

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLID TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA HEPATİT B VİRÜSÜ İLE
TEMASIN ARAŞTIRILMASI VE TESPİT POLİTİKASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar DURAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN

RİZE
2017

TEŐEKKÖR

İç hastalıkları eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her anda yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Remzi Adnan Akdoğan başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, her daim yanımda olan annem ve babam ile uzman doktor olma yolunda beni sürekli cesaretlendiren yaşam amacım sevgili eşime teşekkür ediyorum.

Dr. Serdar DURAK

Ekim 2017

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Solid tümörü olan hastalarda hepatit B virüsü ile temasın araştırılması ve tespit politikasının değerlendirilmesi” başlıklı bu tezin, Yüksek Öğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi’ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Serdar DURAK

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR | II |
| TEZ ETİK BEYANNAMESİ..... | III |
| İÇİNDEKİLER..... | IV |
| ÖZET..... | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | X |
| TABLolar DİZİNİ..... | XI |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ | XII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 14 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 15 |
| 2.1. Hepatit B Virüsü..... | 16 |
| 2.1.1. Virüs Genomu | 16 |
| 2.1.2. Patoloji/Patogenez | 18 |
| 2.1.3. Epidemiyoloji | 20 |
| 2.1.4. Klinik ve Hastalığın Seyri | 22 |
| 2.1.4.1. Tanı-İlk Değerlendirme | 22 |
| 2.1.4.2. HBV'nin Antijen ve Antikorları..... | 23 |
| 2.1.4.2.1. HBsAg | 23 |
| 2.1.4.2.2. Anti-HBs..... | 23 |
| 2.1.4.2.3. HbcAg..... | 24 |
| 2.1.4.2.4. Anti-HBc | 24 |
| 2.1.4.2.5. HBeAg | 24 |
| 2.1.4.2.6. Anti-HBe | 25 |
| 2.1.4.2.7. HBV DNA | 25 |
| 2.1.5. Klinik | 26 |
| 2.1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu..... | 26 |
| 2.1.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu | 29 |
| 2.1.5.2.1. İmmün Toleran Dönem | 30 |
| 2.1.5.2.2. İmmun Klirens Dönem (HBeAg pozitif Kronik Hepatit B)..... | 30 |
| 2.1.5.2.3. İnaktif HbsAg Taşıyıcılığı..... | 30 |
| 2.1.5.2.4. Reaktivasyon Dönemi (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B)..... | 31 |

| | |
|--|----|
| 2.1.5.2.5. HBsAg Negatif Dönem | 32 |
| 2.1.5.2.6. Okkült (Gizli) Hepatit B Enfeksiyonu..... | 33 |
| 2.1.6. İmmüsupresyon-Hepatit B Reaktivasyon İlişkisi | 38 |
| 2.2. Kanser Tipleri ve Özellikleri | 39 |
| 2.2.1. Akciğer Kanseri..... | 39 |
| 2.2.2. Prostat Kanseri..... | 39 |
| 2.2.3. Meme Kanseri | 39 |
| 2.2.4. Mide Kanseri | 40 |
| 2.2.5. Kolorektal Kanser..... | 40 |
| 2.3. Kemoterapik İlaçlar [169] | 40 |
| 2.3.1. Alkilleyici Ajanlar | 40 |
| 2.3.2. Antimetabolitler..... | 40 |
| 2.3.3. Antibiyotikler | 41 |
| 2.3.4. Farklı Yapıda İlaçlar..... | 41 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 42 |
| 3.1. Araştırma Yöntemi | 42 |
| 3.2. İzlenen Parametreler..... | 42 |
| 3.3. İstatiksel Analiz:..... | 42 |
| 4. BULGULAR | 43 |
| 5. TARTIŞMA..... | 51 |
| 6. SONUÇ..... | 62 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 63 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 86 |

ÖZET

SOLİD TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA HEPATİT B VİRÜSÜ İLE TEMASIN ARAŞTIRILMASI VE TESPİT POLİTİKASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Serdar DURAK

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN
2017, 86 sayfa

Giriş: Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili dünya çapında bir hastalıktır ve akut enfeksiyon sonrası HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanan kişilerin % 1-2'sinde HBV klirensine rağmen okkült olarak karaciğer dokusunda virüs replikasyona devam edebilir. Kemoterapi ile indüklenen immünsüpresyon ile HBV yeniden aktive olabilir ve karaciğer yetmezliğinden fulminan hepatite kadar ilerleyerek hastanın ölümüne neden olabilir. Kemoterapi gibi immünsüpresif tedaviler sırasında ve sonrasında HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu, kronik ya da geçirilmiş hepatit B aktivasyonunda görülebilen hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu nedenle özellikle son dekatta immünsüpresif tedavi seçeneklerin giderek artması neticesinde bu tip tedaviler öncesinde hepatit B virüs enfeksiyonunun taranması giderek önem kazanmıştır. Dünya’da bu konu ile ilgili çeşitli ülkelerde ve farklı disiplinlerde farkındalık düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde ise immünsüpresif tedavi alan solid tümörlü hastalarda tedavi öncesi yapılması gereken hepatit B virüs enfeksiyonunun taranma oranları ve bununla ilgili farkındalık düzeyi ile ilgili bir çalışma tespit edilmemiştir.

Amaç: Araştırmamız ile immünsüpresif tedavi alan solid tümörü olan kanser hastalarında hepatit B virüsü ile temas ve tespit politikası değerlendirilecektir.

Metod: 2010-2017 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tanı, tedavi, takibi yapılan solid tümörlü hastaların kanser tipi, yaş, cinsiyet, ALT, AST, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc Ig G, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA düzeyleri tespit edilecektir. Yıllar arasında Hepatit B serolojisinin bakılması açısından farklılık olup olmadığı araştırılacaktır.

Bulgular: 593 hasta ile yapılan çalışmada son 3 yıldır oranı artmakla beraber hastaların 126'sına (%21,2) anti HBc Ig G bakıldığı bulundu. Hastaların %23,6'sının tedavi öncesi HBsAg düzeylerinin izlenmediği, tedavi sürecinde KCFT düzeyi yükselen 82 hastanın 12'sine (%14,6) anti-HBc Ig G izlemi yapıldığı bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Yaptığımız çalışma sonucunda hastanemizde immünespresif tedavi alacak solid tümörlü hastalarda tedavi öncesi hepatit B virüs enfeksiyonu taramasının yıllar içinde artan oranlarda yapıldığı gözlenmiştir. Tarama oranlarındaki bu artışa rağmen elde ettiğimiz oran dünyadaki birçok klinik ile benzer şekilde arzu edilen düzeyin altındadır. Bu konu ile ilgili bilimsel toplantıların artırılması, kılavuzların uygulanmasının içselleştirilmesi, immünespresif tedavi alacak hastaların tedavisi düzenlendiğinde otomasyon sistemlerinin klinisyeni uyarması gibi ek tedbirlerin alınması ve konunun tıbbi eğitim programlarında güncel olarak işlenmesinin tarama oranlarının istenilen düzeye gelmesinde katkı sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Kemoterapi, Okkült Hepatit B

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE HEPATITIS B VIRUS IN SOLID TUMORS AND THEIR DETECTION POLICY

Serdar DURAK

Recep Tayyip Erdogan University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Ph.D. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Remzi Adnan AKDOĞAN

2017, 86 pages

Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide disease associated with significant morbidity and mortality, and 1-2% of individuals immunized against HBV infection after acute infection may continue to virus replication in the liver as occult in spite of HBV clearance. With chemotherapy-induced immunosuppression, HBV may reactivate and lead to fulminant hepatitis from liver failure, leading to death of the patient. Reactivation of HBV infection during and after immunosuppressive treatments such as chemotherapy is a life-threatening complication that can be seen in chronic or past hepatitis B activation. Therefore, the screening of hepatitis B virus infection has become increasingly important, especially in the last decade, when immunosuppressive treatment options are increasing. There are studies about the level of awareness in different countries and different disciplines related to this subject in the world. In our country, no study has been conducted on the screening rates of hepatitis B virus infection and its level of awareness in immunocompromised patients with solid tumors before treatment.

Purpose: In our study, the contact and detection policy of hepatitis B virus will be evaluated in cancer patients receiving immunosuppressive therapy.

Methodology: Cancer type, age, gender, ALT, AST, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc Ig G, HBeAg, anti-HBe and HBV DNA levels of patients with solid tumors diagnosed, treated and followed up at Recep Tayyip Erdogan University Medical Faculty Department of Internal Medicine between 2010-2017 levels will be detected. Whether or not hepatitis B serology differs between years will be investigated.

Findings: In the study with 593 patients, anti-HBc Ig G was found in 126 of the patients (21,2%) while the rate increased for the last 3 years. It was seen that 23.6% of the

patients did not follow HBsAg levels before treatment. Anti-HBc Ig G was detected in 12 (14.6%) of the 82 patients with elevated KCFT levels during chemotherapy treatment.

Discussion: It is observed that in our solid tumor patients who will receive immunosuppressive treatment in our hospital as a result of our work, the pre-treatment hepatitis B virus infection screening is done at increasing rates over the years. Despite this increase in screening rates, the rate we achieve is similar to that of many clinics around the world. It has been concluded that increasing the number of scientific meetings on this issue, internalizing the implementation of guidelines, taking additional measures such as the warning of the clinicians of automation systems when the patients receiving immunosuppressive treatment are arranged, and updating the current medical education programs in this way will contribute to the desired level of screening rates.

Keywords: Hepatitis B, Chemotherapy, Occult Hepatitis B

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Şekil 1. HBV Gen ve Gen Ürünlerinin Şematik Görünümü [153]..... | 18 |
| Şekil 2. Dünya’da kronik hepatit B prevalansı [154] | 21 |
| Şekil 3. Türkiye Hepatit B Taşıyıcılık Oranları Haritası [155] | 22 |
| Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik seyir [156]..... | 26 |
| Şekil 5. Akut Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri | 28 |
| Şekil 6. Araştırma gruplarının cinsiyete göre dağılımı..... | 43 |
| Şekil 7. Araştırma grubunun primer organ tutulumlarına göre dağılımı..... | 44 |
| Şekil 8. Yıllara göre hasta sayısı | 45 |
| Şekil 9. Cinsiyete göre kanser sıklıkları | 46 |
| Şekil 10. Kemoterapi öncesi yıllara göre HBsAg ile izlem oranları | 47 |
| Şekil 11. Yıllara göre anti-HBc Ig G tetkiği istenen hastalar ve istenme yüzdesi | 48 |

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|---|----|
| Tablo 1. TÜRKHEP 2010 Hepatit Sıklığı Çalışması | 34 |
|---|----|



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|------------------|--|
| HBV: | Hepatit B Virüsü |
| ALT: | Alanin Aminotransferaz |
| AST: | Aspartat Aminotransferaz |
| ER: | Endoplazmik Retikulum |
| HBsAg: | Hepatit B yüzey antijeni |
| HbcAg: | Hepatit B çekirdek antijeni |
| HBeAg: | Hepatit B e antijeni |
| HbxAg: | Hepatit B x antijeni |
| Anti-Hbe: | Hepatit E Antikoru |
| Anti-Hbs: | Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Gelişen Antikor |
| HCC: | Hepatosellüker Karsinoma |
| HAI: | Histolojik Aktivite İndeksi |
| DNA: | Deoksiribonükleik Asit |
| RNA: | Ribonükleik asit |
| HBIG: | Hepatit B Hiperimmunoglobulini |
| DSÖ: | Dünya Sağlık Örgütü |
| KCFT: | Karaciğer Fonksiyon Testleri |
| ELISA: | Enzim Immunessey |
| PCR: | Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| AHB: | Akut Hepatit B |
| KHB: | Kronik Hepatit B |
| IG: | Immunoglobulin |
| IV: | Intravenöz |

| | |
|-----------------|---|
| LAP: | Lenfadenopati |
| PAN: | Poliarteris Nodosa |
| PTZ: | Protrombin Zamanı |
| AFP: | Alfa Feto Protein |
| OHB: | Okkült Hepatit B |
| HIV: | Human Immunodeficiency Virus |
| HBIG: | Hepatit B Immünglobulini |
| DBBHL: | Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma |
| GIST: | Gastrointestinal Stromal Tümör |
| SCC: | Skvamöz Hücreli Karsinom |
| TÜRKHEP: | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması |
| PSA: | Prostat Spesifik Antijen |
| CDC: | Enfeksiyon Kontrol ve Önleme Merkezi |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili dünya çapında bir hastalıktır ve akut enfeksiyon sonrası HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanan kişilerin % 1-2'sinde HBV klirensine rağmen okkült olarak karaciğer dokusunda virüs replikasyonu devam edebilir.

Türkiye'nin hepatit sıklığı üzerine referans çalışma olarak kabul edilen TÜRKHEP 2010 baz alındığında bir kez hepatit B virüsü ile karşılaşma oranının tüm toplumda %30.6 olduğu ve HBsAg sıklığının %4 olduğu üzerinden yola çıkıldığında hepatit B ile karşılaşan birey sayısı azımsanmayacak kadar çoktur .

Kemoterapi gibi immünsupresif tedaviler sırasında HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu, karaciğer enzim yüksekliğinden karaciğer yetmezliği ve fulminant hepatite kadar çeşitli kliniklerde görülebilen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.

Araştırmamız ile immünsüpresif tedavi alan solid tümörlü kanser hastalarında hepatit B virüsü ile temas ve tespit politikası değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya üzerinde 350-400 milyon civarı insan kronik hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısıdır. Toplam nüfusun üçte biri oranında geçirilmiş ya da hali hazırda HBV enfeksiyonu taşıyan kişi bulunmaktadır. Hastalığın seyri oldukça değişkendir. İnaktif durumda olan hastalık hepatosellüler karsinomaya (HCC) değin ilerleme kaydedebilir.

HBV ile ilişkili son dönem karaciğer yetmezliği veya HCC ile yılda yarım milyon ile bir milyon arasında insan hayatını kaybetmektedir. Karaciğer nakli yapılan hastaların %5 ila %10'u HBV nedeniyle son dönem karaciğer yetmezliği gelişen hastalardan oluşmaktadır [1].

Akut hepatit B enfeksiyonunun gösterdiği kronikleşme oranı bütün yaş gruplarını içerecek şekilde değerlendirme yapıldığında %2 ila %10 civarında seyretmektedir. Kronik hepatit B hastalarında uzun vadede çeşitli komplikasyonların gelişme riski bulunmaktadır. Bunlar arasında özofagus varis kanamaları ile kendini gösteren portal hipertansiyon, assit, HCC ve hepatorenal sendrom gibi hayatı tehdit edici ciddi komplikasyonlar yer almaktadır ve bu komplikasyonların mortalite oranı yüksektir.

Kronik hepatit B hastalığında görülen prognoz karaciğerde virüsün yarattığı hasarın histopatolojik derecesi ve hepatit B virüsünün replikasyon durumuna bağlı olarak değişmektedir [2-5].

HBV'nin bilinen tek rezervuarı insandır. Kronik hepatit B enfeksiyonu ise, hepatit B virüsünün devamlı enfeksiyon oluşturması nedeniyle karaciğerde nekroinflamatuvar hastalık oluşturma durumudur.

Kronik hepatit kriterleri ise HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süredir olması, serum HBV DNA titresinin 10^5 kopya/ml'nin üzerinde yer alması, aralıklı/sürekli alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAI)'nin 4-6 ya da daha büyük olması, başka nedenlerle oluşabilecek hepatit sebeplerinin (hepatit C-D enfeksiyonu, otoimmün nedenler vs.) dışlanmasını içerir.

Akut ve kronik enfeksiyonlara tanı konulmasında HbcAg'nin Ig M/Ig G antikor düzeylerine bakılması yol göstericidir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda tam anlamıyla kür olanağı olmadığından ötürü HBV DNA düzeyinin baskı altında tutulması hedeflenmektedir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde interferon, peg interferon ve antiviral ilaçların kullanımı sağlanmaktadır [3-4].

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1. Virüs Genomu

Hepatit B virüsü, zarf içeren, kısmi çift sarmallı çembersel DNA genomu ihtiva eden ikozohedral nükleokapsidli, 42 nanometre çapa sahip viriondur. Hepadnavirus grubu içerisinde yer alır [6]. Şu ana kadar tespit edilmiş en küçük boyutta DNA virüsüdür ve yalnızca 3200 nükleotid HBV'yi meydana getirir.

Virüse elektron mikroskopuyla inceleme yapıldığında, küresel biçimde, hemen hemen 42 nm çapa sahip, ortasında çekirdek, çevresinde ise zarf bulunan komplet virüs olan Dane partikülü ya da yalnızca zarf proteininden ibaret olan içerisinde nükleik asit içermeyen küresel ve tübüler yapılar görülebilir.

Kanda en çok küresel biçimde olan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) bulunur [7-8]. Hepatit B virüsü antijenik açıdan oldukça zengin bir virüstür. Virüs hepatositlere pre-S1 bölgesinde bulunan epitoplara sayesinde giriş yapar. Hücreye tutunduktan sonra virüsün zarfı ile hücre zarı birleşir ve virüs nükleokapsidi sitoplazma içerisine salınır. Kapsid parçalanması ile virüs DNA ve polimeraz çekirdek içerisine taşınır [9-10]. Genom yapı çekirdek içerisine replikasyonu başlatır.

HBV DNA virüs grubu içerisinde yer almasına rağmen replikasyon sürecinde revers transkriptazı kullanmak zorundadır [11-12]. Kısmen çift sarmal olan yapı replikasyon işleminin olması için tam çift sarmal hale gelir. Bu işlem ile de cccDNA oluşmuş olur (15). Oluşan cccDNA, virüsün hepatosit içerisinde kalıcı hale gelmesinde ve hastanın tedavi almasına rağmen oluşabilecek hastalık reaktivasyonlarında etkili olan bir moleküldür.

HBV'nin hücre düzeyinde RNA polimeraz enziminin yardımı ile oluşan kısmi çift iplikli DNA molekülü oluşması sonrası bu molekülleri içeren nükleokapsidler endoplasmik retikulum (ER) organeline salınır. Salınan kısmi çift iplikli DNA içeren nükleokapsidlerin bazıları çekirdeğe geri döner ve hücre içinde yer alan cccDNA havuzunu büyütür. Üç zarf proteinini ihtiva eden virionlar ER'den Golgi organeline taşınır. Bütün bu aşamalar esnasında da zarf proteinlerinin glikozilasyonu yapılır ve olgunlaşmış virionlar kana salınır [8-13].

Hepatit B virüsünün dört temel gen yapısı bulunmaktadır. Bunlardan S geni, pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup hepatit B yüzey antijeninin kodlamasını yapan genidir. HBsAg, hepatit B virüsü hastalığının serolojik açıdan temel göstergesidir. C geni kor geni olarak adlandırılır. Kor partikülü içerisinde yer alan hepatit B çekirdek antijeni (HbcAg) kodlamasından sorumludur. C geninin organizasyonu pre kordan başlar ise HBeAg, C bölgesinden başlarsa HbcAg sentezi yapılmaktadır.

