

Kemoterapi Adayı Hepatit B'li Hastam Var

Münci YAĞCI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Hepatit B virüsü (HBV) doğrudan hücre hasarı oluşturmeyen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişiyi enfekte eden HBV en önemli sağlık sorunlarından birisidir. HBV enfeksiyonunun istenmeyen sonuçları akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomdur. Dünya Sağlık Örgütü yaklaşık olarak 350-400 milyon kişinin kronik HBV taşıdığını tahmin etmektedir. Doğu Asya, Afrika gibi HBV'nin endemik olduğu ülkelerde kronik HBV enfeksiyonu taşıyanların yaygınlığı % 8-25; Akdeniz bölgesinde % 3-5; batı yarımküredeki yerli halkta, Kuzey Amerika ve Kanada'da % 0,5'den azdır (1). Türk Kızılay'ının kan vericilerinde HBV taşıyıcılığının yaygınlığı 1989-2004 yılları arasında ortalama % 4,19'dur. Yıllar içerisinde bu oran giderek azalmış ve 2004'de % 2,1'e düşmüştür (2). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Bankası'na başvuran kan vericilerinde HBV taşıyıcılığının yaygınlığı % 1,15'dir (3).

Hematolojik maliniteli hastalarda HBV taşıyıcılığının yaygınlığı toplumdaki yaygınlığına paralel olarak artmıştır (4,5). Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji BD'na kabul edilen 590 hematolojik maliniteli hastada HBV taşıyıcılığının yaygınlığı % 6,1 olarak bulunmuştur. Gazi Üniversitesi'ne başvuran kan vericileriyle karşılaştırıldığında HBs Ag taşıyıcılığının yaygınlığı hematolojik maliniteli hastalarda artmıştır.

Sağlıklı erişkinlerin % 95'inde HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs gelişir. Olguların yaklaşık % 5'inde HBs Ag pozitifliğiyle giden kronik enfeksiyon gelişir (1). Klasik bilginin aksine HBV enfeksiyonundan sonra serolojik olarak iyileşenlerde bile (anti-HBs > 10 IU/ml) nicel polimeraz zincir

reaksiyonuyla (PZR) serumda, karaciğerde ve periferik kanda mononükleer hücrelerde düşük titrede HBV DNA bulunduğu gösterilmiştir (6,7). İmmün sistemin baskılandığı durumlarda gizli enfeksiyon reaktivasyona neden olabilir.

Hematolojik maliniteler ve HBV

Hematolojik maliniteli hastalar kan ürünleri transfüzyonu; hastalık ve/veya tedaviyle ilişkili immünsupresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu ve akut HBV enfeksiyonu için risk altındadır. İlk defa Wand ve Galbraith tarafından tanımlananan kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu sitotoksik veya immünsupressif tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur (8,9). Reaktivasyon patogenezinde immün sistem aracılı mekanizma en çok kabul görendir. Kemoterapinin immün yanıtı bozmasıyla çoğalan virüs hepatositleri enfekte eder. Tedaviden sonra immün yanıtın düzelmesiyle enfekte hepatositler hızla yıkılır ve karaciğer hasarı ortaya çıkar (10). Patogenezinde etkili diğer mekanizma kemoterapide kullanılan ilaçların virüsün çoğalmasını doğrudan uyarmasıdır. Kimi reaktivasyon olguları kemoterapiden sonra, ilk bir ay içinde ortaya çıkar (11,12). Bu erken reaktivasyon olguları immün yanıtın düzelmesiyle oluşan hepatosit harabiyetiyle açıklanamaz. Hsu ve ark. Hep G2'den elde edilen 2.2.15 hücre dizisinde doksorubisinin HBV DNA salınımını doğrudan ve doza bağımlı olarak uyardığını gösterdiler (13). Glukokortikoidler HBV DNA'sında bulunan 'glukokortikoid yanıt veren eleman' aracılığıyla HBV çoğalmasını hızlandırırlar (14).

