

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

LENFOMA VE SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARIN TANI VE  
TEDAVİLERİ SÜRESİNCE HEPATİT B VE HEPATİT C  
SEROLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Nurcan ÜÇÜNCÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:**  
**Doç. Dr. Yavuz KÖKSAL**

**KONYA**

**2009**

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ.....	4
TABLO DİZİNİ.....	5
KISALTMALAR: .....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Tarihçe.....	9
2.2. Hepatit B Virüsü.....	9
2.2.1. Genom yapısı.....	10
2.2.2. Seroloji.....	12
2.2.3. Epidemiyoloji.....	14
2.2.3. i) Bulaşma yolları.....	14
2.2.3. ii) Risk grupları.....	18
2.2.3. iii) Dünyada HBV enfeksiyonu.....	19
2.2.3. iiiii) Türkiye’de HBV enfeksiyonu prevalansı: .....	19
2.2.4. Patogenez.....	20
2.2.5. Klinik.....	21
2.2.5. a) Akut Hepatit B enfeksiyonu.....	21
2.2.5. b) Kronik hepatit B enfeksiyonu.....	23
2.2.6. Tanı ve serolojik testler.....	24
2.2.7. Tedavi.....	25
2.3. Hepatit C Virüsü.....	28
2.3.1. Genom Yapısı.....	28
2.3.2. Epidemiyoloji.....	28
2.3.2. i) Bulaşma Yolları.....	29
2.3.2. ii) Risk Grupları.....	31
2.3.2. iii) Dünya ve Türkiye’de HCV enfeksiyonu.....	31
2.3.3. İmmünopatogenez.....	32
2.3.4. Klinik.....	32
2.3.4. i) Akut Hepatit C Enfeksiyonu.....	32
2.3.4. ii) Kronik Hepatit C Enfeksiyonu.....	33
2.3.5. Tanı ve serolojik testler.....	34
2.3.6. Tedavi.....	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışma grubunun seçimi.....	36
3.2. Aşı Cevabının Değerlendirilmesi.....	36
3.3. İstatistiksel yöntemler.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Hasta özellikleri.....	38
4.2. Serolojik özellikler.....	38
4.3. Tanı anında serolojisi pozitif olan hastalar.....	40
4.4. Tanı anında serolojisi negatif olan ve aşı yapılan hastalar.....	41
4.5. Aşıya cevap vermeyen hastalar.....	41
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	52
7. SUMMARY.....	53
8. ÖZET.....	55

9. KAYNAKLAR.....	56
10. TEŞEKKÜR.....	61

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Hepatit B virüsünün genomik yapısı .....	11
Şekil 2: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik seyir .....	15
Şekil 3: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik seyir .....	15
Şekil 4: Hepatit C Virüs enfeksiyonda seyir .....	33
Şekil 5: Hastaların cinsiyet dağılımı .....	38
Şekil 6: Hastaların tanı anında HBV seroloji durumları .....	40
Şekil 7: Tanı anında serolojisi negatif olan ve hepatit B aşısı yapılan hastaların seropozitiflik oranları ve antikör titreleri .....	42

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hepatit olgularında serolojik tanı .....	16
Tablo 2: Dünyada HBV'nun endemisitesi (21) .....	19
Tablo 3: Ülkemizde bulunan ruhsatlı hepatit B aşıları ve dozları .....	27
Tablo 4: HCV enfeksiyonu açısından risk grupları ve bulaşma şekilleri .....	31
Tablo 5: Hepatit C tanısında serolojik testler .....	34
Tablo 6: Hastaların serolojik özellikleri .....	38
Tablo 7: Hastaların tanılarına göre dağılımı .....	39
Tablo 8: Tanı anında serolojisi pozitif olan hastaların seropozitiflik oranları ve antikor titreleri .....	40
Tablo 9: Tanı anında serolojisi negatif olan ve hepatit B aşısı yapılan hastaların seropozitiflik oranları ve antikor titreleri .....	41
Tablo 10: Kansersiz çocuk hastalarda hepatit B aşılama sonuçlarını gösteren çeşitli çalışmalar .....	49

## **KISALTMALAR:**

<b>HBV:</b>	Hepatit B virüsü
<b>HBsAg:</b>	Hepatit B yüzey (surface) antijeni
<b>Anti HBs:</b>	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor
<b>HBcAg:</b>	Hepatit B kapsid (capsid) antijeni
<b>Anti HBc:</b>	Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor
<b>HBe Ag:</b>	Hepatit B kor antijeni
<b>Anti HBe :</b>	Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor
<b>HCV:</b>	Hepatit C virüsü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedirler. Hepatit B enfeksiyonu küresel bir sağlık sorunu olup, güvenilir aşıların 1982 yılından beri kullanımında olmasına rağmen önemli sağlık sorunlarında biri olmaya halen devam etmektedir (1).

Türkiye HBV enfeksiyonu yönünden orta riskli ülkeler arasında yer alır. Toplumda HBV sıklığı %3,9–12,5 olup bu sıklık doğudan batıya doğru gittikçe azalmaktadır. Kan vericilerinde HBV prevalansı %2,8 -10,75, HCV prevalansı %0–1,5 arasında değişmektedir (2). Sağlıklı 0–16 yaş grubu çocuklarda bu oran %2–12,4 arasında bulunmuştur. Virüsün taşıyıcılık oranı ise % 5–8 olup en sık çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde görülmektedir (3).

Hepatit B virüsü seroprevalansı transfüzyon alan çocuklarda artış gösterir (4). Ülkemizde çocuk hematoloji-onkoloji hastalarında seroprevalans ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup, tedavi başındaki HBsAg pozitifliği %0 ile %9, seroprevalans oranları %2 ile %21; tedavi sonunda ise bu değerler sırası ile %16–73,3 ve %24–99 olarak bildirilmiştir (4–8).

Yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması ile kanserli çocuk hastalarda sağkalım oranları artarken, bu kemoterapi protokollerinin oluşturdukları ağır mielosüpresyon, bu hastaların çok sık kan ürünü almalarını gerektirmektedir. Transfüzyonların en önemli komplikasyonlarından biri enfeksiyon geçişi olup, bunların en önemlileri arasında Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları önemli yer tutmaktadır (4,5). Bu enfeksiyonların yarattığı ciddi sorunlar, risk faktörlerinin en aza indirilmesi gereğini, verici kanlarının taranmasında daha duyarlı yöntemlere olan gereksinimi ve profilaksinin önemini ortaya koymaktadır. Çocuk onkoloji hastalarında sağkalım oranı giderek artmasına rağmen tedavi komplikasyonu olarak gelişen HBV ve HCV enfeksiyonu bu hastalar için özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaktadır (4–8).

Kemoterapi sırasında viral enfeksiyonun ortaya çıkması kemoterapinin uzun süreli kesilmesine, dolayısı ile primer hastalığın tedavisinin aksamasına yol açmaktadır. Kronik taşıyıcılarda hepatosellüler karsinom gibi kronik sekellerin de tanımlanmasından sonra bu hastalıktan korunmada çeşitli yollar araştırılmış ve aktif immünizasyonun risk gruplarında yaygın kullanımı önerilmiştir. Ülkemizde

ulusal hepatit B aşılaması ilk kez 1997 yılının Ağustos ayından itibaren sıfır yaş grubunda aşı programına alınmış ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ithal edilen maya türevi bir aşı kullanılmıştır. Sağlık bakanlığı hepatit B aşısını, aşılama programında 2004 başından itibaren doğumdan hemen sonraya alarak yeni bir düzenleme yapmıştır (9).

Bu tez çalışmasında, Çocuk Onkoloji kliniğinde tanı konulan ve tedavi edilen lenfoma ve solid tümörlü hastalarda, tanı anında ve tedavileri süresince HBV ve HCV serolojilerinin incelenmesi, serolojisi negatif olan ancak hepatit B aşısı uygulanan hastaların bağışıklık durumu ve kan ürünlerinin transfüzyon sayısı ile enfeksiyon sıklığının arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü enfeksiyonu, ülkemizde karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (2 milyar insan)'nın bu virüsle karşılaştığının serolojik delilleri söz konusudur. Yine yaklaşık, 400 milyon kişinin bu virüsü taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl bir milyondan fazla insan HBV ile ilgili kronik karaciğer hastalıklarından (siroz, hepatosellüler karsinoma) ölmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3–4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir (10).

Hepatit C virüsü, HBV enfeksiyonuna nazaran çok daha yüksek oranda kronikleşmektedir ve ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının nedeninde önemli bir yere sahiptir. Hepatit C virüsü enfeksiyonu, HBV enfeksiyonu kadar yaygın değildir. Ülkemizde HCV prevalansı %0,3- 1,8 arasında olup yaklaşık 600 bin insanımızı ilgilendirmektedir (10,11). Dünyada yaklaşık 300 milyon kişide HCV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (11).

### 2.1. Tarihçe

İlk kez Hipokrat'ın viral hepatitleri tanımladığı bilinmesine rağmen, kayıtlara geçişi 1883 yılında Bremen'deki tersane işçileri arasında çiçek aşısını takiben oluşması sonucu olmuştur (1).

Antik çağlardan beri bilinen sarılıkta salgın hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908'de Mc Donald düşünmüş, 1912'de Cockayne epidemik formu tanımlanmış ve 'enfeksiyöz hepatit' demiştir. Viral hepatitlerde karaciğer hasarını belirlemede aminotransferazlardan, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 1950'lerden beri kullanılmaktadır. Krugman'ın çalışmaları hepatit A ve B arasında epidemiyolojik farkı ortaya koydu. Hepatit A fekal-oral yolla, hepatit B parenteral bulaşmaktadır. Avustralyalı yerli bir hastanın kanında 'Au' antijeninin bulunmasıyla hepatit serolojisinde yeni bir çığır açıldı. Dane partikülü 1970'de, kor antijeni 1971'de, DNA polimeraz 1973'de ve virüsün özgül DNA'sı 1974 de tanımlandı. Önceleri non-A non-B (NANBH) denilen HCV 1974'lerden beri bilinmektedir (12).

### 2.2. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinden '*Orthohepadnavirus*' cinsinde yer alır. Ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virüsleri gibi dar bir konak spektrumu

ve doku tropizmine sahiptir. Enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül oluşumuna yol açması nedeni ile diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahip olan HBV'nün, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olursa; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle (Dane parçacığı, enfeksiyona neden olmayan küresel parçacık ve enfeksiyona neden olmayan tübüler parçacık) rastlanır;

- Yaklaşık 42 nm (42–47 nm) çapında, enfektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri,
- Yaklaşık 22 nm (16–25 nm) çapında içinde nükleik asit bulunmayan, enfeksiyona neden olmayan küresel partiküller,
- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerde serumda bulunan, 22 nm çapında 50–500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, enfeksiyona neden olmayan tübüler partiküller (13).

Her üç formda enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500ng/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. AntiHBs antikorları ile reaksiyon verirler. Enfeksiyona neden olmayan formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel parçacıklar oluşturur (13).

