....	24
Tablo 11: HBV-DNA Pozitif olan hastaların (n=22) serolojik değerlendirilmesi.....	25
Tablo 12: Tanı yıllarına göre kemoimmunoterapi öncesi HBV etkin tarama oranları.....	26
Tablo 13: Profilaksi verilen hastalar.....	27
Tablo 14: HBVr saptanan hastaların genel özellikleri.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Nükleoz(t)it kullanmamış HBV'li hastalarda yapılan tedavi direnci kümülatif insidans analizi.....	17
Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	20
Şekil 3: Hastaların tanı dağılımı.....	21
Şekil 4: NHL hastalarının tanıdaki evre dağılımı.....	22
Şekil 5: KLL hastalarının tanıdaki evre dağılımı.....	22
Şekil 6: Hastaların hipogammaglobulinemi açısından değerlendirilmesi.....	23
Şekil 7: Anti-HBs bakılan hastaların değerlendirilmesi.....	25
Şekil 8: HBVr olan hastaların tanı dağılımı.....	29
Şekil 9: Hastaların toplam takip süresinin histogramı.....	30

ÖZET

AMAÇ: Anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab, B hücreli hematolojik malignitelerde yaygın olarak kullanılan önemli bir ajan olup, kullanımını hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu açısından hastalarda önemli riskler barındırmaktadır. Tüm dünyada yaygın olan HBV enfeksiyonu, immünyüpresif tedavi alan hastalarda reaktivasyon riski ile karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesinde hastalar HBV açısından mutlaka değerlendirilmeli ve gerekli hastalara HBV profilaksisi verilmelidir. Çalışmamızda rituksimab kullanan B hücreli lenfoproliferatif hastalığı olan olguların HBV enfeksiyonu tarama ve profilaksi verilerini elde etmeyi ve irdelemeyi amaçladık.

HASTALAR VE METOD: B hücreli lenfoproliferatif hastalığı olan ve 2000-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda rituksimab ile kombine kemoimmunoterapi almış hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, aldıkları tedaviler, tedavi öncesi HBV serolojik değerleri, HBV profilaksi verileri ve HBV reaktivasyonu açısından takipleri kaydedildi. Elde edilen sonuçlar ile oluşan hasta grupları arasında istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 577 hastanın 30'u (%5,2) HBsAg pozitif, 147'si (%25,5) anti-HBs pozitif, 105'i (%18,2) anti-HBc IgG pozitif olarak saptanmış, 22 hasta da (%3,8) HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif 55 hasta mevcut olup, izole anti-HBs 39 hastada, izole anti-HBc IgG 22 hastada pozitif bulunmuştur. Kemoimmunoterapi öncesi HBV taraması olan HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG taraması 2010 ve öncesi ile 2011 ve sonrası olarak iki periyotta bakılmış ve periyotlar arasında etkin tarama açısından anlamlı iyileşme görülmüştür ($p<0,005$). Tüm hastaların 47'sine (%8,1) HBV profilaksisi verilmiş olup, 34 hastaya (%72,3) lamivudin, 13 hastaya ise (%27,6) tenofovir verilmiştir. Profilaksilerin reaktivasyon, takip süresi ve rituksimaba maruziyet dozu açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalardan 18'inde (%3,1) HBV reaktivasyonu görülmüştür. Bu hastalardan ikisi profilaksi altında, 16'sı profilaksi ise almıyorken reaktivasyon

yaşamıştır. Reaktivasyonlar kemoimmunoterapi başlangıcından ortalama 18,1 ay sonra görülmüştür. Reaktif olan ve olmayan hastaların maruz kaldığı ortalama rituksimab dozları arasında anlamlı farklılık yoktur. Kemoimmunoterapi öncesi etkin tarama yapılan hastalar ile taranmadığı kabul edilenler arasında reaktivasyon açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen 577 hastanın biri (%0,2) HBV reaktivasyonu nedeniyle ölmüştür.

SONUÇ: Özellikle rituksimab içeren kemoimmunoterapi öncesinde hastalar HBV açısından HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG mutlaka taranmalı ve gereken hastalarda profilaksi verilmelidir. Viral seroloji mutlaka anamnez ile birlikte değerlendirilmeli ve izole anti-HBs pozitif hastalarda aşı öyküsü sorgulanmalıdır. Her ne kadar literatürde tenofovirin lamivudine HBV profilaksisi açısından üstün olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, biz çalışmamızda lamivudin ile tenofovir arasında profilaktik olarak anlamlı fark saptamadık. Bu konuda ilave çalışmalara halen ihtiyaç vardır ve HBV reaktivasyonu riski olan hastaların klinik takipleri ile ilgili kapsamlı çalışmalar ile kötü sonuçların önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

ABSTRACT

OBJECTIVES: The anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, is an important agent widely used in B-cell hematologic malignancies and its use poses significant risks for patients with hepatitis B virus (HBV) infection. HBV infection, which is common all over the world, presents with the risk of reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy. Therefore, patients should be evaluated for HBV before the treatment and HBV prophylaxis should be given to the required patients. In this study, we aimed to obtain and evaluate the HBV infection screening and prophylaxis data in patients with B-cell lymphoproliferative neoplasms receiving rituximab.

PATIENTS AND METHODS: Patients with B-cell lymphoproliferative neoplasms who received rituximab containing chemoimmunotherapy between 2000 and 2017 at Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology were retrospectively reviewed. Demographic data, chemotherapy protocols, HBV serological tests, HBV prophylaxis data and follow-up of HBV reactivation were recorded. Statistical analysis were performed accordingly.

RESULTS: In total 577 patients were evaluated, of which 30 (5.2%) were HbsAg positive, 147 (25.5%) were anti-HBs positive, 105 (18.2%) were anti-HBc IgG positive. HBV-DNA was found to be positive among 22 patients (3.8%). There were 55 cases with both anti-HBs and anti-HBc IgG positivity, and isolated anti-HBs and anti-HBc IgG were positive in 39 and 22 patients, respectively. Screening of HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG, prior to chemoimmunotherapy, was evaluated in two periods as ≤ 2010 and ≥ 2011 , and we detected that the efficacy of screening improved significantly in the second period (≥ 2011) than that of the first period (≤ 2010) ($p < 0.005$). Forty-seven (8.1%) of 577 patients received HBV prophylaxis, of which 34 (72.3%) were given lamivudine and thirteen (27.6%) received tenofovir. There was no significant difference between prophylaxis groups in terms of reactivation, follow-up time and dose of rituximab exposure. In 577 patients, 18 (3.1%) had hepatitis B reactivation. Of these patients, two received prophylaxis and 16 had a reactivation without HBV prophylaxis.

The reactivations were observed with a mean of 18.1 months after the start of the chemoimmunotherapy. The mean rituximab doses in patients with or without HBV reactivation were comparable. There was no significant difference in reactivation rates between patients who underwent effective screening before chemoimmunotherapy and those who did not. One patient (0.2%) died of hepatitis b reactivation among the entire patient cohort.

CONCLUSIONS: Prior to chemoimmunotherapy, patients should be screened for HBV including HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc IgG and prophylaxis should be given in those who require prophylaxis. Viral serology should be evaluated with anamnesis, and vaccination history should be questioned in cases with isolated anti-HBs positivity. Although there are studies demonstrating that tenofovir is superior than lamivudine in terms of HBV prophylaxis, we did not observe such difference in our study. Further studies are still needed, and comprehensive studies on the clinical follow-up of patients at risk for HBV reactivation should attempt to prevent poorer outcomes.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu önemli mortalite ve morbiditeye sahip küresel bir halk sağlığı sorunudur. Aşı politikaları ve göçlerin de dahil olduğu birçok sebep nedeniyle değişim halinde bir epidemiyolojiye sahiptir [1]. HBV tanısı HbsAg varlığı ile konular ve akut enfeksiyondan sonra 6 ay sebat eden HBsAg pozitifliği kronik HBV varlığının göstergesidir [2].

HBV, perinatal, perkutan, cinsel maruziyet ve kişiden kişiye yakın temas yoluyla bulaşabilmektedir. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde perinatal bulaş kronik enfeksiyonun en önemli nedenidir [2, 3]. Vertikal geçiş ile yenidoğan döneminde enfekte olmuş bireyler %90 oranında kronik enfeksiyona sahip olup ömür boyu hepatosit nükleosunda virüsü taşımaktadırlar [4]. Günümüzde siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) ile ilişkili ölümlerin en sık sebebi HBV'dir [5].

Hedefe yönelik tedaviler tıpta birçok hastalık alanında çığır açmıştır. Rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikoru) B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20'ye direkt etki ederek kompleman bağımlı B hücre sitotoksitesini aktive eder. Anti tümör etkinliği tam olarak anlaşılammış olmakla beraber hücre döngüsünü durdurma, apoptozisin indüksiyonu, sitotoksik ilaçların duyarlılığını arttırması, kompleman bağımlı sitotoksitate ve antikor aracılı ortaya çıkan çeşitli yollarla etki göstermektedir [6]. Belirtilen özellikleri ile birçok hastalık grubunda tedavi endikasyonu alan rituksimab B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinin de değişilmezleri arasına girmiştir.

Ritüksimab kullanımı sonrasında ortaya çıkan en önemli yan etkilerden biri HBV enfeksiyonunun reaktivasyonudur. Buna önlem olarak, tedavi alması planlanan hastalarda mutlaka HBV açısından tarama yapılmalı ve hasta kişilerle, inaktif taşıyıcılarda profilaksi tedavisi planlanmalıdır. Aksi takdirde fulminan hepatite ve ölüme kadar gidebilecek komplikasyonlar ile karşılaşılabilir.

Yıllar içerisinde HBV'nin immunsupresif tedavi alan hastalarda yönetimi değişiklikler göstermiştir. Bu değişiklikler yıllar içerisinde edinilen deneyim ve gereksinimler ile oluşmuştur. Profilaksi tedavisinin çeşidi ve süresi ile ilgili farklı yayınlar

mevcuttur. Yapılan alışmalar ön planda tenofovir ve entekavir kullanımını önermekte; lamivudin kullanımını ise tedaviye gelişebilecek direnç nedeni ile ikinci plana atmaktadır [7].

Okült (gizli) HBV enfeksiyonu immunsupresif tedavi alacak hastalarda alışılan seroloji takibinin dışındadır. İzole anti-HBs pozitifliği aşılama sonrası bağışıklık göstergesi olarak bilinmekle birlikte, okült HBV'de izole anti-HBs pozitifliği ile karşımıza çıkabilir. Bu durum rutin HBV taramasına rağmen gözden kaçabilmekte ve immunsupresif tedavi alan hastalar HBV reaktivasyonu ile karşımıza gelebilmektedir [8].

Rituksimab'ın genişleyen kullanım alanı ve HBV enfeksiyonunun da yaygınlığı nedeniyle bu konu hakkında bilgi birikimi giderek genişlemektedir. Farkındalığın arttırılması ve bilginin güncellenmesi için çalışmaların devamına ihtiyaç vardır.

Bu alışma ile HBV reaktivasyonu açısından en yüksek risk grubunda olan rituksimab içeren kemoimmunoterapi alan hastalardaki deneyimimizi tespit etmeyi, yıllar içerisinde kılavuzlarda oluşan değişikliklerin günlük pratiğe yansımalarını görmeyi, profilaksi sonuçları ile verilen tedavilerin karşılaştırmalı sonuçlarını elde etmeyi, HBV'nin taraması sırasında ortaya çıkabilecek sorunları tespit edip zm nerileri sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B Hücreli Hematolojik Maligniteler İle İlgili Genel Bilgiler

B hücreli hematolojik maligniteler heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubunu barındırır. Yavaş seyirli olan indolen non-Hodgkin lenfomalar (NHL'ler), foliküler lenfoma (FL) ve kronik lenfositik lösemi (KLL) yanında daha agresif seyreden diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) gibi NHL formları mevcuttur. B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar tüm NHL olgularının yaklaşık %85'inden fazlasını oluşturmaktadır [9]. 2012 verilerinde dünyada tahmini yıllık 385.700 yeni NHL olgusu ve 199.700 ölüm olduğu öngörülmüştür [10].

NHL olan hastaların çoğu ağrısız lenfadenopati, ateş, kilo kaybı, kaşıntı, yorgunluk ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlarla hekime başvurmaktadır. Ayrıca NHL'ler herhangi bir organı tutarak ona bağlı klinik verebilir. Belirtiler çok çeşitli hastalıkları taklit edebilir. Teşhis yeterli biyopsi örneğine dayanmalı ve deneyimli bir hematopatoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Kesin tanı konulduktan sonra evreleme yapılmalı, ayrıntılı geçmiş anamnezi alınmalı, fiziksel kondisyon tespit edilmeli, kemik iliği ve diğer organların işlevi açısından laboratuvar testleri yapılmalı, laktat dehidrojenazın (LDH) bakılması ve görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Evreleme (Tablo 1 ve 2) amaçlı hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de pozitron emisyon tomografi (PET-BT) taramaları uygulanabilir.

Tablo 1: Lenfomada Ann Arbor evrelemesi [11]

Evre 1: Tek lenf düğümü bölgesi (I) ya da tek ekstralenfatik alan (IE)

Evre 2: Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) ya da diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)

Evre 3: Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE

Evre 4: Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

Bulky Hastalık: Genellikle göğüs kafesi içinde bulunan 7 cm'den geniş lenfoma tutulumlarını tanımlamak için kullanılır. Evreleme dışında agresif tedavi gerektirdiği için kullanılan bir terimdir.

Tablo 2: KLL'de Rai evrelemesi

Evre 0: Israrlı uzun süreli lenfositoz

Evre 1: Evre 0 + Lenfadenomegali

Evre 2: Evre 0-1 + Splenomegali ve/ veya hepatomegali

Evre 3: Evre 0-2 + Anemi (Hgb < 11 g/dL)

Evre 4: Evre 0-3 + Trombositopeni (<100.000/mm³)

Ancak PET-BT lenfatik organların hem anatomik özellikleri, hem de aktiviteleri hakkında bilgi verebilmesi nedeniyle ve ayırıcı tanıda yer alan bazı durumların ekartasyonu açısından da faydalı olabilmesi ile tercih edilebilecek görüntüleme yöntemidir. Kemik iliği tutulumunun belirlenmesinde sıklıkla kemik iliği biyopsisi kullanılır ve evrelemede önemli bir adımdır [12].

NHL için tedavi stratejisi büyük ölçüde histolojik özellikler tarafından belirlenmekle birlikte, hastalığın evresi, hastanın yaşı, prognozu ve komorbid hastalıkların varlığı tedavi stratejisini etkilemektedir. B hücreli malignitelere hücre yüzeyinde yoğun şekilde ekspres edilen CD19 ve CD20, araştırmaların bu yönde ilerlemesini ve bu antijenlere yönelik monoklonal antikorların üretilmesini sağlamıştır [9]. Bu monoklonal antikorlar günümüzde sıklıkla tedavinin değişilmez parçası olarak kullanılmaktadır.

2.2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Tedavi Modaliteleri

Hematolojik malignitelere tedavi yöntemlerinde bilim ve teknolojinin ilerlemesi ile önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Spesifik tedavilerdeki gelişmelere destek tedavilerindeki gelişmelerde eşlik etmiştir [13]. Hücre oluşumunu ve yaşamının devamını sağlayan nokta ve yolaklara karşı geliştirilen tedaviler malignitelere karşı savaşın temelini oluşturur. Hücrenin yaşam döngüsünün keşfi ile kanser hücresi ile savaşabilecek yöntemlerin keşfedilmesi sağlanmıştır. Kombine tedaviler hücre döngüsünün değişik noktalarına müdahale edilerek kansere karşı güçlü etki sağlanmaya çalışılır.

Geleneksel kemoterapilerin etkisini DNA sentez ve replikasyonunu engelleyerek direkt hücrenin ölümüne neden olarak yaptığı düşünülmekte idi. Ancak bunun yanında sitotoksik tedavilerin birkaç yolla doğal ve kazanılmış immun sistemi aktive ederek maligniteye karşı etki gösterdiği gösterilmiştir [14].

Son dekatlarda yaşanan gelişmeler özellikle hücre üzerinde bulunan reseptörlere direk olarak etki eden monoklonal antikorlar üzerinden olmaktadır. Hem hematolojik malignitelerde hem de solid tümörlerde malignite hücrelerinin hücre yüzeylerinde saptanan antijenlere yönelik uygulanan tedaviler ile kür ve sağkalım oranlarında ciddi gelişmeler yaşanmıştır.

