



**BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ SIRASINDA REAKTİVASYON  
GELİŞEN BİR OLGU  
DR.YUNUS GÜRBÜZ  
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

- A.S
- 69 yaşında
- Kadın



# EK HASTALIKLARI

- Diyabetes mellitus, 30 yıldır
- 2016 yılında laporoskopik kolesistektomi
- 12.10.2018 tiroid bezi ince iğne aspirasyon biyopsisi
- 08.01.2019 yılında by-pass ameliyatı
- 2019 yılında KLL tanısı
- 26.03.2021 yılında tiroidektomi (Papiller adenokarsinom)
- 09.09.2021 lomber laminektomi

- Hasta'ya 2019 yılında KLL tanısı konulmuş.
- Önce 1.5 yıl KT'siz takip önerilmiş
- **21.09.2020**'de hastalığının progrese olması sebebiyle hastaya KT başlanmıştır.

## ICD KODU VE TANI(LAR)

C91.1	KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ
-------	--------------------------

## TEŞHİSLER

Teşhis Adı	Baş. Tarihi	Bitiş Tarihi
08.01.6 - Akut ve Kronik Losemiler(C91-C95)	21.09.2020	17.03.2021

## İLAÇLAR

Etkin Madde	Form	Kaç Kez	Miktar	Doz Birimi	Per. Aralığı	Per. Birimi
SGKFN8 RITUKSIMAB	Parenteral	1	600.0	Miligram	1	Günde
SGKFZG Bendamustin HCl	Parenteral	1	150.0	Miligram	1	Günde
SGKF1Q FILGRASTİM	Parenteral	1	30.0	Milyon Ünite	1	Günde
SGKFAQ LENOGRASTİM	Parenteral	1	34.0	Milyon Ünite	1	Günde
SGKF4C GRANİSETRON HCL	Ağızdan katı	3	2.0	Adet	1	Günde
SGKF4D GRANİSETRON HCL	Parenteral	3	2.0	Adet	1	Günde
SGKFHL ONDANSETRON	Parenteral	3	2.0	Adet	1	Günde
SGKFHM ONDANSETRON	Ağızdan katı	3	2.0	Adet	1	Günde

- İmmünosupresif tedavi veya KT başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu yönünden test edilmelidir.
  - HBsAg
  - Anti-HBs
  - Anti-HBc