Reaktivasyonun tanımı: Reaktivasyon ölçütlerinde fikir birliği yoktur. Bununla birlikte ALT ve PZR'yle nicel HBV DNA ölçümü günümüzde tanı

için gereklidir. ALT yükselince HBV DNA ölçümü yapıyorsa reaktivasyon gözden kaçabilir, tanı ve tedavi gecikebilir. Bunun nedeni HBV DNA'nın ALT'den ortalık 2-3 hafta önce yükselmesi ve ALT'nin yükseldiği dönemde HBV DNA titresinin düşmesi veya negatif olmasıdır (15). Tedaviden önce HBV DNA negatif olgularda HBV DNA'nın pozitifleşmesi (12); HBV DNA'nın tedaviden önce pozitif olduğu olgularda HBV DNA'da 10 kat artışla birlikte ALT'nin 3 kat artması reaktivasyon için sıklıkla kullanılan ölçütlerdir (16,17).

Reaktivasyon için risk faktörleri: Reaktivasyon için çok sayıda risk faktörü öne sürülmüştür. Bunların içinden kanıtlanmış olanları erkek cins, genç yaş (4,18), steroid içeren kemoterapi rejimleri (11,19) ve antrasiklin kullanımıdır (16). HBe Ag pozitifliği (4,17) ve kemoterapiden önce yüksek viral yük de (17,20) risk faktörü olarak öne sürülmüşse de bunun karşısında olan çalışmalar da vardır (4,18,21). Teorik olarak immün sistemi baskılayan tüm tedaviler HBV reaktivasyonuna neden olabilir.

HBV reaktivasyonunda klinik belirtiler

Hepatosit yıkımının klinik sonuçları asemptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğundan karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar değişen bir yelpazede yer alır. Reaktivasyon kemoterapi sırasında veya kemoterapinin tamamlanmasından sonra olabilir. Kemoterapinin başlamasından ortalık 16 hafta (2-52 hafta) sonra reaktivasyon olduğu bildirilmiştir (11,21,22). Kronik HBV taşıyıcılarının % 20-72'nde kemoterapiyle ilişkili reaktivasyon görülmüştür (4,12,18,21,23). Reaktivasyona bağlı karaciğer yetmezliğinden ölüm sıklığı % 0-67 arasında değişmektedir (12,22-25). Antiviral tedavinin verilmediği veya geç verildiği olgularda HBV reaktivasyonuna bağlı ölüm oranları yüksektir.

HBV reaktivasyonu hematolojik maliniteli hastalara planlanan doz ve sıklıkta kemoterapinin verilmesini engeller. Hodgkin dışı lenfomada kemoterapinin aksamasının yanıtı ve sağkalımı olumsuz etkilediği iyi bilinmektedir (26). HBV reaktivasyonuna bağlı kemoterapinin aksaması olguların % 34-74'nde bildirilmiştir (16,19,27). Kemoterapilerde aksama süresi ortalık 3 aydır (1-5 ay) (22).

Ayırıcı tanı: Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu karaciğer fonksiyonlarını bozan toksik hepatit; sinüzoidal obstrüksiyon sendromu; bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar (sepsis, CMV,

EBV); hepatit A, hepatit C, delta virüs süper enfeksiyonları; total parenteral beslenme; tümör infiltrasyonu ve radyasyon toksisitesi gibi nedenlerden ayrılmalıdır (28).

Kemoterapi adayı hastaların HBV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi:

Tüm kemoterapi adayı hastalarda tanı anında serolojik olarak HBs Ag, anti-HBs ve anti-HBc antikorları bakılmalıdır. HBs Ag (+) hastalarda ek olarak HBe Ag, anti HBe antikor, anti-HBc IgM ve HBV DNA istenmelidir. HBs Ag (+) hastaların karaciğer fonksiyonları değerlendirilerek gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. HBs Ag (-)/anti-HBc (+) hastalar akut hepatitten iyileşme dönemi veya gizli enfeksiyonu düşündürür. HBV DNA pozitif olgular gizli enfeksiyon tanısı konularak lamivudin profilaksisi için değerlendirilmelidir.

