

Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit B Virüs Serolojileri, Antiviral Profilaksi ve Reaktivasyon Hepatit Oranlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Hepatitis B Virus Serology, Antiviral Use and Reactivation Hepatitis in Hematologic Malignancy Patients

¹Nagehan Didem SARI^a, ²Ayşe İNCİ^a, ³Mehmet Hilmi DOĞU^b, ⁴Gülşen YÖRÜK^a

^aİstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

^bİstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, aşı uygulamaları ve uygulanan tedavilere rağmen global sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HBV enfeksiyonunun klinik seyri konanın immünitesi belirlenmektedir. Geçmişte HBV ile karşılaşmış olmak ömür boyu viral genomun konak hücresinde kalıcılığına neden olur. İmmün sistemi basıncı olan bir hastalık geliştiğinde HBV üzerindeki kontrol kalkabilir ve hastalar reaktivasyon riskiyle karşılaşabilirler. Bu çalışmada amacımız, hematolojik hastalığı nedeni ile kemoterapi planlanan hastalarda HBV serolojileri, antiviral kullanımı ve reaktivasyon oranlarının değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında, SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran tüm hastalar "Hastane Bilgi Yönetim Sistemi" kullanılarak retrospektif olarak tarandı. HBV enfeksiyonunun serolojik göstergesi olarak HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc immünglobulin G (Ig G) tetkiklerinden birinin sonuçları olan 1.389 hasta değerlendirildi. **Bulgular:** Hastalardan hepatit serolojisine ait, anti-HBs, HBsAg ve anti-HBc IgG tetkiklerinin tamamı istenmiş olan 791 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların %4,93 (39/791)'ünde HBsAg pozitif, %33,63 (266/791)'ünde anti-HBs pozitif ve %16,06 (127/791)'sında izole anti-HBc IgG pozitif tespit edildi. Çalışmamızda, 39 HBsAg pozitif ve 127 anti-HBc IgG pozitif olan toplam 166 hastadan 145 (%87,35)'ine antiviral profilaksi verilmişti. HBV DNA'sı profilaksi altında pozitifleşen 9 hasta mevcuttu. Bu hastaların tedavi değişikliği sonrasında 6. ay da HBV DNA'ları negatifleşti. **Sonuç:** Sonuç olarak, çalışmamızda, HBV serolojik testlerin doğru tarama oranının literatürde önerilenden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kemoterapi planlanmış olan hematolojik maligniteli hastalarda reaktivasyon, kemoterapiye ara verme, karaciğer yetmezliği gibi risk faktörleri düşünüldüğünde; bu hastaların HBV enfeksiyonu açısından önerilen şekilde taranmasının gerektiği ve konuyla ilgili daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmaların yapılarak farkındalığın artırılmasının gerektiği düşünülmektedir.

ABSTRACT Objective: Hepatitis B virus (HBV) infection continues to be a global health problem. The clinical course of HBV infection is determined by the host immunity. When an immunosuppressive disease develops, control over HBV may disappear and patients may experience reactivation risk. In this study, we aimed to evaluate HBV serology, antiviral use and reactivation rates in patients undergoing chemotherapy for hematological disease. **Material and Methods:** All patients who applied to the Hematology Outpatient Clinic of University of Health Sciences Turkey İstanbul Education Research Hospital between January 2013-December 2018 were screened, 1.389 patients with the results of all HBsAg, anti-HBs and anti-HBc immunoglobulin G (IgG) serologic markers. **Results:** In this study 791 patients with hepatitis serology tested for anti-HBs, HBsAg and anti-HBc IgG tests were included. HBsAg positive 4.93% (39/791), anti-HBs positive 33.63% (266/791) and 16.06% (127/791) isolated anti-HBc IgG positive were detected in these patients. Antiviral prophylaxis was given to 145 (87.35%) out of 166 patients with 127 anti-HBc IgG positive and 39 HBsAg positive in our study. There were nine patients with lamivudine prophylaxis and reactivation. HBV DNA was negative at 6 months after treatment change. **Conclusion:** In conclusion, in our study, the accurate screening rate of HBV serological tests was found to be lower than recommended in the literature. Considering the risk factors such as reactivation, interruption of chemotherapy and hepatic failure in patients with hematologic malignancy planned for chemotherapy; we suggest that these patients should be screened for HBV infection as recommended and that awareness should be increased by conducting prospective studies involving more patients.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B yüzey antijeni; antineoplastik ajanlar