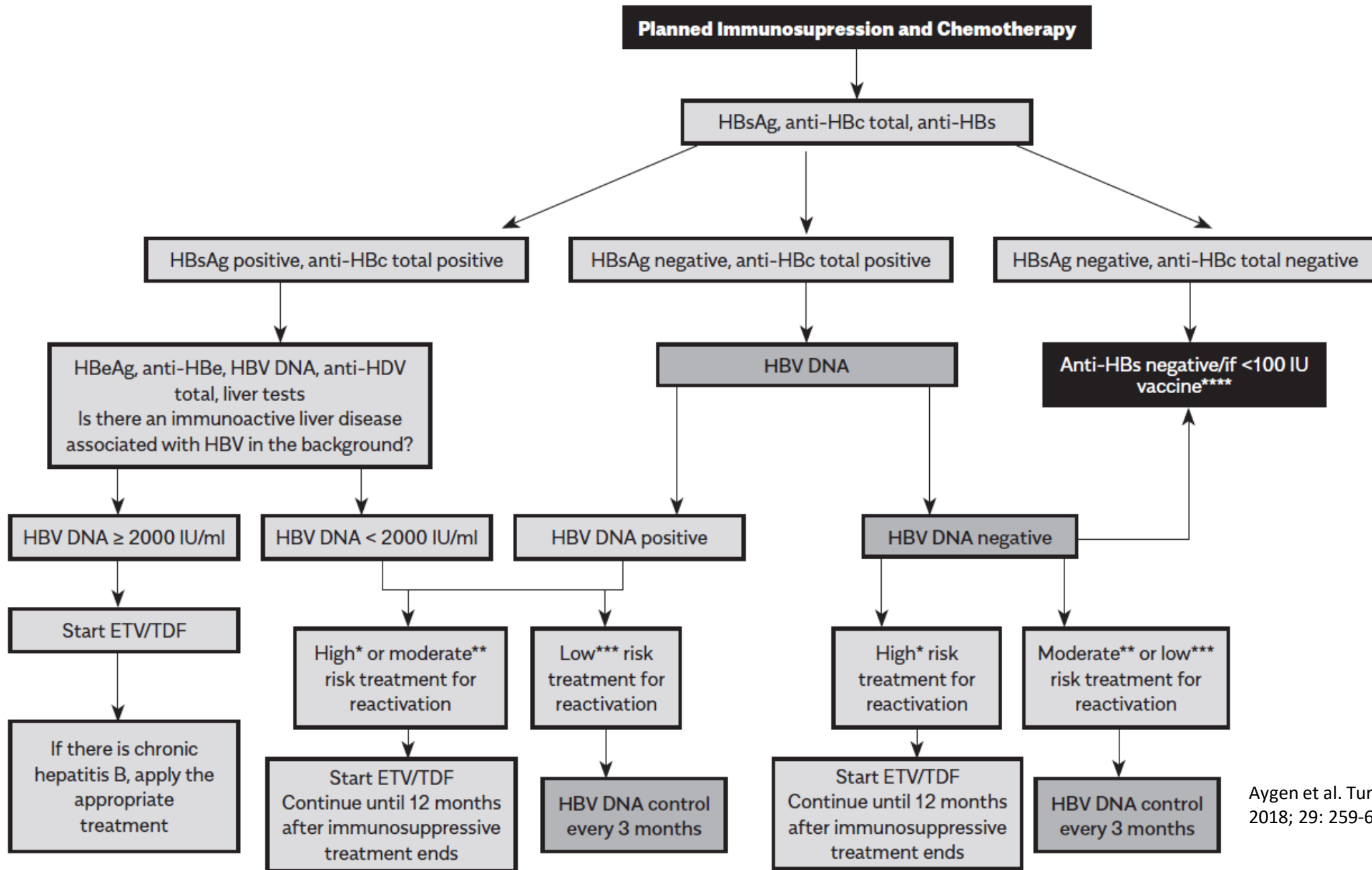
- Hasta HBsAg pozitifse, hepatit B için ileri testler, HBV DNA'ya ek olarak hepatit B e antijeni (HBeAg) ve hepatit B e antikorunu (anti-HBe) içermeli.
- Ayrıca hepatit D virüsü, hepatit C virüsü ve HIV gibi diğer eşzamanlı enfeksiyonlar için de test edilmelidirler.
- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olan hastalarda (örn., orta veya yüksek reaktivasyon riski taşıyanlarda) başlangıç HBV DNA testi de düşünülmelidir.

- HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtı olan kişiler arasında, koruyucu tedavinin uygulanıp uygulanmayacağını belirlemek için **HBVr riski** değerlendirilmelidir.
- HBVr riski, kullanılan immünosupresif ve KT ajanlara bağlıdır.