HBV reaktivasyonunun engellenmesi

Hodgkin dışı lenfomada kemoterapi rejiminden HBV çoğalmasını doğrudan uyanan (14) steroidin çıkarılması HBV reaktivasyon sıklığını azaltmıştır. Bununla birlikte steroidsiz koldaki hastalarda tam yanıt ve sağkalım daha az tatmin edicidir (11). Nükleozid analoglarının geliştirilmesinden önce interferon kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde en etkili ilaçtı (29). İnterferon profilaksisi HBV reaktivasyonunu engellemekle birlikte (30) yan etkileri dikkate alındığında kemoterapi alan hastalarda iyi bir seçenek değildir.

Nükleozid/nükleotid analoglarının HBV reaktivasyonundaki yeri

Kronik hepatit B tedavisinde nükleozid/nükleotid analoglarının kullanımı bir dönüm noktasıdır. Nükleozid/nükleotid analogları HBV DNA sentezini engelleyerek etkilerini gösterirler. Oral yolla kullanılabilen, yan etki profili açısından oldukça güvenli ilaçlardır. İlacın kesilmesinden sonra hastaların az bir kısmında yanıt devam ettiği için uzun süreli kullanıma gereksinim duyulmaktadır. FDA kronik hepatit B tedavisinde lamivudini 1998 yılında, adefovir dipivoxili 2002 yılında ve entakaviri 2005 yılında onaylamıştır (31).

Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun tedavisinde lamivudinin etkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır ve günümüzde lamivudin HBV reaktivasyonunun tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir. HBV reaktivasyonu tedavisinde sıklıkla 100 mg/gün dozunda kullanılan lamivudin tedavisine biyokimyasal ve virolojik yanıt oranı

% 90'dır (4,12,22,32). Bununla birlikte tedavide geç kalınırsa ve/veya karaciğer hasarı şiddetliyse lamivudin tedavisine karşın ölüm bildirilmiştir (16,33). Lamivudin tedavisinde hedefler ALT'nin normale dönmesi, viral DNA'nın negatifleşmesi ve HBe Ag (+) olgularda anti-HBe'nin gelişmesidir. Lamivudin tedavide kullanılırsa karaciğer fonksiyon bozukluğunun düzelmesinin beklenmesi veya kemoterapötiklerde doz ayarlanmasına gidilmesi altta yatan malinitenin tedaviye yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkileyebilir (16,21,22,29,32). Bir diğer sorun da reaktivasyonun uzun dönemde karaciğer fonksiyonlarını bozmasıdır (34).

Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun mortalite ve morbiditesi nedeniyle lamivudinun erken kullanılması avantajlıdır (22). Erken kullanımda teorik olarak 2 model benimsenebilir. Bunlardan birincisi nicel HBV DNA takibiyle preemtif lamivudin verilmesidir. Bu yaklaşımın dayanağı HBV DNA'nın karaciğer hasarının işareti olan ALT'den önce yükselmesidir (15). Nicel HBV DNA reaktivasyon ölçütünü sağlar sağlamaz hemen lamivudin başlanmalıdır. Teorik olarak uygun görünen bu yaklaşımla birçok hasta gereksiz tedaviden kurtulabilir ve uzun vadede hastalarda lamivudin direncinin sıklığı azaltılabilir. Lau ve ark. çalışmasında 2 haftada bir nicel HBV DNA takibi klinik hepatit gelişimini engellemiştir (21). Daha sık takibin klinik hepatit gelişimini engelleyip engelleyeceği bilinmemektedir.

İkinci model pratikte uygulanan lamivudin profilaksisidir. Hematolojik maliniteli hastalarda lamivudin profilaksisiyle ilgili bir randomize kontrollü çalışma (27), bir arşiv hastalarıyla karşılaştırmalı prospektif çalışma (22) ve 3 prospektif çalışma olduğu görülmektedir (17,35,36). Bu çalışmaların analizi lamivudin profilaksisinin HBV reaktivasyonu 4-7 kat azalttığını göstermektedir (37). Kemoterapilerini zamanında alan hastalarda sağkalımının olumlu etkilenmesi beklenmektedir (16,22,27). Lamivudin profilaksisine karşın hastaların % 9'unda HBV reaktivasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır (28).