### 2.2.1. Genom yapısı

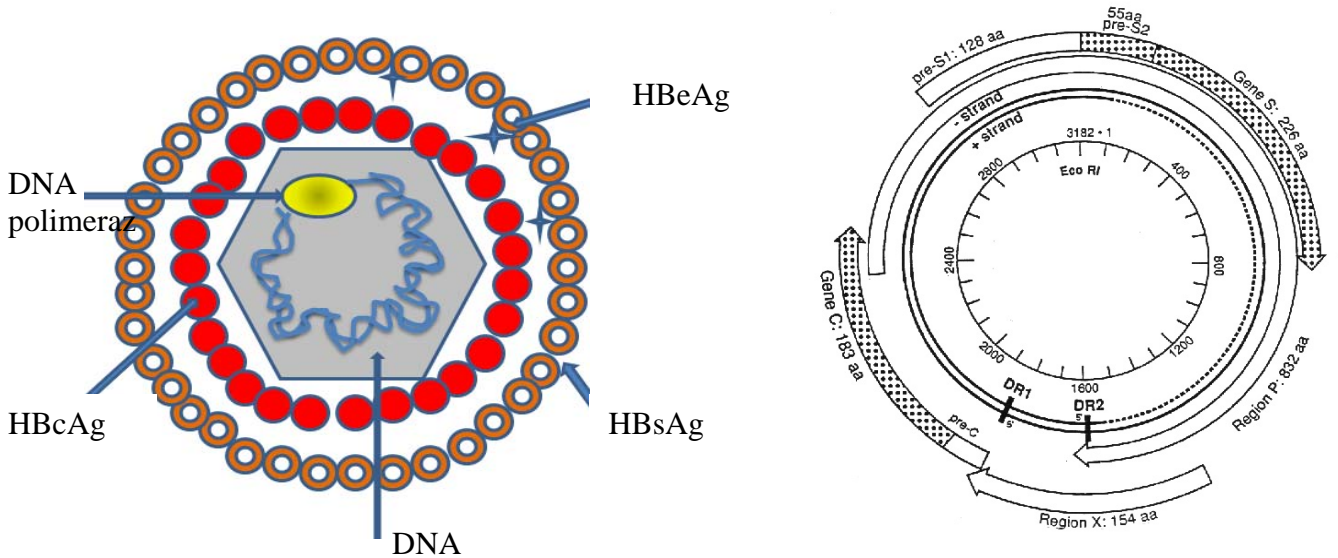
Blumberg'in 1963 yılında bir Avustralya yerlisinin kanında izole ettiği Avustralya antijenine günümüzde Hepatit B yüzey antijeni denilmektedir. '*Hepadnaviridae*' ailesinden olan bu virüsün doğal kaynağı insandır ve buldukları kaynakta persistan enfeksiyonlara, karaciğer hasarına neden olur (14).

Hepatit B virüsü, 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda küçük çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Hepatit B virüsü, insanlarda hastalığa neden olan en küçük virüstdür. Virüsün en önemli özelliği genomu oluşturan armaların asimetrik olmasıdır. Tamamlanmamış negatif sarmal mRNA'ya komplementerdir. Tamamlanmamış pozitif sarmal ise daha kısadır. Pozitif sarmalın 5' ucunda sabit diziler varken 3' ucunda değişken bir dizi yapısına sahiptir. Kısmi çift sarmal HBV-DNA yapısı 5' ucundaki 224 baz çifti ile sağlanır. Negatif sarmal 5' uca kovalent bağlanan bir protein içerirken kısa RNA oligomer pozitif sarmalın 5'ucuna bağlanır (14).

Negatif sarmalın üzerinde dört tane açık okuma alanı vardır (ORF: Open Reading Frame ). Bu okuma alanları: kor, polimeraz, yüzey, X'dir. Hepatit B virüsü 3,2 kb'lık bir virüs olmasına rağmen üst üste binen genleri ile gen kodlama kapasitesini en ekonomik şekilde kullanır. Hepatit B virüsü genomu içindeki protein kodlayan bölgeler dışında iki direk tekrar bölgesi ( Direct Repeat: DR) vardır ve 10–12 bazlık bu bölgeler replikasyonda önemli roller oynar (14).

Hepatit B virüsün de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S,C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir. Hepatit B virüsünün uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini, X geni X proteinini ve P geni de DNA polimerazi kodlamaktadır. Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunmakta; dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinlerde farklı olmaktadır. Bu nedenle 4 adet ORF'ye sahip olmasına rağmen HBV tarafından 7 değişik polipeptid üretilmektedir (15).

Hepatit B virüsü ile enfekte bireylerin serumlarında bol miktarda enfeksiyon oluşturmeyen HBsAg saptanır. Aşı üretiminde özellikle bu enfeksiyon oluşturmeyen HBsAg yapıları kullanılır. S bölgesi viral zarf proteinlerini kodlar ve S, pre-S1, pre-S2 diye 3 gruba ayrılır. Pre-S aminoasitlerinin (aa) hidrofilik bir yapısı vardır. Bu aa'ler virüsün lipidli dış zarfını çevrelerler. Bu yapılara karşı antikorlar oluşumu söz konusudur. Oluşan antikorlar virüsün enfektivitesini azaltmaya çalışır (14).



Şekil 1: Hepatit B virüsünün genomik yapısı

### 2.2.2. Seroloji

Hepatit B virüsü replikasyonu sırasında çeşitli virus parçaları üretilir. Bunlardan bazıları kan akımına girer ve fark edilebilen değişikliklere neden olur. Bazıları sadece karaciğer biyopsisi ile fark edilirse de kimisi içinde ayrıntılı, özelleşmiş, güvenilirliği az testler yapmak gerekir (16).

**HBs Antijeni:** Hepatit B virüsü ile temastan 1–12 hafta sonra ortaya çıkar. Hepatit bulguları ise HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından 1–7 hafta sonra (ortalama 4 hafta) belirginleşir. Hastalık boyunca serumda tespit edilir ve konvelesan dönemde kaybolur. Hastaların çok az bir kısmında HBsAg çok erken dönemde serumdan temizlenerek semptomlu dönemde tespit edilemeyebilir. HBsAg'nin serumdaki varlığının hastalığın başlangıcından itibaren 12 haftadan uzun sürmesi kronikleşme olacağı lehine bir bulgudur. HBsAg akut hastalığın başından itibaren pozitif olmakla birlikte tek başına akut hastalığın göstergesi olarak kabul edilemez. Çünkü tek başına pozitifliği kronik taşıyıcılığı gösterebileceği gibi, hastalık seyrinde HBsAg'nin kaybolduğu ancak anti-HBs'nin gösterilebilir düzeye ulaşmadığı pencere döneminde akut viral hepatit tanısının atlanmasına yol açabilir (17).

**HBc Antijeni:** Kor bölgesi antijeni olduğundan viryonu parçalayan ve HBsAg'ini uzaklaştıran özel teknikler olmadan, yani rutinde serumda gösterilemez. Ancak karaciğer dokusunda gösterilebilir. Öte yandan serumda HBeAg varlığı genelde karaciğer dokusunda HBcAg ile koreledir (17).

**HBe Antijeni:** Hepatit B virüsünün kor kısmında yer alan internal bir antijendir. Serumda bulunması viral parçacıkların, DNA polimerazın, HBV DNA'nın varlığını, hepatit B' nin aktif olarak çoğaldığını gösterir. Kısa ömürlü olup HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve daha önce kaybolur. On haftadan uzun süreli kalması enfeksiyonun kronikleşeceğini, negatifleşmesi ve özellikle de anti-HBe'nin ortaya çıkması ile birlikte ise iyileşmeye doğru gidişi gösterir (18, 19). Fakat mutant HBV türleri hiç HBeAg üretmeyebilirler, antiHBe varlığında dahi replikasyona devam edebilirler. Bu durumda serum HBV DNA'sı ölçülebilir düzeydedir. Bu mutant virüslerin kanıtı için virüs genotipinin moleküler analizi yapılmalıdır (19,20).

**HBV DNA:** Enfeksiyonun başlangıcında serumda saptanabilen ilk belirleyicilerdendir. Hassas testler kullanılarak enfeksiyonun ilk haftasında tespit edilebilir fakat '*polymerase chain reaction*' (PCR) yöntemi pahalı ve yapılması zor olduğundan sıklıkla kullanılmaz (16). Viral replikasyonun, bulaştırıcılığın, aktif karaciğer hastalığının en hassas ve direk belirleyicisidir. Genellikle araştırmalar

için, kronik hepatit B enfeksiyonunun ilerlemesini izlemek için, HBsAg ve Anti-HBe pozitif fakat HBeAg saptanamayan hastalarda HBV'nin olası varlığını göstermek için kullanılır (19).

**Hepatit B DNA polimeraz:** Hepatit B enfeksiyonunun başında ilk bir haftada, HBV DNA ile aynı zamanda serumda saptanabilir. Standart test olarak kullanılmaz. Hastalığın gelişim sürecini takipte, tedavi uygunluğunu belirlemede ve araştırma amaçlı kullanılır (16).

**Anti-HBc:** Enfeksiyonun seyrinde başlangıcı takiben birkaç haftada saptanabilen, ilk ortaya çıkan antikordur. Akut dönemde IgM ortaya çıkar ve 10 ay kadar pozitif kalır. HBsAg kaybolduktan sonra, ALT yükselmeden önce, IgG ortaya çıkar ve sürekli pozitif kalır. İmmünglobulin M birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4–8 ay sonra serumda tespit edilemez. İmmünglobulin M'nin yokluğunda geçirilmiş enfeksiyon veya kronik enfeksiyonu gösterir. Bu bilgi, anti-HBs pozitif olduğunda bu durum aşılardan mı kaynaklı, yoksa enfeksiyon mu anlamada bize yardımcı olur. Eğer testler sonucunda anti-HBc IgG negatif olarak bulunursa kişinin virusla hiç karşılaşmadığını ve HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığını düşündürmelidir. Bazı olgularda HBsAg hızla kaybolurken, anti-HBs oluşmaya başlar. Akut dönemde bu iki test de negatif sonuç verebilir. Bu döneme pencere dönemi denir ki bu dönemde anti-HBc IgM testi pozitiftir. Bu antikör virüsü etkisizleştirmez (16,18).

**Anti-HBe:** HBeAg'nin kaybolmasından birkaç hafta sonra, HBsAg negatifleşmeden antiHBs oluşmadan ortaya çıkar. Akut hepatitli hastalarda düzelmeyi, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise virus replikasyonunun ortadan kalktığını düşündürür (pre-cor mutantlar hariç) ve 1–1,5 yıl pozitif kalabilir ve bulaştırıcılığının düşük olduğunu gösterir (1).

**Anti-HBs:** Ortaya çıkan son antikordur ve hepatit B'yi etkisizleştirebilir. Serumda saptanması vücudun enfeksiyonla baş edebildiğini gösterir (21). HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle başlangıçtan üç ay sonra ortaya çıkar. Çoğu kişide hayat boyu kalıcıdır. İmmünkompleks oluşumu ile birlikte artrit ve döküntü gelişen hastaların %10- 20'sinde klinik hepatit bulguları başlamadan önce ve antijenemi esnasında anti-HBs ortaya çıktığı gösterilmiştir. HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti-HBs pozitif olabilir. Bu durum mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır. Aşı-lama ile %10 koruma olmayabilir. Nadiren olsa da aşılananların da hepatit B geçir-

diği görülebilmektedir. Bunun nedeni olarak da mutant şuşlar suçlanmaktadır. Tek başına anti-HBs pozitifliği aşılamaı, anti-HBc pozitifliği ise doğal bağışıklığı gösterir (1,16, 20).

