



## Derleme

# Kemoterapi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu

Mehmet ARTAÇ<sup>1</sup>, Orhan Önder EREN<sup>1</sup>, Melih Cem BÖRÜBAN<sup>1</sup>, Ahmet Çağkan İNKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, KONYA

<sup>2</sup>Adana Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ADANA.

### ÖZET

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Onkoloji pratiğinde HBsAg pozitif hastalara sıklıkla rastlanabilmektedir. HBV reaktivasyonu hematolojik ve solid tümürlü hastalarda kemoterapi sırasında ve sonrasında görülebilen bir problemdir. Tedavide kullanılan ajanlar arasında özellikle antrasiklinler, steroidler ve diğer immunosupresif ilaçlar birçok çalışmada hepatit reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. HBV reaktivasyonunun iki önemli fazından birincisi kemoterapiye bağlı immunosupresyon ve diğeri kemoterapi sonrası oluşan immun rekonstitüsyondur. Kemoterapi adayı olan tüm kanserli hastalar, hepatit B seropozitifliği açısından test edilmeli; multidisipliner olarak reaktivasyon riski ve profilaksi açısından değerlendirilmelidir. Hepatit reaktivasyonu, erken tanı konup tedavi edilmezse ölümcül olabilmektedir. Bu derlemede, hepatit B seropozitivitesinin prevalansı, hepatit B reaktivasyonunun insidansı, profilaksinin etkinliği ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatitis B, kemoterapi, kanser, lamivudin

### SUMMARY

#### Hepatitis B Reactivation in Patients Undergoing Chemotherapy

Hepatitis B virus (HBV) infection is a frequent and an important health problem in our country and worldwide. HBsAg positive patients are frequently encountered in oncology practice. HBV reactivation is a problem that can be encountered during or after chemotherapy in patients with hematological and solid tumors. The chemotherapeutic agents, especially anthracyclines, steroids and other immunosuppressive drugs have been associated with hepatitis reactivation in several studies. HBV reactivation has two important phases; the initial phase is chemotherapy-induced immunosuppression and the second phase is immune reconstitution occurring after chemotherapy. All of the cancer patients who are candidates for chemotherapy should be tested against hepatitis B infection; should be evaluated for the reactivation risk and prophylaxis in a multidisciplinary manner. Hepatitis reactivation may be fatal unless it is diagnosed and treated early. In this review, the prevalence of hepatitis B seropositivity, incidence of hepatitis B reactivation, efficacy of prophylaxis and the treatment of hepatitis B reactivation were reviewed.

**Keywords:** Hepatitis B, chemotherapy, cancer, lamivudine

Hepatit B Virus (HBV), insanlarda akut ve kronik enfeksiyona, karaciğer kanserine, siroza ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabilen bir virustur (1). Onkoloji pratiğinde sıklıkla kemoterapiye veya radyoterapiye aday hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği saptanmaktadır. Kemoterapiye bağlı immunosupresyon ya da kemoterapi sonrası olan immun rekonstitüsyon dönemlerinde hepatit B reaktivasyonu olabilmektedir (2). HBsAg taşıyıcılarında, immunosupresyon sonrasında sarılık, transaminazlarda artış ve karaciğer yetmezliği tablosuyla karakterize kronik hepatit B (KHB) alevlenmeleri gözlenebilir. Bu durum, klinikte ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Literatürde sıklıkla hematolojik kanserli hastalarda hepatit B reaktivasyonları bildirilmekle birlikte solid tümörlü vakalarda da benzer tablo oluşabilmektedir (2, 3). HBV reaktivasyonları ölüme neden olabilecekleri gibi, kemoterapi zamanının gecikmesine veya kemoterapi protokolünden erken ayrılmalara da neden olabilir (4). Bu makalede, onkolojik hasta grubunda hepatit B reaktivasyonu ile ilgili risk faktörleri, reaktivasyona karşı alınacak önlemler, hasta takibinde kullanılacak laboratuvar parametreleri ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

## 1. Genel Bilgiler

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virusudur. Hepatit B, en sık rastlanan viral enfeksiyon ajanlarından biridir. Dünya çapında yaklaşık 350 milyon kişi enfektedir ve her yıl 1 milyon insan bu enfeksiyonun komplikasyonları nedeniyle yaşamını yitirmektedir (5).