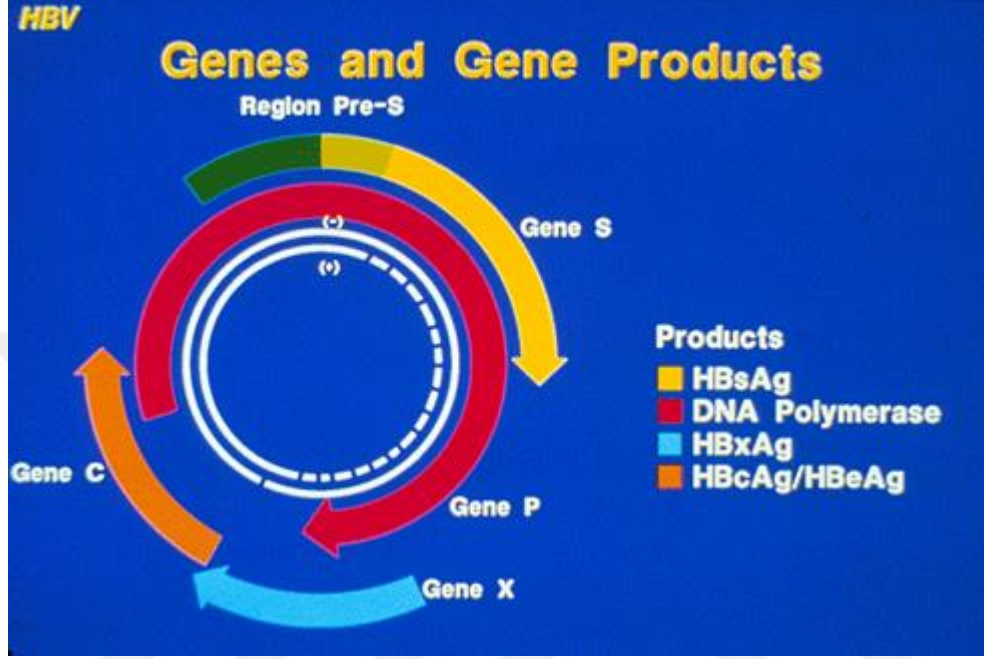
Hepatit B çekirdek antijeni hücre içi bir antijendir. Enfekte olmuş hepatositlerden salınımı yapılır, serumda düzeyi saptanamaz, yalnızca karaciğerde düzeyi saptanabilir. Hastalık süresi boyunca anti-HBc molekülü serumda ölçülebilir.

Hepatit B e antijeni (HBeAg) salınımı ise hücre düzeyinde prekor dizisinde translasyon başladığında başlar. Hepatit B e antijeni karboksi terminalinin bir parçasından kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınımı yapılır. Virüs replikasyonu ve enfektivitesinin yüksek derecede olduğunu işaret eder. Genel olarak serumda bulunması HBV DNA düzeyinin yüksek olması ile bağlantılıdır. HBeAg'nin pozitif olması gebelerde anneden bebeğine olan hastalık geçiş oranını artırır.

P (polimeraz) geni; genomun üçte dördünü kapsar. Görevi RNA bağımlı revers transkriptaz etkinliğindeki ana polipeptid ile DNA bağımlı DNA polimerazı kodlamaktır.

X geninin virüsün replikasyonu için büyük önemi haiz iki değişik proteinin kodlamasında major rol oynadığı düşünülen küçük bir genidir. Hepatit B x antijeni (HBxAg)'nin kodlamasını yapar. HBxAg aynı zamanda hepatosit gen aktivatörü olarak da

bilinir. Hastalığın kronikleşmesi, hepatoma ve kanserleşme sürecini hızlandırma ile bağlantılı antijendir (Şekil 1) [14-15].



Şekil 1. HBV Gen ve Gen Ürünlerinin Şematik Görünümü [153]

Hepatit B virüs genomları moleküler açıdan araştırıldığında 8 adet genotipe sahip olduğu tespit edilmiştir (A'dan H'ye). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda I ve J olmak üzere iki adet genotip daha bulunmuştur. Genotip düzeyinde olan çeşitlilikler, antiviral ilaç tedavi yanıtı, HBeAg serokonversiyonu, prekor ya da kor bölgelerindeki mutasyonal şablonları etkiler.

Ülkemizde Hepatit B virüs genomları üzerine yapılan çalışmalarda D genotipinin daha baskın olduğu bulunmuştur [16-18].

2.1.2. Patoloji/Patogenez

Hepatit B virüsü direkt olarak sitopatik etkiye sahip olan bir virüs değildir. İmmün sistem cevabı ve virüs ile enfekte olmuş hepatositler arasında gelişen etkileşme sonucu karaciğerde hasar meydana gelir. Karaciğer hücrelerinin %70'ini hepatosit hücreleri

oluşturduğundan ötürü, HBV gibi karaciğer yönelimi olan bir virüsün de doğal olarak ana hedefinin hepatositler olacağı düşünülmektedir.

Hepadnavirüs grubunda bulunan tüm üyeler için konfirme edilmiş tek replikasyon alanı hepatosit hücreleridir. Aynı zamanda safra kanal epiteli, pankreas, lenfoid sistem ve böbrek hücreleri de hastalığın hedefinde olabilir. Fakat bu hücrelerde meydana gelen virüs replikasyonu ile alakalı bilgiler yetersiz ve güvensizdir. Bu sebeplerden ötürü replikasyon olabileceği düşünülen diğer dokular dikkate alınmamakta ve karaciğer dışında görülen semptomların nedeninin karaciğerin fonksiyon gösterememesi değil, antijen-antikor komplekslerinin dokularda birikimi olduğu işaret edilmektedir.

HBV enfeksiyonları esnasında aynı yapıda görülen hepatositlerin, immün sistemin enfekte olmuş hepatositlere saldırması sonucu değişim gösterebilir. Tüm hepatositler hepatit B virüsü tarafından enfekte edilmiş ise enfeksiyonun temizlenmesi ya hepatosit hücrelerinden virüs elimine edilebilmesi için bir işleyişin stimüle edilmesi veya enfekte olmamış öncül hücrelerden enfekte durumdaki hepatositlerin tümünün yerine konulması icap etmektedir.

Hepatit B hastalığında karaciğerde oluşan hasarın primer sebebi konağın oluşturduğu bağışıklık sistemi cevabıdır. Konağın hastalığa karşı oluşturduğu bağışıklık cevabı önemli sayıda hepatositin yıkımına neden olarak kan akımında azalmaya, skarlaşmaya ve safra akımında tıkanmaya neden olur fakat hastalık yok edilemez. Hepatosit hücreleri tamamen farklılaşsalar bile karaciğerde oluşan hasara cevap olarak çoğalabilecek sığada hücrelerdir.

Normal şartlar altında hepatosit hücrelerinin ömrü 6-12 ay arasında değişmektedir. Hepatotoksik ilaç kullanımı gibi nedenler ile akut/kronik karaciğer hasarına sebebiyet vererek hepatosit çoğalmasını geciktiren durumlarda hücrelerin yerine konması öncül hücrelerin proliferasyonu ile meydana gelebilmektedir [19-21].

1. Portal inflamasyon: Ekseriyetini CD4⁺ T hücrelerinin oluşturduğu yer yer plazma hücreleri içermekle beraber yoğun olarak mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur.

2. İnterface hepatit: Lenfositik infiltrasyon ile birlikte parankim-portal sahaya ait olan bağ doku sınırında hepatosit hücrelerinin progresif hasarı bulunmaktadır. Neticede hepatosit apoptozu meydana gelir.

3. Lobüler hepatit ya da konfluent nekroz: Santral vene komşu sahalarda inflamasyon ile köprüleşme nekrozları oluşur.

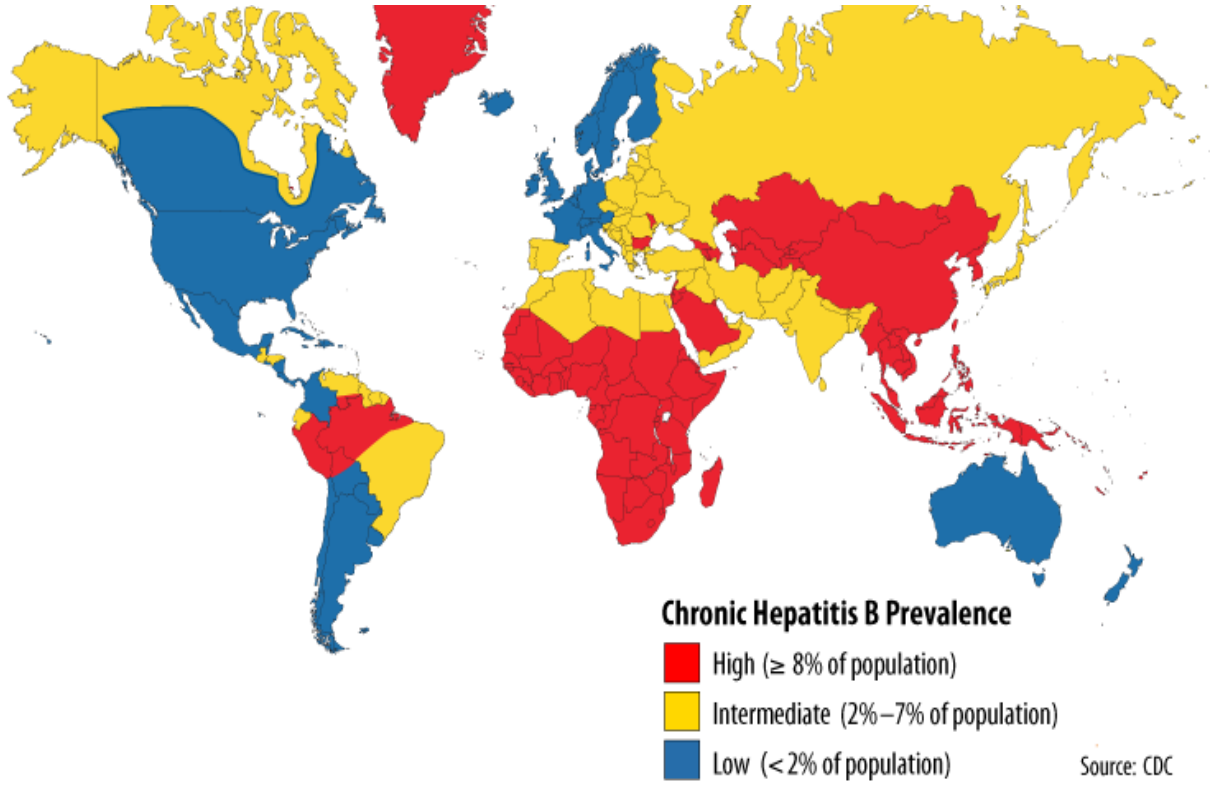
4. Fibrozis: Portal stromanın artışı ile kronik vakalarda skar veya bağ doku oluşumu artmaktadır. Oluşan skar komşu portal saha ve santral ven arasında kalan bölgede veya diğer santral vene doğru uzanım yaparak süreklilik arz edebilir [22].

Hepatit B tanısı koymada, fibrozis ve aktivite derecesini temel alan türlü skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri; Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi, Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemleridir [23]. Zamanımızda en çok kullanılan skorlama sistemi Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir (Tablo 2 ve 3).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü ile kronik olarak yaklaşık 350 milyon kişi enfektedir ve her sene HBV nedeni ile 600 bin kişiden fazla insan hayatını kaybetmektedir [24].

Enfeksiyonun prevalans coğrafi alanlara göre değişimler göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı çalışmalar ile prevalans yoğunluğuna göre yüksek, orta ve düşük endemite alanları belirlenmiştir (sırası ile $>8\%$, $2-7\%$, $<2\%$) (Şekil 2'de şematize edilmiştir) [25].



Şekil 2. Dünya’da kronik hepatit B prevalansı [154]

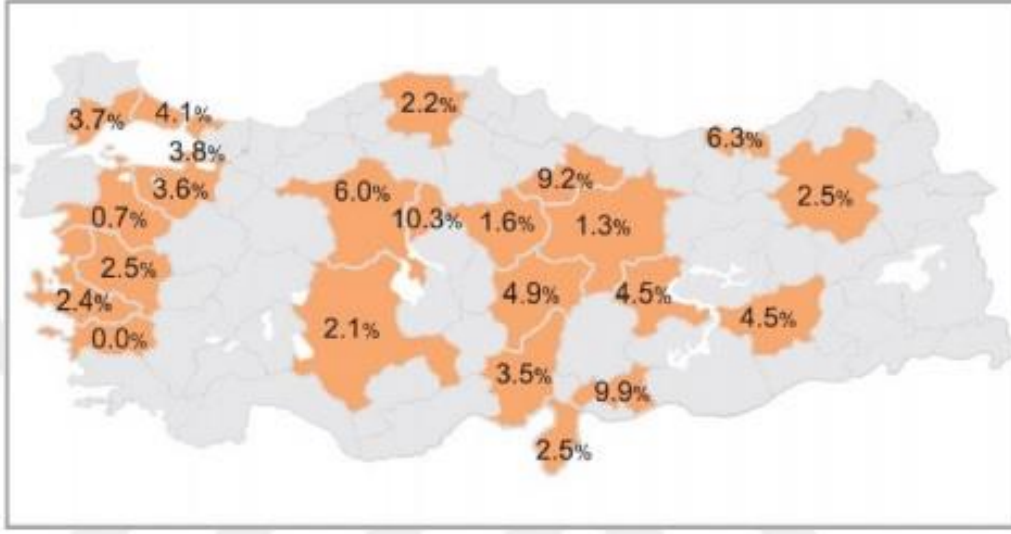
Enfeksiyonun düşük yoğunluklu bulunduğu ülkelerde enfeksiyon adolesan veya yetişkinler tarafından parenteral veya cinsel ilişki ile kazanılırken [26-27], yüksek-orta yoğunluklu alanlarda vertikal yada horizontal yol ile bulaş olmaktadır [25].

Ülkemiz ise yaklaşık olarak %4’lük HBsAg pozitiflik oranı ile orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. Hepatit B yüzey antijen pozitifliği bölgeler arasında farklılık arz etmektedir. Bütün yaş gruplarında yapılan çalışmalar sonucu elde edilen verilerde güneydoğu bölgemizden batı bölgelerimize doğru prevalansın azaldığını işaret etmektedir [29].

Toy ve arkadaşları tarafından 1999 ve 2009 seneleri arasında gerçekleştirilmiş konuyla ilgili bilimsel çalışmaların yorumlandığı bir meta-analizde batı, orta ve doğu bölgelerinde HBsAg pozitiflik prevalansı bulunmuştur (sırası ile %3.5, %4.9, %6.8). Çalışma sonucunda prevalansın en yüksek olduğu yaş grubu 25-34, prevalansın en düşük

olduğu yaş grubu ise 15 yaşından küçük çocukların olduğu bulunmuştur (sırası ile %2.8, %6.4) [30].

Ülkemizde hepatit sıklığı üzerine referans çalışma olarak kabul edilen TÜRKHEP 2010 baz alındığında HBsAG sıklığı %4 ve anti-HBC total sıklığı %30.6 olarak bulunmuştur [155]. Bölgesel olarak hepatit B taşıyıcılığı oranları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Türkiye Hepatit B Taşıyıcılık Oranları Haritası [155]

2.1.4. Klinik ve Hastalığın Seyri

2.1.4.1. Tanı-İlk Değerlendirme

Hepatit B virüs enfeksiyonunun kanda bulunan serolojik belirteçleri: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc Ig M ve anti-HBc Ig G'dir. Serumda bulunan HBsAg hastalığı işaret eden primer markerdir. Çoğunlukla saptanması enzim immunoessay (ELISA) metodu ile olur.

Hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı, serumda HBsAg saptanması baz alınarak konulmasının ardından tanıyı güçlendirmek için ALT, HBV DNA, HBeAg, anti-HBc Ig G düzeyleri ile karaciğerin fibroz durumu da yorumlanmalıdır.

Enfekte olmuş hepatosit hücrelerinden salındığı ve hücre içi antijen olmasından ötürü HBcAg düzeyi serumda ölçülemez. Kor antikor düzeyi serumda tespit edilebilir; anti HBc IgM akut hepatit B tanısı konulmasında kullanılan değerli bir serolojik markerdir.

Hepatit B virüs enfeksiyonuna karşı immünitinin göstergesi anti-HBs'dir. Replikasyon ve enfektiviteyi gösteren antijen HBeAg'dir ve prekor proteini ile kodlaması yapılarak eksprese edilir [34-35].

2.1.4.2. HBV'nin Antijen ve Antikorları

2.1.4.2.1. HBsAg

HBsAg antijeni hepatit B virüs yüzeyinde bulunan karmaşık yapıda olan bir antijendir. Çoğunlukla aktif hastalığın göstergesi olarak kabul edilir ve kan düzeyi tespit edilen ilk viral markerdir. Virüs ile temas edilmesinden birkaç hafta içinde sensitif metodlar ile düzeyi saptanabilir.

Hepatit enfeksiyonunun klinik olarak semptomları ise HBsAg düzeyi tespit edildikten ortalama 4 hafta sonra gün ışığına çıkar. Kendini kısıtlayan enfeksiyonlarda HBsAg düzeyinin pozitif olması ortalama olarak 1-6 hafta devam eder (en geç 20 hafta).

2.1.4.2.2. Anti-HBs

HBsAg'ye karşı meydana gelen antikor hücreleridir. Nötralizan ve koruyucu özelliği bulunur. Çoğunlukla HBsAg düzeyi serumda ölçülemeyecek duruma geldikten bir süre sonra anti-HBs düzeyi saptanabilir. Bu ara döneme pencere dönemi adı verilir. Bu dönem göz önüne alınarak anti-HBc Ig M antikoruna bakılmazsa hepatit tanısı kaçırılmış olur.

Akut viral hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin % 5 ila %15'inde anti-HBs antikor oluşumu gözlenmemektedir [38]. Serumda anti-HBs düzeyi enfeksiyon geçirildikten sonraki dönemde 6-12 ay boyunca artışını devam ettirir ve ilerleyen yıllarda da pozitifliği sürer [37].

Enfeksiyonun tekrar geçirilmesinden korunmada anti-HBs iyi bir göstergedir fakat kronik hepatit B hastalarında %10 ila %20 arasında düşük düzeyde de olsa tespit

edilebilirler [36]. Aşı veya immunglobulin transfüzyonu yapıldıktan sonra serumda tek başına anti-HBs düzeyi pozitif olarak tespit edilir [38].

2.1.4.2.3. HbcAg

Lipid ihtiva eden bir zarf ve hepatit B yüzey antijeni ile dıştan kaplanmıştır. 42 nanometre çapında olan intakt virionun kimyasal madde temasına maruz bırakılarak parçalanması ile 27 nm çapında olan nükleokapsid kor parçacığı izolasyonu sağlanabilir [37]. Enfekte olmuş hepatositelerde tespit edilebilir fakat dolaşımda düzeyi tespit edilemez [38].

2.1.4.2.4. Anti-HBc

Hepatit B çekirdek antijenine karşı meydana gelmiş bir antikordur. HBsAg düzeyi serumda tespit edilebilir seviyeye geldikten 1-2 hafta sonra anti-HBc Ig M düzeyi serumda pozitif olur ve enfeksiyonunun akut safhasında bütün hastalarda tespit edilebilmektedir. Serumda pozitifliği 6-24 ay süreyle saptanabilir.