### **2.2.3. Epidemiyoloji**

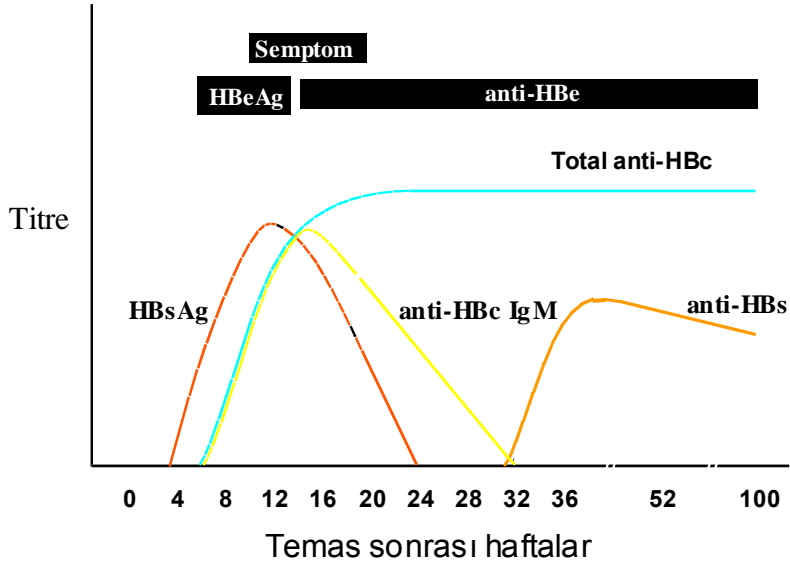
Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV'ye bağlı akut hepatitin ortalama %5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da hepatosellüler kanser gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400–500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (21)

#### **2.2.3. i) Bulaşma yolları**

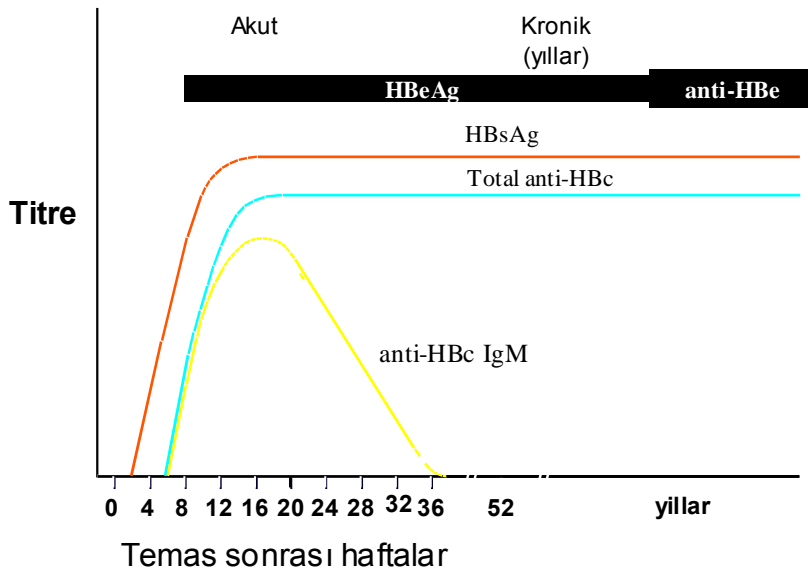
Bulaşmada en önemli kaynak dünyada 400–500 milyonluk büyük bir rezervuar olan taşıyıcı insanlardır. Dört ana bulaşma yolu vardır (22).

1. Perkutan (parenteral)
2. Vertikal (perinatal )
3. Horizontal
4. Cinsel

**1. Perkutan (parenteral yol):** Hepatit B virüsünün bulaşmasında en önemli kaynak; enfekte bireylerin kanı ve vücut sıvılarıdır. Perkutan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkutan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme yaptırmayla olmaktadır.



Şekil 2: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik seyir



Şekil 3: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik seyir

Tablo 1: Hepatit olgularında serolojik tanı

	HBsAg	HBeAg	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV-DNA
Akut hepatit B enfeksiyonu	+	+	+	-	-	-	-/+
Hepatit B pencere dönemi	-	+	+	-	-	-	-/+
Geçirilmiş ve bağışık hepatit B	-	-	-	+	+	+	-
Sağlıklı taşıyıcı	+	-	-	+	+	-	-/+
Kronik hepatit	+	+	-	+	-	-	+
Kronik mutant B tipi	+	-	-	+	-/+	-	+
HBV aşısı ile aşılanmış	-	-	-	-	-	+	-



Ayrıca kanla bulaşmışlığa bağlı olarak havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir (21).

Kan ve kan ürünlerinde '*enzyme-linked immunosorbent assay*' (ELİSA) gibi duyarlı testlerle HBsAg taranmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nun bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da transfüzyon sonrası hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif enfeksiyöz HBV sağlıklı taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır. Pıhtılaşma faktör preparatları binlerce kişinin kanında oluşan plazma havuzlarından elde edilir. Bu tip preparatlar gösterilemeyecek kadar az olan HBsAg düzeyleri yüzünden bulaşma kaynağı olabilmektedir (21).

Perkutan HBV bulaş yolu; perinatal ve horizontal bulaşmanın az olduğu düşük endemisite bölgeleri için daha önemli olmakla birlikte, tüm endemisite bölgelerinde görülür (22).

**2. Vertikal (Perinatal) bulaşma:** Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %40-50'dir. Bu oran, HBeAg pozitif bir annede daha yüksektir. Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin 3. trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukozal sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının, annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (21).

Doğum sonrasında anne sütüyle de bulaşma olabilir fakat Martino ve ark.'larının(23) yaptığı çalışmada anne HBeAg pozitif değilse, anne sütü alan bebeklere, bulaşma riskinin yüksek olmadığı gösterilmiştir.

**3. Cinsel bulaşma:** Hepatit B virüsünün başlıca yayılma yollarından biridir. Tüm endemisite bölgeleri için geçerli olmakla birlikte düşük endemisite bölgeleri için daha önemli bir bulaş yoludur. Eşcinseller arası cinsel ilişki, HBV için en riskli cinsel bulaş şeklidir. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı kan teması riski artırmaktadır. Kandan daha az konsantrasyonlarda virüs bulunsa da, genital sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşa neden olmaktadır. Multipl heteroseksüel partneri ve başka seksüel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. Hepatit B virüsünün enfeksiyon riski partner sayısı artmasına paralel olarak 3–11 kat artmaktadır (22).

**4. Horizontal bulaş:** Hepatit B virüsünün parenteral, perinatal ya da cinsel temasın gösterilemediği durumlarda görülür. Özellikle endemisitesi yüksek ve orta bölgelerde etkin bulaşma yollarından biridir. Bu bölgelerde başlıca çocukluk ve ergenlik dönemi bulaşmalarından sorumlu tutulmakta ise de hemen her yaş grubunda görülebilir (24–26). Bu bulaşma yolunun nedeninin kan tükürük ve seröz sıvıların defektli cilde teması sonucu olduğu kabul edilmektedir. Doğrudan kandan türeyen plevra, periton sıvıları gibi vücut sıvıları serumda bulunan düzeylere benzer düzeylerde virüs içerirler. Semen ve salyada HBV yoğunluğu serumdakine göre 1000 kez daha azdır (26). İdrar, dışkı, anne sütü, ter, gözyaşı, vajinal salgı, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında virüs yoğunluğu çok düşüktür. Bunlardan sadece semen ve salyada bulaşma önemlidir (25).

Aynı evde yaşayanlar arasında geçiş önemlidir. Kişisel eşyaların ortak kullanımı, bulaşmış yüzeylerden enfeksiyon alınması gibi yollarında bulaşmada etkili olabileceğine dair yayınlar vardır. Gelişmiş ülkelerde bu tip bulaş az olup, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bulaş yoludur. Hepatit B virüsünün fekal-oral bulaşmaz ancak oral mukozadaki hasarlara bağlı ağız aracılığıyla bulaşabilmektedir (1).

### **2.2.3. ii) Risk grupları**

Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar, sık kan ve kan ürünleri verilen veya hastanelere bağımlı olup sık perkütan girişimlerde bulunan hematoloji- onkoloji ve hemodiyaliz hastalarıdır. Gelişmiş ülkelerde görülen bir başka risk damar içi uyuşturucu kullananlardır. Bu duruma ortak enjektör kullanımı yol

açmaktadır. İyice sterilize edilmemiş aletlerle dövme yaptıranlar da perkütan bulaşma açısından risk taşırlar (21).

Ayrıca sağlık personeli, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, kulak deldirenler, erkek eşcinseller, fahişeler, çok eşli heteroseksüeller, hepatit B taşıyıcıları ile yakın teması olan kişiler, hepatit B taşıyıcı annelerin bebekleri, yetiştirme yurtları, ıslahevi ve cezaevinde yaşayanlar risk grubuna girmektedir (9).

### 2.2.3. iii) Dünyada HBV enfeksiyonu

Tablo 2: Dünyada HBV'nin endemisitesi (21)

Özellik	Düşük	Orta	Yüksek
HBsAg (+)	< %2	% 2–10	% 10
Anti-HBs (+)	% 5–10	% 20–60	% 70–90
Eksiyonun alınma yaşı	Erişkin	Yenidoğan, çocuk, erişkin	Erken çocukluk
Başlıca bulaşma yolu	Cinsel, perkütan	Horizontal	Perinatal, horizontal
Coğrafi bölgeler	Kuzey Avrupa Batı Avrupa Kuzey Amerika Avustralya Yeni Zelanda	Güney Avrupa Doğu Avrupa Güney Amerika Orta Amerika Ortadoğu Orta Asya Japonya	Güneydoğu Asya Çin Güney Amerika (Amazon) Pasifik adaları Afrika ülkeleri Alaska

### 2.2.3. iiiii) Türkiye'de HBV enfeksiyonu prevalansı:

Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre Türkiyede HBsAg seroprevelansı, %3,9–12,5 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda, Güneydoğu Anadolu bölgesinde, özellikle Diyarbakır'da, HBsAg seroprevelansı %10'un üzerinde bulunmaktadır. Bu sonuçlar orta derecede endemik bölgede bulunduğumuzu ve ülkemizde 4 milyon civarında taşıyıcı olduğunu göstermektedir (21).

HBsAg taramalarının yayıldığı çalışmalar içinde en çok yer alan gruplardan biri donörlerdir. Kızılay Kan Merkezi verilerine göre 1985 yılında incelenen 298553 donöre ait kanda HBsAg pozitifliği %6,7 oranında iken daha sonraki yıllarda bu

oranın giderek azaldığı dikkat çekmektedir. Kızılay Kan Merkezi 1998 yılında 396141 donörde %1,4 oranında HBsAg pozitifliği belirlemiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1998 yılında Türkiye genelinde çalışılan 1.377.688 kanda ise %1 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (21).

Türkiye’de çocuk yaş grubunda HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar oldukça yetersizdir. Araştırmalardan elde edilen verilere göre ülkemiz çocuklarında %2–12,1 oranlarında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (21). Kanserli çocuklarda tanı anında HBsAg pozitifliği %6,1 iken, anti-HBs pozitifliği %7,7 olarak bulunmuştur (4).

Anti HBs’nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre anti-HBs pozitifliği oranı %20,6–52,3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + anti-HBs pozitifliği) %25–60 arasında olduğu söylenebilir (21).

