

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ-HEMATOLOJİ  
POLİKLİNİKLERİNDEN TAKİP EDİLEN MALİGNİTE HASTALARINDA  
KEMOTERAPİ ÖNCESİ VİRAL BELİRTEÇLERİN TARANMASI VE  
KEMOTERAPİ SIRASINDAKİ ANTİVİRAL PROFİLAKSİNİN HEPATİT B  
REAKTİVASYONUNU ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

DR. FATMA TUĞBA ÇATAN ERDEKLİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ-HEMATOLOJİ  
POLİKLİNİKLERİNDEN TAKİP EDİLEN MALİGNİTE HASTALARINDA  
KEMOTERAPİ ÖNCESİ VİRAL BELİRTEÇLERİN TARANMASI VE  
KEMOTERAPİ SIRASINDAKİ ANTİVİRAL PROFİLAKSİNİN HEPATİT B  
REAKTİVASYONUNU ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Devrim ÇABUK

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ

2018

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
TEŞEKKÜR	5
KISALTMALAR	6
ÇİZELGE DİZELGESİ	9
ÇİZİMLER DİZELGESİ	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. HEPATİT TANIMI VE TARİHÇESİ	13
2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ YAPISI VE ÖZELLİKLERİ	14
2.2.1. Hepatit B Virüsü Yapısı	14
2.2.2. Viral Genomun Yapısı	15
2.2.3. HBV genotip ve serotipleri	16
2.2.4. Viral Replikasyon	16
2.2.5. HBV Mutasyonları	17
2.2.6. HBV Yapısal Proteinleri	18
2.3. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ	19
2.3.1. Hepatit B virüs enfeksiyonunun prevalansı	19
2.3.2. Türkiye’de hepatit B virüs enfeksiyonunun prevalansı	20
2.4. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN BULAŞ YOLLARI	20
2.5. HBV İNFEKSİYONU	21
2.5.1. İmmunopatoloji	21
2.5.2. Kronik viral hepatitlerde görülen temel patolojik özellikler	22
2.5.3. Akut hepatit B enfeksiyonunda klinik	23
2.5.4. Kronik hepatit B enfeksiyonunda klinik	25
2.5.5. Kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonları ve hasta prognozu	27
2.5.6. Hepatit B enfeksiyonunun tanı yöntemleri	28
2.5.6.1. Serolojik tanı yöntemleri	28
2.5.6.2. Direkt tanı yöntemleri	30
2.6. HBV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ	30
2.6.1. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi	30
2.6.2. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavi önerileri	35
2.6.3 Antiviral direnç	35

2.7. HBV REAKTİVASYONU VE İMMUNSUPRESİF TEDAVİ	
ALAN HASTALARDA HBV PROFİLAKSİSİ	35
2.7.1. Hepatit B reaktivasyonu tanımı	35
2.7.2. Kanser hastalarında HBV reaktivasyonu	
görülmesi insidansı ve tarihçesi	36
2.7.3. HBV reaktivasyonu oluşum süreci ve klinik bulguları	37
2.7.4. HBV reaktivasyonu gelişimi için risk faktörleri	38
2.7.4.1. Hepatit B alevlenmelerinin	
görüldüğü klinik durumlar	38
2.7.4.2 İmmüsupresyon ve HBV reaktivasyonu	
riski taşıyan durumlar	38
2.7.5. Kanser kemoterapi ve HBV reaktivasyonu	39
2.7.5.1. Kemik iliği transplantasyonu ve HBV reaktivasyonu	41
2.7.5.2. Glukokortikoid tedavisi ve HBV reaktivasyonu	41
2.7.5.3. Rituksimab tedavisi ve HBV reaktivasyonu	42
2.7.6. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA	
HBV PROFİLAKSİSİ	44
2.7.6.1. Sitotoksik kemoterapi veya immüsupresif	
tedavi öncesi HBV taraması	44
2.7.6.2. Profilaktik antiviral seçimi	46
2.7.6.3. Profilaktik antiviral tedavi başlama zamanı	47
2.7.6.4. Profilaktik antiviral tedavisi takibi ve tedavi süreleri	50
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	52
3.1. Çalışmanın Amacı	52
3.2. İstatistiksel İncelemeler	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	78
7. ÖZET	79
8. İNGİLİZCE ÖZET	81

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlıkları aşamasında bilgisini ve desteğini her zaman benimle paylaşmış olan ve değerli zamanını benim için harcamış olan tez hocam Doç. Dr. Devrim ÇABUK'a..

Asistanlık eğitim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız olan Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim görevlilerine...

Bu süreçte desteklerini benden esirgemeyen, kendilerinden çok şey öğrendiğim, beraber çalışmaktan çok zevk aldığım ve her zaman kapılarının sonuna kadar açık olduğunu hissettiren Yard. Doç. Dr. Alev SELEK'e ve Uzm. Dr. Ayfer GEDÜK'e ... Beraber çalışma imkanı bulduğum İç Hastalıkları asistanları ve yandal uzmanlığı asistanı olan ağabey ve ablalarım... Her zaman gülen yüzü ve bitmeyen enerjisiyle bu süreçte desteğini daima hissettiğim diyabet hemşiresi Yeliz DEMİRHAN'a, çalışmalarım için ev ortamı rahatlığını sağlayan diyabet polikliniğinin ve endokrinoloji servisinin çok değerli çalışanlarına...

Dahiliye asistanlığına başladığım ilk günden itibaren beraber çalıştığım ve sadece tıbbi bilgilerini değil dostluklarını da paylaşmama izin verdikleri için, her dahiliye çömezinin sizin gibi kıdemlileri olmalı dediğim Uzm. Dr. Şirin Melis SEVİL KARAPINAR ve Uzm. Dr. Senar ŞAN'a...

Daha ilkokul yıllarında üniversite sıralarında gezdirmekle başlattıkları süreci, eğitim hayatının her döneminde özellikle de Tıp fakültesi ve asistanlık eğitimimdeki tüm zorlukları aşmamda en büyük desteği vererek devam ettiren. Hiç bitmeyen pozitif enerjileriyle her zaman beni kuşatan, kendileriyle yaşamaktan gurur duyduğum güzel ailemin aramıza yeni katılan en küçük üyesinden en büyüklerimize kadar bütün hepsine...

Teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

<b>AASLD</b>	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AHB</b>	: Akut Hepatit B
<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>ALP</b>	: Alkalen Fostataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ASCO</b>	: Amerika Klinik Onkoloji Derneği
<b>Anti-Hbc</b>	: Hepatit B Kor Antijenine Karşı Antikor
<b>Anti-HBe</b>	: Hepatit e Antijenine Karşı Antikor
<b>Anti-HCV</b>	: Hepatit C Virüs Antikoru
<b>Anti-HDV</b>	: Hepatit D Virüs Antikoru
<b>Anti-HBs</b>	: Hepatit B virüs surface (yüzey) antikoru
<b>APASL</b>	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
<b>cccDNA</b>	: Kapalı, kovalen ve sirküler (ccc) DNA
<b>CHOP</b>	: Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicin-Vincristine-Prednisone
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>EASL</b>	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assays
<b>ETV</b>	: Entekavir
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GGT</b>	: Gama- glutamil transferaz
<b>GOKAEK</b>	: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatosülleür Karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit D virüsü
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e antijeni

<b>HBcAg</b>	: Hepatit B core antijeni
<b>HBxAg</b>	: X proteini
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IgM</b>	: İmmunglobulin M
<b>IU</b>	: İnternational Unit
<b>KAH</b>	: Kronik Aktif Hepatit
<b>KCFT</b>	: Karaciğer Fonksiyon Testi
<b>KHB</b>	: Kronik hepatit B
<b>KİT</b>	: Kemik İliği Transplantasyonu
<b>KLL</b>	: Kronik Lenfositler Lösemi
<b>KPH</b>	: Kronik persistan hepatit
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LAMP</b>	: İلميğ Dayalı İzotermal Amplifikasyon (Loop Mediated Isothermal Amplification: LAMP)
<b>LHBsAg</b>	: Büyük HBs Antijeni
<b>LHBs</b>	: L Proteini
<b>LZR</b>	: Ligaz Zincir Reaksiyonu
<b>MHBsAg</b>	: Orta HBs Antijeni
<b>MHBs</b>	: M Proteini
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>NA</b>	: Nükleosit/nükleoid analogları
<b>NASBA</b>	: Nükleik Asit Dizi Baz Amplifikasyonu
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>ORF</b>	: Opening Reading Frame
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RCA</b>	: Rolling Circle Amplification: RCA)
<b>R-CHOP</b>	: Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicin-Vincristine-Prednisone
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asid
<b>SHBsAg</b>	: Küçük HBs Antijeni
<b>SHBs</b>	: S Proteini
<b>TAF</b>	: Tenofovir AF

<b>TAKE</b>	: Transarteryel kemoembolizasyon
<b>TDF</b>	: Tenofovir DF
<b>TMA</b>	:Transkripsiyona Bağlı oğaltma
<b>TNF ALFA</b>	: Tmr nekroz faktör (Tumor necrosis factor)
<b>YMDD</b> mutasyonu	: tyrosine (Y)-methionine (M)-aspartic acid (D)-aspartic acid (D)
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık rgt





<b>ÇİZELGE DİZELGESİ</b>		<b>SAYFA NO</b>
Tablo 1	HBV Enfeksiyonun Serolojik Evrelemesi	29
Tablo 2	HBV alevlenmeleri görülebilen durumlar	38
Tablo 3	İmmünyosupresyon Yapan ve HBV Reaktivasyonu İçin Riskli Olan Durumlar	39
Tablo 4.	HBV Reaktivasyonu ile İlişkili Kemoterapi İlaçları	40
Tablo 5.	İmmünyosupresif Hastalarda HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri	43
Tablo 6.	Hastaya Ait Faktörlerin Dağılımı	55
Tablo 7.	Hastanın Hastalığına (Malignitesi) Ait Faktörlerin Dağılımı	56
Tablo 8.	Hepatit B Reaktivasyonu Gelişen Hastalarda Reaktivasyon Gerçekleşme Zamanının Dağılımı	56
Tablo 9.	Profilaktik Antiviral Seçimine Ait Faktörlerin Dağılımı	57
Tablo 10.	İlk Profilaksi Türüne Göre Reaktivasyon Gelişimi	58
Tablo 11.	Hastanın Aldığı Kemoterapi Çeşidine Göre Etkili Faktörlerin Dağılımı	59
Tablo 12.	Takiplere Göre HBsAg, HBc IgG, HBV DNA, HBeAg, ANTİ HBe Dağılımları	60
Tablo 13.	Takiplere Göre HBsAg ve HBV DNA Titresi Dağılımı	60
Tablo 14.	Takiplere Göre AST ve ALT Dağılımı	61
Tablo 15.	Takiplere Göre Total, Direk ve İndirek Bilirubin Dağılımı	61
Tablo 16.	HBV Reaktivasyonu ve Hastaya Ait Faktörlerin Değerlendirmeler	62
Tablo 17.	HBV Reaktivasyonu ve Maligniteye Ait Faktörlerin Değerlendirilmesi	62
Tablo 18.	HBV Reaktivasyonu ve Kemoterapi İlaçlarına Ait Faktörlerin Değerlendirmesi	63
Tablo 19.	HBV Reaktivasyonu ve Antiviral Profilaksi Kullanımına Ait Faktörlerin Değerlendirilmesi	64
Tablo 20.	HBsAg (+) Olgularda HBV Reaktivasyon Varlığına Göre Değerlendirmeler	66
Tablo 21.	AST ve ALT Artışına Göre HBV Reaktivasyon Değerlendirmesi	67

## ÇİZİMLER DİZELGESİ

## SAYFA NO

Şekil-1 HBV'nin Temel Yapısı	15
Şekil-2 HBV'nin Yaşam Siklusu	17
Şekil-3. Histolojik Aktivite İndeksi	22
Şekil-4. Kronik HBV Enfeksiyonu Fazları	26



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnavirüs ailesinin Ortohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür.<sup>1</sup> Akut viral hepatitten hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir ancak aşılama ile efektif korunma sağlanabilmektedir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfektedir, 350- 400 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu ile yaşamakta ve yaklaşık yılda 600.000 kişinin HBV enfeksiyonunun akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.<sup>2- 4</sup> Kronik hepatit enfeksiyonlarına ülkemizin her yerinde rastlanmaktadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada kırsal alanda yaşayan sağlıklı popülasyonda HBsAg pozitifliği %8.2, şehirde yaşayanlarda ise %6.2 bulunmuştur.<sup>5</sup>

Günümüzde yaygın olarak görülen hepatit virüsü; akut ve kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom (HCC)'nin en önemli nedenlerindedir. Karaciğer kanseri olgularının %60-80'i HBV (hepatit B virüs) ile ilişkilidir.<sup>6</sup>

Onkoloji pratiğinde sıklıkla kemoterapiye veya radyoterapiye aday hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği saptanmaktadır. Kemoterapiye bağlı immunosupresyon ya da kemoterapi sonrası olan immunrekonstitüsyon dönemlerinde hepatit B reaktivasyonu olabilmektedir.<sup>7</sup> Yeni kanser tanısı almış hastalarda HBsAg ve anti-HBs prevalansı sırasıyla %4.8 ve %14 olarak saptanmıştır.<sup>8</sup>

HBsAg taşıyıcılarında ve kronik Hepatit B hastalarında immunosupresyon sonrasında sarılık, transaminazlarda artış ve akut karaciğer yetmezliği tablosuyla karakterize kronik hepatit B alevlenmeleri gözlenebilir. Bu durum, klinikte ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir Hepatit B reaktivasyonu kemoterapi protokollerinin aksamasına ve tedavinin planlanandan erken sonlandırılmasına neden olabilir ve hatta akut karaciğer yetmezliği tablosu sonrası fulminan hepatit gelişimine neden olarak hastaların ölümüne neden olabilir.

Hepatit B reaktivasyonu için çok sayıda risk faktörü bildirilmiş olmakla birlikte, net olarak tanımlanmış bir risk faktörü yoktur. Göreceli olarak genç yaş, erkek cinsiyet, HBsAg pozitifliği, HBeAg pozitifliği, total anti HBc IgG pozitifliği, tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyleri, tedavi öncesi yüksek alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, hematolojik maligniteler, kullanılan kemoterapi ajanının çeşidi gibi çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir. Literatürde sıklıkla hematolojik kanserli hastalarda hepatit B

reaktivasyonları bildirilmekle birlikte solid tümörlü vakalarda da benzer tablo oluşabilmektedir. Tedavi öncesi hastalarda bazal aminotransferazlar, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, bilirubin düzeyleri ölçülmeli ve bu ölçümler her kemoterapi siklusu öncesi tekrarlanmalıdır. Tedavi öncesi HBsAg, anti-HBcIgG, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs, HBV DNA (kantitatif), anti-HCV ve anti-HDV çalışılmalıdır.<sup>6</sup>

Hepatit B reaktivasyonu ile ilgili literatürde farklı tanımlamalar bulunmakla birlikte, kullanılan temel parametreler ALT ve HBV DNA'dır. ALT düzeylerinde ani olarak oluşan ve normal üst sınırın 5 katından fazla olan artış ya da bazal ALT düzeylerinde 3 kattan fazla olan artış reaktivasyonla uyumlu olarak kabul edilmektedir.<sup>9</sup> HBV DNA düzeyinin daha önce negatif iken ölçülebilir düzeylere (>60 kopya/mL olarak tanımlanabilir) gelmesi ya da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla artış olması reaktivasyonla uyumludur.<sup>10</sup>

Günümüzde yeni kanser tanısı alan, HBsAg pozitif, kemoterapi verilmesi planlanan hastalarda profilaktik antiviral tedavi uygulanması yaygın olarak kabul görmektedir. Profilaktik antiviral kullanımı ile ilgili olarak yapılan ve toplam 10 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, profilaktik antiviral tedavinin reaktivasyon oranlarını 4-7 kat azalttığı saptanmıştır.<sup>11</sup> Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada lamivudin profilaksisi uygulanmayan 50 hastanın 12'sinde ciddi hepatit gelişirken, profilaksi uygulanan 37 hastanın sadece birinde ciddi hepatit geliştiği saptanmıştır.<sup>12</sup> Kore'de yapılan 302 hastalık bir retrospektif çalışmada, antiviral profilaksi devam ederken 6 hastada (4 tanesi Lamivudin, 2 tanesi Entekavir profilaksisi) HBV reaktivasyonu saptanmıştır (% 1.9).<sup>13</sup>

Son yıllarda hastanemiz Onkoloji ve Hematoloji polikliniklerine başvuran yeni tanıli malignite hastalarında kemoterapi öncesi hepatit seroloji taraması yapılmaktadır. Gereğinde antiviral profilaksi başlanmakta ve hastalar Hepatit B reaktivasyonu açısından takip edilmektedir. Bu çalışma ile takibimizde olan kemoterapi alan malignite hastalarında Hepatit B reaktivasyonundaki risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve antiviral profilaksinin kemoterapi süresince reaktivasyonu engellemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT TANIMI VE TARİHÇESİ

Hepatit yunanca kökenli bir kelime olup karaciğer iltihabı anlamına gelir. Tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır.<sup>14</sup> Akut veya kronik seyredebilir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre devam etmesi “kronik HBV enfeksiyonu” olarak tanımlanır.<sup>16</sup> Viral, ilaca bağlı, otoimmün, idiyopatik, kalıtsal/metabolik hastalıklara ve alkole bağlı kronik hepatitler gibi birçok nedene bağlı olabilir. Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar.

Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insan HBV ile karşılaşmıştır, yaklaşık 400 milyon kişi kronik olarak enfektedir ve her sene global olarak izlenen 530.000 HCC olgusunun 316.000'nin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yakın hasta, HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir.<sup>15</sup>

Tıp tarihi incelendiğinde eski Yunan ve Romalılarına ait belgelerde sarılık salgınlarına değinildiği görülmektedir. Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış Hippocrates epidemik (enfeksiyöz) sarılığı tarif etmiş. Bunların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır.<sup>17</sup> Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, HBV enfeksiyonunun toplum açısından önemi ilk defa Almanya'nın Bremen şehrinde çiçek hastalığına karşı yürütülen bir aşılama kampanyası sırasında ortaya çıkmıştır.<sup>18</sup> Benzer “aşılama sonrası sarılık” salgınları 1900'lü yılların başlarında kabakulak ve kızamık aşılama programları sonrasında da izlenilmiştir.<sup>3,17</sup> 1947 yılında Mac Callum ve Bauer tarafından enfeksiyöz (epidemik) ve serum hepatitini ayırmak için Hepatit A ve B terimleri kullanıma sokulmuştur.<sup>19</sup> Bu terimler 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) viral hepatitler üzerine çalışan bilimsel grubu tarafından kabul edilmiştir. National Institutes of Health (NIH)'de Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde “hepatit B yüzey antijeni HBsAg” olarak bilinen bu proteine “Avustralya antijeni-Au antijeni” adını vermişlerdir. Zamanla bu proteinin tip

B hepatitle ilişkili olduğu açıkça görülmüş ve 1968 yılında Prince, Okochi ve Murakam'ın başını çektiği araştırmacılar Au antijenin (artık hepatit B yüzey antijeni olarak bilinmektedir) sadece tip B hepatit ile enfekte hastaların serumlarında bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>20,21</sup>

Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında patikülleri keşfetmiş ve "Dane partikülü" adı verilmiştir. Daha sonra Kaplan bu partiküllerin viral yapıda olduğunu kanıtlamıştır.<sup>22</sup> Robinson HBV genomunu saptayarak karakterize etmiştir.<sup>23</sup> Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılardan kullanılmaya başlanmıştır.

## **2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ YAPISI VE ÖZELLİKLERİ**

### **2.2.1. Hepatit B Virüsü Yapısı**

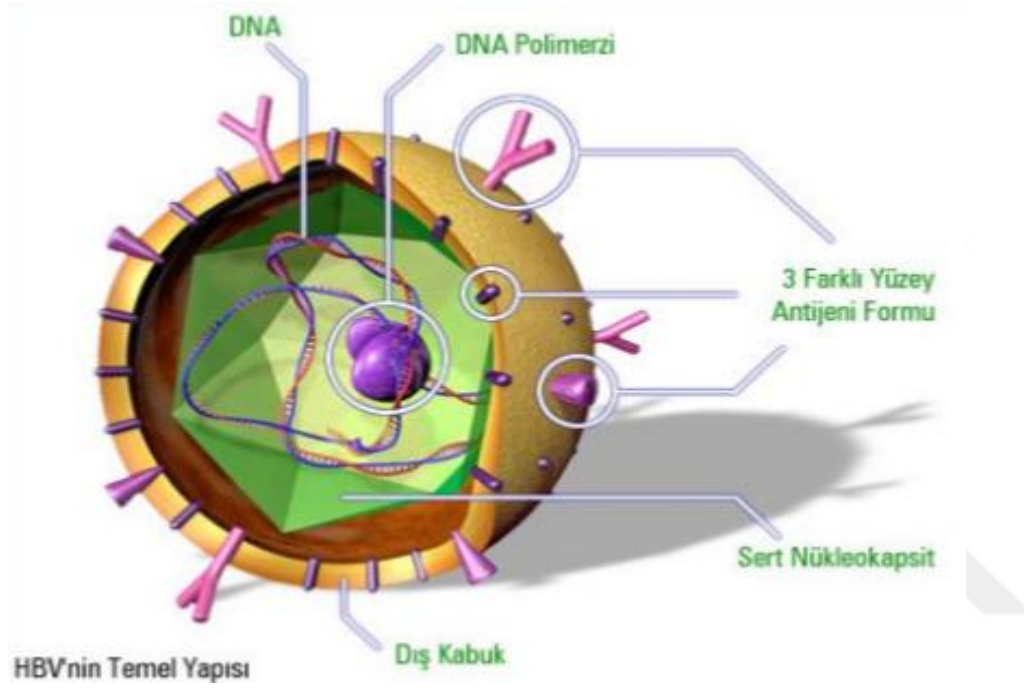
HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadna-virus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir dairesel DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özünü sahip DNA virüsüdür.<sup>1</sup> Biyofizik ve biyokimyasal özellikleri iyi belirlenmiş ve genomu klonlanarak gen dizisi belirlenmiştir.<sup>23,24,25</sup>

Enfekte hücrelerin elektron mikroskobu incelemesinde büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır.<sup>16,25-27</sup> Yaklaşık 42 nm (42-47 nm) çapında, enfektif özellikte, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virus, tam bir viryon yapısında küresel şekilli, Dane partikülleri. Yaklaşık 22 nm (16-25 nm) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, nonenfektif, küresel partiküller. Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, nonenfektif tübüler partiküllerdir.

Her üç form da enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler.<sup>25,26,28</sup> Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir.<sup>29</sup> Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı,

dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır.<sup>27,30,31</sup> Ailenin diğer üyeleri olan virüsler gibi, dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir.<sup>15,32</sup> Hepatit B Virüsü temel yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.

### Şekil-1 HBV’nin Temel Yapısı



#### 2.2.2. Viral Genomun Yapısı

HBV bilinen hayvan virüsleri içinde en küçük genoma sahip olan zarflı bir DNA virüsüdür. Diğer DNA virüslerinden farklı özelliklere sahiptir. HBV-DNA; 3.200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan meydana gelmiştir.<sup>26,28</sup> Viral replikasyon sırasında pozitif DNA sarmalının sentezindeki "template switching" işlemi sırasında DNA polimerazın da etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, tamamen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumu olur.<sup>28</sup> Viral genom ikozahedral bir kapsid içinde yer alır. Kapsidin dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır.<sup>15</sup> Bu yüzey antijenleri; küçük HBs antijeni- SHBsAg, orta HBs antijeni-MHBsAg, büyük HBs antijeni-LHBsAg'dir.

Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır, hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir.<sup>32</sup> Komplet veya negatif iplikçikli DNA içinde dört açık okuma

bölgesine (open reading frame = ORF; S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi) bölgesine sahiptir.<sup>33</sup> Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla protein sentezi sağlanır.<sup>32</sup> HBV antijenik yapı bakımından en zengin virüstür. Başlangıç kodonları farklı olduğu için 4 adet ORF'e sahip olmasına rağmen HBV tarafından yedi değişik polipeptid üretilmektedir. Bu yapılar sayesinde çift sarmallı, kıvrımlı ve sirküler şekildeki DNA molekülü oluşmaktadır.<sup>32,34</sup>

### 2.2.3. HBV genotip ve serotipleri

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8'i; S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Bunlar A, B, C, D, E, F, G ve H genotipleridir.<sup>35,36,37</sup> Genotip tayini yapmak tedavi yanıtının ve hastalık seyrinin belirlenmesi açısından önemlidir. Farklı genotiplerin HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde farklılıklara sebep olduğunu, hatta kronikleşme oranlarının genotipler arasında farklı izlendiğini gösteren çalışmalar ve bunun sonucunda genotip farklılıklarının HBV enfeksiyonunun doğal gidişini ve antiviral tedavi yanıtını etkileyebileceğine dair veriler vardır.<sup>38-41</sup> Genotip C'nin Asya'da baskın genotip olduğu ve karaciğer hastalığının aktivitesi, siroza ilerleme ve 2013 yılında yapılan bir meta analizde hepatosellüler karsinom (HCC) riski açısından B genotipine kıyasla daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır.<sup>42-46</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi bulunmaktadır.<sup>47-50</sup> Tüm dünyada kronik hepatit B enfeksiyonunun büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görüldüğü için en sık görülen genotipler genotip B ve genotip C'dir.<sup>51</sup>

### 2.2.4. Viral Replikasyon

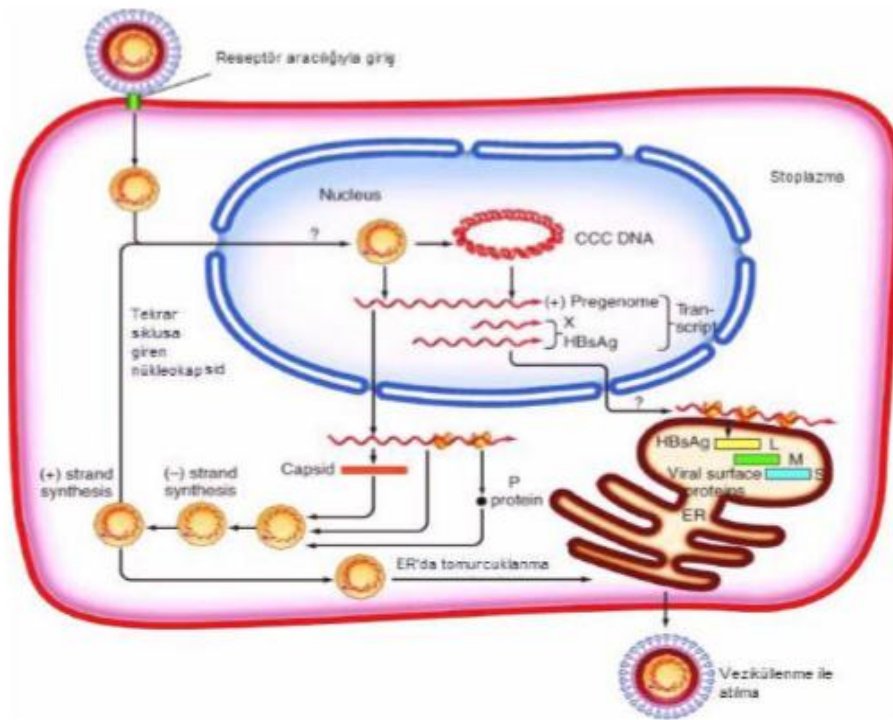
Replikasyon işlemi başlıca karaciğerde olmaktadır. Hepatositler, bu virüsün spesifik hedef hücresidir. Günde ortalama 1011-1013 virüs salınır. Virüsün plazma yarı ömrü 4 saattir.<sup>32</sup> HBV'nin replikasyon döngüsü virüsün hepatosite tutunması ile başlar. Virüs hepatositlere bağlandıktan sonra hücreye girer, zarfından ve HBsAg'den ayrılır. Hepatosite bağlanan virüsün konak hücre çekirdeğine nasıl ulaştığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Hepatosit çekirdeğinde virion DNA polimerazı virion DNA'sının eksik ipliğini



sentez eder ve çift iplikli kapalı çember şeklinde DNA oluşur. Oluşan DNA'nın hepatosit çekirdeği ile birleşerek sessiz kalan parçasına cccDNA adı verilir.<sup>3,28,52-54,56,63</sup> Bu işlem sonucunda meydana gelen kısmen çift sarmallı DNA molekülü içeren viral partiküllerin bir kısmı nükleusa döner bir kısmı da golgi aparatından tomurcuklanarak, olgunlaşan viryon yapısı şeklinde kana salınarak, yaşam döngüsünü devam ettirir.<sup>55</sup> (Şekil-2)

**Şekil-2 HBV'nin Yaşam Siklusunu**



cccDNA'nın yarı ömrü 14-50 gündür, HBV'nin yarı ömründen oldukça uzun olup mini kromozom halinde hepatositte kalır. Karaciğer hücresindeki cccDNA, HBV'nin persistan seyretmesinde ve tedavi sonrası reaktivasyonunda en önemli etkidir.<sup>15, 32,57,58</sup>

### 2.2.5. HBV Mutasyonları

HBV enfeksiyonu, yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterize bir enfeksiyondur. Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virüs olarak bilinse de; revers transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır.<sup>59</sup> Bu mutasyon oranı

diğer DNA virüslerinden 100 kat daha fazladır.<sup>60</sup> Herhangi bir gen bölgesinde oluşan mutasyon diğer genlerin oluşturdukları ürünleri de etkilemektedir.<sup>61</sup> Enfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusunda  $1,4-3.2 \times 10^5$  mutasyon olabileceği hesaplanmıştır.<sup>32,59</sup>

### 2.2.6. HBV Yapısal Proteinleri

HBV yüzey antijenleri hem enfektif Dane partiküllerinin hem de non-enfektif filamentöz ve sferik yüzey partiküllerinin yapısını oluşturur. Sferik ve filamentöz partiküllerin antikorları ile oluşturdukları komplekslerin HBV ile enfekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir.<sup>16,26,30</sup> Dane partikülündeki proteinlere bakacak olursak, bunları 4 grupta inceleyebiliriz.

**1. Kılıf Yüzey Proteinleri;** HBsAg'ye S alanını (İng. Domain) içermesinden ötürü S proteini de denilmektedir. Aslında tek bir gen tarafından kodlanan bu proteinlerdeki farklılıkların sebebi, sentezin aynı gen üzerindeki farklı başlangıç kodonlarından başlamasıdır. Bunlar; L (large), M (middle) ve S (small) proteinlerdir.<sup>26,62</sup> L proteini (LHBs); gen üzerindeki pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinin tümünün okunmasıyla sentezlenen en büyük kılıf proteini. L proteini en fazla Dane partiküllerinin yüzeyinde bulunur.<sup>56,63</sup> Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başlarsa bu kez preS2+S bölgelerinin ürünü olan M protein (MHBs) sentezlenir. HBV'nin hepatositlere absorpsiyonunda rol alır.<sup>63</sup> Her üç partikül tipinde de minör komponent olarak bulunan MHBs, replikasyonun olmadığı durumlarda HBsAg içinde yer almaz.<sup>66</sup> L ve M proteinleri enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve bunlara karşı gelişen antikorların gösterilmesi iyileşmenin habercisi olarak kabul edilmektedir.<sup>29</sup> Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise kılıfın küçük proteini S protein (SHBs) sentezlenir. HBsAg'nin büyük kısmını oluşturan SHBs, kılıfın majör proteini olarak bilinir ve B lenfositleri için epitopik bölgeye sahiptir.<sup>67,68</sup> Dane partiküllerinin oluşumu, bir araya gelmesi ve konak hücreden salınması için M proteininin varlığı şart olmamakla birlikte S ve L proteinlerinin mutlaka sentezlenmiş olması gerekmektedir.<sup>14,64,65</sup>

HBsAg antijenik determinantlara (a, d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw, adr, ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1, w2, w3, w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir.<sup>69</sup> Bütün subtiplerde ortak olarak yer alan gruba özgül "a" determinantına karşı oluşan antikorlar hepatit B virüsünün hepatositlere

bağlanmasını engeller ve enfeksiyon sonrası oluşan anti-HBs antikolların büyük kısmını sağlayarak tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlar.<sup>70</sup>

**2. Kor proteinleri;** Viral kapsid yapısını kodlayan C geni pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Pre-C HBeAg üretimini gerçekleştirirken, C bölgesi HBcAg'yi sentezler.<sup>14,21</sup>

**3. P protein;** P geni, HBV genomunun yaklaşık 3/4'ünü kaplayan en uzun genidir. Revers transkriptaz, endonükleaz ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir.<sup>66,71,72</sup>

**4. X protein;** HBV genomunun en küçük gen bölgesi olan X geninin sentezlediği X proteinin viral döngüdeki rolü henüz net olarak bilinmemektedir.<sup>3,63,72,73</sup> HBV replikasyonuna katkı sağladığı ve hem viral proliferasyon hem de hücre ölümünü tetiklediği bilinmekte, hepatoselüler karsinom gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>16,26,74</sup>

## 2.3. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ

### 2.3.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı

HBV enfeksiyonu, önemli bir küresel sağlık problemi olup dünyada yaklaşık iki milyar insanın hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu, 500 milyondan daha fazla sayıda kronik HBV enfeksiyonu olgusu olduğu ve her yıl 1 milyon kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir.<sup>75</sup>

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Dünya genelinde HBsAg pozitifliği %0,1–20 arasındadır.<sup>76</sup> Dünya HBV enfeksiyonu prevalansı açısından; düşük (<%2), orta (% 2–8) ve yüksek (>%8) endemisite bölgelerine ayrılmıştır.<sup>76</sup>

**1. Düşük endemisite bölgeleri:** ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı % 0.1-2 arasında değişmektedir. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmaz. Sıklıkla cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur.

**2. Orta endemisite bölgeleri:** Türkiye, Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı %2-7 arasında olan yerlerdir. Erişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifliği bulunmaktadır. Perkutan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

**3. Yüksek endemisite bölgeleri:** Sahraaltı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Tayland, Hong Kong, Alaska olarak sayılabilir. HBsAg taşıyıcılık oranı %8-20 olan ülkelerdir. Erişkinlerin %70'den fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon kanıtı (antiHBs) taşırlar. ABD'de 1980'lerin ortalarından sonra yeni edinilen HBV enfeksiyonunda tedricen bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu durum gebe kadınların taranması, infantların ve adölesanların aşılınması ve genel olarak güvenli enjeksiyon uygulamalarının başlaması gibi genel sağlık önlemlerine bağlanmıştır.<sup>78,80-82</sup>

### **2.3.2. Türkiye'de Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı**

Viral hepatit ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda; Türkiye'nin hepatit B açısından orta derecede endemik bir bölgede olduğu görülmektedir, en sık görülen genotip D'dir. Serolojik subtip ise ayw 2'dir.<sup>32,77</sup> Ülkemizde on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda HBsAg pozitifliği %0,7 ile %12,9 arasında değişen oranlarda (ortalama %5.01), anti-HBs pozitifliği %6,3 ile %48 arasında (ortalama %23,2) bildirilmiştir. HBsAg pozitifliğinin Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaşayan ve yine bu bölgelerden göç alan batı bölgesinde yer alan illerde daha yüksek olduğu gözlenmektedir.<sup>78,79</sup> Türkiye'de HBV epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucuna göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği vardır; antiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde HBV seropozitifliğinin %50'lere yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum Türkiye'de halkın yarısının HBV ile temas ettiğini ortaya koymaktadır.

### **2.4. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN BULAŞ YOLLARI**

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. HBsAg ve HBV-DNA serum, idrar, ter, gözyaşı, semen, tükürük, feçes, beyin omurilik sıvısı, vajinal salgılar gibi birçok vücut salgısında saptanmıştır. En fazla serumda, sonra semen ve tükürükte bulunmaktadır.<sup>85</sup> Fekal-oral yolla bulaşmamaktadır. Yüzde 40 vakada da belli bir bulaş yolu bulunmamaktadır. HBV enfeksiyonunun dört ana bulaş yolu vardır;

**1. Perkütan bulaş:** Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kutanöz temas sonucu oluşan bulaşma şekli olup en önemli bulaşma yollarından biridir. Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları,

dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları perkütan bulaşma için yüksek risk taşıyan gruplardır.

**2. Cinsel temas:** En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Genital sekresyonlarda düşük miktarda virüs bulunmasına rağmen heteroseksüel temas ile de bulaş mümkündür. Semen ve tükürüğün bulaşta önemli bir aracı oldukları kabul edilir. Çünkü semen ve tükürükte sürekli enfeksiyöz virion bulunur. Eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır.<sup>76,83,84</sup>

**3. Perinatal-vertikal bulaşma:** Enfekte anneden yenidoğana bulaşma şeklidir. Bulaşma; gebelik sırasında, doğum esnasında veya doğum sonrası olabilir. Taşıyıcı bir annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme ihtimali yüksek (%40-50), intrauterin bulaşma oranı ise daha düşüktür (%5-15). Eğer annede HBeAg pozitifliği söz konusu ise bu oran %70-90'a ulaşır.<sup>83,84,86,87</sup>

**4. Horizontal bulaşma:** HBV'nin hepatositler yanında periferik kanda mononükleer hücrelerde de replike olabilmesi nedeniyle az miktardaki enfekte kanın, cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derisiyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlaklarından ve mukozal membrandan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir.<sup>71,83,84,88</sup> Düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen, kalabalık yaşam şartları HBV bulaşını arttırmaktadır.<sup>32</sup>

## 2.5. HBV ENFEKSİYONU

### 2.5.1. İmmunopatoloji

HBV diğer hepatotropik virüslerden farklı olarak sitopatojenik değildir. Karaciğer hücre nekrozu büyük oranda konakçı savunması sonucudur. Karaciğer hücresi hasarının ciddiyeti immün yanıtın derecesini yansıtır; tam bir bağışıklık yanıt, virüsün temizlenmesi ve en fazla hasarla ilişkilidir. İnterferon-alfa, beta, gama, TNF alfa gibi antiviral sitokinler, virüsün temizlenmesine katkı sağlarken, sitotoksik T lenfositleri (CD8+) (ST) tarafından HBV ile enfekte hepatositlere yönelik immün yanıt sonucunda bir yandan viral klirens sağlanırken, diğer yandan virüsü barındıran hepatositlerin kaybı sonucunda karaciğer hasarı meydana gelir.<sup>89</sup> Enfeksiyon süreçlerinin sonunda HBV'yi temizleyecek akut hepatitli hastaların periferik kanlarında akut hepatit devam ederken çok kuvvetli poliklonal bir CD8+ T hücresi yanıtı izlenir. Buna karşın kronik enfeksiyonu olan hastaların bu yanıtları zayıf ve oldukça az sayıda hedefe yöneliktir.<sup>90-93</sup>

Taşıyıcılar ve kronik hepatitlerde, çeşitli birçok öne sürülen mekanizmanın yanında viral klirensi sağlayacak hücrelerin disfonksiyonelliği, üretilen IFN ailesindeki yetersizlik ve antijen sunumundaki eksiklik nedeniyle virüsü temizleyecek immün cevap yeteri kadar oluşamaz. Yeterli miktarda oluşursa, hastalık iyileşir. Yanıt yetersiz ise kronik hepatit, şiddetli ve kontrolsüz seyrederse fulminan hepatit geliştiği gösterilmiştir.<sup>94</sup>

İmmün aracılı mekanizmalar, HBV enfeksiyonları ile ilişkili olabilen karaciğer dışı durumlara da dahil olmaktadır. Poliarteritis nodosa, glomerulonefrit, polimiyalji romatika, lökositoklastik vaskülit, Guillain-Barre ve infantil papüler akrodermatitis (Gianotti-Crosti) sendromu geliştiren hastalarda HBsAg içeren immün kompleksler görülebilir.

### 2.5.2. Kronik viral hepatitlerde görülen temel patolojik özellikler:

**1. Portal inflamasyon:** Mononükleer hücre infiltrasyonu yoğundur, arada plazma hücreleri de bulunur ama çoğunluğunu CD4+ T hücreleri oluşturur.

**2. İnterface hepatit:** Parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon vardır. Sonuçta hepatositlerde apoptoz gelişir.

**3. Lobüler hepatit veya konfluent nekroz:** İnflamasyonla santral vene yakın alanda köprüleşme nekrozları gelişir.

**4. Fibrozis:** Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral vene doğru uzanarak devamlı kalabilir.<sup>95</sup> Hepatit B tanısında, patolojik olarak fibrozis ve histolojik aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur.(Şekil-3)

### Şekil-3. Histolojik Aktivite İndeksi

	<b>Knodell</b>	<b>Metavir</b>	<b>Ishak</b>
Yok	0	0	0
Portal fibrozis (bazı)	1	1	1
Portal fibrozis (çok)	1	1	2
Köprüleşme (az)	3	2	3
Köprüleşme(çok)	3	3	4
İnkomplet siroz	4	4	5
Belirgin siroz	4	4	6

Bunlar; Knodell skorlama sistemi, Scheuer sistemi, Metavir skorlama sistemi, Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir.<sup>96</sup> En sık kullanılan Ishak skorlama sistemidir.

### 2.5.3. Akut Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon zamanı 1–6 ay arasında değişmektedir. İnkübasyon zamanı bulaş yoluna ve temas sonrası profilaksi kullanımına bağlı olarak kısalıp uzayabilir.

Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastanın anamnezinde sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi veya hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas araştırılmalı ve pozitif veri elde edilirse akut viral hepatit araştırılmalıdır. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Bulantı- kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir.<sup>97,98</sup> Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir.<sup>99</sup>

Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml'nin üzerindedir ve ALT genelde AST'den daha fazla yüksektir. Serumda tesbit edilen bilirubin yüksekliği genellikle 10 mg/dl'nin altındadır. Bazen 20 mg/dl'ye varan değerler tespit edilebilir. Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan

hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 saniyenin üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir.<sup>100,101</sup>

HBsAg'nin serumda ilk saptanmasından itibaren altı aydan uzun süre tespit edilmesi taşıyıcılığı gösterir.<sup>100,102</sup> National Institutes of Health (NIH)'in 2000 yılında yaptığı uzlaşma toplantısında HBV enfeksiyonu için kullanılan klinik terimler yeniden gözden geçirilmiş ve "asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı" veya "sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı" terminolojisi yerine "inaktif HBsAg taşıyıcılığı" ifadesinin kullanılmasına karar verilmiştir.<sup>102</sup>

Taşıyıcılarda genellikle anti-HBc pozitifdir. Pek çok inaktif HBV taşıyıcısı, devamlı intrahepatik virüs replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarı ile birlikte asemptomatiktir. Bu durum HBV'nin direk olarak hepatositlere sitotoksik olmadığını gösterir.<sup>103,104</sup> Akut HBV enfeksiyonunda, 4-10 haftalık bir inkübasyon periyodu sonrasında HBsAg saptanabilir düzeylere ulaşır. Bunu kısa bir süre sonra hepatit B kor antijenine karşı antikor oluşumu takip eder. Bu antikor erken evrede IgM izotopu ağırlıklıdır.<sup>105</sup> HBV DNA düzeyleri genelde çok yüksektir ve 200 milyon IU/mL ve 200 milyar IU/mL arasında değişir (109 kopya/ml-1012 kopya/ml).<sup>106</sup> Sirkülasyonda HBeAg, akut enfeksiyonda pek çok hastada saptanabilir ve bu hastalar enfeksiyonu kolaylıkla bulaştırabilirler.<sup>107,108</sup>

Aminotransferaz düzeyleri, viral enfeksiyon iyice yerleşene kadar yükselmez, çünkü virüsle enfekte hepatositlere karşı oluşan spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtı için zamana ihtiyaç vardır. Bu yanıt geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Enfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybindan sonra ve antiHBs antikorlarının görölmesinden sonra dahi kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir.<sup>97,98</sup>

Akut enfeksiyonun sonuçları hastanın yaşına ve enfeksiyon sırasındaki hastanın immün yanıt yeteneğine bağlıdır.<sup>109-112</sup> Akut HBV enfeksiyonu müdahale veya antiviral tedavi gerekmeden kendiliğinden iyileşir. Hastaların %0,1-%0,5'inde fulminan hepatit gelişebilir.<sup>113</sup> Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir.<sup>114,115</sup> Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün



düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır.<sup>116</sup> Yüzde 0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir.<sup>101</sup> Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu tam olarak iyileşme gösterir. Tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir.

Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra virüsün tamamen temizlendiği düşünülmekteydi. Ancak HBV DNA düzeyini ölçen duyarlı tekniklerin bulunmasından sonra akut enfeksiyonun iyileşmesinden 10 yıl sonrasına kadar sıklıkla serumda veya karaciğerde eser düzeyde HBV genomu olduğu tespit edilmiştir.<sup>79, 117-119</sup> Yayınlanan bazı raporlarda akut enfeksiyonu geçirdikten ve serolojik iyileşme olduktan sonra kanser kemoterapisi veya nakil için immünsüpresif tedavi verilen hastalarda viral replikasyonda reaktivasyon görülmesi bu durumu doğrulamaktadır.<sup>120,121</sup>

#### **2.5.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik**

HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süreyle pozitif olması, serum HBV DNA >105 kopya/ml olması, ısrar eden ya da aralıklı ALT/AST yüksekliği, biyopside nekroinflamatuvar skor 4 olması kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal gelişim aşamaları şematik olarak birbirini izlemek zorunda olmayan beş döneme ayrılabilir. (Şekil-4)

**1. 'İmmün toleran' dönem;** HBeAg pozitifliği, yüksek düzeyde HBV replikasyonu (yüksek serum HBV DNA düzeyi ile anlaşılır), aminotransferaz düzeylerinin normal ya da düşük olması, karaciğerde hafif nekroinflamasyon olması ya da hiç olmaması ve fibrozisin yavaş ilerlemesi ya da hiç olmaması ile karakterizedir.

**2. 'İmmün reaktif HBeAg-pozitif' dönem; İmmün klirens fazı (İmmün aktif faz) (Temizlenme fazı);** HBeAg pozitifliği, immün toleran dönem ile kıyaslandığında nispeten daha düşük replikasyon düzeyi, aminotransferaz düzeyinde artış ya da dalgalı seyir, orta ya da şiddetli derecede karaciğer nekroinflamasyonu ve önceki döneme nazaran fibroziste daha hızlı ilerleme ile karakterizedir.

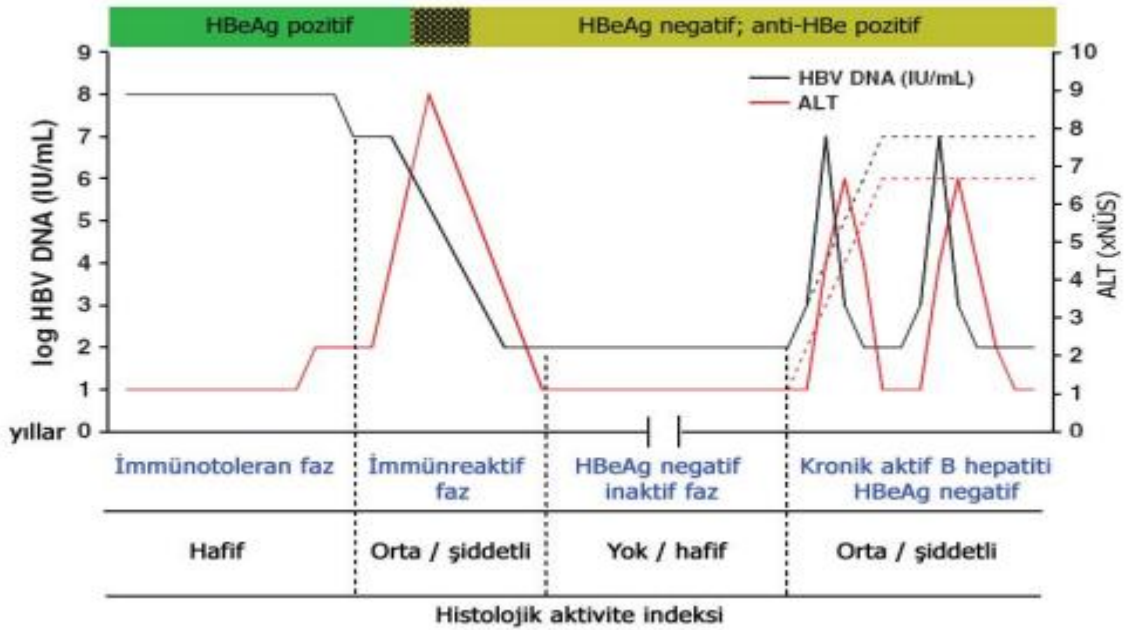
**3. 'İnaktif HBV taşıyıcı' dönemi; İnaktif taşıyıcı (Nonreplikatif) faz;** anti-HBe serokonversiyonu sonrası gelişebilir. Bu dönemin özellikleri serum HBV DNA'sının çok

düşük ya da saptanamayacak düzeyde olması ve serum transaminazlarının normal olmasıdır.

**4. ‘HBeAg-negatif KHB’; Reaktivasyon fazı;** immün reaktif dönem sırasında HBeAg’den anti-HBe antikorlara serokonversiyonu takiben oluşabilir ya da inaktif taşıyıcı durumdan yıllar veya on-yıllar sonra gelişebilir. Bu hastalarda HBeAg negatif olup, prekor ve/veya bazal kor promoter bölgelerinde nükleotid değişimi nedeniyle düşük düzeyde HBeAg dışı vuran ya da hiç HBeAg açığa vurmeyen HBV virionları sayıca baskındır.<sup>122</sup>

**5. ‘HBsAg negatif dönem;** HBsAg kaybindan sonra, karaciğerde saptanabilir HBV DNA eşliğinde düşük düzeyde HBV replikasyonu devam edebilir. Genellikle- anti-HBs mevcut olsun ya da olmasın serumda anti-HBc antikorları saptanabilirken, HBV DNA saptanamaz.

**Şekil-4. Kronik HBV Enfeksiyonu Fazları**



Kronik enfeksiyonun doğal seyrini etkileyen diğer faktörler cins, ırk, alkol kullanımı, immünsupresyon, HBV mutantları ve hepatit A, C veya D ile koenfeksiyondur. Tamamen fark edilmeden seyreden vakalar yanında ikterli veya iktersiz fakat semptomlarla giden hastalar da olabilir.<sup>123</sup>

HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım, karaciğerdeki kronik nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkündür. HBsAg

pozitif, serum transaminazları yüksek olan kronik hepatitli bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle karaciğerde HBsAg ve HBcAg'nin gösterilmesi kesin teşhis koydurucudur. Kronik viral hepatitli hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Bu hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı gibi nonspesifik şikayetlere rastlanabilir. Son evre karaciğer hastalığına ilişkin semptomlar ve PAN, vaskülitik raş, glomerulonefrit gibi ekstrahepatik hastalıklara ait semptomlar da görülebilir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette <100 IU, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette >400 IU olarak ayrılmaktadır. Akut alevlenmeler ve siroz olgularında ise ALP, GGT ve bilirubin yükseklikleri belirginleşir. Kronik karaciğer hastalığında ilerleme olmadığı sürece protrombin zamanı normal olarak bulunur.<sup>124</sup>

Düzelmiş (Resolved) hepatit B, HBsAg'nin serumdan temizlenmesi, serum transaminazların normal düzeye gelmesi, HBsAg'ye karşı antikor (anti-HBs) gelişmesi olarak bilinir. Kronik enfekte yetişkinlerin yıllık %1-2 kadarı HBsAg'den temizlenip, anti-HBs geliştirirler. İmmün baskılanma durumunda reaktivasyon görülebilir.<sup>125</sup> Kronik enfeksiyonu olan tüm hastaların ömür boyu ALT, AST düzeyi takibi yapılmalıdır. ALT, AST yüksekse HBeAg, anti HBe, HBV DNA düzeyleri bakılmalıdır.<sup>126</sup>

### **2.5.5. Kronik HBV Enfeksiyonunun Komplikasyonları ve Hasta Prognozu**

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanse siroz, hepatik dekompanstasyon ve hepatosellüler karsinoma görülebilir. HBV enfeksiyonu doğal seyrinde en geç faz olan HBeAg negatif KHB hastalarında sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşta olması ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır.<sup>127-130</sup> Ayrıca hepatit B aktivitesinin uzun dönem remisyonda olması HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha az görülür. Siroza progresyonda etkili diğer risk faktörleri genotip, alkol alımı ve birlikte HCV, HDV veya HIV ile enfekte olması sayılabilir.<sup>131-133</sup>

HBV'nin artık kanıtlanmış bir karsinojen olduğu bilinmektedir. Hepatit B enfeksiyonu olan bir bireyde olmayana göre HCC riski 100 kat artmıştır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HCC oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir.<sup>134,135</sup> Siroz ve HCC için risk faktörleri aynıdır; bunlar yüksek HBV DNA düzeyleri, HBeAg negatifliği, ileri yaş ve erkek cinsiyettir. Siroz zaten önemli bir HCC

risk faktörüdür. Diğer çalışmalarda bulunan HCC risk faktörleri ALT yüksekliği, uzun süreli enfeksiyon, HCV ile ko-enfeksiyon.<sup>136,137</sup> veya HDV ile ko-enfeksiyon, ailede HCC hikayesi olması<sup>138</sup>, aşırı alkol alımı<sup>139</sup>, sigara içilmesi<sup>140</sup>, HBV genotip C (vs genotip B)<sup>135, 141</sup> ve kor promotor mutasyonlarıdır.<sup>142</sup>

## **2.5.6. Hepatit B Enfeksiyonunun Tanı Yöntemleri**

### **2.5.6.1. Serolojik Tanı:**

Hepatit B virüsü ile enfeksiyon olduğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Virüse ait antijenler (HBsAg ve HBeAg) ile antijenlere karşı gelişen antikorlar (anti-HBc IgM, total anti-HBc veya anti-HBc IgG, total anti-HBs ve anti-HBe IgG) ticari olarak bulunan birçok ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays) kiti aracılığıyla saptanabilir. Viral HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamamaktadır.<sup>32,143</sup> Akut HBV enfeksiyonu sırasında virüse ait ilk saptanan antijen HBsAg'dir. Bu antijen, hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir seviyeye çıkmaktadır, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik yapmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

Bu antijen ortadan kaybolduktan sonra buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları serumda saptanır ve bu antikor serumda ömür boyu saptanabilir seviyede kalır. HBsAg'nin kaybolduğu ve anti-HBs antikorunun henüz ortaya çıkmadığı döneme 'pencere dönemi' denilmektedir. Pencere döneminde anti-HBc IgM'nin varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli göstergedir. Akut HBV enfeksiyonu sonrası anti-HBs antikorunun oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir.<sup>33,97,144</sup> Serum anti-HBs antikorları seviyesi 10 mIU/ml'nin üstünde olması koruyucu bağışıklık seviyesini göstermektedir.