# HBsAg-pozitif ve HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonunun risk sınıflandırması

Reaktivasyon riski	HBsAg pozitif	HBsAg negatif/ anti HBc IgG pozitif
Yüksek risk (>%10)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-CD20 monoklonal antikörler: rituximab, ofatumumab, obinutuzumab</li><li>• Kortikosteroidler <math>\geq 20</math> mg/gün, <math>\geq 4</math> hafta</li><li>• Anti-TNf ajanlar (Yüksek potensliler): Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</li><li>• Antrasiklinler</li><li>• Hematopoietik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)</li><li>• İmmün Kontrol Noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk):<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-pD-1: Nivolumab, pembrolizumab</li><li>• Anti-pD-11: Atezolizumab</li><li>• Anti-CTIA-4: İpilimumab</li></ul></li><li>• Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, osimertinib, Afatinib</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-CD20 monoklonal antikörler: rituximab, ofatumumab, obinutuzumab</li><li>• Allojenik hematopoietik kök hücre nakli</li></ul>
Orta risk (%1-10)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteozom inhibitörleri: Bortezomid, Ustekinumab</li><li>• Kortikosteroidler: 10-20 mg/gün, <math>\geq 4</math> hafta</li><li>• Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler</li><li>• Anti-TNf ilaçlar (Düşük potensliler)</li><li>• Etanercept</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otolog hematopoietik kök hücre nakli</li><li>• Antrasiklinler</li><li>• Anti-TNf ilaçlar: Adalimumab, Infliximab</li></ul>
Düşük risk (<%1)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Klasik İmmünoşüpresifler</li><li>• Methotrexate</li><li>• Azathioprine</li><li>• Kortikosteroidler (düşük doz): &lt;10 mg/gün</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler</li><li>• Kortikosteroidler: &gt;20 mg/gün</li><li>• Anti-TNf ilaçlar (Düşük potensliler): Etanercept</li><li>• Tirozin kinaz inhibitörler: Nilotinib, Dasatinib</li></ul>
Belirsiz*	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abatacept</li><li>• Tocilizumab</li><li>• İbrutinib</li><li>• Alemtuzumab</li><li>• Natalizumab</li><li>• ocrelizumab</li><li>• Ibritumomab</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri</li><li>• Anti-pD-1: nivolumab, pembrolizumab</li><li>• Anti-pD-11: atezolizumab</li><li>• Anti-CTIA-4: ipilimumab</li></ul>



- HBV kanıtı olmayan hastalar **aşılmalıdır.**
- İmmünosupresif hastalarda aşılama etkili olmayabileceğinden, mümkünse **immünosüpresif tedaviye başlanmadan önce aşı** yapılmalıdır.

TARİH	HBSAG	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGG	ANTI-HBC IGM	HBV DNA	ALT (U/L) (0-32/50)
04.10.2017	NEGATİF	NEGATİF (3.140)	-	-		14.9
07.11.2018	NEGATİF	NEGATİF				19
21.11.2018	NEGATİF	206,83				25
04.01.2019	NEGATİF	66.81				23
01.04.2019	NEGATİF	.....				18
13.08.2019	NEGATİF	34.53				13
03.09.2019	NEGATİF	23.91				16
18.09.2020	NEGATİF	.....	NEGATİF			13.6



- Daha önce HBsAg negatif olduğu bilinen hasta,
- 11.12.2023 tarihinde Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine HBsAg pozitifliği ile yönlendiriliyor.

11.12.2023 tarihinde alınan tetkiklerde

- **HBsAg pozitif**
- Anti-HBs negatif
- **HBeAg pozitif**
- Anti-HBC IgG negatif
- Anti-HBC IgM negatif
- Delta antikoru negatif
- **HBV DNA>1.000.000.000 IU/mL**
- ALT 24 U/L, AST 23 U/L

TARİH	HBSAG	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGG	ANTI-HBC IGM	HBEAG	HBV DNA	ALT (U/L) (0-32/50)
17.03.2021	POZİTİF (1.59)	-----					21
19.08.2021	POZİTİF (388.3)	NEGATİF					22
21.03.2023	POZİTİF (192)	-----					28
27.09.2023	POZİTİF (199)	-----					24
11.12.2023	POZİTİF (163)	NEGATİF(<2)	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	>1000000000	24



# HBVr tanısı

- **HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarda**

(i) HBV DNA saptanabilir olması

(ii) HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi

- **Hepatit alevlenmesi:** ALT $\geq$ 3 katına artışı veya >100 U/L'ye olarak tanımlanır.

# HBVr

	HBV DNA Düzeyinde artış	ALT ve AST düzeyinde artış	Sarılık ve diğer karaciğer hastalığı bulguları	Koagülopati, Hepatik ensafalaopati, Asit
<b>Sessiz Reaktivasyon</b>	Var	Yok	Yok	Yok
<b>Hafif Reaktivasyon</b>	Var	Var	Yok	Yok
<b>Orta şiddette Reaktivasyon</b>	Var	Var	Var	Yok
<b>Şiddetli Reaktivasyon</b>	Var	Var	Var	Var

