

Kemik iliği nakli yapılan hastalarda hepatit B virus reaktivasyon sıklığı

The frequency of hepatitis B virus reactivation in patients with bone marrow transplantation

Ayhan Balkan¹, Melya Pelin Kırık², İlknur Gündeş², Handan Haydaroğlu Şahin³, Selin Budeyri⁴, Yasemin Balkan⁵, Murat Taner Gülşen¹, Mustafa Pehlivan^{3,4}

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi, Gaziantep, Türkiye

⁵Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

ÖZ

Amaç: Daha önce hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu geçirdiğine dair serolojik kanıtı olan tüm hastalar; immünyüpresif tedavi alacak olmaları halinde reaktivasyon riski ile karşı karşıyadırlar. Çalışmamızda; kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, HBV enfeksiyon/reaktivasyon sıklığı ve reaktivasyona sebep olan olası etmenleri belirlemek amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya Nisan 2011 ve Aralık 2016 tarihleri arasında allojenik ve olog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) yapılan 442 hasta alındı. Hepatit B virüs serolojilerine, aldıkları kemoterapi rejimlerine ve antiviral tedavilere retrospektif olarak bakıldı.

Bulgular: HBsAg pozitif hasta sayısı 36 (%8,1), HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hasta sayısı 74 (%16,7) olup, hastaların tamamına antiviral tedavi verildi. Medyan 21 aylık izlemde hiç reaktivasyon saptanmadı.

Sonuç: İmmünyüpresif tedavi alacak tüm hastalar, HBV açısından taranmalı, profilaktik tedavi açısından değerlendirilmelidir. Böylece HBV reaktivasyon riski en aza indirilerek, her zaman hastalara preventif yaklaşım içinde bulunulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği transplantasyonu, hepatit B reaktivasyonu, immünyüpresif konak

ABSTRACT

Objective: All patients with serologic evidence of a previous hepatitis B virus (HBV) infection have the risk of reactivation. The present study aimed to determine the prevalence of HBV infection/reactivation and to identify possible factors causing reactivation in patients who underwent bone marrow transplantation.

Methods: In total, 442 patients who underwent allogeneic and autologous peripheral stem cell transplantation between April 2011 and December 2016 were included. Hepatitis B virus serologies, chemotherapy regimens received, and antiviral treatments were retrospectively evaluated.

Results: The number of HBsAg-positive patients was 36 (8.1%) and that of HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients was 74 (16.7%); antiviral treatment was given to all patients. There was no HBV reactivation at the median follow-up of 21 months.

Conclusion: All patients receiving immunosuppressive therapy should be screened for HBV infection and evaluated for the prophylactic treatment of HBV. Thus, the risk of HBV reactivation is minimized, and a preventive approach should always be considered for patients.

Keywords: Bone marrow transplantation, hepatitis B reactivation, immunosuppressed host

GİRİŞ

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile enfektedir ve 240 milyondan fazla kişide kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu mevcuttur (1). Hepatit B virus enfeksiyonu açısından ülkemize bakıldığında HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni) sıklığı %0,8-5,7 arasında bulunmuştur (2). Doğu ve Güneydoğu

Anadolu Bölgesi'nde %6,2 ile diğer bölgelerden daha yüksek oranda pozitiflik bildirilmiştir (3). Bu yükseklik, sosyoekonomik ve eğitim düzeyindeki farklılıklara bağlanabilir. Hematoloji kliniğimiz bu oranlar göz önünde bulundurulduğunda diğer bölgelere göre daha yüksek riske sahip hasta grubu ile karşı karşıya kalmaktadır.

Bu çalışma, 14. Ulusal Hepato Gastroenteroloji Kongresi ve 5. Ulusal Gastroenteroloji Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 5-8 Nisan 2017 Antalya, Türkiye.