Ritüksimab bir insan/fare, kimerik anti-CD20 monoklonal antikorudur. Kanıtlanmış etkinlik ve CD20 eksprese eden çeşitli lenfoid maligniteleri olan hastalarda iyi tanımlanmış güvenlik profili ile yumuşak ve agresif formlar dahil B hücreli NHL'lerde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar B hücreli malignitelerin tedavisinde (FL, DBBHL, KLL, mantle hücreli lenfoma (MHL), marjinal zon lenfoma (MZL), Burkitt lenfoma) ritüksimab'ın artık standart tedavinin bir parçası olduğunu göstermiştir. Ritüksimab sadece progresyona kadar geçen süreyi uzatmakla kalmayıp, aynı zamanda genel sağ kalımı da uzatabildiği gösterilmiştir [9].

Yine son dönemde gündemde olan ve hızla gelişmekte olan immunoterapi malignitelere genel yaklaşımı değiştirmeye güçlü bir adaydır. Bu tedavi şekli hedefe direkt maligniteyi değil, immun sistemi koyar ve immun sistemi harekete geçirerek hastalığı yok etmeyi amaçlar [15].

2.3. Kemoimmunoterapi Sonrası Bağışıklık Sistemindeki Değişiklikler

Hematolojik maligniteli hastalar enfeksiyon hastalıkları açısından çok ciddi risk altındadır. Enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu hastalarda immunsupresyon, nötropeni, hipogammaglobülinemi ve bozulmuş hücre fonksiyonları nedeniyle oluşmaktadır. Hem hastalığın kendisi hem de tedavisi bu durumun ortaya çıkmasına neden olabilir [13]. Bu nedenle oluşabilecek enfeksiyonlar açısından taramalar yapılmalı ve belirlenmiş olası etkenlere yönelik profilaktik tedaviler hastalık ve tedavi sürecinde hastaya verilmelidir.

Geleneksel kemoterapi ilaçlarının hastalara maksimum tolere edilebilir dozlarda verilmesi sonrası genellikle miyeloid ve lenfoid seride azalmanın eşlik ettiği immunsupresyon ortaya çıkar [15]. Kemik iliği baskılanması kemoterapilerdeki en sık doz azaltıcı komplikasyonlardan biridir. Kısa süreli kemik iliği baskılanmasının yanında tekrar eden dozlarda alınan kemoterapiler sonucunda kalıcı kemik iliği hasarı meydana gelebilmektedir. Bunların sonucu olarak da hipoplastik veya miyeloplastik kemik iliği

bozuklukları meydana gelebilmektedir. Akut kemik iliği baskılanması kemoterapi sürecinde hastanın tedavisinde ertelemelere neden olabilmekte ve bu durum tedavinin etkinliğini de etkileyebilmektedir [16].

Kemoterapi ilaçlarının çoğu doz bağımlı olarak kemik iliğine etki eder. Alkilleyici ajanlar, pirimidin analogları, antrasiklinler, antrakınonlar, nitrozüreler, metotreksat, hidroksiüre ve mitomisin C kemik iliğine ciddi toksik etkili ajanların başında gelir. Son yıllarda artan koloni uyaran ajanlarla hematopoez daha hızlı toparlanabilmektedir [16].

Kanser tanısı konulan ve tedavi planlanan hastaları HBV açısından değerlendirmek gereklidir. Merkezlere göre HBV incelemesi değişiklik gösterebilmektedir. Ancak yüksek ve orta reaktivasyon riskli tedavi alacak hastalarda HBsAg, anti-HBc'ler ve anti-HBs taranmalıdır. Özellikle endemik bölgelerde anti-HBc'lerin taranması önerilmektedir. Tüm bu markerlerin negatif çıktığı kişilerde aşılama yapılması önerilmektedir. Yüksek reaktivasyon riskli tedavi başlanacak hastalara tedavi öncesinde lamivudin profilaksisi verilmesinin maliyet etkin olduğu gösterilmiştir [17].

2.4. HBV Enfeksiyonları

HBV dünya çapında en yaygın kronik viral enfeksiyondur. 2 milyar aşkın enfekte kişinin yanında 350 milyon kişi kronik viral taşıyıcıdır [5]. Yılda 786 000 ölüme neden olduğu gösterilmiştir [18]. Bu veriler HBV'nin küresel halk sağlığı sorunu olmasının nedenini açıklamaktadır.

HBV için etkin ve güvenli aşı 1981 yılından bu yana kullanımdadır [5]. Dünyada aşının ve tedavilerin ulaşmadığı yerler çok kısıtlıdır. Uluslararası aşılama programının da uygulanmadığı yine az sayıda ülke vardır. HBV eradikasyonu çalışmaları ile hastalığın primer etkilerinden insanları korumak, hastalık taşıyıcılığını azaltmak, hastalığı azaltarak siroz ve HCC sayılarını düşürmek amaçlanmaktadır [19]. Tablo 3'de aşılama endikasyonları belirtilmiştir [5].

Tablo 3: Hepatit B virüsü enfeksiyonuna karşı aşılama endikasyonları [5]

• Tüm yenidoğanlarda *
• Tüm çocuklar ve ergenler doğumda aşılanmadı ise
• Yüksek riskli yetişkinler
• Erkeklerle seks yapan erkekler
• Birden fazla cinsel partneri olan insanlar
• Damar içi ilaç kullanıcıları
• Hemodiyaliz Hastaları
• Kurumlardaki hastalar
• Sağlık bakım çalışanları ve kamu güvenliği çalışanları
• Hepatit B virüsü taşıyan kişilerin eşleri, cinsel eşleri veya hane halkı üyeleri
*Taşıyıcı annelere doğan bebeklere ayrıca hepatit B immunglobulin verilir.

Tarama, hastalığı saptayabilmek için belirlenmiş toplum örneklerinde yapılmalıdır. Taramalar seronegatif kişilerde immunizasyon fırsatını yakalamamızı sağlar. Kimlerde özellikle tarama yapılması gerektiği Tablo 4’de açıklanmıştır [2].

Tablo 4: HBV için taranması gereken yüksek riskli kişiler [2]

Yüksek veya orta HBV endemisitesi olan bölgelerde doğan kişiler (HBsAg prevalansı >% 2)*	Prediyaliz, hemodiyaliz, periton diyalizi ve evde diyaliz hastaları dahil olmak üzere son dönem böbrek hastalığı olan kişiler
Ebeveynleri HBV endemisitesi yüksek olan bölgelerde doğmuş ve ABD doğumlu infant iken aşılanmamış kişiler (\geq %8)	Temas profilaksisi gerektirebilecek kan veya vücut sıvısı riskine maruz kalan kişiler
Tüm hamile kadınlar	HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler
Damar içi ilaç kullanmış kişiler	Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler
Erkeklerle seks yapan erkekler	Uzun süreli, karşılıklı olarak tek eşli bir ilişki içinde bulunmayan kişiler
ALT veya etiyojisi bilinmeyen yüksek AST olan kişiler	HBsAg pozitif kişilerin ev, iğne paylaşımı ve cinsel temaları
Kan, plazma, organ, doku veya semen donörleri	Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için değerlendirme veya tedavi isteyen kişiler
Kemoterapi, organ nakli ile ilgili immunsupresyon ve diğer immunsupresif tedaviye ihtiyaç duyan kişiler	Kana veya kanla kontamine olmuş vücut sıvılarına mesleki maruz kalma riski taşıyan sağlık ve kamu güvenliği çalışanları
Gelişimsel engelli tesislerin sakinleri ve tesis personeli	Orta veya yüksek HBV enfeksiyonu prevalansı olan ülkelere seyahat edenler
HIV'li kişiler	İslah tesisleri mahkumları
19 ila 59 yaşları arasındaki diyabetli aşılanmamış kişiler (>60 yaş klinisyenin kararı)	
* Afrika (tüm ülkeler), Kuzey, Güneydoğu, Doğu Asya (tüm ülkeler), Avustralya ve Güney Pasifik (Avustralya ve Yeni Zelanda hariç tüm ülkeler), Orta Doğu (Kıbrıs ve İsrail hariç tüm ülkeler), Doğu Avrupa (Macaristan hariç tüm ülkeler), Batı Avrupa (Malta, İspanya ve Grönland'ın yerli toplulukları), Kuzey Amerika (Alaska yerlileri ve Kuzey Kanada'nın yerli toplulukları), Meksika ve Orta Amerika (Guatemala ve Honduras), Güney Amerika (Ekvador, Guyana, Surinam, Venezuela ve Amazon bölgeleri), Karayipler (Antigua-Barbuda, Dominika, Grenada, Haiti, Jamaika, Saint Kitts ve Nevis, Saint Lucia ve Turks ve Caicos Adaları)	

Serolojik markerler HBV'nin tanısı ve hastalığın durumu ile seyri hakkında klinisyeni yönlendirir. İlk olarak bir tümör belirteci olarak araştırılan ve Avusturalya antijeni olarak adlandırılan markerin aslında HBV tanısının koyulmasını sağlayan HBsAg olduğu anlaşılmıştır [20]. Sonrasında virüsün yapısının çözülmesi ile diğer antijenler keşfedilmiş ve hastalık seyrindeki anlamları tespit edilmiştir. HBV tanısında ve takibinde kullanılan antijenler Tablo 5'te özetlenmiştir [5].

Tablo 5: HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçlerinin klinik yorumu [5]

HBsAg	Enfeksiyon işareti Akut enfeksiyonun erken evresinde pozitif, kronik enfeksiyonda ise sürekli pozitif
Anti-HBs	Akut enfeksiyonu geçirip bağışıklık kazanan veya aşılama nedeniyle bağışıklık
HBeAg	İmmun tolerans fazı veya immün klirens fazı Genellikle yüksek viral yük ile ilişkili
Anti-HBe	Hepatit B virüsü DNA'sı düşükse düşük replikasyon fazı Hepatit B virüsü DNA'sı yüksekse HBV varyantları
Anti-HBc IgM	Akut enfeksiyon; serolojik pencerede sadece pozitif serolojik belirteç HBsAg'in kaybolması ve anti-HBs'in ortaya çıkması Kronik enfeksiyonun şiddetli alevlenmesi sırasında pozitif olabilir
Anti-HBc IgG	Enfeksiyona maruz kalma Kronik enfeksiyonda HBsAg ile birlikte Akut enfeksiyondan iyileşme sonrası anti-HBs ile birlikte mevcut İzole edilmiş varlığı gizli enfeksiyona işaret ediyor olabilir

2.4.1. Akut HBV enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonu sonrasında hastalığın seyri yaş ile ilişkilidir. Yenidoğan'da %95 kronikleşme söz konusu iken, bu sayı 1-5 yaşları çocukluk döneminde %20-30, erişkin dönemde ise %5'in altında olarak saptanmaktadır. Akut hepatitli hastaların %1'inden daha azında fulminan hepatit gelişimi olur ve bu durum karaciğer nakli yapılmaksızın %80 ölüm riski barındırır. HBsAg bulaştan 2-10 hafta sonra serumda tespit edilebilir. Genellikle HBsAg'nin serumda saptanması semptomların ve aminotransferaz yüksekliği başlamasından önce olur. HBsAg serumda genellikle 4-6 ay sonra kaybolur. Anti-HBs'nin ortaya çıkışı bu kaybolmadan birkaç hafta önce veya sonra olur. HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif saptanması hastalığın kronikleştiğinin göstergesidir [5].

Akut HBV enfeksiyonu immün kompetan yetişkinde %95 kendini sınırlayarak seyreder. Genellikle destek tedavisi ile yönetilirken, ağır seyreden ve uzun süren hastalıklarda antiviral tedavi endikasyonu oluşabilir [5].

2.4.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu:

Kronik HBV enfeksiyonu hasta ve etkenin etkileşimi ile oluşan dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların hepsinde kronik hepatit yoktur. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı veya yokluğu ile değerlendirilerek beş aşamada açıklanmaya çalışılmıştır [1].

Serum HBeAg, HBV DNA ve ALT seviyelerinin takibi hastalığın seyrinde çoğu zaman gereklidir, ancak her türlü takibe rağmen takipte gri alanlar oluşabilir. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları her zaman sıralı olmak zorunda değildir [1].

Faz 1: Önceden "immuntoleran" faz olarak adlandırılan HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu fazıdır; Serum HBeAg, geleneksel cut-off değerlerine göre normal aralık içinde çok yüksek düzeyde HBV DNA ve ALT seviyelerinin varlığı ile karakterizedir [normal sınırın üst sınırı (ULN) yaklaşık 40 IU / L] . Karaciğerde, nekroinflamasyon veya fibrozis yoktur (ya da minimal vardır), ancak yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin oluştuğunu düşündürür. Bu aşamada spontan HBeAg kayıp oranı çok düşüktür. Bu hastalar yüksek HBV DNA seviyeleri nedeniyle bulaşıcıdır [1].

Faz 2: HBeAg-pozitif kronik hepatit B: serum HBeAg, yüksek düzeyde HBV DNA ve yüksek ALT varlığı ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya şiddetli nekroinflamasyonu ve fibrozisin hızlı ilerlemesi mevcuttur. İlk fazdan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha hızlı (yenidoğan döneminde alan kişiye göre [21]) bir şekilde ulaşılabilir. Bu fazın sonucu değişkendir. Çoğu hasta HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması oluşabilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Diğer hastalar kontrol edilemeyen HBV olarak yıllar içinde HBeAg-negatif kronik HBV fazına geçebilirler [1].

Faz 3: HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu, önceden 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan, HBeAg (anti-HBe), saptanamayan veya düşük (2.000 IU / ml) HBV DNA seviyelerine ve normal ALT serum seviyelerinin varlığı ile karakterize fazdır. Bu fazda bazı hastalar HBV DNA seviyelerine 2000 ila 20.000 IU/ml arasında olup normal ALT seviyeleri ile minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis ile seyredebilirler. Bu hastalar bu fazda kalırlarsa siroz veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür, ancak genellikle HBeAg negatif hastalarda kronik HBV'ye ilerleme meydana gelebilir. Bu

olguların %1-3'ünde kendiliğinden HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon oluşabilir. Tipik olarak, bu hastalar düşük serum HBsAg seviyelerine sahip olabilir [1].

Faz 4: HBeAg-negatif kronik hepatit B; genellikle tespit edilebilir anti-HBe ile serum HBeAg yokluğu ile karakterizedir. Orta veya yüksek seviyelerde serum HBV DNA'sının (genellikle HBeAg-pozitif hastalardan daha düşük) kalıcı veya dalgalanması ile dalgalı veya sürekli olarak yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Bu hastaların çoğunda, HBeAg ekspresyonunu bozan veya ortadan kaldıran precore ve / veya bazal çekirdek promoter bölgelerinde HBV varyantları mevcuttur. Bu fazda, spontan hastalık remisyon oranları düşüktür [1].

Faz 5: HBsAg-negatif faz; serum HBsAg negatifliği ve HBcAg'ye karşı pozitif antikorlar (anti-HBc) mevcuttur. HBsAg'ye (anti-HBs) karşı saptanabilir antikorlar pozitif ya da negatif olabilir. Bu aşama "okült (gizli) HBV enfeksiyonu" olarak da bilinir. Nadir durumlarda, HBsAg'nin yokluğu, kullanılan testin duyarlılığı ile ilgili olabilir. Bu aşamadaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve genellikle serum HBV DNA saptanamayacak kadar düşüktür. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıkça tespit edilebilir. Siroz başlamadan önce HBsAg oluşursa siroz, dekompanasyon ve HCC riski azalmakla beraber ve sağkalımda iyileşme görülür. Ancak, siroz HBsAg kaybından daha önce geliştirse hastalar HCC riski altında kalır, bu nedenle HCC açısından takibe devam edilmelidir. İmmünsupresyon bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilir [1].

2.4.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi

HBV'nin tedavisi için rutin kullanıma girmiş 7 ajan bulunmaktadır. 2 interferon (IFN- α , Peg-IFN) ve 5 adet nükleoz(t)id analogu (NUCs); lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir ve tenofovir günümüzde kullanımda olan ajanlardır. Bu ajanlar yalnızca HBV replikasyonunu azaltmakla kalmayıp, ALT seviyelerini normalleştirmeye, hepatik inflamasyonun azaltılmasına ve hepatik fibrozis ile sirozun geri dönmesini sağlar. NUCs IFN'lerin aksine oral kullanımı mevcut olup, akut hepatik yetmezlik, kronik HBV'nin ciddi akut alevlenmesi ve dekompanse sirozda kullanılabilir. NUCs'nın ayrıca hastaları karaciğer dekompanasyonundan ve kompanse sirozlu hastaları HCC gelişimden koruduğu gösterilmiştir [19].