Keywords: Hepatitis B surface antigen; antineoplastic agents

Correspondence: Nagehan Didem SARI

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: drdidemsari@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 24 Sep 2019

Received in revised form: 15 Jan 2020

Accepted: 20 Jan 2020

Available online: 27 Jan 2020

2146-9040 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, aşı uygulamaları ve uygulanan tedavilere rağmen global sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile karşılaşmış olup, 257 milyon kişi de kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşamaktadır.^{1,2} Ancak, herhangi bir zamanda HBV ile karşılaşmış olmak ömür boyu viral genomun konak hücrelerinde kalıcılığına neden olmakta ve klinik seyir konağın immünesine göre değişmektedir. İmmün sistemi baskılayan bir hastalık geliştiğinde, baskılanmanın ölçüsüne göre HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir.^{3,4}

Hematolojik maligniteli hastalar, gerek primer hastalıkları gerekse de uygulanan kemoterapötikler nedeni ile reaktivasyon gelişimi açısından yüksek risklidir. Bu nedenle, kemoterapi öncesinde HBsAg, anti-HBc immünglobulin G (IgG) ve HBV DNA taranması ve uygulanacak kemoterapi protokollerine göre risk ölçeklendirmesi yapılarak antiviral tedavi başlanması önerilmektedir.⁵⁻⁹

Bu çalışmada amaçlanan; HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli grupta olan, kemoterapi planlanan hastalarda HBV serolojileri, antiviral kullanımı ve antiviral kullanılmasına rağmen reaktivasyon gelişen hastaların değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında, SB İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniğine başvurarak HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG tetkiklerinin herhangi biri istenen hastalar retrospektif olarak tarandı. HBV enfeksiyonunun serolojik göstergesi olarak HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG tetkiklerinin hepsinin sonuçları olan hastalar değerlendirmeye alındı. Hematolojik malignite nedeni ile immünosüpresif kemoterapi ve HBV profilaksisi başlanmış olan hastaların demografik verileri, laboratuvar verileri, kullanılan antiviraller, maligniteleri ve takiplerindeki reaktivasyon durumları kaydedildi. HBsAg, anti-HBs (Triturus MikroE-LİSA, Grifols, İspanya), anti-HBc IgG (Architect AntiHBc-Ig G Kiti Architect plus i2000 SR, Abbott-Almanya), HBV DNA (PCR) kantitatif (Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HBV (Roche) saptama aralığı (15-7x10⁷ IU/mL) olarak çalışılmıştı. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 24/05/2019 tarihinde,

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 1851 kayıt numarası ile alındı. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0) programı kullanıldı. Veri dağılımının homojen olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile ortaya kondu. Verilerin sonuçları uygunluklarına göre ortalama, standart sapma veya ortanca ve interkuartil aralık olarak verildi.