This study was presented as a 14th National Hepato Gastroenterology Congress and 5th National Congress of Gastroenterology Surgery, 5-8 April 2017, Antalya, Turkey.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayhan Balkan E-posta/E-mail: dr.ayhanbalkan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2017 • **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.04.2017

İmmünyüpresif tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesinde HBV serolojisi (HBsAg ve Anti-HBc (hepatit B kor antijen antikor) ile) bakılması nerdeyse tüm kliniklerde rutin hale gelmiştir (4). Daha önce HBV enfeksiyonu geçirdiğine dair serolojik kanıtı olan tüm hastalar; immünyüpresif tedavi alacak olmaları halinde reaktivasyon riski ile karşı karşıyadırlar. HBV reaktivasyon sıklığı literatürde kemoterapi alan hastalarda %70'e varan oranlarda bildirilmiştir (5-8). Çalışmamızda; kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, HBV enfeksiyonu / reaktivasyon sıklığı ve reaktivasyona sebep olan olası etmenleri belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2009 ve Aralık 2016 tarihleri arasında hematolojik malignitesi veya hematolojik hastalığı nedeniyle, allojenik ve otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) yapılan 442 hasta alındı. Serolojik parametreleri ve takipleri yetersiz olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu hastaların dosyalarından ve laboratuvar kayıt sisteminden, Hepatit B virüs serolojilerine, aldıkları kemoterapi rejimlerine ve antiviral tedavilere retrospektif olarak bakıldı. KHB enfeksiyonu (HBsAg pozitif) veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu (HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif) olan hastalara Sağlık Uygulama Tebliğine göre, lamivudin (LAM) 100 mg, tenofovir (TEN) 245 mg tablet veya entekavir (ETV) 0,5 mg günde 1 adet oral yolla verildi. Hastalar HBV DNA ve alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) düzeyleri göz önünde bulunduru-

arak reaktivasyon ve tedavi etkinliği açısından değerlendirildi. Çalışma, 2008 yılında revize edilen 1975 Helsinki Bildirgesi ilkelere ve Etik Kurul Komisyonunun 25.01.2017/19 numaralı onayına istinaden yürütüldü. Tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve hastaların onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences 16.0 (SPSS Inc.; Windows 16.0, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Çıkan sonuçlar, ortalama değer (±) standart sapma ve yüzdeler olarak verildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, ortalaması alınabilen değişkenler için student-t testi uygulandı. Grupların kendi içerisindeki kategorik değerlendirilmesinde nonparametrik ki kare testi kullanıldı. Tüm testler için $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Nakil yapılan 257 erkek, 185 kadın olmak üzere 442 hasta hepatit serolojisi açısından değerlendirildi. Otolog PKHT yapılan hastaların medyan 27 ay, allojenik PKHT yapılanların medyan 21 aylık postransplantasyon izlemlerinde HBV reaktivasyonu tespit edilmedi. HBsAg pozitif saptanan hastalar HBV DNA ile değerlendirildi. Tablo 1'de hastaların demografik verileri, nakil için kullanılan hazırlık rejimleri ve mortalite oranları ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 1. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların HBV ile ilişkili genel özellikleri

		Allogeneik PKHT	Otolog PKHT	p
Hasta sayısı		160	282	
Tanı aldığı yaş*		29 (15-63)	54 (17-76)	
Erkek (%)		96 (%60)	161 (%57)	
Tanı	AML	82	12	
	ALL	43	-	
	NHL	9	91	
	AA	26	-	
	MM	-	179	
Hazırlama rejimi	BuCyc	71	12	
	Bu/CycFuATG	89	-	
	Melfelan	-	179	
	R/BEAM	-	38/91	
Nötrofil engrafmanı*		15 (10-61 gün)	11 (9-20 gün)	
Trombosit engrafmanı*		13 (9-61 gün)	12 (9-61 gün)	
HBsAg (+)		15/160 (%9,4)	21/282 (%7,4)	0,590#
AntiHBc-IgG (+)/HBsAg (-)		34/145 (%23,4)	40/261 (%15)	
HBV reaktivasyonu		-	-	
İzlem süresi medyan (ay)		21 (3-81)	27 (3-85)	