HBV reaktivasyonu profilaksisinde lamivudin kullanımı

Erişkin hastaların profilaksisinde lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılmıştır (12,17,21,22,35). Lamivudin profilaksisine kemoterapiden ne kadar önce başlanacağı ve kemoterapinin bitiminden ne kadar sonra kesileceği konusunda görüş birliği yoktur. Lamivudin profilaksisinin başlangıç

zamanı kemoterapiden 3 hafta önce ile kemoterapinin ilk günü arasında değişmektedir (37). Hiçbir çalışmada lamivudin profilaksisi kemoterapinin ilk gününden sonraya bırakılmamıştır. Doz ve başlama zamanından daha karmaşık olan konu profilaksi veya tedavinin ne zaman kesileceğidir. Bu konudaki öneriler kemoterapinin kesilmesinden 1 ay sonra ile sürekli nükleozid analogu verilmesi gibi çok geniş bir zaman dilimini kapsamaktadır (22,35,36). Lamivudinun kesilme süresiyle ilgili sorun ilacın kesilmesinden sonra görülebilen HBV ilişkili hepatik alevlenmedir. Farklı serilerde hepatik alevlenme sıklığı % 3-24 arasında bildirilmiştir (16,17,21). Profilaktik lamivudinun kesilmesinden sonra takip süresi uzadıkça HBV reaktivasyon sıklığı artmaktadır. Lamivudinun kesilmesinden sonra gelişen HBV reaktivasyonu genellikle lamivudinun tekrar başlanmasıyla kontrol altına alınabilmiştir (21). Karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanan reaktivasyonlar da seyrek olarak bildirilmiştir. Kemoterapinin kesilmesinden sonra 6-12 ay lamivudin profilaksisine devam edilmesi uygun görünmektedir. Kemoterapiden önce HBe Ag (+) olgularda HBe Ag (-) oluncaya kadar, HBe Ag (-)/HBV DNA >10⁴ kopya/ml olan olgulardaysa 1 yıldan daha uzun süreli nükleozid analogu kullanılması önerilmektedir (17). Bu konuda farklı profilaksi sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tedaviden önceki serolojik profil ve viral yük (17); kullanılan kemoterapinin yoğunluğu (20); kullanılan kemoterapötik ilacın yarattığı immünsupresyonun süresi ve şiddeti (38-40) profilaksi süresinin belirlenmesinde etkili olabilecek faktörlerdir.

Lamivudin yan etki profili açısından oldukça güvenli bir ilaçtır. Kemoterapi alan hastalar açısından en önemli özelliği myelosupresyon yapmasıdır. Bildirilen yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. (37) Lamivudin profilaksisi alan hastalar lamivudin direnci yönünden, profilaksi kesildikten sonra da HBV reaktivasyonu için takip edilmeliler. Takipte 4 haftada bir ALT ve PZR ile nicel HBV DNA izlemi yapılmalıdır. Lamivudin kesildikten sonra viral yükte 1 log artış olursa lamivudin tekrar başlanmalıdır (17).

Uzun süreli lamivudin kullanımında en önemli sorun HBV polimeraz geninin YMDD motifindeki mutasyona bağlı olarak gelişen lamivudin direncidir. Lamivudin direncinin sıklığı kullanım süresiyle orantılı olarak artmakta, 1 yılda % 24 olan direnç sıklığı 5 yılda % 67'ye çıkmaktadır (31). Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonunun

engellenmesinde lamivudin kullanım süresi göreceli olarak kısadır ve direnç gelişimi çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmamaktadır. Lamivudin kullanırken yüksek viral yükü birlikte olan hepatik alevlenmeler YMDD mutasyonu yönünden değerlendirilmelidir. Lamivudine dirençli olgularda adefovir veya entekavir etkili olabilecek tedavi seçenekleridir (31,41).

