

TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2010-2014 YILLARI ARASINDA HEMATOLOJİ
KLİNİĞİMİZDE RİTUKSİMAB TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA HEPATİT-B ENFEKSİYONU
SEROKONVERSİYONU'NUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI
DR.İLYAS ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF.DR.MEHMET GÜNDOĞDU

ERZURUM 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 26.01.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700032656 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. İlyas ÖZTÜRK'ün "2010 -2014 Yılları Arasında Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab Tedavisi Alan Hastalarda Hepatit-B Enfeksiyonu Serokonversiyonu'nun Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 31.01.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen in tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
ONAY	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
4.BULGULAR	16
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7.KAYNAKLAR	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	16
Tablo 2. Hastaların Tanılarının Dağılımı	17
Tablo 3. Hastaların Almış Olduğu Ana Tedavilerin Dağılımı.....	18
Tablo 4. Hastaların Almış Olduğu KÜR Sayısının Dağılımı	19
Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Bakılan Tetkik Sonuçlarının Dağılımı.....	20
Tablo 6. Hastaların Anti-HBs Düzeylerinin Dağılımı	21
Tablo 7. Hastaların HBV-DNA Düzeylerinin Dağılımı.....	21
Tablo 8. Hastaların Almış Olduğu Ana Tedaviler ve HBV Enfeksiyonu Reaktivasyonunun Dağılımı.....	24
Tablo 9. Hastaların Tanıları ve HBV Reaktivasyonunun Dağılımı	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünyada ve Türkiye’de Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı 6

Şekil 2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri 11



ONAY

“2010-2014 Yılları Arasında Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab Tedavisi Alan Hastalarda Hepatit-B Enfeksiyonu Serokonversiyonu’nun Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 20.01.2015 tarihli 01 no’lu oturumunun 2 no’lu kararı ile, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu Başkanlığı’nın 20.01.2016 tarih 1 no’lu oturumunun 1 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 28.01.2016 tarih ve 1 no’lu oturumunun 27 no’lu kararı ile Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. İlyas ÖZTÜRK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup, onay verilmiştir.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
AASLD	: American Association of Study in Liver Diseases
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
anti-CD20	: B lenfosit yüzey antijenine karşı monoklonal antikor
anti-HBc	: Hepatit B core antikor
anti-HBc IgG	: IgG sınıfından olan Hepatit B core antikor, kronik HBV enfeksiyonunu gösterir.
anti-HBc IgM	: IgM sınıfından olan Hepatit B core antikor, akut HBV enfeksiyonunu gösterir.
anti-HBe	: Hepatit B zarf antijenine karşı antikor
anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikor
BL	: Burkitt Lenfoma
CDC	: United States Center for Disease Control and Prevention
CD20	: B lenfosit yüzey antijeni
DİK	: Dissemine Intravasküler Koagülopati
DLBCL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASL	: European Association for the Study of Liver Diseases
FDA	: U.S. Food and Drug Administration – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HBcAb	: Hepatit B core antikor
HBcAg	: Hepatit B core antijeni
HBeAg	: Hepatit B zarf antijenidir ve viral replikasyonu gösterir

HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBxAg	: Karsinogenezde katkısı olduğu düşünölen Hepatit B antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBV-DNA	: PCR tekniği ile Hepatit B virüs DNA'sının tesbit edildiği laboratuvar testi
HCC	: Hepatosellöler kanser
HCL	: Hairy Cell Lösemi
HCV	: Hepatit C virüsü
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositlerde azalma ile karakterize sendrom
HL	: Hodgkin Lenfoma
HSCT	: Kök hücre nakli
ITP	: İmmün/İdiopatik Trombositopenik Purpura
IU/ml	: International Unit/mililitre
KH	: Kronik Hepatit
KHB	: Kronik Hepatit B
KLL	: Kronik Lenfositler Lösemi
kp/ml	: kopya/ml
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NÜS	: Normalin üst sınırı
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

PT	: Protrombin zamanı
PTLD	: Post-transplant Lenfoproliferatif Disorders
R	: Rituksimab
R-CHOP	: Rituksimab-Siklofosamid-Doxorubicine-Vincristine-Prednisolone
R-CHOEP	: Rituksimab-Siklofosamid-Doxorubicine-Etoposid-Vincristine-Prednisolone
R-CODOX-M/İVAC	: Rituksimab-Siklofosamid-Vincristine-Doxorubicine-yüksek doz Methotrexate-İfosamid-Etoposid-yüksek doz Cytarabine
R-CVP	: Rituksimab-Siklofosamid-Vincristine-Prednisolone
R-DHAP	: Rituksimab-Dexamethazone-yüksek doz Cytarabine-Cisplatin
R-F	: Rituksimab-Fludarabine
R-FC	: Rituksimab-Fludarabine-Siklofosamid
R-HYPERCVAD	: Rituksimab-Siklofosamid-Vincristine-Doxorubicine-Dexametazone + B kolunda Methotrexate ve Cytarabine
R-İCE	: Rituksimab-İfosamid-Carboplatin-Etoposid
R-KLADRİBİN	: Rituksimab-Cladribine
RF	: Romatoid faktör
WM	: Waldenström Makroglobulinemisi

ÖZET

2010-2014 Yılları Arasında Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab Tedavisi Alan Hastalarda Hepatit-B Enfeksiyonu Serokonversiyonu'nun Değerlendirilmesi

Amaç: Anti-CD 20 monoklonal antikor olan Rituksimab, hematolojik malignitelerin tedavisinde sık kullanılan ajanlardan birisidir. Rituksimab kullanımı sonrası Hepatit enfeksiyon reaktivasyonunda artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada 2010-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde çeşitli hematolojik tanılar ile Rituksimab içeren farklı rejimler ile tedavi edilen hastalarda tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonunda Hepatit B enfeksiyonu serokonversiyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab tedavisi alan hastalar Hepatit B enfeksiyonu serokonversiyonu açısından değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, almış oldukları ana tedavi protokolü, kaç kür Rituksimab tedavisi aldığı, tedavi öncesi ALT/AST/HBsAg/anti-HBS/HBcAb/HBV-DNA düzeyleri ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrası ALT/AST/HBsAg/anti-HBS/HBcAb/HBV-DNA düzeyleri, tanıları ile HBV serokonversiyonu ve almış oldukları ana tedavi protokolü ile HBV serokonversiyonu arasındaki ilişki incelendi. Tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi tamamlanmayanlar, tedavi öncesi HBsAg(+) olması nedeniyle Rituksimab dışı tedaviler tercih edilmiş olanlar ve sonucu olumsuz etkileyebilecek ek malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Veriler hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizler için Pearson kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı.

Bulgular: Çalışmamız neticesinde 157 hastaya ulaşıldı. Bu hastaların 96'sı (%61.1) erkek, 61'i (%38.9) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 59.75 (21-91) idi.

NHL, KLL, HCL, İTP, MCL, BL, MZL WM, AA, OİHA gibi farklı hastalık gruplarından hastalar Rituksimab içeren tedavi rejimlerini 1-16 kür arasında almış idi.

Tedavi öncesi HBsAg tetkiki yapılanların oranı %61.2 olarak tesbit edildi. Tedavi öncesi hastaların %34.4'ünün anti-HBs(-), %25.5'inin ise anti-HBs(+) olduğu tesbit edildi.

Hastaların tedavi öncesi ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri ile almış olduğu tedaviler ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrası ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri değerlendirildiğinde; tedavi sonrası 13 hastada (%8.2) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olduğu tesbit edildi. Bu hastaların tedavi öncesi tetkikleri değerlendirildiğinde; bunların altı tanesinde tedavi öncesinde de HBV reaktivasyonu kriterlerini sağlayan laboratuvar bulguları olduğu gözlemlendi. Bu altı hastanın iki tanesinde ise başlangıçta HBV-DNA(+)’lığı mevcut iken tedavi öncesi ve sürecinde alınan anti-viral tedavi ile HBV-DNA viral yükünde belirgin gerileme gözlemlendi, dört tanesinde ise HBsAg(+), HbCAb(+), HBV-DNA(-) tesbit edilmekle birlikte antiviral tedavi ile Rituksimab tedavisi verildi ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBsAg(+)'lığı devam ederken ölçülebilir HBV-DNA düzeyi tesbit edilmedi. Bir hastada ise tedavi öncesi HBsAg(-) iken tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBV-DNA(+)lığı tesbit edildi.

Hastaların almış olduğu tedaviler ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmemektedir (Pearson kıkare değeri:11.43, p:0.782).

Hastaların tanıları ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmemektedir (Pearson kıkare değeri:19.98, p:0,334).

Sonuç: İmmünsupresyon durumunda artış gösteren HBV reaktivasyonu anti-CD20 monoklonal antikor Rituximab kullanımı sonrasında daha sık gözlenmektedir. Bu nedenle bu hastalar tedavi öncesinde, tedavi sürecinde ve sonrasında HBV enfeksiyonu açısından tetkik ve takip edilmelerinin uygun olduğu güncel klavuzlarda belirtilmektedir. Yüksek risk faktörü olan hastaların daha sık aralıklarla takip edilmesi gerektiği kanısına varıldı. Reaktivasyon riski olan hastalara tedavi öncesinde, sürecinde ve sonrasında anti-viral tedavi başlanmasının uygun olacağı sonucuna varıldı. Bu çalışmada hastaların almış olduğu tedavi rejimleri ve tanıları ile HBV reaktivasyonunda belirgin artış gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Rituksimab, HBV enfeksiyonu, Reaktivasyon, Hepatit

ABSTRACT

The Evaluation of Hepatitis-B Infection Seroconversion in Patients Who Has Rituximab Treatment in Our Hematology Clinic between the years 2010-2014

Purpose: The anti-CD 20 monoclonal antibody Rituximab is one of the most used agents for treatment of hematological malignancies. It is known that there is an increase in reactivation of hepatitis infection after using Rituximab. In this study we aimed to evaluate the Hepatitis-B infection seroconversion in patients who has treated with different regimens containing Rituximab in our Hematology Clinic with various hematological diagnosis between the years 2010-2014 at least end of the one year follow up period after treatment.

Material and Method: We evaluated Hepatitis-B infection seroconversion in patients who has Rituximab treatment in Hematology Clinic between the years 2010-2014 in our study. We studied about patients genders, ages, diagnosis, main treatment protocol they received, how many cycles of Rituximab treatment they take, pretreatment level of ALT/AST/HBsAg/anti-HBs/HBcAb/HBV-DNA and at least end of the one year follow up period after the treatment level of ALT/AST/HBsAg/anti-HBs/HBcAb/HBV-DNA, correlation between diagnosis with HBV seroconversion and correlation between main treatment protocol they received with HBV seroconversion. We excluded the patients who doesn't completed the at least one year follow up period, those who has treated with non-Rituximab regimens because of exists of the pretreatment HBsAg(+) and those who has additional malignancies that may affect the result of the study adversely. We reached to data from hospital automation system and patients files retrospectively.

Data was presented as number and percentage. Pearson chi-square tests was used for statistical analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: We reached 157 patients as a result of study. 96 of these patients (61.1%) men and 61 (38.9%) were female. The average ages of patients was 59.75 (21-91).

Patients with several diagnosis such as NHL, KLL, HCL, ITP, MCL, BL, MZL, WM, AA, OIHA were taken Rituximab containing regimens between 1-16 cycles.

The rate of HBsAg test been examined before treatment was found 61.2%. 34.4% of the patients were anti-HBs(-), 25.5% of the patients were anti-HBs(+) before treatment.

When patients pretreatment levels of ALT, HBsAg and HBV-DNA evaluated with the treatments they have received and at least end of the one year follow up period after the treatment levels of ALT, HBsAg and HBV-DNA; there were HBV infection reactivation in 13 patients (8.2%) after treatment. When these patients pretreatment tests were evaluated; even six of those laboratory findings provide the criteria of HBV reactivation before the treatment. Two of these six patients had HBV-DNA(+) before the treatment and had regression in HBV-DNA viral load when they took anti-viral treatment before and process of the treatment, four of those had HBsAg(+), HBcAb(+), HBV-DNA(-) identified and had Rituksimab treatment with anti-viral treatment and HBsAg(+) was still exist and measurable HBV-DNA level was not detected at least end of the one year follow up period after the treatment. In a patient while he had HBsAg(-) before the treatment, had identified HBV-DNA(+) at least end of the one year follow up period after the treatment.

When we examined, we haven't observed significant statistically difference between the treatments of patients that have received and HBV infection reactivation at least one year follow up period after treatment (Pearson chi-square value:11.43, p:0.782).

When we examined, we haven't observed significant statistically difference between the diagnosis of patients and HBV infection reactivation at least one year follow up period after treatment (Pearson chi-square value:19.98, p:0.334).