*Log rank test; #Fisher's Exact Test; *medyan; HL: Hodgkin lenfoma; AA: aplastik anemi; NHL: non-Hodgkin lenfoma; MM: multipl myelom; AML: akut myelositer lösemi; ALL: akut lenfoblastik lösemi; BuCyc: busulfan, siklofosamid; Bu/CycFuATG: busulfan, siklofosamid, fludarabin, anti-timosit globülin; R/BEAM: rituksimab/karmustine, etoposid, sitarabine, melfelan; PKHT: periferik hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Tablo 2. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların kemoterapi rejimleri ve HBV ilişkisinin engrafmanlara yansması

		HBsAg (+)	HBsAg (-)	p	Tedavi
Hasta Sayısı		36/442 (% 8.1)			
Tanı aldığı yaş		51 (26–74)	46 (15–76)		
Erkek (%)		26 (% 72)	231 (% 56)		
Otolog PHKHT	Ritüksimab (+)	3/38	35/38		2 T, 1 L→T
	Ritüksimab (-)	18/244	226/244		8 L, 3L→T, 1L→E, 4T
Allogeneik PHKHT	ATG (+)	11/89	78/89		1 L-T, 2 L, 4 T
	ATG (-)	4/71	67/71		1 E, 1 T, 1 L-T
Nötrofil engrafmanı* (gün)		12 (8–61)	12 (10–61)	0.930 [#]	
Trombosit engrafmanı* (gün)			13 (9–61)	13 (8–61)	0.322 [#]
3 yıllık total sağkalım %		67	69	0.227 ^{&}	

[&]Log rank test; ^{*}medyan; [#]median test; ATG: anti-timosit globulin; T: tenofovir; L: lamivudin; E: entekavir; PHKHT: periferik hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Hastaların aldıkları ilaç çeşitlerine göre reaktivasyon riskleri sınıflandırıldığından, aldıkları kemoterapi rejimlerine göre karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi Tablo 2'de sunulmuştur. Ritüksimab kullanımı ve HBsAg pozitifliğinin birlikte olduğu en yüksek risk grubu 3 hasta tespit edilmiş, antiviral tedavi başlanmıştır. Bu hastaların 2'si tenofovir tedavisine cevap vermiş olup, lamivudin tedavisi başlanan hastada ise yeterli cevap alınamaması üzerine lamivudin direnci olarak kabul edilerek tenofovir tedavisine geçilmiş takibinde yanıt alınmıştır.

Allojenik PKHT yapılır iken ATG'li (anti timosit globulin) rejim alan hastaların; 1 hasta tedaviyi reddetmiş, 1 hasta tedavi değişikliğini reddetmiş, 2 hasta tedavi alamadan exitus olmuştur. ATG'li rejim almayan 1 hasta tedaviyi reddetmiştir. Otolog PKHT yapılan hastalardan 2 tanesinin ise HBV DNA sonuçları beklenmektedir.

HBsAg pozitifliğinin nötrofil, trombosit engrafman süreleri ve total sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde HBsAg negatif ve pozitif grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

HBsAg pozitif grubun yüksek reaktivasyon riski taşıdığı bilindiğinden aldıkları tedaviler, tedavi öncesi ve sonrasındaki HBV DNA düzeyleri ayrıntılı olarak gösterildi. HBsAg pozitif 36 hastanın 7'sinde tedaviye lamivudin ile başlandı. Ancak beklenen cevap alınmadığından hastaların tedavileri tenofovir olarak değiştirildi. Bir hastaya başlangıçta entekavir 0,5 mg/gün başlandı ve daha sonra yetersiz yanıt nedeniyle 1 mg/gün'e geçildi. 2 hasta tüm riskler anlatılmasına rağmen tedaviyi kabul etmedi. 2 hastanın HBV DNA sonuçları beklenmekte olup profilaktik tedavileri planlanmaktadır; 5 hastaya antiviral tedavi başlandı fakat hastalar malignite ilişkili kaybedilmeleri nedeniyle yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. 2 hastanın ise malignitesi agresif gidişli seyretti ve hastalar antiviral tedavi alamadan kaybedildi (Tablo 3).

Akut myelositer lösemi (AML) tanısı alıp takibinde allojenik nakil planlanan hastanın kendisi HBV ile hiç karşılaşmamış olup, veri-

cisinin HBsAg pozitif olması nedeniyle hastaya ve vericiye antiviral tedavi verildi.

