

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU YAPILAN VE YAPILMAYAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA HEPATİT B VE HEPATİT C VİRUS SEROPOZİTİFLİĞİ

Ramazan SARI*
Halil İbrahim ÖZKAN**
Alper SEVİNÇ*
İsmet AYDOĞDU***

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA
** Turgut Özal Tıp Merkezi Kan
Merkezi, MALATYA
*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı, MALATYA

Amaç: Kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü olan ve olmayan hematolojik maligniteli hastalarda, hepatit B ve hepatit C virüs seropozitifliği arasındaki fark araştırıldı.

Materyal ve metod: Hematoloji servisinde tedavi edilen, kan transfüzyon öyküsü olan 35 ve transfüzyon öyküsü olmayan 52 hematolojik maligniteli hastada HBs Ag, anti-HBs ve anti-HCV antikor pozitifliği ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hematolojik malign hastalığı olup transfüzyon yapılmış ve transfüzyon öyküsü olmayan gruplarda birer hastada anti-HCV seropozitifliği saptandı (%2.8, %1.9). HBs Ag seropozitifliği transfüzyon yapılan hasta grubunda %22.8 (n=8), transfüzyon yapılmayan hasta grubunda %5.7 (n=3), kontrol grubunda ise %9 (n=9) olarak bulunmuştur. Anti-HBs antikor seropozitifliği transfüzyon yapılan hasta grubunda %31.4 (n=11), transfüzyon yapılmayan hasta grubunda %38.4 (n=20), kontrol grubunda %40 (n=43) oranında saptanmıştır.

Sonuç: Kan transfüzyonu yapılmış olan hematolojik maligniteli hastalarda HBs Ag seropozitifliği, kan transfüzyonu yapılmamış hasta ve kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Anahtar kelimeler: Hepatit, transfüzyon, hematolojik malignite

Seropositivity of hepatitis B and hepatitis C viruses in blood and blood products in transfused and non-transfused patients with hematological malignancies

Objective: We investigated the seropositivity difference of hepatitis B and hepatitis C viruses in hematologically malignant patients with history of blood and blood products transfusions.

Material and methods: HBs Ag, Anti-HBs and anti-HCV antibody positivity were investigated in 35 hematologically malignant patients with history of transfusions and 52 patients without history of transfusions with ELISA in the department of Hematology.

Results: Anti-HCV positivity was detected in 2.8% (n= 1) and 1.9% of patients (n= 1) with and without blood transfusion history, respectively. HBs Ag positivity was detected to be 22.8% (n= 8) in blood transfused group, and 5.7% (n= 3) in non-transfused group and 9% (n= 9) in the control group. Anti-HBs antibody positivity was detected in 31.4% of patients (n= 11) with a history of blood transfusion, 38.4% in the non-transfused group (n= 20), and 40% in the control group (n= 43).

Conclusions: HBs Ag positivity was found to be significantly higher in the transfused group when compared with the non-transfused group and the control group ($p<0.05$).

Key words: Hepatitis, transfusion, hematological malignancies.

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. İsmet AYDOĞDU
Turgut Özal Tıp Merkezi,
Hematoloji Bilim Dalı
44300, MALATYA
Tel: 0 (422) 341 06 60 4201
Fax: 0 (422) 341 07 28

Dünya üzerinde 350 milyon hepatit B virüs (HBV) taşıyıcısı, 300 milyon hepatit C virus (HCV) taşıyıcısı olduğu ve kan donörleri arasında %0.1-8 oranında HBV taşıyıcılığı, %0.01-2 oranında ise HCV taşıyıcılığı olduğu belirtilmektedir.¹ Yapılan çalışmalarda immün süprese gruplarda çeşitli viral, fungal, parazitik,

bakteriyel enfeksiyonların sıklığında artış saptanmıştır. Bu grup hastalarda viral hepatit sıklığında da önemli oranlarda artış olduğu gösterilmiştir. Hastanelerin hepatoloji, dializ ve hemato-onkoloji servislerindeki hastalarda ve burada çalışan sağlık personelleri arasında da hepatit B ve C virüs seropozitifliği sıklığının

Tablo 1. Gruplardaki HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV seropozitifliği sayı ve yüzdeleri