Kronik HBV hastalarının tedavi ihtiyacı belirlenmelidir. EASL 2017 kılavuzuna göre tedavi endikasyonu olan hastalar;

- HBeAg pozitif veya HBeAg negatif, HBV-DNA >2000 IU/ml, ALT>40 IU/ml olan ve karaciğerde en az orta derecede nekroinflamasyon veya fibrozisi olan hastalar
- ALT seviyesine bakılmaksızın HBV-DNA saptanan kompanse veya dekompanse sirozlu hastalar
- HBV-DNA>20.000 IU/ml ve ALT ULN'den 2 kattan fazla artış gösteren hastalar (fibrosis skoruna bakılmaksızın)
- HBeAg pozitif, sürekli normal ALT ve yüksek HBV-DNA seviyeleri olan 30 yaşından büyük kişiler (karaciğer histolojisine bakılmaksızın)
- Ailesinde HCC veya siroz ve ekstrahepatik bulgular bulunan HBeAg pozitif veya negatif kişilerdir (standart tedavi endikasyonları olmasa bile) [1].

Tedavideki bu kısıtlamaların sebebi mevcut tedavilerin HBV eradikasyonu sağlamaması ve bu nedenle uzun süre ve genelde ömür boyu kullanım ile tedaviye ve olası yan etkilerine maruz kalacak olmasının yanı sıra; hasta uyumunun zorluğu, direnç gelişim ihtimali ve tabii yüksek kümülatif maliyettir [19].

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) bu tedavi endikasyonlarının çoğu mevcut olup, güncel HBV tedavilerinin geri ödemesi yapılmaktadır [22].

Mevcut tedaviler ile viral yükün baskılanması başarılı bir şekilde yapılabilmesine rağmen hastalıktan kür elde etme oranı (HBsAg klirensi) 5 yıllık takipte %10 civarındadır. Bu durum hastalık için yeni tedavi yöntemlerine ihtiyacı doğurmuştur. Tam kür elde etmek için ancak tüm vücuttan cccDNA'nın elemine edilebilmesi gerekir. HBV'nin kalıcı tedavisi için çeşitli tedaviler geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Bu tedaviler ana başlıklar olarak HBV'nin yaşam döngüsünde hücreye giriş kanalı üzerinde etki gösteren ajanlar, sirküler DNA üzerinden cccDNA'ya etki edecek ajanlar, direkt cccDNA'yı hedef alan ajanlar, HBV mRNA üzerinden etki gösterecek ajanlar, pregenomik RNA üzerinden etki edecek ajanlar, HBV polimeraz üzerinden etki edecek ajanlar ve virionlar ile sekresyonlarına karşı ajanlardır. Bunların dışında doğal ve kazanılmış immün sistemin manipüle edilmesine yönelik ajanlar üzerinde de çalışmalar devam etmektedir [23].

2.4.4. Okült (Gizli) Hepatit B Enfeksiyonu

Okült HBV enfeksiyonu HBsAg'nin saptanamadığı ve anti-HBc IgG'nin pozitif / negatif olabileceği ama HBV-DNA'nın serum ve karaciğer dokusundan saptanabildiği bir fenomendir. Seronegatif yani anti-HBc IgG negatif olanlar yaklaşık okült hepatit vakalarının %20'sini teşkil eder. Okült HBV enfeksiyonu varlığında siroz ve HCC gelişimi olabilir. Okült HBV'nin oluşturabileceği klinik sorunlardan kaçınabilmek için bazı hastalarda HBV-DNA taraması yapılması önerilmektedir (Tablo 6) [8].

Tablo 6: Okült HBV enfeksiyonu için HBV-DNA taraması yapılması önerilen hastalar [8]

Geçmiş akut veya kronik HBV enfeksiyonu geçmişi olanlar
Hepatit C ve/veya HIV koenfeksiyonu olanlar
Anti-CD20 ve/veya kemoterapi alacak olanlar
Organ nakli alıcıları
Kan ürünü donörleri
Talasemi ve hemofili hastaları
Sağlık çalışanları
Kriptojenik karaciğer hastalığı olan kişiler
Hemodiyaliz hastaları
IFN ve lamivudin tedavisi alacak olanlar
Yüksek endemik bölgelerde aşı yapılacak olan çocuklar

HBsAg'nin "a" determinant bölgesinde mutasyon, pre S1 ve pre S2 bölgelerinde mutasyon ve RNA yazımından eklemlerden kaynaklı okült HBV enfeksiyonu ortaya çıkabilir. Okült HBV enfeksiyonunun tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gerçek zamanlı PCR kullanılmaktadır [8].

Serolojik tarama yapılan hastalarda izole anti-HBs pozitifliği durumunda seronegatif okült HBV enfeksiyonu akla gelmeli ve hastanın aşı geçmişi sorgulanmalıdır.

2.4.5. Hepatit B Reaktivasyon Mekanizması ve İmmüsupresyonla İlişkisi

Reaktivasyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, viral replikasyon üzerindeki immün kontrolün zayıflamasının en önemli mekanizma olduğu düşünülmektedir. HBV'nin replikasyonu ve yayılması doğal ve kazanılmış immün sistem tarafından çeşitli mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Güçlü ve spesifikleşmiş CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı güçlü B hücre yanıtıyla ilişkili olup; bu da nötralizan anti-HBs salınımı ve viral klirens ile ilişkilidir. HBV spesifik T hücreleri hem direkt enfekte hücreleri sitopatik yolla yok ederek hem de sitokin aracılı yol ile viral replikasyonu azaltarak virüs ile savaşır. Aktif B hücresi tarafından üretilen nötralizan antikolar ise dolaşan virüsleri temizleyerek virüsün yayılımını engelleyerek savaşır [17].

Lenfosit fonksiyonlarının azalmasıyla özellikle IFN-Gamma ve TNF-alfa gibi doğal immün sistemin viral çoğalmayı engelleyen sitokin düzeylerinde azalma olmakta ve bu nedenle viral replikasyon artmakta ve enfekte hepatosit yüzeylerinde viral proteinlerin ekspresyonu oluşmaktadır. Kök hücre naklini veya kemoterapilerden sonra immün baskılanma ortadan kalkmasıyla sitotoksik T lenfositler eksprese olan viral peptidlere saldırarak karaciğer hücre hasarına neden olmaktadır [24].

İmmüsupresif tedaviler ile HBV reaktivasyonu (HBVr) arasında güçlü birliktelik mevcuttur. HBVr riski olan tüm hastalarda HBsAg ve anti-HBc taraması rutin olarak önerilmektedir. Güçlü oral antiviral tedaviler, reaktivasyon riski olan hastalarda şiddetle önerilmektedir. Reaktivasyon riski düşük olan hastalarda koruyucu tedavi veya dikkatli izlem önerilmektedir [17].

İmmüsupresyon derecesi ile reaktivasyon riski değişmektedir. Hastanın serolojik paterni ve alacağı tedavilere göre reaktivasyon riskleri belirlenmiş ve bu risk sınıflarına göre profilaksi yöntemleri belirlenmiştir. Risk sınıflaması Tablo 7'te belirtilmiştir [25]

Tablo 7: Seroloji ve verilecek tedaviye göre HBVr risk sınıflaması (Amerikan Gastroenteroloji Derneği kılavuzundan uyarlanmıştır [25])

Yüksek reaktivasyon risk grubu Bu vakaların >%10'unda HBVr insidansı beklenmektedir.	1. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif)	B hücreleri depresyonu yapan ajan kullanımı (örneğin, Rituksmab, Ofatumumab)
	2. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif	Antrasiklin türevleriyle tedavi (örneğin, Doksorubisin, Epirubisin)
	3. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif	Orta dozda (günde 10-20 mg Prednizon veya eşdeğeri) veya yüksek doz (> 20 mg Prednizon günlük veya eşdeğeri) ≥4 hafta boyunca günlük kortikosteroid kullanımı.
Orta reaktivasyon risk grubu Bu vakalarda HBVr insidansı % 1 ila % 10'u arasında beklenmektedir.	1. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	TNF-α ile tedavi edilen hastalar (örneğin, Etanersept, Adalimumab, Sertolizumab, İnfliksimab)
	2. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	Tirozin kinaz inhibitörleri kullanımı (örneğin İmatinib, Nilotinib)
	3. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	Diğer sitokin bazlı ve ya anti-integrin tedavileri kullanımı (örneğin, Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab)
	4. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif	Düşük dozda kortikosteroidin (günlük veya eşdeğeri <10 mg Prednizon) ≥4 hafta boyunca kullanımı
	5. HBsAg-negatif / anti-HBc – pozitif	Tedavi orta dozda (günde 10-20 mg Prednizon) veya eşdeğeri) veya yüksek doz (günde > 20 mg Prednizon veya eşdeğeri) ≥4 hafta boyunca günlük kullanımı
	6. HBsAg-negatif / anti-HBc - pozitif	Antrasiklin türevleri ile tedavi (örneğin, Doksorubisin, Epirubisin).
Düşük reaktivasyon risk grubu Bu vakalarda beklenen HBVr insidansı olguların <%1'i olarak beklenmektedir.	1. HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc-pozitif	Geleneksel immunsupresif ajanlarla tedavi edilen (örn., Azatiyoprin, 6-merkaptopürin, Metotreksat)
	2. HBsAg-pozitif / anti-HBc pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	Eklem içi kortikosteroid tedavisi
	3. HBsAg-pozitif / anti-HBc pozitif veya HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	1 haftadan daha kısa herhangi bir dozda günlük oral kortikosteroid tedavisi
	4. HBsAg-negatif / anti-HBc pozitif	Düşük dozda (<10 mg Prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroidlerin ≥4 hafta boyunca kullanımı

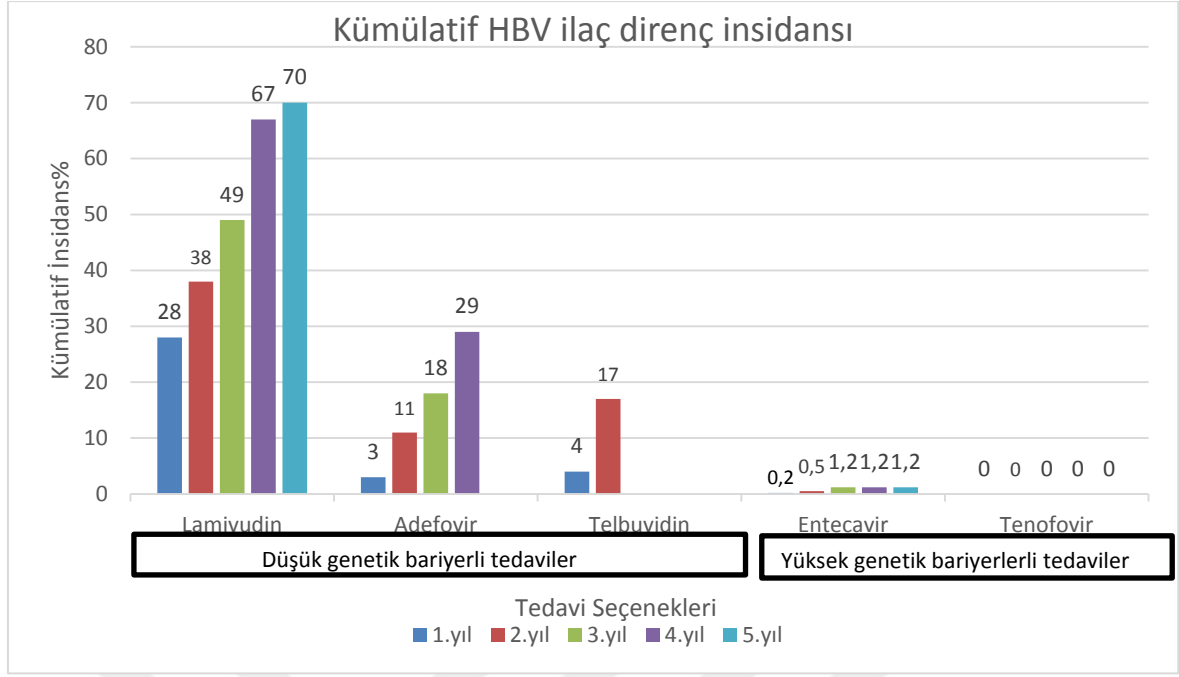
2.4.6. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar ve Tedavi Direnci

HBV'nin tedavisinde geçmişten bugüne gelişmelerle birlikte genel tedavi prensipleri oluşmuştur. Klasik tedavide Peg-IFN kullanımı mevcut iken artık tedavide nükleot(z)it analogları yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Nükleot(z)it analogları HBV-DNA'nın ipliklerinin sentezinde doğal nükleozitlerle yer değiştirerek DNA polimerazın kompetitif inhibisyonunu sağlar ve viral çoğalmayı baskırlar [26]. Lamivudin, tenofovir, entekavir, adefovir ve telbivudin kullanılabilen ajanlardır. Etken olarak tenofovir için iki farklı bileşik form bulunmaktadır. Tenofovir dihidroksi fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) yan etki profilleri farkı ile etkinliğin farklı seçeneklerle kullanımı şansı tanımaktadır.

Tedavinin amacı öncelikle kronik karaciğer hastalığının progresyonunu engellemektir. Tedavinin ana amacı ise kür sağlayarak serolojik serokonversiyon elde etmektir. Yüksek HBV-DNA seviyeleri sirozun progresyonu ve hepatosellüler kanser için bağımsız olarak riski arttırmaktadır. Bu nedenle HBV-DNA seviyesini düşürmek (kür olmasa bile) hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır [27].

Kronik kullanımda son kılavuzlarda Peg-IFN, tenofovir (TDF+TAF) ve entekavir kullanımı etkinlik ve direnç gelişmemesi açısından önerilirken; lamivudin, adefovir ve telbuvidin önerilmemektedir [2].

Antiviral tedaviye direnç söz konusudur. Özellikle uzun süreli kullanımda gösterilmiş direnç tedavi tercihlerinde değişimlere neden olmuştur (Şekil 1) [27]. Düşük genomik bariyeri olan ilaçların uzun süreli kullanımda yıllar içinde gelişen mutasyonlar ile direnç gelişimi oluşmaktadır. Yüksek genomik bariyeri olan tedaviler uzun süreli kullanımda tercih edilmeye başlanmış olup, direnç oranları sifira yakındır. Bu konuda yapılan çalışmalarda tenofovir'de 8 yıllık çalışma sonunda hiç direnç göstermediği kanıtlanmıştır [28].



Şekil 1: Nükleoz(t)it kullanmamış HBV'li hastalarda yapılan tedavi direnci kümülatif insidans analizi. Uyarlanmıştır [29].

3. HASTALAR VE METOD

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2000-2017 yılları arasında hematolojik malignite tanısı ile rituksimab içeren kemoimmunoterapi tedavisi alan hastaların dosyaları ve hastaların hastane otomasyon sistemindeki kayıtları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların ilk başvurularından itibaren başlayarak, kemoimmunoterapi aldıkları süreç ve tedavi sonrası takipleri incelenmiştir. HBV serolojileri açısından hem kemoimmunoterapi öncesi hem de takiplerinde gelişebilen reaktivasyon serolojileri çıkartılmıştır. 2000-2017 arasında rituksimab alan tüm hematolojik maligniteli hastalar geriye dönük irdelenmiş ve uygun hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkartılma kriterleri Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkartılma kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Hematolojik malignitesi olmak
- Erişkin yaş grubunda olmak (≥ 18 yaş)
- 2000-2017 yılları arasında anti-CD20 monoklonal antikör (rituksimab) içeren kemoimmunoterapi ile tedavi edilmiş olmak

Çalışmadan Çıkartılma Kriterleri:

- Çocuk yaş grubundaki hastalar (< 18 yaş)
 - Kök hücre transplantasyonu uygulanmış hastalar
 - Tedavisini düzenli olarak kurumumuzda almamış ve/veya takibi mümkün olmayan hastalar
-

Değerlendirmeye alınan hastaların saptanabilen demografik özellikleri, birincil tanıları, başvuru sırasında hastalığın evresi, aldıkları kemoterapi rejimleri ve toplamda ne kadar rituksimab kullandığı kaydedilmiştir. Hematoloji Bilim Dalı poliklinik takip dosyaları ve hastane sistemimizde bulunan elektronik kayıtlar incelenmiştir. Hastaların poliklinik takibinde oldukları süre dosya açılma tarihinden dosyaların incelendiği tarihe kadar olan süre toplam takip süresi olarak kabul edilmiştir.