Akut HBV enfeksiyonu sonrası HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun süre pozitif olarak kalması enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir. Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg'den kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmaktadır ve HBsAg'den önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif replikasyon ile ilişkilidir. Bundan kısa süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre

HBeAg ve anti-HBe antikorları serumda birlikte bulunabilir. Anti-HBe antikorunun serumda tespit edilmesi viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileştiğini göstermektedir. HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir.<sup>33</sup> HBV serolojik belirteçlerine göre HBV enfeksiyonunun evrelemesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. HBV Enfeksiyonunun Serolojik Evrelemesi**

HBV enfeksiyon evreleri	HBsAg	AntiHBs	HBeAg	AntiHBe	AntiHBc	HBV DNA
AHB erken evre	+	-	+	-	IgM	+
AHB pencere dönemi	-	-	-	-	IgM	+/-
AHB düzelme dönemi	-	+	-	+	IgG	+/-
KHB replikatif dönem	+	-	+	-	IgM,IgG	>100.000 kopya/ml
KHB inaktif taşıyıcı dönemi	+	-	-	+	IgG	<100.000 kopya/ml
KHB reaktivasyon dönemi	+	-	+/-	-	IgM	>100.000 kopya/ml
KHB HBeAg (-) dönem	+	-	-	+	IgG	>100.000 kopya/ml

Serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanılan gösterge anti-HBc antikorudur. Bu antikor, HBsAg serumda saptandıktan kısa süre sonra, anti-HBs antikorları çıkmadan önce ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun başlangıcında IgM tipi antikor ağırlıktadır. Birkaç hafta sonra pik seviyeye ulaşır, bundan sonra titresi azalmaya başlar ve 4-8 ay içerisinde kaybolur. Anti-HBc IgM antikor, pencere döneminde enfeksiyonun tek göstergesidir. Anti-HBc IgM, sadece akut enfeksiyonda değil kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitif saptanır, ancak titresi akut enfeksiyondaki titreden daha düşüktür.<sup>33,97</sup>

Anti-HBc IgM sınıfı antikor görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkmaktadır ve bu antikorlar hayat boyu pozitif saptanır. HBV'ye maruz kalanlarda anti-HBc IgG yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir. HBsAg taşıyıcılarında anti-HBc IgG yüksek titrede bulunur. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBc IgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. AntiHBs ile birlikte anti-HBc IgG'nin düşük titrelere bulunması hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini gösterir.<sup>124</sup>

### 2.5.6.2. Direkt Tanı Yöntemleri

**Hücre Kültürü** : Hepatit B virüsü, erişkin ve fetal hepatosit kültürlerinde üretilmektedir. Daha çok viral patogeneze ve antiviral ilaç araştırılması amacıyla kullanılmaktadır.<sup>145,146</sup>

**Viral Antijenlerin Gösterilmesi** : Doku örneklerinde immünoperoksidaz ve immüno Floresan boyalarla HBV antijenleri gösterilebilir. Hepatosit içinde HBsAg sitoplazmada, HBcAg ise genellikle çekirdekte saptanır.<sup>32</sup>

**Moleküler Tanı Yöntemleri** : HBV DNA viral replikasyonun en sensitif göstergesidir. Hepatit B virüsü DNA'sının saptanması ve kantitasyonu amacıyla farklı yöntemler geliştirilmiştir;

**1. Hibridizasyon temelli testler:** Viral DNA işaretli prob yardımıyla saptanır. Probdan elde edilen sinyal çoğaltılarak ölçülür. Dinamik aralıkları geniş, duyarlılıkları  $10^{3-5}$  kopya/ml civarındadır. Hibridizasyon ve sinyal amplifikasyon yöntemlerini beraber kullanan dallı DNA (branched DNA) temeline dayanan yöntem ile duyarlılığın biraz daha artırılması başarılmıştır.<sup>32,147</sup>

**2. Nükleik asit amplifikasyon temelli testler:** Viral DNA'nın çoğaltılarak saptanması esasına dayanır. Nükleik asidin çoğaltılması amacıyla termal döngülü temelli amplifikasyon (PZR, LZR) veya izotermal temelli amplifikasyon (TMA, NASBA, LAMP, RCA) gibi yöntemler kullanılabilir.<sup>32,147</sup> Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır. HBV DNA testlerinde farklı kitlerle saptanan DNA miktarlarının karşılaştırılabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uluslararası bir standart geliştirilmiştir.<sup>32</sup> Sonuçlar mililitrede 'international unit' (IU) olarak bildirilir. Her ne kadar standardizasyon geliştirilmiş olsa da kullanılan moleküler yöntemin çeşidine ve üreticisine göre farklılıklar görülebilir.<sup>148</sup>

## 2.6. HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

Akut HBV enfeksiyonu için özgül bir tedavi bulunmamaktadır.

### 2.6.1. Kronik HBV Enfeksiyonunun Tedavisi

HBV tedavisindeki ana amaç hastalığın siroza, dekompanseasyona ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HCC gelişimini ve karaciğer hastalığından ölümü engellemektir.

Bu amaçla kullanılan hedef noktaları klasik olarak, ALT normalizasyonu, HBV DNA'nın non-amplifiye yöntemlerle negatifleşmesi, tek başına anti-HBe oluşması ile birlikte HBeAg'nin kaybolması ve histolojik iyileşmedir.

Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017'ye göre kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar immün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan vakalardır. Yeni EASL 2017 kılavuzunda HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT >2XNÜS olan hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir.<sup>149</sup>

Siroz olmayan hastalarda; HBV DNA düzeyi  $\geq 2000$  IU/ml olan ve ALT normalin üstünde olan hastalar, ALT sürekli normal olan hastalardan 30 yaş veya üzerinde olanlar, ileri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar, karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 6$  veya Fibrozu  $\geq 2$  olan hastalar karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.<sup>150-152</sup> Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBe Ag pozitif/negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez.

Tedavi başarısının kriterleri kalıcı virolojik yanıt, biyokimyasal düzelme, histolojik düzelme, komplikasyonların önlenmesidir. Virolojik yanıt diyebilmek için HBV DNA <  $10^{3-4}$  olmalı, tedavinin en geç 12. haftasında, viral yükte bazale göre en az 1 log 10 kopya/ml azalma sağlanmalıdır. Kalıcı süpresyon HBeAg pozitiflerde HBeAg serokonversiyonu, HBeAg negatiflerde kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıt, ALT'nin normal düzeye inmesi, histolojik nekroinflamatuvar aktivitede azalma ve HBV DNA kaybı olarak tanımlanabilir. ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılmalıdır.<sup>149</sup> İmmün tolerans (HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml, normal ALT) fazındakiler ile inaktif HBsAg taşıyıcılarının (HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc pozitif, normal ALT) tedavi edilmeden 6-12 ay ara ile ALT düzeyleri bakılarak takibi yapılmalıdır.<sup>149,153,154</sup>

İnaktif HBV fazında tedavi gereksizdir. Kronik hepatit B tedavisinde, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır.<sup>149,155</sup> PCR tekniği ile bakılan HBV DNA bir yıldan

uzun süre saptanamaz düzeyde bulunsa da relapslar siktir ve tedaviyi kesme kriteri belirsizdir.<sup>102</sup>

**İmmün modulatörler** (alfa interferon ve pegillenmiş formları); İnterferon (IFN) grubu ilaçlar, antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilidirler. IFN viral DNA sentezini inhibe ederek, antiviral enzim aktivasyonu yaparak etki gösterir.<sup>174</sup>

**Viral polimeraz inhibitörleri (nukleozid ve nukleotid analogları);** Sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir. Her biri kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir.

**1. Nükleozid analogları:** Günümüzde nükleozid analogu olarak lamivudin, telbivudin ve entekavir HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır

### **Lamivudin**

HIV tedavisinde 1995 yılında, Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde de 1998 yılında FDA onayı almış, bir nükleozid (sitozin) analogu olan lamivudin, intraselüler hepatosit kinazlar tarafından fosforillenerek, HBV polimerazın substratları ile yarışa girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylelikle de viral replikasyonu durdurmaktadır. Lamivudin hepatositlerde bulunan cccDNA üzerinde etkili olmadığı için tedavi sonlandırıldıktan sonra relaps gözlenir. Bu nedenle tedaviye ne kadar süreyle devam edileceği bilinmemektedir. Lamivudin tedavisi alan olgularda, tedavi almayan gruplara göre, hastalık progresyonu yavaşlamakta, karaciğer komplikasyonları, fibrozis ve siroza gidişte azalma izlenmektedir. HBeAg pozitif hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu, tedavi alan grupta %16-20 oranında izlenirken, kontrol grubunda (placebo grubu) bu oran %4-6 olarak izlenmiştir. Aynı zamanda tedavi gören hastalarda %49-54 oranında HBV-DNA düşüşü, ALT normalizasyonu ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme izlenmiştir.<sup>158-162</sup> Tedavi kesilmesi sonrasında terapötik etkinin ortadan kalktığı ve yüksek oranda relaps geliştiği saptanması nedeniyle, tedavinin 1 yıla uzatılması önerilmektedir.<sup>163</sup> Kronik HBV enfeksiyonunda, Lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılmakta ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Lamivudin kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda, gebeliğin son trimestrinde, karaciğer transplantasyonlu



hastalarda ve kemoterapi alan hastalarda önleyici-koruyucu tedavide tercih edilen bir ilaçtır.<sup>102</sup> Nadir vakalarda hepatosteatoz gelişimi, pankreatit ve laktik asidoz gibi tablolara yol açtığı bilinmektedir.<sup>102,161</sup>

Uzun süreli kullanımlarda dirençli mutantların ortaya çıkması, tedavi etkinliğini azaltması lamivudin kullanımını sınırlamış ve yeni antiviral ajanların gündeme gelmesine neden olmuştur. 1 yıl sonunda lamivudin monoterapisi alan hastalarda genotipik rezistans gelişimi oranı %14-32 arasında seyretmekte ve 5 yıl lamivudin monoterapisi alan hastalarda da direnç gelişim oranı %70 düzeylerine ulaşmaktadır.<sup>164</sup> Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar genellikle revers transkriptaz proteininin C bölgesinde yer alan YMDD motifinde meydana gelmektedir. Bunlar revers transkriptazın 204. pozisyonundaki aminoasitin metiyoninden valine dönüştüğü bir değişikliği ifade eden M204V ya da M204I mutasyonlarıdır.<sup>165</sup> Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır.

### **Entekavir**

Entekavir 2005 yılında FDA tarafından onaylanan HBV DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek, etki gösteren bir deoksiganin nükleozid analogudur. HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA baskılanmasını 7 log 10 kopya/ml düzeyinde sağlarken, HBeAg negatif hasta grubunda 5,2 log 10 kopya/ml düzeyinde süpresyon izlenmiştir. Lamivudin ve adefovire göre daha potent bir ajandır. Önerilen oral dozu 0,5 mg/gün olmakla beraber lamivudin dirençli vakalarda 1 mg/gün dozu daha etkin bulunmuştur. Entekavir'in nefrotoksisite yapabildiği bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığında kreatinin klirensine göre renal doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.<sup>102</sup>

### **Telbivudin**

KHB tedavisinde kullanılan timidinin L-deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır.<sup>166</sup> FDA onayını 2006 yılında alan telbivudin, HBV DNA'yı baskılamada lamivudinden daha etkin bulunmuştur. Direnç gelişme olasılığı fazla olan bu ilaç lamivudine çapraz direnç geliştirmektedir. Bu nedenle tek başına kullanımı uzun vadeli görülmemektedir.<sup>167</sup>

**2. Nükleotid Analogları:** Günümüzde nükleotid analogu olarak da adefovir ve tenofovir HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır.

## **Tenofovir**

FDA onayını 2008’de alan tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabildiği için daha güçlü bir antiviraldir. HIV ile koenfekte hastalarda da etkilidir. KHB’ye bağlı dekompanse siroz olanlarda da iyi tolere edilir.<sup>168</sup> Tenofovirin dozu HBV enfeksiyonunda peroral 300 mg/gün’dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksil’e eşdeğerdir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Böbrek aracılığı ile %70-80’i değişmeden atılır; dolayısı ile Kreatinin Klirensi <50 ml/dk ise doz ayarlanmalıdır.<sup>102,169,170</sup> Tenofovir, lamivudine dirençli olgularda ve adefovire yanıt yetersizliği gelişen vakalarda alternatif olabilecek iyi bir tedavi seçeneğidir.<sup>96</sup> Kronik hepatit B tedavisinde 3 yıllık izlemde tenofovir rezistansı saptanmamıştır.<sup>96</sup> Tenofovire bağlı Fankoni sendromu, böbrek yetersizliği, osteomalazi ve kemik dansitesinde %5-7 oranında azalma bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi B’dir.<sup>102</sup>

## **Adefovir Dipivoksil**

Adefovirin, perioral etkili prodrogu olan adefovir dipivoksil 2002’de KHB tedavisinde lisans almış ikinci antiviral ilaçtır. Revers transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Oral yararlanımı daha yüksek olup adefovir için ön ilaç olarak hareket eden, barsaklarda aktif metaboliti adefovire dönüşerek etki gösteren bir nükleotid analogudur. Yarılanma süresi 7.5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar.<sup>171</sup> 10 mg dozda adefovir monoterapisi alan grubun 5 yıllık izleminde HBV DNA baskılanmasının, ALT normalizasyonunun ve histolojik iyileşmenin artış göstermekte olduğu ve hastaların %65-80’inde kalıcı olduğu gösterilmiştir. Kompanse HBeAg negatif kronik hepatit B’li hastalar ile yapılan placebo kontrollü çalışmada; 48 hafta boyunca günlük 10 mg dozda adefovir monoterapisi alan hasta grubunda histolojik iyileşme %77, plasebo grubunda %33, HBV-DNA süpresyonu %51 ve ALT normalizasyonu %72 oranında izlenmiştir. Adefovir tedavisi alan grupta yanıt anlamlı olarak yüksek iken, yan etki profili açısından placebo ile belirgin bir fark gözlenmemiştir.<sup>171,172</sup> Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kronik böbrek hastalığında, renal doz düzenlemesi kreatinin klirensine göre yapılmaktadır.<sup>102</sup>

Adefovir, HBeAg pozitif, prekor mutant hastalarda lamivudin ve entekavire dirençli olgularda histolojik iyileşmeyi, HBV DNA süpresyonunu sağlayan etkin bir tedavi ajanı

olmasının yanında tedavi sırasında daha az direnç gelişimi gözlenmesi bakımından iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Gebelik risk kategorisi C'dir.<sup>102</sup>

### **2.6.2. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi önerileri**

Kronik Hepatit B tedavisinde EASL, AASLD, APASL rehberleri pegile interferon, entekavir ve tenofovir ilk seçenek olarak önermektedir. Ancak HBeAg pozitif, HBV DNA düşük ( $<2 \times 10^6$  IU/ml) ve ALT seviyesi yüksek ( $>2 \times$  normalin üst sınırı) olan hastalarda pegile interferon etkisi yüksektir, genotip D'de yanıt düşüktür. Buna dayanarak söylenebilir ki HBV DNA  $>10^9$  IU/ml ve ALT seviyesi normal hastalara pegile interferon verilmemelidir.<sup>173</sup> Viral yükü yüksek (HBV DNA  $>2 \times 10^6$  IU/ml) olan hastalarda potent antiviraller kullanılmalıdır. Kompanse sirozun tedavisinde tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır. Lamivudin ve telbivudin yüksek direnç oranı sebebiyle ilk tercih olmamalıdır.<sup>102</sup> Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın izleme kullanılabilir. Dekompanse sirozda pegile interferonlar kontrendikedir. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir.<sup>175</sup> HBV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda tenofovir tercih edilmelidir.<sup>164</sup> Naiv hastalarda pegile interferon alfa ve lamivudin ikili tedavisinin pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir ancak kombinasyonların direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir.<sup>176</sup>

### **2.6.3. Antiviral Direnç**

Uzun süreli NA tedavisi ile karşılaşılan en önemli sorun antiviral direnç mutasyonlarıdır. Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri, viral süpresyon hızı, tedavi süresi, daha önce NA tedavisi almış olması gibi durumlar direnç oranını etkilemektedir.<sup>156</sup> Hiç NA kullanmayan hastalarda en fazla direnç oranı lamivudinde, en az direnç ise entekavirde görülmektedir.

## **2.7 HBV REAKTİVASYONU VE İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA HBV PROFİLAKSİSİ**

### **2.7.1. Hepatit B Reaktivasyonu Tanımı**

HBV enfeksiyonun doğal seyri virüsün replikasyonu ve konağın immünitesi arasındaki denge sayesinde belirlenir. Hepatit B enfeksiyonu sonrası serolojik iyileşme sağlansa bile

virus vücutta varlığını devam ettirir. Bu nedenle bir kişi HBV'ye maruz kalmışsa immünitesi baskılandığı zaman HBV reaktivasyonu için risk altındadır. Onkoloji pratiğinde sıklıkla kemoterapiye veya radyoterapiye aday hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği saptanmaktadır. Kemoterapiye bağlı immunosupresyon ya da kemoterapi sonrası olan immunrekonstitüsyon dönemlerinde hepatit B reaktivasyonu olabilmektedir. HBV reaktivasyonu, daha önceden geçirilmiş ya da latent HBV infeksiyonu olan hastalarda serum HBV DNA seviyelerinde artış olması, anormal KCFT yüksekliği ve klinik belirtilerin ortaya çıkması ile saptanır.<sup>157</sup> Genel olarak HBV reaktivasyonu için kabul edilen 2 komponent vardır; hepatitin klinik veya histolojik belirtilerinin ortaya çıkması veya HBV reaktivasyonunu gösteren hepatit laboratuvar sonuçlarının olması.<sup>177,178</sup> Başka bir sistemik infeksiyon olmadıkça ALT seviyelerinin normal değerlerden 3 kat ya da daha fazla artışı hepatiti, HBV DNA seviyelerinin başlangıca göre 10 kat artışı veya 20,000 IU/ mL ( $10^5$  kopya/mL)'den yüksek olması HBV reaktivasyonuna bağlı hepatiti gösterir.<sup>179</sup> Reaktivasyon spontan olarak görülebileceği gibi genellikle immunsupresif tedavi altında veya immun yetmezlik durumlarında ortaya çıkar.<sup>157</sup> Klinik olarak HBV reaktivasyonu asemptomatik ALT yüksekliğinden akut karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda görülebilir.<sup>157</sup>

### **2.7.2. Kanser Hastalarında HBV Reaktivasyonu Görülmesi İnsidansı ve Tarihçesi**

ABD'de kanser en sık 2. ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Bugün doğan her iki kadın veya erkekte bir tanesi hayatı boyunca mutlaka kanser tanısı alacaktır ve bu hastaların büyük çoğunluğu da sistemik kemoterapi tedavisi alacaktır.<sup>180</sup> Asemptomatik HBV taşıyıcısı olan hastalarda kemoterapiye bağlı immunsuprese oldukları dönemde ciddi mortalite ve morbidite riski olan HBV reaktivasyonu gelişebilir.<sup>181</sup> İlk defa 1975 yılında, Wands ve arkadaşları tarafından myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar nedeniyle kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonu olduğu saptanmıştır.<sup>182</sup> 1982 yılında Hoofnagle ve meslektaşları, asemptomatik HBV taşıyıcısı olup kemoterapi başladıktan sonra 3 ay içinde HBV reaktivasyonu gelişen 2 vaka bildirimini yapmışlardır.<sup>183</sup> HBV reaktivasyonu ile ilgili ilk prospektif çalışma 1991 yılında, Çin'de kemoterapi alan lenfoma hastalarında yapılmıştır.<sup>177</sup> Başka birçok çalışmada kemoterapiyi takiben HBV reaktivasyonu gelişebildiğini destekleyen örnekler gösterilmiş ve kemoterapi başlangıcından itibaren ortalama 4 ayda (1-9 ay) reaktivasyon geliştiği saptanmıştır.<sup>177, 184-</sup>

<sup>188</sup> Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda, HBsAg pozitif olanlarda HBV reaktivasyonu gelişme oranı %24–88, HBcAg pozitif olanlarda gelişme oranı ise %3–22'dir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda mortalite oranı ise %23–71 aralığındadır.<sup>189,190</sup>

### **2.7.3. HBV Reaktivasyonu Oluşum Süreci ve Klinik Bulguları**

Tanımı konusunda fikir birliği ve tanı kriteri olmamakla birlikte HBV reaktivasyonu ALT seviyesinin normalin üst limitinden 5 kat daha fazla artması ya da bazal değerine göre 3 kattan fazla artması ile karakterizedir. Kronik HBV'deki hepatit reaktivasyonlarının çoğu HBV'ye karşı immün cevap ve virus replikasyonunun etkileşimi ile ilgilidir.<sup>191</sup> Kronik veya latent HBV infeksiyonu olan bir hasta herhangi bir immün sistem hasarı yapan hastalıkla karşılaştığında ya da immünespresif tedavi aldığında HBV reaktivasyonu gelişebilir.<sup>2</sup> Hoofnagle reaktivasyon sürecini 3 faz olarak değerlendirmiştir; HBV replikasyonunun artması, biyokimyasal/histolojik karaciğer hasarı belirteçlerinin oluşması, iyileşme dönemi.<sup>157</sup> İlk fazda viral replikasyon artışı olur ve bunun sonucunda kanda serum HBV DNA artışı saptanır. HBeAg negatif olan hastalarda HBeAg pozitifleşmesi, HBsAg negatif hastalarda HBsAg pozitifleşmesi görülür. Bu duruma revers serokonversiyon veya seroreversiyon adı verilir. İkinci faz ise immün rekonstrüksiyon fazıdır, immünespresif tedavinin azaltıldığı ya da kesildiği zaman olur. Bu fazda hepatit ve hepatik hasar görülür, kandaki biyokimyasal belirteçlerin artması ile sonuçlanır (ALT, bilirubinler). Viral replikasyon yavaşça azalmaya başlar ve HBV DNA düzeyleri düşmeye başlar. Serum ALT yükselmesi genellikle serum HBV DNA düzeylerinin yükselmesinden 2-3 hafta sonra ortaya çıkar.<sup>192</sup> Üçüncü fazda ise karaciğer hasarı geriler ve serum HBV DNA ve ALT düzeyleri bazal değere geriler.<sup>157</sup> Organ nakli alıcıları gibi bazı hastalarda immün rekonstrüksiyon dönemi görülmez çünkü bu hastalarda immünespresyon devamlıdır ve tamamen iyileşme görülmez.<sup>193,194</sup>

HBV reaktivasyonu kliniğinde hastaların çoğu asemptomatiktir, bazı olgularda halsizlik, iştahsızlık ve bulantı gibi semptomlar olabilir. Ciddi vakalarda ise sarılık, hepatik dekompanasyon gibi ciddi semptomlar ve ölüm gibi ciddi sonuçlar görülebilir. HBV reaktivasyonu tanısı koyabilmek için diğer karaciğer disfonksiyonu yapan hastalıklar dışlanmalıdır; ilaç kullanımı, venookluziv hastalıklar, hepatosteatoz, hepatik fibroz, nodüler rejeneratif hiperplazi gibi.<sup>188</sup> Özellikle alkol, hepatit A, C, D veya E virüsü süperenfeksiyonları gibi hepatit etkenleri akılda bulundurulmalıdır. Aynı zamanda tümör

infiltrasyonu, akalkülöz kolesistit, graft versus host hastalığı, radyasyon toksisitesi gibi durumların yanısıra sitomegalovirüs, herpes virus ve sitemik enfeksiyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

## 2.7.4. HBV Reaktivasyonu Gelişimi İçin Risk Faktörleri

### 2.7.4.1. Hepatit B Alevlenmelerinin Görüldüğü Klinik Durumlar

Hepatit alevlenmeleri en çok kanser kemoterapisi sırasında bildirilse de teorik olarak her türlü immüsupresyonda HBV replikasyonu, reaktivasyon ve buna bağlı alevlenmeler görülebilmektedir. Bu alevlenmeler genellikle HBeAg serokonversiyonu ile birlikte, bazen alevlenmelerde HBeAg klirensi olmadan geçici virüs supresyonu (abortif alevlenme) görülebilir. ( Tablo 2 )

**Tablo 2. HBV alevlenmeleri görülebilen durumlar<sup>195</sup>**

İmmün rekonstrüksiyondan sonra HIV enfeksiyonu	Hepatit A, C, D ve E gibi virüslerle süperenfeksiyon	İmmüsupresif tedaviler
HBeAg pozitif kronik hepatit veya kronik HBV enfeksiyonunun immüklirens fazı	HBeAg pozitif hastalarda interferon tedavisi altında HBeAg serokonversiyonu görülen durumlar	Kanser hastalarında kemoterapi
Nükleozid ve nükleotid tedavileri ( ilaca rezistan mutasyon gelişmesi, ilacın kesildiği dönemler ve HBeAg serokonversiyonu oluşması)	Glukokortikoid tedavisi	HBeAg negatif kronik HBV veya kronik HBV enfeksiyonunun reaktivasyon fazı

## 3.4.2 İmmüsupresyon ve HBV Reaktivasyonu Riski Taşıyan Durumlar

Reaktivasyon riskinin immüsupresyonun yoğunluğu ve tipiyle veya virus veya konağın özellikleriyle ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. İyi planlanmış, geniş spektrumlu, prospektif çalışmaların azlığından dolayı, HBV reaktivasyonu için risk faktörleri hala tam olarak belirlenememiştir. Risk faktörleri daha çok küçük çaplı vaka çalışmaları üzerinden belirlenmiştir. Kemoterapi başladıktan sonra HBV reaktivasyonu latent veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda görülmemekle birlikte, gerçekleşen hastalarda genellikle sitotoksik kemoterapi başlanan hastalarda 2. veya 3. kürden sonra görülür.<sup>181</sup> Konağa ve virüse bağlı faktörler, kemoterapi tipi, immüsupresyon süresi ve ciddiyeti, malignite türü gibi faktörlerin hepsi HBV reaktivasyonu gelişiminde etkilidirler.