Results: HBV reactivation is common in immunosuppressive conditions and has increases in patients who uses anti-CD20 monoclonal antibody Rituksimab. Therefore guidelines refers that these patients should be well monitorized in terms of HBV infection pretreatment, diagnostic process and after treatment. It was concluded that patients with high risk factors should be monitored more frequently. The reached result was treatment should be started pretreatment, diagnostic process and after treatment is more appropriate to the patients with the high risk of reactivation. In this study, there is any significant increase between the received treatment regimens, diagnosis and HBV reactivation.

Key Words: Rituksimab, HBV infection, Reactivation, Hepatitis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Viral Hepatit, klinik olarak halsizlik, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, sarılık gibi yakınmalar; biyokimyasal olarak serum bilirubin ve aminotransferaz düzeylerinde artış; serolojik olarak viral antijenlere karşı antikorların gelişimini takiben karaciğer ve serumda viral hepatit genomunun saptanması ve histolojik olarak ise değişik düzeylerde hepatosellüler nekroz ve enflamasyon ile karakterizedir (1).

Akut hepatit'in seyri oldukça değişken olup, hastalığın ağırlığı geçici, asemptomatik bir enfeksiyondan ağır yada fulminan hastalığa kadar değişken farklılıklarda olabilmektedir. Hastalık, kendini sınırlayarak iyileşebilmekte, tekrarlarla seyredilebilmekte yada kronikleşebilmektedir (1).

Hepatit B, başlıca parenteral yolla yada çok yakın kişisel temasta yayılmaktadır. Erişkin olguların çoğu seksüel yada parenteral temas sonucu ortaya çıkmaktadır. Enjeksiyon yoluyla madde kullanıcılarında, çok eşli seksüel yaşantısı olan heteroseksüel ile homoseksüel erkekler arasında sık görülmektedir. Kan bağışçılarının Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B core antikoru (anti-HBc) yönünden rutin olarak taranması nedeniyle bugün artık kan transfüzyonu ve plazma ürünleri yoluyla enfeksiyon nadiren gözlenmektedir. Anneden bebeğe geçiş de sözkonusu olduğundan, gebe kadınlara rutin tarama ve yenidoğana profilaksi uygulaması önerilmektedir (1).

İmmünsüpresyon, kronik yada tedavi edilmiş Hepatit B Enfeksiyonu'nun reaktivasyon riskini artırır (2). Profilaktik tedavi almadan kemoterapi alan Hepatit B enfeksiyonu taşıyıcılarında reaktivasyon %20-50 oranında olduğu bildirilmiştir (3). Normal immün sistemde baskılanma HBV-DNA Polimeraz (PCR tekniği ile Hepatit B virüs DNA'sının tesbit edildiği laboratuvar testi) aktivitesinde artışın neticesinde viral replikasyonun artmasına izin vererek hepatit reaktivasyonunu sağlar. HBV-DNA ve HBeAg (Hepatit B zarf antijenidir ve viral replikasyonu gösterir)'de artış ile birlikte, Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) titresinde azalma ve HBsAg'de yeniden belirme olur (2). Hepatit B Enfeksiyonu reaktivasyonu sadece HBsAg(+) hastalarla sınırlı değildir, HBsAg(-) anti-HBc(+) bireylerde de gözlenebilir (4). Sitotoksik tedaviye ara

vermek, immünsüpresyonu durduracak, Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hepatositlerdeki immün cevabı geriye getirecektir. Rituksimab, Antrasiklin ve Steroidlerle kombine edildiğinde ve/veya monoterapide HBV enfeksiyonu reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (2, 5).

Uluslararası sağlık kuruluşları bağışıklık sistemini baskılayacak tedavi rejimleri öncesinde HBV enfeksiyonu açısından tarama önermektedir (2-6). 2013 Eylül ayında *U.S. Food and Drug Administration-Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)*, B hücre yüzey antijeni CD20'ye karşı monoklonal antikorlar (anti-CD20) olan Rituksimab ve Ofatumumab kullanan hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğu konusunda uyarıda bulunmuştur (2, 4). Bu uyarı; Rituksimab tedavisi öncesi HBV enfeksiyonu taramasını, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanların HBV enfeksiyonu klinik bulguları ve reaktivasyonu açısından izlenmesini, Rituksimab ve kombine rejimlerinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda kesilmesini, Rituksimab almakta iken HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda tedavinin düzenlenmesini önermektedir (2-6). Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ile ilgili tarama önerilmese de tedavi kesilmesine sebep olan HCV reaktivasyonu olan hastalar bildirilmiştir (2).

Hepatit B reaktivasyonu, Rituksimab'ın bırakılmasından bir yıl sonrasına kadar gözlenebilmektedir (4). HBsAg(+) hastalarda Rituksimab tedavisinin bitiminin 12 ay sonrasına kadar HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riskini azaltmak için profilaktik olarak Nükleozid Analogları kullanımı etkilidir (4).

Anti-CD 20 monoklonal antikor olan Rituksimab, hematolojik malignitelerin tedavisinde sık kullanılan ajanlardan birisidir. Rituksimab kullanımı sonrası Hepatit enfeksiyon reaktivasyonunda artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada 2010-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Hematoloji Kliniğimizde çeşitli hematolojik tanılar ile Rituksimab içeren farklı rejimler ile tedavi edilen hastalarda tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonunda Hepatit B enfeksiyonu serokonversiyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatit B Virusu

2.1.1. Genel Özellikleri

HBV belirgin sıkı bir genomik yapısı olan, *hepadnavirüs* ailesinden bir DNA (Deoksiribonükleik asit) virüsüdür ve küçük, sirküler yapılıdır. HBV S, C, P ve X genleri aracılığı ile protein kodlar. S geni majör zarf proteini olan HBsAg'yi kodlar. C geni çözünebilir, sekrete edilen protein olan HBeAg ve intrasellüler core protein olan HBcAg olmak üzere iki nükleokapsid proteini kodlar. En büyük gen olan P geni, DNA Polimerazı kodlar. X geni, muhtemel karsinogenezde katkıda bulunan HBxAg'yi kodlar (7).

HBsAg spesifik antijen özelliklerine göre sekiz ayrı subtip ve genotipe ayrılır. Genotip ve subtiplerin coğrafik dağılımı değişkendir. Genotip A'lı hastalarda hem spontan olarak hem de antiviral tedaviye yanıt olarak, virüsün dolaşımdan temizlenmesi ve HBsAg serokonversiyonu daha olasıdır (7).

2.1.2. Serolojik ve Virolojik Belirteçler

Bir kişi HBV ile enfekte olduktan sonra bir-iki hafta içinde, genellikle sekizinci-onikinci haftalar arasında, serumda ilk saptanan virolojik belirteç HBsAg'dir. Dolaşımda HBsAg'nin varlığı serum aminotransferaz aktivitesinde artıştan ve klinik semptomlardan iki-altı hafta daha öncedir ve akut Hepatit B'nin tüm ikterik fazı yada semptomatik fazı sırasında ve sonrasında saptanabilir olarak kalır. Tipik vakalarda HBsAg sarılığın başlangıcından bir-iki ay sonra saptanamaz hale gelir ve nadiren altı aydan daha uzun kalır. HBsAg kaybolduktan sonra anti-HBs serumda saptanabilir hale gelir ve sonrasında süresiz olarak kalır. HBcAg intrasellüler olduğundan serumda saptanamaz. Anti-HBc, HBsAg'nin saptanmasından sonraki ilk bir-iki hafta içinde serumda kolayca gösterilebilir ve anti-HBs'nin saptanabilir seviyelerinden haftalar-aylar önce yükselmeye başlar. HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs'nin ortaya çıkma süresinde değişkenlik olmasından dolayı bazen HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs'nin ortaya çıkması arasında birkaç hafta ya da daha uzun süre boşluk olabilir. Bu döneme "Pencere Dönemi" de denilir ve anti-HBc tek

serolojik göstergedir. İzole anti-HBc varlığı geçmişte HBV enfeksiyonu geçirildiğinin bir göstergesidir. Bazen de izole anti-HBc'nin varlığı çapraz reaksiyona veya yalancı pozitif immünolojik sensitiviteye bağlı olabilir. IgM sınıfından olan anti-HBc (anti-HBc IgM) akut enfeksiyondan sonraki ilk altı ayda baskınken, anti-HBc IgG altı aydan sonra baskın hale gelir. Genelde geçirilmiş HBV enfeksiyonlu kişilerde anti-HBs ve anti-HBc ömür boyu pozitif kalır. Anti-HBs'nin ortaya çıkması HBV ile yeniden enfeksiyona karşı koruyucudur. HBeAg'nin dolaşımında saptanması yüksek virüs replikasyon düzeylerine denk gelir ve saptanabilir HBV-DNA varlığını yansıtır. Pre S1 ve pre S2 proteinleri de replikasyonun pik yaptığı dönemde eksprese edilir. Kendini sınırlayan HBV enfeksiyonunda HBeAg, aminotransferaz aktivasyonunun pik yapmasından kısa süre sonra, HBsAg'nin negatifleşmesinden önce saptanamaz hale gelir ve sonra Hepatit B zarf antijenine karşı antikor (anti-HBe) saptanabilir ve bu da göreceli olarak daha düşük etkinitesi olan periyoda denk gelir. Replikasyon belirteçleri akut enfeksiyon sırasında geçici olarak görüldüğünden, uzamış enfeksiyonlu hastalarda değerlendirilmesi daha önemli bilgiler sağlar. Erken HBV enfeksiyonu sırasında HBV-DNA hem serum hem de hepatosit çekirdeğinde saptanabilir. HBV enfeksiyonunun bu replikatif evresi, etkinitenin ve karaciğer hasarının maksimum düzeyde olduğu dönemdir. Replikatif fazdan non-replikatif faza geçiş HBeAg pozitiften anti-HBe pozitifliğe serokonversiyona eşlik eder (7).

2.1.3. Patogenez

Normal karaciğer histolojisi ve fonksiyonları olan inaktif HBV taşıyıcılarının varlığı, virüsün direkt sitopatik olmadığını düşündürmektedir. Sellüler immün yanıt defektleri olan hastaların HBV'yi temizlemekten ziyade kronik olarak enfekte kalma eğiliminde olduklarından dolayı, HBV ilişkili karaciğer hasarının patogenezinde sellüler immün yanıtın rolü olduğu düşünülmektedir (7).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda lenfomalarda HBsAg pozitifliğinin yüksek oranda bulunması ve HBV'nin lenfotropik özellikleri de dikkate alınınca hepatokarsinogenezde olduğu gibi lenfoma patogenezindeki olası rolü de dikkat çekmeye başlamıştır. Eğer HBV'nin lenfoma patogenezindeki aktif rolleri söz konusu ise başarılı antiviral tedavinin lenfoma tedavisine de olumlu etkisi söz konusu olacaktır (8).

2.1.4. Epidemiyoloji

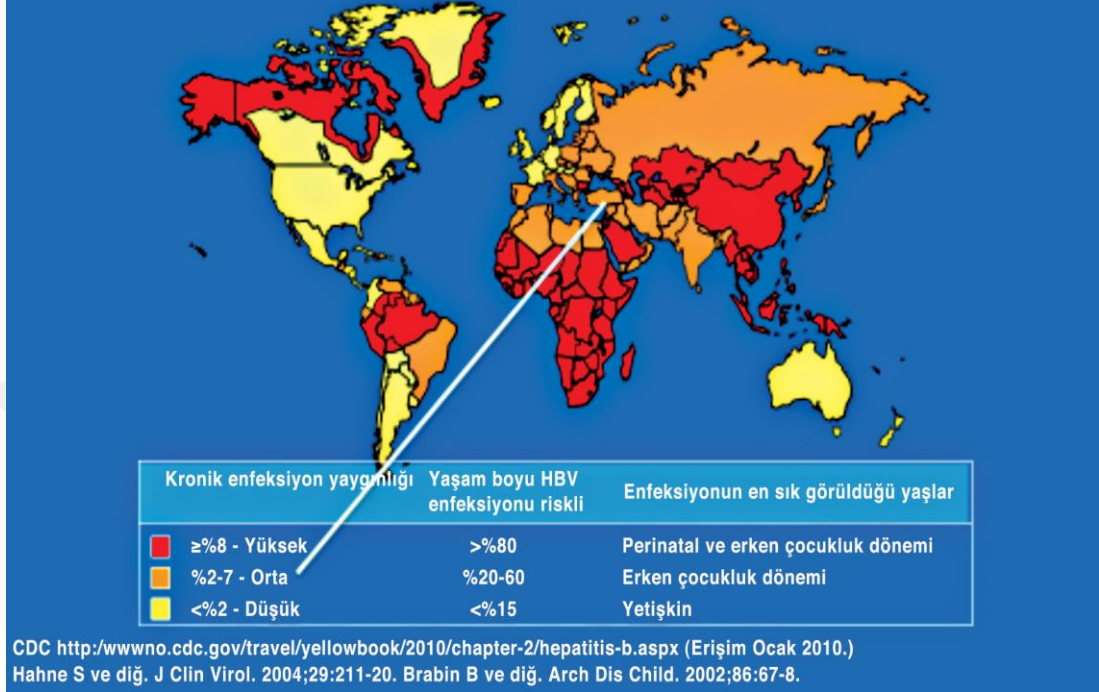
Dünyada yaklaşık iki milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400.000.000 kişinin ise Kronik HBV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Her yıl 500.000-700.000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (9-14).

