

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜ PREVALANSI

Uzmanlık Tezi

Dr. Canan ŞEHİT

TRABZON-2019

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
HEPATİT B VİRÜSÜ PREVALANSI

Uzmanlık Tezi
Dr. Canan ŞEHİT

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

TRABZON-2019

ÖZET

Hematolojik Malignitesi olan Hastalarda Hepatit B Virüsü Prevalansı

Amaç: Hematolojik maligniteli hastalar hastalıklarına bağlı olarak gelişen immüno-supresyon, kemoterapi ve radyoterapiye ikincil kemik iliği baskılanması, kemik iliği transplantasyonu yapılması ve sık kan transfüzyonu uygulanması nedeniyle hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu açısından risk altındadırlar. Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki hematolojik maligniteli hastaların HBV prevalansı, HBV varlığının etiopatogenez ile ilişkisinin tanımlanması ve hastalara yönelik antiviral profilaksi veya immünizasyon ilişkili yapılacak çalışmalara yol gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2012-2017 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda yeni tanı konulan ve tedavi almamış 434 hematolojik maligniteli hasta dahil edildi. Hastaların HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG ve HBV DNA sonuçları retrospektif olarak belirlendi ve bu sonuçların hasta karakteristikleri (yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı) ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 200'ü Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), 127'si Multiple Myelom (MM) ve 107'si Akut ve Kronik Lösemi tanıları ile takipli idi. Hematolojik malignite tanılı 434 hastanın HBV serolojisi değerlendirildiğinde %6.9'unda HBsAg, %35.7'sinde anti-HBs ve %34.8'inde anti-HBc IgG pozitifliği vardı. Hastaların %50'si HBV ile karşılaşmamıştı. Aşılı bağışık oranı %15, enfeksiyonu geçirmiş-bağışık oranı %20.5, izole anti-HBc IgG pozitif oranı %7.6 ve kronik hepatit B'li oranı %6.9 idi. Lenfoma, lösemi ve MM subgruplarının HBV serolojileri incelendiğinde sağlıklı bireylerden elde edilen oranlara göre bir yükseklik saptanırken, hematolojik malignite tanılı genel popülasyon ile benzer oranda olduğu gözlemlendi. HBsAg pozitifliği olan 30 hastanın 21'ine, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 33 hastanın ise 17'sine antiviral profilaksi verildiği, antiviral profilaksi verilmeyen HBsAg pozitif 2 hastada HBV reaktivasyonu geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarda kronik HBV enfeksiyonu, HBV ile karşılaşma ve izole anti-HBc IgG pozitifliğinin sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre daha yüksek olduğu izlendi. Bu sonuçlar HBV varlığının hematolojik malignite gelişimi ile ilişkili olabileceğini desteklemekteydi. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldığı dikkate alındığında, hematolojik malignite gelişimi ile HBV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yol gösterici olabileceği ve elde edilen sonuçların çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesinin uygun olabileceği kanaatine varıldı.



SUMMARY

Hepatitis B Prevalence of The Patients with Hematological Malignancies

Aim: The patients with hematological malignancies are at risk for hepatitis B virus (HBV) infection due to the immunosuppression (depending on the primary disease), bone marrow suppression secondary to chemotherapy and radiotherapy, bone marrow transplantation and frequent blood transfusions. The aim of this study is to determine the HBV prevalence of the patients diagnosed with hematological malignancies in Eastern Blacksea Region, to define a possible relationship and to guide future studies related to antiviral prophylaxis or immunization.

Material & Methods: A total of 434 patients, diagnosed with hematological malignancies (primarily diagnosed and untreated), were included in the study. They were the patients from Karadeniz Teknik University Hospital in the period between 2012 and 2017. The HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG and HBV DNA results of the patients were identified retrospectively and the data from the results and patients' characteristics (age, gender, histopathological diagnose) were collected.

Results: Of the total 434 patients included in the study, 200 of them were diagnosed with Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma (NHL), 127 were with Multiple Myeloma (MM) and 107 were with Acute and Chronic Leukemia. When the HBV serologies of 434 patients with hematological malignancy were evaluated, HBsAg was found to be positive in 6.9%, anti-HBs in 35.7% and anti-HBc IgG in 34.5%. 50% of patients did not encounter HBV. 15% of the patients were found to be vaccinated for hepatitis B, 20.5% had been infected in the past, 7.6% were though to have isolated anti-HBc IgG positivity and 6.9% were considered to be chronically infected with hepatitis B. When the HBV serologies of lymphoma, leukemia and MM subgroups were examined, it was observed that HBV prevalence was similar in all hematological malignancy groups, but was higher compared to healthy population. It is also observed that antiviral prophylaxis was given to 21 of 30 HBsAg positive patients and to 17 of 33 isolated anti-HBc IgG positive patients. HBV reactivation was observed in 2 HBsAg positive patients who were not given antiviral prophylaxis.

Conclusion: In our study, it was observed that chronic HBV infection, HBV encountering and isolated anti-HBc IgG positivity rate in patients with hematological malignancy were higher than studies obtained from healthy individuals. These results supported that the presence of HBV may be associated with the development of hematological malignancies. Our study (single-centered and retrospective) led us to consider further studies for the evaluation of a possible relationship between hematological malignancy development and HBV infection.



İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖZET..... | i |
| SUMMARY | iii |
| İÇİNDEKİLER | v |
| KISALTMALAR LİSTESİ..... | vii |
| TABLolar LİSTESİ..... | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Hematolojik Maligniteler | 2 |
| 2.1.1. Lösemi | 2 |
| 2.1.1.1. Akut Lösemiler | 3 |
| 2.1.1.1.1. Akut Myelositik Lösemi | 3 |
| 2.1.1.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi..... | 3 |
| 2.1.1.2. Kronik Lösemiler | 4 |
| 2.1.1.2.1. Kronik Myeloid Lösemi..... | 4 |
| 2.1.1.2.2. Kronik Lenfositik Lösemi | 4 |
| 2.1.2. Lenfoma | 5 |
| 2.1.2.1. Hodgkin Lenfoma..... | 7 |
| 2.1.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma | 7 |
| 2.1.3. Multiple Myelom..... | 8 |
| 2.2. Hepatit B Virüsü..... | 8 |
| 2.2.1. Virolojik Özellikleri..... | 8 |
| 2.2.2. Epidemiyolojisi | 9 |
| 2.2.3. Bulaş Yolları | 10 |
| 2.2.4. Klinik | 11 |
| 2.2.4.1. Akut HBV Enfeksiyonu | 11 |
| 2.2.4.2. Kronik HBV Enfeksiyonu | 12 |
| 2.2.5. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri | 12 |
| 2.2.6. Tanı Yöntemleri | 13 |
| 2.2.6.1. Serolojik Testler | 14 |

| | |
|---|----|
| 2.2.6.2. Biyokimyasal Testler..... | 15 |
| 2.2.6.3. Moleküler Testler | 15 |
| 2.2.6.4. Histokimyasal Testler..... | 15 |
| 2.2.7. Tedavi | 15 |
| 2.2.7.1. Akut HBV Tedavisi..... | 15 |
| 2.2.7.2. Kronik HBV Tedavisi | 16 |
| 2.2.8. Korunma | 16 |
| 2.2.8.1. Davranışsal Değişiklikler | 16 |
| 2.2.8.2. Pasif İmmünizasyon | 17 |
| 2.2.8.3. Aktif İmmünizasyon..... | 17 |
| 2.2.9. İmmünsüpresif Hastalarda HBV Reaktivasyonu ve Yönetimi | 17 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 19 |
| 4. BULGULAR..... | 21 |
| 5. TARTIŞMA | 29 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 34 |
| 7. KAYNAKLAR | 35 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|-----------------------|---|
| AIDS | : Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu |
| ALK | : Anaplastik lenfoma kinaz |
| ALL | : Akut lenfoblastik lösemi |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| AML | : Akut myeloid lösemi |
| Anti-HBc total | : Hepatit B core antikor |
| Anti-HBe | : Hepatit B e antikor |
| Anti-HBs | : Hepatit B yüzey antikor |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| Ccc DNA | : Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA |
| DBBHL | : Diffüz büyük B hücreli lenfoma |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| GGT | : Gama glutamil transferaz |
| HBeAg | : Hepatit B e antijeni |
| HBIG | : Hepatit B hiperimmünglobulini |
| HBsAg | : Hepatit B yüzey antijeni |
| HBV | : Hepatit B virüsü |
| HCV | : Hepatit C virüsü |
| HL | : Hodgkin lenfoma |
| KLL | : Kronik lenfositik lösemi |
| KML | : Kronik myelositik lösemi |
| MALT | : Mukoza ilişkili lenfoid doku |
| MM | : Multiple myelom |
| NHL | : Non-Hodgkin lenfoma |
| NK | : Doğal öldürücü |
| PT | : Protrombin zamanı |
| RS | : Reed Stenberg hücresi |
| SLL | : Küçük lenfositik lenfoma |

TABLolar LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması (2008)..... | 6 |
| Tablo 2. NHL'lerin Klinik Seyrine Göre Sınıflandırılması..... | 6 |
| Tablo 3. NHL'de Etiyolojik Etkenler | 7 |
| Tablo 4. Enfeksiyöz Etkenler ve İlişkili Oldukları Lenfoma Türleri | 8 |
| Tablo 5. Kronik Hepatit B'nin Klinik Evreleri | 12 |
| Tablo 6. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Test Sonuçlarının Yorumu | 14 |
| Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastaların Tanıları | 20 |
| Tablo 8. Hastaların Tanılarının Dağılımı | 21 |
| Tablo 9. Hastaların Cinsiyetlerinin Dağılımı | 22 |
| Tablo 10. Hastaların Yaşlarının Dağılımı | 23 |
| Tablo 11. Tanı Gruplarına Ait Yaş Ortalamaları..... | 24 |
| Tablo 12. Tüm Hastaların HBV Serolojileri | 24 |
| Tablo 13. Hastaların HBV Serolojilerine Göre Klinik Sınıflandırması | 25 |
| Tablo 14. Lenfoma Hastalarının HBV Serolojileri | 25 |
| Tablo 15. HL Tanılı Hastalarının HBV Serolojileri..... | 25 |
| Tablo 16. NHL Tanılı Hastaların HBV Serolojileri | 26 |
| Tablo 17. NHL Tanılı Hastaların Klinik Dağılımı | 26 |
| Tablo 18. Düşük ve Yüksek Dereceli NHL Olgularının HBsAg Sonuçları..... | 26 |
| Tablo 19. MM Tanılı Hastaların HBV Serolojileri | 27 |
| Tablo 20. Lösemi Hastalarının HBV Serolojileri..... | 27 |
| Tablo 21. Akut Lösemili Hastaların HBV serolojileri | 28 |
| Tablo 22. Kronik Lösemili Hastaların HBV Serolojileri | 28 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Beş Kıtada ve Ülkemizde Cinsiyete Göre Lösemi Sıklığı..... | 2 |
| Şekil 2. Dünyada ve Türkiye’de Kronik Hepatit B Prevalansı | 10 |
| Şekil 3. NHL Tanılı Hastaların Alt Tipleri | 22 |
| Şekil 4. Tanı Gruplarına Göre Cinsiyetlerin Dağılımı | 23 |
| Şekil 5. Kronik Enfekte NHL Hastalarının Alt Tipleri | 27 |



1. GİRİŞ

Dünyada 2 milyar insanın hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve 248 milyon kişide HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir (1). Yılda yaklaşık bir milyon kişinin HBV ilişkili hastalıklar nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Türkiye hepatit B prevalansı açısından orta endemik risk bölgesinde yer almaktadır. Ülkemizde 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı, 3.5-4 milyon taşıyıcının ve 500000-1000000 arasında kronik hepatit B'li hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir (2). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen TURHEP çalışmasında HBsAg (hepatit B yüzey antijeni) pozitifliği %4, anti-HBc total (hepatit B core antikor) pozitifliği %30.6, anti-HBs (hepatit B yüzey antikor) pozitifliği %31.9 olarak saptanmıştır (3).

