

Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma Olgularında Hepatit B Enfeksiyonu ve Klinik Önemi

Abdullah ALTINTAŞ, Mehmet A. KAPLAN, Timuçin ÇİL, Şerif YILMAZ, Kadim BAYAN,
Ramazan DANIŞ, Orhan AYYILDIZ

Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Hepatotropik bir virüs olan hepatit B virüsü (HBV) lenfoid hücrelerde de çoğalma potansiyeline sahiptir. Bu durum HBV enfeksiyonu ile lenfoma arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Biz bu çalışmada HBV enfeksiyonunun nisbeten yüksek olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinde Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olgularımızda HBsAg ve AntiHBs sıklığını retrospektif olarak araştırdık. Ocak 1995 ile Aralık 2005 tarihleri arasında 203'ü NHL (%73.6), 73'ü (%26.4) HL tanılı toplam 276 hasta dahil edildi. Toplam 40 hastada HBsAg pozitif saptandı (%14.5). Bu olguların 12 tanesi HL (%16.4), 28'i NHL (%13.7) grubundaydı. AntiHBs 123 vakada (%44.5) pozitif bulundu [29 (%39.7) HL ve 94 (%46.3) NHL]. Son iki yılda 11 lenfoma olgumuz lamivudin profilaksisi almıştır. Bu olgulardan 10'unda viral reaktivasyon bulguları izlenmezken, diffüz büyük hücreli NHL tanılı lamivudin profilaksisi alan bir hastada viral reaktivasyon gelişti. Profilaksi almamış olan bir HL olgumuzda da Anti-HBc IgM pozitifliği ve transaminaz yüksekliğiyle karakterize HBV reaktivasyonu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda lenfoma olgularında HBsAg sıklığı genel popülasyona oranla daha yüksek bulunmasına karşın, HBV ile HL ve NHL'nin olası etyolojik ilişkisini aydınlatmak amacıyla daha geniş prospektif çalışmalar yapılmalıdır. HBV taşıyıcılarında kemoterapi uygulaması öncesinde lamivudin profilaksisi başlanmalı ve kemoterapi bitiminden sonra en az bir yıl devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, Lenfoproliferatif hastalıklar

ABSTRACT

Hepatitis B Virus Infection in Patient with Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphoma and Clinical Significance

Hepatitis B virus (HBV) is a hepatotropic virus that have also a potential to replicate in lymphoid cells. This has led to evaluation of potential association between HBV infection and lymphomas. In this study, we retrospectively determined the HBV surface antigen and anti-HBs antibody in Southeastern region of Turkey where the prevalence of this infection is relatively high. A total of 276 patients were recruited, 203 (73.6%) with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and 73 (26.4%) with Hodgkin's lymphoma (HL), in the period of January 1995 and December 2005. In total, 40 (14.5%) patients were positive for HBsAg. Of them, 12 (16.4%) were in HL group and 28 (13.7%) were in NHL group. Anti-HBs antibody was positive in total of 123 patients [29 (39.7%) in HL and 94 (46.3%) in NHL]. Eleven patients were taken lamivudine prophylaxis (100 mg po / day) in the last two years. Ten were not developed a reactivation, while one with diffuse large-cell NHL reactivated. Besides, one patients with HL who was not taking prophylaxis developed anti-HBcIgM positive with aminotransferase elevations compatible with acute hepatitis. Although HBsAg positivity was higher in lymphoma patients than in general population in our study, for a possible casual association there is need for prospective studies with wider populations. In conclusion, prophylaxis with lamivudine of HBV carriers is important and treatment should be continued until one year after termination of chemotherapy.

