

# Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Multipl Miyelom Hastalarında Hepatit B Kor Antikor Seropozitifliğinin HBV Reaktivasyonu ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Etkisi

## Impact of Hepatitis B Core Antibody Seropositivity on the Liver Function Tests After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma

Güldane CENGİZ SEVAL<sup>1</sup>, Elif SERTESEN<sup>2</sup>, Zehra KARAMAN<sup>2</sup>, Sinem CİVRİZ BOZDAĞ<sup>1</sup>, Meltem KURT YÜKSEL<sup>1</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>1</sup>, Önder ARSLAN<sup>1</sup>, Muhit ÖZCAN<sup>1</sup>, Taner DEMİNER<sup>1</sup>, Günhan GÜRMAN<sup>1</sup>, Osman İLHAN<sup>1</sup>, Hamdi AKAN<sup>1</sup>, Meral BEKSAÇ<sup>1</sup>, Selami Koçak TOPRAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Multipl miyelom (MM) hastalarında hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyon prevalansı %6-19 arasında değişmektedir ve otolog hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası ters serokonversiyon sıklığı bilinmemektedir. Biz bu retrospektif çalışmada HBV reaktivasyon ve hepatotoksikite sıklığının belirlenmesini amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde, Ocak 2015-Ekim 2017 tarihleri arasında otolog HKHN gerçekleştirilen 79 (kadın/erkek: 33/46) MM tanılı hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Otolog HKHN sonrası +30 ve +90. günlerde karaciğer fonksiyon testleri kontrol edildi. HBV serolojisi sadece transaminaz düzeyleri artan hastalarda tekrarlandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 58 yıldır (aralık: 35-75 yıl). Çalışmaya dahil edilen hastalar ortalama 25.3 ay takip edildi. İndüksiyon tedavisi olarak hastaların çoğunun bortezomib içeren tedaviler aldığı görüldü. Yetmiş dokuz hastanın beşinde otolog HKHN sırasında HBV enfeksiyonu tespit edilerek antiviral tedavi başlandı. Nakil sonrası takiplerinde bu hastaların serolojilerinin negatifleştiği görüldü. Elli iki hastada geçirilmiş hepatit B enfeksiyonunun (HBcAb pozitif ve HBsAg negatif) varlığı tespit edildi. Nakil sonrası takiplerinde hastaların hiçbirinde HBV reaktivasyonu görülmedi. Bütün hastaların nakil öncesi transaminaz düzeyleri normal olarak görüldü. Beş hastada +30. günde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) (< 1.5 x NÜS) düzeyleri yüksek, sadece bir hastada +90. günde yüksek ALT ve normal AST düzeyleri tespit edildi. Sırasıyla +30 ve +90. günlerdeki ortalama ALT düzeyleri; 25.9 ± 15.8 ve 21.2 ± 9.9 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Otolog HKHN sonrası belirli aralıklarla karaciğer fonksiyonlarının takip edilmesi ve takip süresinin uzatılması HBV reaktivasyonunun ve hepatotoksitenin tespit edilebilmesi için yararlı olacaktır. Daha geniş hasta içeren prospektif çalışmalarda bu çalışmanın sonuçlarının doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl miyelom; Otolog periferik kök hücre nakli; Hepatit B virüsü

**Makale atfı:** Cengiz Seval G, Serteselen E, Karaman Z, Civriz Bozdağ S, Kurt Yüksel M, Topçuoğlu P ve ark. Otolog hematopoietik kök hücre nakli sonrası multipl miyelom hastalarında hepatit B kor antikor seropozitifliğinin HBV reaktivasyonu ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisi. LLM Dergi 2019;3(3):55-9.

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

Geliş: 16.11.2019 - Kabul: 09.12.2019

E-posta: guldaneceviz@gmail.com

**ABSTRACT**

**Objective:** The prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in multiple myeloma (MM) patients ranges from 6% to 19%, but the frequency of reverse seroconversion after auto-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is unclear. We performed this retrospective study to assess the incidence of HBV reactivation and liver toxicity.

**Patients and Methods:** We conducted a retrospective study in 79 patients (male/female: 46/33) with MM who had auto HSCT at Ankara University School of Medicine Bone Marrow Transplant Unit in between January 2015 and October 2017. After auto-HSCT day +30 and day +90 liver function tests were performed at three-months intervals during the follow-up period. HBV serology was not repeated after auto-HSCT except in those who had an abnormal transaminase level.

**Results:** The median age for our cohort was 58 years (range, 35-75 years). Five patients out of 79 had an active HBV infection at the time of auto-HSCT and these patients had been using antiviral treatment. During the follow up after auto-HSCT serology was obtained negative for these patients. Fifty-two patients had resolved HBV infection [positive hepatitis B core antibody (HBcAb) and negative hepatitis B surface antigen (HBsAg)]. None of these patients had HBV reactivation after the transplant during the follow-up period. Baseline serum transaminase levels were normal in all patients. Five patients had higher alanin aminotransferase (ALT) and aspartat aminotransferase (AST) ( $< 1.5 \times \text{ULN}$ ) levels at day +30, only one patient had higher ALT and normal AST levels at day +90. Mean ALT levels at day +30 and +90 were;  $25.9 \pm 15.8$  and  $21.2 \pm 9.9$ .

**Conclusion:** Periodic monitoring of liver function and prolonged follow-up may be needed after auto-HSCT to detect HBV reactivation and liver toxicity. This findings needs to be confirmed with prospective studies of larger number of patients.

**Key Words:** Multiple myeloma; Peripheral blood stem cell transplantation; Hepatitis B

**GİRİŞ**

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu global bir hastalıktır; dünya genelinde 240 milyon kişinin hepatit B infeksiyonu olduğu bilinmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık kontrol ve önleme merkezleri bu sayının 850 bin-2.2 milyon arasında değişebileceğini hesaplamışlardır (2). Türkiye'de ise HBV infekte kişi sayısı 3.3 milyon olarak bildirilmiştir (3). HBV-ilişkili hastalıklar; akut infeksiyon, kronik infeksiyon, inaktif taşıyıcılık durumu ve HBV reaktivasyonu olarak sıralanmaktadır.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda immünsüpresif tedavi ve yüksek doz kemoterapi sonrası hepatit B reaktivasyonu önemli bir klinik sorundur (4). Bulguları; asemptomatikten akut hepatit alevlenmesine kadar değişen semptomlarda seyredebilir. Ciddi akut hepatit alevlenmesi bazen fulminan hepatik yetmezlik ve ölüme kadar ilerleyebilmektedir (5). HBV reaktivasyonu, iki ana popülasyonda oluşmaktadır; kronik/inaktif hepatit B hastaları ile HBV infeksiyonu düzelen [hepatit B kor antikoru (HBcAb) pozitif ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif] ve virüsü temizlemiş (reverse serokonversiyon) hastalar. HBV ile infekte erişkin hastaların yaklaşık %95'i virüsü başarılı bir şekilde yok edebilmektedir, serolojik olarak da HBsAg kaybolması ve HBcAb ve hepatit B yüzey antikoru (HBsAb) oluşması ile tanımlanmaktadır (6). HBsAg'nin serolojik olarak negatifleşmesi yaş ile birlikte artmaktadır; 50 yaştan sonra serumdan kaybolma oranı %1.05-%1.61 arasında değişmektedir (7). HBV'nin serolojik olarak kaybedilmesine rağmen, karaciğer ve periferik kanda çok düşük titrelerde replikasyonuna devam edebilir (8). Uyuyan virüsün replikasyonu, immünsüpresif tedavi altında artabilir ve böylece reaktivasyon gelişebilir. Güncel kılavuzlarda tedavi öncesi HBsAg, anti-HBs, anti-HBc taranması önerilse de profilaktik antiviral tedavi konusunda kesin bir görüş

birliği yoktur. Çoğu kaynak yüzey antijeni pozitif hepatit taşıyıcılarında tedavi önermekte iken; kor antikoru pozitif, yüzey antijeni negatif geçirilmiş hepatit olgularında antiviral tedavi merkez seçimi doğrultusunda verilmektedir.

Kronik HBV taşıyıcılarında reaktivasyon geliştiğini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır ancak bunların çok az bir kısmı geçirilmiş infeksiyonla beraber seyretmektedir ve nakil olmamış hasta popülasyonu ile sınırlıdır (9-12). Sınırlı serilerde geçirilmiş HBV infeksiyonu sonrası %6'dan %86'ya kadar değişen reaktivasyon oranları bildirilmiştir (13,14). İtalya'dan yapılan retrospektif bir çalışmada hematolojik malignitesi olup allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar arasında HBV reaktivasyon oranı %10 olarak bildirilmiştir (15).

Multipl miyelom (MM) tanılı hastalar arasında HBV infeksiyon prevalansı %6-19 arasında değişmektedir (16). Fakat otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) öncesi geçirilmiş HBV infeksiyonu prevalansı ve OHKHN sonrası ters serokonversiyon sıklığı konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Dahası, günümüzde ilk sıra tedavide kullanılan proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör gibi yeni sınıf ilaçların da hepatit reaktivasyonuna etkisi olacağı beklenmektedir.

Bu retrospektif çalışmada; merkezimizde MM tanısı olup geçirilmiş HBV infeksiyonlu hastaların (HBcAb pozitif ve HBsAg negatif), OPKHN sonrası izlemde hepatit B reaktivasyonunu, hepatotoksisiteyi ve geçirilmiş hepatit B infeksiyonunun nakil başarısına etkisini araştırmayı amaçladık.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde, Ocak 2015-Ekim 2017 tarihleri arasında otolog PKHN gerçekleştirilen geçirilmiş HBV infeksiyonu olan 79 miyelom hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik

Kurulu'ndan İ6-272-19 sayı ve 09/12/2019 tarih ile etik kurul onayı bulunmaktadır.

Klinik veri tabanından retrospektif olarak hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve HBV serolojileri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBcAg, anti-HBe) nakil öncesi, nakil sonrası +30 ve +90. günlerde değerlendirildi. Merkezimizde HBV-DNA nakil öncesi bütün hastalarda, nakil sonrası ise HBV ters serokonversiyonu/reaktivasyonu veya akut HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda tekrarlanmaktadır.

Merkezimizde HBV serolojileri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBcAg, anti-HBe) ELISA yöntemi ile değerlendirilmektedir. HBV-DNA ise MagAttract Virus Mini M48 kit (Qiagen, Hamburg, Almanya) kullanılarak BioRobot M48 cihazında (Qiagen, Hamburg, Almanya) çalışılmıştır.

Okült hepatit B, HBsAg negatifken HBV-DNA'nın pozitif olması olarak tanımlandı. Hepatit reaktivasyonu ise HBsAg'nin negatiften pozitif dönmeye ve eş zamanlı olarak da HBV-DNA düzeyinde bazal değerine göre artış olması olarak tanımlandı (17). Ters serokonversiyon da nakil öncesi HBsAg negatif iken anti-HBs veya anti-HBc pozitif olması durumunda nakil sonrası HBsAg'nin pozitifleşmesi ve anti-HBs'nin kaybolması olarak tanımlandı (17).

Merkezimizde HBsAg negatif, anti-HBs ve/veya anti-HBc pozitif bireylere kesinlikle nakil öncesi antiviral profilaksi başlanması klinik pratikte rutin haline getirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın hepsi konsültan hepatolog tarafından belirlenen entekavir/tenofovir tedavilerinden birini nakil öncesi kullanmaya başlamıştır.

Ayrıca hastaların nakil +3. ayındaki hastalık durumları da değerlendirilerek hepatit serolojisinin nakil başarısına bir etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızın sonuçları "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelen-

di. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 79 (kadın/erkek: 33/46) miyelom hastasının ortalama yaşı 58 yıl (aralık: 35-75 yıl) olarak görüldü. OPKHN sonrası hastalar ortalama 25.3 ay takip edildi. Hastaların MM alt tipleri değerlendirildiğinde; 33 (%41.7) IgG kappa, 15 (%19) IgG lambda, 13 (%16.5) IgA kappa, 4 (%5.1) IgA lambda, 1 (%1.3) IgD lambda ve 13 (%16.4) hafif zincir tipi MM olduğu görüldü. Hastaların %82.3'ünün ISS Evre III ve tümünün nakil öncesi bortezomib içeren indüksiyon tedavisi aldığı bilinmekteydi. OHKHN hazırlama rejimi olarak %95 oranında 200 mg/m<sup>2</sup> melfalan kullanılırken 4 (%5) hastada yüksek SORROR indeksine sahip olmasından dolayı 140 mg/m<sup>2</sup> melfalan kullanıldığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde anti-HBc pozitifliği mevcutken, beş hastada HBsAg pozitifliği tespit edildi. Bu beş hastadan sadece birinde HBV-DNA yüksekliği (520.000 kopya/mL) mevcuttu. Bütün hastalar nakile antiviral profilaksi ile alındı. Antiviral tedavi olarak %87 hastada tenoviralin (245 mg/gün) ve %13 hastada ise entekavirin (0.5 mg/gün) kullanıldığı görüldü. HBsAg ve anti-HBc pozitif olarak nakile giren hastaların tümünde nakil +30. gününde serokonversiyon geliştiği tespit edildi. Hastaların takipleri sırasında okült hepatit B enfeksiyonu ve HBV reaktivasyonu gelişmedi. Hastalarda sinüzoidal obstrüksiyon sendromu veya fulminan karaciğer yetmezliği gözlenmedi. Nakil sonrası +90. gün sonuçlarına ulaşılan (n= 20) hiçbir hastada yüzey antijeninin pozitifleşmediği tespit edildi. Nakil sonrası +90. günde sadece dört hastada kor antikor pozitifliğinin devam ettiği, diğer hastalarda ise negatifleştiği saptandı. Hastaların nakil öncesi ve sonrası hepatit seroloji özetleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Nakil öncesi bütün hastaların transaminaz düzeyleri normal olarak saptandı (Tablo 2). Beş hastada nakil sonrası +30. günde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ( $< 1.5 \times$  NÜS) yüksek bulundu. Nakil sonrası +90. gün değerleri kontrol edildiğinde ise sa-

**Tablo 1. Nakil öncesi ve sonrası HBV seroloji sonuçları**

OPKHN öncesi					OPKHN sonrası +30. gün				
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBe	Hasta sayısı (n (%))	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBe	Hasta sayısı (n (%))
Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	34 (%43.0)	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	34 (%43.0)
Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif	5 (%6.3)	Pozitif	Negatif	Pozitif	Pozitif	0
Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	27 (%34.2)	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	27 (%34.2)
Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	13 (%16.5)	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	18 (%22.8)

**Tablo 2. Hastaların nakil öncesi ve sonrası karaciğer enzim takipleri**

Ortanca ± SD	OPKHN öncesi	OPKHN sonrası +30. gün	OPKHN sonrası +90. gün
AST (U/L)	36.4 ± 4.1	25.9 ± 5.8	17.7 ± 1.9
ALT (U/L)	33.2 ± 6.4	24.6 ± 3.5	21.2 ± 9.9
GGT (U/L)	76.6 ± 9.3	68.3 ± 4.7	51.5 ± 8.9

dece bir hastada ALT ve AST değerleri yüksek ( $< 1.5$  ULN) bulundu. Nakil sonrası +30. günde 11 hastada gamaglutamiltransferaz (GGT) yüksek [ortanca 59 U/L (aralık: 7-257 U/L)] iken, alkalin fosfat (ALP) değerleri normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Nakil sonrası +90. günde dört hastada GGT yüksek [ortanca 37 U/L (aralık: 18-132 U/L)] iken, sadece bir hastada ALP değeri yüksek ( $< 1.5$  ULN) bulundu. PostTx +1/+3. aylarda bilirubin değerleri normal sınırlardaydı.

Hastaların nakil sonrası +3. ayda hastalık yanıtları değerlendirildiğinde; 22 (%28) hastada tam yanıt (TY), 48 (%60.7) hastada çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) ve 9 (%11.3) hastada da kısmi yanıt (KY) elde edildiği görüldü. Nakil öncesi HBsAg pozitif olan dört hastanın üçünde TY ve HBV DNA pozitif olan bir hastada da ÇİKY elde edilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 79 hastanın antiviral tedavi altında OPKHN sonrasında HBV reaktivasyonu geliştirmediği görülmüştür. Ayrıca HBsAg'si pozitif olan hastaların da OPKHN sonrası serokonversiyon geliştirebileceği gösterilmiştir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan miyelom hastalarının HBV seronegatif miyelom hastaları ile benzer nakil başarısına sahip olduğu görülmüştür. Çalışma sırasında hiç fulminan karaciğer yetmezliği ve HBV reaktivasyonu görülmemesi de tenoviral ve entekavir gibi antiviral tedaviler altında hastaların güvenle yüksek doz kemoterapi alabileceğini göstermektedir.

MD Anderson Kanseri Merkezi'nden Varma ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan MM hastalarının OPKHN sonrası 22 yıllık sonuçları bildirilmiştir (18). Bu çalışmada merkezlerinde 22 yıllık takipte nakil planlanan miyelom hastaları arasında %8 oranında geçirilmiş HBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu hastalarda HBV reaktivasyon oranı %6.5 olarak ve grade 2 hepatotoksisite açısından seronegatif miyelom hastaları ile benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 107 hastanın sadece 1 (%0.9)'ünün pre-emptif antiviral tedavi kullandığı ve 4 (%3.7)'ünün de HBV reaktivasyonu sırasında antiviral tedavi kullandığı görülmüştür (18). Bizim kohortumuzda ise; nakile alınan 79 geçirilmiş HBV enfeksiyonlu hastanın hepsinin antiviral kullanıyor olması nedeniyle hiç HBV reaktivasyon görülmemiştir.

Ramos ve arkadaşları tarafından çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle allojeneik nakil yapılan ve nakil öncesi geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında kümülatif HBV

reaktivasyonu oranı %11.6 olarak bulunmuştur (19). Ayrıca geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan grup ile negatif HBV serolojisi olan grup karşılaştırıldığında bütün sağkalım, nüks oranları, nüksüz mortalite veya graft versus host hastalığı sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmada allojeneik HKHN sonrası bu kadar yüksek HBV reaktivasyon oranının görünmesi daha yoğun ve uzun süreli immünsüpresif tedavi kullanımına bağlanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da nakil sonrası hastalık yanıt değerlendirmesi yapıldığında hastaların HBV serolojisinden bağımsız olarak %88.6'sında  $\geq$  ÇİKY elde edildiği görüldü. Ancak HBV serolojisi negatif kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı noktası olmuştur.

Bazı çalışmalarda HBsAb varlığının HBV reaktivasyonu için koruyucu olabileceği bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda belirgin bir ilişki gösterilememiştir (20,21). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada HBV reaktivasyonu için başka prediktif faktör olarak indüksiyon tedavisinde bortezomib kullanımı bulunmuştur (22). Kendi merkez verilerimizde bu bilgiyi konfirme etmemiz zordu çünkü çalışmaya dahil ettiğimiz bütün hastalarımıza indüksiyon tedavisi olarak bortezomib içeren kemoterapi protokolleri verilmişti. Yüksek doz melfalan kullanımından dolayı HBsAb koruyucu etkisinin kaybolabileceği de bu çalışma ile gösterilememiştir. Ayrıca OPKHN sonrası idame tedavi ile HBV-DNA pozitifliği ile reaktivasyonun ilişkisi olduğuna dair literatürde bilgiler mevcut olmakla birlikte bizim ülkemizde idame tedavinin henüz onayı olmadığı için hastalarımızın hiçbir idame tedavi almamıştır.

Yüksek doz kemoterapi sırasında HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hematolojik maligniteli hastaların rutin profilaktik antiviral tedavi alıp almayacağı konusu hala çelişkinsini korumaktadır. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastaların antiviral profilaksi kullanmaları ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır (23). Bizim çalışmamızda hiç HBV reaktivasyonu görülmemesi, bu hastaların serum antiviral profilaksi altında HBV-DNA ve transaminaz düzeylerinin yakın takibinin yapılabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda HBV reaktivasyonu görülmediği için transaminaz düzeylerimiz de stabil seyretmiş, sadece HBsAg pozitif olan beş hastanın ALT ve AST düzeyleri  $< 1.5$  x NÜS altında yüksek olarak bulunmuş, bunlar da takiplerinde normal sınırlara düşmüştür.

Sonuç olarak; merkezimizde hepatit B yüzey antijeni negatif/antikoru pozitif/kor antikoru pozitif bireylere kesinlikle nakil öncesi antiviral profilaksi başlanması klinik pratikte rutin haline getirilmiştir. Bunun neticesinde bu pilot çalışmada

görüldüğü üzere hiçbir hastada OPKHN sonrası hepatotoksisite ve HBV reaktivasyonu görülmemesi, dahası hastalık yanıtına olumsuz bir etkisinin de olmaması önemsenmelidir. Yakın zamanda yapılması planlanan daha geniş hasta sayısı içeren, prospektif, randomize çalışma sonuçlarımız bu konuda daha ayrıntılı bir öngörü yapabilmemizi sağlayacaktır.

### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (Tarih: 09.12.2019 ve Sayı: İ6-272-19) onay almıştır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GCS, SKT; Verilerin Toplanması: ZK, ES, GCS; Makalenin Yazımı: GCS, SKT; Onaylama: Tüm yazarlar.

### KAYNAKLAR

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B FAQs for health professionals. 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#overview>. Accessed October 2, 2016.
- Türkiye Hepatit B Yol Haritası, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Hepatit B Çalışma Grubu; 2009.
- Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. 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.
- Iwai K, Tashima M, Itoh M, Okazaki T, Yamamoto K, Ohno H, et al. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:105-8.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II. Immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1-4.
- Tai DI, Tsay PK, Chen WT, Chu CM, Liaw YF. Relative roles of HBsAg seroclearance and mortality in the decline of HBsAg prevalence with increasing age. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1102-9.
- 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;37:1172-9.
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al; Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-8.
- Rehermann 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;2:1104-8.
- 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;32:3736-43.
- Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
- Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pre-transplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-9.
- Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616-9.
- Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):694-701.
- Mya DH, Han ST, Linn YC, Hwang WY, Goh YT, Tan DC. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol* 2012;23:421-426.
- Ceneli O, Ozkurt ZN, Acar K, Rota S, Aki SZ, Yeğin ZA, Yağcı M, Özenirler S, Sucak GT. Hepatitis B-related events in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *World J Gastroenterol* 2010;16(14):1765-71.
- Varma A, Biritxinaga L, Saliba RM, Stich M, Jauch SF, Afrough A, et al. Impact of hepatitis B core antibody seropositivity on the outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(4):581-7.
- Ramos CA, Saliba RM, de Padua Silva L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, et al. Resolved hepatitis B virus infection is not associated with worse outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:686-94.
- Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
- FDA Drug Safety Communication. Boxed warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm>. Accessed November 2, 2016.
- Li J, Huang B, Li Y, Zheng D, Zhou Z, Liu J. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymph* 2015;56:1710-7.
- 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.