TARTIŞMA

Hepatit B reaktivasyonu; HBV enfeksiyonunda inaktif veya iyileşmiş bir hastada immun kontrol kaybı sonrası ortaya çıkan bir durumdur (9). Immunsupresyona bağlı iyatrojenik hepatit B reaktivasyonu; asemptomatik biyokimyasal hepatit ya da fulminan tablo geliştirerek ölüme varabilen akut semptomatik hepatit olarak karşımıza çıkabilmektedir (10). Bu nedenle immunsupresif tedavi alan hastalar serolojik özelliklerine, alacakları tedavi türüne göre gruplandırılarak izlenecek yollar belirlenmelidir.

Genel görüş olarak immunsupresif tedavi alacak tüm hastaların serolojik olarak taranması, tarama sonrası gerekli olan hastalara antiviral profilaksi başlanması, enfekte olanların HBV DNA monitorizasyonu ile tedavisinin takip edilmesi, hastanın KHB komplikasyonlarına karşı korunması uygun bulunmuştur (11, 12). Bazı çalışmalarda ise maliyet etkinlik göz önünde bulundurularak sadece yüksek riskli hastaların taranması önerilmiştir (13, 14). Tüm tarama önerilerine rağmen kliniklerde immunsupresif tedavi öncesi taramanın rutin uygulamaya girmediğini görmekteyiz; 2010 ve 2011 yıllarında bu kapsamda onkoloji hastalarında yapılan araştırmalar hepatit serolojisi tarama oranının %20'nin altında olduğunu göstermiştir (15, 16).

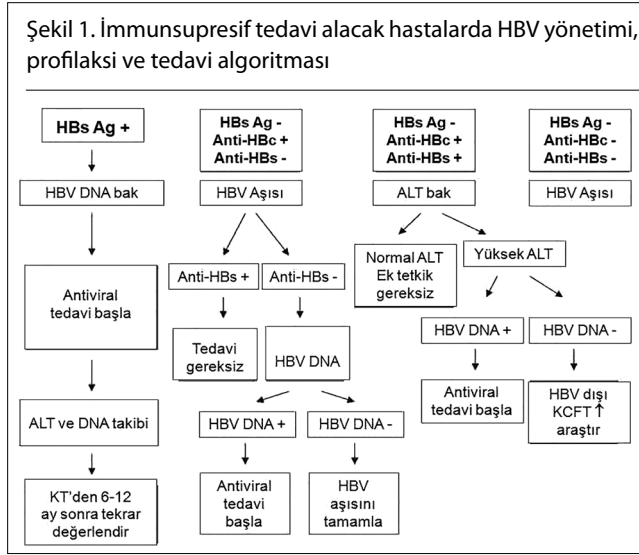
Hematolojik hastalığı ya da malignitesi nedeniyle kemik iliği nakli yapılan hastalar uzun süre immunsupresif tedavi almakta, hatta akut/kronik GVHD (graft versus host hastalığı) gelişirse daha uzun süre immunsupresif (özellikle kortikosteroid ön planda) tedavi almaktadır.

Hastalıklara göre HBV reaktivasyon riskinin değerlendirildiği bir çalışmada, en yüksek risk grubunun kemik iliği nakli yapılan hastalar olduğu, bu hastaları ikinci sırada solid organ transplantı yapılanların izlediği gösterilmiştir (17). Toplamda değerlendirildiğinde nakil merkezimizin endemik bölgede olması ve nakil

Tablo 3. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan HBsAg pozitif hastaların genel özellikleri

