

İMMÜN SİSTEMİ BASKI ALTINDA OLAN HASTA GRUPLARINDA VİRAL HEPATİT ENFEKSİYONLARININ PREVALANSI

Fügen YARKIN*, Pervin KARAER**, Macit İLKİT***, Murat SERBEST****, Candan ÖZTÜRK**

Anahtar KelimelerHepatit virusları, Talasemi, Lösemi, Lenfoma
Key Words:Hepatitis virues, Thalassemia, Leukemia, Lymphoma.

ÖZET

Hepatit A virusu (HAV), Hepatit B virusu(HBV), Hepatit C virusu(HCV) ve Hepatit D virusu(HDV) enfeksiyonlarının prevalansını tespit amacıyla talasemi ve hematojen malignensili çocuklardan alınan toplam 136 serum örneği ELİSA metodu ile değerlendirildi. Lösemili çocukların % 46'sı, lenfomalı çocukların % 50'si ve talasemili çocukların da % 16.6'sında HBsAg pozitif bulundu. Lösemili hasta serumlarının % 8'inde ve talasemili çocuk serumlarının ise % 16.6'sında anti HCV antikorları tespit edildi. Kanaatimizce, sık sık kan transfüzyonu yapılan hasta gruplarında oldukça yüksek prevalansa sahip viral hepatit enfeksiyonları kan donörlerinin transfüzyon öncesi viral hepatit markerları yönünden araştırılması ile azaltılabilir.

SUMMARY

The Prevalence of Viral Hepatitis Infections in Immunodepressive Patient Groups

The frequency of HAV, HBV, HCV and HDV infections were evaluated in children with thalassemia and haematologic by ELİSA. A total of 136 serum specimens were tested for this purpose. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity was found in 46 % of patients with leukemia, 50 % of patients with lymphoma and 16.6 % of thalassemic children. Anti HCV was present in 8 % of leukemia group and 16.6 % in thalassemic group. In our opinion, viral hepatitis infections that have a great prevalence in multitransfused patient groups can be reduced by screening of blood donors for markers of viral hepatitis before transfusion.

GİRİŞ

Doğuştan veya sonradan kazanılan immün yetersizliği olan hastalar özellikle “sellüler protektif” immün cevabın etkili olduğu enfeksiyöz hastalıklara karşı aşırı duyarlılık gösterirler. Bu gruptaki hastalarda, ayrıca, T hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak B hücre cevabında da yetersizlikler görülür, böylece enfeksiyöz ajanın humoral ve sellüler mekanizmalarla vücutta çoğalması ve klinik enfeksiyon oluşturması önlenemez. İntrasellüler patojenler olan viruslar bir taraftan enfekte ettikleri hücrelerin fonksiyonlarını bozarak immün yetmezlikten transformasyonel değişikliklere varan hücre defektleri oluştururken diğer yandan bozuk sellüler ve humoral immünite

* Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Y.Doç.Dr.

** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Arş.Gör.

*** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Dokt.Öğr.

**** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Çocuk Hast.Böl.,Hematoloji ve Onkoloji ABD.Uz.Dr.

sayesinde daha kolay ve dramatik seyirli klinik tabloların oluşumuna da yol açarlar(1,2).

Çukurova bölgesinde hematojen malignensilerin yanısıra dalak disfonksiyonu ile karakterize irsi kan hastalıkları yaygın olarak görülmektedir. Bu gruptaki hastaların çoğu malignensilerde olduğu gibi sıklıkla sekonder enfeksiyonlar sebebiyle kaybedilmektedir. Sekonder enfeksiyöz ajanlar bu hastalara içinde buldukları çevre ve tedavi esnasında yapılan invaziv uygulamalar ile girmekte, bazılarında ise endojen kaynaklı olabilmektedir(3). Bu hastalara sıklıkla kan transfüzyonu uygulandığından hastalar özellikle hematojen enfeksiyona açık olmaktadır(4,5). Bu çalışmamızda bölgemizde immün sistem yetmezliği görülen bu tür hastalarda hepatit markerlarının prevalansı ile transfüzyona bağlı enfeksiyon riski oranının tespitini amaçladık.

Çalışmamızda 42 talasemi major ve 94 hematojen malignensili toplam 136 hasta dahil edilmiş olup hasta serumları HAV, HBV, HCV ve HDV tanısı için serolojik metodlarla değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Bölümü, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenen 50 lösemili(39 akut lenfositik lösemi ve akut myeloid lösemi), 44 lenfomalı ve 42 talasemi major'lü toplam 136 hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 53 çocuğun serumları HAV, HBV,HCV ve HDV markerleri yönünden Ortho Firmasına ait ticari ELİSA kitleri ile teste tabi tutulmuştur. Anti HCV antikorlarının tespitinde II.generasyon ELİSA kullanılmış, pozitif bulunan serum örneklerine de doğrulama testi olarak II.generasyon Rekombinant Immunooblot Assay (RIBA) uygulanmıştır.