Anti-HBc Ig M antikorları HBsAg düzeyi tespit edilemeyen %5 kadar hastada tanı konulmasına yardımcı olur [40]. Kronik enfeksiyon sürecinde tekrar enfeksiyon gelişimi olursa serumda tespit edilebilir seviyeye yükselebilir.

Anti HBc Ig G ise hepatit B enfeksiyonu geçirenlerde yaşam boyu pozitif olarak kalabilir [37].

2.1.4.2.5. HBeAg

Akut ve kronik hepatit enfeksiyonlarında enfektivite göstergesidir. HBsAg'nin serumda belirmesi ile birlikte veya çok kısa bir zaman sonra serumda tespit edilebilir düzeye gelir ve enfeksiyonunu iyileştiği hastalarda ortalama olarak 10 hafta sonra yani HBsAg kaybolduktan birkaç gün önce negatif düzeye gelir [37].

Dane parçacığının serumda yüksek düzeyde bulunması, HBV DNA polimeraz ve HBsAg ile HBeAg'nin serumda bulunması arasında güçlü bir bağ bulunmaktadır [41]. HBeAg düzeyinin pozitif olması virüs DNA ve aktif olan replikasyonu işaret eder [39].

HBeAg düzeyinin 10 haftadan daha fazla sürede pozitif olarak seyretmesi hastalığın kronikleşmeye meyilli olduğunu işaret edebilir [41].

2.1.4.2.6. Anti-HBe

Hepatit B e antijenine karşı meydana gelmiş bir antikordur. Akut hepatit B enfeksiyonundan sonra HBeAg düzeyi saptanamayacak seviyede olduğunda meydana gelir. Anti-HBe tespit edilmiş taşıyıcı hastaların enfektivite düzeyi düşüktür. Serumda pozitif olarak birkaç yıl boyunca saptanabilir [38].

2.1.4.2.7. HBV DNA

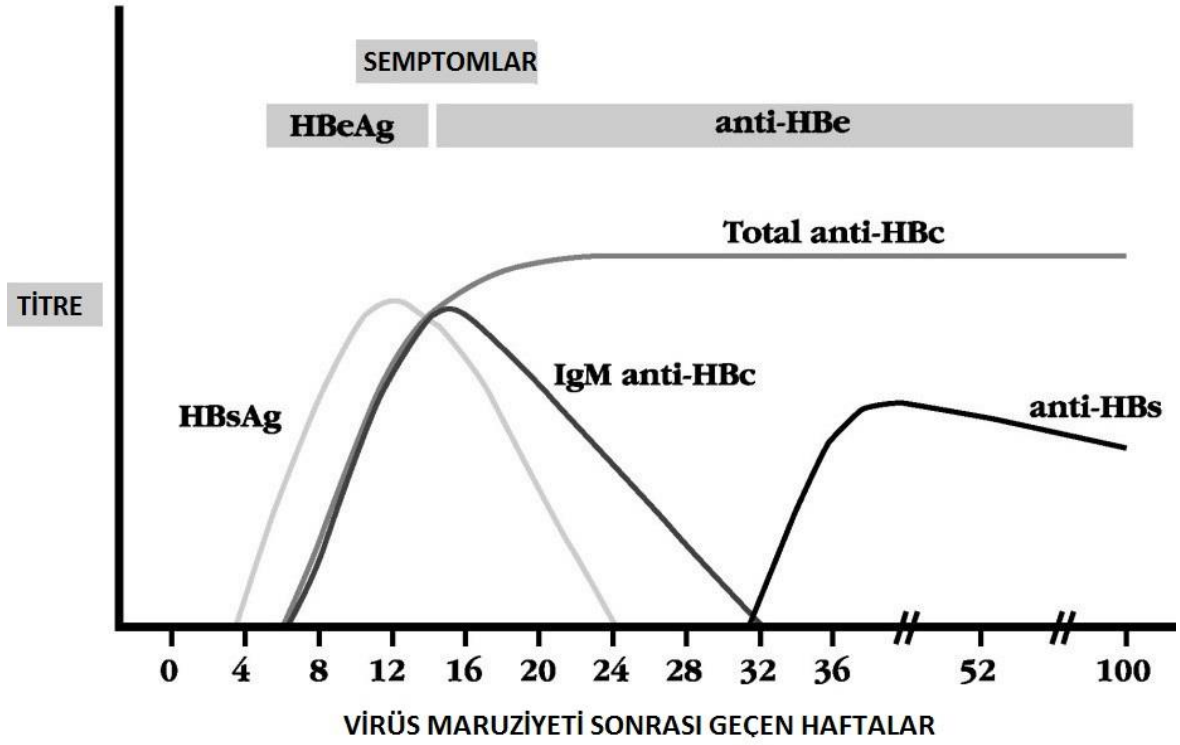
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hepatit B virüs DNA'sının incelenmesi kronik hepatit B hastalarının enfektivite düzeyinin saptanmasında en güçlü yöntemdir. HBV'nin aktive olduğuna dair markerlar ise HBeAg, DNA polimeraz ve HBV DNA'dır [43].

Temel olarak gerçek zamanlı PCR ve b-DNA metodları ile tespit edilmektedir. Kronik ya da inaktif taşıyıcılık ayırımı yapılmasında önem arz etmektedir [48]. Hepatit B enfeksiyonunu tespit etmede tercih edilen diğer bir gösterge ise DNA ve DNA polimeraz muhteva eden virionlardır.

Bu parçacıklar HBsAg düzeyi serumda saptanabilecek seviyeye geldikten sonra belirir ve olup olmadığı DNA polimeraz aktivitesi ya da viral DNA hücreleri ile hibritleme işlemi yapılması ile incelenir.

Kuluçka süresinin son zamanlarında yüksek yoğunluklara erişmesinin ardından, hepatit gelişmesiyle birlikte düzeyi azalmaya başlar ve çoğunlukla hastalığın düzelmesine yakın zamanlarda serumda saptanamayacak seviyeye gelirler.

Hepatit B enfeksiyonunda zamana bağımlı olarak görülen serolojik seyir Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik seyir [156]

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Akut hepatit B hastalığının süreci inkübasyon (kuluçka), prodromal, ikterik ve konvelesan dönemler olmak üzere dört ana başlıkta incelenebilir.

Kuluçka dönemi hastanın bağışıklık düzeyi ve maruz kalınan virüs sayısı ile ilişkili olarak 45 ila 120 gün arasında değişmektedir. Hastalığın klinik semptomları ve süreci birçok nedene bağlı olarak farklılık arz etmektedir. Bu nedenler hastalığa maruz kalınan yaş, başka bir hepatotrop hastalık bulunması, hastanın bağışıklık durumu ve virüsün genetik yapısıdır.

Akut viral hepatit B hastalığını diğer akut viral hepatit nedenlerinden ayırmasını sağlayacak hastalığa özel klinik bir semptom bulunmamaktadır. Sarılık nedeniyle başvuran bir hastada, iv madde bağımlılığı, daha önceden yapılmış kan nakli, hastanede yatış ve

operasyon öyküsü, sarılıklı hasta ile temas, kronik karaciğer enfeksiyonuna işaret eden aile hikayesi ve viral hepatit etmeni ile temas hikayesi mevcut olabilir.

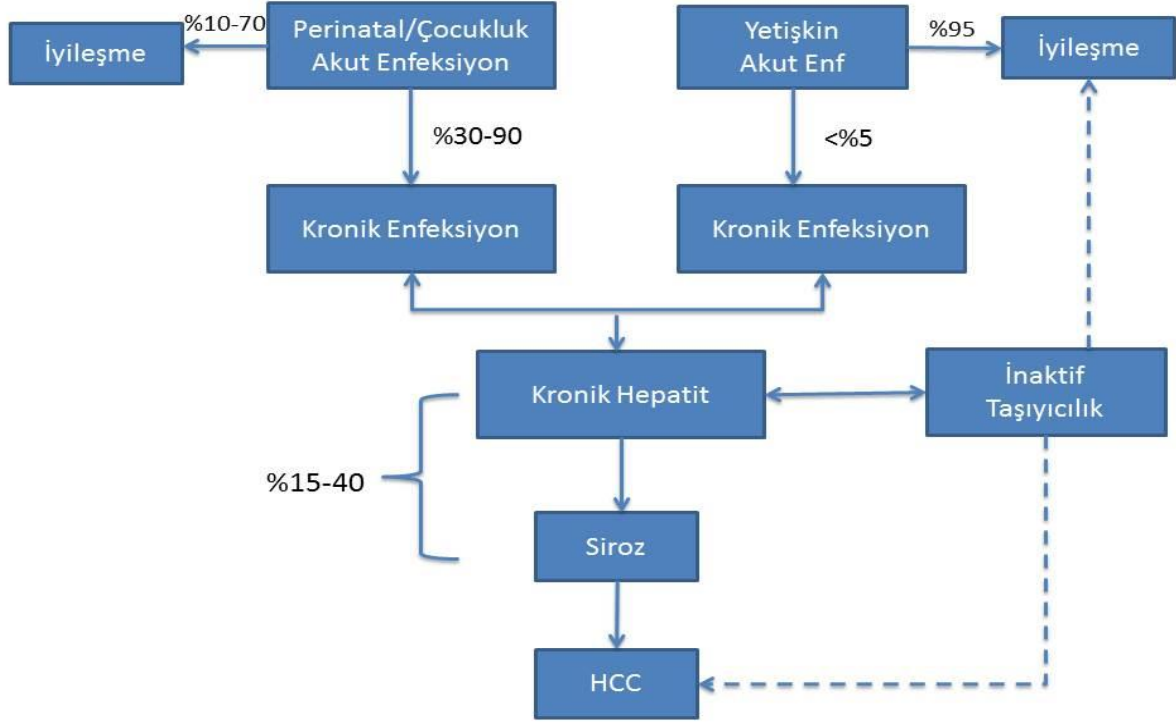
Hepatit B virüsü ile enfekte olmuş yetişkin hastaların yalnızca %5 ila %20'si kadarında akut hepatite dair klinik semptomlar belirlemektedir. Hastalığın önemli bulguların birisi olan sarılık beş yaş altı çocuklarda yaklaşık %10 görülürken, daha büyük yaştaki çocuklar ve yetişkin hastalarda %50 oranında görülmektedir. Bulantı-kusma, grip hastalığı benzeri yakınmalar, halsizlik, yorgunluk, batının sağ üst kadranında şiddetli olmayan künt karakterde ağrı en açık klinik bulgulardır.

Sık görülmesine de miyokardit, perikardit, akciğer zarında effüzyon, aplastik anemi, polinörit ve ensefalit tablosu gelişebilir. İkter öncesi dönemde bu bulgular çoğunlukla 3-10 gün kadar kadar devam eder. İkterik dönemde bulgularda çoğunlukla iyileşme saptanırken sarılık, hafif düzeyde kaşıntı, idrar renginin koyulaşması, dışkı renginde açılma izlenebilir.

Sarılık genel olarak 1 ile 3 hafta kadar devam etmekte olup süre 6 aya kadar uzayabilir.

Fizik muayene sonucunda, sarılık ve çoğunlukla hassasiyetin mevcut olduğu karaciğer büyümesi (%10), LAP (%5) ve dalakta büyüme saptandığı gibi nonspesifik belirtilerle de karşılaşılabilmektedir. Vaskülit, artrit, PAN, eritema nodozum, Gianotti, Guillain Barre sendromu, immün kompleks nefriti gibi immün kompleks temelde gelişen karaciğer dışı hastalıklara ait belirtilerle de karşılaşılabilmektedir [44].

Yetişkin yaşta akut hepatit B virüs hastalığı olan hastaların önemli kısmı tam olarak sağlığına kavuşur. Akut enfeksiyon sürecinde gelişebilecek en korkulan durum ise hastada fulminan hepatit gelişmesidir. Temelinde konağın bağışıklık durumu ve kor/prekor promoter mutasyonların yer aldığı pek çok etken fulminan hepatit gelişmesinde önem arz etmektedir (Şekil 5) [45].



Şekil 5. Akut Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Akut hepatit B enfeksiyonu ile birlikte hepatit C ya da hepatit D hastalığı olması halinde de klinik seyrin fulminanlaşma ihtimali artış göstermektedir. Çok az görülen bu tabloda ölüm oranı yüksektir ve karaciğer yetmezliği ile ensefalopati gelişir. Uykuya yatkın olma ve koma sürecine kadar progrese olabilen bilinç durumunda değişiklikler, flaping tremor, PTZ'de uzama, serum ALT/AST seviyesinde ani gelişen düşüş, idrar çıkışında azalma, azotemi ve asit gelişmesi kayda değer bulgulardır. Bunlarla birlikte ateş, lökosit yüksekliği ve kanama da meydana gelebilir [46].

Akut HBV'de HBsAg kuluçka döneminden sonra serumda tespit edilmeye başlanır ve kısa bir zaman sonra da hepatit B virüsü kor antijenine karşı meydana gelen antikorlar (anti HBc) serumda belirmeye başlar. Hastalığın erken safhalarında antikorlar Ig M tipindedir. Akut enfeksiyon esnasında virüsün militrede bulunan sayısı hayli yüksektir (10^{10} virion).

HBeAg birçok hastada tespit edilebilir ve bu aşamada vertikal ve horizontal geçiş ihtimali yüksektir. Hastalığın temizlenmesi ile beraber serumda bulunan HBsAg ve HBeAg kaybolarak serumda anti-HBs antikorları tespit edilmeye başlanır. HBV DNA düzeyi, virüs antijenlerinin kaybı ve anti-HBs antikorlarının belirmesinin ardından serumda düşük seviyede de olsa seneler boyu bulunabilir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda bu serumun inoküle edilmesi ile hastalık sonlanmamakla beraber DNA'nın bütün virionları ya da tüm hepatit B virüs genomu ihtiva edip etmediği tam anlamıyla bilinmemektedir [47].

2.1.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

Hepatit B yüzey antijeninin 6 aydan daha uzun süre olarak pozitif olması kronik hepatit B enfeksiyonunun işaretidir. Hastalığın kronikleşme ihtimali virüsün bulaş yolu ile de farklılık sergiler. Yüksek endemik olan bölgelerde virüsün bulaşması başlıca perinatal ya da horizontal yol ile meydana gelmektedir. Çocuklarda yenidoğan ve infant dönemlerde hastalık kazanıldığında kronikleşme oranı %95 iken, neonatal dönemi takiben ilk 6 yaş sürecinde %30 gibi bir orana gerilemektedir.

Düşük endemik bölgelerde ise hastalık major olarak adölesan ve yetişkin dönemde, cinsel birleşme ve iv madde bağımlılığı, kan nakli gibi yollar ile kazanılır. Özellikle yetişkin çağda iken akut hepatit B hastalığı geçirilirse, hastaların yalnızca %3 ila %5'inde ve özellikle erkek hastalarda hastalık kronikleşir ve çoğunlukla da semptom vermeden seyreder [48].

Kronik hepatit B hastalığı büyük oranda asemptomatik seyreder. Spesifik olmayan şikayetler ağırlıktadır; halsizlik, yorgunluk, bulantı, kas-eklem ağrıları gibi. Bunlarla beraber en başta anksiyete olmak üzere endişelenme hali, uyku bozuklukları, konsantrasyonu sağlayamama, depresyon gibi psikiyatrik bulgular hastalığa eşlik edebilir [49].

Görülebilecek diğer bulgular ise sarılık, dalak büyümesi, asit, sarılık gibi son dönem karaciğer hastalığını işaret eden semptomlardır. Kronik HBV'de PAN, glomerülonefrit, ateş, vaskülitik döküntü, arteryel örümcek gibi karaciğer dışı hastalıklar da görülebilir [50-52].

Kronik hepatit B hastalığının gelişim süreci beş dönem içinde sınıflandırılabilir fakat bunların ard arda görülme kaidesi bulunmamaktadır.

2.1.5.2.1. İmmün Toleran Dönem

Doğum esnasında veya çocukluğun erken döneminde geçirilen hastalıklarda meydana gelmektedir. Nadir olarak yetişkin veya çocukluğun geç döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Sağlıklı yetişkinlerde bu dönem 2 ila 4 hafta devam ederken, bilhassa hastalığı vertikal yoldan almış olan yeni doğan çocuklarda senelerce devam edebilmektedir.

Bu dönemde hepatit B virüs replikasyonu yüksek düzeyde olmakla beraber bağışıklık cevabı olmadığı için karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyon oluşmamaktadır. ALT/AST düzeyleri de bu sebepten ötürü normal bulunmaktadır.

HBeAg pozitif bulunur. Karaciğer biyopsisi yapılırsa normal ya da düşük düzeyde aktivitesi olan hepatit B saptanır fakat bu evrede karaciğer biyopsisi yapılması gerekmemektedir. Bu dönemde spontan HBeAg kayıp oranı oldukça düşüktür. Yüksek viral replikasyon sebebi ile hastalarda yüksek düzeyde hastalığı bulaştırabilir [53].

2.1.5.2.2. İmmün Klirens Dönem (HBeAg pozitif Kronik Hepatit B)

Virüs replikasyonunun kontrol altına alınma safhasıdır ve bu dönem bağışıklık cevabının gelişmesi ile tanımlanmaktadır. HBeAg'nin pozitif olması, düşük düzeyde viral replikasyon (HBV DNA seviyeleri düşüktür), yükselmiş ya da dalgalı seyreden ALT/AST seviyeleri, orta veya şiddetli düzeyde karaciğer inflamasyonu ya da önceki dönemle kıyaslandığında daha hızlı seyreden fibrozis gelişir [44].

Bu dönem haftalar ya da senelerce devam edebilir. Ayriyeten spontan olarak HBeAg kayıp oranı da artmıştır.

2.1.5.2.3. İnaktif HbsAg Taşıyıcılığı

Enfekte olmuş hücrelerin azalması, viral replikasyonun baskılanması, bu nedenle bağışıklık cevabının yatışması ile immün reaktif fazın bitiminde bu evreye girilir. Bu

durum tanımı yapılmadan önce bir sene müddetle 3-4 ayda bir olmak üzere HBV DNA ve ALT düzeylerine bakılmalıdır.

Hepatit B virüsü ile enfekte olmuş kişilerde en büyük küme inaktif taşıyıcı hastalardan oluşmaktadır. Bu hasta grubunda HBeAg negatif bulunur. Anti-HBe pozitifdir ve HBV DNA PCR ile 2000 IU/ml'nin altında veya serumda tespit edilemeyecek seviyede bulunur. ALT düzeyi ise devamlı normal olarak bulunur.

Karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon minimaldir ya da bulunmamaktadır ve çoğunlukla normal histoloji olarak raporlanır. Prognozu oldukça iyi seyredir. İnaktif taşıyıcı hastalara karaciğer biyopsisi ve/veya antiviral ilaç tedavisi rutin uygulamada yapılmaz [42, 55].

Yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak 18 yıl boyunca izlenen hastalarda kalıcı biyokimyasal kür oranı yüksek bulunurken, hepatosellüler karsinom ve siroz gelişme olasılığı da düşük düzeyde tespit edilmiştir [56]. Fakat aile hikayesi olan ve 50 yaşın üstünde olan hastalarda hepatosellüler karsinom oluşumu bakımından 6-12 ayda bir alfa fetoprotein (AFP) seviyeleri ve batin ultrasonografi (USG) yapılarak hastanın kontrol edilmesi gerekmektedir.