Hemodiyaliz hastaları, kan transfüzyonu alıcıları, sağlık personeli, HBV taşıyıcı annelerin çocukları, çok eşli heteroseksüeller ve homoseksüeller HBV bulaşı açısından yüksek riskli gruptadırlar (4). Hematolojik malignitesi mevcut olan hastalar da primer hastalıklarına bağlı olarak gelişen immünosupresyon, kemoterapi ve radyoterapiye ikincil ortaya çıkan kemik iliği baskılanması, kemik iliği transplantasyonu yapılması ve sık kan transfüzyonu uygulanması nedeniyle HBV enfeksiyonu açısından risk altındadırlar (5). Her geçen gün gelişen yeni kemoterapi rejimleri ile ileride HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli bir popülasyonun oluşacağı düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda retrospektif olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01.01.2012-31.12.2017 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı alan ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen hastaların HBV seroprevalanslarının (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, HBV DNA) saptanması, bu sonuçların hasta ve hastalık özellikleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı. Sonuçta bölgemizdeki hematolojik maligniteli hastaların HBV prevalansı, HBV varlığının etiyopatogenez ile ilişkisinin tanımlanması ve hastalara yönelik antiviral profilaksi veya immunizasyon ilişkili yapılacak çalışmalara yol gösterilmesi amaçlandı.

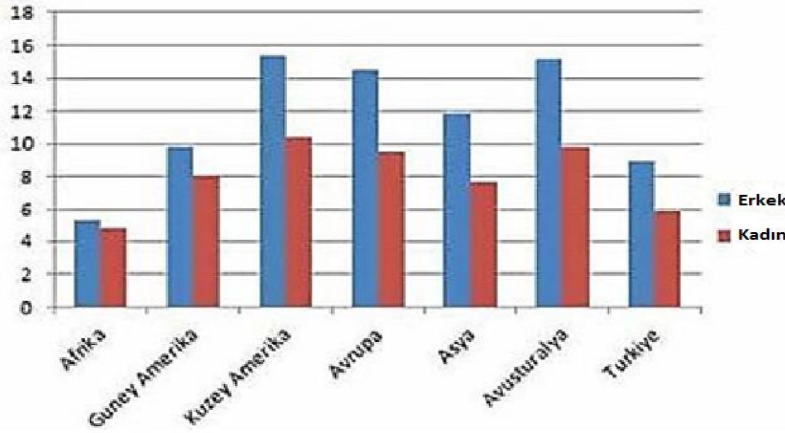
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

2.1.1. Lösemi

Lösemiler, kemik iliğindeki hematopoietik öncül hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan klonal hastalıklardır. Olgunlaşma ve farklılaşma kusuru gösteren lösemik hücreler önce kemik iliğini ardından da sistemik dolaşıma geçerek diğer dokuları infiltre etmektedirler (7).

Lösemilerin görülme sıklığı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı her toplumda değişkenlik göstermektedir. Lösemi epidemiyolojisi ile ilgili en güncel veriler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “beş kıtada kanser sıklığı” başlığı ile 2014 yılında yayınlanmıştır (Şekil 1) (8).



Şekil 1. Beş kıtada ve ülkemizde cinsiyete göre lösemi sıklığı (100000 kişi başına)

Türkiye “beş kıtada kanser sıklığı” çalışmasında Asya kıtası içerisinde yer almış olup ülkemize ait veriler toplam 4 merkezden toplanmıştır. Genel lösemi insidansı cinsiyete göre erkeklerde Antalya ve çevresinde 100000’de 8.4, Edirne ve çevresinde 6.4, İzmir ve çevresinde 8.2 ve Trabzon ve çevresinde 9.0 olarak saptanmıştır. Genel lösemi insidansı kadınlarda ise Antalya ve çevresinde 100000’de

4.8, Edirne ve çevresinde 5.9, İzmir ve çevresinde 5.8 ve Trabzon ve çevresinde 4.2 olarak tespit edilmiştir (8).

Lösemilerin daha iyi anlaşılabilmesi ve gerekli tedavilerin uygulanabilmesi için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan sınıflandırmalardan biri hastalığın klinik seyrine göre yapılan akut-kronik lösemi sınıflandırmasıdır. Akut lösemiler olgunlaşmamış hücrelerin, kronik lösemiler ise olgun hücrelerin artışı ile karakterizedir (9).

Akut ve kronik lösemiler köken aldıkları hücrelere göre lenfoid ve myeloid olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

- Akut Lösemiler
 1. Akut Myeloid Lösemi (AML)
 2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
- Kronik Lösemiler
 1. Kronik Myelositik Lösemi (KML)
 2. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

2.1.1.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler hematopoyetik kök hücrelerin olgunlaşma aşamasında ortaya çıkan hastalıklardır. Olgunlaşmamış hücreler kontrolsüz şekilde çoğalarak kemik iliğinde birikir ve klinik tabloya yol açarlar (10).

2.1.1.1.1. Akut Myelositik (Myeloid) Lösemi

AML myeloblastların kan veya kemik iliğinde birikimi ile karakterize klonal bir hastalıktır (11). Erişkinde en sık görülen akut lösemi olan AML tüm akut lösemilerin %70-80'ini oluşturmaktadır (12). Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup ortanca başlangıç yaşı 70 olarak saptanmıştır (13).

2.1.1.1.2. Akut Lenfoblastik (Lenfoid) Lösemi

ALL lenfoblastların kemik iliği ve lenfoid organlarda birikimi ile karakterizedir (14). Çocukluk çağında en sık görülen akut lösemi türüdür. ALL çocukluk çağında görülen lösemilerin %76'sını oluştururken erişkin lösemilerinin %20'sini oluşturmaktadır (15, 16).

2.1.1.2. Kronik Lösemiler

Kronik lösemiler kemik iliğindeki olgun hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu oluşan malignitelerdir. Akut lösemilerle kıyaslandığında kronik lösemilerin klinik seyirlerinin daha yavaş ancak kür şanslarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (9).

2.1.1.2.1. Kronik Myeloid Lösemi

KML myelositer seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğaldığı lösemidir. DSÖ tarafından yapılan sınıflandırmalarda myeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanmaktadır (17). Hastalarda 9. kromozomdaki Abelson (ABL) protoonkogeni ile 22. kromozomdaki breakpoint cluster region (BCR) geninin 22. kromozom üzerinde füzyonu ile oluşan Philadelphia (Ph) kromozomu tespit edilmektedir (18).

KML'nin yıllık insidansı 1-1,5/100.000 olup erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (E/K:3/2). Her yaşta görülse de olguların çoğu 50-60 yaş aralığındadır. KML'de kronik, akselere ve blastik (akut lösemik) olmak üzere 3 evre izlenmektedir. Hastaların çoğunluğu kronik evrede tanı almaktadır (10).

2.1.1.2.2. Kronik Lenfositik Lösemi

KLL olgun lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf düğümleri ve diğer lenfoid doku ve organlarda biriktiği bir lösemi türüdür (19). Erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi olup tüm lösemilerin %25'ini oluşturmaktadır. Batı toplumlarında yıllık

görülme sıklığı 4/100.000 olarak saptanan KLL erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (E/K:1.7/1). Tanı anındaki ortanca yaş 69 olup sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (20).

2.1.2. Lenfoma

Lenfomalar, lenfositler veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan ve genellikle büyümüş lenf düğümlerinin geliştiği tümöral oluşumlardır. Lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kökenlidir. Orijinlerini aldıkları differansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immunolojik ve klinik tablolar oluşturmaktadırlar (10).

Tüm kanserlerin %3'ünü oluşturan lenfomalar en sık karşılaşılan hematolojik malignitelerdir. Lenfoma insidansında 20. yüzyılın ikinci yarısında belirgin bir artış izlenmiş ve bu durum AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) ile ilişkilendirilmiştir (21).

Lenfomalar çeşitli morfolojik ve klinik özellikler gösteren bir grup kanserin ortak adıdır. Heterojenite lenfomaların sınıflamasına da yansımış ve günümüze kadar birçok farklı sınıflama sistemi yapılmıştır. Günümüzde en sık DSÖ tarafından 2008 yılında yeniden düzenlenen ve hematopoietik-lenfoid dokuların özelliklerini dikkate alan sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflamada lenfomalar B hücreli, T/NK hücreli ve Hodgkin lenfoma (HL) olmak üzere üç ana başlık altında tanımlanmıştır. Ayrıca Non-Hodgkin lenfomalar (Hodgkin dışı/NHL) klinik seyirlerine göre Çalışma Formülasyonu tarafından indolen (yavaş seyirli/düşük dereceli) ve agresif (hızlı seyirli/yüksek dereceli) seyirli NHL olmak üzere 2 büyük başlık altında değerlendirilmiştir (Tablo 1/Tablo 2) (10, 22).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması (2008)

| B hücreli neoplaziler | T/NK hücreli neoplaziler |
|--|---|
| Prekürsör B hücreli neoplazmlar | Prekürsör T hücreli neoplazmlar |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma | T lenfoblastik lösemi/lenfoma |
| Olgun B hücre neoplazmları | Olgun T hücre neoplazmları |
| KLL/SLL (Küçük lenfositik lenfoma) | T hücreli prolenfositik lösemi |
| B prolenfositik lösemi | T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi |
| Tüylü hücreli lösemi | Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık |
| Splenik marjinal zon lenfoma | Agresif NK hücreli lösemi |
| Lenfoplazmasitik lenfoma | EBV (+) çocukluk çağı T lenfoproliferatif hastalıkları |
| Ağır zincir hastalıkları | Hidroavksiniform benzeri lenfoma |
| Plazma hücreli myelom | Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma |
| Kemiğin soliter plazmasitomu | Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip |
| Kemik dışı plazmasitom | Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma |
| Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi) | Hepatosplenik T hücreli lenfoma |
| Nodal marjinal zon lenfoma | Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma |
| Foliküler lenfoma | Mikozis fungoides |
| Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma | Sezary sendromu |
| Mantle hücreli lenfoma | Deri kütanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar |
| DBBHL (diffüz büyük B hücreli lenfoma), başka türlü sınıflandırılmayan | Deri kütanöz gamma/delta T hücreli lenfoma |
| T hücre/Histiyositten zengin B hücreli lenfoma | Periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan |
| Burkitt lenfoma | Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma |
| Primer MSS DBBHL | Anaplastik büyük hücreli lenfoma (Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif) |
| Bacak tipi deri kütanöz DBBHL | Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif) |

Tablo 2. NHL'lerin Klinik Seyrine Göre Sınıflandırılması

| İndolent Seyirli NHL | Agresif/Çok Agresif Seyirli NHL |
|---|--|
| SLL | Foliküler lenfoma grade 3b |
| Lenfoplazmasitik lenfoma | DBBHL |
| Waldenström makroglobulinemisi | Periferik T hücreli lenfoma |
| Plazmositom | Anaplastik büyük hücreli lenfoma |
| Saçlı hücreli lösemi | Burkitt lenfoma |
| Foliküler lenfoma grade 1-2-3a | Prekürsör B hücreli lenfoblastik lenfoma |
| Marjinal zon lenfoma | Prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfoma |
| Mantle hücreli lenfoma | |
| T hücreli büyük granüler lenfositer lenfoma | |
| Mikozis fungoides | |
| T hücreli prolenfositik lösemi | |

2.1.2.1. Hodgkin Lenfoma

HL inflamatuvar hücelere eşlik eden Reed-Stenberg hüceleri (RS) ile karakterize bir lenfoma türüdür. RS'ler B hücre kökenli olup genellikle rozet şeklinde T lenfositler tarafından çevrelenmişlerdir. HL nodüler lenfosit baskın HL ve klasik HL olmak üzere 2 tipe ayrılmaktadır. Klasik HL'nin ise lenfositten zengin tip, nodüler sklerozan tip, mikst selüler tip ve lenfositten fakir tip olmak üzere 4 farklı tipi mevcuttur (10).