BULGULAR

Hematojen malignensili hasta grubunda yer alan lösemili çocukların 20(% 40)'si kız, 30 (% 60)'u erkek, lenfomalı çocukların 15 (% 34)'i kız, 29 (% 66)'u erkek olup yaş ortalaması $8(\pm 7)$, talasemili çocukların 13 (% 31)'ü kız, 29(% 69)'u erkek ve yaş ortalaması $10(\pm 7)$ idi. Kontrol grubunda yer alan çocukların 20(% 38)'si kız ve 33 (% 62)'ü erkek olup yaş ortalaması ise $9(\pm 5)$ idi. Lösemili ve lenfomalı çocuklara verilen ortalama kan transfüzyon sayısı 13(2-100) iken talasemili çocuklarda bu sayı 80 (17-223) idi (Tablo 1).

Tablo 1:Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışma Grupları	Kız		Erkek		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Lösemi	20	40	30	60	50	100
Lenfoma	15	34	29	66	44	100
Talasemi	13	31	29	69	42	100
Kontrol	20	38	33	62	53	100

Çalışma gruplarında hepatit B virus markerlarının dağılımı incelendiğinde 50 lösemili çocuğun 23(% 46)'ünde HBsAg pozitifliği bulundu. Bu 23 vakanın 18 (% 36)'inde HBsAg tek başına, 4 (% 8)'ünde HBsAg/Anti Hbc ve 1 (% 2)'inde HBsAg/Anti HBs pozitif olarak tespit edildi. HBsAg, lenfomalı 44 çocuğun 22(% 50)'sinde pozitif bulundu. 22 vakanın 12(% 27)'sinde 12 (% 27)'sinde sadece HBsAg, 6 (% 14)'sında HBsAg/Anti HBc ve 4 (% 9)'ünde HBsAg/Anti HBs pozitif idi. Anti HBs antikor cevabı lösemili 10 (% 20) ve lenfomalı 11 (% 25) çocukta (tek başına, anti HBc veya HBsAg ile birlikte) tespit edildi. Lösemili hastaların 1(% 2)'sinde ve lenfomalı hastaların 4 (% 9)'ünde anti HBs cevabı yanında HBsAg'ne de rastlanmıştı. Anti HBc antikor seroprevalansı lösemililerde % 8, lenfomalılarda % 4,5 olarak bulunmuştur.

Talasemili çocukların 7(% 16.6)'sinde HBsAg pozitif idi. Bu vakaların 6(% 14.2)'sında yalnız HBsAg, 1(% 2.4)'inde HBsAg/Anti HBc tesbit edilmiştir. Anti HBs cevabının ise 6(% 14.3) çocukta geliştiği belirlenmiştir. Bu hastaların 5(% 12)'inde tek başına anti HBs, 1 (% 2.3)'inde ise anti HBc/anti HBs pozitifliği görülmüştür.

Kontrol grubunda yer alan 53 çocuğun 11 (% 20.8)'inde HBsAg pozitifliği görülmüş olup 9(%17)'unda yalnız HBsAg, 1(% 1.9)'inde HBsAg/Anti HBc ve 1(% 1.9)'inde de HBsAg/Anti HBs tesbit edilmiştir. Bu grupta anti HBs antikorları 7 (% 13.2) çocukta tesbit edilmiş olup 6(% 11.3)'sında sadece anti HBs ve 1(% 1.9)'inde de HBsAg ile birlikte bulunmuştur. Anti HBc prevalansı ise % 11.3 olarak tesbit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2:HBV Markerlarının Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.