Inaktif hepatit B taşıyıcı hastalarının %20 ila %30'unda hepatit B spontan olarak reaktif olabilir. Kimi hastalarda HbsAg negatifleşebilirken anti-HBs oluşumu gözlenebilir. HbsAg klirens insidansı hastalığın daha çok perinatal ve çocukluğun erken döneminde gözlenen endemik sahalarda %0,05 ila %0,08 arasında iken, batı ülkelerinde klirens insidansı %1-2 arasında seyretmektedir. Kadın ve yaşlı hastalarda hepatit B yüzey antijeni klirensi daha çok tespit edilmiştir.

2.1.5.2.4. Reaktivasyon Dönemi (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B)

Bu dönem Hbe antijen pozitif olmasından anti-HBe antikoruna serokonversiyonunu takip ederek immün klirens dönemden ya da inaktif taşıyıcılıktan seneler sonra oluşabilir.

HBe antijeni negatif olarak bulunur. HBV DNA seviyeleri ise HBeAg pozitif olan hastalara göre daha düşük seyredir. Hastalığın uzun süreli remisyon oranı düşüktür [55,

57, 58]. Bu sebeple uzun dönemde prognozu HBe antijeni pozitif seyreden hastalardan daha kötüdür. Karaciğer sirozu ise HBeAg pozitif seyreden hastalara nazaran iki kat daha fazla bulunur.

Bu dönemin süreci tam olarak anlaşılmamakla beraber hastalığın temel olarak iki değişik şekilde klinik yansıması olur. Birinci yansıma hasta grubunun %30 ila %40'ını oluşturur ve orta-yüksek HBV DNA düzeyleri ile beraber devamlı yüksek ALT düzeyleri gözlemlenir. İkinci durum hasta grubunun %45 ila %60'ını oluşturur, ALT yüksekliği ondulan olarak seyretmekle beraber düşük düzeyde ya da negatif HBV DNA düzeyleri bulunur.

Bu nedenle inaktif hepatit B virüs taşıyıcılığını bu grup hastalarda ayırt edilmesi önemlidir ve bazen de kolay değildir. İnaktif taşıyıcı hastalar düşük komplikasyon riskine sahiptir ve prognozları genellikle iyidir. Fakat diğer gruplarda karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom oluşma riski yüksektir. Bu nedenden ötürü hastalığın aktivite dalgalanma seyrini tespit edebilmek amacıyla, inaktif taşıyıcı hastalarda da yapıldığı gibi en az 1 sene süresince her 3-4 ayda bir HBV DNA ve ALT düzeylerinin takip edilmesi gerekmektedir [59, 60].

2.1.5.2.5. HBsAg Negatif Dönem

Hepatit B yüzey antijeni negatifleştikten sonra karaciğerde HBV DNA ve düşük düzeyde hepatit B virüs replikasyonunun tespit edilmesi sürebilir. Genellikle anti-HBs ile beraber veya tek olarak anti-HBc düzeyleri tespit edilebilir.

HBsAg ve HBV DNA'nin negatif olması nedeniyle ilişkili olarak hastalarda karaciğer sirozu, dekompanzasyon ve hepatosellüler karsinom riski de düşüş göstermektedir. Fakat HBsAg negatif olan bu dönemde bağışıklık sisteminin baskılanmasına sekonder olarak hepatit B virüsü reaktif olabilir. Bu fazın okült (gizli) hepatit B enfeksiyonu ile bağlantısı ise net değildir [54].

2.1.5.2.6. Okkült (Gizli) Hepatit B Enfeksiyonu

Okkült hepatit B enfeksiyonu (OHB) kanda hepatit B yüzey antijeni negatif bulunur iken karaciğer dokusunda ve/veya kanda HBV DNA düzeyinin 200 IU/mL'nin altında bulunması olarak tariflenir.

Belirgin hepatit B virüs hastalığı olan vakalar ile karşılaştırılabilir seviyelerde HBV DNA düzeyi tespit edebilen vakalarda yanlış okkült hepatit B konusunda dikkatli olunmalıdır. Yanlış OHB çoğunlukla modifiye olmuş bir HBsAg üretimi yapan S geninde kaçış mutasyonu ile oluşmuş hastalıklarda tespit edilmektedir [65-67].

Hepatit B virüs antikor kesiti baz alınarak okkült hepatit B hastalığı seropozitif ve seronegatif olarak iki grup altında incelenir. Seropozitif gruptaki hastalarda anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olarak tanımlanırken kendi içinde anti-HBs tespit edilen ve edilemeyen olmak üzere iki alt grup altında daha incelenebilir. Seronegatif olgularda ise anti-HBc ve anti-HBs düzeyleri negatif olarak saptanır.

Anti-HBc pozitif olarak saptanıp anti-HBs düzeyi negatif olan hastalarda HBV DNA'nın tespit edilme oranı en yüksek olup, bu gruptaki hastaların enfeksiyöz olması daha olasıdır. Seronegatif grupta ise HBV DNA seviyeleri orta düzeyde saptanmaktadır [64, 65, 68].

HBsAg düzeyi akut hepatit B enfeksiyonunun iyileşmesinin ardından ya da kronik olarak HBsAg pozitif saptanan seropozitif okkült hepatit B enfeksiyonunda seneler zarfında negatif düzeye gelmiş olabilir. Seronegatif hastalar ise hepatit B'ye özgül antikorlarını zamanla ilerleyici olarak kaybetmiş olabilirler ya da hepadnavirüs hastalıklarının dağ faresi hepatit virüsü ile meydana getirilen dağ faresi modelinde de görüldüğü üzere hastalar enfeksiyon sürecinin en başından beri seronegatif olarak kalabilirler [65, 69].

Dünya üzerinde yapılan çalışmalarda okkült hepatit B enfeksiyonu prevalansı %1 ila %95 arasında değişmektedir [64, 66, 70, 71]. Yapılan çalışmalarda vakaların çalışma dâhil edilme şartlarının farklı olması ve laboratuvar şartlarının standardize edilememesinden ötürü anlamlı bir kıyaslama yapılmasına olanak vermemektedir [65].

Bireysel olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Asya bölgesinde okkült hepatit B enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu görülmektedir. Hepatit B virüs hastalığı için artmış riskli toplumlar üzerinde yapılan araştırmalarda yüksek OBH düzeyleri olması muhtemelken, HIV ile enfekte olmuş immün süprese olmuş bireylerin çoğunlukta olduğu toplumlarda OHB düzeyi çok daha yüksek düzeyde olabilir.

Türkiye’de Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması (TÜRKHEP 2010) çalışması ile Türkiye’de hepatit B taşıyıcı oranı %4 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada bir kez hepatit B virüsü ile karşılaştığını gösteren Anti-HBc total sıklığı %30.6 olarak bulunmuştur. Hepatit B serolojisinin cinsiyete göre ve toplam yüzde oranı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. TÜRKHEP 2010 Hepatit Sıklığı Çalışması

| | <u>HBsAg</u> | <u>Anti-HBs</u> | <u>Anti-HBc Total</u> |
|----------------------|---------------------|------------------------|------------------------------|
| <u>Erkek</u> | %3.2 | %32.3 | %29.1 |
| <u>Kadın</u> | %4.8 | %31.7 | %32.1 |
| <u>Toplam</u> | %4 | %32 | %30.6 |

Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş kronik karaciğer hastalığına sahip kişilerde de okkült hepatit B’ye sık rastlandığına dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. HCV hastalarının okkült hepatit B prevalansının en yüksek düzeyde seyrettiği grup olduğu benimsenmektedir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde kronik HCV’li hastalarında üçte bir oranında HBV DNA tespit edilebilirken, Uzakdoğu Asya’da bu oran daha da artmaktadır.

Sebebi belirsiz (kriptojenik) karaciğer hastalarında okkült hepatit B görülme oranı gittikçe yükselmektedir (bilhassa siroz olan olgularda). Kan vericileri gibi kontrol nüfusta yapılan çalışmalarda ise bu verilerin aksine okkült hepatit B enfeksiyonu seyrek olarak saptanmaktadır [63, 64].

Uzun senelerdir gerçekleştirilen çalışmalar ile hepatit B virüs klirensi olmuş vakaların karaciğer hücrelerinde saptanabilir seviyelerde düşük de olsa HBV DNA

varlığının olduğunu göstermiştir [72]. Bu verileri destekler biçimde bağışıklık sisteminin baskılandığı şartların olduğu klinik gözlemlerde okkült hepatit B'nin reaktive olabileceği belirtilmiştir [73]. Bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile konağın immünitesi ile virüs arasında olan dengenin bozularak virüsün reaktive olması ile neticelenebilir. Bu veriler okkült hepatit B gelişiminde hastanın bağışıklık sisteminin kuvvetli rol aldığı hipotezini desteklemektedir [66].

Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alındığında ya da kan, doku ya da organ bağışlanması durumlarında, yüksek sensivitede HBV DNA test olanağı yoksa anti-HBc antikör düzeyinin muhtemel OHB seropozitif kişilerin tespit edilmesinde ideal olarak kabul edilmese de ön tarama testi olarak tercih edilebileceği işaret edilmektedir [65, 73].

Başka kişilere bulaştırabilme riski olduğu için kan ve organ vericilerinin muhtemel okkült hepatit B hastalığı açısından taraması yapılmalıdır [68]. İmmümsüpresif tedavi alan kişilerde daha önceden geçirilmiş hepatit B hastalığının serolojik açıdan işaretleri var ise tedavi ile virüsün reaktive olabilme ihtimalinin olması nedeniyle hastada okkült hepatit B araştırması ve hastanın takibinin yapılması gerekmektedir [74].

Diğer yandan hepatosellüler karsinom gelişimi olan kronik hepatit C'li hastalar ve sebebi belirsiz karaciğer hastalığı olan kişilerde, okkült hepatit B'nin HCC ve siroz oluşması üzerinde olan muhtemel etkisi sebebiyle OHB araştırması yapılmalıdır [68].

HBsAg negatif olarak saptanıp HBV DNA muhteva eden kan bağışı yapılması enfeksiyözdür ve kan alıcısında tipik hepatit B enfeksiyonu oluşmasına sebep olabilir [75]. Zamanımızda transfüzyon sonrası hepatit B enfeksiyonu meydana gelmesinin ana sebebi okkült hepatit B'dir [76]. Anti-HBs negatif olan kanda bulaşma riski yükselmekle beraber asla %100 olmamaktadır [77]. Serumda anti-HBs bulunması durumunda ise anti-HBc düzeyi ile ilişkisiz olarak bulaş durumunun önemli olmadığı kabul edilir [78].

Organ nakli ile de okkült hepatit B hastalığı oluşabilir ve bilhassa virüslerin kaynağı olması nedeniyle ortotropik karaciğer nakli vakalarında görülebilir [63]. Renal, kalp ve kemik iliği transplantasyonu ile OHB bulaş oranı bir hayli düşüktür [77]. HBsAg düzeyi negatif saptanıp anti-HBc pozitif olarak saptanan vericilerden yapılan karaciğer

nakillerinde ise %17 ila %94 arasında hepatit B virüs bulaşma riski bulunmaktadır. Bu yüksek bulaş riski sebebi ile hepatit B immünglobulini (HBIG) ve antiviral tedavi olan lamivudinin birlikte verilmesi ya da hiç olmazsa HBIG ile proflaksi yapılması otörler tarafından önerilmektedir [79].

Hepatit B virüs genomunun akut hepatit B hastalığı geçirip iyi olmuş vakaların karaciğerinde hiçbir klinik semptom ve biyokimyasal açıdan anormallik göstermeden uzun seneler boyunca sebat ettiği gösterilmiştir [73]. Lakin sağlık açısından görünüşe problem olmayan bu kişilerde histolojik açıdan değerlendirme yapılmış olan bütün çalışmalar göstermektedir ki uzun seneler boyunca akut hepatitin iyileşme döneminin ardından hafif düzeyde bir nekroinflamasyonun uzun seneler boyunca sebat etmektedir [80, 81]. Düşük düzeyde olmasına rağmen karaciğerde sebat eden nekroinflamasyonun kronik karaciğer hasar zemininde sırası gelince siroza kadar progrese olabilmeye katkı sağlama ihtimali bulunmaktadır [62].

Bağışıklık sistem yanıtının normal olduğu bireylerde okkült hepatit B hastalığı ağır karaciğer yetmezliğinin sebebi olmamakla beraber, kronik hepatit C, fazla alkol tüketimi gibi karaciğerde hasara neden olan durumların varlığında okkült olarak var olan virüse karşı verilen bağışıklık yanıtı sonucu meydana gelen minimal lezyonların karaciğerde mevcut olan hastalığın progrese olmasına katkı sağlıyor olabilir [82].

Okkült hepatit B enfeksiyonu hepatit B ve C virüslerinin bulaşma yolu aynı olmasından ötürü HCV ile bağlantılı kronik hepatit olan bireylerde görülme sıklığı yüksektir. Cacciola ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen bir çalışmada, okkült hepatit B enfeksiyonunun hepatit C virüsü ile bağlantılı kronik karaciğer hastalığına sahip olan kişilerde daha yüksek olarak bulunduğu ve bununla beraber yalnızca hepatit C enfeksiyonu olan hastalar ile karşılaştırma yapıldığında okkült hepatit B hastalığıyla beraber seyreden kronik hepatit C hastalarında siroz görülme oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [83].

Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi alan okkült hepatit B hastalarında hepatit B virüsünün reaktif olmasının, aşkar hastalığı olanlara oranla sıklığı az olmakla beraber klinik açıdan önemi bulunmaktadır [84, 85]. Virüsün reaktif olması semptomsuz

seyredebileceği gibi kimi durumlarda fulminan seyreden akut hepatite kadar progrese olabilir ya da hızlı gelişen kronik hepatite ilerleyebilir [86].

Onkolojik hastalarda kemoterapi tedavisinin stimüle ettiği bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda immün sistemin metabolizmada sahip olduğu kontrolü kaybederek virüs replikasyonunu başlatmasının reaktivasyon sürecinin temelinde olan işleyiş olduğu sanılmaktadır. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması sonrası sitotoksik T hücreleri yardımıyla karaciğer hücreleri hasarlanabilir ve karaciğerde inflamasyon ile nekroz oluşmasına neden olabilir [66].

HBsAg pozitifliği olup bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören hastalarda virüs reaktivasyonunun önüne geçilebilmesi için profilaktik olarak antiviral ilaç kullanım prosedürleri net olmakla beraber, okkült hepatit B'li hastalarda profilaktik antiviral tedavi kullanım prosedürleri ihtilafıdır [73, 87].

Yüksek endemisiteye sahip ülkelerde, kanser hastalığı tanısı konmuş hastaların %20'sinden daha çoğunda HBsAg negati bulunurken, anti-HBc Ig G antikor düzeyi pozitif olarak bulunmuştur. Bu sebepten ötürü, okkült hepatit B hastalarında profilaktik olarak antiviral ilaç kullanılmasının maliyet-etkin olması mümkün olmamaktadır [88, 89]. Diğer taraftan antiviral ilaç tedavisinin geç verilmesi ölümcül seyredebilmekte ve kimi zaman da okkült hepatit B'li bireylerde virüsün reaktive olması bakımından sıkı olarak takip edilmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenlerden ötürü, HBV DNA düzeylerinin takip edilme olanağı olmayan ve HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak virüsün reaktive olabilme riski yüksek olan okkült hepatit B'li hastalarında antiviral ilaç tedavisinin verilmesi önerilmektedir [66,85].

Hematolojik kanserler, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, rituksimab tedavisi ve anti-HBc antikor pozitifliği olan vericilerden karaciğer transplantasyonu yapılması durumları okkült hepatit B reaktivasyonu için yüksek riskli olarak tanımlanmıştır [66, 87].

Her ne kadar HBsAg pozitif olması ile hepatoselüller karsinom ile kuvvetli bir bağlantı mevcut olmakla beraber HBsAg negatif okkült hepatit B hastası bireylerde de

hepatosellüler karsinom ve siroz gelişimi izlenmiştir [70]. HBsAg negatif olan hepatosellüler karsinomlu hastalarda tümörlü dokuda yapılan çalışmalarda HBV DNA %40 ila %80 arasında tespit edilmiştir [91, 92].

Hepatit B virüsünün hepatosellüler karsinom gelişmesi ile ilgili olarak kullanabileceği immünopatojenik işleyişlerden bir ya da birkaçının aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.

Bunlardan birincisi okkült hepatit B hastalarında mevcut olan kronik inflamasyonun hepatosit hücrelerinin proliferasyonuna ve turnoverını artırmasına neden olarak fibrozis ve siroz oluşmasına katkı sağlaması, yinelenen hücre ölümleri ve rejenerasyon döngülerine kılavuzluk etmesidir [92, 93].

İkinci olarak ise HBV DNA'nın entegre olmasının hastanın kromozomal stabilitesini bozarak büyük delesyon, duplikasyon ve translokasyonlara sebebiyet vermesidir [94]. Ayrıca HBV DNA'nın entegre olması pro-onkojen molekülleri stimüle edebilir veya büyümenin düzenlenmesini sağlayan genleri baskı altına alabilir [95].

Üçüncü olarak ise HBx gibi proteinler tümör baskılayıcı gen olan p53'e bağlanarak kanser oluşumunu tetikleyen bir süreç olan p53 inaktivasyonu yapabilir [96-98].

2.1.6. İmmüsupresyon-Hepatit B Reaktivasyon İlişkisi

İmmüsupresyon, bağışıklık sisteminin çeşitli komponentlerinde selektif ya da non-selektif olarak baskılanmasına neden olan durumlardır. Otoimmün hastalıklar için tedavi edilen hastalar, organ nakli yapılmış hastalar ve kemoterapi tedavisi gören kanser hastaları immüsupresif tedavi alan hastalardır ve hepatit B reaktivasyonu için risk taşımaktadırlar [142].

Virüs klirensi sağlansa bile karaciğer hücrelerinde saptanabilir seviyelerde düşük de olsa HBV DNA varlığının olduğu gösterilmiştir [72]. Bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile konağın immünitesi ile virüs arasında sağlanmış olan dengenin bozularak virüsün reaktive olması ile neticelenebilir. Bu veriler okkült hepatit B gelişiminde hastanın bağışıklık sisteminin kuvvetli rol aldığı hipotezini desteklemektedir [66].

Onkolojik hastalarda kemoterapi tedavisinin stimüle ettiği bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda immün sistemin metabolizmada sahip olduğu kontrolü kaybederek virüs replikasyonunu başlatmasının reaktivasyon sürecinin temelinde olan işleyiş olduğu sanılmaktadır. Reaktivasyon esnasında bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması sonrası sitotoksik T hücreleri yardımıyla karaciğer hücreleri hasarlanabilir ve karaciğerde inflamasyon ile nekroz oluşmasına neden olabilir [66].