HL dünya genelinde tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfomaların ise yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (22). HL'nin yıllık insidansı 2-3/100.000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (E/K:1.4/1). Hastalık 15-34 ve 60 yaş üzeri olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir (23).

2.1.2.2. Non-Hodgkin lenfoma

NHL klinik ve histopatolojik olarak heterojen özellikte olan bir grup lenfoproliferatif malignitenin ortak adıdır. Çoğunluğu B hücre kökenlidir. Coğrafi bölgelere ve etiyolojik etkenlere göre farklılık göstermekle birlikte tüm lenfomaların %75'ini NHL, %25'ini ise HL oluşturmaktadır. Türkiye için bu oran yaklaşık %80'e %20 olarak saptanmıştır. Erkeklerde daha sık görülmekte olan NHL'de erkek/kadın oranı 1.2–2.1 arasında değişmektedir. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmaktadır (22). Hastalık patogenezinde radyasyon, kimyasal maddeler, çeşitli virüsler ve bakterileri kapsayan çok sayıda faktör rol oynamaktadır (Tablo 3/Tablo 4) (24).

Tablo 3. NHL'de Etiyolojik Etkenler

| | |
|--|--|
| Kromozomal translokasyonlar | Otoimmün hastalıklar |
| Genetik faktörler | Kimyasal madde maruziyeti (benzen, pestisitler vb.) |
| Erkek cinsiyet | Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü |
| İleri yaş | İlaçlar (fenitoin, digoksin vb.) |
| Obezite | Mesleksi maruziyet (boyacılık , halı/kilim dokumacılık, dericilik) |
| Kanser öyküsü /Ailede lenfoma öyküsü | |
| Enfeksiyöz etkenler | |
| Edinsel/doğumsal immün yetersizlik sendromları | |

Tablo 4. Enfeksiyöz Etkenler ve İlişkili Oldukları Lenfoma Türleri

| | |
|-----------------------|---|
| EBV | Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma, primer beyin lenfoması, HL, ektranodal NK/T hücreli lösemi/lenfoma |
| HTLV-1 | Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma |
| HIV | Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), HL, Burkitt lenfoma, Plazmablastik lenfoma |
| HCV | Lenfoplazmasitik lenfoma |
| H.pylori | Gastrik MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma |
| C. Psittaci | Oküler adneksal MALT lenfoma |
| C. Pneumoniae, | |
| C. Trachomatis | |
| C. Jejuni | Alfa ağır zincir ile ilişkili intestinal MALT lenfoma |
| HHV-8 | Primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı |

2.1.3. Multiple Myelom

Multiple myelom (MM) tek bir klondan köken alan plazma hücrelerinin kemik iliğinde aşırı çoğalması ile karakterizedir (25). Tüm hematolojik kanserlerin %10-15'ini, tüm kanserlerin ise %1'ini oluşturmaktadır. MM ileri yaş hastalığı olup genellikle 60 yaşın üzerinde saptanmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (E/K:1.4/1) (26, 27).

MM etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte obezite MM gelişimi için bir risk faktörü iken meyve ve sebze tüketimi ile risk azalmaktadır. Radyasyon, benzen ve böcek ilaçlarına maruziyetin MM riskini artırabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Avustralya'da yapılan bir çalışmada AIDS'li hastalarda, İsveç'te yapılan bir çalışmada ise hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte kişilerde MM riskinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (28, 29).

2.2. Hepatit B Virüsü

2.2.1 Virolojik Özellikleri

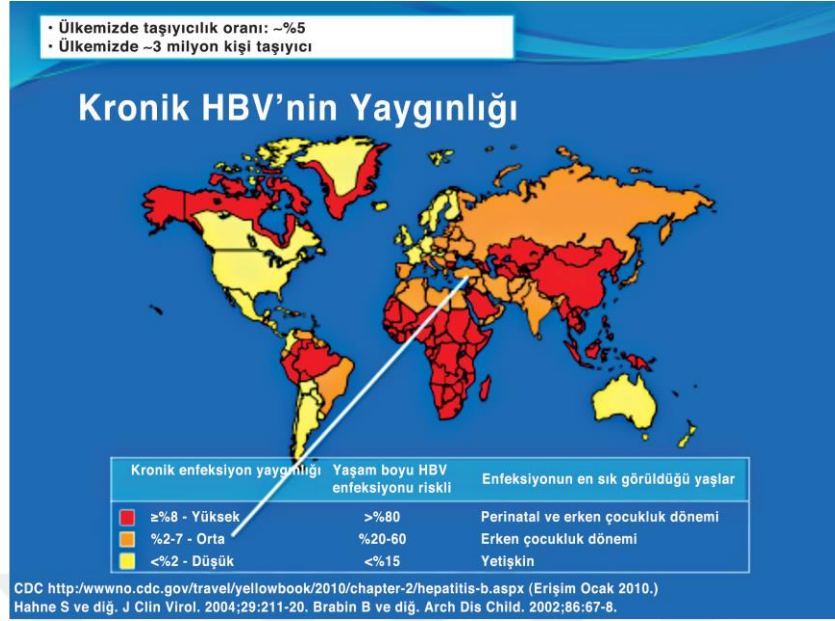
HBV, Hepadnaviridae ailesinden Hepadnavirus genusunun bir üyesidir. Zarflı yapıda olup kapsid yapısında kısmi çift sarmal dairesel DNA genomu içermektedir.

HBV genomu bilinen en küçük insan virus genomudur ve yaklaşık 3000 nükleotid içermektedir (30).

HBV'nin 10 farklı genotipi mevcuttur. Her bir genotip değişik coğrafi yayılımlar göstermekte olup ve farklı klinik seyir göstermektedir. Kuzey ve Batı Avrupa'da en sık genotip A görülürken Akdeniz'de ve Doğu Avrupa'da en sık görülen genotip D olarak saptanmıştır (30). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını genotip D olarak bildirilmiştir (31).

2.2.2. Epidemiyolojisi

Dünya'da 2 milyar kişinin HBV ile karşılaştığı ve 248 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu geliştiği bilinmektedir (1). Bir yıl içerisinde yaklaşık bir milyon kişi HBV ile ilişkili akut ve kronik hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir. Tüm dünyadaki hepatit B prevalansı (HBsAg pozitifliği) %3.6 olup coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. HBV prevalansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2-8 arasında olan ülkeler orta ve %2'den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleri olarak kabul edilmektedir (Şekil-2). Türkiye HBV sıklığı açısından orta endemisite bölgesindedir. Ülkemizde 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı, 3.5-4 milyon taşıyıcının ve 500000-1000000 arasında kronik hepatit B'li hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir (2). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen TURHEP çalışmasında HBsAg pozitiflik oranı %4, anti-HBc total pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği ise %31.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük, İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (3).



Şekil 2. Dünyada ve Türkiye’de Kronik Hepatit B Prevalansı

2.2.3. Bulaş Yolları

HBV bulaşında en önemli kaynak HBV taşıyıcıları olup perinatal (vertikal), horizontal, perkutan (parenteral) ve cinsel temas olmak üzere başlıca dört ana bulaş yolu mevcuttur (32, 33).

Perinatal (vertikal) bulaş: HBV taşıyıcı anneden yenidoğana HBV bulaşı sıklıkla üçüncü trimesterde, intrapartum ve postpartum dönemlerde meydana gelmektedir (34). Kronikleşme oranı infantlarda %90 iken çocukluk döneminde %30 olarak saptanmıştır (35).

Perkutan (parenteral) bulaş: HBV taşıyıcısı kişinin kan, vücut sıvıları ve mukozal teması yoluyla gerçekleşmektedir. Damar içi ilaç kullanımı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kontamine iğnelerle yaralanmalar, hemodiyaliz ve dövme bu tip bulaşın en önemli örnekleridir (36). Kan vericilerinde HBsAg taraması yapılmaya başlandıktan sonra bu yolla gerçekleşen bulaş oldukça azalmıştır. Ancak HBV HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kan ve dokuların transfüzyonu ile bulaşabildiğinden nadir de olsa bu yolla bulaş görülebilmektedir (37).

Cinsel yolla bulaş : Taşıyıcıların cinsel salgılarında HBV bulunmakta olup cinsel partnerlerine mukoza yoluyla bulaşabilmektedir. Travmatik ilişkilerde ve

başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaş riski daha da artmaktadır (32).

Horizontal bulaş: Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas sonucunda gerçekleşir. Parenteral, perinatal ya da cinsel temasla bulaş gösterilememiştir. Özellikle yüksek ve orta endemisite bölgelerinde sık görülmektedir (38).

2.2.4. Klinik

HBV enfeksiyonu akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi birçok ölümcül hastalığa yol açabilmektedir. Virüsün özellikleri ve kişinin immün yanıtı doğal seyiri belirleyen en önemli faktörlerdir. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların bir kısmı tam iyileşirken bir grup hastada enfeksiyon kronikleşmektedir (39).

2.2.4.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonu, HBV maruziyeti sonrasındaki ilk 6 aylık süreyi kapsar. Hastaların %70'inde subklinik veya anikterik hepatit görülürken %30'unda ikterik hepatit gelişir. Prodromal dönemde halsizlik, bulantı, iştahsızlık, kas ağrısı, kusma ve yorgunluk görülebilir. Bazı olgularda sağ üst kadran ağrısı ve epigastrik ağrı görülebilir. Akut hepatitte görülen başlıca biyokimyasal değişiklik AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) ve bilirubin değerlerinde yüksekliktir. Özellikle ALT 1000-1500 IU/L düzeyine kadar yükselebilir. Serolojik tanıda en önemli göstergeler HBsAg ve anti-HBc IgM pozitifliğidir (40). Akut HBV enfeksiyonunda vücudun verdiği immün yanıt yeterli ise hastalık iyileşir. Yetersiz immün yanıtta ise kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Enfeksiyondan sonraki 6 ay içerisinde anti-HBs gelişmemesi durumunda olgu kronikleşmiş kabul edilir. Enfeksiyon sonrası anti-HBs pozitif hale gelen olgularda virüsün tam olarak eradike edilemeyebileceği ve immün sistem tarafından baskılanmış halde kalabileceği gösterilmiştir (39).