Dosyalar ve elektronik kayıtlardan viral hepatitler açısından hastaların HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, HBV-DNA, anti-HCV, anti-HIV serolojik verileri kaydedilmiştir. Serolojik tetkikleri bulunamayan hastalar (olasılıkla başka il veya merkezde takibi başlamış) tetkik edilmedi olarak kabul edilmiştir. Hastaların serolojik verilerine göre profilaksi kararı ve tercih edilen antiviral tedavi kayıt edilmiş ve takiplerine bakılmıştır. Aşılama planı yapılan hastalar ve aşılama sonrası bakılan anti-HBs değerleri kaydedilmiştir. HBV-DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile serumda saptanması pozitif olarak kabul edilmiştir. HBVr için kriter olarak karaciğer fonksiyon testlerinde 5 kattan fazla artış ve/veya HBV-DNA'da 3 log artış ve/veya serokonversiyon saptanması kabul edilmiştir.

Hastaların HBV tarama verilerini yıllara göre ayırarak, yıllar içerisinde yayınlanan kılavuzlar ve değişen klinik yaklaşımlara uyumu araştırmak istedik. Yayınlanan kılavuzlarda HBsAg ve Anti-HBc bakılması gerekliliği, bazı kılavuzlarda buna ek olarak Anti-HBs bakılması gerekliliği söylenmektedir. Biz etkin taramayı HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG olarak kabul ederek, kılavuzların ağırlıklı olarak yayınlandığı 2010 yılını da zaman periyodunun ortası belirleyerek, hasta grubunu 2010 ve öncesi (1. periyot) ile 2011 ve sonrası (2. periyot) olarak iki periyota ayırdık.

HBVr gelişen hastalarda ilk rituksimab dozu ile HBVr arasında geçen süre ay olarak kaydedilmiştir. Nüks serolojisi tespit edilmeye çalışılmıştır.

Hastaların takiplerinin başlamasından itibaren bakılan ilk immunglobulin değerleri ve (varsa) protein elektroforezi kullanılarak hipogammaglobulinemi durumu incelenerek oluşacak klinik ile istatistiksel anlamlılık ilişkisi bakılması planlanmıştır.

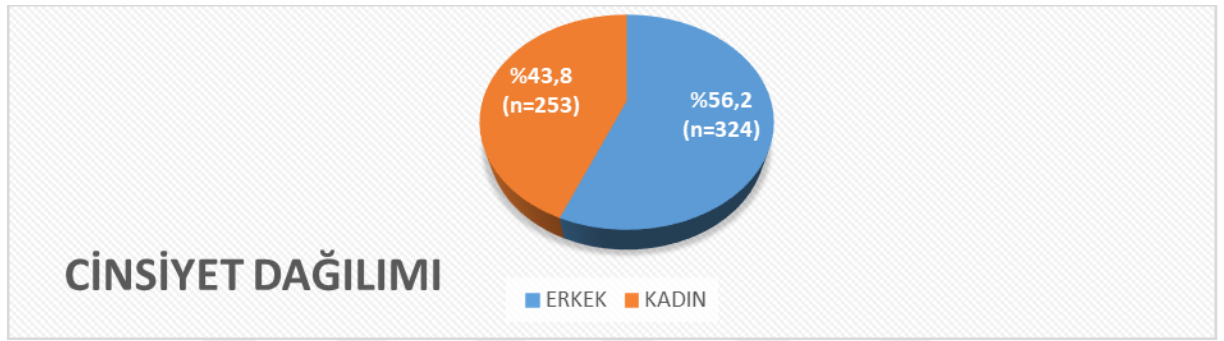
İstatistik işlemlerinde veriler IBM® SPSS® Statistics Subscription programı kullanılmıştır. Oluşturulan verilen ortalama ve ortanca değerleri, sıklık ve dağılımları program yardımı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılıklar açısından farklı bulguların birbiri ile karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Explore yöntemi ile parametrelerin dağılımlarının normalliği saptanmaya çalışılmış ve dağılım olarak normal dağılıma sahip olmayan verilerde karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alınmıştır (İÜC Tarih ve Sayı: 06/12/2018-105159).

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamıza toplam 577 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 324'ü (%56,2) erkek, 253'ü (%43,8) de kadındır (Şekil 2).



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

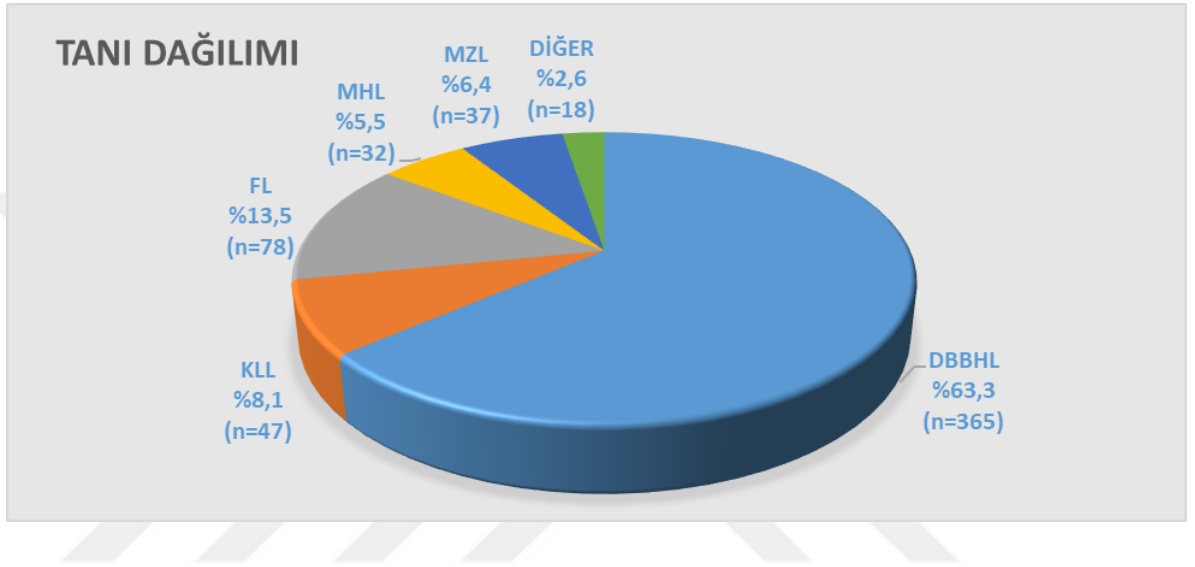
Hastaların yaş ortalaması 55,5 yıldır. En genç hasta 19, en yaşlı hasta ise 87 yaşındadır. Erkeklerin yaş ortalaması 54,3 yıl (19-87 yıl), kadınların yaş ortalaması ise 56,9 yıl (20-87 yıl) olarak belirlenmiştir (Tablo 9). Hastaların takip süreleri en kısa 1, en uzun 221 ay olup, hastalar ortalama 49,9 ay ($\pm 40,2$ ay) takip süresine sahipti.

Tablo 9: Yaşların cinsiyete göre dağılımı ve ortalaması

Cinsiyet	Sayı (n)	En genç hasta (yıl)	En yaşlı hasta (yıl)	Ortalama yaş (yıl)
Erkek	324	19	87	54,3
Kadın	253	20	87	56,9
Toplam	577	-	-	55,5

4.2. Hastaların Lenfoproliferatif Hastalıkları İle İlgili Veriler

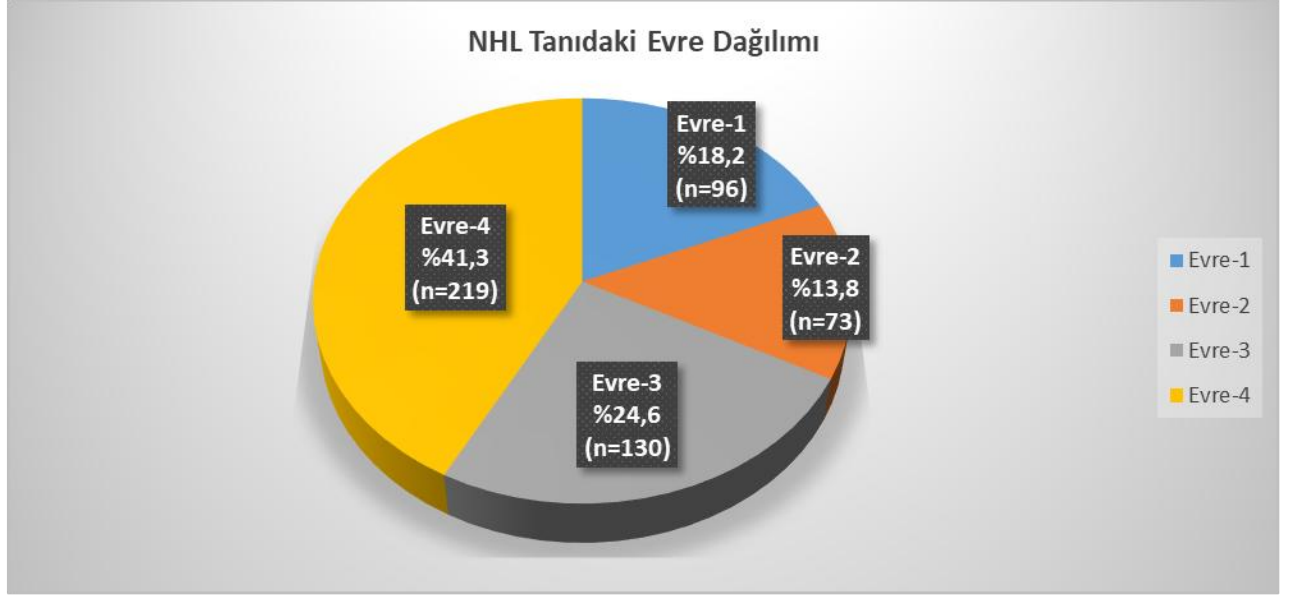
Çalışmaya alınan hastaların patolojik tanıları değerlendirilmiş olup, en sık DBBHL saptanmış olup, 365 hasta (%63,3) DBBHL tanılı idi. Sıklık sıralamasında FL 78 hastada (%13,5), KLL 47 hastada (%8,1), MZL 37 hastada (%6,4) ve MHL 32 hastada (%5,5) saptanmıştır. Diğer tanıları (tanımlanmamış NHL ve lenfoproliferatif hastalık, Burkitt Lenfoma, Lenfoblastik Lenfoma, Primer Medaistinal B hücreli Lenfoma, DBBHL-Like Lenfoma, Kompozit Lenfoma) ayrı ayrı %1'den daha az oranlardadır (Şekil 3).



Şekil 3: Hastaların tanı dağılımı.

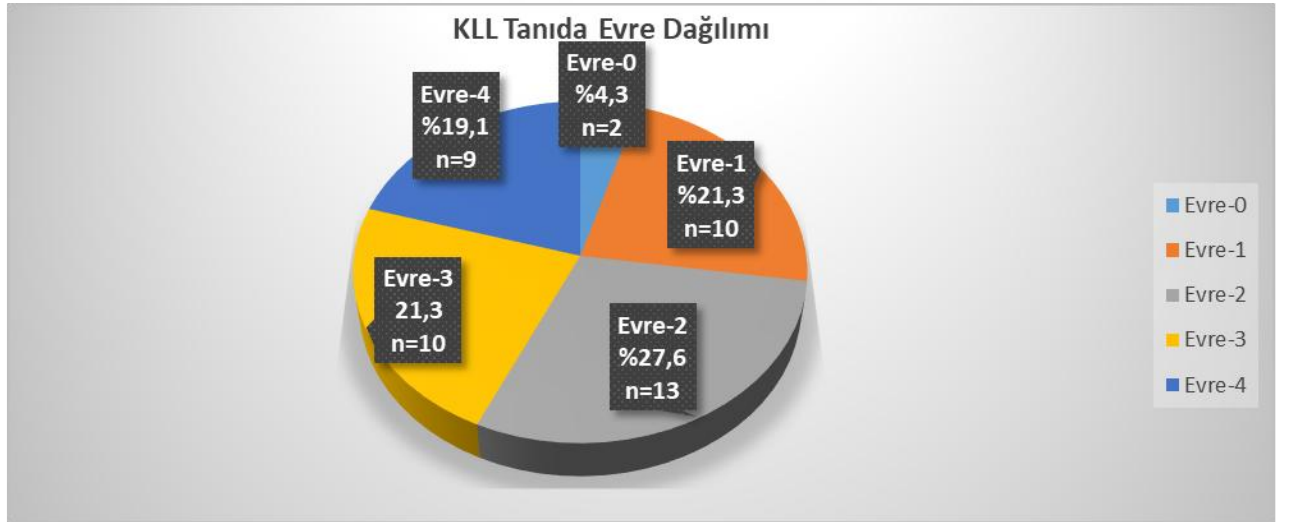
Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurularında bakılan evreleri NHL ve KLL ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hastalar klinik takipleri sürecinde tedavi endikasyonları belirlenmiş ve tedavi endike olduğunda tedavileri verilmiştir.

NHL tanılı 530 hastanın ilk başvurularında 96 hasta (%18,2) evre-1, 73 hasta (%13,8) evre-2, 130 hasta (%24,6) evre-3, 219 hasta (%41,3) evre-4 olarak başvurmuştur. Bu hastalardan 18 kişide (%3,4) *bulky* kitle mevcuttur (Şekil 4).



Şekil 4: NHL hastalarının tanıdaki evre dağılımı.

KLL tanısı olan 47 hasta başvuru Rai evrelerine göre; 2 hasta (%4,3) evre-0, 10 hasta (%21,3) evre-1, 13 hasta (%27,6) evre-2, 10 hasta (%21,3) evre-3 ve 9 hasta (%19,1) evre-4 olarak dağılmıştı (Şekil 5). 3 hastanın ilk başvuru evre bilgisine ulaşamadık.



Şekil 5: KLL hastalarının tanıdaki evre dağılımı.

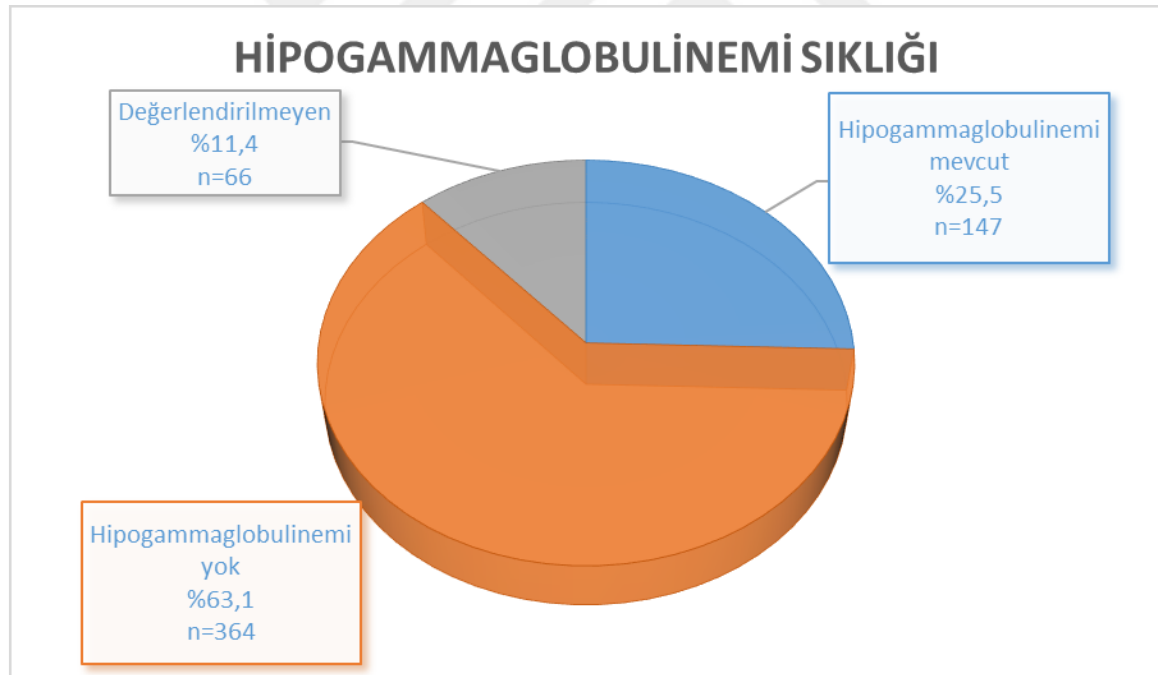
DBBHL tanılı 365 hastada ilk tercih edilen kemoimmunoterapi rejimi en sık rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon'dan oluşan R-CHOP

rejimi olmuştur. 342 hastada ilk tercih edilen rejim olan R-CHOP %93,7 oranında ilk tercih kemoimmunoterapi olmuştur.