	Yaş	Kadın		Erkek		HBs Ag (+)		Anti-HBs (+)		Anti-HCV(+)	
		N=	%	N=	%	N=	%	N=	%	N=	%
Grup 1	50.3±8.2	12	34.3	23	65.7	8	22.8	11	31.4	1	2.8
Grup 2	48.5±8.1	22	42.3	30	57.7	3	5.7	20	38.4	1	1.9
Grup 3	52.2±7.7	25	23.0	84	67.0	9	9.6	43	40.2	0	0

yüksek olduğu belirtilmektedir.² Moldova'dan bildirilen bir çalışmada hemato-onkoloji servislerinde yatan ve multiple kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmış çocuk hastalarda anti-HCV pozitifliği oranının %15 olduğu bildirilmiştir.³

Bazı araştırmacılar özellikle HCV başta olmak üzere, bazı virüslerin lenfomaların etiolojilerinde önemli bir yeri olduğunu belirtmektedir. Öte yandan immün sistem baskılanması nedeniyle çeşitli malign hastalıklarda HBs Ag klirensinin yeterli düzeyde oluşmadığı veya geç olduğu ileri sürülmüştür.⁴ Bilindiği gibi viral hepatit B ve C'nin en önemli bulaşma yolları kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve seksüel temastır. Bu çalışma ile kan transfüzyonu öyküsü olan ve hiç transfüzyon yapılmamış hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B ve hepatit C virüs seropozitifliği araştırıldı.

MATERYAL VE METOT

Kliniğimizde hematolojik malignite (11 Akut Myeloblastik Lösemi, 11 non Hodgkin Lenfoma, 5 Akut Lenfoblastik Lösemi, 3 Myelodisplastik sendrom, 2 Myelofibrosis, 2 Kronik Myeloid Lösemi, 1 Kronik lenfositör lösemi) nedeniyle yatan 12 kadın, 23 erkek olmak üzere transfüzyon yapılmış toplam 35 hasta (grup1); Hematolojik malign hastalığı olan (15 non Hodgkin Lenfoma, 11 Kronik lenfositör Lösemi, 4 Hairy cell Lösemi, 6 Multiple Myeloma, 6 Hodgkin Lenfoma, 3 Myelodisplastik sendrom, 3 Akut Myeloblastik Lösemi, 3 Kronik Myeloid Lösemi, 1 Akut Lenfoblastik Lösemi) ve transfüzyon yapılmamış 22 kadın, 30 erkek olmak üzere toplam 52 hasta (grup 2); eşlik eden hastalığı ve transfüzyon öyküsü olmayan 25 erkek, 84 kadın olmak üzere toplam 109 olgu (grup 3) çalışma kapsamına alındı. Hastaların

izlem süresi ortalama 16.6±7.8 ay olup, transfüzyon öyküsü olan hasta grubunda ortalama transfüzyon sayısı 9.6±4.7 ünitedir. Transfüzyon için kullanılan kan ve kan ürünleri transfüzyon öncesinde modern mikropartikül tekniğine dayanan GBC anti-HCV ve HBs Ag hızlı test yöntemi ile hepatit B ve C yönden test edildikten sonra transfüzyon yapılmıştı. Gruplardaki tüm hastalar HBs Ag, Anti-HBs ve anti-HCV antikor pozitifliği yönünden qualitative ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Student-t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hematolojik malign hastalığı olup transfüzyon yapılmış ve transfüzyon öyküsü olmayan gruplarda birer hastada anti-HCV seropozitifliği saptanmış olup kontrol grubunda anti-HCV seropozitifliğine rastlanmadı. HBs Ag seropozitifliği 1. grupta %22.8 (n=8), 2. grupta %5.7 (n=3), 3. grupta %9 (n=9) olarak bulunmuştur. Anti-HBs antikor seropozitifliği 1. grupta %31.4 (n=11), 2. grupta %38,4 (n=20), 3. grupta %40 (n=43) oranında saptanmıştır (Tablo 1).

Grup 1'deki hastalardan bir tanesinde hem HBs Ag hem de anti-HCV pozitifliği saptandı. HBs Ag (+) olan 3 hastada ve anti-HCV (+) olan 1 hastada karaciğer transaminaz (AST ve ALT) düzeyleri 100 U/l'yi geçmeyecek şekilde yüksek bulundu ve bahsedilen bu 4 hasta klinik olarak akut hepatit tablosu ile uyumluydu. Diğer hastalarda ve kontrol grubunda karaciğer transaminaz seviyeleri normal sınırlarda saptandı.