2.2.4.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Kronikleşme riski yaşla birlikte azalmaktadır. Perinatal bulaş sonucu enfekte olan bireylerde kronikleşme riski %90 iken erişkinlerde bu oran %5'ten azdır (10).

Kronik HBV'li hastalar çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Bazı hastalarda yorgunluk gibi özgül olmayan belirtiler görülebilir. Serum ALT ve AST değerleri normal veya hafif derecede yüksek tespit edilebilir (36).

2.2.5. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Yakın zamana kadar HBV enfeksiyonu viral replikasyon ve transaminaz değerlerinin göz önüne alındığı immuntoleran dönem, immun yanıt dönemi, inaktif kronik hepatit dönemi ve reaktivasyon dönemi olmak üzere 4 döneme ayrılmakta idi (41). Ancak Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 rehberinde kronik HBV enfeksiyonu; HBeAg (hepatit B e antijeni) varlığı, HBV DNA (deoksiribonükleik asit) düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonu varlığına göre beş faza ayrılmıştır. Yeni terminoloji kronikleşmenin iki ana karakteristiği olan enfeksiyon ve hepatit tanımına dayalı olarak yapılmıştır (Tablo 5) (42).

Tablo 5. Kronik Hepatit B'nin Klinik Evreleri

| | HBeAg Pozitif | | HBeAg Negatif | |
|----------------------------|-----------------------|--|-------------------|----------------------------|
| | Kronik Enfeksiyon | Kronik Hepatit | Kronik Enfeksiyon | Kronik Hepatit |
| HBsAg | Yüksek | Yüksek/Orta | Düşük | Orta |
| HBV DNA | 10 ⁷ IU/ml | 10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml | <2000 IU/ml | >2000 IU/ml |
| ALT | Normal | Yüksek | Normal | Yüksek |
| Nekroinflamatuvar aktivite | Yok/Minimal | Orta/Ciddi | Yok | Orta/Ciddi |
| Eski terminoloji | İmmuntoleran | İmmun reaktif | İnaktif taşıyıcı | HBe negatif kronik hepatit |

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (önceki ismi immuntoleran faz); HBeAg pozitif, HBV DNA çok yüksek, ALT ise normal sınırlardadır. Karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis yoktur veya minimaldir. Bu hastalar oldukça bulaştırıcıdır.

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B (önceki ismi immun reaktif faz); HBeAg pozitif, HBV DNA ve ALT yüksek sınırlardadır. Karaciğerde orta-ağır nekroinflamasyon ve hızlı ilerleyen fibrozis vardır. Bu faz sonrası çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu gelişerek HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına geçilir. Bir grup hastada ise HBeAg serokonversiyonu uzun yıllar sürebilir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (önceki ismi inaktif taşıyıcı); HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA düşük değerlerde (<2000 IU/ml) veya negatif, ALT ise normal sınırlardadır. Hastalar bu fazda kalır ise siroz ve hepatoselüler kansere progresyon riski düşüktür.

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit B; HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA orta veya yüksek düzeyde (genelde HBeAg pozitif hastalardan düşük), ALT ise aralıklı olarak veya sürekli yüksek düzeyde saptanmaktadır. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis görülür.

Faz 5: HBsAg negatif faz (okült HBV enfeksiyonu); HBsAg negatif, anti-HBc pozitifdir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. HBV DNA genellikle negatiftir ancak karaciğerde cccDNA (kovalent bağlı kapalı sirküler DNA) saptanır. ALT düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Bu hastalarda immünsupresyon varlığı HBV reaktivasyonuna neden olabilir.

2.2.6. Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanısı ve klinik fazlarının belirlenmesinde iyi bir öykü ve fizik muayene ile birlikte biyokimyasal, serolojik, moleküler ve histopatolojik tetkikler kullanılmaktadır (43).

2.2.6.1. Serolojik Testler

HBV tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HBe (hepatit B e antikoru) ve HBeAg'dir. HBsAg HBV ile temastan 1-10 hafta sonra pozitifleşir. Klinik belirti ve bulgular HBsAg pozitifleştikten 4-10 hafta sonra görülmeye başlar. HBsAg'nin ardından total anti-HBc pozitifliği görülür. HBV DNA viral replikasyonun en iyi göstergesi olup HBsAg pozitifliğinden önceki 3 hafta içerisinde saptanacak düzeye gelmektedir. HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde veya kısa bir süre sonra pozitifleşir ancak HBsAg'den önce kaybolarak anti-HBe pozitifliğine dönüşür. HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık ve artmış viral replikasyonun göstergesidir. Akut HBV enfeksiyonunda en önemli serolojik gösterge anti-HBc IgM'dir. Bu antikor HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere döneminde akut hepatit B'nin tek serolojik göstergesidir. HBV ile temasın göstergesi olan anti-HBc IgG oldukça güvenilir bir tarama testidir. HBV'ye karşı bağışıklık oluşsa dahi anti-HBc IgG ömür boyu pozitif kalmaktadır (Tablo 6) (39, 40).

Tablo 6. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Test Sonuçlarının Yorumu

| Klinik formlar | HBs-Ag | HBeAg | Anti-HBc IgM | Anti-HBc IgG | Anti-HBs | Anti-HBe | HBV DNA | ALT |
|--------------------------|--------|-------|--------------|--------------|----------|----------|-------------|-------|
| AHB | + | + | + | - | - | - | +++ | +++++ |
| AHB (pencere dönemi) | - | - | + | - | - | - | ++ | +++++ |
| İyileşmiş hepatit | - | - | - | + | + | + | - | N |
| KHB (immün tolerans) | + | + | - | + | - | - | ++++ | N |
| KHB | + | +/- | - | + | - | +/- | ≥2000 IU/ml | + |
| KHB (alevlenme) | + | +/- | +/- | + | - | +/- | + | ++ |
| İnaktif HBV taşıyıcılığı | + | - | - | + | - | + | <2000 IU/ml | N |
| Gizli HBV enfeksiyonu | - | - | - | +/- | +/- | - | + | N |
| Hepatit B aşısı | - | - | - | - | + | - | - | N |

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B

2.2.6.2. Biyokimyasal Testler

HBV'nin tanı ve takibinde en sık kullanılan biyokimyasal parametreler ALT, AST, ALP, GGT (gama glutamil transferaz), bilirubinler, PT (protrombin zamanı) ve albumindir. Karaciğer hasarının değerlendirilmesinde ALT, AST'den çok daha özgül bir göstergedir. ALT düzeyinin artışı karaciğerdeki nekroinflamasyonun bir göstergesi olmakla birlikte normal olması inflamasyon veya fibrozisi ekarte ettirmez (44).

2.2.6.3. Moleküler Testler

Moleküller testler HBV DNA ve genotiplerinin belirlenmesinde kullanılır. HBV DNA'nın HBsAg'den yaklaşık 3 hafta önce saptanabilir olması enfeksiyon bulaşının erken tanısında son derece yardımcıdır. Başlıca klinik kullanımları; serolojik tanıdan kaçabilen mutant enfeksiyonların gösterilmesi, viral aktivitenin ve prognozun belirlenmesi, antiviral tedavi etkinliğinin izlenmesi ve ilaç direncinin erken tespit edilmesidir (39, 43, 45).

2.2.6.4. Histokimyasal Testler

Histopatolojik değerlendirmede en yaygın tercih edilen yöntem karaciğer iğne biyopsisidir. Bu yöntemle karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis düzeyi belirlenerek tedavi kararı verilebilmekte ve aynı zamanda karaciğerde hasara yol açabilecek diğer nedenler de dışlanabilmektedir (43, 46).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Akut HBV Tedavisi

Akut HBV enfeksiyonunda hastalara istirahat önerilir. Semptomlara yönelik tedavi yapılır. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanır. Ciddi akut HBV

kliniği ve laboratuvar bulguları olan ($INR \geq 1.5$ ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olanlar) hastalara nükleozid/nükleotid analogu tedavisi başlanmalıdır (45).

2.2.7.2. Kronik HBV Tedavisi

HBV enfeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede hepatoselüler kanser veya siroz hikayesi olması ve karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. HBV DNA düzeyi, ALT düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti tedavi kararının alınmasındaki en önemli kriterlerdir. Kronik HBV tedavisinde onaylanmış olan tedaviler; pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analoglarıdır (adefovir dipivoksil, tenofovir dipivoksil fumarat ve tenofovir alafenamid) (41, 45).

2.2.8. Korunma

Siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonlara yol açan HBV'nin mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradike edilememesi bu enfeksiyondan korunmanın önemini bir kat daha artırmaktadır (46). HBV enfeksiyonundan korunmadaki 3 ana strateji; davranışsal değişiklikler, pasif immünizasyon ve aktif immünizasyondur (36).

2.2.8.1. Davranışsal Değişiklikler

Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu, mesleki HBV bulaşının engellenmesine yönelik önlemler enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkilidir. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (36).

2.2.8.2. Pasif İmmünizasyon

Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) yüksek titrede anti-HBs içerir. HBIG uygulaması için en önemli endikasyon HBV ile akut temastır. HBIG deltoid veya gluteal kas içine uygulanır. Bu uygulama ile 2- 6 ay süren bağışıklık sağlanır (36, 47).

2.2.8.3. Aktif İmmünizasyon

HBV aşısı rekombinant DNA tekniği ile üretilen yüksek miktarda HBsAg içerir (47). Aşılamada 0., 1. ve 6. aylarda uygulanan 3 dozluk veya 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan 4 dozluk şemalar kullanılır. Günümüzde en yaygın kullanılan ve en iyi antikor cevabının alındığı aşı şeması 3 dozluk aşı şemasıdır. HBV aşısının çocuklara 10 ug, erişkinlere 20 ug dozlarında deltoid kası içine yapılması önerilmektedir. Anti-HBs düzeyinin ≥ 10 mIU/mL olması HBV'ye karşı bağışıklık geliştiğinin göstergesidir. Yeterli antikor yanıtı sağlanan kişilerde sonradan antikor düzeyi bu düzeyin altına veya saptanamayacak düzeylere inse dahi HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun sürdüğü bilinmektedir (48). 3 doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır (36).