HBV reaktivasyonu takibinde dikkat edilmesi gereken özel durumlar

HBs Ag (-)/anti-HBc (+) olgular: Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu için HBs Ag pozitifliği en önemli serolojik risk faktörüdür. Bununla birlikte daha seyrek olarak HBs Ag (-)/anti-HBc (+) veya anti-HBs (+) olgularda da reaktivasyon görülebilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs pozitifleşen olgularda bile HBV DNA yıllar boyu kanda tespit edilebilir (6). Karaciğerde 'covalently closed circular DNA' olarak saklanan virüs immün sistemin baskılanmasıyla reaktif olur (7). Hui ve ark. HBs Ag (-); anti-HBc ve/veya anti-HBs (+) lenfomalı 244 hastada yaptıkları çalışmada kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu sıklığını % 3,3 olarak bildirmişlerdir (42). Kemoterapiden önce PZR gibi duyarlı yöntemlerle gizli HBV enfeksiyonu araştırılmasının reaktivasyon riskini önceden belirlemede yardımcı olup olmayacağını anlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fludarabin: Bir pürin analogu olan fludarabinle tedavide T hücre alt gruplarında 1-2 yıl sürebilen sayısal anormallikler görülür (43). Fludarabinle ilişkili HBV reaktivasyonu bildiren serilerin incelenmesiyle HBs Ag (+) hastaların 8/8'inde (% 100), anti-HBc (+) 2 olgudan birisinde reaktivasyon olduğu görülmüştür (12,44). Bunun yanı sıra 4/9 olgu (% 45) lamivudin tedavisine yanıt vermiştir. Bu oran literatürdeki lamivudin yanıtına göre oldukça düşüktür. Fludarabinle ilişkili HBV reaktivasyonu sırasında virüste oluşan mutasyonların lamivudin direnci ve yanıtızlıkta rolü olabilir (44).

Rituximab (RTX): HBV'ye karşı sitotoksik T lenfosit yanıtını güçlendiren CD20 (+) antijen sunan hücrelerin kaybına neden olur. RTX kullanımı HBV reaktivasyon sıklığını artırmamıştır (45). RTX'in geç reaktivasyona (38); anti-HBs (+) hastalarda bile HBV reaktivasyonu ile karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabileceğine dikkat çeken yayınlar vardır (40). RTX verilen hastalarda lamivudin profilaksisinin en az 1 yıl süreyle verilmesi ve profilaksinin kesilmesinden sonra da reaktivasyon için takibi uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Alemtuzumab: Anti CD52 monoklonal anti-korla tedavide T ve B lenfositlerde uzun süreli ve şiddetli kayıp görülür. Alemtuzumab tedavisiyle anti-HBs (+) 2 olguda bildirilen HBV reaktivasyonu lamivudinle kontrol altına alınmıştır (39). HBs Ag (-) olgularda alemtuzumab tedavisi sırasında rutin lamivudin profilaksisi verilmesi için yeterli kanıt yoktur. Anti-HBc (+) ve anti-HBs (+) olguların alemtuzumab tedavisi sırasında reaktivasyon yönünden yakın takibi yararlı olacaktır.

Yüksek doz tedavi: Lau ve ark. otolog kök hücre nakli yapılan çoğunluğu hematolojik maliniteli HBs Ag (+) olgularda HBV reaktivasyon sıklığını % 48; HBs Ag (-) olgularda % 1,3; anti HBs (+) olgularda % 2,7 olarak bulmuşlardır. Ortanca reaktivasyon zamanını transplantasyondan sonra 110 gündür (29-374 gün). Transplantasyondan önce HBV DNA pozitifliği reaktivasyon için en önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (20). Yüksek doz tedaviyle otolog kök hücre nakli yapılan hastalar nakilden sonra en az 1 yıl profilaksi almalıdır. Profilaksinin kesilmesinden sonra da 1 yıl süreyle reaktivasyon yönünden takip edilmelidir.

Hematolojik maliniteli hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu: Akut HBV enfeksiyonunun HBV reaktivasyonundan serolojik olarak ayırımı mümkün olmayabilir. Petrelli ve ark. hematolojik maliniteli 10 akut hepatit B'li olguda lamivudin tedavisine karşın mortalitenin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (46). Otolog kök hücre nakli yapılan multipl myelomlu akut hepatit B olgusunda lamivudin tedavisine yanıt alınmıştır (47). Patogenez ve kliniğin HBV reaktivasyonundan farklı olmadığı göz önüne alınarak lamivudin tedavisine hemen başlanması gereklidir.