Hematolojik kök hücre nakli sonrası da HBV reaktivasyonu gelişimi görülebilir.<sup>196</sup> Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar otolog kök hücre nakli yapılan hastalara göre daha yüksek HBV reaktivasyonu gelişimi oranlarına sahiptirler.<sup>197,198</sup> Antrasiklinler gibi birçok kemoterapi ajanı HBV reaktivasyonu gelişimi için risk faktörüdür. Glukokortikoidler HBV replikasyonunu arttırıcı etkileri nedeniyle HBV reaktivasyonuna neden olurlar. HBV genomunun replikasyon bölgesinde bulunan glukokortikoid duyarlı element (GRE) etkili olmaktadır.<sup>199</sup>

Konvansiyonel kemoterapi ajanlarına ek olarak, hedefe yönelik moleküler tedaviler de son dönemlerde kullanılmaktadır. Bu ajanlara bağlı HBV reaktivasyonu gelişimi görülmüştür. B lenfositlerdeki CD20'ye yönelik kimerik monoklonal antikor olan, B hücre depleksiyonuna neden olan, değişik malignitelerin tedavisinde, tek başına ya da kombine tedavi rejimlerinde kullanılmakta olan Rituksimab'ın da HBV reaktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.<sup>200-202</sup> Yapılan bir meta-analiz göstermiştir ki lenfoproliferatif hastalık nedeniyle Rituksimab alan hastalarda HBV reaktivasyonu gelişmesi riski Rituksimab almayan hastalardan 5 kat daha fazladır.<sup>203</sup> Lenfositlerde bulunan CD52'ye yönelik human monoklonal antikor olan Alemtuzumab da HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir.<sup>204</sup> İmmüsupresyon yapan ve HBV reaktivasyonu için riskli olan durumlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. İmmüsupresyon Yapan ve HBV Reaktivasyonu İçin Riskli Olan Durumlar**

<b>Kanser Kemoterapisi</b>	<b>Ritüksimab Tedavisi</b>	<b>Solid Organ Transplantasyonu</b>
<b>Kemik İliği Transplantasyonu</b>	Anti- TNF, Metotreksat ve Diğer Biyolojik Ajanlarla Tedavi Edilen Romatolojik Hastalıklar	HIV Koenfeksiyonu
<b>Glukokortikoid Tedavisi</b>	Adalimumab veya İnfliksimab ile Tedavi Edilen İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	Diğer Virüslerle Süperenfeksiyon

### **2.7.5. Kanser Kemoterapisi ve HBV Reaktivasyonu**

Hematolojik malignite ve solid tümör kemoterapisi ya da kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu olduğunu gösteren çok sayıda yayın

bulunmaktadır.<sup>177,178,205-210</sup> HBsAg pozitif kanser tedavisi alan olgularda reaktivasyon riski %20-50'dir. Yapılan bir çalışmada çeşitli malignite tanısıyla takip edilen, kemoterapi öncesi HBsAg pozitif saptanan 78 olgu incelenmiş ve %44'ünde aminotransferaz düzeylerinin artmış olduğu ve %19 olguda sebebin HBV reaktivasyonu olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> HBV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen kemoterapi ilaçları ve bunların sınıflandırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. HBV Reaktivasyonu ile İlişkili Kemoterapi İlaçları**

KEMOTERAPİ GRUBU	İLAÇ ADI
Alkilleyici Ajanlar	Klorambusil, Siklofosfamid, İfosfamid, Merkaptopürin
Antrasiklinler	Doksurobusin, Daunorubusin, İdarubisin, Epirubisin
Antimetabolitler	5-Flurourasil, Metotreksat, Cytarabin, Gemsitabin
Antitümör Antibiyotikler	Aktinomisin D, Bleomisin, Mitomisin-C
Kortikosteroidler	Prednizon, Deksametazon, Metilprednizolon
Platinler	Sisplatin, Karboplatin
Taksanlar	Paklitaksel, Doksetaksel
Diğer Sitotoksik Ajanlar	Etoposid, Prokarbazin, Dakarbazin, Lomustin
Biyolojik Ajanlar	Rituksimab, Alemtuzumab
Tirozin Kinaz İnhibitörleri	İmatinib
İmmunmodülatörler	İnterferon, Talidomid

Kemoterapiye bağlı HBV reaktivasyonu en sık lösemi ve lenfomaya bağlı kemoterapi alan hastalarda görülmektedir. Öyle ki bildirilen vakaların %50'sinden fazlası böyledir. Aynı zamanda meme, kolon, akciğer, gastrointestinal sistem tümörleri, baş ve boyun kanserleri, retinoblastom, sarkomlar ve teratom gibi solid organ malignitelerinin tedavileri sırasında da HBV reaktivasyonu gelişebilir. Solid organ maligniteleri arasında bildirilen vakalarda %20-%40 oranında meme kanseri sırasında gelişen HBV reaktivasyonu bulunmaktadır.<sup>211</sup> Bu oranın yüksek olmasının nedeni antrasiklin (doksurobusin, epirubisin) kullanımına atfedilmiştir.

HBV reaktivasyonun özellikle hematolojik hastalıklarda yüksek oranda görülmesinin, güçlü immunolojik etkisi olan kompleks rejimlerin kullanılması ve özellikle yüksek doz glukokortikoid ve rituksimab içeren rejimler içermesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Her türlü kemoterapi rejimi potansiyel olarak HBV replikasyonuna ve reaktivasyonuna yol



açabilir. Steroid içermeyen kemoterapi rejimleriyle bu risk azaltılabilir çünkü glukokortikoidler reaktivasyon için risk faktörü olarak suçlanmaktadır.<sup>10</sup> Yüksek dozda glukokortikoid içeren CHOP rejiminin glukokortikoid içermeyen rejimlere göre HBV reaktivasyonu frekansını belirgin olarak arttırdığı görülmüştür.<sup>10</sup> Yüksek immunsupresif bir durum olan kök hücre transplantasyonlarında da, HBsAg pozitif hastalarda %50 nin üzerinde, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise %10-20 oranında HBV reaktivasyonu geliştiği saptanmıştır.<sup>212</sup> HBV reaktivasyonu için lenfoma tedavisi, genç yaş, erkek cinsiyet ve HBeAg pozitif olgular daha riskli saptanmış, tedavi öncesi HBV DNA, bilirubin ve ALT düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.<sup>10</sup> Antrasiklin kullanımının ilave risk oluşturduğu saptanmıştır.<sup>214</sup>

Lenfoma için indüksiyon tedavisi alan 100 Çinli olgunun değerlendirildiği çalışmada ise HBsAg pozitif olan 27 olgunun %67'si ve HBeAg negatif olanların %14'ünde klinik hepatit geliştiği bildirilmiştir. HBsAg pozitif olguların %13'ünde alevlenme veya reaktivasyon gelişirken HBsAg negatif olguların sadece ikisinde bu durum görülmüştür. HBsAg pozitif olgularda %22'sinde sarılık, %4'ünde nonfatal karaciğer yetmezliği, %4'ünde ise ölüm görülmüştür.<sup>209</sup> Malignite tedavisi sırasında ve sonrasında reaktivasyon için en riskli olan dönem kemoterapinin kesildiği dönem olarak değerlendirilmiştir.<sup>177,183,184,209,213</sup>

#### **2.7.5.1. Kemik İliği Transplantasyonu ve HBV Reaktivasyonu**

Kemik İliği Transplantasyonu yapılan vakalarda da HBV reaktivasyonu saptandığını bildiren yayınlar bulunmaktadır.<sup>177,206</sup> Yirmiüç HBsAg pozitif, 37 anti HBs pozitif ve HBV negatif toplam 137 hematolojik hücre transplantasyonu yapılan olgunun bulunduğu bir çalışmada, transplantasyondan ortalama 136 gün sonra %23 oranında hepatit geliştiği bildirilmiştir. HBV reaktivasyonu 32 olgunun 13'ünde görülmüştür. HBsAg pozitif 23 olgunun %11'inde, HBsAg negatif 114 olgunun ise sadece 2 sinde HBV reaktivasyonu olduğu görülmüştür.<sup>177</sup>

#### **2.7.5.2. Glukokortikoid Tedavisi ve HBV Reaktivasyonu**

Glukokortikoidler diğer immunsupresif tedavilere oranla daha yaygın bir şekilde HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu ajanlar hem T hücre bağımlı immünite üzerine direk supresyon etkisi yaparak hem de HBV genomu üzerindeki glukokortikoide hassas

transkripsiyonel element üzerinden etki gösterirler.<sup>199</sup> Orta doz (10-20 mg prednisone veya eşdeğeri) veya yüksek (>20 mg) dozda kısa süreli maruziyette viral replikasyonu arttırıcı vardır. Ani ilaç kesilmelerinde ise immunolojik rebound gibi serum ALT seviyelerinde yükselme ve serum HBV DNA seviyelerinde düşme görülür.<sup>215</sup> Eğer hastalar antiviral tedavi ile desteklenmezse HBV reaktivasyonu uzun süreli ve ciddi olabilir. Glukokortikoid dozu ve kullanım şekli HBV reaktivasyonu riski üzerinde etkili faktörlerdir. Astım ve amfizem için 3 ayın üzerinde orta dozda (20 mg) kullanılan glukokortikoid tedavisinin HBV reaktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.<sup>216</sup> İnhaler ya da intraartiküler glukokortikoid tedavisine bağlı gelişen HBV reaktivasyonu bildirilmemiştir.

### **2.7.5.3. Rituksimab Tedavisi ve HBV Reaktivasyonu**

Glukokortikoidler gibi Rituksimab da reaktivasyon için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Rituksimab ile HBV reaktivasyonu görülen birçok bildiri yayınlanmıştır, özellikle risk altındaki olgularda bu durum çok görülmektedir.<sup>203,217</sup> Rituksimab ve Oftalumumab gibi B hücre baskılayıcı ajanlar B hücreli Lenfoma ve KLL tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Her iki ajan da B lenfositlerdeki yüzey antijeni olan CD20'yi hedef almaktadır ve B hücre fonksiyonlarını inhibe etmektedirler. Rituksimab'ın Non Hodgkin Lenfoma tedavisi sırasındaki HBV reaktivasyon oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır. CHOP tedavisi ile kombine edildiğinde HBsAg pozitif olan hastaların %70'i, HBsAg negatif Anti-HBc pozitif olan hastaların ise %10-20'sinde reaktivasyon geliştiği gösterilmiştir.<sup>218,219</sup>

B hücre inhibisyonuna bağlı HBV reaktivasyonunun özelliklerinden bir tanesi de tedavi sırasında HBsAg seroreversiyonu gelişmesidir. Bu klinik olarak önemli olan durum hepatit ve ciddi karaciğer hasarına neden olabilir. HBsAg seroreversiyonu daha nadir olarak diğer immunsupresif tedaviler sırasında da görülebilir.<sup>220</sup> Rituksimab özellikle HBsAg negatif fakat anti HBc IgG pozitif olgularda reaktivasyon için önemli bir risk faktördür.<sup>214,221</sup>

HBsAg pozitif, CD20 (+) diffüz büyük hücreli lenfoma olgularında CHOP yalnız ya da Rituksimab ile kombine uygulanmış, CHOP ile tedavi edilen HBsAg negatif Anti HBc pozitif 46 olgunun hiçbirisinde reaktivasyon görülmemiş, R-CHOP ile tedavi edilen 21 olgunun 5'inde reaktivasyon bildirilmiştir. Rituksimab kullanımı, erkek cinsiyet ve AntiHBs yokluğu HBV reaktivasyonu için prediktif olarak bulunmuştur.<sup>203,214</sup>

Ritüksimaba bağlı HBV reaktivasyonunda uzun süreli B hücre baskılanması görülür ve bu genellikle tedaviden birkaç ay sonrasına kadar devam eder. Antiviral profilaksi ve HBV reaktivasyonu gelişince başlanan antiviral tedavinin karşılaştırıldığı, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif 80 hasta içeren bir randomize kontrollü çalışmada, ritüksimab aldıktan 17 ay sonra gelişen geç başlangıçlı HBV reaktivasyonu olduğu da bildirilmiştir.<sup>222</sup> Bu nedenle kronik HBV veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalar, Ritüksimab tedavisi alırken HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla 12 ay ve belki daha uzun süre profilaktik antiviral tedavi kullanmalıdırlar. İmmünespresif hastalardaki HBV reaktivasyonu risk faktörleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5. İmmünespresif Hastalarda HBV Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri**

HBSAg POZİTİF OLGULARDA	HBsAg NEGATİF, Anti- HBc POZİTİF OLGULARDA
Yüksek HBV DNA Düzeyi veya HBeAg Pozitifliği	Ritüksimab Kullanımı
Erkek Cinsiyet	Hematolojik Malignite Tedavisi
Glukokortikoid Kullanımı	Kemik İliği Transplantasyon Tedavisi
Ritüksimab Kullanımı	
Hematolojik Malignite Tedavisi	
Kemik İliği Transplantasyon Tedavisi	

2015’te revize edilen ASCO bildirgesinde de belirtildiği gibi hekimlerin kanser hastalarında ritüksimab ve ofalumumab gibi B-hücre inhibitörü ilaçlar içeren tedaviler başlamadan önce hepatit serolojisi taraması yapması önerilmektedir.<sup>223</sup> FDA bu öneriyi, hepatit serolojisi taramasının yapılmasını yeni anti-CD20 monoklonal antikoru olan Obinutuzumab tedavisi başlanmadan öncesini de içerecek şekilde genişletmiştir.<sup>224</sup> FDA’nın bu önerisi ritüksimab veya ofatumumab almaktayken HBV’ye bağlı akut karaciğer hasarı gelişen 32 vaka bildirimini sonrasında olmuştur.<sup>225</sup> Bunlardan 10 hastada HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olup, daha önceki HBV DNA seviyelerine göre HBV DNA düzeylerinde artış olmasıyla HBV reaktivasyonu olarak değerlendirilmiştir. Diğer 22 hasta ise HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olup, HBsAg serokonversiyonu gelişmesi (HBsAg pozitifleşmesi) ile HBV reaktivasyonu olarak değerlendirilmiştir. Bu 22 hastadan 5’inde HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve antiHBS pozitif saptanmış, bu nedenle anti-HBs

pozitifliğinin HBV reaktivasyonuna karşı koruyucu olmadığını göstermiştir. Bu 32 hastanın içinde sadece 3 hasta anti-CD20 tedavi öncesi antiviral profilaksi almış, 9 hastaya HBV reaktivasyonu geliştikten sonra antiviral profilaksi başlanmış, diğer 20 hastada ise antiviral tedavi kullanımı bildirilmemiştir. HBV reaktivasyonunun zamanı değişkenlik göstermekle beraber anti-CD20 tedavisinin son dozundan 12 ay sonra ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>225</sup>

## **2.7.6. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA HBV PROFİLAKSİSİ**

HBV reaktivasyonu riski olan hastalarda, reaktivasyonu önlemek için, immunsupresif tedavi ile profilaktik antiviral tedavinin başlanmasının etkinliğini değerlendiren çok sayıda yayın bulunmaktadır.<sup>181,226</sup>

### **2.7.6.1. Sitotoksik Kemoterapi veya İmmunsupresif Tedavi Öncesi HBV Taraması**

**2017 Yılında yayımlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre** immunsupresif tedavi alacak kişilerde mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve antiHBs taraması; HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği durumunda ise HBV DNA kontrolü yapılması önerilmektedir. **EASL 2017 Hepatit B virüsü tedavi kılavuzuna göre;** (European Association for the Study of Liver, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) kemoterapi ve immunsupresif tedavi adayı olan tüm hastaların tedavi öncesi HBV serolojik belirteçleri ( HBsAg, Anti- HBs, Anti HBc) açısından taranması ve HBV seronegatif olan hastalara tedavi öncesi aşılama önerilmektedir.<sup>149,227</sup> **AASLD'nin 2018'de güncellenen Kronik Hepatit B tanı ve tedavi kılavuzuna göre;** (American Association for the Study of the Liver Disease, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği) immunsupresif veya sitotoksik veya immunmodulator tedavi başlanacak bütün hastalar tedavi öncesinde HBsAg ve Anti- HBc (Total Anti- HBc veya Anti- HBc IgG) açısından taranmalıdır. **ASCO'nun 2015'te yaptığı Kanser Hastalarında Tedavi Öncesi Hepatit B Taraması Güncellemesine göre** Sağlık çalışanları hastaları anti-CD20 monoklonal antikor tedavisinde ve hematolojik kök hücre transplantasyonu öncesinde olduğu gibi kanser tedavisi öncesinde de HBV enfeksiyonu açısından taramalıdır. Çünkü bu tedaviler HBV enfeksiyonu olan hastaları HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli hale getirmektedir. Aynı zamanda HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli olan hastaların da sistemik kanser tedavisi öncesinde taraması yapılmalıdır. Bunlar; HBV prevalansının %2'nin üzerinde olan

ülkelerde doğan ve yaşayan, HBV enfeksiyonu olan kişiyle aynı evi paylaşan ya da cinsel temas öyküsü olan, IV ilaç kullanımı gibi yüksek riskli davranışları ve HIV enfeksiyonu olan hastalardır.

HBV enfeksiyonu taramasında HBsAg ve Anti-HBc testlerinin ikisi de bulunmalıdır. Çünkü HBV reaktivasyonu HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olan hastalarda da gelişebilmektedir. Kronik veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu için Total Anti-HBc veya Anti-HBc IgG taraması yapılabilir. Ancak Anti-HBc IgM kullanılması uygun değildir, çünkü bu belirteç akut HBV enfeksiyonu varlığını gösterir.

2015'te güncellenen ASCO bildirgesinden önce HBV ile ilgili yapılan çalışmalarda kemoterapi öncesi HBV taramasının hala düşük oranlarda olduğu görülmüştür.<sup>228</sup> Bununla birlikte 2010 ASCO önerilerine rağmen, kemoterapi öncesi HBV taramasının HBV enfeksiyonu veya HBV reaktivasyonu için yüksek riskli gruplarda hala suboptimal olduğu saptanmıştır.

Tek merkezli 7 yıllık verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, HBV tarama oranlarının zamanla ve ulusal bildirgelerin yayınlanmasıyla arttığı, buna rağmen HBV için risk faktörleri olduğu bilinen hastalar da dahil olmak üzere tarama oranlarının hala düşük olduğu saptanmıştır (%28).<sup>229</sup> HBV ile infekte olan hastalarda %65'in üzerinde hasta hastalığının farkında değil ve çoğu sağlık çalışanı da hastalarının HBV enfeksiyonu durumu hakkında bilgi sahibi olmayabilir.

Özet olarak;

- Sistemik kanser tedavisi alacak olan hastalar HBV enfeksiyonu risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Eğer hastanın HBV enfeksiyonu açısından risk faktörleri varsa HBV enfeksiyonu için taraması yapılmalıdır.
- HBV risk faktörlerinden bağımsız olarak, HBV reaktivasyonu için yüksek risk taşıyan sistemik kanser tedavisi planlanan hastalara da HBV taraması yapılmalıdır.
- HBV risk faktörü olmayan veya HBV reaktivasyonu için riskli sistemik kanser tedavisi planlanmayan hastalarda HBV taraması yapılması gerekmemektedir.
- Hastanın HBV kliniğini değerlendirmek için 3 adet HBV serolojik test vardır; HBsAg, Anti HBc IgG ve Anti HBs. Bunlardan HBsAg ve Anti-HBc IgG kanser tedavisi öncesi tarama amacıyla kullanılmaktadır.<sup>225,228</sup> Üçüncü test olan Anti-HBs'nin HBV reaktivasyonunu önlemek için tedavi öncesi tarama ve tedavi planlanmasında kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>230</sup>

- HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif saptanan hastalara HBV DNA düzeyi ölçümü yapılmalıdır.
- HBV reaktivasyonu HBV DNA düzeyindeki değişimlerle ortaya çıkabilir. Başlangıçta ölçülemeyen HBV DNA düzeylerinin ölçülebilir seviyeye çıkması ya da başlangıç değerine göre artış saptanması olarak ortaya çıkabilir.
- HBV reaktivasyonunun karaciğerdeki klinik sonuçlarını takip etmek ve şiddetini değerlendirmek amacıyla ALT düzeyi ölçümü yapılmalıdır.

### 2.7.6.2. Profilaktik Antiviral Seçimi

Profilaktik antiviral tedavi için kullanılan birkaç çeşit ilaç vardır; Lamivudin, Entekavir, Adefovir, Etnofovir ve Telbivudin. Bu ilaçlarla profilaksi yapılması preemtif tedaviye göre HBV reaktivasyonunu önlemek açısından daha efektif bulunmuştur.<sup>231</sup> Profilaktik kullanılan antivirallerden en çok deneyim Lamivudin ileidir. Ondört çalışmanın metaanalizinde 275 kemoterapi alan olguya profilaktik olarak lamivudin verildiğinde HBV reaktivasyon riskinin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>232</sup>

Yüzdoksanüç HBsAg pozitif antiviral profilaksi başlanmamış kontrol grubu ile 65 HBsAg pozitif profilaktik Lamivudin tedavisi (kemoterapiden en az 1 hafta önce) başlanan grup karşılaştırıldığında, Lamivudin alan grupta reaktivasyon esnasında ciddi hepatit gelişme oranı (%5) kontrol grubuna (%25) göre daha düşük bulunmuştur.<sup>233-235</sup>

Bir diğer çalışmada ise HBsAg pozitif 30 lenfoma hastasında bir gruba profilaktik Lamivudin verilmiş, diğer grupta ise serolojik olarak HBV reaktivasyon bulgusu saptanana kadar profilaksi ertelenmiştir. Profilaksi grubunda (%0) kontrol grubuna (%53) göre reaktivasyon anlamlı olarak düşük saptanmıştır.<sup>236</sup>

Lenfoma için kemoterapi alacak olan olgularda yapılan bir çalışmada profilaktik antiviral olarak Lamivudin seçilmesinin ekonomik olarak maliyet etkin olduğu görülmüştür.<sup>237</sup>

Yapılan bir çalışmada, Non Hodgkin Lenfoma tanısıyla kemoterapi başlanan HBV taşıyıcısı hastalar değerlendirilmiş, olguların bir kısmına kemoterapi başlangıcında profilaktik Lamivudin başlanmış, diğer gruba ise profilaksi başlanmadan takip edilmiş ve ALT seviyelerinde üst limitin 1.5 katı artış olması durumunda Lamivudin tedavisi başlanmıştır. Çalışma sonucunda profilaktik Lamivudin başlanmasının reaktivasyon gelişme sıklığını ve ciddiyetini azalttığı saptanmıştır.<sup>238</sup>

Profilaktik Lamivudin kullanımı potansiyel olarak antiviral rezistan mutantların gelişimine yol açabilir. Ancak profilaksi alan olguların çoğunda HBV DNA düşük düzeylerde ve tedavi de kısa süreli olduğundan rezistans sık görülmemektedir.<sup>239</sup> Kronik HBV enfeksiyonu olup kronik hepatiti olmayan hastaların tedavisi ve hasta yönetimi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Lamivudin'in profilaktik kullanımının HBV reaktivasyonu riskini azlattığı ve buna bağlı mortalite ve morbidite gelişme oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, kronik HBV hastalarının yaklaşık %10'u düşük viremi (HBV DNA<2000 IU/ml) ile HBV reaktivasyonu riski taşımaktadır.<sup>149</sup> Yeni çalışmalar Entekavir veya Tenofovir'in bu hastalarda başarılı şekilde kullanıldığını göstermiş ve profilakside ETV, TDF, TAF kullanılmasını önermişlerdir.<sup>240</sup>

Lamivudine karşı viral direnç gelişmesi, özellikle uzun süreli kanser tedavisinde profilaktik olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Entekavir ise Lamivudine göre daha pahalı bir ilaçtır ancak Entekavir Lamivudine oranla daha etkilidir.<sup>230,231,240</sup> Lamivudin ve Entekavirin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, HBV'ye bağlı hepatit gelişme oranları lamivudine göre entekavirde daha düşük saptanmıştır (%0 vs %13.3; P: .003).<sup>240</sup>

Lamivudin'e direnç gelişiminin artmış olması nedeniyle 2017 yılında yayınlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda da profilaktik tedavide etkinliği güçlü, direnç oranları düşük olan Entekavir veya Tenofovir gibi ilaçların seçilmesi önerilmektedir. EASL'nin 2017'de yayınlanan, AASLD'nin 2018'de güncellenen kılavuzlarında ve 2015 ASCO bildirgesinde de HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olan immünsupresif kanser tedavisi alacak olan hastalara, HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla kanser tedavisini geciktirmeyecek şekilde, direnç oranları düşük olan Entekavir veya Tenofovir gibi antiviral ilaçların başlanması önerilmektedir.