Bu sonuçlar ışığında yapılan değerlendirme sonucunda hematolojik malignitesi olup transfüzyon yapılmış olan grupta HBs Ag

pozitifliği diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Student t testi, $p < 0.05$). Hepatit sıklığı ile transfüzyon sayısı ve enzim değerleri arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Kronik viral enfeksiyonların özellikle flavi virüs, kronik hepatit C virüs, hepatit G virus enfeksiyonunun B-hücre proliferasyonuna neden olarak B-hücreli lenfomaların etiopatogenezinde rol oynayabilecekleri ileri sürülmektedir. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada 100 adet lenfomalı hastanın 60 tanesinde PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) yöntemi ile HCV RNA pozitif saptanmıştır.⁴

Ellenrieder ve ark 69 lenfomalı hastanın 3'ünde (%4.3) anti-HCV pozitifliği, 9'unda (%13) hepatit G virüs pozitifliği saptamışlar ve bu enfeksiyonların klinik seyri ile kemoterapi arasında etkilenme olmadığını belirtmişlerdir.⁵

Transfüzyonla ilgili hepatitlerle ilk olarak 1943 yılında hemofilili bir hastada karşılaşılmış olup, günümüzde en önemli transfüzyon komplikasyonlarından biri olarak büyük bir sorundur.⁶ Posttransfüzyon hepatitlerin %67.5'inden HCV sorumlu iken yalnızca %2.5'inden HBV sorumludur.⁷

Konstantinova ve ark yayınladığı bir çalışmada⁸ yeni tanı konan akut lösemili hastaların %1.28'inde ilk tanı sırasında anti-HCV (+) iken 12 ay sonra Akut Myeloblastik Lösemili hastaların %67'sinde, Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların %40'unda anti-HCV (+) saptandı. HBs Ag pozitifliği Akut Myeloblastik Lösemili hastaların %12'si, Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların %25'inde saptandı. Kan donörlerinde ise %2.1 Hbs Ag, %1.86 anti-HCV (+)'liği saptandı. Bizim çalışmamızda hematolojik malign hastalığı olup transfüzyon yapılmış ve transfüzyon öyküsü olmayan grupta birer hastada anti-HCV seropozitifliği saptandı (%2.8, %1.9). HBs Ag seropozitifliği transfüzyon yapılmış olan grupta %22.8 (n=8), transfüzyon öyküsü olmayan grupta %5.7 (n=3), kontrol grubunda %9 (n=9) olarak bulunmuştur. Anti-HBs antikor seropozitifliği transfüzyon yapılmış olan grupta %31.4 (n=11), transfüzyon öyküsü olmayan grupta

%38.4 (n=20), kontrol grubunda %40 (n=43) oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında yapılan değerlendirme sonucunda hematolojik malignitesi olup transfüzyon yapılmış olan grupta HBs Ag pozitifliği diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Student t testi, $p < 0.05$). Bunun nedeni ise; hastaların hastalıkları süresince yeterince hassas olmayan hızlı hepatit testleri ile taraması yapılmış olan kan ve kan ürünleri transfüzyonları ile ilişkili olabilir.

Kemoterapi uygulanmış 29 lösemi-lenfoma, 19 solid tümör, 2 histiyositosisli toplam 50 çocuk hastada kronik viral hepatit geliştiği bildirilmiştir.⁹ Bu hastalara anti-HCV antikor taraması yapılmamış kan ürünleri transfüzyonu uygulanmıştı. Kemoterapi uygulandığı sırada çocukların %86'sında transaminaz seviyeleri yüksek bulunmuş, hastaların %10'unda ise bu enzimler 500 U/l'den daha yüksek saptanmıştı. İzlem süresinde çocukların 16'sında (%32) özellikle hafif derecede transaminaz seviyesi yüksekliği olmak üzere patolojik karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştı. Bu 16 hastanın 13'ünde kronik hepatit C virüs enfeksiyonu tespit edilmişti. Karaciğer enzimleri normal olan 34 hastanın sadece 2 tanesinde viral hepatit tespit edilmişti. Kemoterapi sırasında transaminaz değerleri 100 U/l'nin üzerinde olan hastalarda, transaminaz değerleri normal ya da hafif derecede yüksek olan hastalara göre daha sık viral hepatit görülmüştür. Bizim hastalarımızın sadece 4 tanesinde 100 U/l'nin altında olmak üzere transaminaz yüksekliği saptanırken bu dört hastanın tamamında orta derecede viral hepatit kliniği tespit edildi.