İnaktif HBV taşıyıcılığının prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir (9) : [1] Düşük prevalans: HBsAg < %2 (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda); [2] Orta prevalans: HBsAg %2-7 (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika); [3] Yüksek prevalans: HBsAg ≥ %8 (Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika). Dünyada ve Türkiyede HBV prevalansı Şekil 1’de gösterilmektedir (13).

Ülkemizde değişik örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı %0.8-5.7 arasında bulunmuştur (9, 13, 15-28). Ege ve Marmara Bölgesi’nde %3.4; İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi’nde %4.8; Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde %6.2 oranında pozitiflik bildirilmiştir (9, 29-31). Türk Kızılayı Kan Merkezlerinde kan bağışçılarından elde edilen verilere göre HBsAg pozitifliği, 1985’de %6.7, 1988’de %5.3, 1992’de %4.7 olmak üzere ortalama %5.1 iken; 2012’de %0.6 olarak saptanmıştır (9, 15, 30). Ülkemizde HBsAg pozitifliği bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmaktadır (9, 15, 31). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen *TÜRK-HEP* çalışmasında HBsAg pozitifliği %4, Hepatit B core antikoru (HBcAb) pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği %32 olarak saptanmıştır (13).

- Ülkemizde taşıyıcılık oranı: ~%5
- Ülkemizde ~3 milyon kişi taşıyıcı

Kronik HBV'nin Yaygınlığı



Şekil 1. Dünyada ve Türkiye'de Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı

İnaktif HBV taşıyıcılığının seyri enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak değişmektedir. HBV'nin alındığı döneme göre Akut HBV enfeksiyonundan Kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı, perinatal dönemde yaklaşık %90, bir-beş yaş arasında %20-50, erişkin yaşta ise %5 olarak bildirilmiştir (9). 2000 yılında HBV'ye bağlı morbidite hızı 100.000'de 6.0, mortalite hızı 1.000.000'da 0.2 iken; 2011'de morbidite hızı 100.00'de 3.7, mortalite hızı ise 1.000.000'da 0.08'dir (9, 15, 31).

HBV'nin genotipleri, son tanımlanan iki genotiple birlikte 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır. Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını, genotip D'dir (9, 32, 33).

Bulaşma yolu parenteral, vertikal ve horizontal olmakla beraber sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Risk grupları, sık kan nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, sağlık personeli, uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, kulak

deldirenler, inaktif HBV taşıyıcı annelerin çocukları, seks işçileri, zihinsel engelliler, bakımevinde yaşayanlar, ailesinde inaktif HBV taşıyıcısı olanlar ve mahkumlardır (7, 9, 34).

Aşılama programları, öncelikli olarak yüksek risk grubundaki kişilerin aşılmasına yöneliktir. HBV aşısının uygulama sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde 1998'de yenidoğan aşı takvimine giren HBV aşılama hızları 2002'de %77, 2009'da %94. 2012'de %97 düzeyine çıkmıştır. Bu aşılama hızları 2012 yılında Doğu ve Batı Karadeniz ve Orta Anadolu Bölgelerinde %100, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %93 olarak bildirilmiştir (9, 15).

2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Akut HBV enfeksiyonu 30-180 günlük inkübasyon süresinden sonra meydana gelir. Anoreksi, bulantı ve kusma, yorgunluk, kırgınlık, artralji, miyalji, baş ağrısı, fotofobi, farenjit, öksürük ve burun akıntısı gibi konstitüsyonel semptomlar, sarılığın başlamasından bir-iki hafta önce olabilir. Koyu idrar ve kil rengi dışkı, klinik sarılığın başlangıcından bir-beş gün önce hasta tarafından fark edilebilir. Klinik olarak sarılığın başlamasıyla, konstitüsyonel semptomlar genellikle azalır, fakat bazı hastalarda hafif bir kilo kaybı siktir. Karaciğer büyür, hassaslaşır ve sağ üst kadranda ağrısı ve rahatsızlık hissiyle beraber olabilir. İyileşme döneminde konstitüsyonel semptomlar kaybolur ancak genellikle biraz karaciğer büyüklüğü ve biyokimyasal karaciğer testlerinde anormallikler hala vardır. Postikterik dönem iki-oniki haftadan daha uzun sürer. Kendini sınırlayan komplike olmamış Akut HBV enfeksiyonu vakalarının dörtte üçünde sarılığın başlamasından üç-dört ay sonra tam klinik ve biyokimyasal iyileşme beklenir. Kronik HBV enfeksiyonlu kişide HBeAg'nin anti-HBe'ye spontan serokonversiyonu veya nonreplikatiften replikatif enfeksiyona spontan reaktivasyonu akut HBV enfeksiyonu benzeri klinikle prezente olabilir. Kronik HBV enfeksiyonu olup terapötik olarak immünsüprese olan hastalarda da reaktivasyonlar olabilir (7).

Serum aminotransferazları olan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artış değişkenlik gösterir ve genellikle bilirubin düzeyinden önce yükselme olur. Enzim düzeyleri karaciğer hasarının derecesiyle korele değildir. Genellikle iyileşme döneminde normal düzeylere geriler (7).

Sarılık genellikle bilirubin değerleri > 2.5 mg/dl olduğu zaman skleralar ve ciltte görülür. Bilirubin düzeyleri, aminotransferaz düzeylerinin düşmesine rağmen yükselmeye devam edebilir. Çoğunlukla direk ve indirekt bilirubin fraksiyonları birbirine eşittir (7).

Nötropeni ve lenfopeni geçicidir ve bunu göreceli bir lenfositoz izler. protrombin zamanı (PT) ölçümü akut viral hepatitli hastalarda önemlidir, çünkü uzamış bir değer yaygın hepatosellüler nekroza işaret eder ve kötü prognozu gösterir. Uzamış bulantı ve kusma, yetersiz karbonhidrat alımı ve hepatik glikojen rezervlerinin az olması şiddetli vakalarda nadir görülen hipoglisemiye sebep olabilir (7).

HBV enfeksiyonu tanısı serumda HBsAg'nin saptanması ile konulur. Nadiren HBsAg düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük olduğu durumlarda tanı anti-HBc IgM varlığı ile sağlanabilir. HBsAg'nin titresi ile hastalığın şiddeti arasında ilişki azdır. HBeAg, kronik enfeksiyonun izlemi sırasında faydalı bilgiler sağlar. Anti-HBc IgM, akut enfeksiyon durumunu gösterirken; anti-HBc IgG, kronik HBV enfeksiyonunu gösterir. Yüksek titrede Romatoid Faktör (RF) pozitifliği olan hastalarda anti-HBc yalancı pozitifliği gözlenebilir. Anti-HBs ise geçirilmiş enfeksiyona bağlı veya aşılama ya bağlı bağışıklık durumunda gözlenir. Karaciğer ve serumda HBV-DNA saptanması da HBeAg gibi replikasyonun göstergesidir, fakat HBV-DNA daha sensitif ve kantitatifdir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile HBV-DNA düzeylerinin izlemi replikasyonun seyrini takip etmede ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde yol göstericidir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yüksek HBV-DNA düzeyleri; siroz, hepatik dekompanseasyon ve Hepatosellüler kanser (HCC) riskini artırır (7).

2.1.6. Prognoz

HBV'nin doğal seyri HBV'nin viral replikasyonu ile konakçının immün cevabı arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır. HBV serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların vücudunda hepatosit nükleosunda kalmaya devam etmektedir. Bu yüzden HBV enfeksiyonu öyküsü olan bireyler immünsüpresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. Bu durum artmış transaminaz seviyesi, fulminan hepatit ve/veya ölüme yol açabilmektedir (14, 35).

Öncesinde sağlıklı olan erişkin HBV enfeksiyonlu hastaların % 95-99'unda seyir iyidir ve tamamen iyileşirler. İleri yaşlı hastalarda ve altta yatan ciddi tıbbi bozukluğu olanlarda şiddetli hepatit görülmesi daha olasıdır. İlk başvuruda assit, periferik ödem, hepatik ensefalopati semptomları kötü prognozu düşündürür. Uzamış PT, düşük serum albumini, hipoglisemi ve çok yüksek serum bilirubin değerleri ciddi hepatosellüler hastalığı düşündürür. Akut HBV enfeksiyonlu hastalarda fatal seyreden vaka oranı %0.1'dir. Hastanede yatarak tedavi edilmesi gereken şiddetteki vakalarda fatalite oranı %1'dir (7).

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda tek başına histolojiden daha önemli olan, HBV replikasyonudur. Kronik HBV enfeksiyonu serumda HBeAg varlığında (HBeAg reaktif) veya yokluğunda (HBeAg negatif) da olabilir. HBV-DNA düzeyi karaciğer hasarının düzeyi ve progresyon riskiyle koreledir. HBeAg reaktif fazın da replikatif ve non-replikatif fazları sözkonusudur. Replikatif fazda olan hastalarda kronik HBV enfeksiyonu daha şiddetli olma eğiliminde iken, non-replikatif fazda minimal veya hafif kronik HBV enfeksiyonu olma veya inaktif HBV enfeksiyonu taşıyıcısı olmaya eğilim vardır. HBV replikasyonu ile histolojik aktiviteye göre yapılan ayırım her zaman örtüşmez (7).

2.1.7. Komplikasyonlar ve Sekeller

Viral hepatit'in en korkulan komplikasyonu nadir görülen bir durum olan fulminan hepatit'tir. Hastalar genellikle derin komaya gidebilen ensefalopati belirti ve bulguları ile başvururlar. Karaciğer boyutunun hızla küçülmesi, bilirubin düzeylerinin hızla yükselmesi ve aminotransferaz düzeyleri düşerken bile PT'nin belirgin uzaması söz konusudur. Konfüzyon, dezoryantasyon, uykuya meğil, assit ve ödem hastada ensefalopati ile birlikte hepatik yetmezlik olduğunu gösterir. Mortalite oranı oldukça yüksektir. Karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcı olabilir (7).

Kronik hepatit, Akut HBV enfeksiyonunun önemli bir geç komplikasyonudur. Anoreksi, kilo kaybı, yorgunluk gibi klinik semptomların tam olarak düzelmemesi ve hepatomegalinin sürmesi, uzamış şiddetli akut viral hepatitte, karaciğer biyopsisinde köprüleşme/interface yada multilobüler hepatik nekrozun varlığı, akut hastalık sonrası altı-oniki ay içinde serum aminotransferaz, bilirubin ve globülin düzeylerinin

normale dönmemesi ve akut hepatitten sonra HBeAg'nin > 3 ay veya HBsAg'nin > 6 ay kalması gibi durumlar Akut hepatit'ten Kronik hepatit'e progresyonu düşündürür. Akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme riski yaşla birlikte azalma gösterir (7).

Son dönem kronik hepatit'te siroz komplikasyonları görülür ve assit, ödem, gastroözefageal varislerden kanama, hepatik ensefalopati, koagülopati veya hipersplenizmi vb.'yi içerir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HCC riski artmıştır (7).