### **2.7.6.3. Profilaktik Antiviral Başlama Zamanı**

Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017, AASLD 2018, EASL 2017 ve ASCO-NIH 2015 Kılavuzlarının hepsinde bildirildiği üzere; HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olan, immünsupresif kanser tedavisi alacak olan hastalara, HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla kanser tedavisini geciktirmeyecek şekilde, en kısa sürede (mümkünse immünsupresif tedavi başlanmadan 1 hafta önce veya eşzamanlı) direnç oranları düşük, etkinliği yüksek olan Entekavir veya Tenofovir gibi antiviral ilaçların başlanması

gerekmektedir.<sup>231</sup> HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif hastalar immunsupresif tedavi sonrası reaktivasyon gelişimi için yüksek risklidirler (ortalama %37, %27-88) ve bu hastalarda immunsupresif tedavi öncesinde veya eş zamanlı antiviral profilaksi başlanmalıdır (antiviral tedavi altında değerlendirilmiş).<sup>232</sup>

Ancak HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastaların takibinde optimum stratejiyi oluşturmak için yeterli veri bulunmamaktadır. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olan hastalar da (az da olsa) reaktivasyon için risklidirler. Çünkü HBsAg klirensi sağlanmış olsa bile HBV'nin replikasyon komponenti olan cccDNA hepatosit nükleusunda bulunmaya devam eder ve replikasyonu immün sistem tarafından kontrol edilir.<sup>118,241</sup> Anti-HBc pozitif olan bu hastalarda esas virolojik sonuç HBsAg pozitifleşmesidir (seroreversiyon) ve hepatik alevlenme ile ilişkilidir. HBV DNA saptanması ise %50 vakada hepatit ve seroreversiyon gelişmesine neden olur (242). Preemptif tedavide ise HBsAg ve/veya HBV DNA düzeyleri 1-3 ayda bir kemoterapi süresince ve sonrasında kontrol edilir ve HBV DNA pozitif saptanması ya da HBsAg seroreversiyonu gelişmesi durumunda ETV, TDF veya TAF tedavilerinden biri başlanır. HBsAg seroreversiyonu geliştiğinde ALT düzeylerinden bağımsız olarak NA mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır çünkü seroreversiyon ciddi hatta ölümcül olabilecek akut hepatit gelişimine neden olur. Çoğu HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastanın serumunda HBV DNA ölçülemeyecek düzeyde düşük saptanır. Ancak anti-CD20 gibi reaktivasyon için yüksek riskli kanser tedavisi planlanıyorsa bu hastalarda da reaktivasyon riski önemli düzeyde yüksektir.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif saptanan Rituksimab tedavisi alan lenfoma hastalarının kontrol grubu olarak alındığı bir çalışmada, hastaların takiplerinde reaktivasyon geçirmesi halinde antiviral tedavi başlanması planlanmış (preemptif tedavi), 24 hastanın 9'unun, başlangıçta ölçülemeyen HBV DNA düzeylerine sahip olmalarına rağmen takipte reaktivasyon geliştiği görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada yapılan çok değişkenli analizde, HBV DNA seviyelerinin, CD20+ lenfoma hastalarında HBV reaktivasyonu açısından koruyucu ya da uyarıcı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.<sup>222</sup>

ASCO 2015 ve NIH'ye göre; B hücre baskılayıcı tedavi alması planlanan tüm HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanması<sup>231</sup> ya da yakın ve dikkatli takip edilerek HBV reaktivasyonu geliştiğinde antiviral tedavi başlanması önerilmektedir.<sup>243</sup> 2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda da HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği olan olgularda HBV DNA pozitifliği varsa profilaktik tedavi



verilmesi, HBV DNA da negatif ise ancak HBV reaktivasyon riskinin yüksek olduğu bir immunsupresif tedavi alacaklarsa (KİT ve Rituximab gibi) profilaktik tedavi önerilmektedir. HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli immunsupresif tedavileri alacak olan hastalar 3 ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir. Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır.<sup>11,149,237,244</sup> EASL 2017 kılavuzunda ise; HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan hastaların HBV reaktivasyonu için yüksek risk taşıyorlarsa ve/veya viremi mevcutsa HBsAg pozitif hastalar gibi tedavi edilmesi, antiviral profilaksi başlanması önerilir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan hastalar HBV reaktivasyonu için orta (<%10) veya düşük (<%1) risk grubundaysalar antiviral profilaksi değil preemptif tedavi genel olarak önerilmektedir.<sup>149,245,246</sup> Uzun süreli immunsupresyon planlanan, laboratuvar takibinin kısıtlı olduğu ve viral reaktivasyon için risk faktörlerinin bilinmediği yeni biyolojik ajanlar kullanılacağı gibi bazı klinik durumlarda; antiviral profilaksi preemptif tedaviye tercih edilmelidir.

2018 AASLD güncellemesinde; HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastaların, reaktivasyon gelişirse antiviral başlamak için ALT, HBV DNA ve HBsAg ile dikkatlice takip edilmeleri önerilmektedir. Anti-CD20 antikoru tedavisi alacak veya kök hücre transplantasyonu yapılacak hastalara ise profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. ASCO 2015'te HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu açısından kanser tedavisi boyunca ortalama 3 ayda bir HBV DNA ve ALT seviyelerinin yakın takip edilmesi, eğer HBV reaktivasyonu gelişirse antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk taşıyan sistemik kanser tedavisi kullanılması düşünülüyorsa, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olan hastalarda da eş zamanlı profilaktik tedavi başlanabilir ya da HBV DNA ve ALT düzeyleri her 3 ayda bir kontrol edilerek HBV reaktivasyonu belirteçleri saptandığı zaman profilaktik antiviral tedavi eklenebilir.

### **Özet Olarak;**

- HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olan, immunsupresif kanser tedavisi alacak olan hastalara, kanser tedavisini geciktirmeyecek şekilde, mümkünse immunsupresif tedavi başlanmadan 1 hafta önce veya eşzamanlı antiviral profilaksi başlanması gerekmektedir.

HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastaların takibinde optimum stratejiyi oluşturmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak;

- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif hastalarda; HBV DNA pozitifliği varsa kemoterapiyle eş zamanlı profilaktik tedavi verilmesi,
- HBV DNA negatif ise kanser tedavisi boyunca ortalama 3 ayda bir HBV DNA ve ALT seviyelerinin yakın takip edilmesi, eğer HBV reaktivasyonu gelişirse antiviral tedavi başlanması (preemptif tedavi),
- HBV DNA negatif iken HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk taşıyan sistemik kanser tedavisi kullanılması düşünülüyorsa profilaktik tedavi önerilmektedir.

#### **2.7.6.4. Profilaktik Antiviral Tedavi Takibi ve Tedavi Süreleri**

Profilaktik tedavinin optimal süresi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. **2017 yılında yayınlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre;** HBsAg pozitif hastalarda en kısa sürede (mümkünse immunsüpresif tedavi başlanmadan 1 hafta önce veya eşzamanlı) antiviral tedavi başlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi bitiminden sonra **tedaviye en az 12 ay** daha devam edilmelidir. **EASL 2017 kılavuzunda ise** profilaksi immunsüpresif tedavinin bitiminden sonra **en az 12 ay devam etmelidir (rituksimab bazlı rejimlerde 18 ay)**. Sadece altta yatan hastalık remisyona girer ise tedavi kesilebileceği bildirilmiştir. KCFT ve HBV DNA'ya profilaksi devam ederken her 3-6 ayda bir mutlaka bakılması ve profilaksi kesildikten sonra gecikmiş reaktivasyon gelişme ihtimaline karşı profilaksi kesildikten en az 12 ay sonra kontrol edilmesi önerilmiştir.<sup>245-249</sup> **AASLD 2018 güncellemesinde;** endike olduğu zaman anti-HBV profilaksisine mümkün olan en kısa sürede, immunsüpresif tedavi öncesinde veya en geç immunsüpresif tedaviyle birlikte başlanması önerilmektedir. Başlandıktan sonra profilaksi immunsüpresif tedavi süresince devam etmeli ve immunsüpresif tedavi sonrası **en az 6 ay devam etmeli**, Anti CD20 tedavisi alanlarda en az **12 ay devam etmelidir**. Hastalar mutlaka anti-HBV tedavi sonrası 12 aya kadar HBV DNA düzeyleri ile kontrol edilmelidir. Profilaksi almadan takip edilen hastalar için, HBV DNA düzeyleri her 1-3 ayda bir bakılmalıdır. **ASCO 2015 Bildirgesinde**, antiviral profilaksi sistemik kanser tedavi öncesinde ya da eş zamanlı olarak başlanmalıdır. Profilaktik antiviral tedaviye kanser tedavisi süresince ve kanser tedavisi sonrası 6-12 ay devam edilmesi önerilmektedir. NIH HBV kılavuzuna göre; HBsAg pozitif olduğu bilinen bütün immün sistemi baskılanmış hastalarda sistemik kemoterapi öncesinde antiviral profilaksi başlanmalı ve tedavi bittikten

sonra en az 6 ay devam edilmelidir.<sup>231</sup> Hatta anti-CD20 monoklonal antikor alan hastalarda 12 aya kadar uzatılmalıdır. Gecikmiş HBV reaktivasyonu riski nedeniyle antiviral tedavi başlandığında son seans tedaviden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.<sup>222,225</sup>

Özet Olarak;

- Endike olduğu zaman, anti-HBV profilaksisi immunsupresif tedavi öncesinde veya en geç immunsupresif tedaviyle birlikte başlanmalıdır.
- Bir kere başlandığı zaman sistemik kanser tedavisi veya immunsupresif tedavi boyunca profilaksiye devam edilmelidir.
- Sistemik tedavi bittikten sonra profilaksi devam etmeli; **2017 Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda** en az 12 ay, **EASL 2017 kılavuzunda** en az 12 ay, **AASLD 2018 güncellemesinde** en az 6 ay, **ASCO 2015 Bildirgesinde** HBV kılavuzuna göre en az 6-12 ay devam edilmesi önerilmektedir.
- Anti CD20 tedavisi alan hastalarda ise profilaksi immunsupresif tedavinin bitiminden sonra **EASL 2017 kılavuzuna göre** rituksimab bazlı rejimlerde 18 ay, **AASLD 2018 güncellemesine göre** en az 12 ay devam etmeli, **ASCO 2015 Bildirgesinde** NIH HBV kılavuzuna göre 12 aya kadar uzatılmalıdır.
- Geç başlangıçlı HBV reaktivasyonunu takip edebilmek amacıyla hastalar mutlaka anti-HBV tedavi sonrası 12 aya kadar HBV DNA düzeyleri ile kontrol edilmelidir.
- KCFT ve HBV DNA'ya profilaksi devam ederken her 3-6 ayda bir mutlaka bakılması ve profilaksi kesildikten sonra geç başlangıçlı reaktivasyon gelişme ihtimaline karşı profilaksi kesildikten en az 12 ay sonra kontrol edilmesi önerilmiştir.
- Profilaksi almadan takip edilen hastalarda HBV DNA düzeyleri her 1-3 ayda bir bakılmalıdır.

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 17.04.2017 Tarihinde 2017/080 proje no GOKAEK-2017/5.16. protokol no ile Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda 2013-2016 yıllarında kemoterapi ünitemizde IV kemoterapi alan malignite hastalarının Hepatit B profilaksisi ve reaktivasyonunun geçmişe yönelik olarak taranması amaçlandı. Toplamda 5458 hasta geçmişe yönelik hastane sisteminden tarandı. Bu hastaların 3133 tanesinde KT başlangıcında ve sonrasında Hepatit serolojisi bakıldığı ve 140 hastada HbsAg pozitif; 158 hastada HbsAg negatif ve Anti Hbc IgG pozitif saptandığı görüldü. İlk bir ay içinde hastalık progresyonu nedeniyle ex olan ve ilk laboratuvar tetkikleri hastanemizde olup dış merkezde takip edilmeye başlayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların takiplerde reaktivasyon olarak kabul edilmesi; ALT düzeylerinde ani olarak oluşan ve normal üst sınırın 5 katından fazla olan artış ya da bazal ALT düzeylerinde 3 kattan fazla olan artış veya HBV DNA düzeyinin daha önce negatif iken ölçülebilir düzeylere (>60 kopya/mL olarak tanımlanabilir) gelmesi ya da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla artış olması kriterlerine göre değerlendirildi.

Hastaların tanı anı, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl HbsAg değerleri, HbsAg titresi, AntiHbc IgG değerleri, HBV DNA düzeyleri, HbeAg, Anti Hbe düzeyleri, AST-ALT, T. Bilirubin, D. Bilirubin, İD. Bilirubin değerleri sistemden ve hasta dosyalarından kaydedildi. Bazı hastalarda KCFT yüksekliği olmasına rağmen sistemde ve dosyalarından kontrol edildiğinde o dönemde aktivasyon olarak değerlendirilmediği, enzim yüksekliğinin kemoterapötiklerin toksik etkisi ya da karaciğer metastazına sekonder olarak değerlendirildiği görüldü.

#### 3.1. ÇALIŞMANIN AMACI;

Çalışma hastaya ait faktörlerin, hastalığa (maligniteye) ait faktörlerin, virüse ait faktörlerin ve tedavi seçeneklerinin HBV reaktivasyonu üzerine etkileri temelinde planlandı.

**Hastaya ait faktörler;** cinsiyet, yaş, ölüm ve ölüm nedeni (kaç tane hasta reaktivasyona bağlı ex olmuş) gibi demografik özelliklerin reaktivasyon gelişmesi üzerindeki etkileri.

**Hastanın hastalığına (malignitesi) ait faktörler;** malignite tanısı, tanı anındaki evresi, malignite süresi, malignitenin onkolojik-hematolojik malignite olup olmadığının reaktivasyon gelişmesi üzerine etkisi,

**Hastanın aldığı kemoterapi çeşidi;** hastanın aldığı kemoterapi rejimi, özellikle antrosiklin, rituksimab ve kortikosteroid bazlı rejim alıp almadığı, hastaya otolog ya da allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıp yapılmadığı değerlendirildi. Alınan kemoterapi çeşidinin, kemoterapi süresinin, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıp yapılmadığının, yapıldıysa çeşidinin (Allojenik, Otolog KİT); reaktivasyon gelişen hastalarda kemoterapinin kaçınıcı ayında reaktivasyon olduğunun ve reaktivasyon kemoterapi sırasında olduysa o sırada aldığı kemoterapi çeşidinin ne olduğunun reaktivasyon gelişmesi üzerine etkileri.

**Profilaktik antiviral seçimi ;** seçilen profilaktik antiviral türünün, profilaktik antiviral tedaviye başlama zamanının, profilaktik antiviral kullanım süresinin, profilaktik antiviral değişikliği yapılmış mı; eğer yapılmışsa değişiklik nedeni, ikinci profilkasi türü, ikinci profilaksinın kullanım sürelerinin reaktivasyon gelişmesi üzerine etkileri,

**Tanı anındaki Virüs (HBV) durumu;**

**A. Tanı anındaki HBsAg pozitifliği olan hastalarda;** HBsAg pozitifliği ve HBsAg titresi, tanı anındaki HBV DNA pozitifliği ve HBV DNA titresi, tanı anındaki Anti HBe ve HBeAg pozitifliği, tanıdaki AST, ALT, Bilirubin Düzeylerinin

**B. Tanı anında HBsAg negatif izole Anti HBcIgG pozitifliği olan hastalarda;**Tanı anındaki HBcIgG pozitifliği, Tanı anındaki HBV DNA pozitifliği ve HBV DNA titresi, Tanı anındaki Anti HBe ve HBEAg pozitifliği Tanıdaki AST, ALT, Bilirubin düzeylerinin,

**C. Tanı anında HBsAg bakılmamış ya da negatif hastalarda, takiplerde HBsAg pozitifleşenlerde (reaktivasyon kabul etmediklerimizde) ;** tanıdaki AST, ALT, Bilirubin düzeyleri ve HBsAg pozitifliği saptandığı sıradaki HBsAg titresi, HBV DNA pozitifliği ve titresi, AST, ALT, Bilirubin düzeyleri

**D. Takiplerde HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda,;** reaktivasyon sırasında AST, ALT, Bilirubin Düzeyleri, HBsAg pozitifliğ, HBsAg titresi, HBV DNA pozitifliği ve titresi, HBeAg ve Anti HBe pozitiflikleri değerlerinin reaktivasyon gelişmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi planlandı.

### 3.2.İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton Test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma 2013-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %36,7'si (n=108) kadın, %63,3'ü (n=186) erkek, toplam 294 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 22 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama 57,08±11,03 yaş olarak saptanmıştır.

**Tablo 6. Hastaya Ait Faktörlerin Dağılımı**

<b>Yaş</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	22 – 83 (58)
	<i>Ort±Ss</i>	57,08±11,03
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	108 (36,7)
	<b>Erkek</b>	186 (63,3)
<b>Bölüm</b>	<b>Onkoloji</b>	189 (64,3)
	<b>Hematoloji</b>	105 (35,7)
<b>Kemoterapi Süresi (Ay) (n=139)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1 – 23 (6)
	<i>Ort±Ss</i>	7,42±5,33
<b>Hastanın Durumu</b>	<b>EX</b>	136 (46,3)
	<b>Yaşıyor</b>	145 (49,3)
	<b>Dış Merkezde Takibe Devam Edilmiş</b>	13 (4,4)
<b>Ölüm Nedeni (n=75)</b>	<b>Malignitenin Progresyonu</b>	25 (33,3)
	<b>Sepsis</b>	27 (36,0)
	<b>Reaktivasyon ve Progresyon</b>	1 (1,3)
	<b>Solunum Yetmezliği</b>	5 (6,7)
	<b>Böbrek Yetmezliği</b>	3 (4,0)
	<b>Karaciğer Metastazına Bağlı Karaciğer Yetmezliği</b>	7 (9,3)
	<b>Kraniyal Metastaz</b>	6 (8,0)
	<b>Kardiyak Nedenler</b>	1 (1,3)

Çalışmada değerlendirdiğimiz olguların %62,9'unda (n=183) solid organ malignitesi gözlenirken, %37,1'inde (n=108) hematolojik malignite gözlenmiştir; %64,3'ü (n=189) onkoloji bölümünde, %35,7'si (n=105) hematoloji bölümünde tedavi görmektedir. Yüzde 46,3'ünün (n=136) ex olduğu, %49,3'ünün (n=145) yaşadığı ve %4,4'ünün (n=13) dış merkezde takibe devam edildiği gözlenmiştir. Kemoterapi süreleri 1 ile 23 ay arasında değişmekte olup, ortalama 7,42±5,33 ay olarak saptanmıştır, Olguların ölüm nedeninin %36'sının (n=27) sepsis, %33,3'ünün (n=25) malignitenin progresyonu olduğu gözlenirken, sadece %1,3'ünün (n=1) HBV reaktivasyonu ve eşlik eden malignite progresyonu nedeniyle öldüğü saptanmıştır.

Olgularda en sık %18'ine (n=53) akciğer kanseri tanısı konarken, %13,9'unda (n=41) lenfoma, %9,9'unda (n=29) meme kanseri tanıları görülmüştür. Yüzde 9,4'ünün (n=17) evre 1, %12,2'sinin (n=22) evre 2, %20,4'ünün (n=37) evre 3 ve %58'inin (n=105) evre 4

olduğu gözlenmiştir. Malignite takip süreleri 1 ile 72 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $18,37 \pm 12,58$  ay olarak saptanmıştır. (Tablo 7)

**Tablo 7. Hastanın Hastalığına (Malignitesi) Ait Faktörlerin Dağılımı**

<b>Solidorgan Malignitesi (n=294)</b>	<b>Evet</b>	183 (62,9)
	<b>Hematolojik Malignite</b>	108 (37,1)
<b>Tanı</b>	<b>Akciğer Kanseri</b>	53 (18,0)
	<b>Lenfoma</b>	41 (13,9)
	<b>Meme Kanseri</b>	29 (9,9)
	<b>Kolon Kanseri</b>	22 (7,5)
	<b>Multiple Myelom</b>	18 (6,1)
	<b>AML</b>	18 (6,1)
	<b>Mide Kanseri</b>	15 (5,1)
	<b>KLL</b>	14 (4,8)
	<b>Hairy Cell</b>	7 (2,4)
	<b>HCC</b>	5 (1,7)
	<b>ALL</b>	5 (1,7)
	<b>Kolanjiyosellüler Karsinom</b>	3 (1,0)
	<b>Diğer Kanserler</b>	64 (21,8)
<b>Tanı Evresi (n=113)</b>	<b>Evre 1</b>	17 (9,4)
	<b>Evre 2</b>	22 (12,2)
	<b>Evre 3</b>	37 (20,4)
	<b>Evre 4</b>	105 (58,0)
<b>Malignite Takip Süresi (Ay)</b>	<b>Min-Maks (Medyan)</b>	1-72 (16,5)
	<b>Ort±Ss</b>	18,37±12,58

**Tablo 8. Hepatit B Reaktivasyonu Gelişen Hastalarda Reaktivasyon Gerçekleşme Zamanının Dağılımı**

<b>Hepatit B Reaktivasyonu</b>	<b>Yok</b>	276 (93,9)
	<b>Var</b>	18 (6,1)
<b>Hepatit B Reaktivasyonu</b>	<b>Yok</b>	269 (91,5)
	<b>Profilaksi Altındayken Reaktivasyon Olmuş</b>	5 (1,7)
	<b>Bir Süre Profilaksi Alıp İlacı Bırakınca Reaktivasyon Olmuş</b>	3 (1,0)
	<b>Tamda HBc IgG (+) HBsAg (-) Profilaksi Almamış Reaktivasyon Olmuş</b>	4 (1,4)
	<b>HBsAg (-) HBc IgG (-) Anti HBS (+) Kemoterapi Sırasında Akut Hepatit B Gelişmiş</b>	1 (0,3)
	<b>Profilaksiyi Düzensiz Kullanmış ve Reaktivasyon Olmuş</b>	2 (0,7)
	<b>KT Sırasında Profilaksi Almış ve KT Sonrası Profilaksi Devam Ederken Reaktivasyon Olmuş</b>	4 (1,4)
	<b>Tamda Elisa bakılmamış, takipte HBsAg pozitifleşmiş</b>	3 (1,0)
	<b>Tamda HBsAg negatif takip sırasında pozitifleşiyor</b>	3 (1,0)

Çalışmada değerlendirdiğimiz olguların %6,1'inde (n=18) hepatit B reaktivasyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde profilaksi altındayken reaktivasyon geliştiği, 3'ünde bir süre profilaksi alıp ilacı bırakınca reaktivasyon olduğu, 4'ünde daha önceden



HBc IgG (+) HBsAg (-) olup profilaksi almazken reaktivasyon geliştiği saptanmıştır. İki hastanın profilaksiyi düzensiz kullandığı ve reaktivasyon geliştiği , 4 hastanın KT sırasında profilaksi aldığı ve KT sonrası profilaksi devam ederken reaktivasyon geliştiği gözlenmiştir. (Tablo 8)

**Tablo 9. Profilaktik Antiviral Seçimine Ait Faktörlerin Dağılımı**

<b>Hepatit B Profilaksisi</b>	<b>Evet</b>	116 (39,5)
	<b>Hayır</b>	178 (60,5)
<b>Başlangıç Profilaksi Türü</b>	<b>Lamivudin</b>	66 (22,4)
	<b>Tenofovir</b>	32 (10,9)
	<b>Entekavir</b>	3 (1,1)
	<b>Adefovir</b>	2 (0,7)
	<b>Telbivudin</b>	1 (0,3)
	<b>Yok</b>	190 (64,6)
<b>Başlangıç Profilaksi Süresi (Ay)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-60 (15)
	<i>Ort±Ss</i>	15,80±10,59
<b>Profilaktik İlaç Değişikliği Yapılma</b>	<b>Evet</b>	22 (15,5)
	<b>Hayır</b>	120 (84,5)
<b>İlaç Değişikliği Nedeni</b>	<b>HBV Reaktivasyonu, HBV DNA (+)'liği saptanmış</b>	5 (22,7)
	<b>HBV Reaktivasyonu, KCFT Yüksekliği saptanmış</b>	2 (9,1)
	<b>İlaça Karşı Alerjik Reaksiyon Gelişmesi</b>	1 (4,5)
	<b>Aktivasyon Olmadan İlaç Değişikliği</b>	4 (18,2)
	<b>HBV Reaktivasyonu, HBV DNA (+) ve KCFT Yüksekliği</b>	5 (22,7)
	<b>HBsAg Pozitifleşmesi</b>	5 (22,7)
<b>İkinci Profilaksi Türü</b>	<b>Lamivudin</b>	4 (18,2)
	<b>Tenofovir</b>	16 (72,7)
	<b>Entekavir</b>	2 (9,1)
<b>İkinci Profilaksi Süresi (Ay)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,5-48 (11)
	<i>Ort±Ss</i>	12,88±12,98
<b>Toplam Profilaksi Süresi (Ay)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,5-72 (15,5)
	<i>Ort±Ss</i>	16,38±12,72
<b>Profilaksi Başlama Zamanı</b>	<b>Malignite Tanısı Almadan Önce</b>	10 (9,2)
	<b>Malignite Tanısıyla Birlikte Başlandı</b>	85 (78,0)
	<b>Malignite Tanısından Sonra Başlandı</b>	14 (12,8)

Hepatit B için antiviral profilaksi kullanımı değerlendirildiğinde; 116 hastanın (%39,5) hepatit B profilaksisi aldığı gözlenmiştir. Yüzde 22,4'ünün (n=66) başlangıçta profilaktik olarak lamivudin, %10,9'unun (n=32) tenofovir, %1,1'inin (n=3) entekavir, %0,7'sinin (n=2) adefovir, %0,3'ünün (n=1) telbivudin kullandığı gözlenirken, 190 hasta (%64,6)

profilaktik tedavi almamıştır. İlk başlanan antiviral tedavi ile profilaksi süresi 1 ile 60 ay arasında değişmekte olup ortalama  $15,80 \pm 10,59$  aydır. Toplam profilaksi süresi ise 0,5 ile 72 ay arasında olup ortalama  $16,38 \pm 12,72$  ay olarak saptanmıştır.

Olguların %15,5'inde (n=22) profilaktik ilaç değişikliği yapıldığı gözlenmiştir. İlaç değişikliğinin nedeni 5 hastada HBV DNA pozitifliği ile saptanan HBV reaktivasyonu, 2 hastada KCFT yüksekliği ile saptanan HBV reaktivasyonu, 5 hastada HBV DNA pozitifliği ve KCFT yüksekliği ile saptanan HBV reaktivasyonudur. Beş hastada HBsAg pozitifleşmesi gözlenmiştir (Tablo 8). İlaç değişikliği sonrası ikinci profilaktik ajan olarak 4 hastada lamivudin, 16 hastada tenofovir ve 2 hastada entekavir kullanılmıştır (Tablo 9). İkinci profilaksi süresi 0,5 ile 48 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $12,88 \pm 12,98$  aydır.

Profilaktik tedaviye olguların %78'inde (n=85) malignite tanısıyla birlikte, %12,8'inde (n=14) malignite tedavisinden sonra başlanmıştır. On hastada profilaksiye malignite tanısı olmadan önce başlandığı gözlenmiştir (Tablo 9).