#### **2.2.4. Patogenez**

Hepatit B virüsü ile enfekte bireylerin çoğunda, klinik ve subklinik seyredilebilen hepatit tablosu oluşur. Virüs replikasyonu, birkaç hafta içinde kendiliğinden sonlanır, devam eden daha az sayıda hastada ise kronik hepatit gelişir ve bunlarda siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski fazladır. Kronik enfeksiyon riski ile yaş arasında ters orantı vardır (1).

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun patogenezini çok kompleksdir. Hepatit B virüsü hepatotoksik değildir. Kronik HBV taşıyıcılarının çoğunda, serumda yoğun virüs partiküllerinin bulunmasına karşın karaciğer hastalığının bulunmaması, virüsün hepatotoksik olmadığı görüşünü desteklemektedir. Hepatit B virüsünün enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immün yanıtının rolü vardır. Patogenezde genel olarak immün kökenli süreçlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Karaciğer parankim nekrozundan sitotoksik T ve doğal öldürücü hücreler sorumludur. T hücre fonksiyonu zayıflamış kişilerde (down sendromu, lösemili, kanserli, HIV enfeksiyonlu kişiler, yenidoğanlar) nekroz ılımlıdır ancak virüs tam olarak elimine edilemez. Sonuçta ya birkaç hafta veya ayda iyileşen akut hepatit, ya da yıllarca süren kronik hepatit tablosu gelişir. Kimi kişilerde hepatik inflamasyon ve nekrozdan hemen önce aşırı duyarlılık reaksiyonlarına benzer belirtiler (artralji, deri döküntüleri, vaskülit) vardır. Bu

belirtiler dolaşımdaki antijen-antikor kompleksleri ile oluşur. Bunların en ciddi şekli erişkin periarteritis nodoza'dır (26,27).

## **2.2.5. Klinik**

### **2.2.5. a) Akut Hepatit B enfeksiyonu**

Erişkinlerde HBV enfeksiyonları %80 oranında belirtisiz seyrederken, %20 oranında akut hepatit ve %1 oranında da fulminan hepatit gözlenir. Hasta klinik olarak (17):

- İnaparan
- Anikterik (ancak semptomatik)
- İkterik
- Fulminan gidiş gösterebilir.

Hepatit B virüsü ile enfekte olduktan sonra %95 olgu iyileşirse de %5 olgu kronikleşir ve bu olgularda siroz ve karaciğer karsinomu riski yüksektir. Tüm akut viral hepatitlerin kliniği birbiriyle benzerlik gösterir ve klinik olarak viral hepatitleri ayırt etmek mümkün değildir. Tüm viral hepatitlerde olduğu gibi erişkinlerde klinik tablo çocuklardan ve gençlerden daha gürültülüdür (17).

Akut B hepatiti (ABH) 4 ana klinik döneme ayrılır (17)

- İnkübasyon dönemi
- Preikterik dönem
- İkterik dönem
- Konvelesans

**İnkübasyon dönemi:** Akut B hepatiti ortalama 70 gündür (30–180). Hasta bu dönem boyunca asemptomatiktir ve kendini iyi hisseder.

**Preikterik dönem:** Başlangıç genellikle sinsi ve bulguları nonspesifiktir. Hastalarda genellikle halsizlik, yorgunluk şikâyetleri mevcuttur. Halsizlik ilk ve en sık rastlanan semptomdur ve genel olarak en son kaybolur. Kısa bir süre sonunda iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadranda antiasitlerle, pozisyonla, yiyeceklerle, dışkılama ile değişmeyen hafif bir ağrı diğer semptomlara eklenir. Yiyeceklerin ve sigaranın tat ve kokusuna tahammülsüzlük gelişir. Bulantı ve kusma önceleri hafifken gittikçe şiddetlenir. Preikterik fazın bu semptomları 3–10 gün sürer ve yerini idrar renginde koyulaşma ve sarılığa bırakır (17).

Akut B hepatitli hastaların bir bölümünde (%5–15) ve genel olarak kadınlarda, bu dönemde serum hastalığına benzer sendrom ortaya çıkar. Bu tablo ateş, döküntü ve artritten oluşur ve immünkompleks depolanmasının bir sonucu olarak gelişir. Akut B hepatitli çocuklarda bu sendroma benzer papüler akrodermatitis (Gianotti hastalığı) tariflenmiştir. Bu hastalık cilt döküntüleri, lenfadenopati, lenfadenit, hafif veya genellikle anikterik akut viral hepatitle karakterizedir (17).

**İkterik Form:** Sarılık ve koyu renkli idrar akut hepatitin en ayırıcı semptomlarıdır. Bu semptomlar genellikle preikterik dönemin 4–10. gününde ortaya çıkmakla birlikte bazı hastalarda preikterik dönem semptomları oluşmadan da ortaya çıkabilir. Preikterik dönem sonrası sarılığın ortaya çıkması ile hastalar kendilerini daha iyi hissederler. İdrar renginde koyulaşma, skleralardaki sarılıktan daha erken dönemde dikkati çeker. Viral hepatitlerde sarılıkla birlikte, safra pigmentlerinin dışkıya geçişindeki azalma nedeniyle açık renkli dışkı oluşursa da, genellikle tıkanma sarılığında olduğu gibi beyaz renk gözlenmez. Hastaların bir kısmında sarılıkla birlikte kaşıntı şikâyeti mevcuttur. Fizik muayenede bilirubin seviyeleri 2,5 -3 mg/dl ise en kolay sklerada ve dilaltı ligamanında fark edilmek üzere sarılık tespit edilebilir. Bilirubinlerin yükselmesi ile cilt sarı renk alır. Abdomen muayenesinde karaciğer büyük, yumuşak ve hassastır. Hastaların bir kısmında splenomegali vardır. Lenfadenopati önde gelen bulgu olmakla beraber arka servikal lenfadenopati sıktır (17).

Sarılığın süresi genellikle 1–3 hafta olup, 4 haftayı nadiren aşar. Sarılık yaşlı hanımlarda daha uzun sürer. Klinik iyileşme enfeksiyonun tümüyle sonlandığını göstermez, biyokimyasal ve histolojik iyileşme daha uzun zamanlarda tamamlanır. Bazı olgularda hepatit '**kolestatik formda**' ve uzun süre (8 aya kadar) devam edebilir. Bu olgular kronikleşme ile karıştırılmamalıdır. Ayrıca bu olgularda iyileşme kural olarak tamdır (17)

### **Fulminan form**

Fulminan karaciğer yetmezliği, önceden bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan hastalarda sarılığın başlamasından sonra 2 hafta içerisinde ensefalopatinin gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Bu süre 2–12 hafta arasında olursa subfulminan karaciğer yetmezliği olarak tanımlanır. Bir diğer yaklaşımda ise, sarılığın ortaya çıkmasından bir hafta sonra ensefalopatinin gelişmesi hiperakut, 2–4 hafta

içerisinde gelişmesi akut, 5–12 hafta arasında gelişmesi ise subakut karaciğer yetmezliği olarak değerlendirilmektedir (28).

Akut viral hepatitlerin en kötü formu olup, fulminan karaciğer yetmezliklerin % 30-70'inden HBV sorumludur. Akut viral hepatitlerin % 1'inde görülür ve sağ kalım oranı %40–50 arasındadır. Hepatit B virüsüne bağlı fulminan karaciğer yetmezliği tablosundan % 50 oranında HDV koenfeksiyonu ya da süperenfeksiyonu sorumludur (28).

#### **2.2.5. b) Kronik hepatit B enfeksiyonu**

Tespit edilebilen bir akut hepatit atağından sonra 6–9 ay içinde iyileşmeyen hastalar kronik hepatit B olarak adlandırılır. İyilik parametresi olarak klinik, biyokimyasal veya viral işaretler kullanılabilir ancak bunlar içinde en objektif olanı viral parametrelerdir (HBsAb ve HBeAb oluşumu). Birçok vakada ise akut hepatit dönemi tespit edilemez ve 6 aya düzelmeyen vakalar sessizce kronikleşirler. Bunların tanısında HBsAg'nin kanda gösterilmesi yeterlidir. Serum HBsAg (+) olan vakalar serum ALT yüksekliliği ile birlikte (inflamasyon (+) taşıyıcılar, yani hastalar) olabileceği gibi ALT değerleri normalde (inflamasyon (-) taşıyıcılar) olabilir (29).

Hepatit B virüsü ile hastanın tanışma yaşı kronikleşme yüzdelerini etkileyen en önemli parametredir. Yetişkin hastaların en az % 5–10'luk kısmında kronik hepatit B gelişirken, bu değerler 1–5 yaşındaki çocuklar için % 20–30, yenidoğanlar için % 90'lara ulaşır (29).

Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Virüsün atılamaması muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T hücre yetmezliği ile ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar sağlıklı taşıyıcıdır. Hücrel immün cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatosellüler nekroz devam eder. Fakat hücrel cevap virüsü temizlemek için yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanır (18).

Kronik hepatit sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Çoğu hasta akut bir hastalık dönemi geçirdiğini hatırlamaz. Teşhis genellikle donör olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğu ve serum transaminazlarında orta derecede yükseklik tespit edildiği zaman konabilir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değildir. Aspartat aminotrans-

feraz, ALT ve gamaglobülin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albümini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette <100IU, orta şiddette 100–400 IU, ağır şiddette > 400 IU olarak kullanılmaktadır (18).

### **2.2.6. Tanı ve serolojik testler**

Hepatit B virüsü ile teması takiben, henüz inkübasyon döneminde, transaminaz düzeyinde artış olmadan ve sarılık belirtileri başlamadan, HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür. Yani HBsAg, HBV ile temastan 1–2 hafta içinde saptanabilir. Genelde ise karşılaşmadan 6 hafta sonra kanda saptanır ve 4–14 hafta sebat eder. HBsAg'nin pozitifleşmeye başlamasından itibaren viral replikasyona işaret eden göstergeler (HBV-DNA, DNA polimeraz ve HBeAg) de kanda belirmektedir (29). HBsAg'nin serumda saptanmasından 4 hafta sonra klinik hepatit tablosu ortaya çıkar. Akut viral hepatit olgularında, HBsAg serumda 2–6 ay kadar kalabilir. Serumda HBsAg'nin kaybolmasından bir süre sonra, HBsAg'ye karşı antikor olan anti-HBsAg ortaya çıkar (3). HBsAg kaybolup anti-HBs ortaya çıkıncaya kadar bir boşluk müsbetleşir. Ancak immün kompleks oluşumu görülen Gianotti- Crosti sendromu ile artritli hastaların %10-20'sinde anti-HBs, HBsAg aynı anda kanda tespit edilebilir (29).

HBeAg'yi serumda saptamak oldukça zordur. Kullanılan yöntemler ile henüz rutin olarak saptanılacak kadar basit değildir. Serumda ilk beliren antikor anti-HBc'dir ve HBc Ag'nin belirmesinden 3–5 hafta sonra oluşur ve uzun ömürlüdür. Anti-HBcIgM pozitifliği, ortalama 2 ay kadar sürer ve yerini ağırlıklı olarak IgG'den oluşan anti-HBc'ye bırakır. Anti-HBcIgG antikorları yaşam boyu kalıcıdır ve pozitifliği o kişinin viral hepatit geçirmiş olduğunu gösterir (3,29).