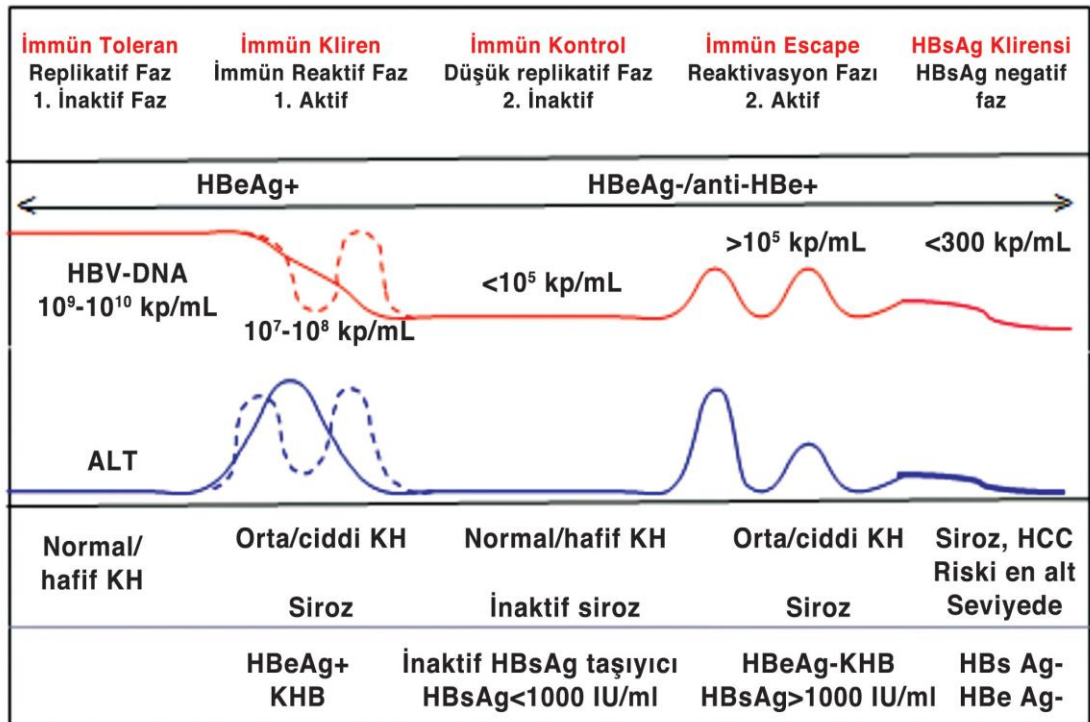
Ekstrahepatik komplikasyonlar antijen-antikor immün komplekslerinin depolanmasına bağlıdır. Bunlar arasında sık görülen artralji ve artritlerle, daha nadir görülen purpurik kutanöz lezyonlar (lökositoklastik vaskülitler), immün-kompleks glomerülonefritleri ve jeneralize vaskülitler (poliarteritis nodosa) vardır. Viral Hepatit'in nadir komplikasyonları; pankreatit, myokardit, atipik pnömoni, aplastik anemi, transvers myelit ve periferik nöropatidir (7).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Enfeksiyöz mononükleozis, Cytomegalovirüs, Herpes simplex ve Coxsackie virüslere bağlı viral hastalıklar ve *Toxoplazmozis* serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme ile birlikte viral hepatit benzeri klinik özellikler gösterebilirler. Viral hepatit ile karıştırılan daha nadir sebepler ise *Leptospira, Candida, Brucella, Mycobacteria* ve *Pneumocystis* ile olan enfeksiyonlardır. Birçok ilaç ve anestezi ajanları da hepatit sebebi olabilir. Karaciğer biyopsisinde yağlı infiltrasyon, nötrofilik inflamatuvar reaksiyon ve alkolik hyalen bulunması Alkole bağlı hepatit lehine bulgulardır. Akut hepatit sağ üst kadranda ağrı, bulantı-kusma, ateş ve ikter ile kendini gösterebileceğinden sıklıkla Akut kolesistit, Koledokolitiazis, Assendan Kolanjit ile karışır. Şok ve ciddi hipotansiyon ile ilişkili hipoperfüzyon sendromları ile birlikte olan sağ ventriküler yetmezlik ve şiddetli sol ventrikül yetmezliği de akut hepatiti taklit edebilir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, gebelik kolestazi, eklampsi ve HELLP sendromu (Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve plateletlerde azalma) gebelik sırasında viral hepatit ile karışabilir. Metastatik karaciğer hastalıkları, genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları (Wilson sendromu, α -1-antitripsin eksikliği) ve nonalkolik yağlı karaciğer de nadiren viral hepatit ile karışır (7).

2.1.9. Tedavi

Hepatit B tedavisine başlamadan önce hastanın HBV enfeksiyonu doğal seyirindeki yeri iyi belirlenmelidir (Şekil 2). Bunun için de HBV-DNA düzeyi, serum ALT düzeyi, HBeAg ve anti-HBe durumu, karaciğer biyopsisindeki inflamatuvar aktivite ve fibrozis tesbit edilmelidir. Genel prensip olarak HBV-DNA düzeyi ve ALT düzeyi yüksek hastalar tedavi almakla beraber, kararsız kalınan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi önem kazanmakta ve tedavi kararını belirlemektedir (13, 14).



Özkan H, Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi, 2012
Fattovich G, Bortolotti F. Journal of Hepatology 2008
Buster E. Netherlands The Journal of Medicine 2006

Şekil 2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri

İmmün toleran dönemdeki hastalarda tedavi etkinliği tartışmalı olmakla birlikte bu dönemde gebe hastalar tedavi edilmelidir. İmmün kliren dönemdeki (HBeAg pozitif KHB) hastalarda HBV-DNA düzeyi > 20.000 IU/ml (International Unit/mililitre), ALT > 2*Normalin Üst Sınırı (NÜS), karaciğer biyopsisinde orta/ileri inflamasyon veya fibrozis varsa tedavi önerilir. İmmün kontrol dönemindeki (inaktif

HBsAg taşıyıcı) hastalarda tedavisiz takip önerilir. İmmün escape/Reaktivasyon fazı dönemindeki (HBeAg negatif KHB) hastalarda HBV-DNA düzeyi > 20.000 IU/ml, ALT > 2*NÜS, karaciğer biyopsisinde orta/ileri inflamasyon veya fibrozis varsa tedavi önerilir. HBsAg klirensi dönemi iyileşme dönemi olması nedeniyle tedavi önerilmez (13, 14).

Günümüzde HBV enfeksiyonu tedavisinde onaylanmış tedavi modaliteleri; interferon tedavisi (standart ve pegile) ve Nükleozid(tid) analogları olan Lamivudin, Adefovir, Entekavir, Telbivudin, Tenofovir'dir (13, 14, 36).

Mevcut interferon tedavileri ile nükleozid(tid) analogları tedavilerine göre daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg klirensleri sağlanmıştır. Fakat parenteral uygulama ve geniş yan etki profili uygulamalarında zorluklar yaratmaktadır. Nükleozid(tid) analogları ise oral kullanım ve minimal yan etki profiline sahip ilaçlar olmalarına rağmen tedavi kesimindeki zamanlama zorlukları ve tedavi kesiminden sonra gelişen relapslar nedeniyle dezavantaj yaratmaktadır (13, 14, 36-40).

Güncel klavuzlar HBeAg(+) hastalarda HBeAg serokonversiyonu geliştikten sonra 12 ay daha tedaviye devam edilmesini önermektedir. HBeAg(-) hastalar için ise tedavinin HBsAg kayboluncaya kadar sürdürülmesi gerektiği önermektedir (13, 14, 36).

2.2. Rituksimab

2.2.1. Genel Bilgiler

B Hücreli non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'lerin %90'ı hücre yüzeyinde CD20 reseptörleri arındırır. Bu reseptör tümör hücrelerinin büyüme, gelişme ve çoğalmasında görev alır. Yarı fare-yarı insan genleri üzerinde rekombinan DNA teknolojisi kullanılarak, bu reseptörlere spesifik kimerik bir monoklonal antikor üretilmiştir. FDA tarafından 1997'de onaylanan Rituksimab, NHL tedavi modalitelerinin ve hastalığın seyrini değiştirmiştir. Önceleri sadece tedaviye dirençli veya nüks B hücreli NHL tedavisinde kullanılırken, günümüzde birinci basamak tedavide yerini almıştır (3, 5, 41). Günümüzde Rituksimab'ın endikasyonları; nükseden veya kemoterapiye dirençli CD20 (+) Folliküler Lenfoma, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma (DLBCL), Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) tanılı hastaların

tedavisinde, daha önce tedavi edilmemiş evre üç-dört Folliküler Lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde, indüksiyon tedavisine yanıt veren Folliküler Lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak ve Kronik Lenfositer Lösemi (KLL) olgularında kullanılmaktadır (42).

2.2.2. Immüsupresyon ve Hepatit Reaktivasyonu

İmmüsupresyon, kronik, taşıyıcı, occult veya tedavi edilmiş HBV enfeksiyonu'nun reaktivasyon riskini artırır (2, 4-6, 8, 35, 36, 43-46). Profilaktik tedavi almadan kemoterapi alan HBV enfeksiyonu taşıyıcılarında reaktivasyon %20-70 oranında olduğu bildirilmiştir (3, 8, 35). Normal immün sistemde baskılanma, HBV-DNA Polimeraz aktivitesinde artışın neticesinde viral replikasyonun artmasına izin vererek hepatit reaktivasyonunu sağlar. HBV-DNA ve HBeAg'de artış ile birlikte, anti-HBs titresinde azalma ve HBsAg'de yeniden belirme olur (2, 47, 48). HBV enfeksiyonu reaktivasyonu sadece HBsAg(+) hastalarla sınırlı değildir, HBsAg(-) anti-HBc(+) bireylerde de gözlenebilir (4, 5, 8, 14, 35, 36, 43-46). Sitotoksik tedaviye ara vermek, immüsupresyonu durduracak, HBV ile enfekte hepatositlerdeki immün cevabı geriye getirecektir (2, 5).

Aslında HBV reaktivasyonunda iki ayrı senaryo söz konusudur. Birincisi; kronik HBV enfeksiyonu olanlarda (HBsAg(+) hastalarda) gözlenen HBV reaktivasyonudur. Bu hastalarda HBV reaktivasyonu biyokimyasal ve klinik kanıt ile birlikte ölçülebilir HBV-DNA düzeyi varlığında mümkündür. İkincisi; HBsAg düzeyi gerilemiş geçirilmiş ve/veya tedavi edilmiş HBV enfeksiyonunda HBsAg'nin yeniden ortaya çıkması, anti-HBs varlığı ile birlikte veya anti-HBs olmadan HBcAb ortaya çıkması durumudur (49).

2.2.3. Rituksimab ve Hepatit Reaktivasyonu

Uluslararası sağlık kuruluşları bağışıklık sistemini baskılayacak tedavi rejimleri öncesinde HBV enfeksiyonu açısından tarama önermektedir (2-5, 13, 14, 36, 43). 2008'de *United States Center for Disease Control and Prevention (CDC)* klavuzlarında ve 2013 Eylül ayında *FDA* tarafından anti-CD20 monoklonal antikolar olan Rituksimab ve Ofatumumab kullanan hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğu konusunda uyarıda bulunmuştur (2, 4, 6, 35, 43, 44, 48, 50). Bu uyarı; Rituksimab tedavisi öncesi HBV enfeksiyonu taramasını, geçirilmiş HBV enfeksiyonu

olanların HBV enfeksiyonu klinik bulguları ve reaktivasyonu açısından izlenmesini, Rituksimab ve kombine rejimlerinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda kesilmesini, Rituksimab almakta iken HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda tedavinin düzenlenmesini önermektedir (2-6). İmmünsüpresif tedavi alanlar arasında HBV reaktivasyonu riskinin anti-CD20 ajanlarda en yüksek olduğuna inanılmaktadır (4, 5, 14, 35, 43, 45, 46, 51). Kliniksel HBV enfeksiyonu reaktivasyonu, ALT > 3*NÜS veya HBV-DNA başlangıç değere göre artması yada HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanmaktadır (5, 35, 43).

HBV enfeksiyonu reaktivasyonu, Rituksimab'ın kullanımının bir yıl sonrasına kadar gözlenebilmektedir (4, 5, 8, 44). HBsAg(+) ve/veya anti-HBc(+) hastalarda Rituksimab tedavisinin bitiminin 12 ay sonrasına kadar HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riskini azaltmak için profilaktik olarak Nükleozid analogları kullanımı gerekmektedir (4, 13, 14, 36, 45). *American Association of Study in Liver Diseases (AASLD)*, *European Association for the Study of Liver Diseases (EASL)* ve *CDC'nin* de içinde bulunduğu birçok klavuz HBsAg(+) kanser hastalarına sitotoksik tedavi öncesi profilaktik anti-viral tedavi önermektedir (3, 14, 36). Profilaksizde HBV reaktivasyonunda %79'a varan gerileme sağlayabilen Lamivudine en çok tercih edilen ajan olmakla birlikte tedaviye direnç konusunda düşük genetik bariyer dezavantajı nedeniyle yerini Entekavir ve Tenofovire bırakmıştır (4, 5, 8, 35, 44, 45). Aktif reaktivasyon ile profilaktif tedavi süresi aynıdır. Bu süre kullanılan immünsüpresif tedavi tipi, HBV-DNA seviyesi ve alttaki karaciğer hastalığının şiddet derecesine bağlıdır (35).