Ülkemizde HBsAg prevalansı ortalama %5 (%3-7) olup, anti-HBs prevalansı ise %32.2 olarak saptanmıştır (6). Kan donörlerinde hepatit B seroprevalansının araştırıldığı bir başka çalışmada HBsAg prevalansının %4.19 olduğu bulunmuştur (7). Ülkemizde coğrafik bölgelere göre HBsAg prevalansı belirgin değişkenlik gösterebilmektedir (7, 8). Yeni kanser tanısı almış hastalarda HBsAg ve anti-HBs prevalansı sırasıyla %4.8 ve %14 olarak saptanmıştır (9). Güneydoğu Anadolu bölgesindeki Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma olgularında ise HBsAg ve anti-HBs sıklığı sırasıyla %14.5 ve %44.5 olarak bulunmuştur (10).

HBV reaktivasyon ataklarının çoğu, HBsAg pozitif bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber, HBV'nu temizlemiş (HBsAg negatif, anti-HBs ve

anti-HBc total pozitif) bireyler de reaktivasyon için risk altındadır. HBeAg, viral replikasyonun önemli bir göstergesi olmakla beraber, negatifliği viral replikasyonun olmadığını göstermez. Akdeniz bölgesinde prekor mutant, HBeAg negatif olduğu halde replikasyonunu devam ettiren virüslara sıklıkla rastlanmaktadır. HBV enfeksiyonu olan bireylerde viral replikasyonun en iyi göstergesi HBV DNA'dır (8).

Anti-HBs pozitif olan bir hastanın yeniden HBsAg pozitif duruma geçmesine seroreversiyon denmektedir. Viral replikasyon sırasında karaciğerde oluşan ve anti-HBs gelişmesine rağmen hepatosit sitozolünde sebat eden cccDNA'nın uygun şartlarda yeniden aktive olarak virus üretmesiyle ilişkilidir (11).

HBV reaktivasyonunda öncelikle immun sistem tarafından kontrol altında tutulan viral replikasyonun önündeki engel kalkar. Viral replikasyon üzerindeki immun gözetimin ortadan kalkmasıyla virus replikasyonu başlar. Virus replikasyonunu viremi takip eder. Vireminin ortaya çıkışını takiben 2-3 hafta içinde transaminazlarda yükselmeye karakterize sitolitik ve non-sitolitik hücre yıkımı gerçekleşir. Hastaların bir kısmında halsizlik, yorgunluk ve bulantı görülebilir. Vakaların %10-22'sinde sarılık gözlenir. Bu vakaların %4-41'inde ölüm meydana gelebilir (11, 12).

## 2. Kemoterapi alan hastalarda reaktivasyon ile ilişkili risk faktörleri

Hepatit B reaktivasyonu için çok sayıda risk faktörü bildirilmiş olmakla birlikte, net olarak tanımlanmış bir risk faktörü yoktur. Göreceli olarak genç yaş, erkek cinsiyet, HBsAg pozitifliği, HBeAg pozitifliği, tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyleri, tedavi öncesi yüksek alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi gibi çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir (13, 14, 15).

Hepatit B reaktivasyonu, kemoterapi verilen hematolojik ya da solid tümörlü hastalarda gerçekleşebilir. Literatürde hematolojik kanserli hastalarda daha fazla reaktivasyon bildirilmiştir (13, 16, 17). Bu hasta grubunda, antrasiklin ve steroidlerin daha sık kullanılmasının bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, küratif amaçla tedavi edilen bu hasta grubunda gerçekleşen reaktivasyon olaylarının tedavide önemli aksamalara neden oldukları için daha sık bildiriliyor olması da muhtemeldir. Kullanılan yüksek doz kemoterapi

içeren rejimler reaktivasyona eğilimi artırabilmektedir. Literatürde sıklıkla antrasiklin kullanımı sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonları bildirilmekle birlikte, tüm kemoterapötiklerle bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (2). Rituksimab (anti-CD20) ve benzeri hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımı sonrası ortaya çıkan reaktivasyon olguları bildirilmiştir (18, 19, 20). Rituksimab hastalarda uzun süreli bir immunosupresyona neden olarak reaktivasyon oluşumunu tetiklemektedir. Ancak, bu ilaçların viral replikasyon üzerinde direkt stimülatör etkilerinin olabileceği de düşünülmektedir.

Allojenik kemik iliği nakli yapılan ve HBV doğal bağışıklığı bulunan bir grupta HBV reaktivasyonu-ya ilişkili risk faktörleri arasında tedavi öncesi anti-HBs titresinin önemi vurgulanmıştır. Anti-HBs titresi düşük olan grupta ve kronik *graft-versus-host*

*disease* (GVHD) olgularında HBV reaktivasyonları daha sık saptanmıştır. Posttransplant 1, 2 ve 3. yıllarda HBV reaktivasyonunun gelişme ihtimali sırayla %9.9, %24.6 ve %35 olarak hesaplanmıştır (21).

### 3. Hepatit B reaktivasyonu tanısında kullanılan klinik parametreler

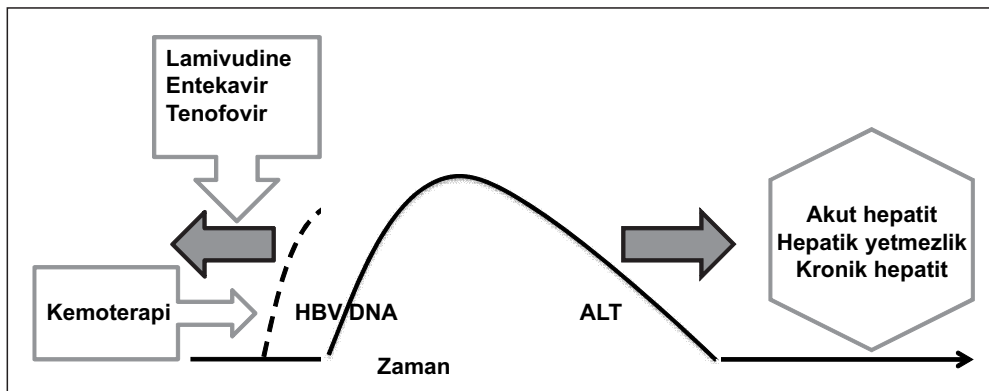
Hastalar klinik olarak sarılık, sağ üst kadranda ağrı, bulantı ve kusma gibi parametreler açısından yakın takip edilmelidir. Tedavi öncesi hastalarda bazal aminotransferazlar, alkalin fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, bilirubin düzeyleri ölçülmeli ve bu ölçümler her kemoterapi siklusu öncesi tekrarlanmalıdır. Tedavi öncesi HBV DNA (kantitatif), HBeAg, anti-HBe, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HDV çalışılmalıdır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hepatit B serolojisinin değerlendirilmesi

Değerlendirme	HBsAg	Anti-HBs	HBe Ag	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBV DNA
Akut hepatit B	(+/-)	(-)	(+/-)	(-)	(+)	(-)	(+/-)
Aşılama ile kazanılmış bağışıklık	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kronik hepatit B (HBeAg pozitif)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+/-)	(+)	(+)
Kronik hepatit B (HBeAg negatif)	(+)	(-)	(-)	(+/-)	(+/-)	(+)	(+)
Okkült HBV enfeksiyonu	(-)	(+/-)	(-)	(+/-)	(-)	(+)	(+)
Akut alevlenme	(+)	(-)	(+/-)	(+/-)	(+/-)	(+)	(+)
İnaktif HBV taşıyıcı	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+/-)

Hepatit B reaktivasyonu ile ilgili literatürde farklı tanımlamalar bulunmakla birlikte, kullanılan temel parametreler ALT ve HBV DNA'dır. Hepatit B reaktivasyonu 2 fazdan oluşmaktadır (22). Başlan-

gıç fazında kemoterapiye veya immunosupresif tedaviye bağlı oluşan immunosupresif durum viral replikasyonun artışına yol açar ve HBV DNA artar (Şekil 1).



**Şekil 1.** Hepatitis B reaktivasyonunun patofizyolojisi

Hepatositlerde viral protein ekspresyonu artmaktadır. İkinci faz ise kemoterapi veya immunosupresif tedavinin kesilmesi sonrasında immunitenin düzelmesiyle oluşur. Viral protein ekspresyonu olan hepatositler immün cevabın artması sonrasında hasara uğrarlar. ALT düzeylerinde ani olarak oluşan ve normal üst sınırın 5 katından fazla olan artış ya da bazal ALT düzeylerinde 3 kattan fazla olan artış reaktivasyonla uyumlu olarak kabul edilmektedir (22). HBV DNA düzeyinin daha önce negatif iken ölçülebilir düzeylere (>60 kopya/mL olarak tanımlanabilir) gelmesi ya da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla artış olması reaktivasyonla uyumludur (23).