2.2.9. İmmüsuprese Hastalarda HBV Reaktivasyonu ve Yönetimi

HBV'nin doğal seyri virüsün çoğalma kabiliyeti ile konağın immun cevabına bağlı olarak değişebilmektedir. HBV'ye karşı bağışıklık kazanılsa bile virüsle karşılaşmış olan kişilerin hepatositlerinde ve lökositlerinde HBV latent olarak kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle HBV ile karşılaşmış olan bireyler immüsupresif tedavi aldıklarında HBV reaktivasyonu açısından riskli duruma gelmektedirler. Ayrıca reaktivasyon gelişimi immüsupresif tedavinin bırakılmasına neden olarak primer hastalığın tedavisinde gecikmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle immüsupresif tedavi alacak olan hastalar tedaviye başlanmadan önce mutlaka HBV açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla tüm hastalar HBsAg, anti-

HBs ve anti-HBcIgG açısından taranmalı; HBsAg pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgM'ye; anti-HBc Ig G pozitif hastalarda ise HBV DNA'ya bakılmalıdır (45, 49). HBsAg pozitif olan hastalarda ayrıca HDV, HCV, AIDS gibi eş zamanlı enfeksiyonlar da test edilmelidir. Anti-HBs sonucu profilaktik tedavi kararını etkilememekte olup hepatit B açısından riskli grubun belirlenerek aşı için yönlendirilmesini sağlamaktadır. HBV açısından seronegatif olan hastaların immunsupresif tedavi almadan önce mümkünse aşılınması önerilir. Çünkü immunsupresif tedavi alanlarda aşının etkinliği azalmaktadır (50).

Profilaktik tedavide entekavir veya tenofovir kullanılabilir. HBsAg pozitif hastalarda mümkünse immunsupresif tedaviden 1 hafta önce profilaksiye başlanmalıdır. İmmunsupresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay daha devam edilmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan olgularda HBV DNA pozitifliği var ise profilaktik tedavi başlanmalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif ve HBV DNA negatif olan vakalarda öncelikle HBV reaktivasyon riski belirlenmeli ve reaktivasyon riski yüksek hastalarda immunsupresif tedavi başlanacak ise (örneğin rituksimab tedavisi veya kemik iliği transplantasyonu) profilaktik tedavi önerilmelidir. HBV DNA reaktivasyonu açısından düşük riskli olup immunsupresif tedavi alacak olanlar ise 3 ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız KTÜ Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bölümü tarafından 01.01.2012 –31.12.2017 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmiş olan hematolojik malignite tanılı hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı üzerinden yürütülen geriye dönük (retrospektif) kanıtlara dayalı tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Bu çalışmada hematolojik maligniteli 434 hastanın HBV seroprevalansları (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG ve HBV DNA) tanımlanmış olup bu sonuçların hasta karakteristikleri (yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı) ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Hastaların dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. KTÜ Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bölümünde 01.01.2012 – 31.12.2017 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı ile takip edilmiş olmak
3. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG değerlerinin tamamına bakılmış olmak

Hastaların dışlanma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Daha önce malignite tanısı almış olmak
3. Daha önce immunsupresif tedavi almış olmak
4. Hematolojik malignite tanısına rağmen HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG değerlerinden en az birine bakılmamış olmak

Bu çalışmada toplam 16 farklı hematolojik malignite tanılı hasta üç ana başlık altında değerlendirildi (lösemi, lenfoma ve MM). Lösemiler akut ve kronik lösemiler olarak 2 gruba ayrılırken lenfomalar HL ve NHL olarak iki ana gruba ayrıldı. NHL'ler kendi aralarında düşük dereceli (indolent seyirli) ve yüksek dereceli (agresif seyirli) NHL olmak üzere 2 alt gruba ayrılarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Hastaların Tanıları

| Multiple myelom | |
|------------------------|--------------------------------|
| Lösemiler | |
| Akut lösemiler | AML |
| | ALL |
| Kronik lösemiler | KLL |
| | KML |
| Lenfomalar | |
| Hodgkin lenfoma | |
| Non-Hodgkin lenfoma | |
| İndolent seyirli NHL | Foliküler lenfoma grade 1/2/3a |
| | SLL |
| | Mantle hücreli lenfoma |
| | Marjinal zon lenfoma |
| | Waldenström makroglobulinemisi |
| | Mikozis fungoides |
| Agresif seyirli NHL | DBBHL |
| | Foliküler lenfoma grade 3b |
| | Burkitt lenfoma |
| | Periferik T hücreli lenfoma |
| | NK/T hücreli lenfoma |

İstatistiksel değerlendirmeler için “Statistical Package for social Sciences“ (SPSS) versiyon 23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik veriler için sayı (n) ve yüzde (%); ölçümle elde edilen veriler için aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS), minimum (min) ve maksimum (maks) değerler olarak verildi. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunlukları one-sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

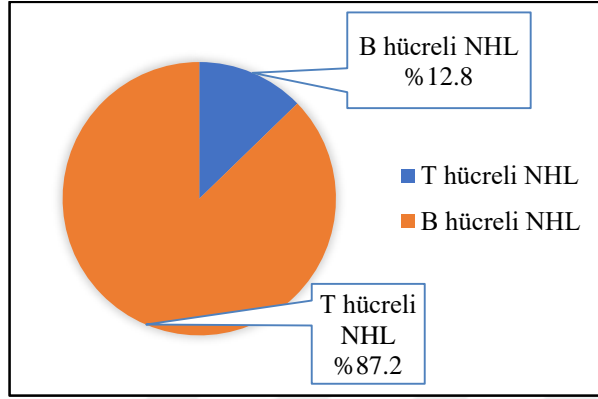
4. BULGULAR

Çalışmaya lösemi, lenfoma ve MM tanılı toplam 434 hasta dahil edildi. Olguların 200'ü (%46.1) lenfoma, 127'si (%29.2) MM ve 107'si (%24.7) lösemi tanıları ile takipli idi. Lösemi hastaları kendi içerisinde akut lösemiler (AML ve ALL) ve kronik lösemiler (KML ve KLL) olarak gruplandırıldığında; 72 hastanın (%16.6) AML, 21 hastanın (%4.8) ALL, 12 hastanın (%2.8) KLL ve 2 hastanın (%0.4) KML tanılı olduğu saptandı. Lenfoma hastaları HL ve NHL olarak kategorize edildiğinde 43 hastanın (%9.9) HL tanılı, 157 hastanın (%36.2) NHL tanılı olduğu görüldü. NHL hastaları düşük dereceli (indolent seyirli) NHL ve yüksek dereceli (agresif seyirli) NHL olarak gruplandırıldığında 60 hasta (%13.9) indolent seyirli NHL iken 97 hasta (%22.3) agresif seyirli NHL idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Tanılarının Dağılımı

| Tanı | Sayı | Yüzde (%) |
|--------------------------------|------------|-------------|
| Multiple myelom | 127 | 29.2 |
| Lösemi | 107 | 24.7 |
| Akut Lösemiler | 93 | 21.4 |
| AML | 72 | 16.6 |
| ALL | 21 | 4.8 |
| Kronik Lösemiler | 14 | 3.2 |
| KLL | 12 | 2.8 |
| KML | 2 | 0.4 |
| Lenfoma | 200 | 46.1 |
| Hodgkin Lenfoma | 43 | 9.9 |
| Non-Hodgkin Lenfoma | 157 | 36.2 |
| İndolent seyirli NHL | 60 | 13.9 |
| Foliküler lenfoma grade 1/2/3a | 13 | 3.0 |
| SLL | 14 | 3.2 |
| Mantle hücreli lenfoma | 12 | 2.8 |
| Marjinal zon lenfoma | 10 | 2.3 |
| Waldenström makroglobulinemisi | 6 | 1.4 |
| Mikozis fungoides | 5 | 1.2 |
| Agresif seyirli NHL | 97 | 22.3 |
| DBBHL | 75 | 17.3 |
| Foliküler lenfoma grade 3b | 2 | 0.4 |
| Burkitt lenfoma | 5 | 1.2 |
| Periferik T hücreli lenfoma | 13 | 3.0 |
| NK/T hücreli lenfoma | 2 | 0.4 |
| Toplam | 434 | 100.0 |

157 NHL tanılı hastayı histolojik olarak B hücreli ve T hücreli olarak 2 gruba ayırdığımızda olguların 137'si (%87.2) B hücreli NHL iken 20'si (%12.8) T hücreli NHL idi (Şekil 3).



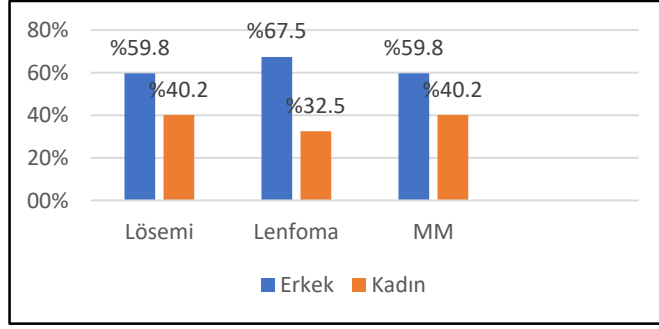
Şekil 3. NHL Tanılı Hastaların Alt Tipleri

Çalışmaya dahil edilen olguların 275'i (%63.4) erkek ve 159'u (%36.6) kadın olup E/K oranı 1.7/1 idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Cinsiyetlerinin Dağılımı

| Cinsiyet | Sayı | Yüzde (%) |
|----------|------|-----------|
| Kadın | 159 | 36.6 |
| Erkek | 275 | 63.4 |
| Toplam | 434 | 100.0 |

Tanı grupları ile cinsiyet ilişkisine baktığımızda lösemi olgularının 64'ünün (%59.8) erkek ve 43'ünün (%40.2) kadın; lenfoma olgularının 135'inin (%67.5) erkek ve 65'inin (%32.5) kadın; MM olgularının ise 76'sının (%59.8) erkek ve 51'inin (%40.2) kadın olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Tanı Gruplarına Göre Cinsiyetlerin Dağılımı

Çalışmada olguların hepatit serolojilerinin bakıldığı tarihteki yaşlarına göre; yaş ortalaması 53.9 ± 16.4 yıl olup yaş dağılımı 18-86 arasında idi. Yaş aralığına bakıldığında ise olguların %47.4'ü 50-69 yaş aralığında idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Yaşlarının Dağılımı

| Yaş aralıkları | Sayı | Yüzde (%) |
|----------------|------|-----------|
| 18-29 | 43 | 9.9 |
| 30-39 | 44 | 10.1 |
| 40-49 | 63 | 14.5 |
| 50-59 | 106 | 24.4 |
| 60-69 | 100 | 23.0 |
| 70-79 | 59 | 13.6 |
| 80-94 | 19 | 4.4 |
| Toplam | 434 | 100.0 |

Cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında kadın olguların yaş ortalaması 54.0 ± 16.4 (18-85 yaş), erkek olguların ise yaş ortalaması 53.9 ± 16.5 (18-86) idi.