HBeAg, virüs koru içinde bulunan, solubl dönemi bulunur ki bu döneme, 'Pencere Dönemi' denir ve bu dönem, 2 hafta ile bir ay arasında sürebilir. Bu dönemde sadece HBsAg ve anti-HBs bakılması ile her ikisi de negatif olacağından, akut viral hepatit atlanabilir. Bu dönemde akut hepatit B tanısını koyduran tek serolojik inceleme, anti- HBc IgM pozitifliğidir. Anti- HBs genellikle HBV alındıktan 4–12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan silinmesini takiben bir antijendir. HBsAg ile birlikte belirir ve HBsAg'den önce kaybolur ancak HBsAg'nin müspet olduğu serumlarda saptanır. HBeAg, hepatositlerde virion ile aynı



dönemde kana geçtiği için, serumda HBe varlığı aynı zamanda, viral partiküllerin; DNA polimerazın ve HBV-DNA'nın serumda bulunduğunu gösterir (3,29). HBV'ye karşı bağışıklık geliştiren kişilerde, HBeAg kanda 3–6 hafta saptanabilir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda saptanması taşıyıcılık durumunu gösterir (30).

HBV-DNA, organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma riski fazladır. Akut viral hepatit B'de, transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde düşmeye başlar.

### **2.2.7. Tedavi**

Akut HBV enfeksiyonu için özgül bir tedavi bulunmamaktadır. Akut HBV enfeksiyonu erişkinlerde %90–95 oranında kendiliğinden iyileşmektedir. Diğer viral hepatitlerde olduğu gibi olguların büyük bir bölümünde hastane tedavisi gereksizdir. Az sayıda hastada akut dönem klinik olarak ağır geçer ve uzun süreli olabilir. Hastanede izlenen akut HBV enfeksiyonlularda tedavi genellikle destekleyicidir (26).

Kronik hepatit B tedavisinde ise amaç enfektiviteyi azaltmak, başka bireylere bulaşmasını engellemek ve remisyon sağlamaktır. Halen kronik B hepatitinde kullanımı onaylanan 3 ilaç vardır. Biri alfa interferon, diğer ikisi nükleozid analogları olan lamivudin ve adefovirdir (31). Erişkinlerde karaciğer hastalığı ile birlikte kronik enfeksiyon varlığında interferon alfanın, tedavi uygulanan hastaların %25-40'ında uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir. Çocukluğun erken evrelerinde edinilmiş kronik enfeksiyonlarda bu ilaç daha az etkili olmaktadır. Erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için lamivudin de ruhsat almakla birlikte, çocuklarda kullanıma ilişkin veri bulunmamaktadır (32).

Kronik B hepatitli hastalardaki tedavi kararı hastalığın ciddiyetine göre verilmelidir. Hafif aktiviteli hastalıkta eldeki mevcut ilaçlarla başarı oranı düşük ve prognoz iyi olduğundan, ilaçsız izleme yapılabilir. Orta ve ciddi aktiviteli kronik B hepatiti ise titizlikle tedavi edilmelidir (31).

Kronik HBV enfeksiyonu bulunan çocuklar ve ergenler, yaşın ilerlemesiyle aralarında birincil hepatosellüler karsinom da bulunan ciddi karaciğer hastalıkları gelişmesi açısından risk altındadır. Hepatosellüler karsinom vakalarının çoğu erişkin çağa kadar ortaya çıkmamaktadır. Nadiren çocukluk çağında da birincil hepatosellüler karsinom görülebilmektedir (32).

### 2.2.8. Hepatit B enfeksiyonuna karşı korunma

Hepatit B'den korunma 3 başlık altında incelenebilir (33).

1. Pasif bağışıklama
2. Aktif bağışıklama
3. Çevresel ve diğer kontrol önlemleri

**Pasif Bağışıklama:** Pasif bağışıklamada hepatit B immünglobulini (HBIG) kullanılır. Temastan sonra profilaksi amacı ile birlikte uygulanır. Hepatit B immünglobulini önerilen risk grupları şöyledir (34) :

1. HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumdan sonra 12 saat içinde 0,5 ml IM uygulanır. İlk doz aşı HBIG ile birlikte farklı bir bölgeye ve farklı bir enjektör ile verilebilir. Bu uygulamaya karşın bebek HBV ile enfekte olabilir. Bu durum intrauterin bulaşma fazla miktarda virus alımına bağlı, korunmanın olmaması veya mutant virüslerle enfeksiyon sonucudur.

2. HBsAg pozitif kanla perkütan veya mukoza teması durumunda, hepatit B ile karşılaşmamış olmak koşuluyla (HBsAg ve anti-HBs negatif) 0.06 ml/kg HBIG, 48 saat içinde uygulanmalıdır. Temastan sonra 7 gün içinde verilebilir.

3. Akut ve kronik HBV enfeksiyonu olan bir hasta ile cinsel ilişki durumunda aşı ile birlikte önerilir.

HBsAg pozitif hastalara, karaciğer transplantasyonundan sonra HBV rekürrensini önlemek üzere HBIG önerilmektedir.

**Aktif Bağışıklama:** Kronik hepatit B'li hasta serumlarının inaktivasyonu ile hazırlanan, HBsAg içeren plazma kökenli aşılardan, yerini rekombinant hepatit B aşılarna bırakmıştır. Önerilen aşılama şeması; ilk dozdan bir ve altı ay sonra olmak üzere 3 doz şeklindedir. Deltoit kasa veya bebeklerde uyluk ön dış yüzüne kas içine uygulanır. Gluteal kasa uygulandığında aşı yanıtı düşüktür. Önerilen doz ve uygulama şeması ile 40 yaşın altında, sağlıklı kişilerde %90'ın üzerinde koruyucu anti-HBs düzeyi (>10 mIU/ml) gelişmektedir (34). Antikor gelişiminde yaş çok önemlidir. Çocuk ve gençlerde aşı ile 10.000 mIU/ml üzerinde anti-HBs elde edilebilmektedir (17). Aşı yanıtı özellikle 60 yaşın üzerinde düşüktür (%75). Sigara içenlerde, şişman hastalarda, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında ve başka kronik hastalığı olanlarda aşı yanıtı daha

düşük, kadınlarda erkeklere göre yanıt daha iyidir. Aşının intradermal uygulanması (IM dozun 1/10'u) ekonomik olmakla beraber etkinliği düşük bulunmuştur. Hemodiyaliz ve organ nakli yapılan hastalarda normal dozun iki katı ve dört doz aşı (0, 1, 2, 6 veya 12. aylarda) şeması önerilmektedir (34,35).

Rapel aşılamanın, aşı yanıtına güvenilmeyen immün yetmezliği olan hastalara ve HBV ile karşılaşma riski yüksek olan sağlık personeline anti-HBs <10 mIU/ml ise yapılması önerilmektedir (17).

Tablo 3: Ülkemizde bulunan ruhsatlı hepatit B aşıları ve dozları

Aşı	Üretici Firma	Doz (ml) (µg) ve Uygulama şekli
Engerix -B	GlaxoSmithKline (GKK)	0.5 ml ped.(10) IM,1.0ml eriş. (20) IM
Euvax-B	LG Chemical Ltd (Berk ilaç)	0.5 ml ped.(10) IM,1.0ml eriş. (20) IM
HBVAX II	Merck Sharp&Dohme (MSD)	0.5 ml ped.(5) IM,1.0ml eriş. (10) IM 1.0 ml dializ hastaları (40)IM
Hepavax-Gene	Gren Cross Vaccine Corp(Onko-Koçsel)	0.5 ml ped.(10) IM,1.0ml eriş. (20) IM
GenHevac-B	Aventis Pasteur	0.5 ml (10), IM

**Genel Önlemler:** Hastalığın bulaşması ve korunma önlemleri konusunda HBsAg pozitif kişilerin ve temas riski yüksek olan sağlık personelinin eğitimi çok önemlidir (17).

### 2.3. Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü transfüzyon sonrası gelişen ve toplumda sporadik olarak görülen non-A non-B hepatitlerin en önemli etkenidir. Enfeksiyonların yaklaşık %80'inin kronikleşmesi ve buna bağlı siroz ve hepatosellüler karsinom gibi önemli komplikasyonları nedeni ile HCV tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur (36).

#### 2.3.1. Genom Yapısı

Hepatit C virüsü 45–55 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir RNA virüsüdür (36). Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Hepatit C virüsünün genomu, yaklaşık 9700 kilobaz uzunluğundadır. Nükleik asit ve aminoasit düzeyinde diğer genomlarla karşılaştırıldığında, HCV'nin onlarla benzerlik göstermediği saptanmıştır, bu da HCV'nin yeni bir patojen olduğunu göstermektedir. Genom özellikleri en çok flavivirüslara benzemektedir. *Flaviviridae* ailesi içerisindeki insan flavivirüsları ve hayvan pestivirüslerinden ayrı olarak HCV'nin ayrı bir cins olarak ele alınması bugün kabul görmekte ve *hepacivirüs* cinsi adı altında yeni bir grupta yer olması önerilmektedir (37).

#### 2.3.2. Epidemiyoloji

Seroprevelans çalışmalarında HCV enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olarak görülebildiği, ancak dağılımın farklı olduğu gösterilmiştir. Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 3'ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Bu oran İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun 4 katı olup, gelecek birkaç yıl içerisinde HCV orjinli karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomdan ölüm oranları HIV enfeksiyonu sonucu ölümlerden daha yüksek olacaktır (38).

Amerika'da 4 milyon, Batı Avrupa'da 5 milyon kronik HCV taşıyıcısı mevcuttur. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği oranı % 1 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit ve karaciğer sirozuna katkısı yaklaşık %25 civarındadır. Hepatit C virüsünün önemli özelliklerinden biri, oldukça yüksek oranda kronikleşmesi, diğeri ise kronik enfeksiyonun genelde asemptomatik seyretmesidir. Gelişmiş ülkelerde HCV, akut hepatitin % 20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem karaciğer

sirozunun %40'ından, hepatosellüler karsinomun %60'ından ve karaciğer nakillerinin % 30'undan sorumlu tutulmaktadır (39)

### 2.3.2. i) Bulaşma Yolları

#### a) Parenteral Bulaşma

- **Meslekle ilgili bulaşma:** Hepatit C virüsünün enfekte hastadan sağlık çalışanına bulaşması gösterilmiştir ve bu bulaşma yolu, özellikle virüsün endemik olduğu bölgelerde sağlık çalışanları için oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Bulaşma genellikle enfekte hastada kullanılan kontamine iğnelerin sağlık çalışanının cildine batması sonucu olmaktadır. Prospektif çalışmalarda anti-HCV seropozitif kanla kontamine iğnenin batması ile gelişen yaralanmalarda ortalama enfeksiyon riski yaklaşık %3–4 dolayındadır. Diş hekimleri, HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadır. Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD'de %2 iken, İtalyada %6 oranında bulunmuştur (38).

- **Kan ve kan ürünleri transfüzyonu:** Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonundan önce anti-HCV tarama testi, 1990 yılında zorunlu hale getirildi. Bu uygulamadan önce farklı coğrafik bölgelerde transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu prevalansı yüksek idi. Transfüzyonla ilgili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0,5, ABD'de %3–4, Japonya'da %8, İspanya'da %10, Tayvan'da %13 oranlarında bildirilmiştir (38)

- **Nazokomiyal bulaşma:** Hepatit C virüsü hastane çevresinden bulaşması durumuna zokomiyal bulaşma olarak tanımlanmaktadır. Bu kavrama hastane dışında yapılan medikal ve cerrahi girişimler sonucu gelişen bulaşma da katılabilir (38). Hepatit C virüsü ile enfekte donör organlarının kullanılması sonucu alıcıların %24-48'inde HCV enfeksiyonu geliştiği belirlenmiştir. Genellikle selim seyirlidir. Böbrek nakil alıcılarında hemodiyaliz ve kan transfüzyonlarına bağlı olarak HCV enfeksiyonu oldukça sık görülür (%6–50) (40).