**Tablo 10. İlk Profilaksi Türüne Göre Reaktivasyon Gelişimi**

		İlk Profilaksi Türü					
		Lamivudin	Tenofovir	Entekavir	Adefovir	Telbivudin	Yok
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reaktivasyon	Yok	58 (87,9)	27 (84,4)	3 (100)	2 (100)	1 (100)	185 (97,4)
	Var	8 (12,1)	5 (15,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2,6)
İlaç Değişikliği	Var	8 (12,1)	1 (3,1)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	12 (31,6)
	Yok	58 (87,9)	31 (96,9)	3 (100)	1 (50)	1 (100)	26 (68,4)
İlaç Değişikliği Nedeni	Reaktivasyon HBV DNA (+)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)
	Reaktivasyon KCFT Yüksekliği	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	İlaça Karşı Alerjik Reaksiyon Gelişmesi	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Aktivasyon Olmadan İlaç Değişikliği	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	2 (16,7)
	Reaktivasyon HBV DNA (+) KCFT Yüksekliği	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33,3)
	HBSAG Pozitifleşmesi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41,7)
	İkinci Profilaksi Türü	Lamivudin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Tenofovir	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	7 (58,3)
	Entekavir	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)

İlk profilaksi olarak Lamivudin tercih edilen 66 hastanın 8'inde, Tenofovir tercih edilen 32 hastanın 5'inde HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Profilaksi almadan kemoterapiye devam eden 190 hastanın ise 5'inde (%2,63) HBV reaktivasyonu görülmüştür (Tablo 9). Başlangıçta antiviral tedavi almayan 12 hastaya sonradan antiviral tedavi başlanmıştır. Hepatit B reaktivasyonu gelişen 18 (%6.1) hasta incelendiğinde 13 (%72.2) hastanın kemoterapi başlarken antiviral tedavi aldığı saptandı. Bu hastalardan 8 (%44.4) tanesinde Lamivudin, 5 (%27.7) tanesinde Tenofovir tercih edilmiştir. Lamivudin ile profilaksi başlanan 7 hastada reaktivasyon sonrası ilaç değişikliği yapıldığı, 1 hastada ise reaktivasyon olmadan değişiklik yapıldığı saptanmıştır.

**Tablo 11. Hastanın Aldığı Kemoterapi Çeşidine Göre Etkili Faktörlerin Dağılımı**

Hastanın Aldığı Kemoterapi Çeşidi	Antrasiklin İçeren Rejim	47 (16,0)
	Ritüksimab İçeren Rejim	17 (5,8)
	Kortikosteroid İçeren Rejim	27 (9,2)
	Ritüksimab Dışında Hedefe Yönelik Ajan İçeren Rejim	29 (9,9)
	Diğer Sitotoksik Ajanlar	173 (59,0)
KİT (Kemik İliği Transplantasyonu) Yapılma Durumu	Hayır	289 (98,6)
	Allojenik Kit	3 (1,0)
	Otolog Kit	1 (0,3)
Reaktivasyon Sırasında Aldığı Kemoterapi Çeşidi (Reaktivasyon (+))	Kt Sonrası	13 (81,25)
	Sitotoksik Ajan- Platin (Etoposid- Sisplatin)	1 (6,25)
	Ritüksimab İçeren Rejim	1 (6,25)
	Antrasiklin İçeren Rejim	1 (6,25)
Reaktivasyon Sırasında Aldığı Kemoterapi Çeşidi (Takipte HBsAg (+))	Kt Sonrası	3 (50,0)
	Sitotoksik Ajan- Platin (Etoposid- Sisplatin)	1 (16,7)
	Taksan, Antimetabolit ve Platin İçeren Rejim	1 (16,7)
	Antrasiklin İçeren Rejim	1 (16,7)
Kemoterapinin Kaçınıcı Ayında Reaktivasyon Olmuş	KT Sonrası 0-3. Ay	3 (14,3)
	KT Sonrası 4-6. Ay	6 (28,6)
	KT Sonrası 7-12. Ay	5 (23,8)
	KT Sonrası 13-18. Ay	1 (4,8)
	KT Sonrası 19-24. Ay	3 (14,3)
	KT'nin 4-6. Ayında	2 (9,5)
	KT'nin 7-12. Ayında	1 (4,8)

Hastaların aldıkları kemoterapi değerlendirildiğinde; %16'sının (n=47) antrasiklin içeren rejim, %5,8'inin (n=17) ritüksimab içeren rejim, %9,2'sinin (n=27) kortikosteroid içeren rejim, %9,9'unun (n=29) ritüksimab dışında hedefe yönelik ajan içeren rejim ve %59'unun (n=173) diğer sitotoksik ajanlar aldığı gözlenmiştir. Üç hastaya allojenik kit, 1 hastaya otolog kit yapılmıştır (Tablo 11).

Hepatit B reaktivasyonu gelişen olguların %28,6'sında (n=6) kemoterapi sonrası 4-6. ayda, %23,8'inde (n=5) 7-12. ay arasında reaktivasyon gelişmiştir.

Tanı anında HBsAg 126 hastada (%42,9) pozitif, 162 hastada (%55,1) negatif saptanmıştır. Olguların %2'sine (n=6) tanı anında HBsAg bakılmadığı gözlenmiştir. (Tablo 12)

**Tablo 12. Takiplere Göre HBsAg, Hbc IgG, HBV DNA, HBeAg, ANTİ HBe Dağılımları**

		Tanı	1. Ay	3. Ay	6. Ay	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HbsAg	Bakılmamış	6 (2,0)	281 (95,9)	230 (87,5)	189 (78,8)	132 (69,8)	54 (62,8)	11 (47,8)
	Pozitif	126 (42,9)	6 (2,0)	30 (11,4)	41 (17,1)	42 (22,2)	30 (34,9)	10 (43,5)
	Negatif	162 (55,1)	6 (2,0)	3 (1,1)	10 (4,2)	15 (7,9)	2 (2,3)	2 (8,7)
HbcIgG	Bakılmamış	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	154 (100)	-	-	-	-	-	-
	Negatif	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
HBVDNA	Bakılmamış	179 (61,1)	280 (95,6)	232 (88,5)	192 (81,7)	133 (72,7)	58 (67,4)	12 (52,2)
	Pozitif	54 (18,4)	4 (1,4)	9 (3,4)	15 (6,4)	18 (9,8)	9 (10,5)	4 (17,4)
	Negatif	60 (20,5)	9 (3,1)	21 (8,0)	28 (11,9)	32 (17,5)	19 (22,1)	7 (30,4)
HBeAg	Bakılmamış	176 (60,1)	288 (98,3)	239 (90,9)	207 (87,7)	152 (81,3)	68 (79,1)	16 (69,6)
	Pozitif	7 (2,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)	8 (4,3)	3 (3,5)	2 (8,7)
	Negatif	110 (37,5)	3 (1,0)	22 (8,4)	24 (10,2)	27 (14,4)	15 (17,4)	5 (21,7)
ANTİ HBe	Bakılmamış	183 (62,5)	288 (98,3)	240 (91,3)	206 (88,0)	154 (82,4)	69 (80,2)	15 (65,2)
	Pozitif	80 (27,3)	4 (1,4)	20 (7,6)	22 (9,4)	22 (11,8)	12 (14,0)	5 (21,7)
	Negatif	30 (10,2)	1 (0,3)	3 (1,1)	6 (2,6)	11 (5,9)	5 (5,8)	3 (13,0)

**Tablo 13. Takiplere Göre HBsAg ve HBV DNA Titresi Dağılımı**

	HBSAG Titresi			HBV DNA Titresi		
	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss
Tanı	1,13-44233,77	2053,52	2599,63±4202,91	<30,0-18x10 <sup>7</sup>	222	9236032,84±34580579,59
1. Ay	13,74-4904,07	1957,34	2275,67±1928,72	<30,0-483x10 <sup>3</sup>	129	120807,00±241462,03
3. Ay	6,92-7413,50	2532,07	2541,55±2040,61	<30,0-114x10 <sup>5</sup>	49,5	1009335,42±3277359,34
6. Ay	2,30-5542,21	2495,28	2470,94±1768,35	<30,0-275x10 <sup>6</sup>	431,5	16169810,04±64657373,67
1. Yıl	0-5663,21	2312,33	2329,48±1791,21	<30,0-103x10 <sup>7</sup>	136	69427076,26±229106068,7
2. Yıl	24,00-52820,50	3689,77	4342,11±9162,67	<30,0-289x10 <sup>5</sup>	15570,5	5759604,80±11886613,28
3. Yıl	13,81-4858,73	2191,80	2037,17±1781,43	46,0-101x10 <sup>7</sup>	369000047,5	437000035,3±516677809,6

**Tablo 14. Takiplere Göre AST ve ALT Dağılımı**

	AST			ALT		
	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss
<b>Tam</b>	4-3264	19	42,82±197,09	4-2326	18	38,23±142,34
<b>1. Ay</b>	0-527	20	27,40±37,99	0,22-237	19	26,57±25,42
<b>3. Ay</b>	5-604	21	33,75±60,19	3-518	19	30,09±48,30
<b>6. Ay</b>	0-831	22	33,22±70,77	3-2157	20	37,37±151,99
<b>1. Yıl</b>	4-1232	22	35,40±97,87	0,61-1244	18,8	33,26±102,99
<b>2. Yıl</b>	8-280	21	26,79±31,99	2,8-663	19	30,89±74,15
<b>3. Yıl</b>	12-81	22,5	27,27±16,69	7-151	21,5	30,41±31,59

**Tablo 15. Takiplere Göre Total, Direk ve İndirek Bilirubin Dağılımı**

	Total Bilirubin			Direk Bilirubin			İndirek Bilirubin		
	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss	Min-Maks	Medyan	Ort±Ss
<b>Tam</b>	0,09-10,8	0,5	0,79±1,18	0,01-9,5	0,2	0,43±1,03	0-1,85	0,3	0,36±0,28
<b>1. Ay</b>	0,08-22,1	0,5	0,83±1,93	0,05-19	0,2	0,48±1,63	0,02-3,1	0,3	0,38±0,41
<b>3. Ay</b>	0,12-17,01	0,5	0,96±2,10	0-12,37	0,2	0,53±1,60	0,06-4,84	0,3	0,41±0,56
<b>6. Ay</b>	0,12-11,1	0,55	0,94±1,53	0-7,3	0,2	0,46±1,04	0,02-3,8	0,32	0,48±0,56
<b>1. Yıl</b>	0,15-19,8	0,55	1,07±2,52	0,01-14,3	0,2	0,56±1,69	0,05-8,9	0,3	0,51±0,92
<b>2. Yıl</b>	0,15-12,7	0,6	0,98±1,88	0,02-9,1	0,2	0,44±1,25	0,05-4	0,37	0,54±0,74
<b>3. Yıl</b>	0,28-1,2	0,66	0,64±0,23	0,1-0,48	0,24	0,24±0,09	0,12-0,8	0,4	0,40±0,17

HBV reaktivasyon varlığına göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Hematoloji bölümünde tedavi gören olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, onkoloji bölümünde tedavi gören olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ). Hastanın durumuna göre (ex olma durumuna göre) HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olguların ölüm nedenlerine göre HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 16)

**Tablo 16. HBV Reaktivasyonu ve Hastaya Ait Faktörlerin Değerlendirmeler**

		HBV Reaktivasyonu		P
		Yok	Var	
Yaş	Min-Maks (Medyan)	22-83 (58)	33-78 (53,5)	<sup>a</sup> 0,374
	Ort±Ss	57,22±11,03	54,83±11,14	
Cinsiyet	Kadın	102 (94,4)	6 (5,6)	<sup>b</sup> 0,757
	Erkek	174 (93,5)	12 (6,5)	
Bölüm	Onkoloji	183 (96,8)	6 (3,2)	<sup>b</sup> 0,005**
	Hematoloji	93 (88,6)	12 (11,4)	
Hastanın Durumu	Ex	129 (46,7)	7 (38,9)	<sup>b</sup> 0,446
	Yaşıyor	134 (48,6)	11 (61,1)	
	Dış Merkezde Takipte	13 (4,7)	0 (0,0)	
Ölüm Nedeni	Malignitenin Progresyonu	23 (33,8)	2 (28,6)	<sup>c</sup> 0,288
	Sepsis	25 (36,8)	2 (28,6)	
	Reaktivasyon ve Progresyon	0 (0,0)	1 (14,3)	
	Solunum Yetmezliği	5 (7,4)	0 (0,0)	
	Böbrek Yetmezliği	3 (4,4)	0 (0,0)	
	Karaciğer Metastazına Bağlı Karaciğer Yetmezliği	6 (8,8)	1 (14,3)	
	Kraniyal Metastaz	5 (7,4)	1 (14,3)	
	Kardiyak Nedenler	1 (1,5)	0 (0,0)	

<sup>a</sup>Student-t Test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*\*p<0,01

**Tablo 17. HBV Reaktivasyonu ve Maligniteye Ait faktörlerin Değerlendirmesi**

		HBV Reaktivasyonu		P
		Yok	Var	
Solidorgan Malignitesi	Evet	177 (96,7)	6 (3,3)	<sup>b</sup> 0,007**
	Hematolojik Malignite	96 (88,9)	12 (11,1)	
Tanı	KLL	11 (78,6)	3 (21,4)	
	ALL	4 (80,0)	1 (20,0)	
	Lenfoma	35 (85,4)	6 (14,6)	
	Hairy Cell	6 (85,7)	1 (14,3)	
	Akciğer Kanseri	49 (92,5)	4 (7,5)	
	AML	17 (94,4)	1 (5,6)	
	Kolon Kanseri	21 (95,5)	1 (4,5)	
	Meme Kanseri	28 (96,6)	1 (3,4)	
	Multiple Myelom	18 (100,0)	0 (0,0)	
	Mide Kanseri	15 (100,0)	0 (0,0)	
	HCC	5 (100,0)	0 (0,0)	
	Kolanjiyosellüler Karsinom	3 (100,0)	0 (0,0)	
	Diğer	64 (100,0)	0 (0,0)	
Tanı Evresi	Evre 1	16 (94,1)	1 (5,9)	<sup>c</sup> 0,580
	Evre 2	21 (95,5)	1 (4,5)	
	Evre 3	33 (89,2)	4 (10,8)	
	Evre 4	100 (95,2)	5 (4,8)	
Malignite Takip Süresi (Ay)	Min-Maks (Medyan)	1-72 (15,5)	12-48 (24)	<sup>d</sup> 0,002**
	Ort±Ss	17,82±12,48	26,78±11,26	

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

\*\*p<0,01

Tanı dağılımlarına göre bakıldığında; KLL tanısı olan 14 olgunun 3'ünde, ALL tanısı olan 5 olgunun 1'inde, lenfoma tanısı olan 41 olgunun 6'sında, Hairy Cell tanısı olan 7 olgunun 1'inde, AML tanısı olan 18 olgunun 1'inde HBV reaktivasyonu gözlenmiştir. Solid organ tümörlerinden akciğer kanseri olan 53 olgunun 4'ünde, kolon kanseri olan 22 olgunun 1'inde ve meme kanseri olan 29 olgunun 1'inde HBV reaktivasyonu gelişmiştir (tablo 16). HBV reaktivasyonu olan olgularda hematolojik malignite görülme oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,007; p<0,01). Tanı evrelerine göre olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. HBV reaktivasyonu olan olguların malignite takip süresi, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). (Tablo 17)

**Tablo 18. HBV Reaktivasyonu ve Kemoterapi İlaçlarına Ait Faktörlerin Değerlendirmesi**

		HBV Reaktivasyonu		P
		Yok	Var	
Hastanın Aldığı Kemoterapi Çeşidi	Antrasiklin İçeren Rejim	45 (16,4)	2 (11,1)	<sup>c</sup> 0,184
	Ritüksimab İçeren Rejim	14 (5,1)	3 (16,7)	
	Kortikosteroid İçeren Rejim	25 (9,1)	2 (11,1)	
	Ritüksimab Dışında Hedefe Yönelik Ajan İçeren Rejim	29 (10,5)	0 (0,0)	
	Diğer Sitotoksik Ajanlar	162 (58,9)	11 (61,1)	
KİT (Kemik İliği Transplantasyonu) Yapılma Durumu	Hayır	273 (99,3)	16 (88,9)	<sup>c</sup> 0,019*
	Allojenik Kit	2 (0,7)	1 (5,6)	
	Otolog Kit	0 (0,0)	1 (5,6)	
Reaktivasyon Sırasında Aldığı Kemoterapi Çeşidi	Kt Sonrası	3 (50,0)	13 (81,3)	<sup>c</sup> 0,245
	Sitotoksik Ajan- Platin (Etoposid-Sisplatin)	1 (16,7)	1 (6,3)	
	Ritüksimab İçeren Rejim	0 (0,0)	1 (6,3)	
	Taksan, Antimetabolit ve Platin İçeren Rejim	1 (16,7)	0 (0,0)	
	Antrasiklin İçeren Rejim	1 (16,7)	1 (6,3)	
Kemoterapinin Kaçınıcı Ayında Reaktivasyon Olmuş	KT Sonrası 0-3. Ay	2 (40,0)	1 (6,3)	<sup>c</sup> 0,591
	KT Sonrası 4-6. Ay	1 (20,0)	5 (31,3)	
	KT Sonrası 7-12. Ay	1 (20,0)	4 (25,0)	
	KT Sonrası 13-18. Ay	0 (0,0)	1 (6,3)	
	KT Sonrası 19-24. Ay	0 (0,0)	3 (18,8)	
	KT'nin 4-6. Ayında	1 (20,0)	1 (6,3)	
	KT'nin 7-12. Ayında	0 (0,0)	1 (6,3)	

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların aldıkları kemoterapi çeşitlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgular arasında KİT yapılma

durumlarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,019; p<0,05). HBV reaktivasyonu olan olgularda allojenik ve otolog kit yapılma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Olguların reaktivasyon sırasında aldıkları kemoterapi çeşitlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ve kemoterapinin kaçınıcı ayında reaktivasyon geliştiğine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (Tablo 18)

**Tablo 19. HBV Reaktivasyonu ve Antiviral Profilaksi Kullanımına Ait Faktörlerin Değerlendirilmesi**

		HBV Reaktivasyonu		P
		Yok	Var	
Hepatit B Profilaksisi Alma	Evet	98 (84,5)	18 (15,5)	<sup>b</sup> 0,001**
	Hayır	178 (100,0)	0 (0,0)	
İlk Profilaksi Türü	Lamivudin	58 (87,9)	8 (12,1)	<sup>c</sup> 0,010*
	Tenofovir	27 (84,4)	5 (15,6)	
	Entekavir	3 (100,0)	0 (0,0)	
	Adefovir	2 (100,0)	0 (0,0)	
	Telbivudin	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Yok	184 (97,4)	5 (2,6)	
İlk Profilaksi Süresi (Ay)	Min-Maks (Medyan)	1-60 (14)	6-36 (16)	<sup>d</sup> 0,238
	Ort±Ss	15,41±10,69	18,54±9,85	
Profilaktik İlaç Değişikliği Yapılma	Evet	10 (45,5)	12 (54,5)	<sup>e</sup> 0,001**
	Hayır	114 (95,0)	6 (5,0)	
İlaç Değişikliği Nedeni	Reaktivasyon HBV DNA(+)	0 (0,0)	5 (100,0)	<sup>c</sup> 0,001**
	Reaktivasyon KCFT Yüksekliği	0 (0,0)	2 (100,0)	
	İlaça Karşı Alerjik Reaksiyon Gelişmesi	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Aktivasyon Olmadan İlaç Değişikliği	4 (100,0)	0 (0,0)	
	Reaktivasyon HBV DNA (+) KCFT Yüksekliği	0 (0,0)	5 (100,0)	
	HBsAg Pozitifleşmesi	5 (100,0)	0 (0,0)	
İkinci Profilaksitürü	Lamivudin	2 (50,0)	2 (50,0)	<sup>c</sup> 0,410
	Tenofovir	6 (37,5)	10 (62,5)	
	Entekavir	2 (100,0)	0 (0,0)	
İkinci Profilaksi Süresi (Ay)	Min-Maks (Medyan)	1-48 (10)	0,5-30 (11,5)	<sup>d</sup> 0,668
	Ort±Ss	13,78±16,92	12,21±9,85	
Profilaksi Başlama Zamanı	Malignite Tanısı Almadan Önce Antiviral Tedavi Alıyordu	10 (100,0)	0 (0,0)	<sup>e</sup> 0,003**
	Antiviral Tedavi Malignite Tanısıyla Birlikte Başlandı	74 (87,1)	11 (12,9)	
	Antiviral Tedavi Malignite Tedavisinden Sonra Başlandı	7 (50,0)	7 (50,0)	

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

<sup>e</sup>Fisher's Excac Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01



İlk profilaksisi türlerine göre olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,010$ ;  $p<0,05$ ). Profilaksi türü lamivudin ve tenofovir olan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, profilaksi kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,006$ ;  $p=0,007$ ;  $p<0,01$ ).

Hepatit B profilaksisi alan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, Hepatit B profilaksisi almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

HBV reaktivasyonu olan olgularda profilaktik tedaviye malignite tedavisinden sonra başlanma oranları daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ) Profilaksi kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo19).

Profilaktik ilaç değişikliği yapılan olgularda HBV reaktivasyonu görülmemesi oranı, profilaktik ilaç değişikliği yapılmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HBV reaktivasyonu olan olgularda profilaktik ilaç değişikliği oranları, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). (Tablo 19)

Olguların ilaç değişiklik nedenlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HBV reaktivasyonu gözlenen olgularda ilaç değişiklik nedeni olarak HBV DNA pozitifliği ve HBV DNA pozitifliği + KCFT yüksekliği olması anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ( $p=0,040$ ;  $p=0,040$ ;  $p<0,05$ ), HBV reaktivasyonu olmayan olgularda aktivasyon olmadan ilaç değişikliği yapılması ve HBsAg pozitifleşmesi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,029$ ;  $p=0,010$ ;  $p<0,05$ ). İkinci profilaksi tür dağılımları ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 19)

Tanı HBV DNA bakılma durumuna göre olgularda HbsAg (+) görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Tanı HbsAg (+) olan olgularda HBV DNA bakılma oranı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların HBsAg titreleri, HBV DNA sonuçları, HBV DNA titreleri, HBeAg sonuçları, Anti HBE sonuçları, AST, ALT, Total Bilirubin ve Direk Bilirubin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. HBV reaktivasyonu olan olguların indirek bilirubin değerleri, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ )

Profilaksi alan olgularda HbsAg (+) olma oranı, profilaksi almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Profilaksi türlerine göre olgularda HbsAg (+) olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Profilaksi türü lamivudin, tenofir ve entekavir olan olgularda HbsAg (+) olma oranı, profilaksi kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p= 0,015).

Reaktivasyon gözlenen olgularda HbsAg (+)'liği , reaktivasyon görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

**Tablo 20. HBsAg (+) Olgularda HBV Reaktivasyon Varlığına Göre Değerlendirmeler**

Tanı		HBV Reaktivasyonu		P
		Yok	Var	
HbsAg	Bakılmamış	4 (66,7)	2 (33,3)	<sup>c</sup> 0,003**
	Pozitif	114 (90,5)	12 (9,5)	
	Negatif	4 (50,0)	4 (50,0)	
HBsAg Titresi	Min-Maks (Medyan)	1,13-44233,77 (1931,32)	2,26-7605,91 (2744,90)	<sup>d</sup> 0,276
	Ort±Ss	2555,03±4359,23	3019,57±2330,28	
HBV DNA	Bakılmamış	36 (85,7)	6 (14,3)	<sup>b</sup> 0,124
	Pozitif	44 (81,5)	10 (18,5)	
	Negatif	41 (95,3)	2 (4,7)	
HBV DNA Titresi	Min-Maks (Medyan)	-30-180000000 (170)	-30-168000000 (448,5)	<sup>d</sup> 0,615
	Ort±Ss	7550417,60±29571182,76	16821301,4±53118820,56	
HBEAg	Bakılmamış	51 (91,1)	5 (8,9)	<sup>b</sup> 0,509
	Pozitif	5 (83,3)	1 (16,7)	
	Negatif	65 (84,4)	12 (15,6)	
Anti HBE	Bakılmamış	54 (90,0)	6 (10,0)	<sup>b</sup> 0,580
	Pozitif	58 (84,1)	11 (15,9)	
	Negatif	9 (90,0)	1 (10,0)	
AST	Min-Maks (Medyan)	6-3264 (21)	14-57 (23,5)	<sup>d</sup> 0,279
	Ort±Ss	67,20±304,31	29,33±14,62	
ALT	Min-Maks (Medyan)	4-2326 (20)	6-89 (23)	<sup>d</sup> 0,481
	Ort±Ss	57,39±219,12	30,83±22,60	
Total Bilirubin	Min-Maks (Medyan)	0,15-10,8 (0,6)	0,4-1,9 (0,7)	<sup>d</sup> 0,076
	Ort±Ss	0,95±1,65	0,89±0,47	
Direk Bilirubin	Min-Maks (Medyan)	0,01-9,5 (0,22)	0,2-1,1 (0,3)	<sup>d</sup> 0,230
	Ort±Ss	0,57±1,48	0,39±0,27	
İndirek Bilirubin	Min-Maks (Medyan)	0,03-1,7 (0,3)	0,20-0,90 (0,40)	<sup>d</sup> 0,028*
	Ort±Ss	0,38±0,28	0,50±0,24	

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

Takiplerde AST düzeylerinde normal üst sınırın 5 katından fazla artış olan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, artış olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). Benzer şekilde ALT düzeylerinde normal üst sınırın 5 katından fazla artış olan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, artış

olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). (Tablo 21)

**Tablo 21. AST ve ALT Artışına Göre HBV Reaktivasyon Değerlendirmesi**

		HBV Reaktivasyonu		
		Yok	Var	P
AST Artış	Hayır	270 (95,1)	14 (4,9)	°0,002**
	Evet	6 (60,0)	4 (40,0)	
ALT Artış	Hayır	272 (95,1)	14 (4,9)	°0,001**
	Evet	4 (50,0)	4 (50,0)	

°Fisher's Exact Test

\*\*p<0,01

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 2013-2016 yılları arasında kemoterapi ünitemizde tedavi alan malignite hastalarının Hepatit B profilaksisi ve HBV reaktivasyonunun geçmişe yönelik olarak taranması amaçlandı. Toplamda 5458 hasta geçmişe yönelik hastane sisteminden tarandı. Bu hastaların 3133 tanesinde KT başlangıcında ve sonrasında hepatit serolojisi bakıldığı saptandı. İlk bir ay içinde hastalık progresyonu nedeniyle ex olan ve ilk laboratuvar tetkikleri hastanemizde olup dış merkezde takip edilmeye başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların takiplerde reaktivasyon; ALT düzeylerinde ani olarak oluşan ve normal üst sınırın 5 katından fazla olan artış ya da bazal ALT düzeylerinde 3 kattan fazla olan artış veya HBV DNA düzeyinin daha önce negatif iken ölçülebilir düzeylere (>60 kopya/mL olarak tanımlanabilir) gelmesi ya da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla artış olması kriterlerine göre değerlendirildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler; HBV reaktivasyonu üzerinde etkili olan hastaya ait faktörler, maligniteye bağlı faktörler, kullanılan kemoterapötik çeşitleri, profilaktik antiviral çeşidi, tanı anındaki virüs (HBV) durumuna bağlı faktörler başlıkları altında değerlendirildi.