Key Words: Hepatitis B virus, Lymphoproliferative disorders

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnavirüs ailesinin Ortohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür (1). HBV ile enfekte olanların önemli bir kısmında siroza kadar ilerleyen kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri ortaya çıkmaktadır. HBV tüm dünyada yaklaşık 400 milyon civarında insanı enfekte etmiştir. Güney Asya, Afrika, Latin Amerika ve Çin'de prevalansı çok yüksektir (2-5). HBV enfeksiyonu ülkemiz için de son derece önemli bir problemdir. Kronik hepatitlere ülkemizin her yerinde rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ülkemiz genelinde sağlıklı popülasyonda HBV taşıyıcılığı yaklaşık %5-8, anti-HBs pozitifliği ise %30-50 oranında bildirilmiştir (1,6-8). Dursun ve arkadaşlarının çalışmasında Güneydoğu Anadolu bölgesinde kırsal alanda yaşayan sağlıklı popülasyonda HBsAg pozitifliği %8.2, şehirde yaşayanlarda ise %6.2 bulunmuştur (9). Hepatotropik bir virüs olan HBV lenfoid hücrelerde de çoğalma potansiyeline sahiptir. Bu durum HBV enfeksiyonunun lenfomaların etyolojisinde potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir (10). Lenfomalar ile HBV arasında bu potansiyel etyolojik ilişkinin yanı sıra, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda artan yaşam sürelerine bağlı olarak, viral reaktivasyon ve komplikasyonlarının önemi giderek artmaktadır. Genellikle immünsüpresyon viremi düzeyinde artışla karakterizedir ve viral replikasyon durdurulmadığı takdirde sıklıkla fatal seyirlidir. Ayrıca iyatrojenik immünsüpresyona neden olan kortikosteroidler gibi bazı ilaçlar viral replikasyonu uyurabilme potansiyeline sahiptir (11).

Son zamanlarda non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olgularında Hepatit C virüsü (HCV) sıklığını bildiren çok sayıda araştırma yayınlanmasına karşın HBV sıklığına ilişkin çalışmalar azdır (12-13). Biz bu çalışmada HBV taşıyıcılığı sıklığının nisbeten yüksek olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinde Hodgkin lenfoma (HL) ve NHL olgularımızda HBV sıklığını retrospektif olarak araştırdık. HBV ile HL ve NHL'nin olası etyolojik ilişkisinin yanısıra, literatürden yararlanarak HBV reaktivasyonunun ve lamivudin profilaksisinin önemini vurgulamak istedik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 1995 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji kliniklerine başvuran Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanısı konan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBs pozitifliği oranları kaydedildi. Bu değerlendirmede hastaların tanı anından önce kan transfüzyonu yaptırıp yaptırmadıkları, ailelerinde HBsAg taşıyıcısı veya kronik Hepatit B hastası olup olmadığı ve olguların lenfoma tanısı konma tarihi ile şikayetlerinin başlangıcı arasında geçen süre hakkında yeterli bilgiye ulaşılamadı.

BULGULAR

Değerlendirme sonucunda sağlıklı verilere sahip toplam 276 hastaya ulaşıldı. Olguların 203'ü NHL (%73.6), 73'ü HL (%26.4) hastasıydı. NHL olgularında yaş ortalaması 42, HL olgularında ise 34 olarak bulundu. NHL olgularının 121'i erkek, 82'si kadındı. HL olgularında ise 50 hasta erkek, 23 hasta kadındı. Toplam 40 hastada HBsAg pozitif saptandı (%14.5). Bu olguların 12 tanesi HL (tüm HL olgularının %16.4'ü), 28'i NHL olgularıydı (tüm NHL olgularının %13.7'si). HBsAg pozitif saptanan 4 olgu bayan, 36 olgu erkekti. AntiHBs 123 vakada (%44.5) pozitif bulundu. Bu olguların 29'u HL (HL olgularının %39.7'si), 94'ü ise NHL (%46.3) tanılıydı. Anti HBs pozitif olguların 48'i bayan (%39), 75'i ise (%61) erkek hastalardı. Son iki yılda 11 olgumuzda 100 mg/gün lamivudin profilaksisi uygulanmıştı. Bu olgulardan 10'unda transaminaz yüksekliğiyle karakterize viral hepatit tablosu-viral reaktivasyon klinik bulguları ortaya çıkmadı. Diffüz büyük hücreli NHL tanılı, Rituximab-CHOP kemoterapisi alan ve kemoterapi öncesi 100 mg/gün lamivudin profilaksisi başlanmış olan bir hastada ise 2. R-CHOP sonrası viral reaktivasyon-akut viral hepatit tablosu ortaya çıktı. Profilaksi almamış olan bir HL olgumuzda da AntiHBc IgM pozitifliği ve transaminaz yüksekliğiyle karakterize HBV reaktivasyonu-akut viral hepatit tablosu gözlemlendi. Bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. NHL ve HL olgularının HBsAg ve AntiHBs pozitiflik oranları

	NHL	HL
Hasta sayısı	203 (%73.6)	73 (% 26.4)
HBsAg (+)	28 (%13.7)	12 (%16.4)
40 (%14.5)		
Anti-HBs (+)	94 (%46.3)	29 (%39.7)
123 (%44.5)		
Cinsiyet		
Erkek (E)	121	50
Kadın (K)	82	23
HBsAg (+) E	26	10
HBsAg (+) K	2	2
Median yaş	42	34

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda çeşitli virüslerin lenfoma gelişiminde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar elde edilmiştir. Virüslerle ilişkili lenfomanın patogenezi, konakta ve hedef hücrelerde önemli biyolojik ve klonal genetik değişimleri kapsayan, son derece karmaşık bir süreçtir. Epstein-Barr virüsünün HL ve NHL'larda, insan T-hücreli lösemi virüsü 1 ve insan Herpes-virüsü 8'in bazı lenfomaların patogeneziinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Bunlara ilaveten son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit C virüsünün (HCV) de NHL patogeneziinde rol oynadığına işaret etmektedir (12-14). HBV de HCV gibi hem hepatotropik hemde lenfotropik bir virüsdür. Çeşitli araştırmacılar HBsAg pozitif olguların periferik kan mononükleer hücrelerinde, ekstrakromozomal alanda replikatif formda HBV DNA partikülleri gösterilmiştir (10, 15). HCV'nin lenfomagenezdeki olası rolünü araştıran pek çok çalışma olmasına karşın HBV ile NHL ve HL'nin patogenetik ilişkisini inceleyen araştırmalar son derece nadirdir (16). Buna karşın HBV'nün hepatokarsinogenezle ilişkisi iyi bilinmektedir. Tüm dünyada primer karaciğer kanseri HBV taşıyıcılarında daha sık gözlenmektedir. HBV-DNA tümör dokusunda bulunmuştur. Enfeksiyon sürecinde, viral DNA konakçı kromozomlarına

integre olduktan sonra konakçı kromozomlarında delesyonlar, translokasyonlar meydana gelmektedir. İntegrasyon sonrası hücresel onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerinde süpresyonunun karsinogenezde rol oynadığı ileri sürülmektedir. HBV X proteini hücresel büyümeyi kontrol eden genleri aktive ederken, p53 gibi tümör baskılayıcı genleri inhibe etmektedir (16-18). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda lenfomalarda HBsAg pozitifliğinin yüksek oranda bulunması ve HBV'nin lenfotropik özellikleride dikkate alınınca hepatokarsinogenezde olduğu gibi lenfoma patogeneziindeki olası rolüde dikkat çekmeye başlamıştır.

Çeşitli araştırmacılar tarafından İnterferon-alfa'nın düşük dereceli lenfomalarda tedaviye olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir. Eğer virüslerin lenfomagenezde aktif rolleri söz konusuysa başarılı antiviral tedavinin MALT lenfomalardaki Helicobacter pylori eradikasyonuna benzer şekilde tedaviye olumlu katkısı söz konusu olacaktır. Araştırmacılar İnterferon-alfa'nın antiproliferatif etkisinin en azından bir kısmından bu antiviral etkinin sorumlu olup olmadığını sorgulamaktadır (19).

Marcucci ve arkadaşlarının çok merkezli olgu kontrol çalışmasında 400 yeni tanı B-NHL olgusu

taranmış ve HBsAg prevalansı %8.5, kontrol grubunda ise %2.8 olarak bulunmuştur (16). Romanya'da yapılan bir çalışmada ise HBsAg sıklığı hem agresif (%37) hemde düşük dereceli lenfomalarda benzer şekilde (%26.8) genel popülasyona oranla yüksek bulunmuştur (19). Kuzey Kore'de yapılan bir çalışmada ise 222 NHL olgusu, 444 malignitesi olmayan ve 439 hematolojik olmayan kanserli olguyla karşılaştırılmıştır. HBsAg NHL olgularında %12.6 oranında bulunurken, diğer gruplarda sırasıyla %7.3 ve %4.7 oranında bulunmuştur (20). Yaptığımız literatür taramasında HL ile HBV ilişkisini araştıran az sayıda çalışma ile karşılaştık. Dal Maso ve arkadaşlarının 62 HL olgusunda yaptıkları taramada HBsAg sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (21).

Bizim çalışmamızda toplam 276 olgunun 40'nda HBsAg pozitif saptandı (%14.5). Bu olguların 12 tanesi HL (tüm HL olgularının %16.4'ü), 28'i NHL olgularıydı (tüm NHL olgularının %13.7'si). Anti-HBs ise 123 vakada (%44.5) pozitif bulundu. Bu olguların da 29'u HL (HL olgularının %39.7'si), 94'ü ise NHL (%46.3) tanıydı.

Dursun ve arkadaşlarının çalışmasında Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda HBsAg pozitifliği %6.9 oranında bulunmuştur (9). Ülkemiz genelinde yaklaşık %50 civarında olan anti-HBs pozitifliği, ayrıca bölgemizdeki sağlıklı popülasyona ait sonuçlar dikkate alındığında lenfoma olgularında karşılaştığımız bu yüksek taşıyıcılık oranları bizim için çok şaşırtıcı olmadı. Retrospektif olarak yaptığımız bu değerlendirmede hastaların tanı anından önce yakın zamanda kan transfüzyonu yaptırıp yaptırmadıkları, ne kadar zamandır taşıyıcı oldukları ve olguların lenfoma tanısı konma tarihi ile şikayetlerinin başlangıcı arasında geçen süre ve bu esnada yapılan tedaviler hakkında yeterli bilgiye sahip olmamız lenfoma ile HBV arasında patogenetik ilişki kurma açısından sonuçlarımızın değerini azalttığını düşünmekteyiz. Buna karşın lenfoma olgularında sağlıklı popülasyona göre yüksek oranlarla karşılaşmamız bu konuda daha büyük vaka sayıları ile prospektif çalışma yapılması gerektiği kanaatini uyandırmıştır. HBV ile temasın ve taşıyıcılık oranının nisbeten yüksek olduğu bölgemizde lenfoma olguları tanı anından önce sağlık merkezlerine sık sık başvurmaktadır. Ayrıca kırsal-

dan gelen hastalarımız genellikle ileri evre olup bu esnada geleneksel çeşitli yöntemlere başvurdukları görülmektedir. Bu bulgular lenfoma olgularındaki immünsüpresyonun etkisiyle birlikte değerlendirildiğinde, lenfomanın yüksek taşıyıcılık oranına viral klirensin azalmasına neden olarak katkı yaptığıda söylenebilir.

Lenfoma ile HBV birlikteliğini önemli kılan nedenlerden biri de kullanılan kemoterapötiklerin immünsüpresif etkisiyle ortaya çıkan viral reaktivasyondur. Kemoterapi veya immünsüpresif tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme sık görülen bir bulgudur. Viral reaktivasyonun yanısıra, karaciğer metastazları, kullanılan kemoterapötiklerin toksisitesi, sepsis veya diğer enfeksiyonlar transaminaz yüksekliğinin olası nedenleri arasında dikkate alınmalıdır. HBsAg pozitif taşıyıcılarda ve kronik HBV enfeksiyonunda viral reaktivasyon iyi tanımlanmıştır. HBV reaktivasyonunun tanısız kriterleri; transaminaz yüksekliğine ilaveten, tipik karaciğer histolojisi, HBV DNA titresinde yükselme ve anti-HBcIgM ya da HBeAg'nin serumda yeniden gözlenmesidir. HBV DNA titresinin 10 kat artması veya 1000×10^6 genom/ml düzeyinin üstüne çıkması tanısız olarak kabul edilir (22-23). Son zamanlarda HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif olan olgularda da viral reaktivasyon bildirilmiştir (24-25). Viral reaktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Şiddetli karaciğer hasarı olguların büyük çoğunluğunda kemoterapi siklusları arasında veya immünsüpresyon düzeldikten kısa bir süre sonra meydana gelir. Öngörülen mekanizmalar arasında immünsüpresyon esnasında viral replikasyonun çok yüksek düzeylere erişmesi, HBsAg, HBcAg gibi viral proteinlerin aşırı yapımı sonucu direk sitopatik etkinin ortaya çıkması vardır. Ayrıca viral enfeksiyonun hepatositlerdeki hasarlayıcı etkisi sitotoksik T hücreleri ve sitokinler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi esnasında immün sistem haraplandığında virüs hepatositlerde aşırı derecede çoğalır. Tedavi sonrasında immün restorasyon yeniden sağlandığında, eşzamanlı ortaya çıkan aşırı viral yük fonksiyone immün sistemin varlığında virüsle aşırı yüklü karaciğer hücrelerinde şiddetli hasarlanmayla sonuçlanır (23,26). Literatürde son zamanlarda anti-CD20 monoklonal antikor Rituximab ile ilişkilendirilen Anti-HBs pozitif, geç HBV reaktivasyonu olguları da karşımıza çıkmaktadır. Bu

tablodan Rituximab'a bağı B lenfosit süpresyonu sonucu ortaya çıkan virüs-spesifik antikorların azalması suçlanmaktadır (27-29).

Kemo-immünoşüpresif tedavi alan HBV taşıyıcılarında viral reaktivasyonun sıklığını araştıran çeşitli çalışmalarda %14 ile 50 arasında değişen oranlarda viral reaktivasyon ve %3.7 ile 60 arasında değişen oranlarda da viral reaktivasyonla ilişkili mortalite bildirilmiştir (22). Yeo ve arkadaşlarının 626 olgulu kemoterapi alan hastalardaki prospektif çalışmasında HBsAg pozitifliği %12 (76 olgu) oranında bulunmuş, tedavi esnasında bu olguların %44'ünde transaminaz yüksekliği saptanmış ve bu olguların %44'ünde hepatit, HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (26). HBV taşıyıcılarında viral reaktivasyon risk faktörleri arasında Lenfoma tanısı, erkek cinsiyet, genç yaş, daha önceden varolan kronik hepatit, steroid tedavisi, antrasiklin veya vinkristin içeren rejimler, kurtarma protokolleri, HBeAg negatifliği, prekor mutant HBV enfeksiyonu varlığı sayılmaktadır (23).

HBV reaktivasyonunun önlenmesinde ve tedavisinde bir antiviral ajan olarak lamivudin'in güvenli, iyi tolere edilen ve efektif bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Tedavi ve profilakside genellikle 100 mg/gün dozunda kullanılır. Kullanım süresi hakkında tam bir görüş birliği olmasada son zamanlarda genellikle kemoterapiden bir hafta önce başlanıp, kemoterapi bitiminden bir hatta iki yıl sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir (22-23). Bizim takip ettiğimiz olguların 11'inde lamivudin ile profilaksisi uygulanmıştı. Bu olguların 10'unda viral hepatit tablosu ortaya çıkmadığını gözlemledik. Diffüz büyük hücreli NHL tanılı, Rituximab-CHOP kemoterapisi alan ve kemoterapi öncesi 100 mg/gün lamivudin profilaksisi başlanmış olan bir hastamızda ise 2. R-CHOP protokolünden yaklaşık 1 ay sonrasında viral reaktivasyon-akut viral hepatit tablosu ortaya çıktı. Profilaksi almamış olan bir HL olgumuzda ise kemoterapi programı bittikten 2 ay kadar sonra AntiHBc IgM pozitifliği ve transaminaz yüksekliğiyle karakterize HBV reaktivasyonu-akut viral hepatit tablosu gözlendi. Bu olgu halen 100 mg/gün lamivudin tedavisiyle izlenmektedir.

Sonuç olarak HBV ile lenfoma arasında olası etyolojik ilişki literatürde desteklenmekte ve HBV ile lenfoma arasında patogenetik ilişki aydınlatılmayı

bekleyen bir konu olarak karşımızda durmaktadır. Bizim olgularımızda NHL yanısıra HL olgularında da genel populasyona göre taşıyıcılık oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu konu prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir. Lenfoma ile HBV birlikteliğini önemli kılan nedenlerden biride kullanılan kemoterapötiklerin etkisiyle ortaya çıkan viral reaktivasyondur. HBV reaktivasyonu ile ortaya çıkan karaciğer hasarının kullanılan kemoterapi rejimlerini kesintiye uğratmasında ayrıca dikkate alınması gereken bir durumdur. HBV taşıyıcılarında viral reaktivasyon ortaya çıkması esas hastalığın tedavisini geciktirmesi yanısıra fatal seyirli de olabilir. Malign olgularda kemoterapi uygulaması öncesinde lamivudin profilaksisi başlanmalı ve literatür verilerine göre kemoterapi bitiminden sonra en az bir yıl daha devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kıyan M. HBV enfeksiyonu. Viral hepatit '98. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998:66-93.
2. Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L, Ausiello D (eds). 22nd ed. Philadelphia, Saunders, 2004:911-917.
3. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. JAMA 274:1201-1208, 1995.
4. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2:395-403, 2002.
5. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N Engl J Med 332:1092-1093, 1995.
6. Değertekin H, Kestellioğlu F. The prevalence of HbsAg in healthy people and several liver diseases in Turkey. As Med J 29(2):125-127, 1986.
7. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. The seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Turkey. Turk J Gastroenterohepatol 49-54, 1990.
8. Değertekin H. The epidemiology of viral hepatitis in Turkey. Actuel Medicine 2(3):119-122, 1997.
9. Dursun M, Ertem M, Yılmaz Ş, et al. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Dis 58(1):15-19, 2005.

10. Yoffe B, Noonan CA, Melnick JL, Hollinger F. Hepatitis B virus DNA in mononuclear cells and analysis of cell subsets for the presence of replicative intermediates of viral DNA. *J Infect Dis* 153: 471-477, 1986.
11. Beşışık S, Beşışık F. İmmünespresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. *Viral Hepatit 2005*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2005:90-104.
12. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma* 3:150-160, 2002.
13. Negri E, Little D, Boiocchi M, et al. B-cell non-Hodgkin's lymphomas and hepatitis C virus infection: A systematic review. *Int J Cancer* 111:1-8, 2004.
14. Ahmed N, Heslop HE. Viral lymphomagenesis. *Curr Opin Hematol* 13:254-259, 2006.
15. Bouffard P, Lamelin JP, Zoulim F, et al. Different form of hepatitis B virus DNA and expression of HBV antigens in peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B. *J Med Virol* 31(4):312-317, 1990.
16. Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 91:554-557, 2006.
17. Kew MC. Hepatic tumors and cysts. In: *Gastrointestinal and liver disease*. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998, 1364-1387.
18. Bayraktar Y. Viral hepatitler ve hepatosellüler karsinoma. *Viral hepatit '98*. Kılıçturgay K (ed). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 1998:320-327.
19. Cucuianu A, Patui M, Duma M, et al. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkins lymphoma patients. *Br J Haematol* 107:353-356, 1999.
20. Kim JH, Bang YJ, Park BJ, et al. Hepatitis B virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a hepatitis B endemic area: A case-control study. *Jpn J Cancer Res* 93(5):471-477, 2002.
21. Dal Maso L, Talamini R, Montella M, et al. Hepatitis B and C viruses and Hodgkin's lymphoma: a case-control study from northern and southern Italy. *Haematologica* 89(10):elt17, 2004.
22. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haemato-oncological malignancies who receive chemotherapy. *JAC* 55:828-831, 2005.
23. Rossi G. Prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with haemato-oncological neoplasias treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 44(5):759-766, 2003.
24. Sarrechia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HbsAb and HbcAb. *J Infect Chemother* 11:189-191, 2005.
25. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: Potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 46(7): 1085-1089, 2005.
26. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 consecutive patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 62:299-307, 2000.
27. Dai MS, Chao TS, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 83:769-774, 2004.
28. Tsutsumi Y, Kawamura T, Saitoh S, et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: Necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 45(3): 627-629, 2004.
29. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Anti-HBs positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Internal Medicine* DOI:10.2169/internalmedicine.45.1590, 2006.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı
21280, DİYARBAKIR

e-mail: draaltintas@dicle.edu.tr

Tel: (0.412) 248 82 33

Faks: (0.412) 248 84 40