HBV Markerları	Lösemi		Lenfoma		Talasemi		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HBsAg	18	36	12	27	6	14.2	9	17
HBsAg/Anti Hbc	4	8	6	14	1	2.4	1	1.9
HBsAg/Anti HBs	1	2	4	9	-	-	1	1.9
Anti HBc/Anti HBs	1	2	1	2.2	1	2.3	-	-
Anti HBs	8	16	6	14	5	12	6	11.3
Anti HBc	4	8	2	4.5	2	4.7	6	11.3

Diğer viral hepatit etkenlerinin prevalansı değerlendirildiğinde lösemili hastalar için anti HAVIgG seropozitifliği % 16, anti HCV % 8 ve HDVAg % 14 olarak bulunmuştur. Lenfoma grubunda anti HAV % 9, HDVAg % 2.2 oranlarında görülürken bu grupta anti HCV antikorları tesbit edilmemiştir. Talasemili hastaların ise % 2.3'ünde anti HAV, % 16.6'sında anti HCV antikorları tesbit edilirken HDVAg tesbit edilmemiştir. Kontrol grubu çocuklarda anti HAV % 5.6, anti HCV 1.9, HDVAg % 3.8 oranlarında bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma Gruplarında anti HAV, anti HCV ve HDV markerlarının Prevalansı.

Çalışma Grupları	Anti HAV		Anti HCV		HDV Antijeni	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Lösemi	8	16	4	8	2	4
Lenfoma	4	9	-	-	1	2.2
Talasemi	1	2.3	7	16.6	-	-
Kontrol	3	5.6	1	1.9	2	3.8

Çalışılan gruplarda hepatit markerlarının cinsiyete göre dağılımında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Anti HBs antikor oranında sadece lenfomalılar grubunda kızlarda (% 46) erkeklere (% 14) göre önemli sayılabilecek bir fark tesbit edilmiştir(Tablo 4).

Tablo 4:Hepatit Markerlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Viral Hepatit	Lösemi		Lenfoma		Talasemi		Kontrol		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
HBsAg	Kız	10	50	6	40	3	23	5	25
	Erkek	13	43	16	55	4	14	6	18
Anti HBc	Kız	2	10	1	7	1	8	4	20
	Erkek	2	7	1	3	1	3	2	6
Anti HBs	Kız	3	15	7	46	3	23	4	20
	Erkek	7	23	4	14	3	10	3	9
Anti HAV	Kız	4	20	2	13	-	-	1	5
	Erkek	4	13	2	7	1	3	2	6
Anti HCV	Kız	2	10	-	-	3	23	-	-
	Erkek	2	7	-	-	4	14	1	3
HDV antijeni	Kız	1	5	1	7	-	-	1	5
	Erkek	1	3	-	-	-	-	1	3

TARTIŞMA

Hematolojik malignensili hastalara uygulanan yoğun myelosupressif tedavi ve sık sık yapılan kan transfüzyonları sonucu bu hasta popülasyonunda transfüzyonla ilişkili, özellikle hepatit virüsleri ve CMV'un etken olduğu viral enfeksiyonlar oldukça yaygındır(3,6). Viral hepatit, lösemili çocuklarda sık görülen major komplikasyonlardan biridir(7). Akdeniz ülkelerinde yapılan çok sayıda çalışmada post-transfüzyonel hepatitin yüksek oranda (% 8-13) ortaya çıktığı bildirilmektedir(8). Kan donörlerinin

HBsAg yönünden rutin olarak taranması HBV enfeksiyon insidansını önemli ölçüde azaltmıştır(5,9). Batı ülkelerinde post-transfüzyonel hepatitlerin çoğunu (>% 90) NANB hepatitler oluşturmaktadır ve bu NANB hepatitlerin yaklaşık % 90'ından ise HCV sorumlu bulunmuştur(5,9). HCV enfeksiyonları genellikle hafif seyirlidir ve vakaların yaklaşık % 50'si kronikleşir(8). Transfüzyon bağımlısı diğer bir yüksek risk grubu da talasemili hastalar olup splenektomi ve aşırı Fe birikimi gibi faktörlerin de katkısıyla bunların enfeksiyonlara karşı dirençleri son derece azdır(3,5). Biz lösemi, lenfoma ve talasemili hasta gruplarında hepatit viruslarının prevalansını araştırmak için yaptığımız bu çalışmada lösemili ve lenfomalı hastalarda HBsAg pozitifliğini (% 46 ve % 50) talasemi ve kontrol grubundaki oranlardan (% 16.6 ve % 20.8) oldukça yüksek bulduk. Bu farklılık malignensili çocuklardaki immün yetmezlik sebebiyle virus taşıyıcılığının artmasına bağlanabilir(6,7).Talasemili ve kontrol grubundaki HBsAg'(nin pozitiflik oranlarının (% 16.6 ve % 20.8) birbirine yakın olması HBV geçişinin kan transfüzyonu ünit sayısı ile belirgin şekilde ilişkili olmadığı ve parenteral bulaşmanın yanısıra diğer geçiş yollarının da olabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde normal popülasyondaki HBsAg prevalansını daha ziyade kan donörlerinde yapılan serolojik çalışmalar yansıtmaktadır. HBsAg prevalansı çeşitli bölgelere göre farklılık göstermekte olup % 3.8-21 arasında değişmektedir(10,11,12,13,14). Oysa bu oran Avrupa'da % 2-7 arasındadır(15). Ülkemizde çocuklarla ilgili çalışmalar çok azdır. Bir raporda bu oran % 3.3-8.5 olarak bildirilmiştir(15). Bizim kontrol grubunda bulduğumuz % 20.8'lik oran verilen sınırlar içindedir. Düşük oranlar muhtemelen kan donörlerinin ilk kez kan veren sağlıklı kişiler olmayıp önceden hepatit virusları yönünden kontrol edilmiş sağlıklı asemptomatik kişilerden seçilmesinden kaynaklanabilir.