- **Hemodiyaliz hastaları:** Böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz programına alınan hastalarda HCV enfeksiyonu, kan donörleri ve aynı coğrafik bölgede yaşayan genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonu prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu grupta, anti-HCV prevalansı Kuzey Amerika'da %8–39, Avrupa'da %1–54, Asya'da %17–51 ve Avustralya'da %1–10

oranında bildirilmektedir. Suudi Arabistan'da ise oldukça yüksek bir oran (%90) bildirilmiştir (38).

- **Damar içi ilaç bağımlılığı:** Tüm coğrafi bölgelerde oran yüksektir ve ilaç kullanım süresi ile seropozitiflik arasında önemli bir paralellik vardır.

**b) Perinatal Bulaşma:** Hepatit C virüsü, enfekte anneden yeni doğana vertikal olarak geçebilir. Genellikle dolaşında viral yükü yüksek olan anneler yenidoğan bebeklerini enfekte etmektedirler. Akut enfeksiyon gelişen bebeklerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon kronikleşmektedir. Bebeklerde akut fulminan hepatit gelişimi oldukça nadirdir. Hepatit C virüsünün anneden bebeğe vertikal bulaş riski HBV'ye oranla oldukça düşüktür (%2–8) (38).

Maternal anti-HCV'nin yenidoğan bebeğe pasif transferi de olabileceği için, yenidoğanda HCV enfeksiyonu var diyebilmek için, yenidoğan bebeğin serumunda HCV-RNA'nın tespit edilmesi veya anti-HCV'nin 18 aylık dönemden sonra tespit edilmesi gerekir. Anneden yenidoğan bebeğe HCV bulaşmasında iki tartışmalı durum vardır. Süt emzirmenin rolü ve sezaryen uygulamasının geçiş düzeyine bir azalma etkisi oluşturup oluşturmadığı. Anne sütünde HCV-RNA tespit edilmesine rağmen, birçok çalışma anne sütüyle beslemenin yenidoğan bebekleri HCV enfeksiyonu açısından artmış risk altında bulmamaktadır (41).

Hepatit C virüsü taşıyıcısı bir kadında gebelik kontrendike değildir. Ancak viral yükü yüksek olan kadınların gebe kalmaları durumunda bebeğin riski anlatılmalıdır. Genotiple, yenidoğan enfeksiyon riski arasında ilişki net değildir. Hepatit C virüsü ile enfekte annelerden doğan ancak enfekte olmayan bebeklerden maternal anti-HCV, genellikle 1 yıla kadar kaybolur, ancak bu süre 18 aya kadar da uzayabilir (41).

**c) Cinsel İlişki ile Bulaşma:** Hepatit C virüsü enfeksiyonu cinsel yolla bulaşmaktadır, ancak bunun hangi oranda gerçekleştiği bilinmemektedir. Hayat kadınları arasında anti- HCV prevalansı %2–12 arasındadır. Bu oran kan donörleri arasındaki sıklıktan daha yüksektir (38).

**d) Diğer Bulaşma Yolları:** Düşük sosyoekonomik düzey, çalışmaların çoğunda risk faktörü olarak bulunmuştur. Tıraş bıçağı ve diş fırçası gibi malzemelerin ortak kullanımı perkütan bulaşma yolları arasında sayılmaktadır. Hepatit B virüsü gibi HCV'nin de aile içi bulaş söz konusudur. Bu özellik, virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde, birçok çalışmada vurgulanmıştır. Bu çalışmaların ortak

özelliği, indeks hasta ile temas süresi ve bulaşma riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır (38).

### 2.3.2. ii) Risk Grupları

Tablo 4: Hepatit C virüsü enfeksiyonu açısından risk grupları ve bulaşma şekilleri

<u>Riskli gruplar</u>	<u>Bulaşma şekli</u>
<b>Yüksek risk</b>	
Damar içi ilaç bağımlıları	Parenteral
Çok transfüzyon yapılanlar	Parenteral
Organ alıcıları	Parenteral-Graft
Hemodiyaliz hastaları	Parenteral
<b>Düşük Risk</b>	
Homoseksüeller (birden çok eş)	Seksüel
HCV enfeksiyonunun eşleri	Seksüel
Mental özürülüler	Horizontal
Aile içi bulaşma	Seksüel, Horizontal
Annenen bebeğe bulaşma	Vertikal
Sağlık personeli	Parenteral, Perkütan
Alkolikler	?

### 2.3.2. iii) Dünya ve Türkiye’de HCV enfeksiyonu

Hepatit C enfeksiyonu, 1989’da HCV virüsünün tanımlanmasından sonra önemi giderek iyi anlaşılan dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun %3’ü HCV ile enfektedir. Yani 6 milyara ulaşan dünya nüfusunun yaklaşık 180 milyonu virüsü taşımaktadır (42–44). Ülkemizde yapılan çeşitli kohort çalışmalarına göre HCV sıklığı %1- 2,4 arasındadır. Kan donörlerinde bu oran %1 civarında iken risk gruplarında örneğin hemodiyaliz hastalarında %51,6’ya kadar çıkmaktadır (45–48). Literatürlerde çocukluk çağı maligniteleri nedeni ile kemoterapi görmüş hastaların tedavi sonrası kontrollerinde anti-HCV oranı %20 civarında belirtilmektedir. Hepatit C virüsü enfeksiyonu HCV RNA ile tarandığında bu oranlar dahada artmaktadır (4).

### **2.3.3. İmmünopatogenez**

Hepatit C virüs enfeksiyonunda virüs kontrolünde T hücre yanıtları esastır. CD8+ sitotoksik T hücreleri bir taraftan virüs temizliği sağlamaya çalışırken öte taraftanda hepatosit hasarından sorumludur. Karaciğer hasarı oluşumunda T hücre sitokinlerinin rolü büyüktür. CD4+ T helper hücreleri, sitotoksik T lenfositlerine sağladıkları yardımla virus kontrolü ve karaciğer hasarında yer alırlar. T hepler hücrelerinin Th1 fenotipi özelliği taşıyanlar salgıladıkları tümör nekrozis faktör, interferon, interlökin-2 gibi sitokinlerle hücrel immün yanıtı aracılık ederler (49)

### **2.3.4. Klinik**

#### **2.3.4. i) Akut Hepatit C Enfeksiyonu**

Hepatit C olguları genellikle asemptomatik seyreder, klinik özellikleri akut hepatit A ve akut hepatit B'ye benzer. Alanin aminotransferaz yükselmeleri genellikle 4. haftadan sonra görülür. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, hafif ateş, bulantı, kusma ve karında sağ üst kadranda ağrı gibi yakınmalar olabilir. Sarılık olgularının %20'sinden azında görülür. Serum transaminazları dalgalanma gösterirler ve yaklaşık %40 hastada normalleşir ancak bu normalleşme virüsten temizlenme anlamına gelmez. Sonuçta hastaların %15-20'si tam olarak iyileşir. Az sayıda olguda tabloya purpura, ürtiker, deri döküntüleri, artralji ve serum hastalığı benzeri belirtiler eklenebilir. Akut enfeksiyondan sonra genel olarak fulminan hepatit gelişmez. Ancak kronik hepatit B enfeksiyonlarında gelişen akut hepatit C'nin fulminan hepatit için önemli bir risk oluşturduğu yönünde kanıtlar elde edilmiştir (50,51).

Hepatit C akut dönemde tanılanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunun anikterik ve subklinik seyretmesidir. Global olarak AHC'nin ikterik olanları %25'in altındadır. Bu olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılammamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle sarılığın başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı serumda HCV-RNA'nın saptanmasıyla mümkündür. Akut hepatit C virüsünün inkübasyon periyodu ortalama ortalama 6–8 haftadır (sınırlar 2–26 hafta). Kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit C inkübasyon

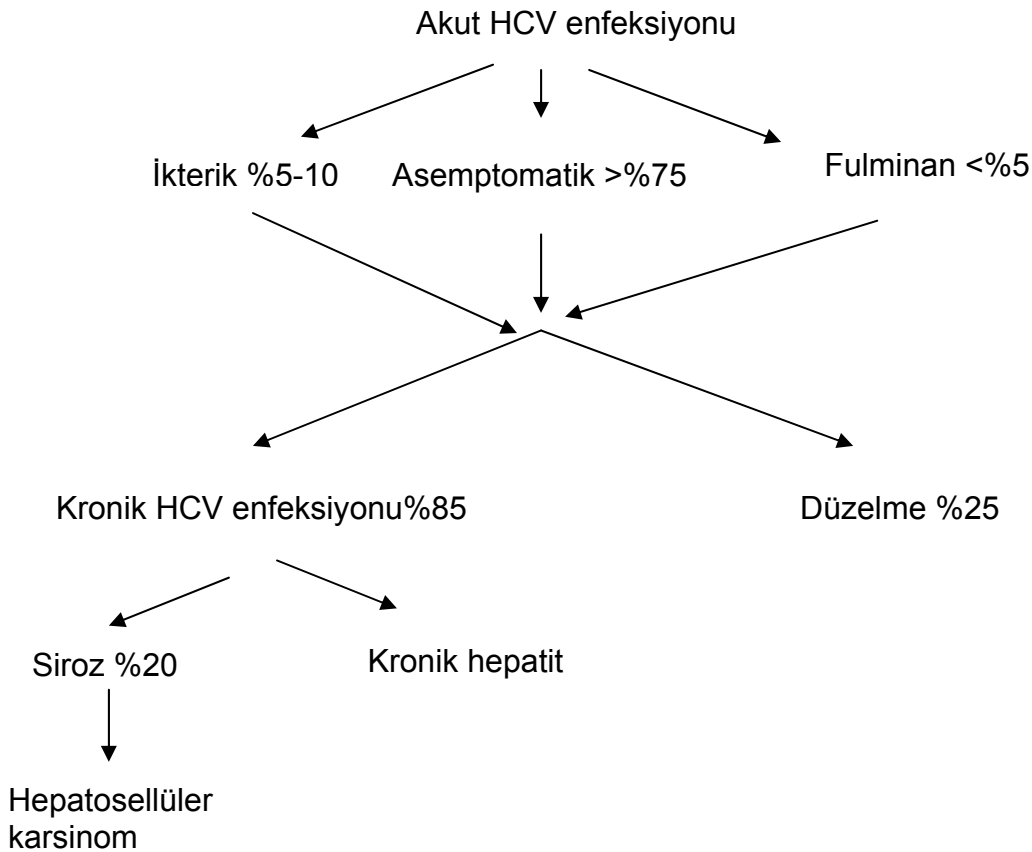


periyodu daha kısadır (2–4 hafta). Akut hepatit C virüsünde serum ALT düzeyi genellikle 600 U/l'yi aşmaz ve sarılık varsa 4 haftadan uzun sürmez (52,53).