Lösemi hastalarının yaş ortalaması 44.3 ± 15.3 (18-78), lenfoma hastalarının yaş ortalaması 53.4 ± 16.8 (18-84) iken MM hastalarının yaş ortalaması 62.8 ± 11.4 (33-86) idi. MM hastaları lösemi ve lenfoma hastalarından, lenfoma hastaları da lösemi hastalarından yaş ortalaması açısından yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tanı Gruplarına Göre Yaş Dağılımları

| Tanı | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std sapma |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------|
| Lösemi | 18 | 78 | 44.3 | 15.3 |
| Lenfoma | 18 | 84 | 53.4 | 16.8 |
| Multiple myelom | 33 | 86 | 62.8 | 11.4 |

Hematolojik malignite tanısı almış olan 434 hastanın hepatit serolojilerine bakıldığında; %6.9’unda (30 hasta) HBsAg pozitif, %35.7’sinde (155 hasta) anti-HBs pozitif ve %34.8’inde (151 hasta) anti-HBc IgG pozitif (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm Hastaların HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|-------------|-------------|--------|
| HBsAg | 30 (%6.9) | 404 (%93.1) | 434 |
| Anti-HBs | 155 (%35.7) | 279 (%64.7) | 434 |
| Anti-HBc IgG | 151 (%34.8) | 283 (%65.2) | 434 |

Hastalar hepatit serolojilerine göre ;

1. HBV ile karşılaşmamış grup
2. Aşılı-bağışık grup
3. Enfeksiyonu geçirmiş-bağışık grup
4. Kronik enfekte grup
5. İzole anti-HBc IgG pozitif grup olarak sınıflandırıldı.

Hastaların 217’sinde (%50.0) tüm serolojik markerlar negatif olup HBV ile karşılaşılmamıştı. Yalnızca anti-HBs pozitifliği olan aşılı-bağışık 65 hasta (%15.0), HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ve anti-HBc IgG pozitif olan enfeksiyonu geçirmiş-bağışık 89 hasta (%20.5), HBsAg pozitif olan kronik enfekte 30 hasta (%6.9) olduğu saptandı. Bu 30 hastanın hepatit serolojileri dosyalarından ayrıntılı incelendiğinde hiçbirinde aktif HBV enfeksiyonuna rastlanmadı. Kalan 33 hastanın (%7.6) ise HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc IgG pozitif olarak saptandığından izole anti-HBc IgG pozitif olarak kabul edildi. İzole anti-HBc IgG pozitif grup okült hepatit açısından değerlendirildiğinde 14’ünün HBV DNA değerine bakıldığı ve bu hastaların tamamında HBV DNA’nın negatif olduğu gözlemlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların HBV serolojilerine göre klinik sınıflandırması

| Klinik | Sayı | Yüzde (%) |
|------------------------------------|------|-----------|
| HBV ile karşılaşmamış grup | 217 | 50.0 |
| Aşılı- bağışık grup | 65 | 15.0 |
| Enfeksiyonu geçirmiş -bağışık grup | 89 | 20.5 |
| Kronik enfekte grup | 30 | 6.9 |
| İzole anti-HBc IgG pozitif grup | 33 | 7.6 |
| Toplam | 434 | 100.0 |

Lenfoma tanılı 200 hastanın hepatit serolojileri incelendiğinde, %7'sinde (14 hasta) HBsAg pozitif, %34.5'inde (69 hasta) anti-HBs pozitif ve %33'ünde (66 hasta) anti-HBc IgG pozitif olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Lenfoma Hastalarının HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|------------|-------------|--------|
| HBsAg | 14 (%7.0) | 186 (%93.0) | 200 |
| Anti-HBs | 69 (%34.5) | 131 (%65.5) | 200 |
| Anti-HBc IgG | 66 (%33.0) | 134 (%67.0) | 200 |

Lenfoma hastaları HL ve NHL olarak kategorize edildiğinde HL tanılı 43 hastanın %6.9'unda (3 hasta) HBs Ag pozitif, %28'inde (12 hasta) anti-HBs pozitif ve %21'inde anti-HBc IgG pozitif (Tablo 15).

Tablo 15. HL Tanılı Hastalarının HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|----------|------------|--------|
| HBsAg | 3 (%6.9) | 40 (%93.1) | 43 |
| Anti-HBs | 12 (%28) | 31 (%72) | 43 |
| Anti-HBc IgG | 9 (%21) | 34 (%79) | 43 |

NHL tanılı 157 hastanın ise %7'sinde (11 hasta) HBsAg pozitif, %35.6'sında (56 hasta) anti-HBs pozitif ve %37'sinde (58 hasta) anti-HBc IgG pozitif (Tablo 16).

Tablo 16. NHL Tanılı Hastaların HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|------------|-------------|--------|
| HBsAg | 11 (%7) | 146 (%93) | 157 |
| Anti-HBs | 56 (%35.6) | 101 (%64.4) | 157 |
| Anti-HBc IgG | 58 (%37) | 99 (%63) | 157 |

NHL tanılı hastaların klinik dağılımına bakıldığında %52.2'si (82 hasta) HBV ile karşılaşmamış, %10.8'i (17 hasta) aşıli-bağışık, %24.8'i (39 hasta) enfeksiyonu geçirmiş-bağışık, %7.1'i (11 hasta) kronik enfekte ve %5.1'i (8 hasta) izole anti-HBc IgG pozitif olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. NHL Tanılı Hastaların HBV Serolojilerine Göre Klinik Sınıflandırması

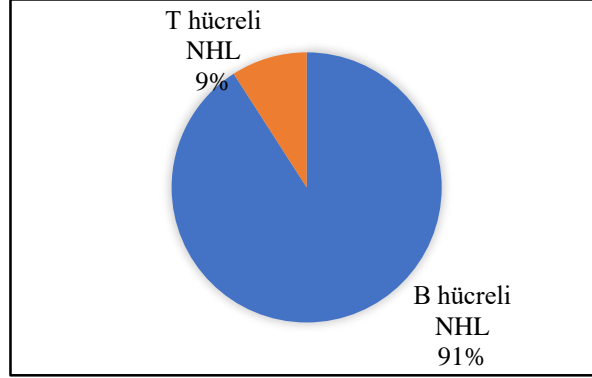
| Klinik | Sayı | Yüzde (%) |
|-----------------------------------|------|-----------|
| HBV ile karşılaşmamış grup | 82 | %52.2 |
| Aşıli- bağışık grup | 17 | %10.8 |
| Enfeksiyonu geçirmiş-bağışık grup | 39 | %24.8 |
| Kronik enfekte grup | 11 | %7.1 |
| İzole anti-HBc IgG pozitif grup | 8 | %5.1 |
| Toplam | 157 | %100 |

Düşük dereceli ve yüksek dereceli NHL hastalarının HBsAg sonuçları ayrı olarak değerlendirildiğinde, düşük dereceli NHL tanılı 60 hastanın 4'ünde (%6.7), yüksek dereceli NHL tanılı 97 hastanın ise 7'sinde (%7.2) HBsAg değerinin pozitif olduğu görüldü. HBsAg pozitifliğinin düşük dereceli ve yüksek dereceli NHL hastalarında benzer oranda olduğu izlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Düşük ve Yüksek Dereceli NHL Olgularının HBsAg Sonuçları

| | | HBsAg | | Total |
|----------------------------|-----------|---------|---------|-------|
| | | Pozitif | Negatif | |
| Düşük dereceli NHL | Sayı | 4 | 56 | 60 |
| | Yüzde (%) | 6.7 | 93.3 | 100.0 |
| Yüksek dereceli NHL | Sayı | 7 | 90 | 97 |
| | Yüzde (%) | 7.2 | 92.8 | 100.0 |
| Toplam | Sayı | 11 | 146 | 157 |
| | Yüzde (%) | 7 | 93 | 100.0 |

Kronik enfekte 11 NHL hastasının 10'u (%91) B hücreli NHL iken 1'i (%9) T-hücreli NHL alt tipinde idi (Şekil 5).



Şekil 5. Kronik Enfekte NHL Hastalarının Alt Tipleri

MM tanılı hastaların hepatit serolojilerine baktığımızda 8'inde (%6.2) HBsAg pozitif, 41'inde (%32.2) anti-HBs pozitif ve 46'sında (%36.2) anti-HBc IgG pozitif izlendi (Tablo 19).

Tablo 19. MM Tanılı Hastaların HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|------------|-------------|--------|
| HBsAg | 8 (%6.2) | 119 (%93.8) | 127 |
| Anti-HBs | 41 (%32.2) | 86 (%67.8) | 127 |
| Anti-HBc IgG | 46 (%36.2) | 81 (%63.8) | 127 |

Lösemi tanılı 107 hastanın HBV serolojilerine bakıldığında, 8'inde (%7.5) HBsAg pozitif, 45'inde (%42.1) anti-HBs pozitif ve 39'unda (%36.4) anti-HBc IgG pozitif idi (Tablo 20).

Tablo 20. Lösemi Hastalarının HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|------------|------------|--------|
| HBsAg | 8 (%7.5) | 99 (%92.5) | 107 |
| Anti-HBs | 45 (%42.1) | 62 (%57.9) | 107 |
| Anti-HBc IgG | 39 (%36.4) | 68 (%63.6) | 107 |

Lösemi hastaları akut ve kronik lösemi olarak ayrıldığında, akut lösemili hastalarda HBsAg pozitifliği %5.4 iken kronik lösemili hastalarda HBsAg pozitifliği %21.4 olarak izlendi (Tablo 21-22).

Tablo 21. Akut Lösemili Hastaların HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|------------|------------|-----------|
| HBsAg | 5 (%5.4) | 88 (%94.6) | 93 (%100) |
| Anti-HBs | 43 (%46.2) | 50 (%53.8) | 93 (%100) |
| Anti-HBc IgG | 33 (%35.5) | 60 (%64.5) | 93 (%100) |

Tablo 22. Kronik Lösemili Hastaların HBV Serolojileri

| Seroloji | Pozitif | Negatif | Toplam |
|--------------|-----------|------------|-----------|
| HBsAg | 3 (%21.4) | 11 (%78.6) | 14 (%100) |
| Anti-HBs | 2 (%14.3) | 12 (%85.7) | 14 (%100) |
| Anti-HBc IgG | 6 (%42.9) | 8 (%57.1) | 14 (%100) |

HBsAg pozitifliği olan 30 hastanın profilaktik tedavi oranlarına bakıldığında ise 21'ine antiviral profilaksi verildiği gözlemlendi. Antiviral tedavi uygulanmayan 9 hastanın 2'sinde HBV reaktivasyonu geliştiği izlendi. İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan 33 hastanın ise 17'sinin antiviral tedavi aldığı ve profilaksi alan hastalarda HBV reaktivasyonu gelişmediği gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Dünyada 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu ve 248 milyon kişide HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir (1). Hematolojik malignitesi olan hastalar sık kan transfüzyonu, uzun süreli hospitalizasyon, immünosupresif tedavi kullanımı, kemik iliği transplantasyonu ve invaziv işlemlere maruz kalmaları nedeni ile HBV enfeksiyonu gelişimi açısından risk altındadırlar (5). Aynı zamanda kemoterapi ile kür sağlanabilecek hastalarda HBV enfeksiyonu gelişmesi tedavide gecikmelere, doz yoğunluğunun azaltılmasına veya tedavinin bırakılmasına bağlı olarak tedavi etkinliğinde azalmaya ve fulminan hepatit gelişimi ile hastalık ilişkisiz mortalitenin artışına yol açabilmektedir (51).