#### 4. Ayırıcı tanı

Onkolojik hasta grubunda, karaciğer enzim yüksekliği tablosu ile sık sık karşılaşmaktadır. Ayırıcı tanı yapılmasında hikâye önemli yer tutmaktadır. Bu hasta grubunda, doktorun bilgisi dışında antibiyotik, analjezik ve bitkisel ürünlerin kullanımına sıklıkla rastlanılmaktadır. Alkol kullanımı, son altı ay içinde transfüzyon, cinsel temas, iv madde kullanımı, seksüel tercih, kullandığı ek gıda ve herbal ürünler, meslek, etrafında sarılık geçiren insanların olup olmadığı, döküntülü bir hastalık geçirip geçirmediği dikkatlice sorgulanmalıdır. Kemoterapötik ajanlarla ilgili olarak da sıklıkla karaciğer enzim yüksekliği tablosu ortaya çıkabilmektedir. Kemoterapötiklerle oluşan karaciğer disfonksiyonu, geri dönüşümlü ya da geri dönüşsüz olabilmektedir (24). Hepatotoksisite riski yüksek olan bazı ajanlar metotreksat, sitarabin, interferonlar, nitrozoüreler, siklofosamid ve gemsitabindir (24). Kemoterapötiklerle oluşan karaciğer toksisitesi, ölümcül olabileceği için yakın takip gerektirir.

Karaciğer metastazları da karaciğer enzim yüksekliğinin bir başka nedenidir. Hastalık progresyonuna bağlı olarak karaciğer enzim düzeylerinde artış meydana gelebilir. Uygun görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılması kolaylaşabilir.

Enfeksiyonlar da karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilirler. İmmunosuprese hastalarda sitomegalovirus ve herpes simpleks gibi viral enfeksiyonlar, sepsis ve karaciğer apsesi gibi bakteriyel enfeksiyonlar ve hepatosplenik kandidiyazis gibi fungal enfeksiyonlar karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilir (2, 25). Uygun serolojik, radyolojik ve kültür yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Karaciğer enzim yüksekliği gelişen hastalarda mutlaka bazal hepatit serolojisi gözden geçirilmelidir. Bazal serolojisi negatif olan hastalarda acil olarak gerekli laboratuvar çalışmaları tekrarlanmalıdır (2, 17).

Onkolojik hastalarda sık kan transfüzyonu yapılıyor olması nedeniyle de akut viral hepatit G, TTV hepatiti, gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hastalardan tekrar istenecek başlıca tetkikler, anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, HBeAg, HBV DNA, anti-HBs, anti-HCV, gerekirse HCV RNA ve anti-HDV'dir. Bunların yanı sıra *Epstein Barr* virus, Sitomegalovirus ve Herpes simpleks I ve II'ye yönelik serolojik tetkiklere ayırıcı tanı için ihtiyaç duyulabilir.

Klinik olarak hepatit alevlenmesi yaşanmasa bile seri DNA ölçümleri yapılması, HBV reaktivasyonunun saptanmasında önemlidir (4). Anti-HBc IgM alevlenmeler sırasında pozitifleşebilir. Daha önceden HBeAg negatif olan olgularda, HBeAg tekrar pozitifleşebilir ve anti-HBc IgM pozitif saptanabilir.

Okkült HBV enfeksiyonu tanısında güçlük çekilen bir durumdur. Bu hastalarda anti-HBc total pozitif, HBsAg negatif olarak saptanır. Hatta bazı hastalarda anti-HBs pozitif bile bulunabilir. Anti-HBc total pozitif olan bireylerde viral DNA duyarlı bir yöntemle araştırılmalıdır (26, 27).

Etiyolojik tüm faktörlerin ekarte edilmesine ve ilaç tedavisine ara verilmesine rağmen karaciğer enzim yüksekliği devam eden hastalarda karaciğer biyopsisi yapma gerekliliği ortaya çıkabilir.

#### 5. Hepatit B reaktivasyon tedavisi

Reaktivasyondan şüphelenilen hastalarda acil olarak antiviral tedaviye başlanmalıdır. Kemoterapi ve hepatotoksisite potansiyeli olan ajanlar kesilmelidir (2). Hastalara yakın izleme destekleyici tedavi uygulanmalı, koagülasyon parametreleri ve viral yük yakın olarak takip edilmelidir. Hasta takibinin deneyimli bir gastroenterolog veya enfeksiyon hastalıkları uzmanı gözetiminde olması gereklidir.