BULGULAR

Bu çalışma süresince toplam 18.786 poliklinik kaydı tarandı, mükerrer başvurular ve malignite harici hematoloji polikliniğinden takip edilen hastalar dışlandı. HBV serolojisine ait tetkik istenen 1.389 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan hepatit serolojisine ait anti-HBs, HBsAg ve anti-HBc IgG tetkiklerinin tamamı istenmiş olan 791 (%56,95) hasta çalışmaya alındı. Hastaların %4,93 (39/791)'ünde HBsAg pozitifliği, %33,63 (266/791)'ünde anti-HBs pozitifliği ve %16,06 (127/791)'sında izole anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. İzole anti-HBc IgG pozitif ve HBsAg pozitif olanlar geçirilmiş HBV enfeksiyonlu hasta grubu (%20,98) olarak değerlendirildi. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG istenmiş toplam 791 hastadan 39 HBsAg pozitif ve 127 antiHBc IgG pozitif olan toplam 166 hastadan 145 (%87,35)'ine antiviral profilaksi verilmişti. İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalara profilaksi başlanma oranı %48,82 (62/127) iken, HBsAg pozitif olanlara tedavi başlanma oranı %56,41 (22/39) idi. Taraması eksik yapılanlar ve profilaksi başlanmayan hastalara ait verilere ulaşamadı. Bu eksiklik çalışmamızın kısıtlayıcı yönüdür.

Reaktivasyon açısından yüksek riskli olan ve profilaksi uygulanan 145 hastanın yaş ortalamasının 60,10±12,46 yıl, erkek oranının %68,27 olduğu belirlendi. Bu hastaların demografik verileri, hematolojik hastalıkları, kullanılan profilaktik antiviraller ve laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de paylaşılmıştır.

Tedavi öncesi HBV DNA'sı negatif ve takipleri esnasında reaktivasyon tespit edilen 9 hastanın, yaş ortalaması 49,44 (±16,73) yıl, HBV DNA ortanca değer 2523 IU/mL olup (min-max:324-22719916), profilakside ortalama 17,67±5,17 [medyan değer=17 ay (min-max:12 ay-24 ay)] ay lamivudin

TABLO 1: Antiviral profilaksi uygulanan hastaların demografik verileri, HBV serolojileri ve profilaksi gerektiren hastalıkları.

	HBs Ag (+) (n ₁ 22)	Anti-HBc IgG (+) Anti-HBs (+) HBsAg (-) (n ₂ 61)	Anti-HBc IgG (+) Anti-HBs (-) HBsAg (-) (n ₃ 62)
N=145			
Cinsiyet			
Erkek (n=99)	12	44	43
Kadın (n=46)	10	17	19
Yaş ortalaması	55,23 (±11,53)	57,82 (±11,74)	64,06 (±12,47)
Antiviral profilaksi			
Lamivudin (n=74)	9	33	32
Tenofovir (n=53)	12	22	19
Entekavir (n=18)	1	7	11
Hematolojik hastalığı			
Akut lösemi (AML-ALL)	2	9	7
Lenfoma (NHL, HL, mantle, marjinal)	7	27	32
Multipl miyelom	6	9	8
ITP	1	4	1
KLL	2	5	9
KMP-KML	2	1	0
MDS	0	1	1
Aplastik anemi	0	1	1
Hairy cell lösemi	0	3	0
Diğer	2	1	3

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfositler lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura, KLL: Kronik lenfositler lösemi, KMP: Kronik miyelo proliferatif neoplazi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, HBV: Hepatit B virüsü, IgG: İmmünglobulin G.

kullanmış 9 hastada %12,16 (9/74) reaktivasyon geliştiği görülmüştür. Ancak, hastaların hiçbirinde akut hepatit kliniği veya biyokimyasal bulgusu saptanmadı. Bu hastalara direnç testi yapılmaksızın, 75 yaşındaki hastanın böbrek fonksiyonları ve metabolik durumu göz önüne alınarak tedavisi entekavir 1x1 mgr PO/gün, diğer 8 hastanın tedavisi ise tenofovir disoprosil fumarat 1x245 mg PO/gün olarak değiştirilmişti. Tedavi değişimi sonrası hastaların takiplerinde, 6. ayda tamamında HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına indiği görüldü. Bu hastaların demografik verileri, alta yatan hastalıkları, lamivudin profilaksisinin kaçınıcı ayında reaktivasyon tespit edildiği ve tedavi değişikliği, uygulanan antiviral tedavileri ve takip sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 kılavuzunda, immünsüpresif tedavi uygulanacak tüm

hastaların HBsAg, anti-HBs ve anti-Hbc IgG yönünden tarama yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda, kılavuzda önerilen HBV serolojik taraması yapılmış hasta oranının %56,95 olduğu ve önerilen oranın çok altında olduğu, ancak Ji ve ark.nın lenfomalı hasta grubunda yaptığı çalışmada, %60,5'lik tarama oranı ile çalışmamıza yakın bir değer olduğu belirlenmiştir.¹⁰