Ülkemiz HBV enfeksiyonu sıklığında dünyada orta endemik bölge içerisinde yer almaktadır. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin ülke genelinde toplum tabanlı yürüttüğü TURHEP çalışmasında ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı % 4, anti-HBs pozitifliği %31.9 ve anti-HBc total pozitifliği %30.6 olarak saptanmıştır. HBV enfeksiyonu geçirmiş ve bağışıklık kazanmış hasta oranı %22, izole anti-HBc total pozitifliği %4.6, aşılı bağışık oranı %8.4 ve kronik enfekte oranı %4 olarak izlenmiştir. Çalışmanın Karadeniz bölgesini içeren verilerine bakıldığında ise HBsAg pozitifliği %6.1 olup Güneydoğu Anadolu bölgesinden sonra Türkiye'de en fazla HBV enfeksiyonun görüldüğü 2. bölge olarak tanımlanmıştır (3). Kolaylı C. ve arkadaşlarının çalışmasında ise Trabzon ilinde sağlıklı popülasyonda HBsAg pozitifliği %3.0, anti-HBs pozitifliği % 40.6 ve anti-HBc IgG pozitifliği %27.4 olarak saptanmıştır. HBV enfeksiyonu geçirmiş ve bağışıklık kazanmış oranı %17.6, izole anti-HBc IgG pozitif oranı %4.2, aşılı bağışık oranı %23 ve HBV ile karşılaşmamış oranı % 49.7 olarak bildirilmiştir (52).

Hematolojik maligniteli hastaları değerlendirildiği çalışmamızda ise Türkiye ve Trabzon ilini kapsayan bölgesel çalışmalardan farklı olarak, HBsAg pozitiflik oranı %6.9, anti-HBc IgG pozitiflik oranı %34.8 ve izole anti-Hbc IgG pozitiflik oranı %7.6 olarak saptanmış olup, her iki çalışmada elde edilen verilerden daha yüksek idi. Buna karşılık %15 olarak saptanan aşılı bağışık oranı ise Kolaylı C. ve arkadaşlarının çalışmasından daha düşük izleniyordu. Bu sonuçlar bize hematolojik malignitesi olan bireylerde HBV prevalansının arttığını göstermekteydi. Hastaların

tedavi sürecinde pencere dönemi ve anikterik HBV enfeksiyonu geçiren donörlerden kan transfüzyonları yapılması ile HBV bulaş riski artabilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hasta değerlendirmesinin tedavi öncesi tanı sürecinde yapılması HBV varlığının kan ürünleri transfüzyonundan bağımsız olduğunu ve hematolojik malignite gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi. Yapılan çalışmalarda HBV enfeksiyonu geçiren bireylerin periferik mononükleer hücrelerinin ekstrakromozomal kısmında HBV DNA partiküllerinin varlığının gösterilmesi hepatotropik ve lenfotropik bir virüs olan HBV'nin lenfoma patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla hepatit C virüsünün kronik antijenik uyarı ile lenfoproliferasyonu indüklediği ve Non-Hodgkin lenfoma gelişimine neden olduğu anlaşılmıştır (53).

Marcucci F. ve arkadaşlarının çok merkezli yaptığı vaka kontrol çalışmasında 400 yeni tanı almış B hücreli NHL hastası değerlendirilmiş ve HBsAg oranı NHL olgularında %8.5 iken kontrol grubunda %2.8 olarak bulunmuştur (54). Bizim çalışmamızda da 157 NHL tanılı hasta değerlendirilmiş ve HBsAg pozitifliği %7 olarak saptanmıştır. Altıntaş A. ve arkadaşları ülkemizde hepatit B prevalansının en yüksek olduğu bölge olan Güneydoğu Anadolu bölgesinde 203'ü NHL ve 73'ü HL tanılı toplam 276 hastada HBsAg pozitifliğini HL hastalarında %16.4, NHL hastalarında ise % 13.7 olarak saptamışlardır (53). Buna karşılık hepatit B prevalansının en düşük olduğu Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada 434 hematolojik malignite hastasının hepatit verileri incelenmiş ve HBsAg pozitifliği oranı %3.8, anti-HBc IgG pozitifliği %30.4 olarak saptanmıştır (4). Sönmez M. ve arkadaşlarının Doğu Karadeniz bölgesinde 109 lenfoma hastasını değerlendirdikleri vaka-kontrollü çalışmada ise HBsAg pozitifliği %3.7 saptanmış, kontrol grubu ile fark olmadığı görülmüştür (55). Amerika ve Avustralya gibi HBV prevalansının düşük olduğu ülkelerde HBV ile hematolojik maligniteler arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda, bu durum HBV bulaşının ilerleyen yaşlarda olmasından dolayı HBV ilişkili antijenik uyarının daha kısa süreli olmasıyla ilişkilendirilmiştir (56). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitifliği hepatit B prevalansının düşük olduğu Ege bölgesine göre daha yüksek iken HBV ile karşılaşıldığının göstergesi olan anti-HBc IgG pozitifliği benzerdi. İmmüsupressif tedavi alan hastalarda izole anti-HBc IgG pozitifliği varlığında HBV enfeksiyonu gelişimi, hücre içi HBV DNA'nın

süregenliğini dolayısıyla da antijenik uyarının devam ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu bulgular bize HBV ile karşılaşmış kişilerde hücre içerisindeki viral DNA partiküllerinin varlığının lenfoma gelişiminde rolü olabileceğini ima etmekteydi.

Düşük ve yüksek dereceli NHL'lerin ayrı olarak değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında ise, Romanya'da yapılan 68 hastalık bir çalışmada HBsAg pozitifliği düşük dereceli NHL olgularında %37, yüksek dereceli NHL olgularında ise %26.8, Kuzey Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise yeni tanı 222 vakada HBsAg pozitifliği düşük dereceli NHL'de %13.3, yüksek derecelide %10 olarak saptanmıştır (57,58). Bizim çalışmamızda ise düşük dereceli NHL hastalarında HBsAg pozitifliği %6.7, yüksek dereceli NHL hastalarında %7.2 olarak izlenmiş olup, tanımlanan çalışmalara benzer olarak yüksek ve düşük dereceli lenfomalar arasında HBsAg pozitifliği benzerlik göstermekteydi. Bu bulgu bize HBV lenfoma ilişkisinin histopatolojik özelliklerden bağımsız olduğunu telkin etmekteydi.

MM ile HBV birlikteliğini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Huang B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 299 MM ve 299 akut lösemi tanılı hastanın hepatit B serolojileri değerlendirilmiş ve MM hastalarında HBsAg pozitifliği %19.4 iken akut lösemi hastalarında bu oran %12 olarak bulunmuştur (59). Japonya'da yapılan bir başka çalışmada ise MM hastalarında HBsAg pozitifliği %3.2 ve sağlıklı bireylerde ise %1.2 olarak izlenmiş ve MM hastalarında HBsAg pozitifliğinin sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da HBsAg pozitifliği 127 MM tanılı hastada %6.2, 93 akut lösemili hastada ise %5.4 olarak saptanmıştır.

Kuniyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 348 yeni tanı NHL hastasında HBsAg pozitifliği %6.9 olup aynı bölgede yaşayan kan donörlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HBsAg pozitif olguların tanılarına bakıldığında %65'i B hücreli NHL, %29'u T hücreli NHL olup %6'sının ise alt tipi belirlenememiştir (61). Bizim çalışmamızda da 11 HBsAg pozitif NHL vakasının 10'u (%91) B hücreli NHL, 1'i (%9) ise T hücreli NHL alt tipindeydi. Bu birliktelik B hücreli NHL görülme sıklığının daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceği gibi HBV ilişkili artan antikor aracılı uyarının kontrolsüz çoğalmayı indüklemesinin sonucu da olabilir.

Huang CH. ve arkadaşlarının hepatit B aşısı yapılmasının NHL sıklığına etkisini araştırdıkları çalışmada, Tayvan'da Ulusal aşılama programının başlatıldığı 1984 yılından önce ve sonra doğan kişilerde NHL sıklığına bakılmış ve 1984 öncesi doğanlarda NHL insidansı 100000'de 1.85 iken 1984 sonrası doğan 12.5-20 yaş arasındaki bireylerde NHL insidansı 100000'de 0.74 olarak saptanmıştır (62). Marcucci F. ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında ise hepatit B aşısı yapılma oranının NHL tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (54). Bizim çalışmamızda da NHL tanılı hastalarda HBV aşılı oranı genel popülasyona oranla düşük idi. HBV aşılı bireylerde NHL sıklığının daha az olması ve NHL tanılı hastalarda aşılama oranının düşük olması bize lenfoma gelişiminde rol alan çoklu faktörlerinden birinin de hücre içi HBV ilişkili kronik antijenik uyarı olduğunu göstermekteydi.

Literatürde HBV ile karşılaşıldığının göstergesi anti-HBc IgG ile lenfoma ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Marcucci F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NHL tanılı hastalarda total anti-HBc IgG ve izole anti-HBc IgG sıklığı kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, Abe SK. ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında ise anti-HBc IgG sıklığının lenfomalı hastalarda artmadığı izlenmiştir (54, 63). Biz de 157 NHL tanılı hastada anti HBc IgG pozitifliğini %37, izole anti-HBc IgG pozitifliğini %5.1 olarak saptadık. HBV ile karşılaşılmanın bir göstergesi olan anti-HBc IgG pozitifliği hastalığa bağışıklık kazanıldığında, kronik enfeksiyon devam ettiğinde ve bir kısmında ise izole olarak izlenebilmektedir. Her üç durumda da virüs ekstrakromozomal alanda varlığını devam ettirebilmekte ve kronik antijenik uyarıya yol açabilmektedir.

HBV ile karşılaşan kişilerde tedavi ilişkili reaktivasyon önemli bir sorun olup HBsAg pozitif veya negatif, anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda reaktivasyon gelişebilmektedir. HBV ile karşılaştıktan sonra bağışıklık kazanılsa dahi hepatit B virüsü hepatositlerde cccDNA'ya bağlı latent olarak kalmakta ve immun sistem baskılandığında reaktive olabilmektedir. Reaktivasyon sıklığı çalışmalarda %0-%41.5 gibi farklı oranlarda saptanmıştır (64). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği 2017 yılında yayımladığı kılavuzda, kemoterapi ve immünsüpresif tedavi verilecek tüm hastalarda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG bakılması gerektiğini ve HBsAg pozitif olan kişilere entekavir, tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir

alafenamid tedavilerinin başlanmasını önermektedir. Ayrıca HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olan ve rituksimab kullanımı gerekli olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılacak hastalara da benzer şekilde antiviral profilaksi uygulanması gerektiği belirtilmiştir (42). Arslan ÜY. ve arkadaşlarının 15 HBsAg pozitif NHL tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmasında; 14 kemoterapi alan hastanın 6'sına profilaktik antiviral tedavi verildiği, bu hastalarda reaktivasyon izlenmediği buna karşılık viral profilaksi almayan 2 hastada reaktivasyon geliştiği gözlenmiştir (65). Fukushima N. ve arkadaşlarının çalışmasında ise izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 48 hastadan 2'sinde kemoterapi sonrası HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda 30 HBsAg pozitif hastanın 21'ine antiviral profilaksi verildiği, antiviral tedavi uygulanmayan 2 hastada HBV reaktivasyonu geliştiği, buna karşılık izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 33 hastanın 17'sinin antiviral tedavi aldığı ve profilaksi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonunun olmadığı izlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematolojik malignite tanılı 434 hastanın HBV seroprevalansının araştırıldığı bu çalışmada;