Hasta no	Tanı	HKHT tip	Yaş	Cins	Anti-HBc IgG (+)	Anti-HBs Ig (+)	HBV DNA başlangıç (IU/mL)	Antiviral tedavi	HBV DNA izlem 1.yıl	HBV DNA son izlem
1	MM	Oto	63	E	+	-	1,1×10 ⁶	Lam→Etv	416	<20
2	MM	Oto	43	E	+	-	1170	Lam	0	0
3	AML	Allo	26	K	+	-	3,2×10 ⁶	Lam→Ten	3350	<20
4	MM	Oto	57	K		-	170×10 ⁶	Ten	335×10 ³	Ex
5	AML	Allo	34	E	+	-	678×10 ³	Ent	342	<20
6	MM	Oto	58	K	+	-	1,6×10 ⁶	Lam→Etv	Ex	Ex
7	MM	Oto	44	E	+	-	1170	Lam	0	0
8	NHL	Oto	51	E	+	-	134	Ten	<20	<20
9	NHL	Oto	47	E	+	-	134	Ten	<20	<20
10	NHL	Oto	59	E	+	+	70	Ten	Ex	Ex
11	AML	Allo	22	E	-	-	170×10 ⁶	Ten	<20	0
12	MM	Oto	56	E		+	170×10 ⁶	Ten	536×10 ³	Ex
13	MM	Oto	55	K	+	-	21,3×10 ⁶	Lam→Ten	4,8×10 ⁶	67
14	MM	Oto	63	E	+	-	374×10 ³	Lam	<20	0
15	MM	Oto	54	E	+	+	399×10 ³	Lam→Ten	<20	0
16	MM	Oto	62	E	+	-	40	Lam	<20	<20
17	AML	Allo	48	E	+	+	57	Lam	<20	<20
18	NHL	Oto	41	K	+	+	586×10 ³	Lam	<20	<20
19	AML	Allo	53	K	+	-	686×10 ³ , Donör HbsAg (+)	Lam, (Donör: Ten)	372	ex
20	NHL	Oto	55	E	+	-	141	Lam→Ten	92	70
21	MM	Oto	49	E	+	+	783×10 ³	Lam	<20	0
22	HL	Oto	42	E	+	+	0	Lam	0	0
23	AML	Allo	58	E	-	+	0	Tedavi reddi	0	0
24	MM	Oto	61	E	+	-	50	Lam	<20	0
25	AML	Allo	51	E	+	-	>170×10 ⁶	Lam→Ten	47×10 ³	0
26	NHL	Oto	56	K	-	-	0	Ten	0	0
27	AML	Allo	52	K	+	-	38×10 ³	Ten	0	0
28	AML	Allo	49	E	-	-	22,2×10 ⁶	Ten	<20	<20
29	AML	Allo	46	K	+	-	<20	Ten	<20	<20
30	MM	Oto	56	K	-	-	Sonuç bekleniyor			
31	MM	Oto	74	E	-	-	Sonuç bekleniyor			
32	ALL	Allo	28	E	+	-	170×10 ⁶	Tedavi reddi		Ex
33	AA	Allo	27	E		+	ex			Ex
34	AA	Allo	31	E	+	+	170×10 ⁶	Ten	16×10 ³	
35	AML	Allo	57	E	-	+	ex			Ex
36	AA	Allo	32	E	+	+	16×10 ³	Ten		

HL: Hodgkin lenfoma; NHL: non-Hodgkin lenfoma; MM: multipl myelom; AML: akut myelositer lösemi; ALL: akut lenfoblastik lösemi; AA: aplastik anemi; HKHT: hematopoietik kök hücre transplantasyonu; Oto: otolog; Allo: allogeneik; E: erkek; K: kadın; Ten: tenofovir; Lam: lamivudin; Etv: entekavir; Ex: exitus



hastalarımızın immünespresif tedaviye uzun süre maruz kalması tüm hastalarımızı yüksek risk grubuna sokmakta ve serolojik açıdan tarama yapılmasını bize zorunlu kılmaktadır.

Reaktivasyon riski; verilen immünespresif ajan ve HBsAg pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (9, 18). Anti-HBs negatifliği veya düşük titrede olmasının HBV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu bulunmasına rağmen yeni yapılan meta analizlerde Anti-HBs'nin (hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor), reaktivasyon riskini etkilemediği gösterilmiştir (19). Anti-CD20 ajanların (rituksimab, ofatumumab) kullanımının reaktivasyon açısından en yüksek riski doğurduğu uzmanlarca düşünülmektedir (5). Yapılan bir çalışmada lenfoma tanısı olan hastalara rituksimabl ve rituksimabsız kemoterapi rejimleri verilerek, aktivasyon risk değerlendirilmesi yapıldığında, rituksimab alan hastalarda reaktivasyonun daha fazla olduğu görülmüştür (20). Bizim çalışmamızda hiç reaktivasyon olmadığından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ayrıca antrasiklinler ve yüksek doz kortikosteroidler de (4 haftadan uzun süreli 20 mg/gün prednizon kullanımı) yüksek riskli olarak değerlendirilen diğer ajanlardır (5, 21).