Kronik HBV enfeksiyonunun akut reaktivasyonu durumunda nükleozid analogları ile yapılan tedavinin başarısı sınırlı düzeydedir. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun önlenmesi önem arz etmektedir (4).

HCV enfeksiyonu ile ilgili tarama önerilmese de tedavi kesilmesine sebep olan HCV reaktivasyonu olan hastalar bildirilmiştir (2, 43).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab tedavisi alan hastalar Hepatit B enfeksiyonu serokonversiyonu açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, almış oldukları ana tedavi protokolü, kaç kür Rituksimab tedavisi aldığı, tedavi öncesi ALT/AST/HBsAg/anti-HBS/HBcAb/HBV-DNA düzeyleri ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrası ALT/AST/HBsAg/anti-HBS/HBcAb/HBV-DNA düzeyleri, tanıları ile HBV serokonversiyonu ve almış oldukları ana tedavi protokolü ile HBV serokonversiyonu arasındaki ilişki incelendi. Tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi tamamlanmayanlar, tedavi öncesi HBsAg(+) olması nedeniyle Rituksimab dışı tedaviler tercih edilmiş olanlar ve sonucu olumsuz etkileyebilecek ek malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. HBV-DNA tetkiki Magnetic-Bind yöntemi ile çalışıldı. Veriler hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizler için Pearson kıkare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 2010-2014 yılları arasında Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab tedavisi alan hastalarda HBV enfeksiyonu serokonversiyonunun değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı. Değerlendirme sonucunda 157 hastaya ulaşıldı.

Bu hastaların 96'sı (%61.1) erkek, 61'i (%38.9) kadındı. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	96	61.1
Kadın	61	38.9
Toplam	157	100.0

Hastaların ortalama yaşı 59.75 (21-91) idi.

Olgular tanıları açısından sınıflandırıldığında; 88 tanesi (%56.1) NHL, 35 tanesi (%22.3) KLL, sekiz tanesi (%5.1) Hairy Cell Lösemi (HCL), sekiz tanesi (%5.1) Immün/Idiopatik Trombositopenik Purpura (ITP), altı tanesi (%3.8) MCL, beş tanesi (%3.2) Burkitt Lenfoma (BL), üç tanesi (%1.9) Marjinal Zon Lenfoma (MZL), iki tanesi (%1.3) Waldenström Makroglobulinemisi (WM), bir tanesi (%0.6) Aplastik Anemi (AA) ve bir tanesi (%0.6) Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA) hastası idi. Hastalarımızın tanılarının dağılımı tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Hastaların Tanılarının Dağılımı

Tanılar	Sayı	Yüzde (%)
NHL	88	56.1
KLL	35	22.3
HCL	8	5.1
ITP	8	5.1
MCL	6	3.8
BL	5	3.2
MZL	3	1.9
WM	2	1.3
AA	1	0.6
OIHA	1	0.6
Toplam	157	100.0

Almış olduğu ana tedaviler değerlendirildiğinde; hastaların 78 tanesi (%49.7) Rituksimab-Siklofosfamid-Doxorubicine-Vincristine-Prednisolone (R-CHOP protokolü), 28 tanesi (%17.8) Rituksimab-Fludarabine-Siklofosfamid (R-FC protokolü), 14 tanesi (%8.9) Rituksimab (R protokolü), yedi tanesi (%4.5) Rituksimab-Siklofosfamid-Vincristine-Prednisolone (R-CVP protokolü), altı tanesi (%3.8) Rituksimab-Siklofosfamid-Doxorubicine-Etoposid-Vincristine-Prednisolone (R-CHOEP protokolü), altı tanesi (%3.8) Rituksimab-Siklofosfamid-Vincristine-Doxorubicine-Dexamethazone + B kolunda Methotrexate ve Cytarabine (R-HYPERCVAD protokolü), altı tanesi (%3.8) Rituksimab-Cladribine (R-KLADRİBİN protokolü), beş tanesi (%3.2) Rituksimab-İfosfamid-Carboplatin-Etoposid (R-İCE protokolü), diğer yedi tanesi (%4.5) ise diğer protokoller; üç tanesi Rituksimab-Fludarabine (R-F protokolü), iki tanesi Rituksimab-Dexamethazone-yüksek doz Cytarabine-Cisplatin (R-DHAP protokolü), bir tanesi Rituksimab-Vinblastin (R-VİNBİLASTİN protokolü), bir tanesi Rituksimab-Siklofosfamid-Vincristine-Doxorubicine-yüksek doz Methotrexate-İfosfamid-Etoposid-yüksek doz Cytarabine

(R-CODOX-M/İVAC protokolü) ana tedavileri olmak üzere farklı tedaviler aldı. Hastalarımızın almış olduğu ana tedavilerin dağılımı tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. Hastaların Almış Olduğu Ana Tedavilerin Dağılımı

Ana Tedaviler	Sayı	Yüzde (%)
R-CHOP	78	49.7
R-FC	28	17.8
R	14	8.9
R-CVP	7	4.5
R-CHOEP	6	3.8
R-HYPERCVAD	6	3.8
R-KLADRİBİN	6	3.8
R-İCE	5	3.2
Diğer	7	4.5
Toplam	157	100.0

Hastaların almış olduğu kür sayısı değerlendirildiğinde; hastaların 77 tanesi (%49.0) 1-4 kür, 55 tanesi (%35.1) 5-8 kür, 20 tanesi (%12.7) 9-12 kür, 5 tanesi (%3.2) 13 ve üzeri kür R tedavisi aldı. Hastalarımızın almış olduğu kür sayılarının dağılımı tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4. Hastaların Almış Olduğu KÜR Sayısının Dağılımı

KÜR Sayısı	Sayı	Yüzde (%)
1-4 kür	77	49.0
5-8 kür	55	35.1
9-12 kür	20	12.7
≥13 kür	5	3.2
Toplam	157	100.0

Hastaların tedavi öncesi bakılan HBsAg tetkik sonucu değerlendirildiğinde; 88 tanesi (%56.1) negatif, sekiz tanesi (%5.1) pozitif, 61 tanesi (%38.8) ilgili tetkik açısından değerlendirme yapılmamış olarak tesbit edildi. Tetkik sonucu HBsAg(-) olan 88 hastanın; 35 tanesinin (%22.3) HBcAb tetkiki açısından değerlendirilmediği, 31 tanesinin (%19.8) HBsAg(-) HBcAb(-), 22 tanesinin (%14) ise HBsAg(-) HBcAb(+) olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg değerlendirmesi yapılmamış olan 61 hastanın; 57 tanesinin (%36.3) HAS testi(-) olduğu, üç tanesinin (%1.9) HAS testi açısından değerlendirilmediği, bir tanesinin (%0.6) ise HAS testi(+) olduğu tesbit edildi. Hastaların tedavi öncesi bakılan tetkik sonuçlarının dağılımı tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Bakılan Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

Tedavi Öncesi Değ.	Sayı	Yüzde (%)
HBsAg(-)	88	56.1
HBsAg(-) HBcAb(-)	31	19.8
HBsAg(-)HBcAb(+)	22	14
HBsAg(-) HBcAb(Yok)	35	22.3
HBsAg(+)	8	5.1
HBsAg(Yok)	61	38.8
HAS(-)	57	36.3
HAS(+)	1	0.6
HAS(Yok)	3	1.9
Toplam	157	100.0

Hastaların tedavi öncesi bakılan anti-HBs düzeyleri değerlendirildiğinde; 54 tanesinin (%34.4) anti-HBs(-), 40 tanesinin (%25.5) anti-HBs(+), 63 tanesinin (%40.1) ise anti-HBs açısından değerlendirilmediği tesbit edildi. Hastaların tedavi öncesi bakılan anti-HBs düzeylerinin dağılımı tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Hastaların Anti-HBs Düzeylerinin Dağılımı

Anti-HBs düzeyi	Sayı	Yüzde (%)
anti-HBs(-)	54	34.4
anti-HBs(+)	40	25.5
anti-HBs(Yok)	63	40.1
Toplam	157	100.0

Hastaların tedavi öncesi bakılan HBV-DNA düzeyleri değerlendirildiğinde; 22 tanesinin (%14.0) HBV-DNA(-), iki tanesinin (%1.3) HBV-DNA(+), 133 tanesinin (%84.7) ise HBV-DNA açısından değerlendirilmediği tesbit edildi. HBV-DNA(+) tesbit edilen hastaların HBV-DNA düzeyleri 38 IU/ml ve 39940 IU/ml olarak ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi bakılan HBV-DNA düzeylerinin dağılımı tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hastaların HBV-DNA Düzeylerinin Dağılımı

HBV-DNA düzeyi	Sayı	Yüzde (%)
HBV-DNA(-)	22	14.0
HBV-DNA(+)	2	1.3
HBV-DNA(Yok)	133	84.7
Toplam	157	100.0

Hastaların tedaviden sonraki en az bir yıllık izlem süresi sonrasında bakılan HBsAg tetkikleri ile tedavi öncesi bakılan tetkikleri kıyaslamalı olarak değerlendirildiğinde; tedavi öncesi HBsAg(-) HbCAb(-) olan 31 hastanın tedavi sonrası 12 tanesinin (%7.7) HBsAg(-), bir tanesinin (%0.6) HBsAg(-) HbCAb(+), 18

tanesinin (%11.5) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg(-) HbcAb(+) olan 22 hastanın tedavi sonrası beş tanesinin (%3.2) HBsAg(-) HbcAb(-), dört tanesinin (%2.5) HBsAg(-) HbcAb(+), bir tanesinin (%0.6) 3235 IU/ml düzeyinde izole HBV-DNA(+)’lığı, 12 tanesinin (%7.7) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg(-) HbcAb değerlendirilmemiş olan 35 hastanın tedavi sonrası yedi tanesinin (%4.5) HBsAg(-), iki tanesinin (%1.3) HBsAg(-) HbcAb(+), bir tanesinin (%0.6) HBsAg(+) fakat HBV-DNA(-), bir tanesinin (%0.6) HAS(+) fakat ileri değerlendirmenin yapılmadığı, 24 tanesinin (%15.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg(+) olan sekiz hastanın tedavi sonrası altı tanesinin (%3.8) HBsAg(+), iki tanesinin (%1.3) ise değerlendirilmemiş olduğu, başlangıçta HBV-DNA(+) olan iki hastanın hepatit tedavisi ile birisinin HBV-DNA’sının negatifleştiği, birisinde de viral yükte azalma olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg değerlendirilmemiş HAS(-) olan 57 hastanın tedavi sonrası 19 tanesinin (%12.1) HBsAg(-), beş tanesinin (%3.2) HBsAg(-) HbcAb(+), bir tanesinin (%0.6) HAS(+) fakat ileri değerlendirmenin yapılmadığı, 32 tanesinin (%20.4) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg ve HAS değerlendirilmemiş olan üç hastanın tedavi sonrası bir tanesinin (%0.6) HBsAg(-), iki tanesinin (%1.3) değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg değerlendirilmemiş HAS(+) olan bir hastanın (%0.6) tedavi sonrası değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi.

Kliniksel olarak HBV enfeksiyonu reaktivasyonu, ALT > 3*NÜS veya HBV-DNA başlangıç değere göre artması yada HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanmaktadır (35, 43).