**Hastaya ait faktörler değerlendirilirken;** cinsiyet, yaş, ölüm ve ölüm nedeni gibi demografik özelliklerin reaktivasyon gelişmesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. 2013-2016 yıllarında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %36,7'si (n=108) kadın, %63,3'ü (n=186) erkek toplam 294 olgu değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları 22 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama 57,08±11,03 yaş olarak saptanmıştır. Olguların %46,3'ünün (n=136) ex olduğu, %49,3'ünün (n=145) yaşadığı ve %4,4'ünün (n=13) dış merkezde takibe devam edildiği gözlenmiştir. Olguların %36'sının (n=27) ölüm nedeninin sepsis olduğu gözlenirken, %33,3'ünün (n=25) malignitenin progresyonu, %9,3'ünün (n=7) karaciğer metastazına bağlı karaciğer yetmezliği, %1,3'ünün (n=1) malignite progresyonu ve eşlik eden HBV reaktivasyonu, %20'sinin ise diğer nedenlerden dolayı olduğu gözlenmiştir.

Kanser tedavisi için kullanılan kemoterapötik ajanlar immunsupresyon nedenlerindedir. Asemptomatik HBV taşıyıcısı olan hastalarda kemoterapiye bağlı immunsuprese oldukları dönemde, ciddi mortalite ve morbidite riski olan HBV reaktivasyonu gelişebilir.<sup>177,181,183</sup>

Çalışmamızda ex olan hastaların 7'sinin AST/ALT yüksekliği olan karaciğer metastazına bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle ex olduğu gözlenmiştir. Hastaların sadece %1,3'ünün (n=1) malignite progresyonu ve eşlik eden HBV reaktivasyonu nedeniyle ex olduğu

gözlenmiştir. Hayatta olma durumuna göre HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların ölüm nedenlerine göre HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Cheng AL ve ark.<sup>10</sup> yaptığı klinik çalışmada genç yaş ve erkek cinsiyet HBV reaktivasyonu için daha riskli saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

**Hastaların malignite tansına ait faktörler değerlendirilirken;** malignite tanısı, tanı anındaki evresi, malignite süresi, malignitenin onkolojik veya hematolojik malignite olmasının reaktivasyon gelişmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. HBV reaktivasyonu için lenfoma tedavisi, genç yaş, erkek cinsiyet ve HBeAg pozitif olgular daha riskli saptanmış. Tedavi öncesi HBV DNA, bilirubin ve ALT düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.<sup>10</sup> Kemoterapiye bağlı HBV reaktivasyonu en sık Lösemi ve Lenfomaya bağlı kemoterapi alan hastalarda görülmektedir. Öyle ki bildirilen vakaların %50'sinden fazlası böyledir. Aynı zamanda meme, kolon, akciğer, gastrointestinal trakt tümörleri, baş ve boyun kanserleri, retinoblastoma, sarkomlar, ve teratom gibi solid organ malignitelerinin tedavileri sırasında da HBV reaktivasyonu gelişebilir. Solid organ maligniteleri arasında bildirilen vakalarda %20-40 oranında meme kanseri sırasında gelişen HBV reaktivasyonu bulunmaktadır.<sup>10,211</sup> HBV reaktivasyonunun özellikle hematolojik hastalıklarda yüksek oranda görülmesinin güçlü immunolojik etkisi olan kompleks rejimlerin kullanılması ve özellikle yüksek doz antrasiklin (doksorubisin, epirubisin), glukokortikoid ve rituksimab içeren rejimler içermesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Antrasiklinler aynı zamanda over kanseri, akciğer kanseri, HCC'nin TAKE (Transarteryel Kemoembolizasyon) tedavileri sırasında da kullanılmaktadırlar.<sup>10</sup>

Bizim çalışmamızda olguların %62,9'unda (n=183) solid organ malignitesi gözlenirken, %37,1'inde (n=108) hematolojik malignite gözlenmiştir. Olguların %64,3'ü (n=189) onkoloji kliniğinde, %35,7'si (n=105) hematoloji kliniğinde tedavi görmüştür. Olgularımızda en sık akciğer kanseri görülürken (%18, n=53) ikinci en sık lenfoma tanısı (%13,9, n=41), 3. sırada ise meme kanseri (%9,9, n=29) tanısı saptandı. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda ise en sık lenfoma (%33,3 n=6), ikinci sırada akciğer kanseri (%22,2, n=4), üçüncü sırada ise KLL (%16,7, n=3) olduğu görüldü.

Lenfoma için indüksiyon tedavisi alan 100 Çinli olgunun değerlendirildiği çalışmada HBsAg pozitif olan 27 olgunun %67'si ve HBeAg negatif olanların %14'ünde klinik hepatit geliştiği bildirilmiştir. HBsAg pozitif olguların %13'ünde alevlenme veya reaktivasyon gelişirken HBsAg negatif olguların sadece ikisinde bu durum görülmüş. HBsAg pozitif olgularda %22'sinde sarılık, %4'ünde nonfatal karaciğer yetmezliği, %4'ünde ise ölüm görülmüştür.<sup>209</sup> Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmaları<sup>10,211</sup> destekler şekilde hematoloji bölümünde tedavi gören olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, onkoloji bölümünde tedavi gören olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,005; p<0,01). HBV reaktivasyonu olan olgularda hematolojik malignite görülme oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,007; p<0,01). Uhm JE, ve ark.<sup>196</sup> yaptığı çalışmada; konağa ve virüse bağlı faktörler, kemoterapi tipi, immunsupresyon süresi ve ciddiyeti, malignite türü gibi faktörlerin hepsi HBV reaktivasyonunu gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da HBV reaktivasyonu olan olguların malignite takip süresinin de, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,002; p<0,01). Bu bulgular immunsupresyon süresinin HBV reaktivasyonu gelişimi üzerinde etkili olduğunu destekler biçimdedir. Ancak tanı evrelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastanın aldığı kemoterapi rejimi, özellikle antrasiklin, rituksimab ve kortikosteroid bazlı rejim alıp almadığı, hastaya otolog ya da allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıp yapılmadığı baz alınarak değerlendirildi. Alınan kemoterapi çeşidinin, kemoterapi süresinin, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıp yapılmadığının; yapıldıysa çeşidinin (Allojenik, Otolog KİT), reaktivasyon gelişen hastalarda; kemoterapinin kaçınıcı ayında reaktivasyon olduğunun ve reaktivasyon kemoterapi sırasında olduysa o sırada aldığı kemoterapi çeşidinin ne olduğunun reaktivasyon gelişmesi üzerine etkileri değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda; olguların kemoterapi süreleri 1 ile 23 ay arasında değişmekte olup ortalama 7,42±5,33 ay olarak saptanmıştır. Olguların %16'sının (n=47) aldıkları kemoterapi çeşidinin antrasiklin içeren rejim olduğu gözlenirken, %5,8'inin (n=17) rituksimab içeren rejim, %9,2'sinin (n=27) kortikosteroid içeren rejim, %9,9'unun (n=29) rituksimab dışında hedefe yönelik ajan içeren rejim ve %59'unun (n=173) diğer sitotoksik ajanlar olduğu gözlenmiştir.

HBV reaktivasyonu gelişen olguların %81,25'inde KT sonrası reaktivasyon geliştiği, %5,55'inin (n=1) raktivasyon sırasında sitotoksik ajan – platin (etoposid-sisplatin) tedavisi aldığı, %5,55'inin (n=1) rituksimab içeren rejim aldığı ve %5,55'inin (n=1) antrasiklin içeren rejim aldığı gözlenmiştir.

Her türlü kemoterapi rejimi potansiyel olarak HBV replikasyonuna ve reaktivasyonuna yol açabilir. Glukokortikoidler diğer immunsupresif tedavilere oranla daha yaygın bir şekilde HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu ajanlar hem T hücre bağımlı immünite üzerine direk supresyon etkisi yaparak hem de HBV genomu üzerindeki glukokortikoide hassas transkripsiyonel element üzerinden etki gösterirler.<sup>199</sup> Yüksek dozda glukokortikoid içeren CHOP rejiminin glukokortikoid içermeyen rejimlere göre HBV reaktivasyonu frekansını belirgin olarak arttırdığı görülmüştür. Steroid içermeyen kemoterapi rejimleriyle bu risk azaltılabilir.<sup>10</sup>

Glukokortikoidler gibi Rituksimab da reaktivasyon için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Rituksimab ile HBV reaktivasyonu görülen birçok bildiri yayınlanmıştır, özellikle risk altındaki olgularda bu durum çok görülmektedir.<sup>203,217</sup> Rituksimab ve Oftalumumab gibi B hücre baskılayıcı ajanlar B hücreli Lenfoma ve KLL tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Her iki ajan da B lenfositlerdeki yüzey antijeni olan CD20'yi hedef almaktadır ve B hücre fonksiyonlarını inhibe etmektedirler. Rituksimab'ın Non Hodgkin Lenfoma tedavisi sırasındaki HBV reaktivasyon oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır. CHOP tedavisi ile kombine edildiğinde HBsAg pozitif olan hastaların %70'i, HBsAg negatif Anti-HBc pozitif olan hastaların ise %10-20'sinde reaktivasyon geliştiği gösterilmiştir.<sup>218,219</sup> Rituksimab özellikle HBsAg negatif fakat anti HBcIgG pozitif olgularda reaktivasyon için önemli bir risk faktördür.<sup>214,221</sup> Ancak bizim çalışmamızda HBV reaktivasyonu gelişen olgular değerlendirildiğinde olguların aldıkları kemoterapi çeşitlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların aldıkları kemoterapi çeşitlerine bakıldığında antrasiklin içeren rejim alan 47 hastanın 2'sinde (%4,25), rituksimab alan 14 hastanın 3'ünde (%17,64), kortikosteroid içeren rejim alan 27 hastanın 2'sinde (%7,24), sitotoksik ajan içeren rejim alan 173 hastanın ise 11'inde (%6,23) reaktivasyon geliştiği görülmüştür. Kemoterapötik ilaç kullanan hastalar içinde rituksimab alan hastalarda reaktivasyon görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen, reaktivasyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde 2 hastanın antrasiklin, 3 hastanın rituksimab içeren rejim, 2 hastanın da kortikosteroid içeren rejim

aldığı saptanmıştır. HBV reaktivasyonu gelişen olgular değerlendirildiğinde olguların aldıkları kemoterapi çeşitlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasının bu nedenle olduğu düşünülmüştür ( $p>0,05$ ).

Kemik İliği Transplantasyonu yapılan vakalarda da HBV reaktivasyonu saptandığını bildiren yayınlar bulunmaktadır.<sup>177,196,206</sup> Hammond SP ve ark.<sup>212</sup> yaptığı çalışmada yüksek immunsupresif bir durum olan kök hücre transplantasyonu durumunda da, HBsAg pozitif hastalarda %50'nin üzerinde, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise %10-20 oranında HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir.

Yirmi üç HBsAg pozitif, 37 anti HBs pozitif ve HBV negatif toplam 137 hematolojik hücre transplantasyonu olgusunu içeren bir çalışmada, transplantasyondan ortalama 136 gün sonra %23 oranında hepatit geliştiği bildirilmiştir. HBV reaktivasyonu 32 olgunun 13'ünde görülmüştür. HBsAg pozitif 23 olgunun %11'inde, HBsAg negatif 114 olgunun ise sadece 2'sinde HBV reaktivasyonu olduğu görülmüştür.<sup>177</sup> Allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların otolog kök hücre nakli yapılan hastalara göre daha yüksek HBV reaktivasyonu gelişimi oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>197,198</sup> Bizim çalışmamızda da daha önceki verileri destekler şekilde HBV reaktivasyonu varlığına göre olgulara KİT yapılma durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). HBV reaktivasyonu olan olgularda allojenik ve otolog kit yapılma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Başka birçok çalışmada kemoterapiyi takiben HBV reaktivasyonu gelişebildiğini destekleyen örnekler gösterilmiş ve kemoterapi başlangıcından itibaren ortalama 4 ayda (1-9 ay) reaktivasyon geliştiği saptanmıştır.<sup>177,184-188</sup> Malignite tedavisi sırasında ve sonrasında reaktivasyon için en riskli olan dönem kemoterapinin kesildiği dönem olarak değerlendirilmektedir.<sup>177,183,184,209,213</sup> Bizim çalışmamızda da olguların çoğunluğunda ( $n=5$ ) kemoterapi sonrası 4-6. ay arasında reaktivasyon gelişmiştir. Dört hastada kemoterapi sonrası 7-12. ay arasında, 3 hastada 19-24. ay arasında, 2 hastada 13-18. ay arasında, 1 hastada da 0-3. ay arasında reaktivasyon saptanmıştır. Birer hastada kemoterapinin 4-6. ve 7-12. aylarında reaktivasyon gelişmiştir. Ancak olguların kemoterapinin kaçınıcı ayında reaktivite olduklarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Seçilen ilk profilaktik antiviral türünün, profilaktik antivirale başlama zamanının, profilaktik antiviral kullanım süresinin, profilaktik antiviral değişikliği yapılmış mı; eğer yapılmışsa değişiklik nedeni, ikinci profilkasi türü seçimi ve kullanım sürelerinin



reaktivasyon gelişmesi üzerine etkileri değerlendirildi. Kemoterapi alan malignite hastalarında profilaktik antiviral tedavi için kullanılan birkaç çeşit ilaç vardır; Lamivudin, Entekavir, Adefovir, Tenofovir ve Telbivudin. Yapılan çalışmalarda bu ilaçlarla profilaksi yapılmasının preemptif tedaviye göre HBV reaktivasyonunu önlemek açısından daha efektif olduğu bulunmuştur.<sup>231</sup> Profilaktik kullanılan antivirallerden en çok deneyim Lamivudin iledir. Ondört çalışmanın metaanalizinde 275 kemoterapi alan olguya profilaktik olarak lamivudin verildiğinde HBV reaktivasyon riskinin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>232</sup>

Bizim çalışmamızda toplam 116 hastanın (%39,5) kemoterapinin herhangi bir döneminde Hepatit B profilaksisi aldığı saptanmıştır. Olguların %22,4'ünde (n=66) ilk seçilen profilaktik ajan lamivudin, %10,9'unda (n=32) tenofovir, %1,1'inde (n=3) entekavir, %0,7'sinde (n=2) adefovir ve %0,3'ünde (n=1) telbivudin'dir. Yüz doksan hastaya (%64,6) ise kemoterapi başlangıcında profilaksi başlanmadığı gözlenmiştir. İlk başlanan antiviral ile profilaksi süresi 1 ile 60 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $15,80 \pm 10,59$  ay olarak saptanmıştır. Toplam profilaksi süresi ise 0,5 ile 72 ay arasında değişmekte olup ortalama  $16,38 \pm 12,72$  ay olarak saptanmıştır. Olguların 22'sinde (%15,5) profilaktik ilaç değişikliği yapılmıştır. İlaç değişikliğinin nedeni 5 hastada HBV DNA pozitifliği ile saptanan HBV reaktivasyonu, 5 hastada HBV DNA pozitifliği ve KCFT yüksekliği ile saptanan HBV reaktivasyonu, 5 hastada HBsAg pozitifleşmesi ve 2 hastada KCFT yüksekliği ile saptanan HBV reaktivasyonudur. Diğer 5 hastada reaktivasyon olmadan ilaç değişikliği yapılmıştır. Olguların çoğunluğunda (n=16) ikinci profilaksi ajanı tenofovir'dir. Daha az oranda lamivudin (n=4) ve entekavir (n=2) kullanılmıştır. İkinci profilaksi süresi 0,5 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $12,88 \pm 12,98$  ay olarak saptanmıştır. Olguların %78'inde (n=85) profilaksinin malignite tanısıyla birlikte, %12,8'inde (n=14) malignite tedavisinden sonra başladığı ve %9,2'sinde (n=10) malignite tanısı almadan önce antiviral profilaksi aldığı gözlenmiştir.

Lamivudin'in profilaktik kullanımının HBV reaktivasyonu riskini azalttığı ve buna bağlı mortalite ve morbidite gelişme oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, kronik HBV hastalarının yaklaşık %10'u düşük viremi (HBV DNA < 2000 IU/ml) ile HBV reaktivasyonu riski taşımaktadır.<sup>149</sup> Yeni çalışmalar Entekavir veya Tenofovir'in bu hastalarda başarılı şekilde kullanıldığını göstermiş ve profilakside ETV, TDF, TAF kullanılmasını önermişlerdir.<sup>240</sup> Bizim çalışmamızda ise HBV reaktivasyonu olan olgularda hepatit B

profilaksisi alma oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HBV reaktivasyonu varlığına göre olgularda profilaksi türü çeşitlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,011$ ;  $p<0,05$ ). HBV reaktivasyonu olan olgularda lamivudin görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ( $p=0,037$ ;  $p<0,05$ ), HBV reaktivasyonu görülmeyen olgularda profilaksi türü görülme oranı da anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ )

Lamivudine karşı viral direnç gelişmesi, özellikle uzun süreli kanser tedavisinde profilaktik olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Entekavir ise Lamivudine göre daha pahalı bir ilaçtır ancak Entekavir Lamivudine oranla daha etkilidir.<sup>230,231,240</sup> Lamivudin ve Entekavirin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, HBV'ye bağlı hepatit gelişme oranları lamivudine göre entekavirde daha düşük saptanmıştır (%0 vs %13.3;  $P=.003$ ).<sup>240</sup> Lamivudine direnç gelişiminin artmış olması nedeniyle 2017 yılında yayınlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda da profilaktik tedavide etkinliği güçlü, direnç oranları düşük olan Entekavir veya Tenofovir gibi ilaçların seçilmesi önerilmektedir. EASL'nin 2017' de yayınlanan, AASLD'nin 2018'de güncellenen kılavuzlarında ve 2015 ASCO bildirgesinde de HBsAg pozitif/anti-HBc pozitif olan immunsupresif kanser tedavisi alacak olan hastalara, HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla kanser tedavisini geciktirmeyecek şekilde, direnç oranları düşük olan Entekavir veya Tenofovir gibi antiviral ilaçların başlanması önerilmektedir.

Olguların %15,5'inde ( $n=22$ ) profilaktik ilaç değişikliği yapıldığı gözlenmiştir. Olguların %18,2'sinin ( $n=4$ ) ikinci profilaksi türünün lamivudin, %72,7'sinin ( $n=16$ ) tenofovir ve %9,1'inin ( $n=2$ ) entekavir olduğu gözlenmiştir. Olguların %9,2'sinde ( $n=10$ ) profilaksinin başlama zamanının malignite tanısı almadan önce antiviral tedavi alınıyor olduğu gözlenirken, %78'inde ( $n=85$ ) antiviral tedavi malignite tanısıyla birlikte başladığı ve %12,8'inde ( $n=14$ ) antiviral tedavi malignite tedavisinden sonra başladığı gözlenmiştir.

Yüz doksan üç HBsAg pozitif antiviral profilaksi başlanmamış kontrol grubu ile 65 HBsAg pozitif profilaktik Lamivudin tedavisi (kemoterapiden en az 1 hafta önce) başlanan grup karşılaştırıldığında, Lamivudin alan grupta reaktivasyon esnasında ciddi hepatit gelişme oranı (%5) kontrol grubuna (%25) göre daha düşük bulunmuştur (233, 234, 235). Bir diğer çalışmada ise HBsAg pozitif 30 lenfoma hastasında bir gruba profilaktik

Lamivudin verilmiş, diğer grupta ise serolojik olarak HBV reaktivasyon bulgusu saptanana kadar profilaksi ertelenmiştir. Profilaksi grubunda (%0) kontrol grubuna (%53) göre reaktivasyon anlamlı olarak düşük saptanmıştır.<sup>236</sup> Bizim çalışmamızda; Hepatit B profilaksisi alan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, Hepatit B profilaksisi almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Bizim çalışmamızda reaktivasyon gelişen 18 hastadan 13 tanesinin profiaktik antiviral adlığı 5 hastanın ise profilaksi almadığı görülmüştür.

HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların profilaksi başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). HBV reaktivasyonu olan olguların profilaksi başlama zamanının malignite tedavisinden sonra başlama oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ).

HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların profilaksi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

HBV reaktivasyonu olan olgularda profilaktik ilaç değişikliği görülme oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Profilaktik ilaç değişikliği yapılan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, profilaktik ilaç değişikliği yapılmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

İlk profilaksi olarak Lamivudin tercih edilen 66 hastanın 8'inde, Tenofovir tercih edilen 32 hastanın 5 tanesinde HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Profilaksi almadan kemoterapiye devam eden 190 hastanın ise 5 tanesinde HBV reaktivasyonu görülmüştür. Başlangıçta antiviral tedavi almayan 12 hastaya sonradan antiviral tedavi başlandığı saptandı. Hepatit B reaktivasyonu gelişen 18 hasta incelendiğinde; toplamda 13 hastanın kemoterapi başlarken antiviral tedavi aldığı görüldü. Bu hastalardan 8 tanesinin Lamivudin, 5 tanesinde ise Tenofovir tercih edildiği görüldü. Lamivudin ile profilaksi başlanan 7 hastada reaktivasyon sonrası ilaç değişikliği yapıldığı ve 1 hastada ise reaktivasyon olmadan değişiklik yapıldığı saptanmıştır.

HBV reaktivasyonu gelişmesi hastalarımızda en önemli ilaç değişikliği nedeni olarak görülmektedir. Özellikle Lamivudine karşı direnç gelişmesi son yıllarda artmış olduğundan profilaksi altında da hastalarda HBV reaktivasyonu gelişebileceğini düşündürmektedir..

İlk profilaksisi türlerine göre olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,010$ ;  $p<0,05$ ). Profilaksi türü lamivudin ve tenofovir olan olgularda HBV reaktivasyonu görülme oranı, profilaksi kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,006$ ;  $p=0,007$ ;  $p<0,01$ ).

HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların ilaç değişiklik nedenlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HBV reaktivasyonu gözlenen olgularda ilaç değişiklik nedeninin HBV DNA pozitifliği, HBV DNA pozitifliği + KCFT yüksekliği olması anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,040$ ;  $p=0,040$ ;  $p<0,05$ ).

Profilaktik Lamivudin kullanımı potansiyel olarak antiviral rezistan mutantların gelişimine yol açabilir. Ancak profilaksi alan olguların çoğunda HBV DNA düşük düzeylerde ve tedavi de kısa süreli olduğundan rezistans sık görülmediği düşünülmektedir.<sup>239</sup> Ancak eni çalışmalar profilakside Entekavir veya Tenofovir'in kullanılmasını önermişlerdir.<sup>240</sup>

Lamivudine karşı viral direnç gelişmesi, özellikle uzun süreli kanser tedavisinde profilaktik olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Entekavir ise Lamivudine göre daha pahalı bir ilaçtır ancak Entekavir Lamivudine oranla daha etkilidir.<sup>230,231,240</sup> Lamivudin ve Entekavirin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, HBV'ye bağlı hepatit gelişme oranları lamivudine göre entekavirde daha düşük saptanmıştır (%0 vs %13.3;  $P: .003$ ).<sup>240</sup>

Lamivudin'e direnç gelişiminin artmış olması nedeniyle 2017 yılında yayınlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda EASL'nin 2017'de yayınlanan, AASLD'nin 2018'de güncellenen kılavuzlarında ve 2015 ASCO bildirgesinde de profilaktik tedavide etkinliği güçlü, direnç oranları düşük olan Entekavir veya Tenofovir'in seçilmesi önerilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, HBsAg pozitif olanlarda HBV reaktivasyonu gelişme oranı %24–88, HBcIgG pozitif olanlarda gelişme oranı ise %3–22'dir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda mortalite oranı ise %23–71 aralığındadır.<sup>189,190</sup> Bizim çalışmamızda 1 tane hastada hastalık progresyonu ve eşlik eden reaktivasyon gelişimine bağlı ölüm görülmüştür.

İmmünespresif tedavi alacak kişilerde mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve antiHBs taraması; HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği saptanırsa HBV DNA kontrolü

yapılması önerilmektedir. Olguların %2'sine (n=6) tanı zamanında HBsAg bakılmadığı, %42,9'unun (n=126) pozitif ve %55,1'inin (n=162) negatif çıktığı gözlenmiştir.

HBV reaktivasyonu varlığına göre olgularda HBsAg sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). HBV reaktivasyonu olan olguların HBsAg durumunun pozitif ve negatif olması oranı, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,003; p=0,010; p<0,05)

Daha önceki çalışmalarda HBV reaktivasyonu için tedavi öncesi HBV DNA, bilirubin ve ALT düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda da HBV reaktivasyonu varlığına göre olguların HBsAg titreleri, HBV DNA sonuçları ve titreleri, HBeAg sonuçları, Anti HBe sonuçları, AST, ALT, Total Bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmamızda HBV reaktivasyonu olan olguların indirek bilirubin değerleri, HBV reaktivasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,028; p<0,05).

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışma değerlendirme sürecinde; toplamda 5458 hasta geçmişe yönelik hastane sisteminden tarandı. Olguların %6,1'inde (n=18) hepatit B reaktivasyonu olduğu gözlenmiştir. Takiplerde ALT artışı saptanan hastalardan 4 tanesi Hepatit B reaktivasyonu olarak değerlendirilmiş diğerleri kemoterapötiklerin toksik etkileri, karaciğer metastazına bağlı KCFT yüksekliği ve diğer nedenler olarak değerlendirilmiştir.

İyi planlanmış, geniş spektrumlu, prospektif çalışmaların azlığından dolayı, HBV reaktivasyonu için risk faktörleri hala tam olarak belirlenememiştir. Bizim çalışmamızda da retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane işletim sistemi üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji kliniklerinde takip edilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirildiği için dosya eksiklikleri nedeniyle eksik bilgiler olsa da geniş bir alanda hizmet verdiği düşünülünce Türkiye'deki kemoterapi alan malignite hastalarında Hepatit B reaktivasyonuna etki eden faktörleri ve antiviral tedavinin reaktivasyondaki etkinliğini değerlendirmek için önemli bir kaynak olacaktır.

Çalışmamızdaki birkaç başlık altındaki bulgular dışında genel literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Dosya üzerinden yapılan bu çalışmada tespit edilen eksiklikler sebebiyle ülkemizde benzer konularda yapılacak çalışmalar için hastaların gerekli tüm tedavi ve takip bilgilerinin standardize edilen yöntemlerle ele alınması ve bundan sonra yapılacak çalışmaların prospektif olarak planlanması önerilir.