#### 2.3.4. ii) Kronik Hepatit C Enfeksiyonu

Akut C hepatiti genellikle asemptomatik veya hafif non-spesifik semptomlarla seyirli iken sinsi şekilde progresyon göstererek kronikleşebilir. Akut C hepatitli hastalarda en az 6 ay süreli serum transaminaz yüksekliği ve/veya sebat eden serum HCV-RNA pozitifliği, hastalığın kronikleşmesi hakkında önemli ipuçlarıdır.

Hastalık hepatit C virüsü ile karşılaşmasını takiben, 2–24 hafta arasında değişen (genelde 6–8 hafta) bir ara döneminden sonra başlamaktadır. Başlangıç dönemi hastaların büyük kısmında belirtsizdir. Bu nedenle de hepatit C de akut evrenin tespit edilmesi oldukça nadirdir. Buna karşılık Hepatit B ye göre çok daha yüksek oranda kronikleşme göstermesi nedeni ile (%80) kronik karaciğer hastalığı olarak karşımıza gelme olasılığı oldukça yüksektir (53,54).



Şekil 4: Hepatit C Virüs enfeksiyonda seyir

### 2.3.5. Tanı ve serolojik testler

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun laboratuvar tanısında kullanılan tanı yöntemlerini 4 ana başlıkta toplayabiliriz. Bunlar; serolojik, moleküler, histopatolojik ve biyokimyasal tanı yöntemleridir. Hepatit C virüsü enfeksiyonlarında kesin tanı ancak serolojik olarak antikor yanıtının bilinmesi ya da moleküler yöntemlerle HCV-RNA'nın gösterilmesi ile konabilir. Histopatoloji karaciğer hasarının belirlenmesi açısından önemlidir. Biyokimyasal yöntemler ise daha çok hastaların izleminde kullanılır (36).

Serolojik tanıda, HCV ile enfekte bireylerdeki antikor yanıtının enzim immünoassay (EIA), partikül aglütinasyon (PA), ya da rekombinan immünoblot assay (RIBA) testleri kullanılarak belirlenmesi amaçlanır. Bu testlerde antijen olarak rekombinan HCV proteinleri kullanılmaktadır. Birinci kuşak testlerle yalancı pozitiflik sorunu olduğu için 2. daha sonra 3. kuşak testler geliştirilmiştir. Üçüncü kuşak EIA testlerinin özgüllüğü %99 dolayında olmasına karşın HCV prevalansının düşük olduğu ülkelerde kan donörleri arasında yalancı pozitiflik oranı hala azımsanmayacak düzeydedir (36).

Anti-HCV'nin pozitif olması, hepatit B deki anti-HBs pozitifliği gibi bir anlamı bulunmamaktadır. Anti-HCV pozitifliği hastalığa karşı bağışıklığın değil, virüs ile karşılaşmış olmanın göstergesidir. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun başlangıcından antikor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre 12 haftadır; ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde antikor yanıtı hiç oluşmayabilir (36).

Aktif bir enfeksiyon varlığı ise HCV-RNA pozitifliği ile gösterilir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV enfeksiyonu bulaşmayı izleyen ilk 3–10 gün içinde saptanabilmektedir (36).

Tablo 5: Hepatit C tanısında serolojik testler

	Hepatit C enfeksiyonu Kronik/Akut	Geçirilmiş HCV, yalancı (+) anti-HCV Tedavi sonrası iyileşmiş HCV	Akut HCV (erken evre), Bağışıklığı yetersiz bireyde HCV, yalancı HCV RNA
Anti-HCV	+	+	-
HCV RNA	+	-	+

### **2.3.6. Tedavi**

Hepatit C virüsünün ciddi bir şekilde karaciğerde hastalığa neden olması ve ölüme sebebiyet vermesi, bundan korunmak için aşının olmaması, tedavideki ciddi başarısızlıklar ve bu hastalıktan ölümlerin giderek artışı bu hastalığı tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir.

#### **Tedavi endikasyonu açısından genel görüş birliği olan hastalar:**

- Yaş > 18 yıl
- ALT yüksek (>1.3x Normalin Üst Sınırı)
- Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis,
- Klinik olarak kompanse karaciğer hastalığı,
- Uygun labaratuvar parametreleri ( hemoglobin; erkek >13 gr/dl, kadın >12 gr/dl, nötrofil >1500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı >75000/mm<sup>3</sup>, kreatinin >1,5mg/dl, albümin >3.4gr/dl)
- Daha önce hepatit C için tedavi edilmemiş olmak
- Ciddi psikiyatrik sorunu olmamak
- Tedaviye istekli olmak ve gereklerini yerine getirebilme yeteneğini göstermek (55).

#### **Hastaya göre tedavi kararı verilmesi gerekenler:**

- Devamlı normal ALT düzeyi olanlar,
- Daha önceki tedavilere cevapsız olanlar veya relaps olanlar,
- Biyopside fibrozisi olmayan veya çok hafif olan vakalar,
- Yaş<18 yıl
- Hemodiyaliz uygulanan veya uygulanmayan böbrek yetmezliği olan hastalar,
- Karaciğer transplantasyonu,
- Halen uyuşturucu ilaç ve alkol alma alışkanlığı devam eden, ancak bunlarla gerekli şekilde mücadele etmeyi kabul eden hastalar (55).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalında tanı alan ve kemoterapi gören lenfoma ve solid tümörlü hastalarda Ocak 2006- Aralık 2008 tarihleri arasında yapıldı.

#### **3.1. Çalışma grubunun seçimi**

Çalışmamıza lenfoma ve solid tümör tanısı alan 89 hasta dâhil edildi. Bu hastalarda tanı anında, tedavileri süresince 3 ayda bir ve tedavi sonrasında 6 ayda bir hepatit B ve C ye yönelik testler yapıldı. Hepatit B için HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgm; hepatit C için ise anti-HCV tetkikleri yapıldı. HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgG ve anti-HCV pozitifliği saptanan hastalardan HBV DNA ve HCV RNA pozitifliği PCR yöntemi ile araştırıldı. Ayrıca olguların tümü cerrahi girişim, kan ve kan ürünleri transfüzyon sayısı açısından sorgulandı. Hastaların dosyalarından tanı anında, tedavi sırasında ve tedavi bitiminde hepatit B ve C'ye yönelik serolojik test sonuçları incelendi. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM testleri negatif olan hastalara tedavilerinin başlangıcı ve yoğun kemoterapi tedavileri sırasında, lökosit sayısı dikkate alınmadan 0.,1., 6. aylarda çift doz hepatit B aşısı yapıldı. Aşılamadan sonra alınan serum örneklerinde, kantitatif olarak saptanan anti-HBs antikorunun 10 mIU/ml üzerindeki değerleri koruyucu antikor titresi olarak kabul edildi. Üç doz sonrası yeterli koruyucu antikor titresi oluşturamayan hastalara rapel dozlar yapıldı.

Bu çalışmaya katılan hastalara verilen kan ve kan ürünleri, eritrosit ve trombosit süspansiyonları, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kan Bankasından temin edilmiştir. Hastanemiz kan merkezinin ürünleri HBsAg ve anti-HCV açısından ELİSA yöntemi ile rutin olarak taranmaktadır.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (etik no: B.30.2.SEL.0.01.00.00.281–2576)

#### **3.2. Aşı Cevabının Değerlendirilmesi**

Aşı programına alınan hastalarda 0., 3., 6., 9., 12., aylarda HBsAg, anti-HBs, anti-HBcIgm, anti- HCV değerlendirildi. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM testleri negatif olan hastalara 0.,1., 6. aylarda çift doz hepatit B aşısı (<10 yaş ya da <30kg ise 20µgr, > 10 yaş ya da >30kg ise 40µgr) yapıldı. Hastaların hepsine

rekombinan DNA içeriği olan hepatit aşıları deltoid adaleye derin enjeksiyon şeklinde uygulandı. Titre  $\geq 10$  mIU/mL serokonversiyon olarak kabul edildi. İlk üç doz aşı sonrası antikor cevabı yetersiz (anti-HBs titresi mIU/ml altında) olan hastalara 4. ve 5. rapel dozlar yapıldı.

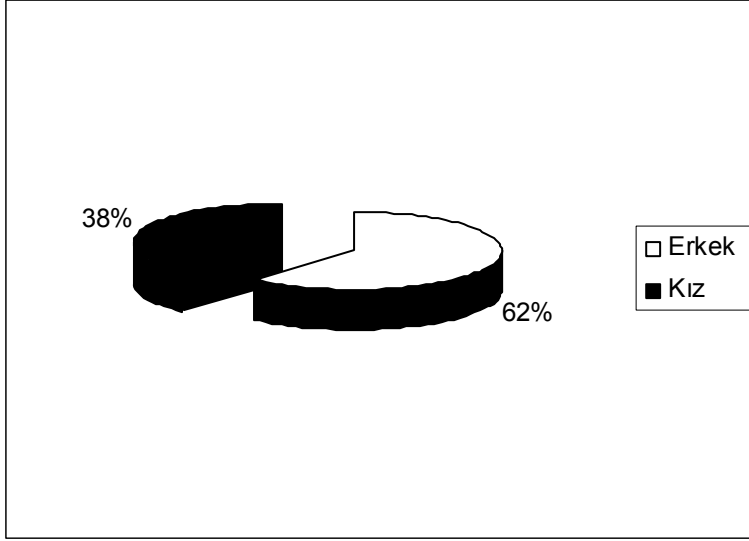
### **3.3. İstatistiksel yöntemler**

Veriler SPSS programı kullanılarak, t-testi ve ki-kare testi yöntemleri ile analiz edildi. P değeri 0,05 'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta özellikleri

Bu çalışmaya lenfoma ya da solid tümör tanısı konulan 89 hasta dâhil edildi. Hastaların yaşları 6 ay ile 17 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 9 yıl). Hastaların 55'i erkek (%62), 34'ü kızdı (%38) ( Şekil: 5).