Hastaların tedavi öncesi ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri ile almış olduğu tedaviler ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrası ALT, HBsAg ve HBV-DNA düzeyleri değerlendirildiğinde; tedavi sonrası 13 hastada (%8.2) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olduğu, 84 hastada (%53.5) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olmadığı, 60 hastanın (%38.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-CHOP tedavi protokolü alan 78 hastanın tedavi sonrası dokuz tanesinin (%5.7) HBV reaktivasyonu olduğu, 45 tanesinin (%28.7) HBV reaktivasyonu olmadığı, 24 tanesinin (%15.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-FC tedavi

protokolü alan 28 hastanın tedavi sonrası üç tanesinin (%1.9) HBV reaktivasyonu olduğu, 11 tanesinin (%7) HBV reaktivasyonu olmadığı, 14 tanesinin (%8.9) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R tedavi protokolü alan 14 hastanın tedavi sonrası bir tanesinin (%0.6) HBV reaktivasyonu olduğu, sekiz tanesinin (%5.1) HBV reaktivasyonu olmadığı, beş tanesinin (%3.2) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-CVP tedavi protokolü alan yedi hastanın tedavi sonrası beş tanesinin (%3.2) HBV reaktivasyonu olmadığı, iki tanesinin (%1.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-CHOEP tedavi protokolü alan altı hastanın tedavi sonrası iki tanesinin (%1.3) HBV reaktivasyonu olmadığı, dört tanesinin (%2.5) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-HYPERCVAD tedavi protokolü alan altı hastanın tedavi sonrası üç tanesinin (%1.9) HBV reaktivasyonu olmadığı, üç tanesinin (%1.9) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-KLADRİBİN tedavi protokolü alan altı hastanın tedavi sonrası dört tanesinin (%2.5) HBV reaktivasyonu olmadığı, iki tanesinin (%1.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. R-İCE tedavi protokolü alan beş hastanın tedavi sonrası üç tanesinin (%1.9) HBV reaktivasyonu olmadığı, iki tanesinin (%1.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Diğer tedavi protokolleri (R-F, R-DHAP, R-VİNBİLASTİN, R-CODOX-M/İVAC) alan yedi hastanın tedavi sonrası üç tanesinin (%1.9) HBV reaktivasyonu olmadığı, dört tanesinin (%2.6) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Hastaların almış olduğu ana tedaviler ve HBV reaktivasyonunun dağılımı tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların Almış Olduğu Ana Tedaviler ve HBV Enfeksiyonu Reaktivasyonunun Dağılımı

Ana Tedaviler	Reaktivasyon(+)	Reaktivasyon(-)	Değerlendiril memiş	Sayı (%)
R-CHOP	9 (%5.7)	45 (%28.7)	24 (%15.3)	78 (%49.7)
R-FC	3 (%1.9)	11 (%7)	14 (%8.9)	28 (%17.8)
R	1 (%0.6)	8 (%5.1)	5 (%3.2)	14 (%8.9)
R-CVP	-	5 (%3.2)	2 (%1.3)	7 (%4.5)
R-CHOEP	-	2 (%1.3)	4 (%2.5)	6 (%3.8)
R-HYPER CVAD	-	3 (%1.9)	3 (%1.9)	6 (%3.8)
R-KLADRİBİN	-	4 (%2.5)	2 (%1.3)	6 (%3.8)
R-İCE	-	3 (%1.9)	2 (%1.3)	5 (%3.2)
Diğer	-	3 (%1.9)	4 (%2.6)	7 (%4.5)
Toplam	13 (%8.2)	84 (53.5)	60 (38.3)	100(%100)

Hastaların tanıları ile en az bir yıllık tedavi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyonu değerlendirildiğinde; NHL tanılı 88 hastanın tedavi sonrası dokuz tanesinin (%5.7) HBV reaktivasyonu olduğu, 50 tanesinin (%31.8) HBV reaktivasyonu olmadığı, 29 tanesinin (%18.6) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. KLL tanılı 35 hastanın tedavi sonrası üç tanesinin (%1.9) HBV reaktivasyonu olduğu, 14

tanesinin (%8.9) HBV reaktivasyonu olmadığı, 18 tanesinin (%11.5) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. HCL tanılı sekiz hastanın tedavi sonrası beş tanesinin (%3.2) HBV reaktivasyonu olmadığı, üç tanesinin (%1.9) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. ITP tanılı sekiz hastanın tedavi sonrası altı tanesinin (%3.8) HBV reaktivasyonu olmadığı, iki tanesinin (%1.3) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. MCL tanılı altı hastanın tedavi sonrası beş tanesinin (%3.2) HBV reaktivasyonu olmadığı, bir tanesinin (%0.6) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. BL tanılı beş hastanın tedavi sonrası bir tanesinin (%0.6) HBV reaktivasyonu olmadığı, dört tanesinin (%2.6) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. MZL tanılı üç hastanın tedavi sonrası bir tanesinin (%0.6) HBV reaktivasyonu olduğu, bir tanesinin (%0.6) HBV reaktivasyonu olmadığı, bir tanesinin (%0.6) ise değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. WM tanılı iki hastanın tedavi sonrası ikisinin (%1.3) de HBV reaktivasyonu olmadığı tesbit edildi. AA ve OIHA tanılı birer hastanın tedavi sonrası ikisinin (%1.2) de değerlendirilmemiş olduğu tesbit edildi. Hastaların tanıları ve HBV reaktivasyonunun dağılımı tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Hastaların Tanıları ve HBV Reaktivasyonunun Dağılımı

Tanılar	Reaktivasyon(+)	Reaktivasyon(-)	Değerlendiril memiş	Sayı (%)
NHL	9 (%5.7)	50 (%31.8)	29 (%18.6)	88 (%56.1)
KLL	3 (%1.9)	14 (%8.9)	18 (%11.5)	35 (%22.3)
HCL	-	5 (%3.2)	3 (%1.9)	8 (%5.1)
ITP	-	6 (%3.8)	2 (%1.3)	8 (%5.1)
MCL	-	5 (%3.2)	1 (%0.6)	6 (%3.8)
BL	-	1 (%0.6)	4 (%2.6)	5 (%3.2)
MZL	1 (%0.6)	1 (%0.6)	1 (%0.6)	3 (%1.9)
WM	-	2 (%1.3)	-	2 (%1.3)
AA	-	-	1 (%0.6)	1 (%0.6)
OİHA	-	-	1 (%0.6)	1 (%0.6)
Toplam	13 (%8.2)	84 (%53.5)	60 (%38.3)	100(%100)

En az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenen 13 hastanın tedavi öncesi tetkikleri değerlendirildiğinde; bunların altı tanesinde tedavi öncesinde de HBV reaktivasyonu kriterlerini sağlayan laboratuvar bulguları olduğu gözlemlendi. Bu altı hastanın iki tanesinde ise başlangıçta HBV-DNA(+)'liği mevcut iken tedavi öncesi ve sürecinde alınan anti-viral tedavi ile HBV-

DNA viral yükünde belirgin gerileme gözlemlendi, dört tanesinde ise HBsAg(+), HBcAb(+), HBV-DNA(-) tesbit edilmekle birlikte antiviral tedavi ile R tedavisi verildi ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBsAg(+)'liği devam ederken ölçülebilir HBV-DNA düzeyi tesbit edilmedi. Bir hastada ise tedavi öncesi HBsAg(-) iken tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBV-DNA(+)'liği tesbit edildi.

Hastaların almış olduğu tedaviler ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmemektedir (Pearson kare değeri:11.43, p:0.782).

Hastaların tanıları ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmemektedir (Pearson kare değeri:19.98, p:0,334).

5.TARTIŞMA

Anti-CD20 monoklonal antikor olan Rituksimab ilacını kullanan hastalarda HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riski olduğu bilinmektedir. Bu nedenle; Rituksimab tedavisi öncesi HBV enfeksiyonu taraması önerilmektedir.

İmmüsupresyon, kronik, taşıyıcı, occult veya tedavi edilmiş HBV enfeksiyonu'nun reaktivasyon riskini artırır (2, 4-6, 8, 35, 36, 43-46). İmmüsupresif tedavi alanlar arasında HBV reaktivasyonu riskinin anti-CD20 ajanlarda en yüksek olduğuna inanılmaktadır (4, 5, 14, 35, 43, 45, 46, 51). Bu nedenle 2008 yılında CDC klavuzlarında ve 2013 Eylül ayında FDA tarafından Rituksimab kullanan hastalarda HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riski olduğu konusunda ve bu hastaların tedavi öncesi taranması, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanların HBV enfeksiyonu klinik bulguları ve reaktivasyonu açısından izlenmesi, Rituksimab ve kombine rejimlerinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda kesilmesi, Rituksimab almakta iken HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olması durumunda tedavinin düzenlenmesi hususunda uyarılarda bulunmuştur (2, 4, 6, 35, 43, 44, 48, 50).

Kliniksel HBV enfeksiyonu reaktivasyonu, ALT > 3*NÜS veya HBV-DNA başlangıç değere göre artması yada HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanmaktadır (5, 35, 43).

HBV enfeksiyonu reaktivasyonu, Rituksimab'ın kullanımının bir yıl sonrasına kadar gözlenebilmektedir (4, 5, 8, 44).

Çalışmamızda 2010-2014 yılları arasında Hematoloji Kliniğimizde Rituksimab tedavisi alan 157 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 96'sı erkek, 61'i kadındı.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmamız neticesinde HBV reaktivasyonu gözleendiği tesbit edilen 13 hastadan; tedavi öncesi HBsAg(+) tesbit edilen ve HBV-DNA düzeyi yüksek olan iki hastaya Rituksimab tedavisi öncesi anti-viral tedavi başlanmış olduğu ve en az bir yıllık izlem süresi sonrası takiplerinde HBV-DNA düzeyinde belirgin gerileme olduğu gözleendi. Başlangıç HBV-DNA düzeyleri sırasıyla 39.940 IU/mL ve 38 IU/mL olan iki

hastanın anti-viral tedavi altında HBV-DNA düzeyleri sırasıyla 164 IU/mL ve 0 IU/mL'a gerilediği tesbit edildi. Başlangıç HBsAg(-) HBcAb(+) anti-HBs(-) olan KLL tanılı altı kür R-FC tedavisi almış olan bir hastanın takiplerinde; HBV-DNA düzeyi 3235 IU/mL'ye yükselmiş olarak tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg(+) olan dört hastaya anti-viral tedavi altında Rituksimab tedavisi verilmiş ve tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBsAg(+)'liği devam ederken ölçülebilir HBV-DNA düzeyi tesbit edilmediği görüldü. Başlangıç HBsAg(-) olan KLL tanılı beş kür R-FC tedavisi almış bir hastada ise tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBsAg(+)'liği tesbit edildi, fakat ölçülebilir HBV-DNA yüksekliği tesbit edilemedi. Diğer beş hastada ise tedavi sürecinde ve/veya sonrasında ciddi ALT/AST yüksekliği (>3*NÜS) tesbit edilmekle birlikte HBV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularına ratlanmadı. Bu hastalarda tümör infiltrasyonu, alınan diğer ilaçlara bağlı hepatotoksik maruziyet, ek hastalık, ciddi sepsis-Dissemine Intravaküler Koagülopati (DİK) gibi bir sebebe bağlı olarak hepatit tablosu gelişmiş olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte HBV enfeksiyonu açısından takipleri tam olarak yapılmamış olması nedeniyle (exitus, hasta takipsizliği ve ilgili tetkiklerin düzenli yapılmamış olması gibi nedenlerle) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu ekartasyonu da yapılamadı.

2008 yılında CDC klavuzlarında ve 2013 yılında FDA tarafından Rituksimab kullanan hastalarda tedavi öncesi HBV enfeksiyonu açısından tarama yapılması önerilmesine rağmen klinik pratikte bu uygulamanın çok düşük oranda uygulandığı tesbit edilmiştir.

A.N.Leonard ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2008 yılında CDC klavuzlarında belirtilen öneri öncesi ve sonrası tarama oranları kıyaslanmış ve 2006-2008 yılları arasında Rituksimab tedavisi öncesi HBV enfeksiyonu açısından tarama yapılan hasta oranı %22 iken 2009-2012 yılları arasında bu oran %32 olarak tesbit edilmiştir (2).

Ping-I Hsu ve arkadaşları tarafından 2512 kanser hastasında yapılan bir çalışmada hastalara tedavi başlamadan önce HBV testleri açısından hatırlatma ve tedavi sürecinde kontrol etme ve gereklilik halinde anti-viral tedavi başlanması açısından elektronik uyarı sistemi geliştirilmiş ve hastalar eğitim süreci, tedavi başlangıcındaki hatırlatma süreci, tedavi kontrol süreci olarak üç gruba ayrılmış.

Çalışma sonucunda eğitim sürecindeki hastalarda HBV enfeksiyonu açısından ilgili testlerin yapılma oranı %40.2 iken, tedavi başlangıcındaki hatırlatma sürecinde bu oran %93.5 , tedavi kontrol sürecinde ise %99.3'e yükselmiştir. Bu çalışmada kemoterapi alan HBsAg(+) hastalarda %95.8'e varan HBV profilaksisi kullanım oranı başarısı yakalanmıştır (52).

Urszula Zurawska ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada R-CHOP tedavisi alacak NHL tanılı hastalar tedavi öncesi HBV enfeksiyonu tarama stratejisi açısından karşılaştırılmış ve hastalar; HBV enfeksiyonuna yönelik bütün hastaların tarandığı grup, riskli hastaların tarandığı grup ve tarama yapılmayan grup olarak üçe ayrılmış. Bu üç grupta da HBV enfeksiyonu reaktivasyonu sırasıyla %0.06, %0.2 ve %0.6 olarak tesbit edilmiştir. HBV enfeksiyonuna bağlı ölüm oranı ise sırasıyla %0, %0.02 ve %0.08 olarak tesbit edilmiştir. Bu üç gruba tarama yapmak maliyet etkinliği açısından karşılaştırıldığında arada belirgin fark olmamakla birlikte bütün hastaların tarandığı grupta daha az maliyetli, daha fazla maliyet etkin olarak tesbit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda bütün hastalara tarama yapmak; maliyet etkin ve HBV enfeksiyonu reaktivasyonu oranında, ciddi reaktivasyon gözlenmesinde, mortalitede düşük oran nedeniyle yüksek klinik etkinlikle ilişkilendirilmiştir (53).