Çalışmamızda, HBsAg pozitiflik oranımız %4,93 olarak tespit edilmiş olup, Kaya ve ark.nın yaptığı metaanaliz çalışmasında da benzer sonuç görülmüştür.¹¹ Özellikle, HBV enfeksiyonu prevalansının %6'dan yüksek olduğu Batı Pasifik ülkelerinde yapılan çalışmalarda, hematolojik maligniteli hastalarda HBV prevalansının %12-26 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir.^{1,12-14}

Çalışmamızda değerlendirilmeye alınan 791 hastada geçirilmiş HBV enfeksiyonu %20,98 ve anti-

TABLO 2: Başlangıç HBV DNA'sı negatif, lamivudin profilaksisi altında reaktivasyon görülen hastaların demografik, HBV serolojileri, lamivudin profilaksi süreleri, tedavi değişimleri ve laboratuvar değerleri.

No	Yaş	Cins	Hastalık	HBV serolojisi			Lamivudin profilaksi süresi (ay)	Tedavi değişimi	HBV DNA (IU/mL)	
				HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG			Reaktivasyon DNA	TDV değişimi sonrası 3. ay
H1	35	K	HL	Pozitif	-	Pozitif	24 ay	Tenofovir	2 523	0
H2	57	E	KLL	Pozitif	-	Pozitif	24 ay	Tenofovir	22 719 916	1000
H3	59	K	MM	Pozitif	-	Pozitif	24 ay	Entekavir	88 503	250
H4	63	E	MM	-	-	Pozitif	13 ay	Tenofovir	1 000	0
H5	58	K	NHL	-	-	Pozitif	18 ay	Entekavir	500	0
H6	25	E	AML	-	-	Pozitif	12 ay	Tenofovir	7 982	100
H7	75	E	NHL	-	-	Pozitif	12 ay	Entekavir	5 690	0
H8	41	E	MM	-	Pozitif	Pozitif	15 ay	Tenofovir	324	0
H9	32	K	NHL	-	-	Pozitif	17 ay	Tenofovir	1 000	0

HBV: Hepatit B virüsü, HL: Hodgkin lenfoma, KLL: Kronik lenfositler lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MM: Multipl miyelom.

HBs pozitifliği %33,63'tür ve ülke verilerine yakın olduğu görülmüştür.¹⁵⁻¹⁷

Kılavuz önerilerinden başka, ülkemizde Ocak 2013 tarihinden itibaren Sosyal Güvenlik Kurumunun tebliğinde de (Sağlık Uygulama Tebliği) immünespresif tedavi uygulanacak hastalarda HBsAg ve anti-HBc IgG pozitifliği tespit edilmesi durumunda ilk planda lamivudin, sonraki yıllarda yapılan güncellemelerle de diğer antivirallerle profilaksi uygulama onayı verilmiştir.

Retrospektif çalışmamız, profilaktik tedavinin ülkemizde onay aldığı tarihten itibaren başladığından, hastalarda ön planda lamivudin (%51,03) tercih edildiği belirlenmiştir. Lamivudin, kronik HBV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan ilk oral antiviraldir ve reaktivasyon profilaksisinde etkinliğine yönelik randomize kontrollü birçok çalışma yapılmıştır.^{18,19}