KLL tanısı ile takipte tedavi alan hastalarda rituksimab içeren rejim kullanım oranı %68,1 olup, en sık tercih edilen rejim 13 hastada (%27,7) fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab içeren FCR rejimi olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların en düşük 500 mg, en yüksek 16680 mg kümülatif rituksimab dozuna maruz kalmıştır. İki hastanın kullandığı doz bilgisine ulaşılamamıştır. Ortalama maruz kalınan rituksimab dozu 4698,7 mg olup standart sapması 1938,8 mg olarak tespit edilmiştir.

Hastaların başvurudan sonra 511 hastada bakılan ilk immunoglobulin sonuçları değerlendirilmiş olup, 147 olguda (%25,5) hipogammaglobulinemi varlığı tespit edilmiştir. KLL olan 47 hastanın hepsinde immunoglobulin değerlerine bakılmış olup, bu hastalardan 18'inde(%38,3) hipogammaglobulinemi saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların hipogammaglobulinemi açısından değerlendirilmesi.

4.3. Hepatit B Tarama Verileri

Çalışmadaki 577 hastanın tanı ve takip sürecinde değerlendirilen HBV tarama verileri incelenmiştir.

HBsAg 509 hastada değerlendirilmiş olup, 30 hastada (%5,2) pozitif saptanmıştır. Anti-HBs bakılan 456 hastanın 147'si (%25,5) pozitifdir. Anti-HBc IgG 309 hastada bakılmış olup, bunların 105'inde (%18,2) pozitif saptanmıştır. Anti-HBc IgM bakılan 283 hastanın 3'ü (%0,5) Anti-HBc IgM pozitifdir.

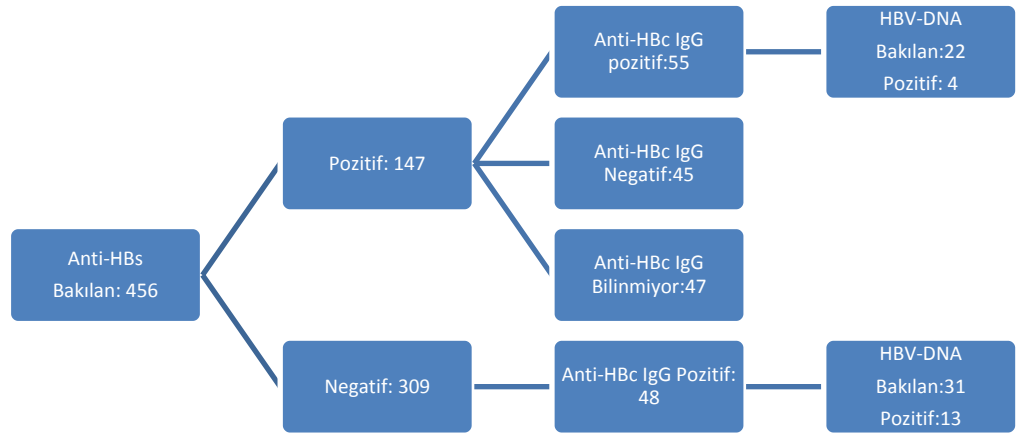
Klinik şüphe ile HBV-DNA bakılan 78 hastada 22'si (%3,8) HBV-DNA pozitifdir (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların ilk değerlendirmede tespit edilen HBV serolojik verileri.

Tüm yüzdeler toplam hasta sayısı (n=577) üzerinden hesaplanmıştır.

Seroloji	Bakılan hasta sayısı, n (%)	Pozitif saptanan hasta sayısı, n (%)	Negatif saptanan hasta sayısı, n (%)	Değerlerine ulaşamayan hasta sayısı, n (%)
HBsAg	509 (88,2)	30 (5,2)	479 (83)	68 (11,8)
Anti-HBs	456 (79)	147 (25,5)	309 (53,6)	121 (21)
Anti-HBc IgG	309 (53,6)	105 (18,2)	204 (35,4)	268 (46,4)
Anti-HBc IgM	283 (49)	3 (0,5)	280 (48,5)	294 (51)
HBV-DNA	78 (13,5)	22 (3,8)	56 (9,7)	499 (86,5)

Anti-HBs bakılan ve pozitif bulunan hastaların 45'inde Anti-HBc IgG negatif saptanmış, 47 hastada Anti-HBc IgG değerine ulaşamamıştır (Şekil 7). Tüm parametrelerin değerlendirildiği 252 hastada izole Anti-HBs, 39 hastada (%15,4) pozitif bulunmuştur.



Şekil 7: Anti-HBs bakılan hastaların değerlendirilmesi.

Anti-HBc IgG bakılan 309 hastanın 22'si (%7,1) izole anti-HBc IgG pozitif. Bu hastaların 12'sinde HBV-DNA değerlendirilmesi yapılmış olup 1 hastada pozitif bulunmuştur.

HBsAg negatif olup, anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte pozitif olan hasta sayısı 54'tür. Bu 54 hastanın 21'inde HBV-DNA taraması yapılmış olup, 3'ünde HBV-DNA pozitif olarak saptanmıştır (%5,6).

Toplam 197 hasta hem HBsAg hem de anti-HBc IgG negatif saptanmış olup, bu hastaların 45'inde anti-HBs pozitif saptanmıştır.

HBV-DNA pozitif saptanan 22 hastaların serolojik değerlendirmesi Tablo 11'de verilmiştir. Burada hastaların beklenen klasik serolojik yanıtlardan farklı şekilde sonuçlar ile karşımıza çıkabildiği görülmektedir.

Tablo 11: HBV-DNA Pozitif olan hastaların (n=22) serolojik değerlendirilmesi

Seroloji	Hasta sayısı, n (%)	Pozitif hasta sayısı, n (%)	Negatif hasta sayısı, n (%)
HBsAg	22 (100)	17 (77,3)	5 (22,7)
Anti-HBs	20 (90,9)	4 (18,2)	16 (72,7)
Anti-HBc IgG	19 (86,4)	18 (81,8)	1 (4,5)
Anti-HBc IgM	17 (77,3)	1 (4,5)	16 (72,7)

577 hastanın 252'si (%43,7) 2010 ve öncesi; 325'i (%56,3) 2011 ve sonrasında merkezimizde takibe alınmıştır. Yapılan değerlendirmede 577 hastanın 301'inin (%52,1) etkin olarak tarandığı görülmüştür. (1. periyotta (2010 ve öncesi) 252 hastanın 93'ü (%36,9)), 2. periyotta (2011 ve sonrası) 325 hastanın 208'inde (%64) etkin tarama yapıldığı görülmüştür. Etkin tarama yapılan (n=301) hastaların 93'ü (%30,9) 1. periyotta, 208'i %69,1'i 2. periyotta olup oluşan bu fark istatistiksel olarak tarama oranlarında iyileşme olarak anlamlıdır (p<0,005). Etkin tarama yapılan hastaların (n=301) ortalama takip süresi 42,7 ay (1-180 ay) olup, etkin tarama yapılmadığı düşünülen olguların (n=276) ortalama takip süresi 57,7 ay (1-221 ay) olup, iki grup arasında takip süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=NS).

Etkin taramayı HBsAg ve anti-HBc IgG bakılması olarak kabul ederek yaptığımız değerlendirmede ise, 577 hastanın 309'u (%53,5) etkin olarak taranmıştır. Yıllara göre etkin tarama dağılımında 2010 ve öncesinde oran %31,1 iken, 2011 ve sonrasında bu oran %68,1 bulunmuş ve bu iki zaman aralığındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12) (p<0,05).

Tablo 12: Tanı yıllarına göre kemoimmunoterapi öncesi HBV etkin tarama oranları.

*HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG bakılmış olan hastalar

		Etkin tarama*		Total
		YOK	VAR	
2010 ve öncesi	Hasta sayısı, n	159	93	252
	Yüzde	%57,6	%30,9*	%43,7
2011 ve sonrası	Hasta sayısı, n	117	208	325
	Yüzde	%42,4	%69,1*	%56,3
Toplam	Hasta sayısı, n	276	301	577
	Yüzde	%100	%100	%100
			*p<0,005	

4.4. Profilaksi Ve Reaktivasyona Ait Veriler

Çalışmadaki 577 hastanın 47'sine (%8,1) profilaksi verilmiş olup, 530 hastaya (%91,9) profilaksi verilmemiştir. Profilaksi verilen 47 hastanın 34'üne (%72,3) lamivudin, 13 hastaya ise (%27,6) tenofovir verilmiştir. Lamivudin ve tenofovir verilen hastaların yıllara göre dağılımında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS) (Tablo 13).

Tablo 13: Profilaksi verilen hastalar. Hastaların hangi viral seroloji ile profilaksi tercih edildiği ve profilaksi sonrası reaktivasyonlar *Cinsiyet: E: erkek, K: kadın. X: bakılmamış

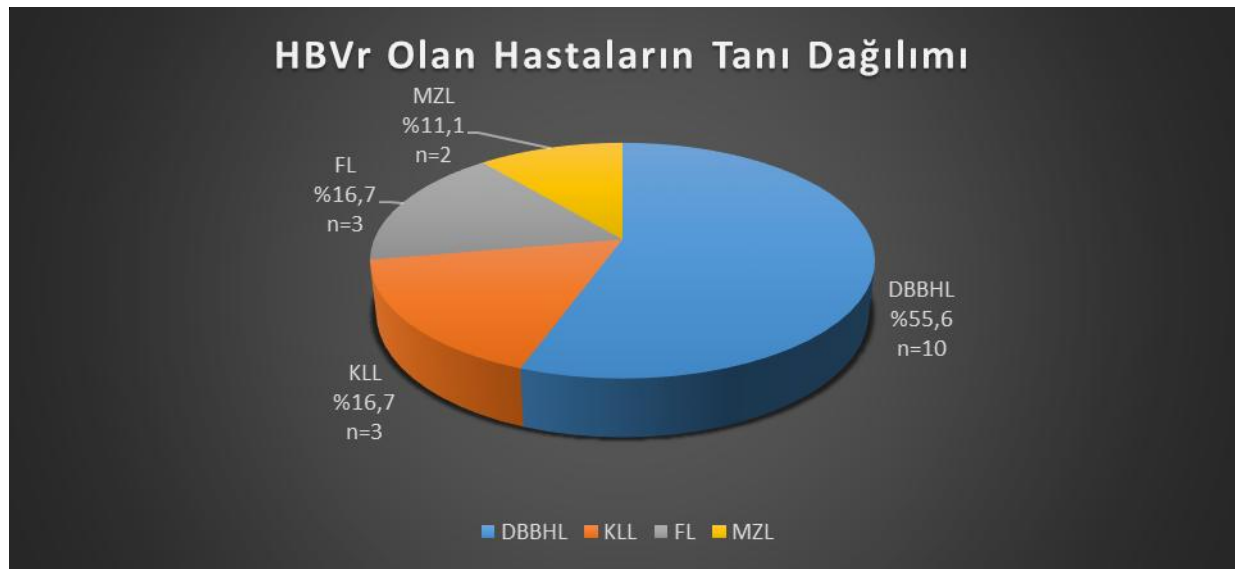
Yaş	Cinsiyet	Tanı	Toplam Takip Süresi (Ay)	HBs Ag	Anti HBs	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	HBV DNA	PROFİLAKSİ	Tedavi Sonrası HBVr Gelişimi
79	E	KLL	81	-	-	-	+	X	Tenofovir	YOK
52	E	KLL	180	+	-	+	+	-	Tenofovir	YOK
59	E	KLL	124	-	+	-	+	+	Tenofovir	YOK
58	E	KLL	125	+	-	-	+	X	Tenofovir	YOK
61	E	KLL	78	-	-	-	+	+	Tenofovir	YOK
57	E	MZL	64	-	-	-	+	X	Tenofovir	YOK
34	E	DBBHL	14	+	-	-	+	+	Tenofovir	VAR
65	E	MCL	37	+	-	X	+	X	Tenofovir	YOK
52	K	DBBHL	19	+	-	X	X	-	Tenofovir	YOK
53	K	FL	221	-	X	X	-	X	Tenofovir	YOK
32	K	DBBHL	15	-	-	-	+	-	Tenofovir	YOK
41	E	DBBHL	18	-	-	-	X	-	Tenofovir	YOK
44	E	Burkitt	12	X	X	X	X	X	Tenofovir	YOK
78	K	KLL	2	-	+	-	+	X	Lamivudin	YOK
65	K	KLL	134	+	-	+	+	+	Lamivudin	YOK
42	K	MZL	109	+	-	-	+	-	Lamivudin	YOK
64	E	DBBHL	3	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
54	K	DBBHL	46	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
72	K	FL	24	-	-	-	+	-	Lamivudin	YOK
50	E	DBBHL	47	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
51	E	DBBHL	104	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
64	E	DBBHL	80	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK

Tablo 13 (devam): Profilaksi verilen hastalar. Hastaların hangi viral seroloji ile profilaksi tercih edildiği ve profilaksi sonrası reaktivasyonlar *Cinsiyet: E: erkek, K: kadın. X: bakılmamış

Yaş	Cinsiyet	Tanı	Toplam Takip Süresi (Ay)	HBs Ag	Anti HBs	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	HBV DNA	PROFİLAK Sİ	Tedavi Sonrası HBVr Gelişimi
57	E	MCL	70	+	-	-	+	-	Lamivudin	YOK
71	K	MCL	36	-	-	X	+	-	Lamivudin	YOK
68	E	DBBHL	70	+	-	-	+	X	Lamivudin	YOK
59	K	DBBHL	96	+	-	X	X	+	Lamivudin	YOK
63	E	DBBHL	5	+	-	X	X	X	Lamivudin	YOK
43	E	DBBHL	20	+	-	X	X	X	Lamivudin	YOK
34	E	DBBHL	52	-	+	X	+	-	Lamivudin	YOK
68	K	DBBHL	74	-	+	-	+	X	Lamivudin	YOK
43	E	FL	55	+	X	X	X	X	Lamivudin	YOK
72	E	MZL	55	+	-	-	-	+	Lamivudin	YOK
60	E	DBBHL	2	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
54	E	DBBHL	69	+	-	-	+	X	Lamivudin	YOK
56	E	DBBHL	25	-	-	-	+	X	Lamivudin	YOK
60	E	FL	22	-	-	-	+	-	Lamivudin	YOK
67	K	DBBHL	25	-	-	-	+	X	Lamivudin	YOK
20	E	DBBHL	6	+	-	X	X	+	Lamivudin	YOK
60	E	DBBHL	25	-	+	-	+	X	Lamivudin	YOK
59	E	DBBHL	21	-	X	X	+	+	Lamivudin	VAR
73	K	DBBHL	26	+	X	X	X	+	Lamivudin	YOK
42	E	FL	68	-	+	-	+	+	Lamivudin	YOK
45	E	DBBHL	3	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK
52	E	MZL	8	+	-	X	X	X	Lamivudin	YOK
57	K	DBBHL	33	-	+	-	+	-	Lamivudin	YOK
60	K	DBBHL	6	+	-	X	+	+	Lamivudin	YOK
45	K	DBBHL	94	+	-	-	+	+	Lamivudin	YOK

Tüm hasta grubunda (n=577) takipte 18 hastada (%3,1) HBVr saptanmıştır. HBVr olan 18 hastaların en genci 33, en yaşlısı 74 yaşında olup, ortalaması yaş 56,2 yıl olarak saptanmıştır.

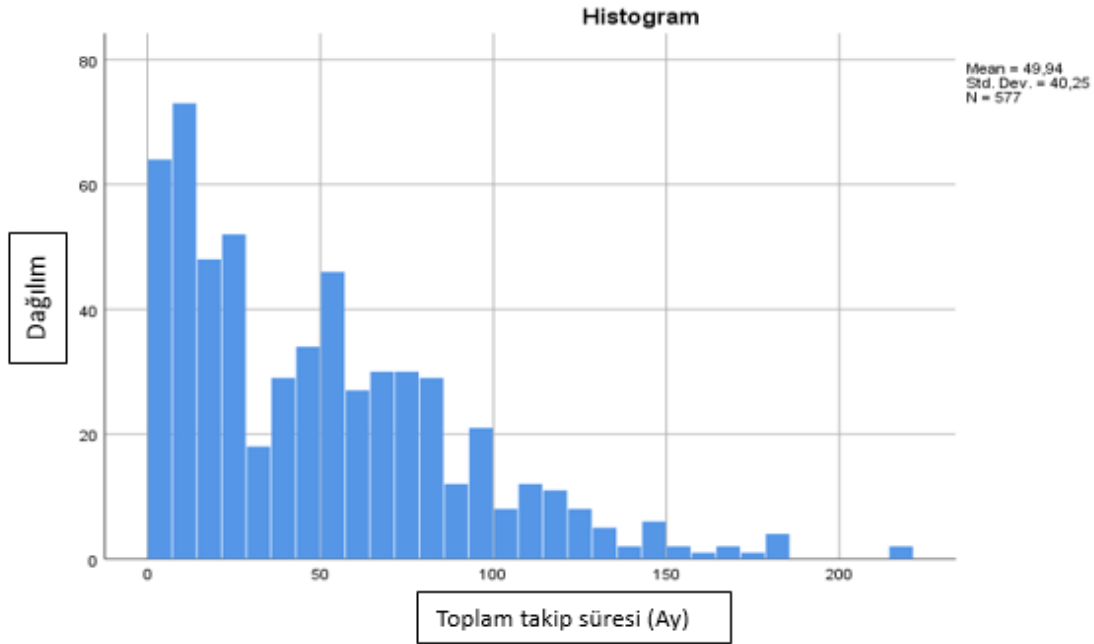
Reaktivasyon saptanan 18 hastadan 10'u (%55,6) DBBHL, 3 hasta (%16,7) KLL, 3 olgu (%16,7) FL ve 2 hasta (%11,1) MZL da tanısına sahiptir. Yapılan değerlendirme testlerinde tanı ile HBVr arasında anlamlılık saptanmamıştır (p=NS). Hastanın başvurusunda primer hastalığının evresi ile HBVr arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS) (Şekil 8).



Şekil 8: HBVr olan hastaların tanı dağılımı

HBVr olan hastalardan 16 kişi profilaksi almazken, 2 kişi profilaksi altında reaktifite olmuştur. Profilaksi alan hastalarda (n=47), 2 hastada (%4,3) HBVr gelişmiş olup, 1 hasta lamivudin, 1 hasta tenofovir altında reaktifite olmuştur. Tenofovir ile reaktifite olan hastanın tedaviyi yanlış anlaşılma sonucu ilacı terkettiği ve düzenli olarak kullanmadığı tespit edilmiştir. Lamivudin alan hastada ilaç kullanımı ile ilgili sorgulama yapılmamıştır. Profilaksi almamış 530 hastadan 16'sında (%3) reaktivasyon tespit edilmiştir. Rituksimab tedavisi sonrası HBVr en erken tedavinin 6. ayında gelişmiş olup, en geç 84. ayda tespit edilmiştir. Ortalama HBVr zamanı 18,1 ay olarak tespit edilmiştir. HBVr olan 18 hastada 1'inin tarihsel verisine ulaşılamamıştır.

Profilaksi kullanan hastaların lamivudin kullanan 34 hasta ortalama 44,5 ay (2-134 ay) takip edilmiş olup, tenofovir kullanan 13 hasta ise ortalama 76 ay (12-221 ay) takip edilmiştir. Hastaların takip süreleri ile birlikte karşılaştırılmış olup (Şekil 9), toplam takip sürelerinin hastalar arasında eşit dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve takip süreleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS).



Şekil 9: Hastaların toplam takip süresinin histogramı. takip süresi dağılımının standart olmadığını göstermektedir.

Reaktive olan 18 hastanın 16'sında serum immunoglobulin testlerine bakılmıştır ve bu hastalardan 3 NHL ve bir KLL olmak üzere 4 hastanın (%22,2) hipogammaglobulinemisi olduğu görülmüştür. Hipogammaglobulinemi varlığı ile reaktivasyon arasında yapılan değerlendirmede p değeri Ki-kare testinde 0,735 olarak saptanmış olup istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Hipogammaglobulinemisi olan 4 hastanın 2'sinde kemoterapi öncesi bakılan HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG negatif olup, 1 hastada HBsAg ve anti-HBs negatiftir. Diğer hastada kronik HBV enfeksiyonu mevcut olup, HBsAg ve anti-HBc IgG pozitifdir.

Hastaların maruz kaldığı rituksimab dozu ile reaktivasyon arasında ilişki saptanmamıştır (p=NS). Reaktive olan (n=18) hastaların takip süresince ortalama 5355,4 mg (min:596 mg. – maks:15480 mg.) rituksimab kullandığı ve reaktivasyon tespit edilmeyen (n=559; 2 hastanın doz verisine ulaşamadı) hastaların ortalama 4677,4 mg

(min:500 mg. – maks:16680 mg.) rituksimaba maruz kaldıkları tespit edilmiş ve bu iki grup arasında rituksimab dozları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=NS).

Ritüksimab dozları açısından profilaksi alan hastalar birbirleri ile mukayese edildiklerinde tenofovir kullanan 13 hastanın ortalama rituksimab dozu 5156 mg. (min:3420 mg. – maks:7884 mg.) olup, lamivudin alan 34 hastada ise ortalama rituksimab dozunun 4436,4 mg. (min:675 mg. – maks:9968 mg.) olduğu görüldü ve bu iki grup arasında kullanılan ortalama rituksimab dozları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=NS).

İzole anti-HBc IgG pozitif hastaların HBV profilaksisinde 4 hastada tenofovir, 6 olguda ise lamivudin tercih edilmiştir. HBV-DNA lamivudin alan 1 hastada ve tenofovir alan da 1 hastada pozitif saptanmıştır. Etkin taramanın (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG) profilaksi tedavisi tercihinde fark oluşturmadığı saptanmıştır (p=NS).

HBsAg pozitif 30 hastanın 3'ünde (%10) reaktivasyon görülmüştür. Bu hastaların 27'sine profilaksi verilmiş olup, 5 hastada tenofovir, 22 hastada ise lamivudin tercih edilmiştir. Tenofovir alan hastanın 1'inde, lamivudin alan hastalardan 9'unda HBV-DNA pozitif saptanmıştır. 3 hastaya profilaksi tedavisi verildiği yönünde veri yoktur. Bu 3 hastanın 2'sinde reaktivasyon görülmüştür.

Anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif olan hastaların 1'inde tenofovir, 6'sında lamivudin tercih edilmiş olup, 1 tenofovir ve 1 lamivudin alan hastada HBV-DNA pozitifdir. Anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif olan 54 hastanın hiçbirinde takipte reaktivasyon saptanmamıştır. İzole anti-HBc IgG pozitif olan 22 hastanın 2'sinde (%9) reaktivasyon saptanmış, 2 hastada ise HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG negatif olmasına rağmen takiplerinde akut hepatit B tablosu geliştiği görülmüştür.

Profilaksi alan 47 hastanın tanıda anti-HBs pozitiflik 7 hastada (%14,9) saptanmıştır. 5 hastada (%10,6) veriye ulaşılamamıştır, 35 hastada (%74,5) ise anti-HBs negatiftir.

Profilaksi alan hastalardan 1 kişide HIV ve HBV koenfeksiyonu mevcuttur. Bu hasta tenofovir almaktadır. Profilaksi alan hastaların 35'inde (%74,5) ilk bakılan anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HBc IgG negatif saptanan 2 hasta (%4,3) ve anti-HBc IgG sonucuna ulaşılamayan 10 hasta (%21,3) mevcuttur.

Profilaksi alan hastaların %4,3'ünde anti-HBc IgM pozitif saptanmış ve bu hastaların 30'unda HBV-DNA değerlendirmesi yapılmıştır. Bu 30 hastanın 19 hastada (%40,4) HBV-

DNA pozitifliği saptanmıştır. Profilaksi verilen 47 hastanın 27'sinde (%57,4) HBsAg pozitifliği mevcuttur.

Profilaksi ve HBVr durumu Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş olup profilaksi almayan 530 hastada 16 reaktivasyon (%3), Lamivudin alan 34 hastada 1 reaktivasyon (%2,9) ve tenofovir alan 13 hastada 1 reaktivasyon (%7,7) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=NS). Tenofovir kullanmakta olup reaktive olan hasta ilacı dzensiz kullanmış ve bir sfire kestieği oğrenilmiş olup, hastanın reaktive olmadığı varsayılarak yapılan Ki-Kare testinde yine istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS).

Etkin tarama yapılan 301 hasta ve yapılmayan 276 hastada kemoimmunoterapi sonrasında HBVr oranları değerlendirilmiş olup; etkin tarama yapılmayan 10 hastada (%3,6), etkin tarama yapılan 8 hastada (%2,7) HBVr meydana gelmiştir. Sonuçlar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS).

HBVr olan 18 hasta işindeki anti-HBc IgG pozitif olan 6 hasta ile diğer anti-HBc IgG pozitif hastalar arasında profilaksi verilmesi gerekliliği açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=NS). HBsAg pozitifliği olup, HBVr olan (n=3) ve olmayan (n=27) hastalar arasında ise profilaksi verilmesi gerekliliği istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,001).

Profilaksi alan hastaların takip sfireleri birbirleri ile kıyaslanmıştır. Lamivudin'in yıllara gfire arttığı gfiretilmiş olan direnç gelişimi yayınları nedeniyle bakılan iki profilaksi rejiminde takip sfireleri karşılaştırma olarak istatistiksel anlamlılık ifade etmemektedir (p=NS).

Reaktivasyon gfireülen hastalarımızdan (n=18) biri ołmüřtür (%5,5). Reaktive olan hastaların genel ozellikleri Tablo 14'de ozetlenmiřtir.

Tablo 14: HBVr saptanan hastaların genel özellikleri. Hastaların tedaviden önce ve HBVr sonrası serolojik verileri. Cinsiyet: E:erkek K:kadın. Viral seroloji; X:veriye ulaşılamamış.

Yaş	Cinsiyet	Tanı	Evre	Takip Süresi	RTX Maruziyet Miktarı(mg)	BAŞVURU SÜRECİNDE SEROLOJİ					Profilaksi	RTX ile HBVr Arası Süre(ay)	NÜKS SEROLOJİSİ					HBVr Nedenli Ölüm
						HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBcIgM	Anti-HBc IgG	HBV DNA			HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBcIgM	Anti-HBc IgG	HBV DNA	
54	E	MZL	4	46	6000	-	-	-	+	-	Yok	7	+	-	+	X	+	-
69	E	DBBHL	3	78	4200	-	-	-	+	X	Yok	6	X	X	X	X	+	-
53	E	FL	3	109	7840	-	-	-	-	X	Yok	84	+	X	X	+	+	-
34	E	DBBHL	4	14	5600	+	-	-	+	+	Tenofovir	6	+	-	-	+	+	-
59	E	DBBHL	4	21	3982,5	-	X	X	+	+	Lamivudin	18	+	-	X	+	-	-
74	E	DBBHL	2	23	2400	-	+	X	X	X	Yok	13	+	-	X	+	+	-
52	E	KLL	1	218	4050	-	-	-	X	X	Yok	18	+	-	X	X	X	-
58	E	KLL	4	50	3250	X	X	X	X	X	Yok	?	+	X	+	+	X	-
51	E	KLL	3	67	15480	-	-	-	-	X	Yok	53	+	-	X	X	+	-
33	E	FL	3	108	6400	X	X	X	X	X	Yok	10	+	-	+	+	-	-
63	E	MZL	1	176	6900	-	+	X	X	X	Yok	8	+	-	+	+	+	-
60	E	DBBHL	1	6	5160	-	+	-	X	X	Yok	6	-	+	-	+	+	+
58	K	FL	3	74	4800	-	-	X	X	X	Yok	26	+	-	X	+	+	-
51	K	DBBHL	4	20	3600	+	+	-	+	+	Yok	17	+	-	-	+	X	-
65	K	DBBHL	1	6	3900	X	X	X	X	X	Yok	6	+	-	+	+	+	-
63	K	DBBHL	4	62	5600	X	X	X	X	X	Yok	13	+	-	-	+	+	-
62	K	DBBHL	4	25	596	+	-	-	+	-	Yok	10	X	X	X	X	+	-
53	E	DBBHL	4	10	5600	-	+	-	-	X	Yok	8	-	-	-	+	+	-

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verileri açısından literatüre bakıldığında; yakın zamanda yayınlanmış Amerika verisinde yaş ortalaması 62 olarak saptanmış olup hastaların %55,9'unu erkekler oluşturmaktadır [30]. Hsu ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve çalışmamız ile benzer özellikleri bulunan prospektif bir çalışmada yaş ortalaması 61 olarak saptanmış ve erkek-kadın dağılımı %56-%44 olarak saptanmıştır [31]. Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik tek merkezli çalışmada yaş ortalaması agresif ve indolen NHL'lerde ayrı hesaplanmış olup agresif NHL'lerde 60,6 yıl indolen NHL'lerde 64,5 yıl olarak tespit edilmiştir. Erkek-Kadın dağılımı agresif NHL'lerde %50-%50 iken, indolen lenfomalarda bu dağılım %51-%49 olarak tespit edilmiştir [32]. Bunlarla beraber bizim çalışmamızda yaş ortalaması 55,5 olup erkeklerin yaş ortalaması 54,37, kadınların yaş ortalaması 56,94 olarak saptanmıştır. Erkek-Kadın dağılımı %56,2-%43,8 olarak tespit edilmiştir.

Yakın zamanda yayınlanan Amerika verilerine göre NHL'lerde tanı dağılımı %33,9 DBBHL, %22,2 FL, %9,3 MHL, %8,3 MZL, %10,9 T hücreli ve %15,3 diğer patolojik alt tanılar olarak değerlendirilmiştir [30]. S.J. Kim ve arkadaşlarının Asya Lenfoma Çalışma Grubu'nun yaptığı retrospektif HBVr çalışmasında ise %86,8 ile DBBHL en sık tespit edilen patolojik alt tanı olmuştur [33]. Aynı grubun yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada ise yine DBBHL %86,7 ile en sık rastlanan alt patolojik tip olmuştur [33]. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik alt tip %85 DBBHL ve %15 FL olarak tespit edilmiştir [31]. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ve Türkiye İstatistik Kurumu verilerinde NHL alt patolojik tiplerine ait veri bulunamamıştır. Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik tek merkezli çalışmada DBBHL %49,5 ile en sık rastlanan alt tip olduğu saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada MZL %15,2, MHL %10,5, FL %7,9 olarak tespit edilmiştir [32]. Bizim çalışmamızda ise en sık tespit edilen NHL alt tipi literatürde de olduğu gibi %68,9 ile DBBHL'dir.

NHL tedavisinde rituksimab içeren kemoimmunoterapi rejimleri yoğun olarak kullanılmaktadır. Dünyada rituksimab içeren antrasiklin bazlı R-CHOP kemoterapisi

özellikle DBBHL'da hem etkinlik hem de güvenlik açısından ilk standart tedavi rejimidir. Tedavi endikasyonu olan FL'lerde en revaçta olan kemoterapi rejimleri R-bendamustin ve R-CHOP'tur [12]. Bizim çalışmamızda 365 DBBHL tanısı olan hastaların 347'sinde (%93,7) ilk tercih edilen kemoterapi rejimi R-CHOP olmuştur. FL olan 78 hastanın 67'sinde (%85,9) yine ilk tercih edilen kemoterapi rejimi R-CHOP olmuştur.

KLL evre ve klinik duruma göre tedavisiz takipten kombine kemoterapi rejimlerine kadar geniş tedavi yelpazesine sahip bir hastalıktır. Nüks etmiş olan KLL tedavisinde FCR kemoterapi rejiminin yüksek etkinliğe sahip olduğu Bodoux ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile tespit edilmiştir [34]. Bizde de tedavi endikasyonu olan hastalarda rituksimab içeren kemoterapi olarak en sık FCR rejimi tercih edilmiştir (%22,7).