## HBVr Tedavisi

- HBVr gelişen tüm hastalara **antiviral tedavi** önerilir.
- Asemptomatik olanlarda amaç, hastalıklarının **alevlenmesini** önlemektir.
- HBVr olan hastaların yüzde 25 ila 50'sinde **şiddetli hepatit , karaciğer yetmezliği** gelişebilir ve sınırlı veriler bu riskin **hematolojik malignitesi olan hastalarda ve/veya rituksimab** alan hastalarda daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

TARİH	HBSAG	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGG	ANTI-HBC IGM	HBEAG	HBV DNA	ALT (U/L) (0-32/50)
17.03.2021	POZİTİF (1.59)	-----					21
19.08.2021	POZİTİF (388.3)	NEGATİF					22
21.03.2023	POZİTİF (192)	-----					28
27.09.2023	POZİTİF (199)	-----					24
11.12.2023	POZİTİF (163)	NEGATİF(<2)	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	>1000000000	24

## SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ

### **4.2.13.1.2 - İmmüsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi**

(1) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca **(Değişik: RG- 25/07/2014- 29071/ 26-b md. Yürürlük: 07/08/2014) lamivudin günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir (Ek:RG- 28/12/2018- 30639/ 17 md. Yürürlük: 08/01/2019) disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir** kullanılabilir. İmmüsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

(2) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.

TARİH	HBSAG	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGG	ANTI-HBC IGM	HBEAG	HBV DNA	ALT (U/L) (0-32/50)
11.12.2023	POZİTİF (163)	NEGATİF(<2)	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	>1000000000	24
12.03.2024	POZİTİF (167)	NEGATİF(<2)	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	>1000000000	23
02.04.2024	POZİTİF (179)	NEGATİF(<2)					25
01.07.2024	POZİTİF (156)	NEGATİF(<2)	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	>1000000000	26

**Tablo 1.** KHB enfeksiyonunun doğal seyri için fazları (kaynak 13'ten uyarlanmıştır.)

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/ Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ İÜ/ml	$10^4$ - $10^7$ İÜ/ml	$<2000$ İÜ/ml	$>2000$ İÜ/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/Minimal	Orta/ Ciddi	Yok	Orta/Ciddi
Eski Terminoloji	İmmüntolerans	İmmün Reaktif HBeAg Pozitif	İnaktif Taşıyıcılık	HBeAg Negatif Kronik Hepatit

## Öneriler

1. HBeAg pozitif kronik infeksiyonlu hastalar (HBeAg pozitif, HBV DNA  $>10^7$  İÜ/ml ve devamlı normal düzeyde ALT'si olanlar, genellikle 40 yaş altındadır) antiviral tedavi verilmeksizin izlenmelidir.
2. Normal ALT'si olup HBeAg pozitif kronik infeksiyon evresinde olduğu düşünülen olgularda, eğer hastanın yaşı  $>30-40$  yıl ise, HBV DNA  $<10^7$  İÜ/ml ise veya ALT düzeyi üst sınıra yakınsa invazif olmayan fibroz değerlendirme testleri veya karaciğer biyopsisi ile değerlendirme önerilir; söz konusu yöntemlerle orta-şiddetli nekroinflamasyon ve/veya orta-ciddi fibroz bulgusu elde edilirse antiviral tedavi başlanabilir.
3. HBeAg pozitif ya da negatif KHB infeksiyonlu hastalarda akut alevlenme gelişme durumunda antiviral tedavi mutlaka başlanmalıdır.



## Recommendations

# EASL

ALT'nin sürekli normal ve HBV DNA düzeylerinin yüksek olduğu HBeAg- pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, karaciğer histolojik lezyonlarının şiddetinden bağımsız olarak 30 yaşın üzerindeyse tedavi edilebilir (Kanıt düzeyi III, öneri derecesi 2).

- All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA  $>2,000$  IU/ml, ALT  $>ULN$  and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with HBV DNA  $>20,000$  IU/ml and ALT  $>2xULN$  should start treatment regardless of the degree of fibrosis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).
- Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations can be treated even if typical treatment indications are not fulfilled (Evidence level III, grade of recommendation 2).