Invitro olarak yapılmış diğer çalışmalarda akut hepatit B aktivasyonunda kür sağlandıktan birkaç yıl sonrasında bile güçlü antiviral T hücre cevabı olduğu bulunmuştur [149]. Bellek T hücrelerinin verdiği bağışıklık yanıtına ek olarak IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin de okkült hepatit B ile bağlantısının olduğu bildirilmiştir [145, 146].

2.2. Kanser Tipleri ve Özellikleri

2.2.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri ölüm nedenleri arasında her iki cinsiyette de ilk sırada bulunmaktadır. Etyolojisinde en önemli etkenin sigara olduğu düşünülmektedir. Geçirilmiş ve kronik seyreden akciğer hastalıkları da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki major grupta sınıflandırılmaktadır [148].

2.2.2. Prostat Kanseri

Kanser nedeniyle olan mortalitede üçüncü sırada yer almaktadır. Tüm kanserler içinde genetik eğilimin en çok olduğu kanser türüdür. PSA hem tanı anında hem tedavi sürecinde hem de tedavi sonrasında hastanın izlemi için kullanılan en önemli tetkiktir [149].

2.2.3. Meme Kanseri

Kadınlar akciğer kanserinden sonra en sık ölüme neden olan kanserdir. Patogenezinde meme dokusunun östrojen ve progesteron hormonlarına maruziyetinin olduğu kabul edilmektedir. Duktal ve lobüler yapıların tutulumuna bağlı olarak sınıflandırılır. En sık görülen tipi invaziv duktal karsinomdur [150].

2.2.4. Mide Kanseri

Çoğunlukla adenokarsinom tipinde görülmekle beraber leiomyosarkom ve NHL'de de görülebilmektedir. Erkek cinsiyet ve 50 yaş üstünde daha sık görülmektedir [151]. Tümörün invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumuna göre sınıflandırılır.

2.2.5. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler, en çok mortaliteye neden olan kanserler sıralamasında 4. sırada bulunmaktadır. Ekseriyeti sol kolon ve rektum kaynaklıdır ve çoğunluğu adenokarsinomdur. Etyolojisinde genetik ve çevresel etkenlerin etkisinin bulunduğu düşünülmektedir [152].

2.3. Kemoterapik İlaçlar [169]

2.3.1. Alkilleyici Ajanlar

Cisplatin, akciğer, testis, over, baş boyun tümörlerinde tercih edilir. Önemli yan etkileri miyelosupresyon, nefrotoksisite, ototoksisite ve periferik nöropatidir.

Melfalan, meme, over ve multipl myelomda tercih edilmekte olup miyelosupresyon ve trombositopeni yapabilmektedir.

Streptozosin, hodgkin lenfoma, karsinoid ve pankreas adacık tümörlerinde kullanılmakta olup en önemli yan etkileri hepatotoksisite ve böbrek yetmezliğidir.

Cisplatin, akciğer, testis, over ve baş boyun tümörlerinde kullanım alanı olup miyelosupresyon, ototoksisite, periferik nöropati ve nefrotoksisite yapabilmektedir.

2.3.2. Antimetabolitler

Metotreksat, ALL, meme, akciğer, sarkom ve baş boyun kanserlerinde kullanılır. Ağız içi ülseri neden olması ve miyelosupresyon en önemli yan etkileridir.

5-Fluorourasil, meme, pankreas, over, mide ve kolon tümörleri kullanım alanı olup önemli yan etkileri mukozit, ishal, fotofobi, serebral ataksi ve myelosupresyondur.

Etoposid, hüçük hücreli akciğer ve meme kanserinde tercih edilmekte olup bronkospazm, myelosupresyon ve hipotansiyona neden olabilir.

2.3.3. Antibiyotikler

Dokсорubisin-epirubisin (antrasiklin türevi), akciğer, meme, mide, pankreas, sarkom ve tiroid kanserlerinde kullanılır. Kardiyomyopati, mukozit, alopesi ve myelosupresyon yapabilir.

Bleomisin, sarkom ve baş boyun tümörlerinde kullanılır. Pnömoni ve pulmoner fibrozis yapabilir.

2.3.4. Farklı Yapıda İlaçlar

İrinotekan, myelosupresyon, bulantı-kusma ve ishal istenmeyen etkileri olup kolon kanserlerinde kullanılır.

Dosetaksel, ateş, ödem, nöropati ve myelosupresyon isteyen etkileridir. Meme ve baş-boyun tümörlerinde kullanılır.

Paklitaksel, meme ve over kanserlerinde kullanılır. Nöropati, mukozit ve myelosupresyon yapabilir.

Vinorelbin, akciğer kanserinde tercih edilen bu ajanın istenmeyen etkileri nöropati, billurubin yüksekliği ve myelosupresyondur.

Gemsitabin, pankreas kanserinde kullanılmakta olup anoreksiya ve periferik nöropariye neden olabilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi

Bu retrospektif çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne 2012-2017 yılları arasında başvuran hastalar arasından solid tümör tanısı alıp kemoterapi tedavisi gören 18 yaşın üstündeki 593 hasta dâhil edildi.

Hastaların seçimi geriye yönelik dosya taraması ile yapıldı. En az 3 ay boyunca KCFT takibi yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

KCFT yüksekliği olarak ALT-AST değerlerinin üst sınırınının 2 katı baz alındı. Üst sınır olarak ALT değeri 55 U/L , AST değeri 34 U/L alındı.

Hastaların patolojik olarak tanı aldığı tarih ile kemoterapi tedavisi aldığı tarihler arasında yer alan tetkik sonuçları incelendi.

Tanı tarihinden 3 ay önceye ve 1 ay sonraya kadar olan hepatit B serolojik tetkikleri tedavi öncesi istemleri olarak göz önüne alındı.

HBsAg pozitif hastalar kronik hepatit B hastası olarak sınıflandırıldı.

Kontrol takipleri için kullanılan laboratuvar parametrelerinde branş/dal ayrımı yapılmadı.

3.2. İzlenen Parametreler

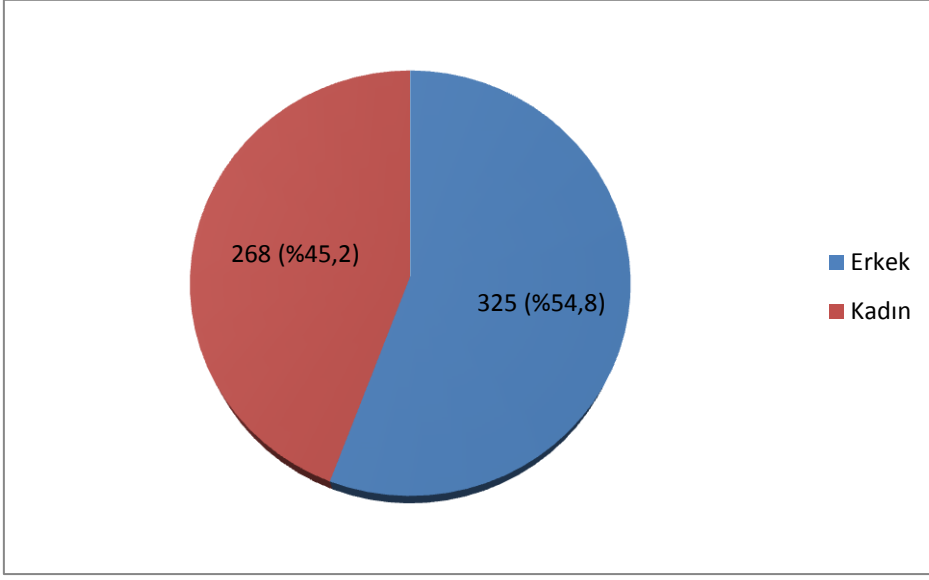
Çalışmaya dâhil edilen hastaların kanser tipi, yaş, cinsiyet ile tedavi öncesi ve sonrasında istenen ALT, AST, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc Ig M, anti HBc Ig G, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA düzeyleri izlenmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz:

İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya solid tümörü nedeniyle kemoterapi tedavisi gören 593 hasta dâhil edildi. Bu hastaların 325'i erkek (%54.8), 268'i kadındı (%45.2) (Şekil 6).



Şekil 6. Araştırma gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Hastalar 19-92 yaş aralığında olup, ortalama $60,9 \pm 12,8$ idi.

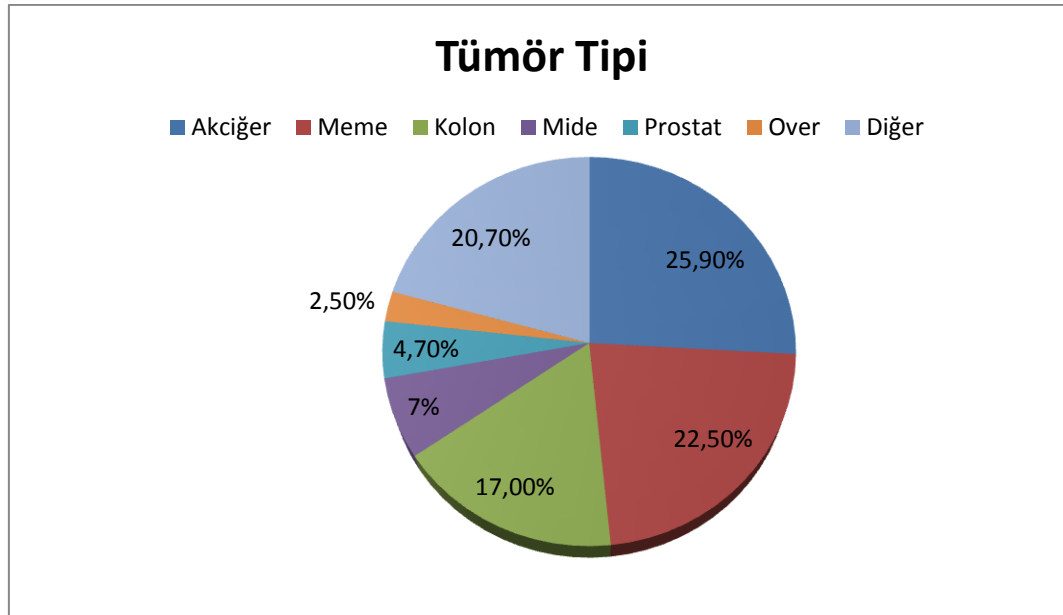
Hastaların ALT değerleri 5 ve 380 arasında değişmekte olup, ortalaması $24,1 \pm 29,8$ idi. Hastaların AST değerleri 6 ve 444 arasında değişmekte olup ortalaması $23,8 \pm 30,4$ idi (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırma grubunun ALT-AST değerleri

| | Vaka | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std. Deviasyon |
|-----|------|---------|----------|----------|----------------|
| ALT | 593 | 5 | 380 | 24,1 | 29,8 |
| AST | 593 | 6 | 444 | 23,8 | 30,4 |

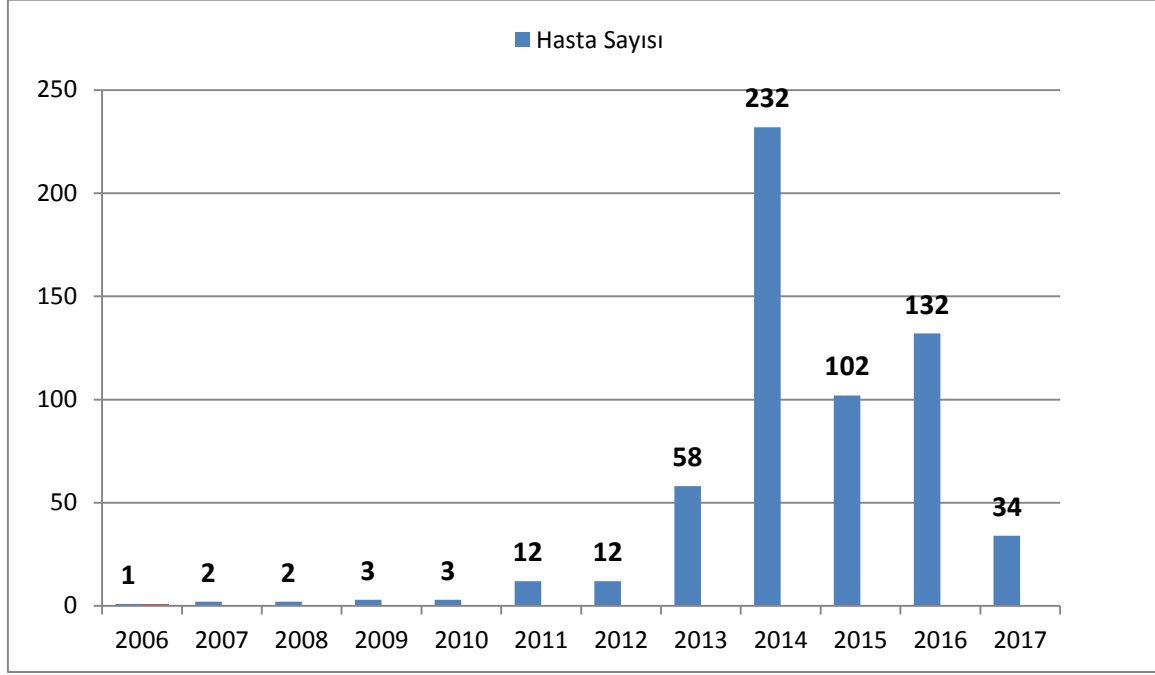
9 hasta (%1,5) kronik hepatit B tanısı ile izlenmekte olan hastalardı.

Solid tümörlerin primer tutulum organlarına göre 154'ü akciğer (%25,9), 134'ü meme (%22,5), 101'i kolon (%17), 40'ı mide (%6,7), 28'i prostat (%4,7), 15'i over (%2,5), 12'si larinks, 11'i lenfoma, 11 tanesi pankreas, 11'i serviks, 8'i testis, 8'i mesane, 7'si endometrium, 7'si RCC, 6'sı beyin, 4'ü ağız, 3'ü HCC, 2'si nazofarenks, 2'si özofagus, 2'si parotis, 2'si üreter, 2'si ince bağırsak, 1'i ewing sarkom, 1'i invazif mol hidatiform, 1'i koledok, 1'i leimyosarkom, 1'i liposarkom, 1'i malign melanom, 1'i malign mezekimal tümör, 1'i meme-kolon, 1'i nazal, 1'i osteosarkom, 1'i yumuşak doku neoplazmı, 1'i periton, 1'i prostat-GIST, 1'si SCC, 1'i timik karsinom, 1'i tiroid, 1'i tiroid-RCC, 1'i akciğer-mesane, 1'i akciğer-prostat, 1'i akciğer-rektum idi (Şekil 7).



Şekil 7. Araştırma grubunun primer organ tutulumlarına göre dağılımı

Patolojik tanı tarihlerine göre tasnif edildiğinde hastaların 1'i 2006 (%0,1), 2'si 2007 (%0,3), 2'si 2008 (%0,3), 3'ü 2009 (%0,5), 3'ü 2010 (%0,5), 12'si 2011 (%2), 12'si 2012 (%2), 58'si 2013 (%9,7), 232'si 2014 (%39,1), 102'si 2015 (%17,2), 132'si 2016 (%22,2), 34'ü 2017 (%6,1) yılında kanseri tanısı almıştı (Şekil 8).

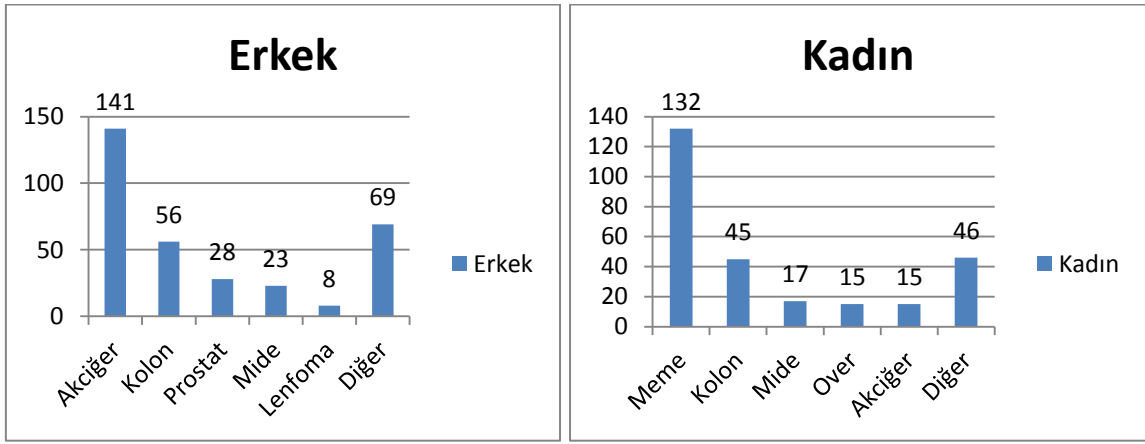


Şekil 8. Yıllara göre hasta sayısı

Çalışma hastalarının erkek grubunda görülen en sık kanser 141 kişi (%43,3) akciğer kanseri iken, kadınlarda 132 kişi (%49,2) meme kanseri idi.

Erkek ve kadın olarak primer tutulum organları gruplandırıldığında 325 erkek hastanın 141'i akciğer (%43,4), 56'sı kolon (%17,2), 28'i prostat (%8,6), 23'ü mide (%7,1), 9'u larinks (%2,8), 8'i lenfoma (%2,5), 8'i testis, 7'si RCC, 7'si mesane, 5'i pankreas, 5'i beyin, 4'ü ağız, 2'si HCC, 2'si meme, 2'si özofagus, 2'si üreter, 1'i akciğer mesane, 1'i akciğer prostat, 1'i akciğer rektum, 1'i ewing, 1'i karsinom, 1'i leimyosarkom, 1'i liposarkom, 1'i malign melanom, 1'i malign mezenkimal tümör, 1'si nazal, 1'i nazofarenks, 1'i osteosarkom, 1'i parotis, 1'i prostat-GIST, 1'i SCC, 1'i yumuşak doku kanseri idi (Şekil 9).

268 kadın hastanın ise 132'si meme (%49,3), 45'i kolon (% 16,8), 17'si mide (%6,3), 15'i over (%5,6), 13'ü akciğer (%4,9), 11'i serviks (%4,1), 7'si endometrium, 6'sı pankreas, 3'ü lenfoma, 3'ü larinks, 2'si ince bağırsak, 1'i HCC, 1'i invaziv mol hidatiform, 1'i koledok, 1'i meme-kolon, 1' mesane, 1'i nazofarenks, 1'i periton, 1'i timik karsinom, 1'i tiroid, 1'i tiroid-RCC kanseri idi (Şekil 9).



Şekil 9. Cinsiyete göre kanser sıklıkları

Tedavi öncesi serolojik tetkikler ve biyokimyasal tetkikler incelendiğinde;

Tedavi öncesinde 65 hastada (% 10,9) KCFT yüksekliği mevcuttu. Hastaların 4'ünde (%6,1) izole ALT, 34'ünde (%52,3) izole AST, 27'sinde (%41,6) ALT-AST düzeylerinin birlikte yüksek olduğu bulundu.

Tedavi öncesi KCFT yüksekliği olan 65 hastanın 5'ine (%7,6) anti HBc Ig G tetkiği istenirken, 60'ına (%92,3) istenmemişti.

KCFT yüksekliği olan 1 hastaya HBV DNA izlemi yapılırken, anti-HBC Ig G tetkiği izlemi yapılmamıştı.

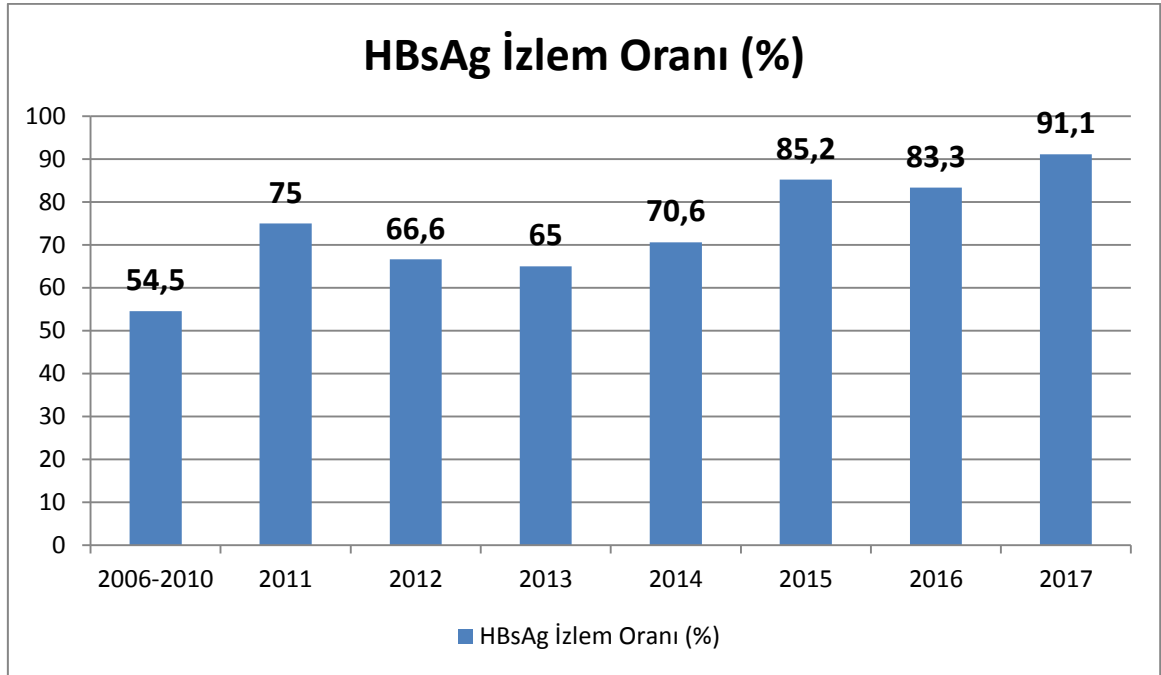
KCFT yüksekliği olan hastaların 20'sinin (%30,7) HBsAg düzeyi istenmemişti.

KCFT yüksekliği olan hastaların hiçbirine anti-HBc Ig M izlemi yapılmamıştı.

KCFT yüksekliği olan hastaların hiçbirisi kronik hepatit B ile takipli hastalar değildi.

KCFT yüksekliği olan hastaların 18'i akciğer, 14'ü meme, 7'si kolon, 5'i mide, 5'i pankreas, 2'si HCC, 2'si larinks, 2'si over, 2'si prostat, 2'si testis kanseri ve 6'sı da diğer kanser turleri idi.

140 hastanın (%23,6) HBsAg düzeyi istenmemişken, 453 hastanın (%76,4) HBsAg düzeyi istenmişti. HbsAg düzeyi istenen hastaların 389'una bir kez, 59'una iki kez, 5 hastaya da 3 kez tetkik istendiği tespit edildi. Yıllara göre HBsAg izlem oranı şekil 10'da gösterilmiştir.



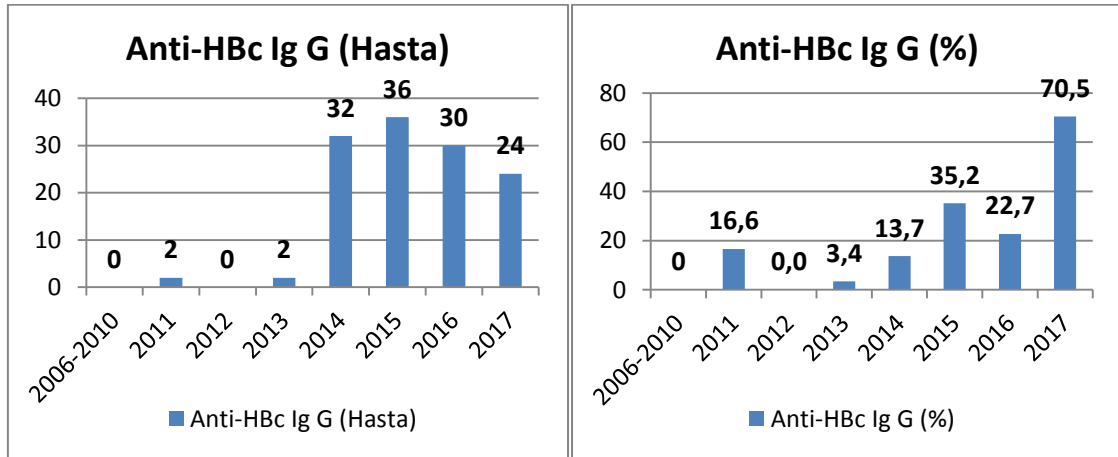
şekil 10. Kemoterapi ncesi yıllara göre HBsAg ile izlem oranları

194 hastanın (%32,7) anti-HBs düzeyinin istemi yapılmamışken, 399 hastanın (%67,3) anti-HBs düzeyinin isteminin yapıldığı bulundu. 399 hastadan 361 hastaya bir kez, 37 hastaya iki kez, 1 hastaya da 2 kez tetkik istendiği görüldü.

585 hastaya anti-HBc Ig M düzeyi istemi yapılmamışken, 8 hastaya istem yapıldığı görüldü. Anti-HBc Ig M tetkiği istenen hastaların hiçbirinde KCFT yüksekliği bulunmamakta idi.

467 hastanın (%78,8) anti-HBc Ig G tetkiği istemi yapılmamışken 126 hastaya (%21,2) istem yapıldığı bulundu. 126 hastadan 125 hastaya bir kez, 1 hastaya da iki kez tetkik istendiği görüldü.

Anti-HBc Ig G tetkiği istenen 126 hastanın 2'sine (%1,5) 2011 yılında, 2'sine (%1,5) 2013 yılında, 32'sine (%25,3) 2014 yılında, 1'ine (%28,5) 2015 yılında, 30'una (%23,8) 2016 yılında, 24'üne (%19,4) 2017 yılında tetkiğin istendiği görüldü (Şekil 11'de gösterilmiştir).



Şekil 11. Yıllara göre anti-HBc Ig G tetkiği istenen hastalar ve istenme yüzdesi

540 hastanın (%91,1) HBeAg tetkiği istenmemişken, 53 hastanın (%8,9) HBeAG düzeyinin isteminin yapıldığı bulundu. 53 hastadan 51 hastaya bir kez, 2 hastaya da iki kez tetkik istendiği görüldü.

552 hastanın (%93) anti-HBe düzeyi izlenmemişken, 39 hastanın bir kez, 2 hastaya da iki kez tetkik istendiği görüldü.

576 hastanın HBV DNA düzeyi izlenmemişken, 17 hastanın HBV DNA düzeyinin izlendiği görüldü.

Tedavi sürecinde serolojik ve biyokimyasal tetkikler incelendiğinde;

82 hastanın (%13,8) KCFT değerlerinden yükselme gözlenirken, 511 (%86,2) hastanın KCFT değerlerinden yükselme izlenmedi.

KCFT değeri yükselen hastaların 19'unun (%23,2) akciğer kanseri, 18'inin meme (%22), 11'inin kolon (%13,4), 8'inin mide (%9,8), 5'inin pankreas (%6,1), 3'ünün prostat, 3'ünün serviks, 2'si RCC, 2'si endometrium, 2'sinin HCC, 2'sinin larinks, 2'sinin lenfoma, 2'sinin beyin 1'nin koledok, 1'inin testis, 1'inin kanseri olduğu görüldü.

Tedavi sürecinde 511 hastanın (%86,2) KCFT değerlerinde yükselme görülmezken, 82 hastanın (%13,8) KCFT değerlerinde yükselme gözlendi. KCFT değeri yükselen 82 hastanın 70'inin (%85,4) anti-HBc Ig G antikor tetkiği istenmediği gözlenirken, 12 hastanın (%14,6) tetkiğinin istendiği görüldü.

KCFT değerlerinden yükselme gözlenip anti-HBc Ig G antikor düzeyi istenen 12 hastanın 7'sinin 2014 yılında, 3'ünün 2015 yılında, 1'inin, 2011 ve 1'inin 2007 yılında istendiği bulundu.

KCFT değeri yükselen 82 hastanın 46'sının (%56,1) HBsAg antijen düzeyinin istendiği görülürken, 36 hastaya (%43,9) HBsAg tetkiği istenmediği görüldü. HBsAg tetkiği izlenen hastaların 26'sına bir kez tetkik istenirken, 9'una iki kez, 7'sine üç kez, 2'sine dört kez, 1'ine beş kez, 1'ine de onbir kez tetkik istendiği görüldü.

KCFT değeri yükselen 82 hastanın 4'üne (%4,8) HBV DNA tetkiği istenirken, 69 hastaya (%95,2) tetkiğin istenmediği görüldü.

177 hastanın (%29,8) anti-HBs düzeylerine bakılırken, 416 hastanın (%70,2) anti-HBs düzeyine bakılmadığı görüldü. Anti-HBs düzeyine bakılan hastaların 39'unda KCFT yüksekliği bulunurken 138 hastada KCFT yüksekliği bulunmamaktaydı. Hastaların 138'inin (%77,9) tedavi önce anti-HBs izlemlerinin de yapılmış olduğu bulundu.

KCFT düzeyi yükselen hiçbir hastanın anti-HBc Ig M tetkiğinin istenmediği görüldü. Anti-HBc Ig M istenen 3 hastanın ise KCFT değerlerinde yükselme bulunmamakta idi.

47 hastanın (%7,9) HBeAg düzeyine bakıldığı görüldü. Bu hastaların 10'unda KCFT yüksekliği görülürken, 37 hastada KCFT yüksekliği bulunmamakta idi.

34 hastanın (%5,7) anti-HBe düzeyinin izleminin yapıldığı görüldü. Bu hastaların 7'sinde KCFT yüksekliği saptanırken 27 hastada KCFT yüksekliği bulunmamakta idi.

5. TARTIŞMA

HBV ile bir kez enfekte olduktan sonra hepatositlerde persistan HBV DNA replikasyonu virüs klirensi sağlansa bile düşük düzeyde de olsa devam etmektedir [100] ve hastanın immünsüprese olması durumunda reaktive olmaktadır. Sonuç olarak HBV bağışıklığı olduğu varsayılan kanda negatif HBV DNA ve HBsAg düzeyi olan hastalarda bile reaktivasyon riski bulunmaktadır.

Bu hastalar HBsAg pozitif ya da HBV DNA düzeyi serumda tespit edilebilen hastalara nazaran daha az risk taşısa da reaktivasyon riski her daim bulunmaktadır. Değişik risk faktörlerine bağlı olarak reaktivasyon sıklığı %1'in altında ve %50'nin üstünde olarak değişmektedir [129].

Viral yük hepatit B reaktivasyonu ile ilişkili olarak diğer önemli bir durumdur. Çoğu çalışmaya göre, pozitif HBsAg düzeyi olan hastalarda viral replikasyon HBsAg negatif, anti-HBc Ig G pozitif hastalara nazaran daha fazladır [131, 132]. Ayrıca HBV DNA'nın yüksek olması, düşük ya da tespit edilemeyen düzeydeki HBV DNA'ya sahip hastalara nazaran hepatit B reaktivasyonu için belirgin olarak artmış riske sahiptir.

İmmüsupresif hastalarda hepatit B reaktivasyonu konusunda milat olarak kabul edilen gelişme ise 2008 yılında gerçekleşmiştir. Hastalık ve Kontrol Önleme Merkezi (CDC), immüsupresif tedavi alacak olan tüm hastalara HBsAg, anti-HBc ve anti-HBS ile HBV izlemi yapılmasını önerdi [101]. Karaciğer Hastalıkları Amerika Çalışma Grubu [102], Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Grubu [103] ve Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu [104] gibi özel akademik topluluklar da immüsupresif tedavi alan tüm hastaların izlenmesini CDC'yi takiben ilerleyen yıllarda önermeye başladı.

Bununla beraber Amerika Klinik Onkoloji Derneği, HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli bireylerin (HBV yüksek endemik bölgede doğmak, kan transfüzyonu öyküsü, iv ilaç kullanım öyküsü ve diğer risk faktörleri) ve hematopoetik kök hücre transplantı ile rituksimab tedavisi gibi yüksek immüsupresif kemoterapi rejimleri alan hastaların herhangi bir kemoterapi rejimi başlanmasından önce HBV izleminin yapılmasını önermiştir [157].

Yapılan çalışmalarda solid tümörü olup kemoterapi tedavisi alan antiviral tedavi almayan kronik hepatit B hastalarında reaktivasyon oranının %4 ila %68 arasında, geçirilmiş hepatit B enfeksiyonunda ise %0.3 ila %9 arasında olduğu bulunmuştur [99].

Literatür incelendiğinde, hepatit B virüsü reaktivasyonunun asemptomatik ALT yüksekliğinden şiddetli karaciğer yetmezliği ve lme neden olabilecek ciddi hepatite kadar çeşitli klinikleri olduğu bulunmaktadır [133].

Soheil ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [146] immünsupresif tedavi alacak olan hastalarda hepatit B reaktivasyon riski olan ilaçlar sınıflandırılmıştır. Yüksek riskli hasta grupları HBsAg pozitif hastalarda rituksimab, ofatumumab, hematopoetik kök hücre nakli, doksorubisin; epirubisin, yüksek doz prednizon (>20 mg, >4 hafta), alemtuzumab, HbsAg pozitif ve anti-HBc pozitif hastalarda rituksimab, ofatumumab olarak tanımlanmıştır.

Orta riskli hasta grupları ise HBsAg pozitif hastalarda infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab, imantibin, nilotinib, kombine sitotoksik kemoterapi (kortikosteroid içermeden), transplant hastalarında immünsupresif tedavi, orta düzey prednizon tedavisi (>20 mg, < 4 hafta), HbsAg pozitif ve anti-HBc pozitif hastalarda ise Infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab, imantibin, nilotinib tedavisi olarak tanımlanmıştır [146].

Düşük riskli hasta grupları HBsAg pozitif hastalarda metotreksat, azatiopürin, 6 mercaptoprin, düşük prednizon tedavisi (< 20 mg, <4 hafta), HbsAg pozitif ve anti-HBc pozitif hastalarda metotreksat, azatiopürin tedavisi olarak tanımlanmıştır [146].

Düşük risk grubundaki bu hastalarda HBV DNA düzeyi ve karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi muhtemelen gereklidir fakat bu hastaların optimal yönetimi belirsizliğini korumaktadır.

Antiviral tedavi kullanımı hepatit B reaktivasyon riskini azaltmaktadır. Profilaksi tedavi öncesi de başlanabilir ve HBV reaktivasyonunu belirgin olarak azaltmaktadır [99]. Çoğu tedavi rejiminde antiviral tedavinin immünsupresif ilaçlar kesildikten en az 6 sonraya

kadar devam ettirilmesi gerekmektedir. Ek olarak ritukimab tedavisi sonrası antiviral profilaksinin tedavi bitiminden 12 aya sonraya kadar sürdürülmesi önerilmektedir [130].

Kemoterapi tedavisi esnasında HBV reaktivasyonu tedavisi için klinisyenlerin iki farklı stratejisi bulunmaktadır. İlki yüksek riskli hastalara profilaktik antiviral tedavi başlamak, ikincisi ise reaktivasyon tespit edildiğinde antiviral tedavi başlamak. İkinci strateji kemoterapi tedavisinin erken sonlandırılmasına ve virüsün karaciğerde verebileceği hasarı genellikle durdurulmaması ile sonuçlanabilir [126, 127]. Kronik hepatit B olup tanısı henüz konulmamış olan hastalarda immünsupresif tedavi öncesi serolojik tetkiklerinin yapılarak hastalığının tanısının konulmasının bu nedenle önemi büyüktür [160]

HBV izlemi konusunda sıklıkla kullanılan HBsAg düzeyi, okkült hepatit B hastalarında ölçülemeyen düzeye gelebilir veya oluşan mutant HBsAg'lerden dolayı yanlış negatif olarak bulunabilir [100]. Alhababi ve arkadaşları [138] tarafından yapılan bir çalışmada izole anti-HBc Ig G pozitifliği olan 151 hastanın 4'ünde, Silva ve arkadaşları [139] 133 vakanın 5'inde, Behzad-Behbahani ve arkadaşları [140] ise 131 hastanın 16'sında HBV DNA pozitifliği tespit etmişlerdir. Bu durum solid tümör nedeniyle kemoterapi tedavisi gören hastaların HBV izleminin sadece HBsAg ile değil anti-HBc ile de izleminin yapılmasının önemini göstermektedir.

Kanada'da Visram ve arkadaşları [160] tarafından yapılan bir çalışmada immünsupresif tedavi uygulayan romatolog, medikal onkolog ve hematologların %17'sinin HBV endemik bölgelerin HBV enfeksiyonu için artmış risk faktörü olduğunu bildiğini bulurken, onkologların ise sadece %4'ünün bildiği bulunmuş.

Türkiye'nin hepatit sıklığı üzerine referans çalışma olarak kabul edilen TÜRKHEP 2010 baz alındığında HBsAg pozitiflik prevalansı %4 olarak bulunmuştur. Ülkemiz orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Total anti-HBc Ig G oranının yani hepatit B virüsü ile bir kez karşılaşma oranının %30.6 olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda geçirilmiş hepatit B olgularında immünsupresif tedavi sonrası hepatit B reaktivasyon sıklığının %9'a kadar çıktığı düşünülürse anti-HBc Ig G pozitif olguların takibinin önemi daha iyi anlaşılabilir.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda 593 hastadan 9'u (%1.5) kronik hepatit B nedeniyle takipli olan hastalar olup Türkiye prevalansının altında idi. Bu hastaların hiçbirinde KCFT yüksekliği gözlenmedi fakat hastaların antiviral tedavi alıp almadığı bilinmemekteydi.

Çalışmamızda yer alan 11 lenfoma hastasının 7'si Amerika Klinik Onkoloji Derneği tarafından hepatit B reaktivasyonu için yüksek riskli olarak addedilen rituksimab tedavisi alıyordu. Rituksimab tedavisi alan 1 hastanın tedavi öncesi hepatit B serolojik izleminin yapılmadığı görüldü. 4 hastanın anti-HBc Ig G izlemini yapıldığı görüldü. 11 hastanın 2'sinde (%18.8) tedavi sürecinde KCFT değerlerinde yükselme gözlenmişken, 2 hastaya HBsAg izlemi yapıldığı, anti HBc Ig G ve HBV DNA izlemlerinin yapılmadığı görüldü.

Lenfoma nedeniyle rituksimab tedavisi gören hastalarda hepatit B reaktivasyon riski yüksek olmasına rağmen çalışmamızda mide kanseri olup kemoterapi tedavisi gören hastalara nazaran hepatit B reaktivasyon göstergesi olarak kabul ettiğimiz KCFT yükeklği oranı daha düşük bulundu (%22.2'ye %18.8).

Çalışmamızda Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından hepatit B reaktivasyonu için yüksek risk olarak kabul edilen intravenöz ilaç bağımlılığı [136], hastaların anamnez bilgilerinde yer almadığı için değerlendirilemedi.

Serolojik testlerin izlemi konusunda net bir konsensüs bulunmamaktadır. Ana kılavuzlar HBsAg ve anti-HBc düzeylerinin izlemini önerirken, ABD Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Merkezi anti-HBs düzeyinin de izlenmesini önermektedir.

Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da solid tümörlü hastalarda HBV enfeksiyonlarının izlemi HBsAg ve anti-HBc düzeyleri ile yapılmaktadır [135].

Artz ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada özel popülasyonlar hariç HBsAg düzeyi ile izlemin yeterli olduğunu ve anti-HBs düzeyinin izlemi için yeterli kanıt olmadığını belirtiyor [136].

De la Revilla ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada tüm kemoterapi hastalarının tedavi başlangıcı öncesi HBsAg ve anti-HBc düzeyleri ile izlenmesini öneriyor [137].

Paul ve arkadaşları [99] tarafından yapılan çalışmada kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda reaktivasyon riskinin immünsupresif tedavi alan hastalara kıyasla benzer ve aşan riski olduğundan izlem ve tedavi önerilmektedir. Çalışma, kemoterapi tedavisi alan solid tümörlü hastaların HBsAg ve anti-HBc düzeylerine bakılması ve kronik enfeksiyonu olan hastalara antiviral profilaksi verilmesini önermektedir.

Hepatit B hastalığının alevlenmesi tanımında laboratuvar değerleri açısından net bir konsensüs bulunmamaktadır. Sıklıkla ALT düzeyinin üst limitinin 5 katına ya da bazal değerinden 3 katının üstüne çıkmasından biri olarak tanımlanmaktadır [105, 106].

Diğer çalışmalarda ALT düzeyinin hepatit B reaktivasyonunda risk faktörü olarak alınmasına rağmen çalışmamızda ALT ve AST düzeyininin üst sınırının 2 katının üstündeki yükselmeleri baz alarak hastaları grupladık.

Yeo ve Lau tarafından yapılan çalışmalarda Hepatit B reaktivasyonu için viral risk faktörleri; HBsAg ve HbeAg pozitifliği, B genotipi ve HBV DNA düzeyinin yüksek olması ($>10^5$ copies/mL), konak risk faktörleri; erkek cinsiyet, genç yaş, yüksek ALT serum düzeyleri ve kanser tedavisi esnasında anti-HBs düzeyinde azalma ya da kaybolma olarak belirtilmiştir [107-109].

Yüksek risk faktörü olarak addedilen HBsAg ve HBeAg pozitifliği de çalışmamızdaki hasta grupları incelendiğinde tedavi öncesi 140 hastanın HBsAg (%23,6) ve 540 hastanın da (%91,1) HBeAg istemlerinin yapılmadığı bulundu.

Genç yaşta hepatit B reaktivasyon riskinin yüksek olması açısından kemoterapi tedavisi sırasında KCFT yüksekliği gelişen 82 hastanın 3'ü 30 yaş ve altında (30 yaş ve altı toplam 9 hastanın %33,3'ü), 9'u 30-40 yaş arasında (30-40 yaş arası toplam 26 hastanın %34,6'ü), 10'u 40-50 yaş arasında (40-50 yaş arası toplam 75 hastanın %13,3'ü), 28'i 50-60 yaş arasında (50-60 yaş arası toplam 174 hastanın %16'sı), 32'si 60 yaş üstünde (toplam 270 hastanın %10,3'ü) olduğu bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

ALT düzey açısından bakıldığında tedavi öncesi 7 hastanın ALT düzeyi 110 U/L'nin üzerindeydi. Bu hastaların 7'sinde de KCFT yüksekliği devam etti. ALT düzeyi 55-110

U/L arasında olan 24 hastanın 12'sinde (%50), ALT düzeyi normal sınırlarda olan 562 hastanın 63'ünde (%11,2) ALT düzeyi yükselmeye devam etti.

Çalışmamızda kemoterapi tedavisi esnasında KCFT değeri yükselen 82 hastanın 45'i erkek iken (tüm erkek hastaların %13,8'i), 37'si kadındı (tüm kadın hastaların % 13,8'i). Yeo ve Lau tarafından yapılan çalışmalarda genotip B yüksek risk olarak belirtilirken hastaların genotip izlemi yapılmadığı KCFT yüksekliği ile bağlantısı araştırılmadı.

Uluslar arası kılavuzların önerileri doğrultusunda HBV izlemi yapılması konusunda çalışmamızda kemoterapi tedavisi öncesi 453 hastanın (%76,4) HBsAg düzeyinin istendiği, bu hastaların 125'ine anti-HBc Ig G tetkikinin, 398'ine de anti-HBs tetkikinin birlikte istendiği görüldü. HBsAg ve anti-HBc Ig G tetkikisi ile beraber anti-HBs tetkikisi istenen hasta sayısı 124 (%20,9) olarak bulundu. 3 tetkikin birden izlendiği hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında 2011'de 2 (%16,6), 2013'de 2 (%3,4), 2014'de 32 (%13,8), 2015'de 36 (%35,2), 2016'da 29 (%21,9), 2017'de 23 (%67,6) hasta idi.

Japonya'da Ikeda ve arkadaşları [161] tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi öncesi HBsAg izlem sıklığı %66,3, HBsAg ve anti-HBc %19,9 olarak bulunmuş. Paul ve arkadaşları [162] tarafından bir çalışmada da 2008-2013 yılları arasında immünespresif tedavi öncesi HBV izlem oranının %54 olduğu bulunmuş. Çalışmamızda 2008-2013 yılları arasında HBV izlem oranı %66,6, tüm yıllara göre ise %76,3 olarak literatürden yüksek olarak bulunmuştur.

Kemoterapi öncesi Anti-HBc farkındalığı açısından bakıldığında ise 126 hastanın (%21,2) anti- HBc Ig G düzey izleminin yapıldığı, 467 hastanın (%78,8) anti-HBc Ig G düzeylerinin izleminin yapılmadığı tespit edildi. Yıllara göre bakıldığında 2011'de 2 (%16,6), 2013'de 2 (%3,4), 2014'de 32 (%13,8), 2015'de 36 (%35,2), 2016'da 30 (%22,7), 2017'de 24 (%70,5) hasta idi. Özellikle son 3 yılda anti-HBc tetkik bilirliliğinin arttığı tespit edildi.

Kanada'da Visram ve arkadaşları [160] tarafından yapılan çalışmada immünespresif tedavi öncesi anti-HBc Ig G izlem oranı %16, Japonya'da [161] %19,9, Avustralya'da [158] %30,9 olarak bulunmuştur.

Amerika Gastroenteroloji Enstitüsü HBsAg, anti-HBc ile izlemi önerirken, HBsAg pozitif saptanması durumunda HBV DNA testi yapılmasını da öneriyor [146].

Çalışmamızda 9 kronik hepatit B hastası bulunuyordu. Bu hastaların 7'sinin tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin izlendiği görülürken, 7 hastanın da tedavi esnasında HBV DNA düzeylerinin izlenmediği görüldü.

Hepatit B reaktivasyonu esnasında HBsAg negatif seyrederken pozitifleşebilir ve bu durum literatürde hepatit B reaktivasyonu olarak dikkate alınmaktadır [120, 121]. Bu durum anti-HBs bulunması ya da bulunmaması durumunda da gerçekleşebilir.

Çalışmamızda bulunan 593 hastanın 140'unun (%23,6) tedavi öncesi HBsAg düzeylerinin istenmediği görüldü. Tedavi esnasında KCFT değeri yükselen 82 hastanın 46'sının (%56,1) HBsAg izlemi yapılırken, 36'sının (%43,92) izleminin yapılmadığı tespit edildi. Tedavi öncesi HBsAg izlemi yapılmayan hastalar dış merkezde tetkik yaptırmış hastalar olabilir fakat hasta dosyalarında yapılan incelemelerde tetkik kayıtlarına rastlanmadı.

Literatürler baz alındığında HBV DNA düzeylerinde 10 katın üstünde artış veya serumdaki bazal seviyesinden daha yüksek olarak tespit edildiğinde hepatit B reaktivasyonunun kanıtı olarak addedilir [122, 123].

Çalışmamıza bakıldığında ise tedavi öncesinde kronik hepatit B nedeniyle takipli olan 9 hastanın bazal HBV DNA seviyesinin bilinmesi açısından bakıldığında hastaların 7'sine HBV DNA izlemi yapılırken, 2'sine yapılmadığı gözlemlendi. Tedavi esnasında KCFT değeri yüksek seyreden 82 hastanın 4'ünün (%4,8) HBV DNA izlemi yapılırken (%4,1), 78 hastanın (%95,2) HBV DNA izlemi yapılmamıştı.

Bazı çalışmalarda inaktif HBsAg taşıyıcıları veya geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda ALT ve HBV DNA (>2000 IU/mL) düzeylerinin yükselmesinin reaktivasyon için risk faktörü olduğu düşünülmektedir [117, 118].

Çalışmamızda KCFT yükselmesi olan 82 hastaya bakıldığında 4 hastaya (%4,8) HBV DNA düzeyi istenirken, 78 hastaya (%95,2) tetkik istenmediği bulundu. HBV DNA

düzeyi izlenen 4 hastadan 1'i kronik hepatit B hastası idi. 2 hastaya anti-HBc Ig G istenirken, 1'ine istenmemiştir. HBV DNA düzeyi izlenmeyen 78 hastanın 9'unda anti HBc Ig G istenmiştir.

Çeşitli çalışmalarda da gösterildiği üzere anti-HBs'nin düşük düzeyde olması ya da yokluğu hepatit B reaktivasyonu ile güçlü olarak ilişkilendirilmiştir [111-116]. Ancak 15 çalışmanın dâhil edildiği 578 hastalık bir meta-analizde anti-HBs düzeyinin reaktivasyon riskindeki etkisini gösterememiştir [116].

Çalışmamızda 399 hastanın (%67,2) tedavi öncesi anti-HBs düzeyi izlenirken, 194 hastanın (%32,8) izlenmediği tespit edildi.

Shibolet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Anti-HBe'nin HBeAg'e serokonversiye olmasının hepatit B reaktivasyonunun diğer bir işareti olarak kabul edilebileceğini belirtmiştir [119].

Çalışmamızda KCFT değerlerinde yükselme olan 82 hastanın 75'inin tedavi öncesi anti-HBe değerlerinin istenmediği, 7'sine istendiği görüldü. Tedavi esnasında da 72 hastanın HBeAg değerleri izlenmezken, 10 hastanın izlendiği görüldü.

Akut hepatit B'nin iyileşme süreci olan pencere döneminde HBeAg düzeyi negatifleşir, bunun ardından kısa bir süre sonra da HBsAg düzeyi de negatifleşir. Anti-HBs ve anti-HBe'nin oluşmadığı pencere döneminde sadece anti-HBc Ig M ya da total anti-HBc pozitif kalır [40].

Tedavi öncesinde KCFT yüksekliği saptanan 65 hastanın hiçbirine akut hepatit B'nin pencere dönemini tespit edebilmek amacıyla anti-HBc Ig M tetkik izleminin yapılmadığı ve 7 hastanın ALT düzeyinin 110 U/L'nin üstünde olduğu tespit edildi.

KCFT yüksekliği olmamasına rağmen tedavi öncesinde kısa süreli aralıklarla hepatit serolojik tetkiklerinin defalarca isteminin yapıldığı bulundu. Tetkiklerin izlemi yapılırken tetkiklerin istem branş ayrımı yapılmadığından ötürü bu tetkikler başka işlemler amacıyla (endoskopi, biyopsi vb) diğer polikliniklerde istenmiş olabileceği düşünüldü.

Kemoterapi tedavisi sırasında istenen mükerrer tetkiklerin nedeninin ise klinisyenin geçmiş tetkikleri kontrol etmemesine ya da endoskopik veya girişimsel işlemlerde 6 aylık süreçlerde hepatit serolojik tetkiklerinin istenmesi olabileceği düşünüldü. Mükerrer istemlerde, tetkik izlem branşları ayrımı yapılmayarak, kemoterapi alınan süreler baz alındığından ötürü izlem ve tespit politikasında hangi branşın nasıl bir tarama politikası izlediği konusunda yorum yapılamadı.

KCFT yüksekliği ve hepatit B hastası olmamasına rağmen, akut hepatit B tanısı koymak amacıyla istenen anti-HBc Ig M'nin 6 hastaya tedavi öncesi izleminin yapıldığı tespit edildi. Bu durumda akut hepatit B'ye yaklaşımda da bilgi eksiklikleri olabileceğini düşündürmektedir.

Kemoterapi tedavisi alan kanser hastalarında organ tutulumuna göre hepatit B reaktivasyon oranına bakıldığında meme kanseri hastalarında hepatit B reaktivasyonu insidansının %20 ile %41 olduğu bildirilmiştir [124-127]. Çalışmamızda kemoterapi tedavisi esnasında 134 meme kanserli hastanın 18'inde (%13,4) KCFT yüksekliği görülmüştür.

Akimasa ve arkadaşları [141] tarafından yapılan bir çalışmada hepatit B izlemi konusunda geliştirilen ve hastane otomasyonuna entegre edilen bir program aracılığı ile hepatit B izlemi konusunda farkındalık yaratılmaya çalışılmış. HBView adı verilen program ile kemoterapi rejimi ya da immünespresif tedavi başlanacağı zaman hekimlerin otomasyon ekranlarına HBsAg ve anti-HBc izlemlerinin yapılması konusunda uyarı veriliyor.

Eğer HBsAg pozitif saptanırsa hepatologa konsülte edilmesi için uyarı mesajı ile klinisyen uyarılmaktadır. HBsAg negatif saptanırsa da anti-HBc ve anti-HBs tetkik izlemleri yapılması konusunda uyarı mesajı verilmektedir. Eğer anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği saptanırsa klinisyene HBV DNA izlemi için uyarı mesajı verilmektedir. HBV DNA pozitif saptanırsa hepatologa konsültasyon mesajı otomasyon üzerinden verilmektedir. Bu program olmadan öncesine kıyasla HBsAg/anti-HBc ve HBV DNA izlemlerinde belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (%71.6'dan %84.9'a, %44.5'dan %69.7'e).

Benzer şekilde Tayvan'da Sun ve arkadaşları [164] tarafından yapılan çalışmada hastane otomasyon sistemine eklenen bir HBV izlem hatırlatıcısı ile HBsAg izlem oranının %26.8'den %85.5'e yükseldiği bulunmuş. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yapılan çalışmada [157] 2009 yılında hastanede zorunlu HBV izlem programı konulduktan sonra HBV izlem oranının %15'den %90'a çıktığı görülmüş ve uygulamadan sonra HBV reaktivasyon vakası görülmemiştir.

Hastanemiz otomasyon programına da 2017 yılında kemoterapi ve/veya immünespresif tedavi öncesinde hepatit B izlemi konusunda hekimlere uyarı mesajı verilecek bir program entegre edilmiş olup aynı şekilde farkındalığı artırılabilceğini ve mükerrer/yanlış tetkik istemlerin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

HBV izlemi konusunda yayınlanan ulusal ve uluslar arası kılavuzlar her klinisyen için önem arz etmektedir. Ikeda ve arkadaşları [161] tarafından Japonya'da yapılan çalışmada ulusal HBV izlem kılavuzu yayınlanmadan önce izlem oranı %51.3 iken sonrasında %67.1'e, HBsAg-anti-HBc izlemi %7.9'dan %20.4'e yükselmiş. ABD'de Paul ve arkadaşları [162] tarafından yapılan çalışmada ise 2008 yılında CDC tarafından yayınlanan kılavuz öncesi izlem oranı %34 iken, 2008 sonrası %54'e, başka bir çalışmada [163] ise %14.3'ten %19'a yükselmiştir.

Hekimlere güncel bilgiler eşliğinde hizmet içi eğitim verilmesi de hepatit B reaktivasyonunun bilinirliğini artırmaktadır. Kanada'da Lee ve arkadaşları [165] tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi alan hastaların HBsAg izlem oranı %14 iken, verilen eğitim sonrası %31'e, ABD'de Wii ve arkadaşları [165] tarafından çalışmada %16'dan %37'e yükselmiş olarak bulunmuştur.

Bir diğer konu da immünespresif tedavi öncesi tüm hastalara HBV izlemi yapılması karşısında düşük hepatit B prevalansı olan ülkelerdeki en temel dayanak noktası olan bu yaklaşımın verimliliği yani maliyet etkinliğidir. Maliyet-etkinlik açısından bakıldığında Day ve arkadaşları [167] adjuvan kemoterapi tedavisi alacak meme kanserli tüm hastalarda HBV izleminin yapılmasının maliyet etkin olacağını, Zurawska ve arkadaşları [168] ise lenfoma nedeniyle kemoterapi tedavisi başlanacak hastalarda HBsAg izleminin maliyet etkinliği ile beraber maliyet tasarruflu da olacağını da bulmuş.

İmmüsupresif tedavi veren branş doktorları arasında da HBV izlemi konusunda belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Visram ve arkadaşları [160] tarafından Kanada'da yapılan çalışmada romatolog, medikal onkolog ve hematologların tedavi öncesi HBV izlem oranları sırasıyla %27, %6 ve %62, ABD'de Paul ve arkadaşları [162] tarafından transplant doktorlarında HBV izlem oranı %85, romatologlarda %54, onkologlarda %37 ve gastroenterologlarda %33 olarak bulunmuştur.



6. SONUÇ

Hepatit B reaktivasyonu hepatit serolojisi negatif olan hastalarda bile görülebilen, özellikle immünsüpresif tedaviler ile alevlenme riskinin arttığı bir sağlık sorunudur. Özellikle kemoterapi tedavisi alan hastalarda reaktivasyon olması durumunda tedavi kesintiye uğrayabilmekte ve hasta için yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir.

Hepatit B reaktivasyonunun izlemi konusunda net bir konsensüs olmamakla beraber tedavi öncesi immünsüpresif tedavi alacak tüm hastaların HBsAg ve anti-HBc düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Yaptığımız çalışma sonucunda hastanemizde immünsüpresif tedavi alacak solid tümörlü hastalarda tedavi öncesi hepatit B virüs enfeksiyonu taramasının yıllar içinde artan oranlarda yapıldığı gözlenmiştir. Tarama oranlarındaki bu artışa rağmen elde ettiğimiz oran dünyadaki birçok klinik ile benzer şekilde arzu edilen düzeyin altındadır.

Bu konu ile ilgili bilimsel toplantıların artırılması, kılavuzların uygulanmasının içselleştirilmesi, immünsüpresif tedavi alacak hastaların tedavisi düzenlendiğinde otomasyon sistemlerinin klinisyeni uyarması gibi ek tedbirlerin alınması ve konunun tıbbi eğitim programlarında güncel olarak işlenmesinin tarama oranlarının istenilen düzeye gelmesinde katkı sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2012;57(1):167-85.
2. Gürbüz AK. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Kronikleşme – Kronik B Hepatitte Klinik ve Doğal Gidiş. Güncel Gastroenteroloji. 2003(7) s:50-4.
3. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. 1. ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:27-80.
4. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatitlerin Epidemiyolojisi. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, editors. Kronik Hepatitlerin Tanı Ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009 s:11-24.
5. Kaymakoglu S, Akyüz F. Viral Hepatit. In: Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM, Anderson MA, Browen RS, editors. Gastroenteroloji El Kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2009 s:502-11.
6. Levinson WE, Jawetz E. Hepatitis Viruses. In: Medical Microbiology and Immunology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 1998. p. 224–32.
7. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. İstanbul: Barış Kitapevi; 1998 (Lange Tıp Kitapları).
8. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1118–29.
9. Hartmann-Stühler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with γ 2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. J Virol. 2001;75(11):5343–51.

10. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *JHepatol.* 2010;52(2):282–4.
11. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li Y-L, et al. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):123.
12. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1733–45.
13. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64(1):51–68.
14. Diamantis ID, McGandy CE, Chen T-J, Liaw Y-F, Gudat F, Bianchi L. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1992;15(3):400–3.
15. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res.* 2004;106(2):199–209.
16. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Ozdoğan O, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2005 ;16(4):183–7.
17. Bozdayi AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR, Sarioglu M, Cetinkaya H, Karayalçın S, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J Clin Virol.* 2001 21(1):91–101.
18. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection.* 2004;32(1):24–9.

19. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 13 th edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478.
20. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
21. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbation and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 143-15.
22. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;113:40-55.
23. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
24. Thio CL HC. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 th. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1815-39.
25. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
26. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1733-45.
27. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut.* 1996;38 Suppl 2:S18-23.
28. F A. Infectious Disease Related to Travel: Hepatitis B. In: Brunette GW, editor. *Centers for Disease Control and Prevention CDC Health Information For International Travel*. New York: Oxford University Press; 2012.

29. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Cipil Z, Mollahaliloglu S, Erkok Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(47).
30. Toy M ÖF, Wörmann T, Bozdağı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, Rosmalen JV, Richardus H, Yurdaydin C. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337.
31. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50: 661-2.
32. 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.
33. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531- 61.
34. Altındaş M, Yoldaş O. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve molekuler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.
35. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection [İnternet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. <http://www.uptodate.com/contents/serologic-diagnosis-of-hepatitis-bvirusinfection>.
36. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Semp. No:58, Kasım 2007; 79-90.
37. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). *Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206.

38. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30
39. Ozdener H. Hepatit Viruslerinin molekuler biyolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1997; (1): s;1-18.
40. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit on tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1): s;56-58.
41. Birengel S. Tekeli E., Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fiziopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Koksall İ, Leblebicioğlu H. (Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007.
42. Lok ASF , McMahon B. J. Chronic Hepatitis B: Update 2009, AASLD Practice Guidelines Hepatology 2009; 50: 1-38.
43. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. Hepatology 1990; 12: 187-92.
44. Amarpurkar DN, Amarpurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-5.
45. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. Hepatology. 1998;28: 1390-7.
46. Kurt H. Hepatit B virus enfeksiyonu . Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2003. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003; 129-34.

47. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection *Transfusion* 2001; 41: 329-32.
48. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 3-25.
49. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209- 12.
50. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitapevi Yayınları, 2002: 16- 23.
51. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118- 29.
52. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1281- 7.
53. Kantarçeken B. Kronik hepatit B doğal seyir. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013*. Viral Hepatit Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 1 23.
54. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Acute and chronic hepatitis B – Diagnostic tests. *In Hepatology* 2009; 113-8. 74.
55. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 813-18.
56. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.

57. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130–41.
58. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 569-74.
59. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001; 34: 617-624.
60. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAgnegative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003; 23: 81-88.
61. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diag.
62. Raimondo G, Pollicino T, Romano L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):254-7.
63. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46(1):160-70.
64. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(8):479- 86.
65. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652-7.
66. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol*. 2014;6(12):860-9.

67. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001;34(1):194-203.
68. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*. 2010;17(1):1-15.
69. Michalak TI, Mulrooney PM, Coffin CS. Low doses of hepadnavirus induce infection of the lymphatic system that does not engage the liver. *J Virol*. 2004;78(4):1730-8.
70. Koike K KM, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Takada S. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus- infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 1998;54:249-55.
71. Porchon C, Kremsdorf D, Pol S, Lunel-Fabianni F, Driss F, Opolon P, et al. Serum hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in non-A, non-B posttransfusional and sporadic chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1992;16(1-2):184-9.
72. Blum HE, Liang TJ, Galun E, Wands JR. Persistence of hepatitis B viral DNA after serological recovery from hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1991;14(1):56-63.
73. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol*. 2013;35(1):39-52.
74. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1553-7.
75. Larsen J, Hetland G, Skaug K. Posttransfusion hepatitis B transmitted by blood from a hepatitis B surface antigen-negative hepatitis B virus carrier. *Transfusion*. 1990;30(5):431-2.

76. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ*. 2000;320(7232):403-6.
77. Lledo JL, Fernandez C, Gutierrez ML, Ocana S. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1563-8.
78. Candotti D, Allain JP. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(4):798-809.
79. Mas A. Liver transplantation for hepatitis B virus. Pre-emptive and perioperative prophylaxis. *Dig Liver Dis*. 2009;41 Suppl 2:S191-4.
80. Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol*. 2000;33(6):992-7.
81. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37(5):1172-9.
82. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Lancet*. 2005;365(9460):638-40.
83. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*. 1999;341(1):22-6.
84. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):167-77.

85. Raimondo G, Filomia R, Maimone S. Therapy of occult hepatitis B virus infection and prevention of reactivation. *Intervirology*. 2014;57(3-4):189-95.
86. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut*. 2010;59(10):1430-45.
87. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):15-9.
88. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209-20.
89. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol*. 1990;8(5):261-70.
90. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*. 2004;126(1):102-10.
91. Paterlini P, Driss F, Nalpas B, Pisi E, Franco D, Berthelot P, et al. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients: a study of a low-endemic area. *Hepatology*. 1993;17(1):20-9.
92. De Mitri MS, Cassini R, Bernardi M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: molecular oncogenic potential of clear or occult infections. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2178-86.
93. Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, Nakamura H, Matsumura H, Oshiro S, et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2008;51(5):352-61.

94. Tamori A, Yamanishi Y, Kawashima S, Kanehisa M, Enomoto M, Tanaka H, et al. Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5821-6.
95. Matsubara K, Tokino T. Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis. *Mol Biol Med.* 1990;7(3):243-60.
96. Schirmacher P, Rogler CE, Dienes HP. Current pathogenetic and molecular concepts in viral liver carcinogenesis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1993;63(2):71-89.
97. Utsunomiya T, Shimada M. Molecular characteristics of non-cancerous liver tissue in non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2011;41(8):711- 21.
98. Huang X, Hollinger FB. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J Viral Hepat.* 2014;21(3):153-62.
99. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2016;164:30-40.
100. Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, Lackey SC, Loomba R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer.* 2012;20:2999-3008. [PMID: 22933131]
101. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RecomREVIEW HBV Reactivation in Solid Tumors 38 *Annals of Internal Medicine* • Vol. 164 No. 1 • 5 January 2016 www.annals.org Downloaded From: <http://annals.org/> by a University of York User on 11/18/2016 mendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-20. [PMID: 18802412]

102. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-2. [PMID: 19714720]
103. 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. [PMID: 26201469]
104. 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. [PMID: 22436845]
105. Perrillo, R.P., Gish, R., Falck-Ytter, Y.T., 2015. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148, 221–244.e3, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>, e3
106. Lok, A.S., Lai, C.L., Wu, P.C., Leung, E.K., Lam, T.S., 1987. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 92, 1839–1843.
107. Yeo, W., Chan, P.K.S., Hui, P., Ho, W.M., Lam, K.C., Kwan, W.H., et al., 2003. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J. Med. Virol.* 70, 553–561, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10430>.
108. Lau, G.K.K., Leung, Y., Fong, D.Y.T., Au, W., Kwong, Y., Lie, A., et al., 2002. 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* 99, 2324–2330.

109. Yeo, W., Zee, B., Zhong, S., Chan, P.K.S., Wong, W.-L., Ho, W.M., et al., 2004b. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br. J. Cancer* 90, 1306–1311, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601699>.
110. Day, F.L., Karnon, J., Rischin, D., 2011. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 29, 3270–3277, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.1635>.
111. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY, Lee M, Lee DH, Cho Y, et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Liver Int.* 2015;35(12):2530–6. doi: 10.1111/liv.12882. [PubMed: 26053357].
112. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, et al. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):719–29. doi: 10.1093/cid/civ344. [PubMed: 25935551].
113. Kim E, Yune S, Ha JM, Lee WJ, Hwang JW, Paik YH, et al. Hepatitis B virus reactivation during anti-cancer chemotherapy in patients with past hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2014;61(134):1704–11. [PubMed: 25436366].
114. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3736–43. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7081. [PubMed: 25287829].

115. Koo YX, Tay M, Teh YE, Teng D, Tan DS, Tan IB, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol.* 2011;90(10):1219–23. doi: 10.1007/s00277-011-1241-0. [PubMed: 21520001].
116. 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(10):842–9. doi: 10.1111/jvh.12402. [PubMed: 25765930].
117. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167–85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. [PubMed: 22436845].
118. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–2. doi: 10.1002/hep.23190. [PubMed: 19714720].
119. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood.* 2002;100(2):391–6. [PubMed: 12091327].
120. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, 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(7):2324–30. [PubMed: 11895763].
121. 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(4):605–11. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0182. [PubMed: 19075267].

122. 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(1):182–8. [PubMed: 1983820]
123. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742–9. [PubMed: 14724827].
124. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol*. 2003;70(4):553–61. doi: 10.1002/jmv.10430. [PubMed: 12794717].
125. Lee HJ, Kim DY, Keam B, Lee JH, Han SW, Oh DY, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2014;21(4):387–93. doi: 10.1007/s12282-012-0417-3. [PubMed: 23073741].
126. Yun J, Kim KH, Kang ES, Gwak GY, Choi MS, Lee JE, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2011;104(4):559–63. doi: 10.1038/bjc.2011.4. [PubMed: 21285992].
127. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;88(3):209–15. doi: 10.1007/s10549-004-0725-1. [PubMed: 15609123].
128. Yang Y, Du Y, Luo WX, Li C, Chen Y, Cheng K, et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in gastrointestinal cancer patients after chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(4):783–90. doi: 10.1007/s00280-015-2700-4. [PubMed: 25687988].

129. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1993;18(6):1313–8. [PubMed: 8244254].
130. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1170–80. doi: 10.1093/annonc/mdq583. [PubMed: 21115603].
131. Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Intern Med*. 2007;22(4):237–43. [PubMed: 18309681].
132. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):827–34. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70167-4. [PubMed: 20688564].
133. 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(1):182–8. [PubMed: 1983820]
134. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, Agnaf MR, McDougall N, Wend UC, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J Med Virol*. 2013;85(4):597–601. doi: 10.1002/jmv.23513. [PubMed: 23359331].
135. Day, F.L., Karnon, J., Rischin, D., 2011. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 29, 3270–3277, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.1635>.

136. Artz, A.S., Somerfield, M.R., Feld, J.J., Giusti, A.F., Kramer, B.S., Sabichi, A.L., et al., 2010. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J. Clin. Oncol.* 28, 3199–3202, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.06731>.
137. De la Revilla J., Calleja J.L., Abreu L., Cancer treatment in patients with hepatitis. *ESMO Handbook: Cancer Treatment in Special Clinical Situations*; 2013.
138. Alhababi F, Sallam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol.* 2003; 27: 162-9
139. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjongren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 895-7.
140. Behzad-Behbahani A, Mafi-Nejad A, Tabie SZ, Lankarani KB, Torab A, Moaddeb A. Anti-HBc & HBV-DNA detection in blood donors negative for hepatitis B virus surface antigen in reducing risk of transfusion associated HBV infection. *Indian J Med Res.* 2006; 123: 37-42.
141. Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, et al. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. Sanagawa et al. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* (2015) 1:29
142. Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2005. 11. Baskı. HacettepeTaş Yayınevi. 1. Cilt. 37. Konu: İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodülatör İlaçlar.

143. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*. 1998;27(6):1736-42.
144. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*. 1998;27(6):1736-42.
145. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:65-91.
146. Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy or Cancer Chemotherapy, Management, and Prevention: A Comprehensive Review. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. *Hepat Mon*. 2016 April; 16(4):e35810.
147. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. 2016.
148. Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E. and Adjei, A.A., 2008. Non-small cell lungcancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo ClinicProceedings* 2008 May;83(5):584-94. Review.
149. Walsh, P.C., Vaughan, E.D. and Wein, A.J., 2005. Campbell Üroloji. (Çeviri editörü: Anafarta MK and Yaman MÖ). Hstanbul, Günes Tıp Kitabevi Ltd. Sti, p. 4, 2005.
150. Aydınтуğ S. Meme kanserinde erken tanı, STED. 2004; 13: 226-228.
151. Kelley, J.R., Duggan, J.M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*.2003;56:1-9.

152. Alberts, S.R., Goldberg, R.M., 2004. Gastrointestinal tract cancer. In: Casciato AD (ed). Manual of Clinical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2004:185-230.
153. Introduction to chronic hepatitis b: diagnosis, clinical features and natural history. Dienstag JL. Hepatitis b management - A case base interactive cme program. <http://www.meds.com/hepatitis/casebased/dienstag.html>. 29.10.2017.
154. <http://hepbunitedphiladelphia.org/hepatitis-b-facts/>. Erişim: 20 Ekim 2017.
155. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı alışması (TÜRKHEP 2010), Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2011.
156. https://www.hivguidelines.org/adult-hiv/coinfections/hbv-hiv-coinfection/#tab_1. Erişim: 21 Ekim 2017
157. Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg? Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Hepatology. 2015 Feb;61(2):703-11.
158. Current Hepatitis B Screening Practices and Clinical Experience of Reactivation in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Nationwide Survey of Medical Oncologists. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. J Oncol Pract. 2011 May; 7(3).
159. Hepatitis B Screening Before Chemotherapy: A Survey of Practitioners' Knowledge, Beliefs, and Screening Practices. RSM Lee, CM Bell, JM Singh, LK Hicks. Journal of Oncology Practice 8, no. 6 (November 2012) 325-328.
160. Poor Recognition of Risk Factors for Hepatitis B by Physicians Prescribing Immunosuppressive Therapy: A Call for Universal Rather than Risk-Based

Screening. Visram A, Chan KK, McGee P, Boro J, Hicks LK, Feld JJ. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4).

161. Screening rate for hepatitis B virus infection in patients undergoing chemotherapy in Japan. Ikeda M, Yamamoto H, Kaneko M, Oshima H, Takahashi H, Umemoto K, et al. *Int J Clin Oncol*. 2016 Dec;21(6):1162-1166.
162. Gastroenterologists Have Suboptimal Hepatitis B Virus Screening Rates in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. Paul S, Shuja A, Tam I, Kim EM, Kang S, et al. *Dig Dis Sci*. 2016 Aug;61(8):2236-41.
163. Low Level of HBV Screening Among Patients Receiving Chemotherapy. Wi CI, Loo NM, Larson JJ, Moynihan TJ, Madde NR, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):970-5.
164. Sun WC, Hsu PI, Yu HC et al (2015) The compliance of doctors with viral hepatitis B screening and antiviral prophylaxis in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy using a hospitalbased screeningreminder system. *PLoS One* 10:e0116978.
165. Lee RS, Bell CM, Singh JM et al (2012) Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *J Oncol Pract* 8:325–328.
166. Wi CI, Loo NM, Larson JJ et al (2015) Low level of hepatitis B virus screening among patients receiving chemotherapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:970–975.
167. Day F, Karnon J, Rischin D. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29(24): p. 3270–7. doi: 10.1200/JCO.2011. 35.1635 PMID: 21788556.

168. Zurawska U, Hicks L, Woo G, Bell C, Krahn M, Chan K, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*, 2012. 30(26): p. 3167–73. doi: 10. 1200/JCO.2011.40.7510 PMID: 22711851.
169. Kayaalp, O., 2002. *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Basım, Hacettepe Taş, Ankara.





RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Solid tümörü olan hastalarda Hepatit B virüsü ile temasın araştırılması ve tespit politikasının değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 67 |

| | | | | | |
|--------------------------|--|---|--|------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Remzi Adnan AKDOĞAN | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | İç Hastalıkları | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | RTEÜ Tıp Fakültesi | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Dr.Serdar DURAK | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı Soyadı:Doç.Dr.Ömer ŞATIROĞLU
İmzası



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Solid tümörü olan hastalarda Hepatit B virüsü ile temasın araştırılması ve tespit politikasının değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 67 |

| Değerlendirilen Belgeler | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|---|---|--------------------------|--|--|--|--|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI | 30.03.2017 | 67 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | <input type="checkbox"/> | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | | | |
| Karar Bilgileri | Karar No: 2017/56 | Tarih: 31.03.2017 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "salt çoğunluğu" ile karar verilmiştir. | | | | | |
| RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | | |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | Doç.Dr.Ömer ŞATIROĞLU | | | | | |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Doç.Dr.Ömer ŞATIROĞLU(Başkan) | Kardiyoloji | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd.Doç.Dr.Atilla TOPÇU(Raportör) | Tıbbi Farmakoloji | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr.Remzi Adnan AKDOĞAN | İç Hastalıkları | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | ----- |
| Doç.Dr.Hüseyin Avni UYDU | Tıbbi Biyokimya | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | ----- |
| Doç.Dr.Teslime AYAZ | İç Hastalıkları | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd.Doç.Dr.Ahmet ŞEN | Anestezi ve Reanimasyon | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr.Hüseyin EREN | Üroloji | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Vaner KÖKSAL | Beyin ve Sinir Has. | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALTUNTAŞ | Acil Tıp | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK | Kadın Hastalıkları ve Doğum | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | ----- |
| Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FINDIK | Göz Hastalıkları | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Suat TERZİ | Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları | RTEÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* :Toplantıda Bulunma

8. ÖZGEÇMİŞ

Serdar Durak 15.01.1984 tarihinde Malatya’da doğdu. İlkokulu Malatya Cumhuriyet İlkokulu’nda, ortaokulu Nevşehir ve Malatya Anadolu Lisesi’nde, lise öğrenimini Malatya Fen Lisesi’nde tamamladı. 2003 yılında girdiği Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2009 yılında mezun olarak mecburi hizmetini Sivas’ta tamamladı.

06.02.2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığı İç Hastalıkları uzman eğitimine mücbir sebeplerden ötürü geçiş yaptığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi’nde hâlen devam etmektedir. Evlidir ve iyi düzeyde ingilizce bilmektedir.