Lösemili grup için % 20 ve lenfomalılar için % 25 olarak tesbit ettiğimiz anti HBs antikor cevabı oranları da talasemilerdeki % 14.2 ve kontrol grubundaki % 13.2'lik oranlardan yüksektir. Bu bulgular genel popülasyonumuzda bildirilen % 20 ve % 52 arasında değişen oranları desteklemektedir(15,16). Öztop S ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları benzer bir çalışmada 21 lösemi hastasının % 38.2'sinde, 15 lenfomalı hastanın % 73.3'ünde HBsAg pozitifliği gösterilirken bu oran talasemi grubunda % 9.1 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Aynı araştırmacılar anti HBs taşıyıcılığına da sırasıyla % 23.8, % 26.6 ve % 87 olarak bildirmişlerdir(17). Yurt dışında talasemi ile ilgili çalışmalarda HBsAg insidansı, İtalya ve Sicilya'da % 8 ile % 9.6 arasında(4,8) olup Hindistan'da yapılan çalışmalarda % 7.4 ile % 45 arasında değişkenlik göstermektedir(18,19). Bizim talasemi grubunda bulduğumuz % 16.6'lık HBsAg insidansımız İtalya'ya göre anlamlı biçimde yüksektir. Yine lösemi grubunda bulduğumuz % 46'lık HBsAg oranı da ABD'nde bildirilen % 21'lik (20) ve İngiltere'de bildirilen % 15.7'lik (6) oranların üstündedir. Bu durum ülkemizde HBV enfeksiyonlarının önlenmesi için alınan tedbirlerin yeterli olmadığını veya geç kaldığını göstermektedir. Kan donörlerinin HBsAg yönünden kontrolüne ilaveten anti HBc pozitifliği için de araştırılması HBV enfeksiyon insidansını düşürecektir. Tak başına Anti HBc pozitif kanların da enfeksiyöz olabileceği dikkate alınmalıdır. Anti HCV insidansının dağılımı incelendiğinde talasemi grubundaki % 16.6'lık oranın lösemi grubundaki % 8'lik orandan iki kat fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durum muhtemelen talasemililere verilen kan transfüzyon sayısının (ortalama 80 civarındadır), kanserli hastalardakine göre(bu grupta da ortalama 13 transfüzyon söz konusudur), daha yüksek olması ile açıklanabilir. Genel Popülasyonda anti HCV prevalansının genellikle % 1'in altında olduğu İngiltere'de lösemili hastalarda anti

HCV insidansı % 54.5 (21), Finlandiya'da % 24.5 (22) ve Çin'de % 60.7 (23) iken bu oran talasemili hastalarda İtalya'da % 62.9(5), Sicilya'da % 47 (8), Hindistan'da % 11-14(19,24) ve İngiltere'de de % 12 (25) gibi değişen oranlarda tesbit edilmiştir.

Bizim talasemi grubu için % 16.6 ve lösemi grubu için % 8'lik anti HCV pozitive bulgularımız talasemililer için İngiltere'de bildirilen % 12 ve Hindistan'daki % 11-14'lük bulgulara yakın, diğer ülkelerdeki oranlardan ise düşüktür. Ülkemizde kan vericilerinde anti HCV yapılan araştırmalarda prevalans % 3-0.8 arasında (26) iken bizim kontrol grubumuzda bu oran % 1.9 idi.