# TEDAVİ ÖNERİLERİ

## AASLD

- Normal ALT ve yüksek HBV DNA (1.000.000 IU/mL) ve karaciğer biyopsisinde önemli nekroinflamasyon veya fibrozis gösteren, 40 yaş üstü seçilmiş yetişkin grubunda antiviral tedavi önermektedir.

## AASLD

- İmmun toleran durumu, yerel laboratuvar ULN'leri yerine erkekler için **30 U/L** ve kadınlar için **19 U/L**'yi ALT düzeyleri olarak kullanarak tanımlanmalıdır.

# 05.07.2024

## **MAKROSKOPI**

Büyüğü 1,5 cm küçüğü 1.2 cm uzunlukta bölünebilir nitelikte karaciğer Tru- cut materyali tamamı 2 parça 2 kasette örneklendi.

## **MİKROSKOPI**

Kesitlerde olağan yapısı korunmuş karaciğer parankim örnekleri izlendi. Yaklaşık % 10 yaygınlıkta, nonzonal steatoz gösteren karaciğer dokusunda portal alanlarda sınırlayıcı membranı aşmayan, atlayıcı giden lenfositik inflamasyon izlenmiş olup lobül içinde nekroinflamasyon dikkati çekmemiştir. Retikülin ile retiküler çatı genel olarak korunmuş olup periportal kollaps alanları dikkati çekti. Masson trikrom boyamada portal-portal köprüleşme fibrozisi izlenmiş olup HbsAg ile boyanma saptanmamıştır. CK7 ile safra kanallarının korunduğu izlenmiş olup biliyer metaplazi saptanmamıştır.

## **HİSTOKİMYA / İMMÜNOHİSTOKİMYA**

1 kodlu bloktan HbsAg, MTK, Retikülin, CK7 çalışıldı.

## **TANI**

**-Kronik portal inflamasyon bulguları gösteren karaciğer parankim örnekleri, karaciğer, tru-cut biyopsi**

**HAI: 3/18**

**Fibrozis evre: 3**

**-Nonzonal steatoz (% 20)**

11.12.2023

## TÜM ABDOMEN SİSTEM US İNCELEMESİ

**Batın içi yoğun gaz distansiyonu ve abdominal obezite nedeniyle inceleme suboptimaldir.  
Değerlendirilebildiği kadarıyla;**

**İnterkostal planda parsiyel olarak değerlendirilmiştir. İzlenebildiği kadarı ile**

Karaciğer konturları düzgün, boyutları normal sınırlardadır. Parankim ekosu grade 1 steatoz ile uyumlu artmıştır. Sınırlanabilen kistik ya da solid lezyon açısından optimal değerlendirilemedi.

Safra kesesi izlenmedi (opere).

# 31.07.2024

## TEŞHİSLER

Teşhis Adı	Baş. Tarihi	Bitiş Tarihi
14.01 - Hepatit B Enfeksiyon(B18.1)	31.07.2024	27.01.2025

## İLAÇLAR

Etkin Madde	Form	Kaç Kez	Miktar	Doz Birimi	Per. Aralığı	Per. Birimi
SGKEZA ENTEKAVİR	Ağızdan katı	1	1.0	Adet	1	Günde

## AÇIKLAMA

Kronik hepatit B. İlk tedavi başlangıcı. 05.07.2024 tarihli karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi(HAI): 3/18, Fibroz: 3. 2024 yılında yapılan tetkiklerinde HsAg pozitif, HBeAg pozitif, HBV DNA 1000000000 IU/mL. Hastanın 6 ay süreyle entekavir 0,5 mg/gün kullanması uygundur.

29.08.2024

TEDAVİNİN 1.AYI

- HBV-DNA : 3440000 IU/mL.

# Bu olgudan eve götürülecekler;

- HBsAg negatif, Anti-HBs pozitif, Anti-HBc IgG negatif hastalarda mutlaka hepatit B aşısı sorgulanmalı, hepatit B aşısı yoksa dikkatli izlenmelidir.
- İmmunosupresif ve kemoterapi veren hekimler HBVr konusunda bilgilendirilmelidir.

KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER