

SOLID TÜMÖRLÜ ÇOCUKLARDA HEPATİT B VİRUS VE HEPATİT C VİRUS SEROPREVALANSI

Deniz Akduman*, Firdevs Aktaş*, Esin Şenol*, Aynur Oğuz**, Ceyda Karadeniz**

ÖZET

Gazi Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında izlenen 50 hastada parenteral bulaşan hepatit virüslerine ait serolojik göstergeler araştırıldı. Hastaların 34 ü kız ve 26 sı erkek olup, yaş ortalaması $8,8 \pm 3,7$ (2-18 yaş) idi. 24 tümörlü çocuğa 199 kan ürünü (124 eritrosit süspansiyonu, 36 trombosit süspansiyonu 21 taze donmuş plazma, 17 tam kan ve 1 kriopresipitat) transfüzyonu yapılmıştı. Ortalama transfüzyon sayısı $8,2 \pm 7,7$ olarak belirlendi.

12 hastada (% 24) HBV ile karşılaşmanın serolojik bulguları saptandı. Bu hastaların 7 sinde (% 14), 4 ü HBeAg pozitifliği ile birlikte olmak üzere HBsAg, 9 unda anti-HBc, 4 ünde anti-HBs ve 2 sinde anti-HBe pozitifliği saptandı. Seropozitif olguların sadece 7 sine transfüzyon uygulanmıştı.

Hastaların 3 ünde (%6) 3. kuşak ELISA yöntemi ile anti-HCV pozitifliği saptandı. Pozitif olguların hepsine transfüzyon uygulanmıştı.

HBsAg pozitif olguların hiçbirinde karaciğer enzim yüksekliği saptanmadı. anti-HCV pozitif olguların sadece 1 inde karaciğer enzimlerinde artış belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Solid tümörlü çocuklar, Hepatit B virus, Hepatit C virus, seroprevalans

SUMMARY

HBV and HCV SEROPREVALENCE IN CHILDREN WITH SOLID TUMORS

In Gazi University Pediatric Oncology Department, 50 patients were followed and serologic markers indicating parenterally transmitted hepatitis viruses were investigated. 24 of the patients were female and 26 were male and their average age was $8,8(3,7$ ages ranging between 2-18). 199 blood products (124 erythrocyte suspension, 36 platelet suspension, 21 fresh frozen plasma, 17 whole blood, 1 cryoprecipitate) were transfused to 24 of the patients with tumors. Average transfusion number was $8,2(7,7$.

In 12 patients (24%), the serologic markers of HBV were identified. In 7 of these patients (14%), together with the HBe Ag positiveness in 4, HBsAg was identified. In 9 of them, anti-HBc; in 4 anti-HBs; and in 2 anti-HBe positiveness was found. Only in 7 of seropositive cases was transfusion employed.

In 3 of the patients (6 %), anti-HCV positiveness was detected by using third generation ELISA method.

High liver enzymes were not found in any of HBsAg positive cases. In only 1 of anti-HCV positive cases, an increase in the liver enzymes was found.

GİRİŞ

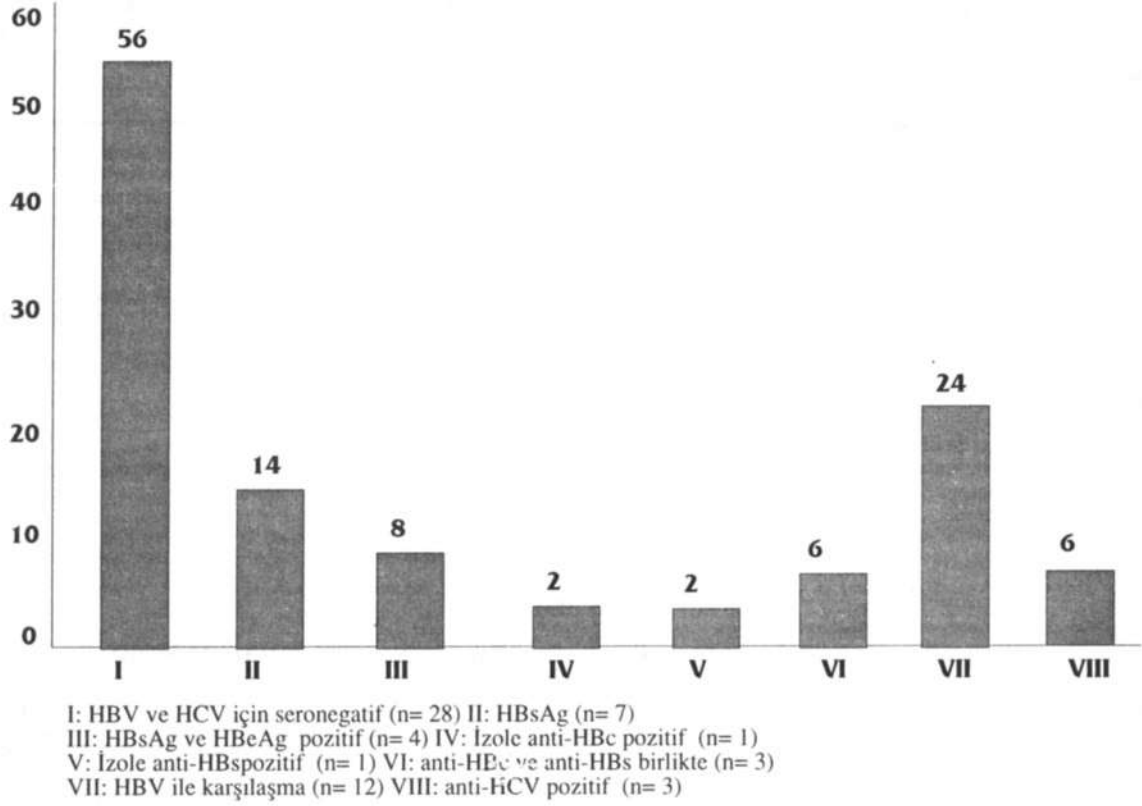
Hepatit B virüs (HBV) ve Hepatit C virüs (HCV) un başlıca bulaşma şeklinin parenteral yol olduğu bilinmektedir. Kan merkezlerinde donör kanlarında rutin HBsAg araştırılması, transfüzyon sonu HBV bulaşma oranını önemli oranda azaltmakla birlikte az da olsa risk devam etmektedir. Donörlerde anti-HCV araştırılması ise ilgili testlerin geliştirilmesinden sonra 1990'lı yılların başında

gerçekleştirilebilmiştir. Bu nedenle günümüzde posttransfüzyonel hepatitlerin en sık görülen etkeni HCV'dir. Sık kan transfüzyon gereksinimi olan hastalar parenteral yolla bulaşan bu iki virüs enfeksiyonunun riskini taşırlar.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında izlenen, çoğuna daha önce değişik kan ürünü transfüzyonları yapılmış 50 hastada HBV ve HCV'ye ait serolojik göstergeler araştırılarak, bulaşma yolları irdelenmiştir.

* Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD

** Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Pediatrik Onkolojik ABD



Şekil 1. Solid tümürlü 50 hastada HBV ve HCV serolojik göstergeleri (%)

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında Nisan 1995- Haziran 1996 tarihleri arasında değişik solid tümör tanılarıyla izlenen 50 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar tanı konma süreleri, kan ve kan ürünü transfüzyon öyküleri yönünden değerlendirilmiş, ayrıca AST ve ALT düzeyleri araştırılarak hepatik fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Olgulardan elde edilen serum örnekleri çalışma anına dek -20 derecede derin dondurucuda saklanmıştır. HBV serolojik göstergeleri olarak HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc (total), HBeAg ve anti-HBe ELISA (Sorin Biomedica Diagnostics, ITALY) yöntemi ile araştırılmıştır. HCV antikorları, HCV'nin strüktürel ve nonstrüktürel bölgelerine ait polipeptitlerle kaplanmış 3. kuşak anti-HCV Enzyme Immunoassay kiti (ETI-AB-HCV-3 Sorin

Biomedica) kullanılarak, vertikal okuyan fotometrede (Sorin Biomedica ETI-Sistem okuyucusu) 450/630 nm dalga boyunda okunarak saptanmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubunda hepsi solid tümürlü, 24 ü kız, 26 sı erkek, yaş ortalaması $8,8 \pm 8,7$ (2-18 yaş) olan toplam 50 hasta izlenmiştir. Olgulardan 24'üne 199 kan ürünü (124 eritrosit süspansiyonu, 36 trombosit süspansiyonu 21 taze donmuş plazma, 17 tam kan ve 1 kriyopresipitat) uygulanmıştır. Serum örnekleri alınan hastalar ortalama 1,9 yıl (0-5 yıl) önce tümör tanılarını almışlardır.

12 hastada (%24) HBV ile karşılaşmanın serolojik bulguları saptanmıştır. Bu hastaların 7 sinde (%14), 4'ü HBeAg pozitifliği ile birlikte olmak üzere HBsAg, 9'unda anti-HBc, 4'ünde anti-HBs ve 2'sinde anti-HBe pozitifliği belirlenmiştir. 1 hasta-

Tablo 1. HBsAg ve anti-HCV pozitif saptanan hastaların özellikleri

Hasta	Cins	Yaş	Tanı	Trf. türü ve sayısı	anti-HCV	HBsAg	AST ve ALT (IU/ml)
F.G	K	8	Burkitt lenfoma	4 E.S	+	-	N
S.A	E	10	Nöroblastom	1 E.S	+	-	151/228
N.K	E	8	Burkitt lenfoma	5 E.S., 1 T.K	+	-	N
E.E	K	10	Ewing sarkoma	-	-	+	N
T.E.	E	9	Hodgkin lenfoma	3 T.K	-	+	N
E.S	E	5	Rabdomyosarkom	15 E.S., 15 TDP, 2 T.S., 1 KPT	-	+	N
G.Y.	K	7	Fibrosarkom	-	-	+	N
H.E	E	8	NonHodgkin lenfoma	-	-	+	N
Y.E.	E	5	Wilms tümörü	2 T.K., 1 T.S	-	+	N
E.B.	K	4	Wilms tümörü	-	-	+	N

* E.S. Eritrosit süspansiyonu * T.K Tam kan * T.D.P. Taze donmuş plazma

* T.S. Trombosit süspansiyonu * KPT Kriyopresipitat

* N: Normal düzeyler: 0-46 U/L

da izole anti-HBs ve 1 hastada izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır (Şekil 1). HBV seropozitifliği saptanan hastaların 7'sine, HBsAg pozitif olguların ise 3'üne kan ürünü transfüzyonu yapılmıştır. HBsAg pozitif hastaların hiç birinde karaciğer enzim yüksekliği saptanmamıştır. 3 hastada anti-HCV pozitifliği saptanırken bunlardan sadece 1'inde AST ve ALT yüksekliğinin eşlik ettiği belirlenmiştir (Şekil 1). anti-HCV pozitif olguların hepsine daha önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmıştı. HBsAg ve anti-HCV pozitif bulunan olgulara ait özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

HBV başlıca parenteral, seksüel, vertikal ve horizontal yolla bulaşır. HBV epidemiyolojisi yönünden değerlendirildiğinde ülkemiz, seropozitivite oranının %20-60 arasında olduğu dünyanın orta endemik kuşağında yer almaktadır. Bu kuşakta yer alan ülkelerde HBV çocuk ve genç erişkin yaşta kazanılmakta, başlıca bulaşma yolunun horizontal olduğu görülmektedir (1). Ülkemizde çocuk yaş grubunda HBV ile ilgili yapılmış çalışmalar azdır. 0-20 yaş grubunda normal popülasyonda yapılan, yöre, sosyoekonomik düzey ve kullanılan yöntem farklılıkları olan bu çalışmalarda %1,2-12,4 arasında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (2,3,4,5). HBV ile karşılaşma (HBsAg ve anti-HBs pozitifliği) oranı İzmir'den yapılan bir çalışmada 2-18 yaş grubu için %29, Sivas'dan yapılan bir çalışmada 3-20 yaş grubu için % 19,1 olarak bildirilmiştir (4,5).

Kan ürünlerinde HBsAg araştırılması bu yolla HBV bulaşma oranını azaltmıştır. Ancak ölçülemez düzeyde virüs içeren kanlar, araştırmada duyarlı olmayan yöntem kullanılması ve steril olmayan perkütan girişimler özellikle sık kan transfüzyonu gereksinimi olan hastalarda HBV enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Çok sayıda donörden hazırlanan faktör ekstreleri nedeni ile hemofili hastaları virüsa daha duyarlıdır (6). Ülkemizde pediatrik onkoloji ve hematoloji hastalarında 1986-1994 yılları arasında Ankara, İstanbul, İzmir ve Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği %5,6- %66,7, HBV ile karşılaşma ise %18,3-%100 arasında bulunmuştur (2). Bu çalışmalarda lösemi, lenfoma ve hemofili hastaları yer almıştır. 1994'de İzmir'de yapılan bir çalışmada tümürlü çocuklarda %17,1 HBsAg pozitifliği ve %36,7 HBV ile karşılaşma saptanmıştır (4). Aynı çalışmada talasemi ve hemofili hastalarda daha düşük saptanan seropozitivite, bu gruba yaygın aşı uygulaması ile açıklanmıştır (4).

Görüldüğü gibi ülkemizde çocuk grubunda normal ve hematolojik/ onkolojik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında geniş farklılıklar vardır. İzlediğimiz tümürlü çocuk hastalarda saptanan %14 HBsAg pozitifliği, normal çocuk popülasyonuna göre yüksek olmakla birlikte, HBV ile karşılaşma oranı (%24) normal çocuk popülasyonuna benzer niteliktedir. Bu saptama yetişkin grup kanser hastalarında da belirlenmiştir (8). Bu sonuçlar horizontal bulaşma sıklığı nedeniyle riskli çocuk hastalar kadar, normal çocukların da ülkemizde rutin aşılmasının ne kadar

gerekli olduğunu göstermektedir.

HCV ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar parenteral yolun en önemli bulaşma şekli olduğunu göstermiştir. Vertikal ve seksüel yolla bulaşma mümkün olmakla birlikte önemsizdir (9, 10, 11). Ülkeler ve bölgesel farklılıklara karşın dünyada normal yetişkin popülasyonda anti-HCV pozitifliği %0,2-%6 arasında değişmektedir. Çocuk grubunda yapılan araştırmalarda ise normal popülasyonda anti-HCV prevalansı %0-%1,2 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde yetişkin normal popülasyonda anti-HCV pozitifliği %0-%1,8 olarak bulunmuştur (12, 13). 2 araştırmada normal çocuk grubunda bu oran %0- %1,7 olarak saptanmıştır (5, 14).

Dünyada ve ülkemizdeki araştırma sonuçları normal popülasyondaki düşük prevalans nedeniyle çocuk grubunun HCV yönünden, HBV kadar riskli olmadığını göstermektedir. Bu durum parenteral girişimin sık yapıldığı hastalarda riski belirgin olarak arttırmaktadır. Sık kan transfüzyonu yapılan pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında İzmir'de yapılan bir çalışmada, tümürlü çocuklarda %2,6, hemofili hastalarında %18,4, talasemili çocuklarda %13,8 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (14). Yetişkin grup kanser hastalarında yapılan bir başka çalışmada %13,2 anti-HCV pozitifliği gösterilmiştir (8). İzlediğimiz tümürlü çocuklarda saptanan %6'lık anti-HCV pozitifliği normal çocuklara oranla yüksektir. Olguların hepsine kan ürünü transfüzyonu yapıldığı ve bu uygulamaların kan merkezlerinde rutin anti-HCV araştırılmasından önce olduğu düşünülürse, bulaşma yolunun büyük olasılıkla parenteral olduğu söylenebilir.

Antijenik değişkenlik gösteren bir virus olması nedeniyle HCV enfeksiyonundan korunmayı sağlayan bir aşı henüz geliştirilmemiştir. Kan donörlerinde anti-HCV tayininin post transfüzyon hepatitleri önemli oranda azalttığı gösterilmiştir(15). Bu nedenle risk gurubu hastaların korunması için donör kanlarının HCV yönünden taranması ve perkü-

tan bulaşma riskini en aza indirecek girişimlere özen gösterilmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Balık İ: Hepatit B epidemiyolojisi "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 1.Baskı" kitabında S.91.101, 1994 Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
- 2- Badur S: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu, "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 1.Baskı" kitabında s 15-37, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
- 3- Akbulut A, Kılıç S, Kalkan A, Papila C: Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. Viral Hepatit Derg, 1995, 1: 29-33
- 4- Kavaklı K, Özacar T, Nişli G ve ark: Tümürlü, talasemili ve hemofilik çocuklarda Hepatit B virusu seroprevalansı. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 3-4 Kasım 1994, Ankara, Program ve Kongre kitabı s:101.
- 5- Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A, B ve C virus belirleyicilerinin araştırılması. Enfeksiyon Derg, 1995, 9: 175-178.
- 6- Trosi CL. A multicenter study of viral hepatitis in a United States Hemophilic population. Blood, 1993, 81: 412-418.
- 7- Wright TL. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. Lancet, 1993, 342: 1340-1344.
- 8- Topeli A, Özyılkan E, Özyılkan Ö ve ark: Kanser hastalarında hepatit belirleyicileri. Mikrobiyol Bül, 1994,28: 322-327.
- 9- Cuthbert JA. Hepatitis C. Progress and problems Clin Microbiol Rev, 1994, 7: 505-532.
- 10- Laufs R. Hepatitis C. Increasing knowledge and unresolved question. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996, 15: 105-106.
- 11- Weintrub PS. Hepatitis C 'SC Aranoff, WT Hughes, S Kohl, WT Speck, ER Wald (ed), Advances in pediatric infectious diseases, Volume 8, pp 67-89, 1993, Mosby Year Book, Chicago.
- 12- Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu enfeksiyonu "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 1. Baskı kitabında, s. 191-233, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
- 13- Köksal İ, Biberöglü K, Biberöglü S et al: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Turkey. Infection, 1991, 228-229.
- 14- Kavaklı K, Öztop S, Çetingül N ve ark: Tümürlü, talasemili ve hemofilik çocuklarda Hepatit C virusu seroprevalansı. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 3-4 Kasım 1994, Ankara, Program ve Kongre Kitabı, s. 137.
- 15- Donahue JG, Munoz A, Ness P et al. The declining risk of post transfusion Hepatitis C virus infection. N. Eng J Med, 1992, 327: 369-373.