Klinik tecrübeler, 6 aydan uzun süre kullanımdan sonra YMDD mutasyonlarının ortaya çıkması nedeni ile, kullanım süresiyle artan oranda direnç insidansı bildirmektedir. Kronik hepatit B hastalarında lamivudinin kullanıldığı klinik çalışmalarda, 1 yıllık tedaviden sonra %14-32,5 yıllık tedaviden sonra %60-70'lik bir antiviral direnç gelişimi gözlenmiş ve düşük direnç bariyerine sahip olduğu bildirilmiştir.^{20,21} Çalışmamızda da ortalama 17,6 ay lamivudin kullanmış 9 hastada %12,16 (9/74) reakti-

vasyon geliştiği görülmüştür. Lamivudin kullanılmış olan bu hastalardan 8'ine tenofovir disoproksil fumarat, 65 yaş üstünde ve osteoporotik olan hastamıza da entekavir 1 mg PO/gün başlanmıştır.

Güncel çalışmalar da HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk sınıfında olan bu hastalara, yüksek direnç bariyerli tenofovir ve entekavir başlanmasını önermektedir.^{6,22-24}

SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda, HBV serolojik testlerin doğru tarama oranının literatürde önerilenden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kemoterapi planlanmış olan hematolojik maligniteli hastalarda reaktivasyon, kemoterapiye ara verme, karaciğer yetmezliği gibi risk faktörleri düşünüldüğünde; bu hastaların HBV enfeksiyonu açısından önerilen şekilde taramasının gerektiği ve konuyla ilgili daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmaların yapılarak farkındalığın artırılmasının gerektiği düşünülmektedir. Bu maksatla, hastanemizde "ICD 10 kod" sistemi üzerinden HBV serolojilerinin tetkikinin hekimlere anımsatıldığı uyarı sistemi uygulanmaya başlanmıştır.

Teşekkür

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzman Doktorlarından Dr. Gülhan EREN ve Dr. Ümit TÖZALGAN'a desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin

çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Nagehan Didem Sarı; **Tasarım:** Nagehan Didem Sarı; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Hilmi Doğu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Hilmi Doğu; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayşe İnci; **Kaynak Taraması:** Ayşe İnci; **Makalenin Yazımı:** Nagehan Didem Sarı; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Hilmi Doğu.

KAYNAKLAR

- World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. p.83.
- McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis. 2010;14(3):381-96. [Crossref] [PubMed]
- Hwang JS, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(4):209-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. Hepatology. 2014;59(6):2092-100. [Crossref] [PubMed]
- Lomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. Gastroenterology. 2017;152(6):1297-309. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98. [PubMed]
- Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(5):864-71. [Crossref] [PubMed]
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B reactivation during anticancer therapy. Hepatology. 2006;43(2):209-20. [Crossref] [PubMed]
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1): 215-9. [Crossref] [PubMed]
- Ji D, Cao J, Hong X, Li J, Wang J, Chen F, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. Eur J Haematol. 2010;85(3): 243-50. [Crossref] [PubMed]
- Kaya S, Tabak F. [Inactive HBs Ag carrier]. Güner R, Tabak F, editörler. Viral Hepatit Kitabı 2018. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2018. p.177-83.
- 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(3):299-307. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- 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(1):166-9. [Crossref] [PubMed]
- Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis. 2011;12:337. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6. [Crossref] [PubMed]
- İnci A, Çavuş E, Altay G, Kalaycı MU. [HBsAg, Anti-HBs and Anti-HCV seroprevalence of the patients who admitted to a training and research hospital in İstanbul]. İKSST Derg. 2015;7(1):22-5. [Crossref]
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet. 2010;376(9758):2075-85. [Crossref] [PubMed]
- Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology. 2008;47(3):844-53. [Crossref] [PubMed]
- Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. Liver Int. 2008;28(1):28-38. [Crossref] [PubMed]
- Zhang MY, Zhu GQ, Zheng JN, Cheng Z, Van Poucke S, Shi KQ, et al. Nucleos(t)ide analogues for preventing HBV reactivation in immunosuppressed patients with hematological malignancies: a network meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(5):503-13. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, et al. High risk of hepatitis B reactivation among patients with acute myeloid leukemia. PLoS One. 2015;10(5): e0126037. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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. [Crossref] [PubMed]