Kan donörlerinin HBV yanısıra HCV yönünden de özellikle viral RNA'nın tesbit edildiği PCR metodu gibi daha duyarlı testlerle taramasına ihtiyaç vardır. Yüksek risk grubundaki hastaların HBV aşısı ile erken immunuzasyonu ve bu hastalara verilen kanların dikkatli taranması, transfüzyon sonrası hepatit insidansını ve sonraki komplikasyonları azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Masucci MG:Viral immunopathology of human tumors. *Curr Opin Immunol.* 5:5, 693-700, 1993.
- 2- Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, et al:Medical Microbiology. London:Mosby Europe Limited 1993. P:33. 1-33.8.
- 3- Nigro G, Lionetti P, Digilo G, et al:Viral infections in transfusion-dependent patients with β thalassemia major:the predominant role of Cytomegalovirus.*Transfusion.*30:9, 808-813, 1990.
- 4- Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, et al:Longterm persistence of anti HBs after hepatitis B immunization in thalassaemic patients. *Infection.* 20:5, 276-278, 1992.
- 5- Resti M, Azzari C, Rossi ME, et al:Prevalence of hepatitis C virus antibody in beta-thalassemic polytransfused children in a long-term follow-up. *Vox Sang.*60; 246-247, 1991.
- 6- Locasciulli A, Vergani GM, Uderzo C, et al:Chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Cancer.* 52:1080-1087, 1983.
- 7- Rosetti F, Zancan L, Bonato MG, et al:Delta virus and childhood leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology.* 8, 23-32, 1991.
- 8- Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F, et al:HCV and HBV infection among multitransfused thalasseemics from eastern Sicilya. *Infection.* 202, 83-85, 1992.
- 9- Resti M, Azzari C, Rossi ME, et al:Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassaemic children with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *Eur J Pediatr.* 151, 573-576, 1992.
- 10- Aktaş F, Karabiber N, Saydam GS:Hastane personeli ve hastane dışından kişilerde Hepatit B yüzey antijeni ve antikor sıklığının karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 24:4, 299-306, 1990.
- 11- Aroğul S:Kan donörlerinde HBsAg prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi.* 1:4, 289-292, 1987.
- 12- Ayaz C, Bolaman Z, Gül K, et al:Diyarbakır'da kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HIV antikor araştırması. *Klimik Dergisi.* 5:2, 87-88, 1992.
- 13- Fındık D, Tuncer İ, Günaydın M:Sağlıklı kan donörlerinde Hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) araştırması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 19:1, 47-51, 1989.
- 14- Seber E:Kan donörlerinde HBsAg taraması. *İnfeksiyon Dergisi.* 1:2-3, 185-191, 1987.

- 15- Viral Hepatitle Savaşım Derneği: Viral Hepatit'92. In: Dünya'da ve Türkiye'de hepatit B epidemiyolojisi. Balık I(ed). İstanbul.Nobel Tıp Yayınevi. 1992.p:62-72.
- 16- Viral Hepatitle Savaşım Derneği: Viral Hepatit'92. In: Türkiye'de viral hepatitler. Kılıçturgay K(ed). İstanbul.Nobel Tıp Kitapevi. 1992.p:1-15.
- 17- Öztop S, Çetingül N, Olgun N, et al:Lösemili ve lenfomalı çocuklarda hepatitis B infeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi*. 2:3, 267-274, 1988.
- 18- Amarapurkar DN, Kumar A, Vaidya S, et al:Frequency of hepatitis B, C and D and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalasseemics. *Indian J Gastroenterol*. 11:2, 80-81, 1992.
- 19- Williams TN, Wonke B, Donohue SM:A study of hepatitis B and C prevalence and liver function in multiply transfused thalassemic and their parents. *Indian Pediatr*. 29:9, 1119-1124, 1992.
- 20- Ratner L, Peylan-Ramu N, Wesley R, et al:Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 58, 1096-1100, 1986.
- 21- Locasciulli A, Alberti A, Barbieri R, et al:Evidence of non-A, non-B hepatitis in children with acute leukemia and chronic liver disease. *American J Dis Child*. 137, 354-356, 1983.
- 22- Kolho E, Oksanen K, Honkanen E, et al:Hepatitis C antibodies in dialysis patients and patients with leukemia. *J Med Virol*. 404, 318-321, 1993.
- 23- Yao C, Fu Q, Xiao WH, et al:Detection of HCV infection by cPCR in patients with acute leukemia. *Chin Med J Engl*. 106:9, 647-649, 1993.
- 24- Bahattacharya DK, Bhattacharjee S, Lahiri M:Prevalence of hepatitis C in transfusion dependent thalassaemics and haemophilics. *Indian J Med Res*. 94, 430-432, 1991.
- 25- Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D, et al:Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major. *J Clin Pathol*. 43, 638-649, 1990.
- 26- Badur S:Hepatit C virus infeksiyonlarının serolojik tanısı. *Klinik Dergisi*. 3:2, 58-62, 1990.