Ritüksimab maruziyetinin HBV reaktivasyonu için bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte, maruz kalınan toplam doz ile HBVr arasında bir ilişki olup, olmadığı net bir şekilde ortaya konmamıştır. Çalışmamızda hastaların maruz kaldığı rituksimab dozu ile reaktivasyon arasında ilişki saptanmamıştır, ayrıca reaktive olan ve olmayan hastalar arasında da maruz kaldıkları toplam rituksimab dozları açısından farklılık bulunmamıştır. Profilaksi alan hastalar kullandıkları ilaca göre mukayese edildiklerinde de, tenofovir ve lamivudin grupları arasında kullanılan ortalama rituksimab dozları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her ne kadar NHL hastalarında yapılmamış olsa da, yakın zamanda yayınlanmış Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, renal transplantlı hastalarda rituksimabın standart doz (375 mg/m^2) vermek ile azaltılmış dozda (200 mg/m^2) verilmesi arasında HBVr açısından farklılık varlığı incelenmiş ve standart doz alan 5 hastada reaktivasyon saptanırken, azaltılmış doz alanlarda reaktivasyon saptanmamıştır [35]. Ancak bu çalışmada dahil edilen hastaların genel özellikleri birbiriyle benzer olmakla birlikte, gruplar arasında takip süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ve azaltılmış doz alan hastalar daha kısa süre takip edilmiştir [35]. Bu durum daha sonra gelişebilecek reaktivasyonların saptanamamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda reaktive olan ve olmayan hastaların ortalama takip süreleri benzer olup, aralarında anlamlı farklılık olmasa da, reaktive olan hastaların kullandığı rituksimab dozu, reaktive olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile karşılaştığı ve günümüzde 250 milyon civarında kronik HBV olgusunun varlığı tahmin edilmektedir [1, 5, 36]. 2017'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan Global Hepatit Raporu'nda coğrafik farklılıklar olmakla

birlikte genel değerlendirmede HBsAg pozitifliği %0,9-2,2 arasında tespit edilmiştir [36]. Ülkemiz HBsAg taşıyıcılığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında olup HBsAg pozitifliği %3-5 düzeyindedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde HBsAg değerleri bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte Viral Hepatitle Savaş Derneği'nin (VHSD) yaptığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği 2008'de %2,4 iken, 2009'da %1,9, 2010'da %3, 2011'de %2,7 olarak saptanmıştır [37]. Yine VHSD ve sağlık bakanlığının birlikte yürüttüğü 2009-2011 yılları arasında yapılan bir çalışma olan "Otobüs Projesi"nde HBsAg pozitiflik oranı %6 olarak saptanmıştır [37]. Bizim alışmamızda da HBsAg pozitifliği %5,2 olarak saptanmış olup, merkezimizin Türkiye genelinden hasta kabul ettiği için ülke ortalamasını yansıttığı söylenebilir ve bu veri diğer çalışmalar ile uyumludur.

İmmünespresif tedaviler öncesinde hastaların HBV açısından mutlaka tetkik edilmesi gerekmektedir. Yıllar içerisinde çıkan kılavuzlarda bu konu detaylı olarak irdelenerek tarama yapılması gerekliliği ve saptanan duruma göre takip ve tedavi önerileri belirtilmektedir. Son kılavuzlarda genel görüş immünespresif tedavi öncesinde hastanın HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc taramasının yapılmasıdır [17]. 2004 yılından sonrasını 3 periyota ayırarak kılavuzların önerilerinin serolojik taramayı nasıl etkilediğini araştıran Hwang ve arkadaşları tek merkezli yapılan 7 yıllık bir çalışmada oranlar %28,3 düzeyinde kalmıştır. Bu rakam rituksimab tedavisi olacak olan kişilerde %74'e ulaşmıştır [38]. Junus ve arkadaşlarının yaptığı bir benzer çalışmada 2006-2015 yılları arasında rituksimab almış 244 hastayı değerlendirmiş ve hastaların %75,7'sinde HBsAg, %61,3'ünde anti-HBc ve %60,1'inde ise ikisi birden değerlendirildiği saptanmış. Yine yıllara göre 3 periyota ayırarak değerlendirilen HBV tarama verileri istatistiksel anlamlılık oluşabilecek kadar iyi yönde farklılık göstermiştir ($p<0.001$) [39].

Bizim alışmamızda hastalar için HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG taramasının yapılması etkin tarama olarak kabul edilerek hastalar gruplandırılmıştır. Kılavuzların kronolojik değerlendirilmesi yapılan yayınlar göz önüne alınarak 2010 yılı ve öncesi ile 2011 yılı ve sonrası olarak iki ayrı periyotta inceleme yapılmıştır [38]. Yaptığımız değerlendirmede 577 hastanın 301'i (%52,1) etkin olarak HBV açısından taranmıştır. Bu değerlendirmeyi yıllara göre 2010 ve öncesi ile 2011 ve sonrası olarak ikiye ayırarak yaptığımızda 2010 ve öncesinde değerlendirilen 252 hastanın 93'ü (%36,9) etkin olarak taranmışken bu sayı 2011 ve sonrası grupta 325 hastanın 208'i (%64) olarak iyileşmiştir. Bu iyileşen etkin tarama oranı istatistiksel olarak da anlam ifade etmektedir ($p<0,05$). Bu

veriler gerçek yaşam verileri olup, yapılan çalışmanın retrospektif veriler üzerinden yapıldığı düşünüldüğünde, HBV'nin etkin tarama verilerinin daha iyi olabileceği düşünülmektedir. Gerek lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etki ve yan etkilerinin zamanla daha iyi anlaşılması, gerekse yan etkilerin yönetilmesi ile ilgili olarak literatür bilgisi ve deneyimlerin artması ile bu hastalıkların seyirindeki etkin HBV tarama oranları artış göstermiştir. Etkin tarama verilerinin saptadığımız oranlardan daha iyi olduğunu bize düşündüren bir diğer durum da etkin tarama yapılan ve yapılmadığı düşünülen hastaların arasında HBVr oranları açısından istatistiksel farklılık çıkmamasıdır. Ayrıca bu iki gruptaki reaktivasyon oranlarının benzer olmasının takip sürelerindeki farklılık sonucu oluşmadığını da, etkin tarama yapılan ve yapılmadığı kabul edilen hastaların ortalama takip sürelerinde anlamlı farklılık olmaması ile dışladık. Bunun yanında etkin tarama yapılmadığı düşünülen hastalarda etkin tarama yapılmış olsa bile verilerin kaydedilmesinde arşivleme ve dosyalama açısından eksiklik olmuş olabileceği de unutulmamalıdır.

Çalışmamızda 1 hastada izole anti-HBs pozitifliğine rağmen takipte akut hepatit B gelişmiştir. Bu durum ya hastada okült hepatit varlığını ya da muhtemelen rituksimab tedavisi nedeniyle kaybettiği anti-HBs yanıtı sonrası yeni bulaş olabileceğini düşündürür. HBV aşısı 1998 yılından bu yana ülkemizde ulusal aşılama programına girmiş bulunmaktadır. Yani 1998'den önce doğmuş olan kişilerde rutinde bu aşı uygulanmamıştır. Bu durumda 1998 yılından önce doğmuş ve serolojik olarak izole anti-HBs pozitif olarak gelen kişilerde aşılama sorgulaması mutlaka yapılmalı ve aşılama öyküsü olmayan veya yeterli anamnez veremeyen hastalarda HBV-DNA değeri bakılarak okült HBV enfeksiyonu araştırılmalıdır. Bu durumun maliyet-etkinlik açısından ileri araştırmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Reaktive olan 18 hastanın 4'ünde hipogammaglobulinemi saptanmıştır ve hastaların hipogammaglobulinemisinin olması ile reaktivasyon arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak hipogammaglobulinemisi olup daha sonra akut hepatit B saptanan hastalar değerlendirildiğinde, bu 4 hastanın 2'sinde ilk kemoterapi öncesi tüm serolojik verileri negatif saptanmıştı. Belki de bu durum hipogammaglobulinemi nedeniyle antikor yanıtında azalmaya ve antikor testlerinin yalancı negatif olarak sonuçlanmasına neden olmuş olabilir. Elbette ki hastaların takipte yeni HBV enfeksiyonu yaşamış olmaları da olasılıklardan biridir.

H-J. Dong ve arkadaşlarının farklı 9 çalışmayı birleştirerek yaptığı sistematik meta analizde antiviral tedavi almayan 971 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastalar rituksimab içeren kemoterapi ve rituksimab içermeyen kemoterapi rejimi alanlar olarak 2'ye ayrılmış ve bu iki grup HBVr açısından değerlendirilmiştir. Rituksimab içeren kolda 387, diğer kolda ise 584 hasta mevcuttur. Rituksimab kolundaki 387 hastanın 304'ü izole anti-HBc pozitifken, 83 hasta HBsAg pozitifdir. Rituksimab kolundaki 46 hastada (%11,8) HBVr saptanmıştır. Bu reaktivasyonların 18'i anti-HBc pozitif, 28'i HBsAg pozitif olan hastalarda gerçekleşmiştir. Farklı 9 çalışmanın 4'ünde ortalama reaktivasyon süresi hafta olarak değerlendirilmiş olup bu 4 değer; 12,1 hafta, 8 hafta, 3 hafta ve 6,4 haftadır [40]. Tayvan'da 11 merkezde Hsu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif taramada, anti-HBc pozitif hastalar profilaksi verilmeden 4 haftada bir HBV-DNA monitorizasyonu yapılarak, 1 yıl boyunca reaktivasyon saptanmaya çalışılmış ve 150 hastanın 17'sinde (%11,3) HBVr gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada ortalama reaktivasyon süresi 21 hafta (4,8 ay) olarak saptanmıştır [31].

Çalışmamızdaki HBsAg pozitif olan 30 hastanın 3'ünde (%10) reaktivasyon saptandı. Bu 30 hastanın 27'sinin profilaksi aldığı görüldü ve reaktive olan 3 hastadan da birinin profilaksi (tenofovir) aldığı tespit edildi. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HBsAg pozitif rituksimab alan hastalarda reaktivasyon %28,6 (44/154) olarak saptanmış. Yine aynı yayının tek merkez R-CHOP ve R-CVP karşılaştırılan prospektif analizde, HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon R-CHOP %27,5 (11/40), R-CVP %25 (1/4) olarak bulunmuştur [33]. Bizim çalışmamızın sonuçları ile aradaki fark Kim ve arkadaşlarının çalışmasındaki HBsAg pozitif hasta sayısının daha yüksek olması ve C genotipinin yoğun olduğu güneydoğu Asya'da yapılmış bir çalışma olması nedeniyle C genotipinin daha yüksek lamivudin direnci ile ilişkili olması nedeniyle olabilir.

Anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif olan 54 hastada hiçbirinde reaktivasyon saptanmadı. İzole anti-HBc IgG pozitif olan 22 hastanın 2'sinde (%9) reaktivasyon saptandı. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBsAg negatif ve anti-HBc total pozitif olup, rituksimab alan hastalarda reaktivasyon %10,1 (16/153) olarak saptanmış. Hastaların anti-HBs verisi yoktur. Yine aynı yayının tek merkez R-CHOP ve R-CVP karşılaştırılan prospektif analizinde, HBsAg negatif ve anti-HBc total pozitif hastalarda reaktivasyon R-CHOP alan hastalarda %2,6 (2/77), R-CVP uygulanan olgularda %0 (0/6) bulunmuştur [33]. Bu çalışmada bizim çalışmamızla izole anti-HBc IgG pozitif olan hastalar ile benzer

reaktivasyon oranı saptanmıştır. Yeo ve arkadaşlarının çalışmasında da anti-HBc total pozitif hastalarda anti-HBs yokluğunun reaktivasyonu arttıran bir durum olduğu tespit edilmiştir [41]. Bizde anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte pozitif hastalarda reaktivasyon saptamamız bu konuda destekleyici olabilir.

İki hastada HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG negatif olmasına rağmen akut hepatit B tablosu saptandı (Okült hepatit? Yeni Bulaş?). Bu veriler hastalarda HBV serolojisi açısından varyasyonlar olabileceğini göstermektedir. Olası sebepleri arasında laboratuvar hataları olabileceği gibi, HBV genomik varyantları ve immunsupresif durumlara bağlı kaybolan antijen yanıtı olabilir. Zaten hasta grubumuzda hem hastalıkları hem de aldıkları tedaviler nedeniyle yoğun immunsupresif durum mevcuttur.

Yakın zamanda bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada, Picardi ve arkadaşları tenofovir ve lamivudin'in profilaktik olarak etkinliğini karşılaştırmıştır. DBBHL tanısına sahip ve 6 kür 21 günde bir R-CHOP almış hastalar kohort çalışmasına alınmıştır. Tenofovir koluna 39, lamivudin koluna 38 hasta yaş, cinsiyet, hastalık evresi, serolojik verileri ve HBV-DNA düzeyleri, uluslararası prognostik indeks (IPI) skoru dağılımları homojen olacak şekilde verilmiştir. Lamivudin kolu 85,5 ay, tenofovir kolu ise 78 ay takip edilmiştir. HBV-DNA yükselmesi tenofovir kolunda hiç olmazken, lamivudin kolunda 38 hastanın 15'inde HBV-DNA titrelerinde yükselme görülmüştür. Yine aynı çalışmada tenofovir kolunda hiç akut hepatit görülmez iken, lamivudin kolunda 4 kişide akut hepatit görülmüştür. Bu değerlendirme sonucunda tenofovir HBVr açısından lamivudinden üstün bulunmuştur [42]. Diğer yüksek genomik bariyeri olan entekavir ile lamivudin'in karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Huang ve arkadaşlarının yaptığı yine DBBHL tanısı ile R-CHOP almış olan hastalarda lamivudin ve entekavir profilaksileri karşılaştırılmıştır. Profilaksiler kemoterapi başlanmasından 1 hafta önce başlanmış olup, lamivudin grubunda %30, entekavir grubunda %6,6 HBVr saptanmıştır ve sonuçlara göre entekavir lamivudinden üstün bulunmuştur ($p<0,05$) [7]. Bizim çalışmamızda profilaksi olarak reaktivasyon saptanmayan 45 hastada ortalama takip süresi olarak lamivudin alanlarda 45,2 ay, tenofovir alan hastalar da ise ortalama 81,1 aydır. Ancak HBVr saptanmamış lamivudin alan 33 hastanın 8'i (%24,2) 12 aydan daha kısa sürelerde takip edilmiştir. Bu süreler HBVr takibi açısından görece kısa olup, profilaksi sonuçlarını lamivudin lehine etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda rituksimab ilk dozun verilmesi ile reaktivasyon arası geçen süre ortalama 18,1 ay olarak saptandı. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada reaktivasyon süresi kemoterapi başlanması sonrası ortalama 21 hafta (3-57 hafta) olarak tespit edilmiş, ancak bahsi geçen çalışmada seri HBV-DNA çalışılmış ve reaktivasyon zamanı olarak HBV-DNA titre artışı baz alınmıştır [31]. Ancak biz çalışmamızda reaktivasyon zamanı olarak sıklıkla transaminaz yüksekliği tespit edildiği tarihi aldığımız için, eğer bizde de HBV-DNA titre takibi yapılmış olsaydı, HBVr saptanma süresi daha erken olabilirdi. Reaktivasyon açısından profilaksinin ne kadar devam edilmesi gerektiğinde genel kabul, kemoterapi bitiminden itibaren 6 ay olarak belirlenmiştir. Bu süre B hücreleri tüketimi yapan ajan olarak geçen rituksimab kullanımında ise 12 ay olarak belirlenmiştir [25]. Bu süre sonrasında ise risk değerlendirmesi yapılması ve HBVr riski yüksek olan hastalarda profilaksiye devam edilmesi önerilmiştir [25]. Nakaya ve arkadaşları rituksimab içeren kemoimmunoterapi alan hastalarda gecikmiş reaktivasyon açısından yaptıkları çalışmada, 12 hastalarından 5'inde kemoterapi bitiminden 1 yıl geçtikten sonra reaktivasyon saptamışlardır [43]. Ceccarelli ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda da 12 ay lamivudin kullandıktan sonra 18. ayda HBVr yaşadıkları hasta üzerinden etkin profilaksinin nasıl yapabileceği tartışmaya açılmıştır [44]. Çalışmamızdaki reaktivasyonlar takibin ortalama 18,1. ayında gelişmiş ve bu sayı geç reaktivasyon yayınları ile uyumludur. Reaktif olan 18 hastanın beşi (%18) 18 aydan sonra HBVr yaşamıştı. Ayrıca literatürde de geç reaktivasyon yayınları 12 aylık süreden sonra reaktivasyondan bahsetmektedir ancak 12 aylık süre içinde HBV-DNA takibi yapılmamıştır [43]. Reaktivasyon gelişen 18 hastanın 13'ünün (%72) ortalama takip süresi 9,6 aydır ve bu hastalardaki reaktivasyonların tamamı ilk 18 ay içerisinde gerçekleşmiştir. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında reaktivasyon olan 6 hasta 23 ile 98 gün (1-3 ay) [45], Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın retrospektif ayağında ortalama 8,9 ay (0,9-29,5 ay), prospektif ayağında ise ortalama 16 ay (8-35 ay) arasında saptanmıştır. Bu ortalamalar kemoterapi sürecinin sürdüğü 4-6 aylık dönem sonrası 12 aylık profilaksi periyodunun içinde reaktivasyonların olabildiğini göstermektedir. Bu nedenle daha önce de vurguladığımız gibi, HBV-DNA titre takibi yapılması reaktivasyon takibi için daha sağlıklı bir yöntem olabilir. HBV-DNA taramasının efektif bir yöntem olduğu kabul edilmektedir [46]. Ancak Day ve arkadaşlarının çalışmasında HBV-DNA taramasının kemoterapi başlamadan önce tüm hastalara yapılmasının bile maliyet-etkin olmadığı belirtilmiş ve ancak seçilmiş hastalarda HBV-DNA taramasının yapılmasını önermişlerdir [47]. Benzer

olarak Hsu ve arkadaşları da HBVr'nin klinik olarak saptanma şeklinin klinik sonuçları değiştirmedigini saptamışlardır [31]. Yani tüm hastalarda aralıklı olarak HBV-DNA taranması reaktivasyonu erken tespit etmek açısından yararlı olsa da, bu yöntem hem maliyet-etkin değildir, hem de klinik sonlanım noktaları açısından anlamlı farklılık sağlamaktadır.