İmmunosupresif veya anti kanser tedavi alacak tüm HBsAg pozitif hastalara HBV DNA çalışılmalı ve bu sonuçtan bağımsız olarak antiviral tedavi başlatılmalıdır (27). Antiviral tedavi, immunosupresif ilaçlar veya kemoterapötiklerin kesilmesinin ardından en az 6-12 ay daha devam etmelidir (2, 27).



Günümüzde HBV reaktivasyonu tedavisi alanında deneyim kazanılmış ajan lamivudindir (27, 28, 29 30). Lamivudin tedavisi, viral yükü düşük ve ilaç direnci gelişim ihtimali az olan hasta grubunda başarıyla kullanılabilir (30, 31, 32). Lamivudin kullanımıyla yıllar içinde gittikçe artan oranda viral direnç indüklenmektedir. Lamivudin dirençli HBV mutantları, tedavinin 6-9. ayında ortaya çıkmaya başlar ve ilaç dirençli mutantların gelişimini hepatit alevlenmesi izler (33).

Lamivudine direnç kazanan virusun, diğer antiviral ajanlara yanıtında da azalma gözlenir. Dolayısıyla tedavi başlangıcında, direnç geliştirme potansiyeli düşük antivirallerle tedaviye başlamak daha uygun olabilir. Son yıllarda lamivudin haricinde adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin gibi yeni antiviraller piyasaya sürülmüştür. Viral yükü yüksek hastaların tedavisinde direnç bariyeri yüksek olan (entekavir ve tenofovir gibi) yeni antiviral ajanların kullanılması uygun olabilir (34).

İzole anti-HBc total pozitifliği olan hasta grubunda HBV DNA çalışmalıdır. HBV DNA negatif olarak saptanırsa antiviral tedavi başlanmamalı ve bu hastalar viral yük yönünden yakın takip edilmelidirler. Viral yük pozitifleşir pozitifleşmez; transaminazların yükselmesi beklenmeden antiviral tedavi başlanmalıdır (23).

## 6. Profilaksi

Günümüzde özellikle hematolojik maligniteli, HBsAg pozitif, kemoterapi verilmesi planlanan hastalarda profilaktik antiviral tedavi uygulanması yaygın olarak kabul görmektedir (35, 36, 37, 38). Profilaktik antiviral kullanımı ile ilgili olarak yapılan ve toplam 10 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, profilaktik antiviral tedavinin reaktivasyon oranlarını 4-7 kat azalttığı saptanmıştır (39). Bu nedenle kemoterapi verecek olan HBsAg pozitif hastalara lamivudin veya etkin başka bir antiviral ajan ile profilaksi uygulanması önerilmektedir (39, 40, 41, 42, 43, 44). İdilman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lamivudin profilaksisi uygulanan 10 hastanın hiç birinde hepatit B reaktivasyonu gözlenmezken, profilaksi uygulanmayan on hastanın beşinde reaktivasyon geliştiği saptanmıştır (43). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada lamivudin profilaksisi uygulanmayan 50 hastanın 12'sinde ciddi hepatit gelişirken, profilaksi uygulanan 37 hastanın sadece birinde ciddi hepatit geliştiği saptanmıştır (44).

Lamivudin, nükleozid analogu olup revers transkriptaz inhibitörü olarak etki göstermektedir. Lamivudin tedavisinin mümkünse tedaviden 2-3 hafta önce başlatılmalıdır. Ancak günlük pratikte sıklıkla bu mümkün olmadığı için en azından kemoterapinin birinci günü başlanması önerilmektedir (2, 14). Lamivudin, günde bir defa 100 mg olarak kullanılmaktadır. Lamivudin profilaksisi ile reaktivasyon oranlarının %25-85'ten %0-9'a düştüğü bildirilmektedir (2). Kendi merkezimizin verilerine göre HBsAg pozitif ve lamivudin profilaksisi uygulanan 40 hastada reaktivasyon gelişmediği saptanmıştır (45). Profilaksinin süresi ile ilgili tam bir görüş birliği olmamakla birlikte sıklıkla 6-12 ay kullanılması önerilmektedir (46, 47). Başlangıç HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda profilaksinin 12 aydan uzun sürmesi planlanabilir. HBV DNA düzeyi 2000 IU/mL değerinden yüksek olan hastaların tedavisi kronik viral hepatit B tedavisinin ideal sonlanım noktasına ulaşılmadan kesilmemelidir (34). Tedavinin ne zaman sonlandırılacağına gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılarak karar verilmelidir.