Ramirez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1993-2008 yılları arasında kemoterapi alan 404 Lenfoma hastasından sadece 15 tanesinin (%3.7) HBV enfeksiyonu açısından tarama yapıldığı tesbit edilmiştir. Yine aynı çalışmada 2011 yılında ilgili klinik tarafından Rituksimab tedavisi alacak hastalar için tedavi öncesi tarama protokolü geliştirilmesi ile 2011-2012 yılları arasında bu oran %68.7'ye (48 hastanın 33'ü) yükselmiştir (6).

Bizim çalışmamızda ise Rituksimab tedavisi öncesi HBV enfeksiyonu açısından tarama oran %61.2 olarak tesbit edildi. Kliniğimizde tarama yapılan hasta oranı A.N.Leonard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya kıyasla daha yüksek oranda ve Ramirez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile benzer oranda olarak tesbit edilmiş olmakla birlikte Ping-I Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında yapılmış olduğu gibi uygulanacak bir elektronik uyarı sistemi ile bu oran daha da yükseğe çıkartılabilir.

Chih-An Shih ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, HBsAg(+) hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası HBV enfeksiyon reaktivasyon riskinin hematolojik maligniteli hastalarda %25'e varan bir oranla, diğer solid organ malignitelerinden daha yüksek oranda tesbit edildiği belirtilmiştir. Reaktivasyon oranı Rituksimab içeren tedavi protokolü alan hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu nedenle bu hastalarda immünsüpresif tedavi öncesi HBV enfeksiyonu açısından tarama ve gereğinde profilaksi tedavisinin başlanması daha fazla önem kazandığı düşünülmüştür. Ciddi Hepatit alevlenmesi olan hastalarda alevlenme sürecinde anti-viral tedavi verilmesine rağmen mortalite oranı %28 olarak tesbit edilmiştir (3).

Perrillo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HBsAg(+) hastalarda kemoterapi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyon oranı %40 olarak tesbit edilmiştir. Bu hastaların ise %13'ünde karaciğer yetmezliği ve %16'sında ise ölüm ile sonuçlanan bir klinik tablo gözlenmiştir (51).

Yeo W ve arkadaşları tarafından 128 HBV enfeksiyonu taşıyıcısı farklı solid organ maligniteli hastada yapılan bir çalışmada sitotoksik kemoterapi sonrası %28.1 (36/128) oranında HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenmiştir. HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenen grupta meme kanseri ve NHL tanılı hastalarda oransal olarak yükseklik dikkat çekici olarak bulunmuştur (54).

Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi HBsAg(+) tesbit edilen ve HBV-DNA düzeyi yüksek olan iki hastaya Rituksimab tedavisi öncesi anti-viral tedavi başlandı ve en az bir yıllık izlem süresi sonrası takiplerinde HBV-DNA düzeyinde belirgin gerileme gözlemlendiği tesbit edildi. Tedavi öncesi HBsAg(+), HBcAb(+), HBV-DNA(-) olan ve anti-viral tedavi altında Rituksimab tedavisi verilen dört hastada tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBsAg(+)'liği devam ederken ölçülebilir HBV-DNA düzeyi tesbit edilmedi. Tedavi öncesi HBsAg(-) olan bir hastada tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonunda HBV-DNA(+)'liği gelişmiş olduğu görüldü. Chih-An Shih ve arkadaşları ve Yeo W ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda solid organ maligniteli hastalar da değerlendirilmiş olup çalışmamız bu çalışmalarla kıyaslandığında sadece hematolojik hastalıkları kapsamı nedeniyle kısıtlayıcı veri içermektedir. Ayrıca Chih-An Shih ve arkadaşlarının ve Yeo W ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmalar HBV enfeksiyonu açısından endemik bölgelerde yapılmış olması nedeniyle reaktivasyon oranları çalışmamızdan daha yüksek oranlarda tesbit edilmiş olacağı kanaatine varıldı.

Liang-Tsai Hsiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rituksimab tedavisi alan hastalarda anti-HBs(+)'liği %78 oranında tesbit edilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi anti-HBs düzeyleri %34.4 anti-HBs(-), %25.5 anti-HBs(+), %40.1 ise anti-HBs açısından değerlendirilme yapılmadığı tesbit edildi. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen *TÜRK-HEP* çalışmasında HBsAg pozitifliği %4, HBcAb pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği %32 olarak saptanmıştır (13, 32). Bu nedenle çalışmamızda elde edilen veri ülkemiz verileri ile paralellik göstermekle birlikte diğer çalışmalarla kıyaslandığında anti-HBs(+)'lik oranının düşük olması aşılama veya aşı koruyuculuk oranının düşüklüğü ile ilgili olabileceği, ayrıca %40.1 gibi yüksek bir değerlendirme yapılmamış hasta grubunun olması da bu rakamsal farklılığı etkilediği kanaatine varıldı.

Fabrizio Marcucci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 399 NHL tanılı hasta ve 392 kontrol grubu hastanın serumları HBV enfeksiyonu laboratuvar bulguları açısından incelenmiş ve NHL tanılı hastalarda HBsAg(+)'liği prevalansı %8.5 (34/399) oranında tesbit edilirken, kontrol grubunda bu oran %2.8 (11/392) olarak bulunmuştur (55).

Feng Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 586 NHL tanılı hasta ve 1237 akciğer kanserinin öncelikte olduğu diğer solid organ maligniteli hasta incelenmiş ve NHL tanılı hastalarda HBsAg(+)'liği prevalansı %27 (160/586) olarak tesbit edilirken, kontrol grubunda HBsAg(+)'liği prevalansı %15 (183/1237) olarak tesbit edilmiştir. Bu oran B-hücreli NHL tanılı hastalarda %30 (128/424), T-hücreli NHL tanılı hastalarda ise %20 (32/162) olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada lenfotropik etkisi olduğu bilinen HBV virüsünün B-lenfositlere etkisinin daha fazla olduğu düşünülmüştür (56).

Abdullah Altıntaş ve arkadaşları tarafından 276 Hodgkin Lenfoma (HL) ve NHL tanılı hastada yapılan retrospektif bir çalışmada %14.5 (40/276) oranında

HBsAg(+)'liği prevelansı tesbit edilmiş olup HL tanılı hastalarda bu oran %16.4, NHL tanılı hastalarda ise %13.7 olarak tesbit edilmiştir. HBsAg(+)'liği erkek hastalarda %90, bayan hastalarda ise %10 oranında tesbit edilmiştir. Anti-HBs(+)'liğinin prevelansı %44.5 tesbit edilmiş olup HL tanılı hastalarda bu oran %39.7, NHL tanılı hastalarda ise %46.3 olarak tesbit edilmiştir (8).

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen *TÜRK-HEP* çalışmasında HBsAg pozitifliği %4, HBcAb pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği %32 olarak saptanmıştır (13, 32).

Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi bakılan tetkiklerde HBsAg pozitifliğinin prevelansı %5.1 (8/157) olarak tesbit edildi. Ülkemizde değişik örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı %0.8-5.7 arasında bulunmuştur (9, 13, 15-28). Bu nedenle çalışmamızda HBsAg(+) tesbit edilen hasta oranı ülkemiz verileri ile paralellik göstermektedir. Abdullah Altıntaş ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışma ile kıyaslandığında çalışmamızdaki vaka sayısının az olması da sonucu etkileyen bir faktör olabileceği kanaatine varıldı.

Liang-Tsai Hsiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rituksimab ilişkili HBV serokonversiyonunun allojenik kök hücre nakli sonrası görülen post-transplant lenfoproliferatif disorders (PTLD) tanılı hastalarda %40 oranıyla en fazla gözleendiği belirtilmiştir. Benzer şekilde Allojenik kök hücre nakilli (HSCT'li) hastalarda da HBV serokonversiyonunda artış olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda Rituksimab tedavisi öncesinde de immüsupresyonun varlığı risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir (43).

Bizim çalışmamızda ise hastaların tanıları ile HBV serokonversiyonu arasında istatistiksel fark gözlenmemektedir (Pearson kıkare değeri:19.98, p:0,334). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan hiçbirine 2010-2014 yılları arasında kök hücre nakli işlemi merkezimizde yapılmamış olup bu konuda elimizde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ayrıca vakalarımız hematolojik hastalıklarla sınırlı olması nedeniyle diğer solid organ maligniteleri ile kıyaslama yapılamamıştır.

Liang-Tsai Hsiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rituksimab ilişkili HBV serokonversiyonunun altı kür'den daha fazla tedavi alanlarda daha sık

gözlendiğinin altı çizilmiştir. Bu hastalarda Rituksimab tedavisinin sayısının ve yoğunluğunun B-lenfositlerin yıkımına sebep olarak anti-HBs düzeylerinde gerileme yapması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (43).

Kai-Lin Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu reaktivasyonunun beş-altı kür kemoterapi sonrasında ve tedaviden bir ila onüç ay sonrasında kadar olan süreç içerisinde geliştiği belirtilmiştir (5).

Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında HBV serokonversiyonu gözlenen 13 hastanın 10 tanesinin (%76.9) altı kür ve daha fazla sayıda Rituksimab tedavisi aldığı, üç tanesinin (%23.1) ise altı kürden daha az sayıda Rituksimab tedavisi aldığı tesbit edildi. Çalışmamız neticesinde Liang-Tsai Hsiao ve arkadaşları ve Kai-Lin Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi altı kür ve üzeri tedavi alanlarda HBV serokonversiyonunun daha sık gözlendiği kanaatine varıldı.

Kai-Lin Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rituksimab tedavisi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyonunun HBsAg(-) HBcAb(+) olan hastalarda %10.9 gibi bir oranla HBsAg(-) HBcAb(-) hastalardan daha sık olduğu belirtilmiştir. %33.3'ü HBsAg(-) HBcAb(+) olan 165 HBsAg(-) hastada HBV enfeksiyonu reaktivasyonu insidansı %3.6 (6/165) olarak tesbit edilmiştir. Bazal HBcAb(+)lığı, serum ALT ve AST yüksekliğinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu açısından bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmüştür (5).

Kosei Matseu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %24.3'ü HBsAg(-) HBcAb(+) olan 252 HBsAg(-) hastada Rituksimab tedavisi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyonu insidansı %2 (5/252) olarak tesbit edilmiştir. Öte yandan bu beş hastanın beşinin de HBsAg(-) HBcAb(+) hasta grubundan olduğu tesbit edilmiştir. HBsAg(-) HBcAb(+) hasta grubundan HBV enfeksiyonu reaktivasyonu insidansı %8.9 (5/56) olarak tesbit edilmiştir. Bu beş hastanın da dört tanesinin tedavi öncesi anti-HBs(-) olduğu tesbit edilmiştir. HBsAg(-) HBcAb(+) anti-HBs(-) hastalarda reaktivasyon riskinde artış olduğu düşünülmüştür (57).

Chiun Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 150 HBsAg(-) HBcAb(+) NHL tanılı hastanın 27 tanesinde (%18) R-CHOP tedavisi sonrası HBV

enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenmiş ve bu hastaların ise 16'sının (%59) tedavi öncesi anti-HBs(+) olduğu tesbit edilmiştir. Bu çalışmada ise anti-HBs(+)’liğinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (58).

Winnie Yeo ve arkadaşları tarafından 80 HBsAg(-) CD20+ DLBCL tanılı hastada yapılan bir çalışmada HBcAb(+) olan 46 (%57.5) hastanın 21 (%26.2) tanesi R-CHOP tedavi protokolü ile 25 (%31.3) tanesi ise CHOP tedavi protokolü ile tedavi edilmiştir. R-CHOP tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların beş (%6.2) tanesinde HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenirken, CHOP tedavi protokolü ile tedavi edilen hastalarda HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenmediği tesbit edilmiştir. HBcAb(-) olan 34 (%42.5) hastada ise R-CHOP ve CHOP protokolü ile tedavi edilenlerin hiçbirisinde HBV enfeksiyonu reaktivasyonu tesbit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada anti-HBs yokluğunun ve erkek cinsiyetin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu açısından risk faktörü olduğu düşünülmüştür (49).

Bizim çalışmamızda ise 157 hastadan 13 tanesinde (%8.2) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlenirken; tedavi öncesi HBsAg(-) HBcAb(+) olan 22 hastanın bir tanesinde (%4.5) HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olduğu ve bu bir hastanın da tedavi öncesi anti-HBs(-) olduğu tesbit edildi. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda HBsAg(-) HBcAb(+) olanlarda %4.5 gibi düşük bir HBV enfeksiyonu reaktivasyonu oranı gözlenmesinde tedavi öncesi HBcAb açısından değerlendirme yapılan hasta sayısının düşük olması önemli bir faktör olduğu kanaatine varıldı.