Hastaların serolojik olarak taramaları yapıldıktan sonra, Anti-HBs, HBsAg, Anti-HBc (hepatit B kor antikor) negatif olan hastalar, daha önce hiç virüsle karşılaşmamış olduğundan bu hastalara aşılama önerilmektedir (9). HBsAg ve/veya Anti HBc pozitif olan KHB hastalarına kemoterapi rejimlerinden önce antiviral tedavi başlanmalıdır (10). Hastalar belirli periyodlar ile HBV DNA, ALT, AST gibi tetkikler ile hastalığın seyri ve tedavi etkinliği açısından takip edilmelidir. Ayrıca HBV ile daha önce karşılaşmış Anti-HBc pozitif, HBsAg negatif olan hastalara da; cccDNA'nın hepatositlerde veya diğer dokularda kaldığı bilindiğinden antiviral tedavi başlanmalıdır (22, 23). Yapılan bazı çalışmalarda nakil yapılan Anti-HBc pozitif/HBsAg negatif olan hastaların HBsAg pozitif olanlar kadar ölümcül HBV reaktivasyonu gösterdiği tespit edilmiştir (24-26). 2003 yılında ki yine aynı çalışmada da reaktivasyonların özellikle posttransplant 12 ay içerisinde gerçekleştiği görülmüştür (24). 2013 yılında yayınlanan bir başka çalışma ise kemoterapi alan hastalarda dizayn edilmiş, HBV reaktivasyonlarının tedavi başladıktan 4 ile 36 haftalık bir süre içerisinde gerçekleştiği

gösterilmiştir (27). Kemik iliği transplantasyonu yapılan 764 hastanın 137 (18%) si HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif olup bu hastaların 14'ünde (10%) posttransplant medyan 19 ay olmak üzere HBV reaktivasyonu tespit edilmiştir (28). Kendi çalışmamıza bakıldığında; HBsAg pozitif hasta sayısı 36 (%8,1), HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hasta sayısı 74 (%16,7) olup hastaların tamamına antiviral tedavi verilmiş, medyan 21 aylık izlemde hiç reaktivasyon saptanmamıştır.

Hastaların HBV enfeksiyonu ya da reaktivasyonu olduğu dönemlerde immünespresif tedavileri gecikmekte bu da hastalıklarının seyrini etkilemektedir. Nakil hastalarında verilen kök hücrelerin kemik iliğine giderek yerleşmesi anlamına gelen engrafman nakil aşamasının mihenk taşlarından biridir. Hastanın maruz kaldığı her olay engrafmanı etkilemektedir. Çalışmamızda HBsAg pozitifliğinin nötrofil, trombosit engrafman süreleri ve total sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde, HBsAg negatif ve pozitif grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

HBsAg pozitif olan hastalarda antiviral tedavi başlanması kaçınılmazdır. Bu hastalara HBV DNA düzeyi bakılmalıdır. HBV DNA düzeyinin yüksekliği hastada hepatoselüler karsinom (HCC) ve siroz gelişimi ilişkili olup mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (29). İlk yıl 3 ayda bir, sonraki dönemlerde 6-12 ayda bir değerlendirilme önerilmekte olup, kliniğimizde de nakil yapılan hastalar aynı takiplerle izlenmektedir.

Genel olarak hastanın serolojik durumuna göre immünespresif tedavi öncesi değerlendirilmeli, kategorize edildikten sonra Şekil 1'de görüldüğü gibi algoritma izlenmelidir (14, 30, 31).