## 7. Aşılama

Günümüzde hepatit B'ye karşı aşılama ile, immunokompetan bireylerde %90'ın üzerinde başarı sağlanabilmektedir. Günümüzde tüm kanserli hastalara hepatit B taraması yapılması ve uygun hastalara aşılama yapılması önerilmektedir (2). Kemoterapi öncesi son 24 saate kadar hepatit B aşısı güvenle yapılabilir. Aşı 0. 1. ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 dozda uygulanmaktadır. Kanserli hastalarda 3. dozun kemoterapinin bitiminden birkaç ay sonra yapılması daha uygun olabilmektedir. Solid tümörlü hastalarda %57, kemik iliği nakli yapılan hastalarda %15-68 ve akut lenfoblastik lösemili hastalarda %10 oranlarında yeterli antikor titrelerine ulaşabilmektedir (2, 48).

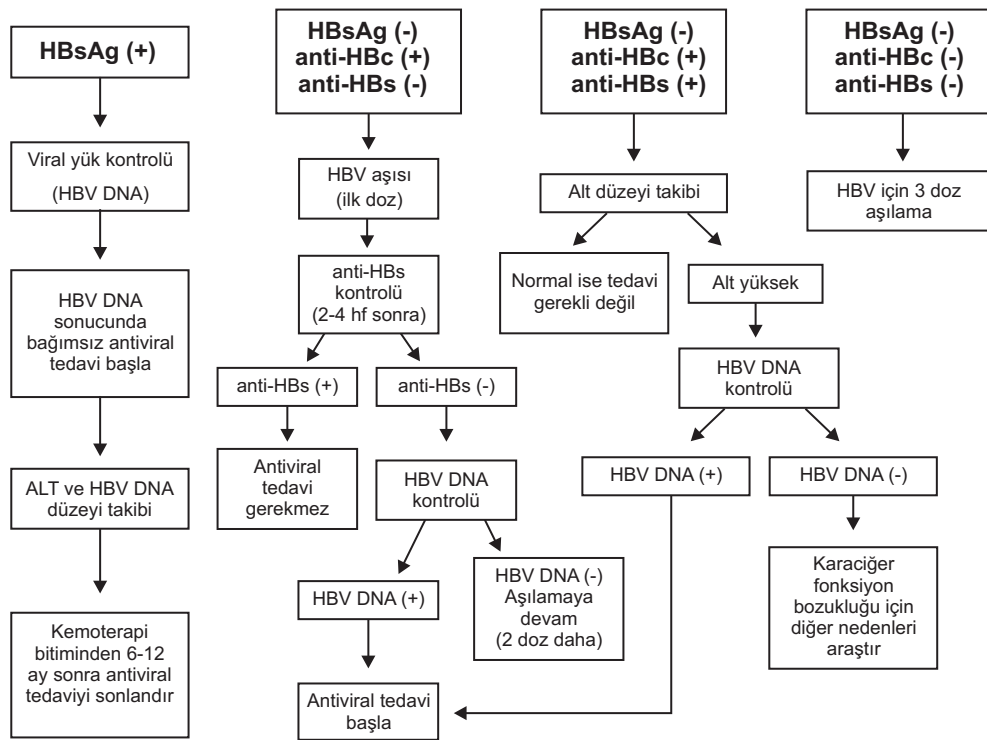
## ÖNERİLER: (Şekil-2)

1. Kemoterapi adayı olan tüm hastalar hepatit B virusu yönünden taranmalıdır.
2. Hepatit B virusu ile daha önce karşılaşmamış bireyler mutlaka aşılanmalıdır.
3. Günümüzde, profilaktik olarak antiviral tedavi başlanmasının reaktivasyon olduktan sonra lamivudin başlamakta daha uygun olduğu kabul edilmektedir.