Çalışmamız sonucunda reaktivasyon gözlenen 13 hastanın 13'ünün de erkek olduğu ve reaktivasyon gözlenen grubun yaş ortalamasının 58.7 olduğu dikkat çekici olarak bulundu. Winnie Yeo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da erkek cinsiyetin HBV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu belirtilmiş olmakla birlikte diğer çalışmalarda bu konuda herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. İleri yaşta HBV enfeksiyonu reaktivasyonunda artış olduğu hususunda literatürde herhangi bir veriye ulaşılamaması nedeniyle bu hususta tartışma yapılamamıştır.

Chiun Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rituksimab dozunun azaltılmasının veya tedavinin ertelenmesinin HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riskini azaltmadığı belirtilmiştir (58).

Çalışmamız neticesinde kayıtlarımızı incelememiz sonucunda Rituksimab dozunun azaltılması ile ilgili bir veri olmadığından bu konu tartışılmadı.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız neticesinde 157 hastaya ulaşıldı.
- Bu hastaların %61.1'i erkek, %38.9'u kadındı.
- Hastaların ortalama yaşı 59.75 idi.
- Hastaların %56.1'i NHL, %22.3'ü KLL, %5.1'i HCL, %5.1'i ITP, %3.8'i MCL, %3.2'si BL, %1.9'u MZL, %1.3'ü WM, %0.6'sı AA, %0.6'sı OİHA hastası idi.
- Hastaların %49.7'si R-CHOP, %17.8'i R-FC, %8.9'u R, %4.5'i R-CVP, %3.8'i R-CHOEP, %3.8'i R-HYPERCVAD, %3.8'i R-KLADRİBİN, %3.2'si R-İCE, %4.5'i ise diğer tedavi protokolleri (R-F, R-DHAP, R-VİNBLASTİN, R-CODOX-M/İVAC) ana tedavi protokollerinde tedavi almış olarak tesbit edildi.
- Hastaların %49'u 1-4 kür, %35.1'i 5-8 kür, %12.7'si 9-12 kür, %3.2'si 13 ve üzeri kür tedavi almış olarak tesbit edildi.
- Hastaların %56.1'inde tedavi öncesi HBsAg(-), %5.1'inde HBsAg(+), %38.8'i ise ilgili tetkik açısından değerlendirilme yapılmamış olarak tesbit edildi.
- Hastaların %34.4'ünde tedavi öncesi anti-HBS(-), %25.5'inde anti-HBS(+), %40.1'i ise anti-HBS açısından değerlendirilme yapılmamış olarak tesbit edildi.
- Hastaların %14'ünde tedavi öncesi HBV-DNA(-), %1.3'ünde HBV-DNA(+), %84.7'sinde ise HBV-DNA açısından değerlendirilme yapılmamış olarak tesbit edildi.
- Hastaların %8.2'sinde tedavi sonrası HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olduğu, %53.5'inde HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olmadığı, %38.3'ünde ise değerlendirme yapılmamış olduğu tesbit edildi.
- Rituksimab alan hastaların almış olduğu tedaviler ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu

durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmedi (Pearson kıkare değeri:11.43, p:0.782).

- Rituksimab alan hastaların tanıları ile tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi sonrasında görülen HBV enfeksiyonu reaktivasyonu durumu analizi incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmedi (Pearson kıkare değeri:19.98, p:0,334).

HBV enfeksiyonunun önlenmesi ve immünsüpresif tedavi sürecinde HBV enfeksiyonunun kontrolünün sağlanması için genel geçerliliği olan tarama programı belirlenmesinin ve uygulanmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

Tedavi öncesi bütün hastalar ilgili tetkikler yönünden tam olarak değerlendirilmediği için çalışmamıza dahil edilen hastaların occult hepatit ve inaktif hepatitlik düzeyi hakkında kesin bilgi mevcut değildir.

HBcAb(+) ve anti-HBs(-) olan hastalar, tedavi sonrası en az bir yıllık izlem süresi boyunca rutin olarak ALT/AST ve HBV-DNA düzeyleri açısından yakın takip edilmesinin faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Reaktivasyon riski yüksek olan hastaların belirlenmesi için hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinin HAS testi ile değil de ELİSA ile yapılmasının daha soğru sonuç vereceği kanaatine varıldı.

Endemik bölgedeki hastalar, erkek cinsiyet, anti-HBs(-) olanlar, HBcAb(+) olanlar, anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi almış olmak, kök hücre nakli yapılmış olmak, antrasiklin ve/veya steroid tedavisi almış olmak gibi yüksek risk faktörü olanlar daha sık aralıklarla takip edilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

Hepatit alevlenmesine Rituksimab kullanımı sonrası HBV reaktivasyonunun yanında; hastaların karakteristik özellikleri, tanıları, tedavi sayısı ve sıklığı, hastalık progresyonu, diğer ilaçlara bağlı hepatotoksisite, kalp krizi, ciddi sepsis ve sistemik hastalık mevcudiyeti gibi ek faktörler de sebebiyet verebilir.

Birçok klavuzda ve çalışmada da önerildiği gibi HBsAg(+) veya HBsAg(-) HBcAb(+) olan ve hepatit alevlenmesi açısından yüksek riskli ilaç kullanacak olan

veya hepatit alevlenmesi açısından yüksek riskli hastalığa sahip olan hastaların tedavi sürecinde ve tedavinin bitiminden bir yıl sonrasına kadar profilaktik anti-viral tedavi kullanmasının faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Çalışmamız neticesinde kliniğimizde çalışmakta olan hekimlerimizde Rituksimab tedavisi planlanan veya almakta olan hastaların HBV enfeksiyonu açısından daha yakın takip edilmesi hususunda farkındalık kazandırılması ve bu hastaların takibinde kliniğimizde standardizasyon sağlanmasının uygun olacağı görüşüne varıldı.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapılan bir çalışma olması nedeniyle sonuç açısından kısıtlı bilgi içermektedir. Çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JN. Akut Viral Hepatit, Kronik Hepatitler. İçinde: Goldman, Ausiello, Ünal. Cecil Medicine. 23.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. s. 1101-16.
2. Leonard A, Love B, Norris L et al. Screening for viral hepatitis prior to rituximab chemotherapy. Ann Hematol 2016;95(1):27-33.
3. Shih CA, Chen WC, Yu HC et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. PloS One 2015;10(8):1-11
4. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. WJH 2015;7(6):825-30
5. Chen KL, Chen J, Rao HL et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. Chinese Journal of Cancer 2015;34(3):18-30
6. Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. Proc Bayl Univ Med Cent 2015;28(4):438-43
7. Dienstag JL. Akut Viral Hepatitler, Kronik Hepatit. İçinde: Anthony S, Fauci EB, Dennis L ve ark. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 17.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s.1932-69.
8. Altıntaş A, Kaplan MA, Çil T ve ark. Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma Olgularında Hepatit B Enfeksiyonu ve Klinik Önemi. UHOD 2007;17(1).1-6
9. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Derg 2014;27:2-18.

10. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection raport: framework for global action 2012.
11. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212-9.
12. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107
13. Dursun H, Albayrak A. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Gelineen Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler. *GG* 2016;20/2:145-56.
14. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012;57(1):167-85.
15. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit* 2013;1:25-80.
16. Turhanoglu M, Arıkan E. Gebe Kadınlar ve Yenidoğan Bebeklerinde HBV Serolojik Göstergelerinin Araştırılması ve Perinatal Profilaksi ile İlgili Öneriler. *Pamukkale Tıp Fakültesi Derg* 2001;7(1):1-4
17. Doni NY, Simsek Z, Keklik Z et al. Epidemiology of Hepatitis B in the Reproductive-Age Female Farmworkers of Southeastern Turkey. *Hepat Mon* 2014;14(11).1-7
18. Tosun SY, Özbakkaloğlu B, Sahin A. Erişkinlerde HBsAg Pozitifliği. *Kocatepe Tıp Derg* 2001;2(3).257-61
19. Ozsoy M, Oncul O, Cavuslu S et al. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. *J Viral Hepat* 2003;10(2):150-6.
20. Mutlu B, Meriç M, Willke A. Kan donörlerinde hepatit B ve C virusu, insan immün yetmezlik virusu ve sifiliz seroprevalansı. *Mikrobiyol Bül* 2004;38(4):445-8.

21. Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifiliz tarama test sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 2006;36(1):35-9.
22. Kaya S, Alanoğlu G, Polat M, Sipahi T. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nin 2000-2007 yılları tarama test sonuçları. Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg 2009;16(2):13-6
23. Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Kökrek A ve ark. İstanbul bölgesi kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı. Kronik Hepatit B Hastalarında Pegile interferon/Lamivudin Tedavisi Süresince Ortaya Çıkan Klinik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg 2009;14(2):69-73
24. Köroğlu M, Yakupoğulları Y, Turhan R. Malatya Devlet Hastanesi kan donörlerinin kan grupları dağılımı ve donör tarama test sonuçlarının yedi yıllık geriye dönük analizi. Klimik Derg 2007;20(1):47-9.
25. Kader Ç, Erbay A, Birengel S, Gürbüz M. Kan donörlerinde hepatit B virusu, hepatit C virusu, insan immun yetmezlik virusu enfeksiyonu ve sifiliz seroprevalansı. Klimik Derg 2010;23:95-9.
26. Yıldırım M, Cakir S, Geyik MF et al. Seroprevalences and associated risk factors of hepatitis B and C in adults. Turk J Med Sci 2014;44(5):824-31.
27. Mese S, Nergiz S, Tekes S, Gul K. Seroprevalence of serum HBsAg positivity and hepatitis delta virus infection among blood donors in Southeastern Turkey. Clin Ter 2013;165(2):95-8.
28. Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Sandikci S et al. Seroprevalence of hepatitis B: Do blood donors represent the general population? J Infect in Dev Ctries 2011;6(02):181-3.
29. Toy M, Önder FO, Wörmann T et al. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis 2011;11(1):1-12.

30. Mistik R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. *Viral Hepatit* 2007;1:10-50.
31. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg* 2013;27(2):128-34.
32. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009;83(20):10538-47.
33. Bozdayı A, Aslan N, Bozdayı G et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004;149(11):2115-29.
34. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):50-7.
35. Çağın YF, Seğkin Y. İmmünosupresif Tedaviye Bağlı Hepatitis B Virüs Reaktivasyonu. *GG* 2016;20(2):130-6.
36. 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* 2015;148(1):215-9.
37. 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. *The Lancet* 2005;365(9454):123-9.
38. Chang TT, Chao YC, Gorbakov V et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naıve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16(11):784-9.
39. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England J Med* 2005;352(26):2682-95.

40. Buster EH, Hansen BE, Lau GK et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen–Positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137(6):2002-9.
41. Yüksel S. Non-Hodgkin Lenfoma Olgularımızın Klinik, Patolojik, Prognostik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011, Denizli (Danışman: Doç.Dr.H.İsmail Sarı)
42. Avcu F. KLL Tedavisinde Gelecek: Hedefe Yönelik Yeni Moleküller. 39.Ulusal Hematoloji Kongresi/Antalya. 23-26 Ekim 2013:63-7.
43. Hsiao LT, Chiou TJ, Gau JP et al. Risk of Reverse Seroconversion of Hepatitis B Virus Surface Antigen in Rituximab-Treated Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Large Cohort Retrospective Study. *Med* 2015;94(32):1-12.
44. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure. *WJH* 2015;7(7):954-67.
45. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *WJH* 2015;7(21):2344-51.
46. Albayrak M, Çelebi H, Tutuncu EE et al. Occult hepatitis B reactivation following rituximab treatment in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Exp Invest* 2012;3(4):541-4.
47. Goyama S, Kanda Y, Nannya Y et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2002;43(11):2159-63.
48. Gu HR, Shin DY, Choi HS et al. HBV reactivation in a HBsAg-negative patient with multiple myeloma treated with prednisolone maintenance therapy after autologous HSCT. *Blood Research* 2015;50(1):51-3.
49. 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(4):605-11.

50. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013;57(3):209-14.
51. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015;313(16):1617-8.
52. Hsu PI, Lai KH, Cheng JS et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2015;62(2):387-96.
53. Zurawska U, Hicks LK, Woo G et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3167-73.
54. Yeo W, Zee B, Zhong S et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2004;90(7):1306-11.
55. Marcucci F, Mele A, Spada E et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):554-7.
56. Wang F, Xu R, Han B et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007;109(7):1360-4.
57. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116(20):4769-76.
58. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014;59(6):2092-100.