## 7. ÖZET

### KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ-HEMATOLOJİ POLİKLİNİKLERİNDEN TAKİP EDİLEN MALİGNİTE HASTALARINDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ VİRAL BELİRTEÇLERİN TARANMASI VE KEMOTERAPİ SIRASINDAKİ ANTİVİRAL PROFİLAKSİNİN HEPATİT B REAKTİVASYONUNU ÖNLEMEDEKİ ROLÜ

Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İzmit/KOCAELİ  
[fatmatugbacatan@gmail.com](mailto:fatmatugbacatan@gmail.com)

**Amaç:** Bu çalışmada kemoterapi alan malignite hastalarında HBV reaktivasyonu gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda 2013-2016 yıllarında kliniğimizde kemoterapi alan malignite hastalarının Hepatit B reaktivasyonu risk faktörlerinin, kemoterapi öncesi antiviral taramanın ve antiviral profilaksi kullanımının geçmişe yönelik olarak taranması amaçlandı. Toplamda 5458 hasta geçmişe yönelik hastane sisteminden tarandı. Bu hastaların 3133 tanesinde KT başlangıcında ve sonrasında Hepatit serolojisi bakıldığı ve 138 hastada HbsAg pozitif; 158 hastada HbsAg negatif ve Anti Hbc IgG pozitif saptandığı görüldü. Çalışma hastaya ait faktörlerin, maligniteye ait faktörlerin, virüse ait faktörlerin ve tedavi seçeneklerinin HBV reaktivasyonu üzerine etkileri temelinde planlandı.

**Bulgular:** Çalışma 2013-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %36,7'si (n=108) kadın, %63,3'ü (n=186) erkek, toplam 294 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 22 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama 57,08±11,03 yaş olarak saptanmıştır. Olguların %6,1'inde (n=18) hepatit B reaktivasyonu olduğu saptanmıştır Olguların %6,1'inde (n=18) hepatit B reaktivasyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 9unda profilaksi altındayken, 3'ünde antiviral tedaviyi kestikten sonra, 4'ünde daha önceden Hbc IgG (+) HBsAg (-) olup profilaksi almazken reaktivasyon geliştiği saptanmıştır. İki hastanın profilaksiyi düzensiz kullandığı ve reaktivasyon geliştiği gözlenmiştir. Risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, HBsAg ve HBV DNA titreleri, HbeAg ve anti HBe sonuçları, AST, ALT, total bilirubin düzeyleri ile HBV reaktivasyonu gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05). Hematolojik hastalıklarda HBV reaktivasyonu görülme oranı, solid

tümörlere göre olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,005; p<0,01) HBV reaktivasyonu olan olgularda allojenik ve otolog kit yapılma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (p=0,019; p<0,05).





## 8. İNGİLİZCE ÖZET

SCREENING VIRAL MARKERS BEFORE CHEMOTHERAPY AND EFFECT OF USING ANTIVIRAL PROPHILAXIS DURING CHEMOTHERAPY TO PREVENT HEPATITIS B REACTIVATION OF MALIGNANCY PATIENTS FOLLOWED UP IN KOCAELI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Kocaeli University Faculty of Medicine, Internal Medicine Department

Kocaeli University Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Izmit/KOCAELI [fatmatugbacatan@gmail.com](mailto:fatmatugbacatan@gmail.com)

**Aim Of The Study :** In this study we aimed to evaluate the risk factors of the HBV reactivation during chemotherapy in malignancy patients.

**Material and Methods :** In this study, we retrospectively reviewed the HBV reactivation risk factors, screening of antiviral markers before chemotherapy and usage of antiviral prophylaxis during chemotherapy in malignancy patients of our clinic, between 2013-2017. 5458 patients retrospectively evaluated, 3133 patients were screened for antiviral markers before or during chemotherapy. 138 individuals were HBsAg(+) and 158 were HBsAg (-) Anti HBcIgG (+). We classified the risk factors of HBV reactivation as effect of the patients clinical situation, malignant factors, virus conditions, chemotherapeutic regimens and antiviral prophylaxis.

**Results:** In this study 294 patients were included in main analysis(%36,7, n=108, female, %63,3 , n=186 male). The mean age was 57,08±11,03 (22-83). Among these, 18 patients (%6,1) had HBV reactivation. 9 of these HBV reactivation were received antiviral prophylaxis regularly, 3 of these has reactivated after stop the receiving prophylaxis, 4 of these HBV reactivation were HBc IgG (+) HBsAg (-) and not receiving prophylaxis, 2 of these patients were reported as irregular usage of antiviral prophylaxis. When we evaluate the risk factors there were no connection with HBV reactivation and age, gender, HBsAg and HBV DNA levels, HBeAg and Anti HBe results, AST, ALT, Total bilirubin levels, type of malignancy and type of chemotherapeutic regimen ( $p>0,05$ ). Reactivation in haematological disorders were have significantly higher rates than solid tumors. ( $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ). Reactivation in Allogenic and Otolog Stem Cell Transplantation rates were significantly high ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Kıyan M. HBV enfeksiyonu. Viral hepatit '98. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998:66-93.
2. Hameem I. Kawsar, MD, PhD, Jamila Shahnewaz, MD, K.V. Gopalakrishna, MD, Timothy P. Spiro, MD, and Hamed A. Daw, MD. Hepatitis B Reactivation in Cancer Patients: Role of Prechemotherapy Screening and Antiviral Prophylaxis Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 10, Issue 6 June 2012,
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997;337:1733-1745
4. World Health Organization. WHO Hepatitis B Fact Sheet 204. 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>. Accessed May 5, 2012.
5. Dursun M, Ertem M, Yilmaz Ş, et al. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Dis 58(1):15-19, 2005.
6. Lai CL. Discovery and Classification. In: Lai CL, Locarnini S. Hepatitis B virus, London: International Medical Press 2002
7. Mehmet ARTAÇ , Orhan Önder EREN , Melih Cem BÖRÜBAN , Ahmet Çağkan İNKAYA. Kemoterapi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Viral Hepatit Dergisi 2010; 16(2): 69-76
8. Utkan G, Azap A, Muallaoğlu S, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in cancer patients: A case control study. Int J Hemato Oncol-UHOD 2006;16: 103-7.
9. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int 2008;2:152-62.
10. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. Hepatology 2003; 37: 1320-8
11. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1003-1
12. Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBsAg)

seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Leuk Lymphoma*2008;49:939-47.

13. Jihyun An,<sup>1</sup> Ju Hyun Shim,<sup>1\*</sup> Seon-Ok Kim,<sup>2</sup> Jonggi Choi,<sup>1</sup> Sang-We Kim,<sup>3</sup> Danbi Lee,<sup>1</sup> Kang Mo Kim,<sup>1</sup> Young-Suk Lim,<sup>1</sup> Han Chu Lee,<sup>1</sup> Young-Hwa Chung,<sup>1</sup> Yung Sang Lee,<sup>1</sup> and Dong Jin Suh<sup>4</sup>, Comprehensive Outcomes of On- and Off-Antiviral Prophylaxis in Hepatitis B Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Competing Risks Analysis, *J. Med. Virol.* # 2016 Wiley Periodicals, Inc.
14. Felek S. Karacığer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
15. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsünün (HBV) moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2006:96-107.
16. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins:2923-2969, 2001.
17. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:351-66.
18. Lurman A. Eine icterus epidemic. (In German). *Berl Klin Wochenschr*;22:20-3; 1885
19. MacCallum, F. O. 1947. Homologous Serum Jaundice. *Lancet*; 2: 691-692.
20. Prince, A.M. An Antigen Detected in the Blood During the Incubation Period of Serum Hepatitis. *Proc. Natl Acad Sci USA*; 60: 814-821; 1968.
21. Okochi K. and Murakami, S. Observations on Australia Antigen in Japanese. *Vox Sang*; 15: 374-385, 1968.
22. Kaplan, P.M., Greenman, R.L., Gerin, J.L., Purcell, R.H. and Robinson, W.S. 1973. DNA Polymerase Associated with Human Hepatitis B Antigen. *Journal of Virology*; 12: 995-1005
23. Robinson, W.S. and Greenman, R.L. DNA Polymerase in the Core of the Human Hepatitis B Virus Candidate. *Journal of Virology*; 13: 1231-1236, 1974a.
24. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A,B, C,D,E and Newer Hepatitis Agents In:Gershon A, Hotez P, Katz S: *Krugman's Infectious Diseases of Children* .11th ed.Mosby 2004 .pp:17-55

25. Yenen, O. Ş., Wilke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M.(Eds):Hepatit B. İnfeksiyon Hastalıkları,1.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul;641-700,1996.
26. Robinson, W.S.: Hepadnaviridae and Their Replication. Fields, B.N., Knipe, D.M (Eds).: Fundamental Virology. 2 nd ed. Lippincott, Raven Press Ltd; 989- 1021,1991.
27. Seeger, C., Mason, W.S.: Hepatitis B Virus Biology. Microbiol Mol Biol Rev; 64: 51-68,2000
28. Akan, E.: Viral Hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, İzmir, Saray Kitapevleri; 502-549,1994
29. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007
30. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR based methods. Tohoku J Exp Med 2006; 210: 67-78.
31. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res 2004;106(2):199-209
32. Özacar, T. Hepatit B Virusu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.Cilt - 2 Wilke, A., Söyletir, G., Doğanat, M. (2007). 3.baskı. Ankara. Nobel Tıp Kitapevleri. s.: 1882 – 1904.
33. Horvat, R.T., Tegmeier, G.E. Hepatit B ve D virusleri. Klinik Mikrobiyoloji. Cilt – 2, Ed. Murray, R.P., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L., Pfaller, M.A. (2009). Ankara. Atlas kitapçılık. s.: 1641 – 1659.
34. Carreno,V. (2006). Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis c. . World J Gastroenterol. 12(43): 6922 – 6925.
35. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. Virology; 198:489, 1994.
36. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J Gen Virol; 81:67; 2000.
37. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. J Gen Virol; 83:2059; 2002.

38. Antonio Craxi, Cihan Yurdaydın, From viral pathobiology to treatment of hepatitis B virus infection EASL monothematic conference. *Journal of Hepatology* 44(2006) 1186-1195
39. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol*; 37:35, 2002.
40. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol*; 38:656, 2003.
41. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*; 76:33, 2005.
42. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell*;46:429-436, 1986.
43. Le Seyec, J., P. Chouteau, I. Cannie, C. Guguen-Guillouzo, and P. Gripon. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *J. Virol.* 73:2052-2057, 1999.
44. Gripon, P., I. Cannie, and S. Urban. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J. Virol.* 79:1613-1622, 2005.
45. Glebe, D., M. Aliakbari, P. Krass, E. V. Knoop, K. P. Valerius, and W. H. Gerlich.. Pre-S1 antigen-dependent infection of Tupaia hepatocyte cultures with human hepatitis B virus. *J. Virol.* 77:9511-9521, 2003.
46. Mapping of the Hepatitis B Virus Pre-S1 Domain Involved in Receptor Recognition. Barrera A, Guerra B, Notvall L, Lanford RE. *J Virol.* Aug;79(15):9786-98, 2005
47. Türe-Özdemir F, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk. J. Gastroeneterol* 2005; 16(4): 183-87.
48. Bozdayı M, Bozkaya H, Türkyılmaz H, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J. Clin. Virol.* 2001; 21:91-101
49. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004; 32:24-29
50. Leblebicioğlu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*; 10: 537-41, 2004. 37

51. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B Genotypes. *Vaccine*; 23:2409- 2423, 2005.
52. Ueda K, Tsurimoto T, Matsubara K. Three envelope proteins of Hepatitis B virus: Large S, Middle S, and major SHBs needed for the formation of Dane particles. *J. Virol*;65(7):3521–3529,1991.
53. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*;47:451–460, 1986.
54. Mason WS, Seeger C. Hepadenavirus-molecular biology and pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. İmmünol*;168:1, 1991.
55. Huovila AJ, Eder AM, Fuller SD. Hepatitis B surface antigen assemblers in a postER, pre-Golgi compartment. *Journal of Cell biology*;118:1305–1320, 1992
56. Kılıçturgay, K., Mıstık,R.Türkiye’de Viral Hepatitler (Genel Durum). Kılıçturgay,K.(Ed)., *Viral Hepatit’94,Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul*;1-14,1994
57. ERGÜNAY, K. (2005). Gizli (okült) hepatit B enfeksiyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 39: 241 – 249
58. Barril, G., Casillo, I., Arenas, M.D.ve ark.. (2008). Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 19: 2288 – 2292.
59. Akçalı, S., Şanlıdağ, T., Biçmen, C. ve ark. (2013). Kronik hepatit B hastalarında prekor/kor mutantlarının sıklığı. *İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hast. Derg.* 3(2): 110 – 116.
60. Buti M, Rodriguez-Frias F, ardi R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. *J Clin Virol* 2005; 34 (1): 79-82
61. Eyigün,C.P. Hepatit b virüsü mutasyonlarının klinik önemi ve tedaviye etkileri. *Viral Hepatit 2007 (1.baskı).İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. s.:136 – 147*
62. Thiollais, P., Pourcel, C., Dejean, A.: The Hepatitis B Virus. *Nature*;317:489- 495,1985
63. Lau, J.Y.N., Wright, T.L.: Molecular Virology and Pathogenesis of Hepatitis B. *Lancet* ; 342: 1335-1340,1993.
64. Kann, M., Lu, X., Gerlich, W.H.: Recent Studies on Replication of Hepatitis B Virus. *J Hepatol*; 22 (Suppl 1): 9,1995
65. Santantonio, T.,Jung, M.C., Schneider, R., et all.: Hepatitis B Virus Genomes that can not Synthesize Pre-S2 Proteins Occur Frequently and as Dominant Virus Populations in Chronic Carriers in Italy. *Virology*;188:948- 952,1992.

66. Badur ,S.: Hepatit B Virusu (HBV): Moleküler Viroloji ve Serolojik Tanı.Viral Hepatit'94, Kılıçturgay K(Eds) , Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.İstanbul; 65-90,1994
67. Biringel S, Tekeli E(2007): Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar(s. 11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
68. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık Đ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1.Baskı, Đstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105
69. Tabak F. Virüs Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak E (editörler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30.
70. .Thomas, H.C., Carman, W.F.: Envelope and Precore/Core Variants of Hepatitis B Virus. Gastroenterol Clin. N. Amer;23: 499- 514,1994
71. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005 :1426-1441
72. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N et al., eds. Viral Pathogenesis, Philadelphia, Lippincott - Raven:745-778 ; 1997.
73. Wang G-H, Seeger C: The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. Cell; 71: 663-70; 1992.
74. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. Vaccines, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company:158-182; , 1999.
75. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. Int J Hematol. 2005;81:349-351.
76. Özdemir,D., Kurt,H. Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007 (1.baskı).İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. s.:108 – 117 .
77. Akarca,S.U. (2008). Chronic hepatitis B a guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007 turkish association for the study of liver. Turk J Gastroenterol. 19(4): 207 – 230.

78. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 15;185:713-719. Epub 2002 Feb 28.
79. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self limited acute hepatitis B. *Hepatology.* 1998;27:1377-1382.
80. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine.* 1998;16(suppl):S48-S51
81. Alter MJ. Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut.* 1993;34(2 suppl):S17-S19
82. Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States. *Vaccine.* 1998;16(suppl):S27-S29.
83. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık Ğ (edt). *Viral Hepatit*:121-128, 2003.
84. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*; 39:6469, 2003.
85. Kurtaran, B. Hepatit virüslerinin bulaşma yolları. *Viral Hepatit 2013 (1.baskı)*. İstanbul. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* Tabak, F., Tosun, S. Bölüm 6
86. Gentile, I., Borgia, G. (2014). Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *International Journal of Women's Health.* 6: 605 – 611.
87. Xu, D.Z., Yan, Y.P., Zou, S. Ve ark. (2001). Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol.* 185:981 – 987.
88. Doğukan, M. (2007). Hemodiyaliz , periton diyalizi ve prediyaliz hastalarda gizli hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırılması. *Tıpta Uzmanlık tezi.* Fırat Üniv. Tıp Fakültesi..
89. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ğ. Ğzole Anti-HBc Pozitifliğinde hepatit B virus Ğnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg*; 8: 10-15, 2003.
90. Moss B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature*;311:67-9, 1984.
91. Penna A, Chisari FV, Bertolotti A, Missale G, Fowler P, Giuberti T, et al. Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Exp Med*;174:1565-70, 1991.



92. Rehermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, et al. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med*;181:1047–58, 1995.
93. Bertoletti A, Ferrari C, Fiaccadori F, Penna A, Margolskee R, Schlicht HJ, et al. HLA class I-restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*;88:10445–9, 1991.
94. Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol*;79:7269–72, 2005.
95. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;113:40-55
96. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
97. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:15006.
98. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.
99. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187-92.
100. Robinson, W.S. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), USA, Churchill-Livingstone; 1406-1439,1995.
101. Kurt, H. Hepatit B Virus İnfeksiyonu. In: *Viral Hepatit 2003*. Tekeli, E., Balık,İ(eds). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*;129- 134,2003
102. LOK, A. S. F., MCMAHON, B. J. (2009). AASLD practice guideline update chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*.
103. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*. 1993;118: 191-194.
104. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004; 351:351]. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-1129
105. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med*. 1981;32:1-11.

106. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect.* 2002;4:829-835
107. Koff RS, Slavin MM, Connelly JD, Rosen DR. Contagiousness of acute hepatitis B: secondary attack rates in household contacts. *Gastroenterology.* 1977;72:297-300.
108. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol.* 1994;68:5792- 5803.
109. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.
110. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977;105: 94-98.
111. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou- Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in
112. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis.* 1982;146:198-204.
113. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1992;339:952-955.
114. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-9.
115. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39:1281-7.
116. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology.* 1998 ;28:1390-7.
117. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology.* 2003;37: 1172-1179.
118. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2:1104-1108.

119. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000;31:488-495.
120. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation*. 1998;66:883-886.
121. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548-552
122. Kantaçeken, B. Kronik hepatit b doğal seyir. *Viral Hepatit 2009* (1.baskı).İstanbul. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Tabak, F., Balık, İ., s.: 1 – 22.*
123. Tünger, Ö., Tünger, A. *Enfeksiyon Hastalıkları El Kitabı*. 2007. Ankara. HYB Basım Yayın. Bölüm :10.
124. Sherlock, S., Dooley,J.: *Virus Hepatitis, Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System*, 10.th Edition, London,The Blackwellsience; 265335,1997.
125. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK,Baker CJ, Long SS (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed.Elk Grove Village, II: American Academy of Pediatrics; 2006.pp: 335-55
126. Brian J. Mc Mahon , M.D. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B : Who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101: S7-S12
127. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferonalphatreated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34:306-313.
128. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology*. 1989;10:198-202.
129. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology*. 1988;8:1651-1654.
130. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988;8: 493-496
131. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? [editorial]. *Hepatology*. 2004;40:790-792.

132. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004;126:1024-1029.
133. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921-1926.
134. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*. 2001;135:759-768.
135. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol*. 2001;65:257-265.
136. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al, REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73
137. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53:744-749.
138. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1159-1164.
139. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:323-331.
140. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer*. 2004;101:1009-1017.
141. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:265-272
142. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 2003;124:327-334.

143. Özsan, M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı . Viral Hepatit 2007 (1.baskı).İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. s.: 124 – 134.
144. Bilgiç A,Özaçar T.Hepatit B virus,Topçu AW,Söyletir G,Doğanay M.İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2,İstanbul:Nobel Tıp Kİtabevleri,2002:1350-70
145. Eroğlu, C. Hepatit B virus enfeksiyonlarının hücre kültürü ve hayvan modelleri. Viral Hepatit 2007 (1.baskı).İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. s.:160 – 177.
146. Gerlich, W.H. (2013). Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology Journal*. 10:239.
147. Datta, S., Chatterjee, S., Veer, V. (2014). Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 20(40): 14615 – 14625.
148. Valsamakis, A. (2007). Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis b. *Clinical Microbiology Reviews*. 20(3): 426 – 439.
149. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017
150. Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
151. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764. 16.
152. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
153. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis*; 40 (6-7): 436-450, 2008.
154. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*; 2: 263-283, 2008.
155. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1345-61

156. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
157. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:S156-S165
158. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219-226
159. Ting TC, Yun FL, Shun SW, et al. Long Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis / Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
160. George VP, Spiliotis M, Athanasios JA. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. *World journal of Gastroenterology* 2008;14(45):6902–6910.
161. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*;46:562–568, 2000.
162. Goodman Z, Dhillon AP, Wu PC, Gray F, Atkins M, Stevenson C, Barber J, Brown N, Crowther L, Woessner M. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Hepatol*;30(suppl 1):59, 1999.
163. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic Hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*;32 :828-834, 2000.
164. Dienstag JL, hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* ; 359: 1486-1500, 2008.
165. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral resistant human hepatitis B mutations in the polymerase region. *Hepatology*; 33:751, 2001
166. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2007;357(25):2576-2588.
167. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler; Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008;585-591.
168. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003;3:207-220.

169. Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık) Köksal G, Leblebicioğlu H (ed) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009;134-150
170. Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:185-195.
171. S.J. Hadziyannis, N.C. Tassopoulos, E.J. Heathcote, T.T. Chang, G. Kitis, M. Rizzetto, P. Marcellin, S.G. Lim, Z. Goodman, J. Ma, S. Arterburn, S. Xiong, G. Currie and C.L. Brosgart, Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) (26), pp. 2673-2681.
172. Shiffman M, Marcellin P, Jeffers L, et al. HbsAg seroconversion in adefovir dipivoxil treated chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*; 40 :17, 2004
173. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa- 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123.
174. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alfa interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B. A meta- analysis. *Ann Intern Med*; 119 :312, 1993
175. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351(15):1521-1531.
176. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
177. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182-188.
178. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.* 2000;62:299-307.
179. Keam B, Lee JH, Im SA, Yoon JH. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:465-477.

180. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. 2011; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/). Accessed May 5, 2012
181. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125:1742-1749.
182. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68:105-112.
183. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982;96:447-449
184. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med*. 1989;73:911-917.
185. Bird GL, Smith H, Portmann B, Alexander GJ, Williams R. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers. *Q J Med*. 1989;73:895-902.
186. Wong GC, Tan P, Goh YT, Ng HS, Chong R, Lee LH. Exacerbation of hepatitis in hepatitis B carriers following chemotherapy for haematological malignancies. *Ann Acad Med Singapore*. 1996;25:500-503.
187. Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol*. 1999;17:394-398.
188. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007;136:699-712.
189. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer*. 1996;78:2210-2215.
190. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with



- hematologic malignancies treated with chemotherapy: a prospective case series. *Am J Hematol.* 2005;80:197-203.
191. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34 Kronik HEptitler B-C-Delte 2014 ve sonrası, )
  192. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006;43:209-220.
  193. Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:865-875.
  194. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:925-929.
  195. Perillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120 : 1009-22
  196. Uhm JE, Kim K, Lim TK, et al. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:463-468
  197. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113:3147-3153.
  198. Ma SY, Lau GK, Cheng VC, Liang R. Hepatitis B reactivation in patients positive for hepatitis B surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Leukemia Lymphoma.* 2003;44:1281-1285.
  199. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:1627-1631.
  200. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003;102:1930.
  201. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:268-276.
  202. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med.* 2001;344:68-69.

203. . Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22:1170-1180
204. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol.* 2005;74:254-258.
205. Cheng VC, Lo CM, Lau GK. Current issues and treatment of fulminant hepatic failure including transplantation in Hong Kong and the Far East. *Semin Liver Dis.* 2003;23:239-250.
206. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogenic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti- HBs and Anti- HBc. *Tranplantation* 1998;66:616-9
207. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 427-35
208. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99:2324-30
209. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler- Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatology* 1999 46:2925-30
210. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15:1661-6
211. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:221–44
212. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1049–59.
213. Thung SN, Gerber MA, Klion F, Gilbert H, Massive hepatic necrosis after chemotherapy withdrawal in a hepatitis B virus carrier. *Arch Intern Med* 1985;145:1313-4

214. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11
215. Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, et al. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1988; 109:95–100.
216. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010; 15:1092–7.
217. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11
218. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013; 57:209–14.
219. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, 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; 49:3486–96.
220. Stevan A, Gonzalez Robert P, Perrillo. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other Immunosuppressive Drug Therapy *Clinical Infectious Diseases*, May 2016, Volume 62, Issue suppl\_4, 1 June 2016, Pages S306-S313, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw043>
221. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B- cell lymphoma patients who are HbsAg-negative/ HBc Ab- positive: a multicentre retrospective study. *Eur J Haematol* 2010;85:243-50
222. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 31:2765-2772, 2013
223. American Society of Clinical Oncology : ASCO provisional clinical opinion : Chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. [http:// www.instituteofquality.org/asco-provisional-clinicalopinion-chronic-hepatitis-b-virus-infection-screeningpatients-receiving](http://www.instituteofquality.org/asco-provisional-clinicalopinion-chronic-hepatitis-b-virus-infection-screeningpatients-receiving)

224. US Food and Drug Administration: Label information for obinutuzumab.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf)
225. US Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anticancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab).  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm>
226. Dai MS, Wu PF, Lu JJ, et al. Preemptive use of Lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9
227. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
228. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al: Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *J Oncol Pract* 8:e32-e39, 2012
229. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS, et al: Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer* 13:534, 2013
230. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148:215-219, 2015
231. National Institute for Health and Care Excellence: Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG165>
232. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systemic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28
233. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for prevention of hepatitis B reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-34
234. Idilman R. Duration of lamivudine prophylaxis in inactive hepatitis B virus carriers with hemato/oncological malignancies who receive chemotherapy. *Gut* 2006;55:1208-9

235. Idilman R. Anti-viral prophylaxis in inactive hepatitis B virus carriers with hemato/oncological malignancies who receive chemotherapy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:39-45
236. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46:1049-56
237. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-40
238. Hsu C, Hsiung C, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-53
239. Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, et al. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004;5:325-8
240. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, 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. *Jama* 2014;312:2521. .
241. Pawlotsky JM: Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J Hepatol* 44:S10-S13, 2006 (suppl)
242. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2015;22:842–849.
243. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al: Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 32:3736-3743, 2014
244. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54 (11): 1597-1603.
245. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015;21:1738–1748.

246. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immunemediated disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:917–926.
247. Phipps C, Chen Y, Tan D. Lymphoproliferative disease and hepatitis B reactivation: challenges in the era of rapidly evolving targeted therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:5–11.
248. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol* 2016;27:2172–2184.
249. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:219–237.