SONUÇ

Kanıt dayalı olarak hazırlanmış mevcut kılavuzlar göz önünde bulundurularak; immünespresif tedavi alacak tüm hastalar, HBV açısından taranmalı, profilaktik tedavi açısından değerlendirilmelidir. Böylece HBV reaktivasyon riski en aza indirilerek, her zaman hastalara preventif yaklaşım içinde bulunulmalıdır. Endemik bölgede yüksek risk grubu hastalara nakil yapılmasına rağmen izlemlerde, antiviral tedaviyi kabul eden hastaların hiç birinde reaktivasyon olmaması kliniğimiz adına önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kemik iliği nakli yapılan hastalarda HBsAg sıklığını toplumda görülen HBsAg sıklığı ile benzer saptanmış olup, antiviral tedavi alan hastaların hiç birinde aktivasyon saptanmamıştır. Bu çalışma bize kemik iliği nakli yapılanlarda antiviral tedavinin etkin ve güvenilir olduğunu düşündürmüştür.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonu'ndan alınmıştır (25.01.2017/19).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.B., M.P.; Tasarım - A.B.; Denetleme - Y.B., M.T.G., S.B.; Malzemeler - S.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.P.K., İ.G.;

Analiz ve/veya Yorum - A.B., M.P.; Literatür Taraması -H.H.Ş.; Yazıyı Yazan - M.P.K., İ.G.; Eleştirel İnceleme - A.B.

Teşekkür: Yazarlar; araştırmacılara, koordinatörlere, hemşirelere, hastalara ve ailelerine katkılarından dolayı teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Gaziantep University School Medicine Clinical Research Ethics Committee (25.01.2017/19).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.B., M.P.; Design - A.B.; Supervision - Y.B., M.T.G., S.B.; Materials - S.B.; Data Collection and/or Processing - M.P.K., İ.G.; Analysis and/or Interpretation - A.B., M.P.; Literature Search H.H.Ş.; Writing - M.P.K., İ.G.; Critical Reviews - A.B.

Acknowledgements: The authors thank to researchers, coordinators, nurses, patients and their families.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015; 61: 703-11. [\[CrossRef\]](#)
- Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg* 2013; 27: 128-34.
- Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi: yayınların meta analizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 27-80.
- Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-44. [\[CrossRef\]](#)
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-28. [\[CrossRef\]](#)
- Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015; 313: 1617-8. [\[CrossRef\]](#)
- Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 30-40. [\[CrossRef\]](#)
- Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S156-65. [\[CrossRef\]](#)
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8. [\[CrossRef\]](#)
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85. [\[CrossRef\]](#)
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61. [\[CrossRef\]](#)
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-20.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2. [\[CrossRef\]](#)
- Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol* 2010; 17: 32-8. [\[CrossRef\]](#)
- Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract* 2011; 7: 141-7. [\[CrossRef\]](#)
- Alvarez-Suarez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja-Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 542-52. [\[CrossRef\]](#)
- Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving trans arterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233-40. [\[CrossRef\]](#)
- Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2015; 22: 842-9. [\[CrossRef\]](#)
- Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, 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. [\[CrossRef\]](#)
- 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: 215-9. [\[CrossRef\]](#)
- Bréchet C, Degos F, Lugassy C, Thiers V, Zafrani S, Franco D, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985; 312: 270-76. [\[CrossRef\]](#)
- Chemin I, Jeantet D, Kay A, Trépo C. Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(-) liver disease. *Antiviral Res* 2001; 52: 117-23. [\[CrossRef\]](#)
- Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Ban-dini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 295-300. [\[CrossRef\]](#)
- Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linassier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1243-4. [\[CrossRef\]](#)
- Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and Anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616-9. [\[CrossRef\]](#)

27. Wang Y, Luo XM, Yang D, Zhang J, Zhuo HY, Zhang J, Jiang Y. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 923-30. [\[CrossRef\]](#)
28. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O694-701. [\[CrossRef\]](#)
29. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86. [\[CrossRef\]](#)
30. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42. [\[CrossRef\]](#)
31. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712. [\[CrossRef\]](#)

How to cite:

Balkan A, Kırık MP, Gündeş İ, Haydaroğlu Şahin H, Budeyri S, Balkan Y, Gülşen MT, Pehlivan M. The frequency of hepatitis B virus reactivation in patients with bone marrow transplantation. *Eur J Ther* 2017; 23(2): 67–73.