Transfüzyon öyküsü, serum AST ve hepatit G virüs ilişkisini ortaya koymak üzere yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda %48 hepatit G virüs saptanırken, hepatit G virüs pozitifliğinin AST değeri ve transfüzyon sayısı ile ilişkisi gösterilememiştir.¹⁰

Özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu üçüncü dünya ülkeleri başta olma üzere kemoterapi alan kanserli çocuklarda HBV pozitifliğinin %76, hepatit delta virüs pozitifliğinin de %8 gibi yüksek oranlara ulaştığı bildirilmiş olup bunların büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğuna dikkat çekilmiştir.¹¹

Son olarak 27. Ulusal Hematoloji Kongresinde Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğindeki malign ve non-malign hematoloji hastalarında HBs Ag ve anti-HCV seropozitifliğini saptamak amacıyla yapılan bir çalışma sunulmuştur. Bu çalışmada transfüzyon öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın yapılan değerlendirmede; malign hematolojik hastalarda HBs Ag pozitifliği %9, anti-HCV pozitifliği %9; non-malign hematolojik hastalığı olan hastalarda HBs Ag pozitifliği %5.2, anti-HCV pozitifliği ise %6.3 olarak saptanmıştır.¹² Bizim çalışmamızda grup 1'deki HBs Ag pozitifliğinin bu çalışmadan yüksek olmasını transfüzyon öyküsüne bağlamak mümkündür. Diğer gruplardaki oranlar her iki çalışmada da benzerlik göstermektedir. Anti-HCV pozitiflik oranının bizim çalışmamızda daha düşük olması ise özellikle lenfoma tanısı almış hasta ve toplam vaka sayısının az olmasına bağlanabilir.

Hematolojik malignite gibi immün sistem bozukluğu olması muhtemel olan hastalarda ve sık kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda hepatit probleminin önüne geçilmesi için kan donörlerinin daha hassas yöntemlerle taranması, disposable ekipman kullanılması önemli olup özellikle risk grubundaki kanserli hastaların aşılınması ön plana çıkarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995;15:5 9.
2. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. In: Sherlock S, Dooley J, ed(s). *Virus Hepatitis. Type B hepatitis: Epidemiology*. 10th ed. New York: Butterworth's Medical Publications 1996;277 8.
3. Kostitsa SS, Kuzin SN, Khukhlovich PA, et al. The detection of antibodies to the hepatitis C virus and to HBs Ag in donors with viral hepatitis and cancerous diseases in the Republic of Moldova. *Vopr Virusol* 1994;39(2):93 4.
4. Collier JD, Zanke B, Moore M, et al. No association between hepatitis C and B cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29(4):1259 61.
5. Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, et al. HCV and HGV in B cell non Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998; 28(1):34 9.
6. Lee CA. Transfusion transmitted diseases. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(2):369 94.
7. Zhao L, Lang L, Xiang S. The anti HCV assay in viral hepatitis and hepatoma and the relationship between HCV infection and blood transfusion. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1994;15(6):354 6.
8. Konstantinova TS, Shalaev VA, Shpeer EL, et al. Viral hepatitis B and C in patients with acute leukemias. *Ter Arkh* 1996;68(7):17 21.
9. Ballauff A, Krahe J, Jansen B, et al. Chronic liver disease after treatment of malignancies in children. *Klin Pediatr* 1999;211(2):49 52.
10. Skidmore SJ, Collingham KE, Harrison P, et al. High prevalence of hepatitis G virus in bone marrow transplant recipients and patients treated for acute leukemia. *Blood* 1997;89(10):3853 6.
11. Kumar A, Misra PK, Rana GS, Mehrotra R. Infection with hepatitis A, B, delta, and human immunodeficiency viruses in children receiving cycled cancer chemotherapy. *J Med Virol* 1992;37(2):83 6.
12. Dinçer M, Aslan V, Gülbaş Z. Hematolojik hastalıklarda HBs Ag ve anti HCV pozitiflik oranlarının değerlendirilmesi. 27. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı, 153.