HBV reaktivasyonunun uzun dönemde karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi:

Kemoterapi ilişkili HBV reaktivasyonunun uzun dönemde karaciğer fonksiyonlarına etkisini irdeleyen az sayıda çalışma vardır. Su ve ark. ortanca 6 yıl izledikleri lenfomalı hastalarda karaciğer fonksiyonlarını biyokimyasal ve görüntülemeyle değerlendirmişlerdir. Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu olan hastaların karaciğer fonksiyonlarında reaktivasyon olmayanlara göre anlamlı olarak bozulma olduğunu göstermişlerdir (34).

HBV enfeksiyonundan korunma

HBV enfeksiyonu için risk altında olan hematolojik maliniteli hastaların HBV işaretlerine bakılarak uygun zamanda aşılantıları kronik HBV enfeksi-

yonunu engellileyebilir. Hematolojik maliniteli hastalarda HBV aşılarına yanıt hastalık ve kemoterapiyle ilişkili faktörler nedeniyle düşüktür. Akut lösemili pediyatrik hastalarda HBV aşısına yanıt oranı % 10-35 olarak bildirilmiştir. Aşı dozunun artırılması, aşı adjuvanlarının ve daha immünojenik aşıların kullanılması HBV aşısına yanıtı artırabilir (28,48). Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analiz GM-CSF'nin sağlıklı birey ve hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına yanıtı artırdığını göstermiştir (49). Kliniğimizdeki lenfoproliferatif hastalıklı olgularda yaptığımız prospektif randomize kontrollü çalışma, HBV aşısı+GM-CSF yapılan hastaların aşı yanıtının tek başına aşı yapılan hastalara göre daha iyi olmakla birlikte hala düşük olduğunu göstermiştir (48). Hematolojik maliniteli hastalarda HBV aşısına yanıtı artıracak yöntemlere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak:

1. Hematolojik maliniteli hastalar HBV enfeksiyonu ve reaktivasyonu için risk altındadır.

Kaynaklar

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25 Suppl 1:3-8.
2. Gürol E, Saban C, Oral O, Çiğdem A, Armağan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006;21:299-305.
3. Yenicesu İ. Reduction of hepatitis B seroprevalence in blood banking units by combined utilisation of self exclusion forms and clinical evaluation of blood donation candidates in a developing country; Turkey experience. *Tropical Doctor* (baskıda).
4. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62: 299-307.
5. Locasciulli A, Alberti A, de Bock R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Reusser P, Ribaud P, Ljungman P. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group-Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:833-7.
6. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-1108.
7. Hui CK, Bowden S, Jackson K, Au WY, Fong DY, Lie AK, Chim CS, Liang R, Lau GK. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005;105: 2616-2617.

2. Kemoterapi adayı tüm hastalarda HBV serolojisine bakılmalıdır.
3. HBs Ag (+) hastalara lamivudin profilaksisi 100 mg/gün dozunda en geç kemoterapi günü başlanmalıdır.
4. Lamivudin profilaksisi kemoterapinin tamamlanmasından sonra 6-12 ay daha verilmelidir. Hematolojik malinite, serolojik/virolojik özellikler ve verilen kemoterapiler dikkate alınarak hastaya özgün profilaksi süreleri belirlenebilir.
5. Hastalar lamivudin profilaksisi sırasında lamivudin direnci, lamivudin kesildikten sonra da HBV reaktivasyonu yönünden ALT ve nicel HBV DNA takibiyle izlenmelidir.
6. Kemoterapiyle ilişkili HBV reaktivasyonu tanısı konan hastalara hemen antiviral tedavi başlanmalıdır.
7. Hematolojik maliniteli hastalara uygun zamanda hepatit B aşısı yapılmalıdır.

8. Wands JR. Subacute and chronic hepatitis after withdrawal of chemotherapy. *Lancet* 1975;7942:979.
9. Galbraith RM, Eddlestone AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;7934:528-530.
10. Yeo W, Chan PK, Chan HL, Mo FK, Johnson PJ. Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis. *J Med Virol* 2001;65:473-7.
11. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J; Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003 ;37:1320-8.
12. Yağcı M, Acar K, Sucak GT, Akı Z, Bozdayı G, Haznedar R. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematological malignancies and preemptive therapy with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1608-1612.
13. Hsu HC, Hsu CH, Chen HL, Gao M, Yeh PY, Chen PJ, Cheng AL. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24:3035-3040.
14. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1627-1631.
15. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.

16. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, Chan AT, Mok TS, Lee JJ, Leung TW, Zhong S, Johnson PJ. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22: 927-934.
17. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, Wong BC, Leung N, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-603.
18. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
19. Li YH, He YF, Jiang WQ, Wang FH, Lin XB, Zhang L, Xia ZJ, Sun XF, Huang HQ, Lin TY, He YJ, Guan ZZ. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006;106:1320-5.
20. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, Hou JL, Wen YM, Nanj A, Liang R. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-30.
21. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
22. İdilman R, Arat M, Soydan E, Toruner M, Soykan I, Akbulut H, Arslan Ö, Özcan M, Türkyılmaz AR, Bozdayı M, Karayalçın S, Van Thiel DH, Özden A, Beksaç M, Akan H. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004;11:141-7.
23. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2925-2930.
24. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, Sawada U, Kura Y, Kodama F, Shimano S, Kudoh I, Nakamura H, Sawada K, Ohnoshi T. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Annals of Oncology* 1997; 8 Suppl 1: 107-109.
25. Özgüroğlu M, Bilici A, Turna H, Serdengeçti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004;21:67-72.
26. De Vita VTJr, Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphoma-looking back, moving forward: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award Lecture. *Cancer Res* 1987;47:5810-5824.
27. Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, Loong S, Tao M. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007;79:132-7.
28. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
29. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H, Paraloglou-Ioannides M, Hadziyannis SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat* 1997;4:387-94.
30. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004 ;83:270-5.
31. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:350-9.
32. Persico M, De Marino F, Russo GD, Morante A, Rotoli B, Torella R, De Renzo A. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 724-725.
33. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002;116:166-169.
34. Su WP, Wen CC, Hsiung CA, Su IJ, Cheng AL, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu C, Hsu CH, Lu YS, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J, Chen PJ. Long-term hepatic consequences of chemotherapy-related HBV reactivation in lymphoma patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:5283-8.
35. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58-62.
36. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy--a prospective case series. *Am J Hematol* 2005;80:197-203.
37. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 1;24:1003-16.
38. Dai MS, Chao TY, Kao WY, Shyu RY, Liu TM. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004;83:769-74.
39. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mule A, Ammatuna E, Di Trapani R, Ferraro D, Abbadessa V, Craxi A, Di Stefano R. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74:254-8.

40. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmitt A, Stoffler-Meilicke M, Schafer JH, Zidek W, Gerlich WH, Thiel E. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
41. Cortelezzi A, Vigano M, Zilioli VR, Fantini NN, Pasquini MC, Deliliers GL, Colombo M, Lampertico P. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006;35:467-9.
42. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
43. Wijermans PW, Gerrits WBJ, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur J Haematol* 1993;50:292-296.
44. Picardi M, Pane F, Quintarelli C, De Renzo A, Del Giudice A, De Divitiis B, Persico M, Ciancia R, Salvatore F, Rotoli B. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine- based regimens for indolent non-Hodgkin's lymphomas: high prevalence of acquired viral genomic mutations. *Haematologica* 2003;88: 1296-1303.
45. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Inves.* 2006;24:548-52.
46. Petrelli E, Balducci M, Pieretti C, Rocchi MBL, Clementi M, Manzin A. Lamivudine treatment failure in preventing fatal outcome of de novo severe acute hepatitis B in patients with haematological diseases. *J Hepatol* 2001;35:823-6.
47. Haznedar R, Yağcı M. Lamivudine therapy for acute hepatitis B infection following peripheral blood stem cell transplantation. *Amn J Hematol* 2002; 69: 151.
48. Yağcı M, Acar K, Sucak GT, Yamac K, Haznedar R. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur J Haematol* 2007 (baskıda).
49. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Mazzi R, Bosco O, Malena M. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor as an adjuvant for hepatitis B vaccination: A meta-analysis. *Vaccine* 2007;25:709-718.