Ülkemizde yapılan HBV tedavilerinin sonuçlarını değerlendiren Akhan ve arkadaşlarının çalışmasında, lamivudin kullanan 55 hastanın 18'inde lamivudin direnci tespit edilmiş olup, tüm hastalar genotip D olarak tespit edilmiş [48]. Akhan ve arkadaşlarının çalışmasında kronik HBV enfeksiyonu tedavisi açısından lamivudin direnci HBV-DNA düzeylerini baskılamadaki başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma Yuki ve arkadaşlarının çalışmasına atıfta bulunularak, yüksek HBV-DNA düzeyinin lamivudin direncine neden olduğu ve oral antiviral tedavi öncesinde IFN kullanımının lamivudin direnci azaltabileceği düşünülmüştür [49]. Reaktivasyon açısından profilaksi planlanan immunsupresif hasta grubu HBsAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu hastalarını içermekle birlikte, geçirilmiş HBV enfeksiyonuna ve okült HBV enfeksiyonuna sahip düşük HBV-DNA düzeyleri olan hastalar da vardır. Bu durum bizim çalışmamızda lamivudin profilaksisinin tenofovir'den daha güçsüz çıkmasını açıklayabilecek nedenlerden biri olabilir.

Çalışmamızda profilaksi alan hasta sayısı 47'dir. Bu hastaların 34'ünde lamivudin, 13'ünde tenofovir kullandığı saptanmıştır. Her iki profilaksi grubunda da 1'er hastada reaktivasyon oluşmuştur. Her ne kadar tenofovir alırken reaktivasyon gelişen hastanın ilacını düzenli almadığı öğrenilse de, tenofovir ve lamivudin'in profilaksideki etkinliği açısından aralarında anlamlılık saptanmamıştır (p=NS). Literatür verilerinde sıklıkla tenofovir ve lamivudin karşılaştırmasında daha etkin profilaksinin tenofovir ile sağlandığı belirtilirken [42], çalışmamızda bu açıdan her iki grup arasında anlamlı farklılık çıkmaması profilaksi alan hasta sayılarının görece az olması ve olası hafif olarak geçirilen ve klinik olarak saptanamayan reaktivasyonların değerlendirilememesi nedeniyle olabilir.

Ülkemizde HBV genotipi genotip D olarak tespit edilmiş ve kabul görmüştür [50, 51]. IFN'un aksine oral antiviral tedavi seçiminde genotipin belirleyici bir rolü olmadığı kabulü vardır. Ancak bu konuda yapılan yeni çalışmalar mevcuttur. Brezilya'da Hadhad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ülkelerinde özellikle genotip A, genotip D ve genotip F mevcut olup, lamivudin direncine sebep olan YMDD mutasyonunun genotip D'de daha

yoğun olduğu görülmüştür (%27,6) [52]. Ülkemizin yakın coğrafyasında İran'da Karimi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada genotip C ve D lamivudin direnci açısından karşılaştırılmış ve genotip C'nin D'ye göre anlamlı olarak lamivudine dirençli olduğu saptanmıştır [53]. Her ne kadar çalışmamızdaki hastaların genotipik özelliklerini bilmesek de, ülkemizdeki en sık genotipin D olması nedeniyle, hastalarımızın çoğunun D genotipine sahip olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır. Genotip D bazı çalışmalarda lamivudine direnç ile ilişkilendirilirken [52], bazılarında ise [53] genotip D varlığının belirgin olarak lamivudin direncine neden olmadığı gösterilmiştir. Belki de hasta grubumuzdaki baskın HBV genotipi lamivudine daha duyarlı olan D genotipi olmuştur, bu da çalışmamızda ortaya çıkan lamivudin ve tenofovir arasında profilaksi açısından anlamlı farklılık olmayışını açıklayabilir. Bu konuda ülkemizde son yıllarda alınan göçler nedeniyle genotip taramasının tekrarlanmasında fayda olabilir. Ayrıca dünyada her genotip için ayrı ayrı çalışma yapılması ihtiyacı vardır. Oluşacak veri ile karışık yoğun göç alan toplumlarda oral antiviral tedavi öncesi genotip bakılması tedavi etkinliği açısından faydalı olabilir.

Bajpai ve arkadaşları anti-HBc negatifliği saptanan HBV enfeksiyonuna sahip hastaları için yaptıkları bir analizde bunun olası sebebinin laboratuvar veya analiz hatası, immunsupresif hastalıklar ve ya HBV genomunun core bölgesinde oluşabilecek varyasyon ve yer değiştirmelerin olabileceği tartışmada yer almıştır [54]. Avettant-Fenoel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada immunsupresif duruma sahip hastalarda anti-HBc yanıtında bozulmasını değerlendirmiş ve HIV ön planda olmak üzere (24/39) göreceli immunsupresyona neden olan birçok durum değerlendirilmiştir [55].

Literatüre bakıldığında, HBVr ile ilişkili ölümler için farklı oranlar görülmektedir. Çalışmamızda takipte 18 reaktivasyondan biri (%5,5) akut hepatit komplikasyonu nedeniyle ölmüştür. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında 31 hastadan 4'ü (%12,9) öldüğü görülmüş [33], Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HBVr olan 10 hastada reaktivasyon ile ilişkili ölüm saptanmamıştır [56].

6. SONUÇ

HBV global bir halk sağlığı sorunudur ve ÷lkemiz orta derecede endemik ÷lkeler arasındadır. Bu nedenle özellikle yüksek HBV reaktivasyon riski barındıran tedaviler öncesinde hastaların HBV açısından iyi irdelenmesi gerekmektedir. Bizde yıllar içinde konu ile ilgili bilgi ve tecrübenin artması sonrası hastaların HBV açısından kemoimmunoterapi öncesi daha iyi değerlendirildiğini görmüş olduk. Bunu daha da iyileştirebilmek için ilaç güvenlik izlem formları oluşturulabilir ve eğer mümkünse HBV açısından serolojik inceleme tamamlanmadan ve gereğinde ideal olarak profilaksi başlanmadan kemoimmunoterapi verilmemesi uygundur. Ancak lenfoproliferatif hastalığı acil tedavi gerektiren hastalar olacağı asla unutulmamalı, bu hastalarda gerekli tedavi başlanması serolojik test sonucunun görülmesi sonrasında ertelenmemelidir. Bu hastalarda serolojik test sonuçları takip edilip, gereğinde uygun profilaksi sonradan başlanabilir.

HBV profilaksisi hastalarda HBV reaktivasyonunu engelleyerek, hastaları kendi hastalıklarının yanında HBV'nin getireceği morbidite ve mortalite riskinden korumaktadır. Çalışmamızda lamivudin ve tenofovir profilaksileri arasında anlamlı bir fark saptamamış olmakla birlikte lamivudin'e karşı direnç dünyada birçok çalışma ile ortaya konmuş olup, bu konuda ÷lkemizde ve dünyada kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yüksek genomik bariyeri olan tenofovir ve entekavir'e ulaşım kolaylaşmış ve ödeme kapsamında olmakla birlikte yine de lamivudin ile aralarında ciddi fiyat farkı mevcuttur. Maliyet-etkinlik bu konuda önemli bir nokta olup, etkin ve ucuz olabilecek bir ilacın ikinci plana atılmadan önce HBV-DNA titresini düşük olan profilaksi alması gereken hastalarda öncelikli seçenek olarak değerlendirilebilir. Klinik sonuçları aynı olacağı çalışmalar ile desteklenirse reaktivasyon olmadığı sürece lamivudin kullanımı aksi takdirde yüksek genomik bariyerli ilaçlara geçiş bir yöntem olabilir. Ancak klinik takip bu konuda çok önemlidir.

İmmünesupresif durumda olan hastalarla ilgili klinisyenin her zaman farkındalığının yüksek olması gerekmektedir. Anti-HBs izole pozitifliğine rağmen akut hepatit B saptadığımız hastadan yola çıkarak; bu hastadaki olası senaryolardan biri okült hepatit olup, viral serolojiiyi yorumlarken anamnez ile aşı sorgusu mutlaka yapılmalıdır. Bir diğer olası

senaryo olan anti-HBs kaybı sonrası yeni bulaşı engellemek için yapılabilecek işlem aşılamadır. HBV geçmişi olmayan ve seronegatif hastalarda bu gruba eklenerek klinik olarak uygun zamanda aşılama programına alınmalıdır.

HBVr riski bulunan ve kemoimmunoterapi alan hastalarda profilaksi sırasında takibin nasıl yapılacağı konusunda hala uzlaşa yoktur. HBV-DNA titre takibinin maliyet-etkinliği tartışılırken, reaktivasyon tanısında geç kalınmasının klinik sonlanımı konusunda geniş kapsamlı çalışmalar ile bu konu ele alınmalıdır. Hafif klinik ile seyreden reaktivasyonların yıllar sonra kronik HBV sonucu karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom ile karşımıza gelebileceği unutulmamalıdır. Bu konu ile ilgili geniş hasta sayılarını içeren, prospektif ve kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 2017. 67(2): p. 370-398.
2. Terrault, N.A., et al., Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018. 67(4): p. 1560-1599.
3. Stevens, C.E., et al., Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals*, 2017. 50: p. 3-19.
4. Shepard, C.W., et al., Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews*, 2006. 28(1): p. 112-125.
5. Trépo, C., H.L.Y. Chan, and A. Lok, Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 2014. 384(9959): p. 2053-2063.
6. Weiner, G.J. Rituximab: mechanism of action. in *Seminars in hematology*. 2010. Elsevier.
7. Huang, H., et al., Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014. 312(23): p. 2521-30.
8. Makvandi, M., Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2016. 22(39): p. 8720-8734.
9. Salles, G., et al., Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*, 2017. 34(10): p. 2232-2273.
10. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(2): p. 87-108.
11. Ar C., Lenfomalara genel bakış. *Türk Hematoloji Derneği, HematoLog* 2013: 3.2: p. 200-225.
12. Armitage, J.O., et al., Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 2017. 390(10091): p. 298-310.
13. Hoffbrand, A.V. and P.A. Moss, *Hoffbrand's essential haematology*. Vol. 38. 2015: John Wiley & Sons.

14. Bracci, L., et al., Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell death and differentiation*, 2014. 21(1): p. 15.
15. Galluzzi, L., et al., Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*, 2015. 28(6): p. 690-714.
16. Wang, Y., V. Probin, and D. Zhou, Cancer therapy-induced residual bone marrow injury: mechanisms of induction and implication for therapy. *Current cancer therapy reviews*, 2006. 2(3): p. 271-279.
17. Loomba, R. and T.J. Liang, Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 2017. 152(6): p. 1297-1309.
18. Lozano, R., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-2128.
19. Locarnini, S., et al., Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*, 2015. 62(1 Suppl): p. S76-86.
20. Blumberg, B.S., Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*, 1977. 197(4298): p. 17-25.
21. Kennedy, P.T.F., et al., Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2012. 143(3): p. 637-645.
22. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. www.resmigazete.gov.tr
23. Testoni, B., D. Durantel, and F. Zoulim, Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver Int*, 2017. 37 Suppl 1: p. 33-39.
24. Yang, P.L., et al., Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(2): p. 798-802.
25. Reddy, K.R., et al., American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 2015. 148(1): p. 215-9; quiz e16-7.
26. Grimm, D., R. Thimme, and H.E. Blum, HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology international*, 2011. 5(2): p. 644-653.
27. Lim, Y.-S., Management of antiviral resistance in chronic hepatitis B. *Gut and liver*, 2017. 11(2): p. 189.
28. Liu, Y., et al., No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *Journal of viral hepatitis*, 2017. 24(1): p. 68-74.

29. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 2012. 57(1): p. 167-185.
30. Flowers, C.R., et al., The Lymphoma Epidemiology of Outcomes (LEO) Cohort Study Reflects the Demographics and Subtypes of Patients Diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma in the United States. 2018, *Am Soc Hematology*.
31. Hsu, C., et al., Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*, 2014. 59(6): p. 2092-100.
32. Yıldız, A., et al., Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalım verileri: tek merkez deneyimi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2018. 10(3): p. 240-246.
33. Kim, S.J., et al., 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): p. 3486-96.
34. Badoux, X.C., et al., Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*, 2011. 117(11): p. 3016-3024.
35. Lee, J., et al., Effects of rituximab dose on hepatitis B reactivation in patients with resolved infection undergoing immunologic incompatible kidney transplantation. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 15629.
36. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017*. 2017: World Health Organization.
37. Tosun, S., Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*, 2013. 27(2): p. 128-134.
38. Hwang, J.P., et al., Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC cancer*, 2013. 13(1): p. 534.
39. Junus, K., et al., Improvements in hepatitis B virus screening before rituximab therapy: A community-based, safety-net hospital experience. *Cancer*, 2017. 123(4): p. 650-656.
40. Dong, H.J., et al., Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol*, 2013. 57(3): p. 209-14.
41. Yeo, W., et al., Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 27(4): p. 605-611.
42. Picardi, M., et al., Tenofovir vs lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL. *Blood*, 2019. 133(5): p. 498.

43. Nakaya, A., et al., Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: How long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res*, 2016. 50: p. 46-49.
44. Ceccarelli, L., et al., Late hepatitis B virus reactivation after lamivudine prophylaxis interruption in an anti-HBs-positive and anti-HBc-negative patient treated with rituximab-containing therapy. *J Infect*, 2012. 65(2): p. 180-3.
45. Chen, K.L., et al., Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chin J Cancer*, 2015. 34(5): p. 225-34.
46. Yeo, W. and P.J. Johnson, Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*, 2006. 43(2): p. 209-220.
47. Day, F.L., J. Karnon, and D. Rischin, Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(24): p. 3270-3277.
48. Akhan, S., E. Gürel, and M. Sayan, Kronik hepatit B hastalarının beş yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 2009. 22(3): p. 82-7.
49. Yuki, N., et al., Adding interferon to lamivudine enhances the early virologic response and reversion of the precore mutation in difficult-to-treat HBV infection. *Journal of gastroenterology*, 2008. 43(6): p. 457-463.
50. Sunbul, M. and H. Leblebicioglu, Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2005. 11(13): p. 1976.
51. PCR-RFLP, R., Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol*, 2005. 16(4): p. 183-187.
52. Haddad, R., et al., Hepatitis B virus genotyping among chronic hepatitis B patients with resistance to treatment with lamivudine in the City of Ribeirão Preto, State of São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2010. 43(3): p. 224-228.
53. Karimi, A., L. Salimzadeh, and N. Bagheri, Hepatitis B virus genotyping among chronic hepatitis B individuals with resistance to Lamivudine in shahrekord, iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 2014. 7(4).
54. Bajpai, V., et al., Hepatitis B core antibody negativity in a chronic hepatitis B infected patient: report of an unusual serological pattern. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017. 11(8): p. DD04.
55. Avettand-Fenoel, V., et al., Immune suppression as the etiology of failure to detect anti-HBc antibodies in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of clinical microbiology*, 2006. 44(6): p. 2250-2253.

56. Liu, W.P., et al., Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2016. 57(6): p. 1355-62.