- HBsAg pozitiflik oranı %6.9, anti-HBc IgG pozitiflik oranı %34.8 ve izole anti-Hbc IgG pozitiflik oranı %7.6 olarak saptandı.
- Düşük dereceli NHL hastalarında HBsAg pozitifliği %6.7, yüksek dereceli NHL hastalarında %7.2, MM hastalarında %6.2, akut lösemili hastalarda ise %5.4 olarak izlendi.
- Kronik hepatit B'li NHL vakalarının 10'u (%91) B hücre tipinde iken 1'i (%9) ise T hücre tipindeydi.
- NHL tanılı hastalarda HBV aşı oranı genel popülasyona göre daha düşüktü (%23/%10.8).
- NHL tanılı hastalarda anti HBc IgG pozitifliği %37, izole anti-HBc IgG pozitifliği %5.1 idi.
- İmmünespresif tedavi alan 30 HBsAg pozitif hastanın 21'ine antiviral profilaksi verildiği, antiviral tedavi uygulanmayan 2 hastada HBV reaktivasyonu geliştiği, buna karşılık izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 33 hastanın 17'sinin antiviral tedavi aldığı ve profilaksi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonu gelişmediği gözlemlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda kronik HBV enfeksiyonu, HBV ile karşılaşma ve izole anti-HBc IgG pozitifliğinin sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre daha yüksek olduğu izlendi. Bu sonuçlar HBV varlığının hematolojik malignite gelişimi ile ilişkili olabileceğini desteklemekteydi. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldığı dikkate alındığında, hematolojik malignite gelişimi ile HBV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yol gösterici olabileceği ve elde edilen sonuçların çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesinin uygun olabileceği kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: a Systematic Review of Data Published Between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1546-1555.
2. Dursun H, Albayrak A. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Gelinen Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016; 20(2): 145-156.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: a Fieldwork TURHEP Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(11): 1020-1026
4. Ece GT. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Klinik Tıp Bilimleri* 2017; 5(1): 31-35.
5. Sarı R, Özkan HI, Sevinç A, Aydoğdu İ. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu Yapılan ve Yapılmayan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B ve Hepatit C Seropozitifliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7(1): 109-112.
6. Pullukçu H, Taşbakan MI, Yamazhan T, Sipahi OR, Arda B, et al. Akut Myeloid Lösemili Bir Hastada Gelişen Akut Hepatit B İnfeksiyonu. *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11(2): 109-112.
7. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The Changing Scene of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2006; 18(6): 652-659.
8. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe CM, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion Criteria, Highlights from Volume X and the Global Status of Cancer Registration. *International Journal of Cancer*. 2015; 137(9): 2060-2071.
9. American Cancer Society. About Acute Myeloid Leukemia (AML) [İnternet]. 2014[son güncelleme kasım 2017; 20 haziran 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8674.00.pdf>.
10. Demir M. Hematolojik Maligniteler. In: Sönmez HM, editor. *İç Hastalıkları Özet Kitabı*. 1st ed. Ankara: Güneş tıp kitapevleri; 2017. p. 641-747.
11. Hasserjian RP. Acute Myeloid Leukemia: Advances in Diagnosis and Classification. *Internal Journal of Laboratory Hematology*. 2013; 35(3): 358-366.
12. Beköz HS, Sargın D. Akut promyelositik Lösemi (AML M3) Dışı Erişkin Akut Myeloblastik Lösemide Klinik ve Tedavi. *Hematolog Akut Lösemiler*. 2016; 6(2): 202-213.

13. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Klinik Uygulamada Hematoloji 5th ed. Edited by Muhit Özcan. Ankara: Güneş tıp kitabevleri; 2012.
14. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The Changing Scene of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2006; 18(6): 652-659.
15. Heath CW. Leukemogenesis and Low-dose Exposure to Radiation and Chemical Agents. In: Yohn DS, editor. *Advances in Comparative Leukemia Research*. 11th ed. Amsterdam, Elsevier, 1982. p. 23-24.
16. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, et al. Cancer Consequences of the Chernobyl Accident in Europe Outside the Former USSR: A review. *International Journal of Cancer*. 1996; 67(3): 343-352.
17. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and Diagnosis of Myeloproliferative Neoplasms: the 2008 World Health Organization Criteria and Point-of-care Diagnostic Algorithms. *Leukemia*. 2008; 22(1): 14-22.
18. Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia—advances in Biology and New Approaches to Treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(15): 1451-1464.
19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: a Report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Updating the National Cancer Institute—Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12): 5446-5456.
20. Johnston JB. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2004. p. 2429-2463.
21. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, et al. The Rise in Incidence of Lymphomas in Europe 1985-1992. *European Journal of Cancer*. 1999; 35(4): 627-633.
22. Ar C. Lenfomalara Genel Bakış. *Hematolog: Lenfoma*. 2013; 3(2): 200-225.
23. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence Patterns and Outcomes for Hodgkin Lymphoma Patients in the United States. *Advances in Hematology*. 2011; Article ID 725219.
24. Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, et al. editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2009. p. 2144-2194.
25. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 111(6): 2962-2972.

26. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma Aetiology and Epidemiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2002; 56(5): 223-234.
27. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005; 55(2): 74-108.
28. Rajkumar SV. Plazma Hücre Bozuklukları. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Ankara: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 1233-1243.
29. Kartı SS. Multipl Myelom Epidemiyoloji ve Etyoloji. *Hematolog: Multiple Myelom*. 2013; 3(1): 1-7.
30. Wedemeyer H, Pawlotsky JM. Akut Viral Hepatit. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Ankara: İstanbul Tıp kitabevi; 2015. p. 966-973.
31. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, et al. Molecular Epidemiology of Hepatitis B, C and D Viruses in Turkish Patients. *Archives of Virology*. 2004; 149(11): 2115-2129.
32. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, et al. A Nationwide Prevalence Study and Risk factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. *Hepatology*. 2010; 52: 697.
33. Balık İ. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, editor. *Viral hepatit 1994*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 1994. p. 91–101.
34. Shiraki K. Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus and Its Prevention. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000. 15(2): 11-15.
35. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection During Pregnancy: Transmission and Prevention. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2011; 3(2): 92-102.
36. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012; 4(2): 54-58.
37. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1350–1367.
38. Tasyaran M. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2002*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 2002. p. 106-112.

39. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gonen İ, Gunal Ö, et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit alışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klinik Dergisi*. 2014; 27(1): 2-18.
40. Abdullayeva M. Kronik Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Hasarı ve HBV DNA Düzeyi ile HBs Ag Ekspresyonu Arasındaki İlişki [tez]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2017.
41. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji*. 2017; 21(3): 183-201.
42. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67(2): 370-398.
43. Ba GA. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Olan Hastalarda Serum HBs Ag Düzeyinin, Serum HBV DNA Düzeyi ve Karaciğer Histopatolojisi ile İlişisinin Araştırılması [tez]. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2017.
44. Kılınalp S, Başar O. Karaciğer Testleri ve Klinik Kullanımları. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. 1st ed. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını; 2013. p. 139-157.
45. Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoğlu S, Akarsu M, Akıncı EG, et al. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis B Virus Infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017; 28(2): 73-83.
46. Albayrak B. Kronik Hepatit B Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi [tez]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2014.
47. Duran H. Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Rutin Hepatit B Aşılama Programının Etkinliği [tez]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2012.
48. Kaplan Ö. C.Ü Araştırma ve Uygulama Hastanesine Son On Yılda Başvuran Hemodiyaliz Hastalarının Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansları [tez]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2013.
49. Öztürk G. Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma, Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin dışı Lenfoma Tanılı Hastalarda Tanı Anındaki ve İzlemedeki Hepatit Serolojilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi [tez]. İzmir: 2016.
50. ağın YF, Seçkin Y. İmmünosupresif Tedaviye Bağlı Hepatit B Virüs Reaktivasyonu. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016; 20(2): 130-136.
51. Utkan G, Azap A, Muallaoğlu S, Tokluoğlu S, Durnalı AG, et al. Kanserli Hastalarda Hepatit B ve C Sıklığı: Vaka Kontrol alışması. *Uluslararası Hematoloji- Onkoloji Dergisi*. 2006; 16(3): 103–107.

52. Kolaylı CC. Trabzon İlinde 20 Yaş ve Üzeri Bireylerin Hepatit A, B, C, D ve Seroprevalansları [tez] .Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2018.
53. Altıntaş A, Kaplan MA, Çil T, Yılmaz Ş, Bayan K, et al. Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma Olgularında Hepatit B Enfeksiyonu ve Klinik Önemi. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2007; 17(1): 1-5.
54. Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, et al. High prevalence of Hepatitis B Virus Infection in B Cell Non-Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2006; 91(4): 554-557.
55. Sonmez M, Bektas O, Yılmaz M, Durmuş A, Akdoğan E, et al. The Relation of Lymphoma and Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus Infections in the Region of East Black Sea, Turkey. Tumori. 2007; 93(6): 536-539.
56. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, Landgren O, Gadalla S, et al. Hematopoietic Malignancies Associated with Viral and Alcoholic Hepatitis. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2008; 17(11): 3069-3075.
57. Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, et al. Hepatitis B and C Virus Infection In Romanian Non-Hodgkin's Lymphoma Patients. British Journal Of Haematology. 1999; 107(2): 353-356.
58. Kim JH, Bang YJ, Park BJ, Yoo T, Kim CW, et al. Hepatitis B Virus Infection and B-Cell Non-Hodhkin's Lymphoma in a Hepatitis B endemic Area: A Case Control Study. Japanese Journal of Cancer Research. 2002; 93(5): 471-477.
59. Huang B, Li J, Zhou Z, Zheng D, Liu J, et al. High Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Multiple Myeloma. Leukemia & Lymphoma. 2012; 53(2): 270-274.
60. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, et al. Prevalence of Hepatitis B and C Virus Infection in Haematological Malignancies and Liver Injury Following Chemotherapy. European Journal of Haematology. 2005; 74(2): 158-165.
61. Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai H, Enjoji M, Kinukawa K, et al. Prevalence of Hepatitis B or C virus Infections in Patents with Non-Hodgkin's Lymphoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2001; 16: 215-219.
62. Huang CE, Yang YH, Chen YY, Chang JJ, Chen KJ, Lu CH, et al. The impact of Hepatitis B Virus Infection and Vaccination on the Development of Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Viral Hepatitis. 2017; 24(10): 885-894.
63. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, et al. Hepatitis B and C Virus Infection and Risk of Lymphoid Malignancies: A Population-Based Cohort Study (JHPC Study). Cancer epidemiology. 2015; 39(4): 562–566.

64. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015; 148(1): 215-219.
65. Arslan ÜY, Önder FO, Uncu D, Tokluoğlu S, Durnalı AG, et al. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Hepatit B ve C Virüs Seroprevalansı: Tek Merkez Deneyimi. *Acta Oncologica Turcica*. 2009; 42: 27-29.
66. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, Yokoo M, Ide M, et al. Retrospective and Prospective Studies of Hepatitis B Virus Reactivation in Malignant Lymphoma with Occult HBV Carrier. *Annals of Oncology*. 2009; 20(12): 2013-2017.