4. Lamivudin tedavisi gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile başlanmalıdır. Lamivudinin başlangıç dozu 100 mg/gündür.
5. Tedavi başlanmadan önce hastalar, mutlaka kronik karaciğer hastalığı açısından değerlendirilmelidir.
6. Tedavi öncesi tüm hepatit B serolojik paneli istenmelidir.
7. Şartlar uygun ise kemoterapiden 2-3 hafta önce profilaksi başlanmalıdır. Şartlar

uygun değil ise profilaksi en geç kemoterapinin birinci günü başlanmalıdır.

8. Lamivudin tedavisi kemoterapinin bitiminden sonra 6-12 ay sürdürülmelidir.
9. HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (+) bireylere mutlaka aşılama yapılmalı; aşıdan 2-4 hafta sonra antikor titreleri kontrol edilmelidir. Bir doz aşı ile anti-HBs oluşumu saptanmayan hastalarda HBV DNA düzeyleri kantitatif olarak duyarlı bir yöntemle araştırılmalı, viremi saptanan hastalara lamivudin profilaksisi önerilmelidir.



**Şekil 2.** Kemoterapi alan hastalarda hepatit B reaktivasyon profilaksisi için algoritma (Lalazar G, ve ark. Br J Haematol., izniyle alınmıştır.) (2).

#### KAYNAKLAR

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 3-8.
2. Lalazar G, Rund D, Showal D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712.
3. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 1999; 81: 69-74.

4. Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 209-15.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
6. Mstık R. Investigation of articles on epidemiology of viral hepatitis in Turkey. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatitis 2007. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2006: 10-50.*

7. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 299-305.
8. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 207-30.
9. Utkan G, Azap A, Muallaoglu S, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in cancer patients: A case control study. *Int J Hemato Oncol-UHOD* 2006; 16: 103-7.
10. Altıntaş A, Kaplan MA, Çil T, et al. Hepatitis B virus infection in patient with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma and clinical significance. *Int J Hemato Oncol-UHOD* 2007; 17: 1-6.
11. Mert A. Inactive carrier state of HBsAg. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatitis 2007. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitite Savaşım Derneği*; 2006: 148-59.
12. Ozkurt Z, Ertek M, Kadanalı A, Erol S, Parlak M. Fatal liver failure secondary to chemotherapy induced Hepatitis-B virus reactivation in a patient with acute myeloid leukemia. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 185-87.
13. 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. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-11.
14. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37: 705-12.
15. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
16. Takai S, Tsurumi H, Ando K, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 158-65.
17. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-81.
18. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-62.
19. Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Polliack A, Raanani P. The late adverse events of rituximab therapy--rare but there! *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1083-95.
20. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
21. Hammond SP, Borhelt A, Ho VT, Ukomadu C, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus (HBV) Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. ICAAC 2008, Washington DC poster no: V-1623.
22. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *HepatoInt* 2008; 2: 152-62.
23. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-8.
24. Weiss RB. *Cancer Principles and Practice of Oncology, 7th Edition, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), Lippincot Williams & Wilkins, 2005: 2610.*
25. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22.
26. Torbenson M, Thomas D. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 479-86.
27. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
28. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezzullo L, Rotoli B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1267-9.
29. Ahmed A, Keeffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 249-51.
30. Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.
31. Hui CK, Liang R, Lau GK. Kinetics of hepatitis B virus reactivation after chemotherapy: More questions than answers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1656-7.

32. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008; 2: 152-62.
33. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 246-52.
34. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
35. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58-62.
36. Simpson ND, Simpson PW, Ahmed AM, et al. Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with Lamivudine. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 68-71.
37. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83: 270-5.
38. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004; 24: 540-6.
39. Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-16.
40. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-28.
41. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89-102.
42. Idilman R. Anti-viral prophylaxis in inactive hepatitis B virus carriers with hemato-oncological malignancies who receive chemotherapy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 39-45.
43. Idilman R, Arat M, Soydan E, et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004; 11: 141-7.
44. Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBSAG) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 939-47.
45. Eren OO, Artac M, Boruban MC, Yavas O, Arslan U, Basaranoglu M. Chemotherapy-induced Hepatitis B virus reactivation in HbsAg positive cancer patients: a single center experience. *Med Oncol* 2009; 26: 386-92.
46. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597-603.
47. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 84-94.
48. Yu AS, Cheung RC, Keefe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 27-45.

#### YAZIŞMAADRESİ

Dr. Mehmet ARTAÇ

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

KONYA

e-mail: martac@selcuk.edu.tr