Şekil 5: Hastaların cinsiyet dağılımı

### 4.2. Serolojik özellikler

Tanı anında hastaların tamamında HBsAg ve anti-HCV negatif idi. Hastaların 38'sinde anti-HBs pozitif (%43), 51'inde negatif (%57) idi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların serolojik özellikleri

	Tanı Anında (n: 89)		Tedavi Sonunda (n: 35)	
	N	%	n	%
HBsAg	0	%0	1	% 2,8
Anti HCV	0	%0	0	%0
AntiHBs	38	%43	24	%69

Tablo 7: Hastaların tanılarına göre dağılımı

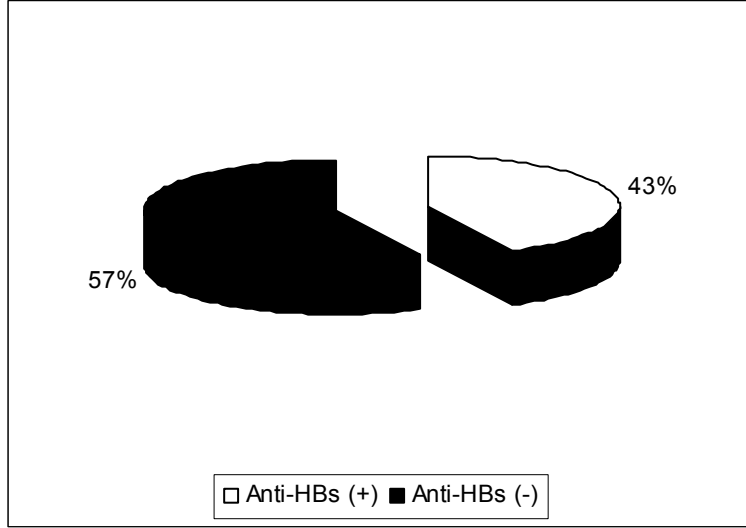
	N	%
Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler		25.9
Hodgkin hastalığı	11	12.4
Hodgkin dışı lenfoma	12	13.5
SSS ve çeşitli intrakranial, intraspinal tümörler	13	14.6
Nöroblastom	8	9
Wilms tümörü	6	6.7
Hepatoblastom	2	2.2
Osteosarkom	2	2.2
Ewing sarkom	12	13.5
Retinoblastom	1	1.1
Yumuşak doku sarkomları		
Rabdomiyosarkom	6	6.7
Malign fibröz histiyositom	1	1.1
Germ hücreli tümörler	5	5.6
Karsinom ve diğer malign epitelyal tm	6	6,7
Langerhans hücreli histiyositoz	4	4.7

Tedavi sonunda serolojik incelemesi yapılan 35 hastanın 24'ünde anti HBs pozitifliği (%69) saptandı. Hastaların hiçbirinde anti HCV pozitifliği saptanmadı. Çalışma yürütüldüğü süre içinde sadece bir hastada HBsAg pozitifliği (%2,8) tespit edildi. HBsAg pozitifliği tespit edilen hasta, 11 yaşında Burkitt lenfoma tanısı ile takip edilen erkek hasta idi. Tanı anında HBsAg ve anti HBs'si negatif olan hastaya hepatit B aşısı yapılmasına rağmen tedavi bitimindeki kontrolünde HBsAg ve HBeAg pozitifliği saptandı. Aynı anda bakılan HBV DNA da pozitif bulundu. Serum aminotransferaz değerleri normaldi. HBsAg pozitifliğinden bir ay sonra anti-HBc IgG pozitifleşip HBsAg negatifleşti. Altıncı ayda bakılan anti-HBe pozitif, HBsAg tekrar pozitif, HBeAg ise negatif olarak tespit edildi. Enfeksiyonun başlangıcından 12 ay sonra bakılan HBV DNA negatif, HBsAg negatif, anti-HBs

negatif ve anti-HBe pozitif idi. Hastanın ailesinin (anne, baba, kardeşleri) serolojik incelemesi yapıldı. Ailede HBV enfeksiyonu geçiren yoktu.

#### 4.3. Tanı anında serolojisi pozitif olan hastalar

Çalışma öncesi 38 hastanın (%43) HBV'ye karşı seropozitif oldukları tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların tanı anında HBV seroloji durumları

Tanı anında anti-HBs antikor pozitif olan 38 hastaya hepatit B aşısı yapılmadı. Bu hastaların antikor titreleri tablo 8'de görülmektedir. Hastaların anti HBs antikor titrelerinin 9. ayda düştüğü daha sonra yükselme eğiliminde olduğu görüldü. Ancak antikor titrelerinin zaman içerisindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tanı anında seropozitif olan ve nazofarenks kanseri tanısı ile takip edilen henüz remisyona girmeyen bir hastanın (%2,8) tedavisinin 12. ayında bakılan anti-HBs antikor titresi negatifleşti.

Tablo 8: Tanı anında serolojisi pozitif olan hastaların seropozitiflik oranları ve antikor titreleri

	Tanı anı (n:38)	3. ay (n:15)	6. ay (n:11)	9. ay (n:6)	12. ay (n:6)
<b>Seropozitiflik oranı (%)</b>	100	93	91	83	83
<b>Antikor titresi ( )</b>	338,25±413,11	336,68±409,75	269,41±369,18	177±161,62	307,43±473,79



#### 4.4. Tanı anında serolojisi negatif olan ve aşı yapılan hastalar

Tanı anında anti-HBs antikorunu negatif olan ve çift doz hepatit B aşısı yapılan 51 hastanın antikor titreleri şekil 7 ve tablo 8 de görülmektedir. Aşılama öncesi seronegatif olan 51 hastanın 31'inde (%61,7) aşıya karşı koruyucu antikor cevabı olduğu görüldü. Hastaların anti-HBs antikor titreleri 0.,3.,6.,9.,ve 12. aylarda sırası ile 0 mIU/mL; 48,51±68,16 mIU/mL; 102±212,24 mIU/mL; 119,65±257,29 mIU/mL ve 205±336,86 mIU/mL idi (Tablo 9). Aşıya antikor cevabının geometrik ortalamaları değerlendirildiğinde anti-HBs titrelerinin aylar ilerledikçe belirgin ölçüde arttığı gözlenmiştir (p<0.05). Genel olarak antikor titresinin geometrik ortalamasının aylara paralel bir şekilde artmış olmasına karşın bazı hastalarda antikor titrelerinde düşme hatta kaybolma görülmüştür.

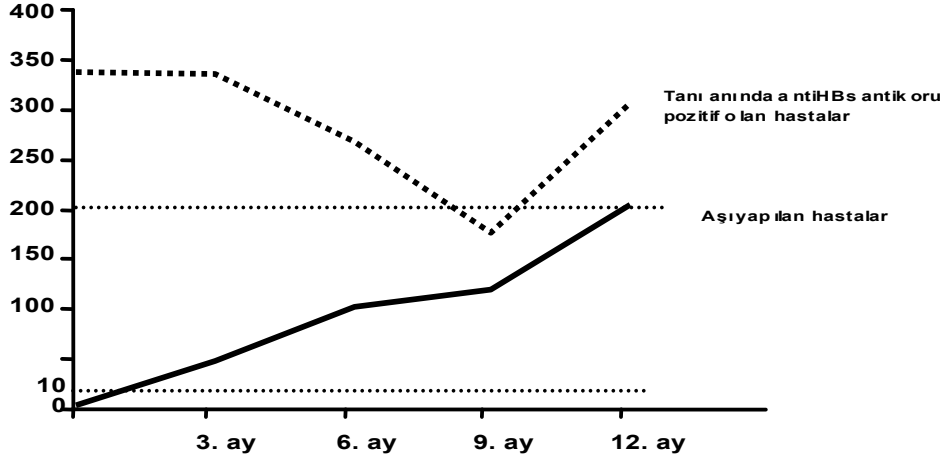
Aşı yapımını takiben antikor titreleri karşılaştırıldığında 3., 6., 9., ve 12. aydaki antikor titreleri tanı anındaki antikor titrelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Üçüncü ay ile 12. ay karşılaştırıldığında 12. aydaki antikor titresini anlamlı yüksek idi (p<0.05).

Tablo 9: Tanı anında serolojisi negatif olan ve hepatit B aşısı yapılan hastaların seropozitiflik oranları ve antikor titreleri

	Tanı anı (n: 51)	3. ay (n: 43)	6. ay (n:25)	9. ay (n:22)	12. ay (n:31)
Seropozitiflik oranı (%)	0	51	56	50	65
Antikor titresini (I)	0	48,51±68,16	102±212,24	119,65±257,29	205±336,86

#### 4.5. Aşıya cevap vermeyen hastalar

Tanı anında anti-HBs antikor titresini negatif olup çift doz aşı yapılan 51 hastanın 11'inde (%21) aşıya yanıt alınamadı. Antikor yanıtı alınamayan hastaların 3'ü lenfoma (%28), 3'ü Rabdomiyosarkom (%28), 3'ü Ewing sarkom (%28), 1'i Nöroblastom (%9), 1'i Osteosarkom tanısı ile takip edilen ve yoğun kemoterapi alan hastalardı.



Şekil 7: Tanı anında serolojisi negatif olan ve hepatit B aşısı yapılan hastaların seropozitiflik oranları ve antikor titreleri

#### 4.6. Aşıya bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda aşılamayı takiben uygulama alanında ısı artımı, duyarlılık, şişlik ve sertlik gibi lokal etkiler gözlenmedi. HBV aşısı kullanımı lenfoma ve solid tümörlü hastalarda güvenli olarak bulundu.

#### 4.7. Hastaların transfüzyon durumları

Çalışmaya alınan 89 hastanın 67'sine (%75) çeşitli sayıda kan ve kan ürünleri (eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma) verildi. Geriye kalan 22 hastanın (%25) kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Takiplerimiz sırasında sadece bir hastada HBsAg pozifliği tespit edildiği için transfüzyon sayısı ile HBV enfeksiyon sıklığı arasında ilişki değerlendirilemedi

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranları giderek artmaktadır. Bu başarıda yeni ve yoğun kemoterapi protokollerinin ve gelişen radyoterapi tekniklerinin rolü büyüktür. Yoğun tedavi protokollerinden dolayı gelişen komplikasyonlar, en iyi destek tedavisi ile tolere edilebilir. Yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması çocuk onkoloji hastalarında sağkalımı arttırırken oluşturdukları ağır miyelosüpresyon bu hastaların çok sık kan ürünü almalarını gerektirmektedir. Özellikle hücum tedavisi sırasında kan ve kan ürünleri ihtiyacı artmakta ve bu dönemde girişimler daha fazla olmaktadır. Kanser hastalarının tedavisinin ayrılmaz bir parçası olan transfüzyon, beraberine ciddi komplikasyonlar getirir. Transfüzyonların en önemli komplikasyonlarından biri enfeksiyon geçişi olup bunların en önemlileri arasında hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları yer alır. Bu virüslerle karşılaşma sağlıklı kişilere göre daha yüksektir. Bunun hastalarda duyarlılık artışından çok, kan transfüzyonu, invaziv işlemler ve uzun süre hastanede kalma gibi etkenlere bağlı olduğu düşünülür (4).

Bazı enfeksiyon hastalıklarının aşılama ile önlenmesi mümkündür. Hastalarda kemoterapi ve radyoterapi sırasında canlı aşılarda, aşı suşları ile hastalanma riskinden dolayı uygulanmamalıdır. Ancak inaktif aşılarda, herhangi bir komplikasyon gelişme riski sağlıklı bir çocuktan farklı olmadığı için uygulanabilmekle birlikte her zaman sağlıklı bir çocuktaki gibi antikor yanıtının gözlenemeyeceği akılda tutulmalıdır (4).

Hepatit B enfeksiyonu, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada yaklaşık 300–350 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1–2 milyon kişi doğrudan HBV ya da komplikasyonlarına bağlı nedenlerden dolayı ölmektedir. Primer karaciğer kanserlerin %80'inden HBV sorumlu tutulmaktadır (4).

Türkiye HBV enfeksiyonu yönünden orta riskli ülkeler arasında yer alır. Toplumda HBV sıklığı %3,9–12,5 olup bu sıklık doğudan batıya doğru gittikçe azalmaktadır (2). Sağlıklı 0–16 yaş grubu çocuklarda bu oran %2–12,4 arasında bulunmuştur. Virüsün taşıyıcılık oranı ise % 5–8 olup en sık çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde görülmektedir (3). Konya ilinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk polikliniğine başvuran hastalarda HBsAg pozitiflik oranı %1,25 olarak tespit edilmiştir (56)

Hepatit B virüsü, HBsAg pozitif olan kişilerin kan ya da vücut sıvalarıyla, örneğin yara eksüdalari, semen, serviks salgıları ve tükürükleriyle bulaşmaktadır. Kan ve serumda virüs konsantrasyonu en yüksektir, tükürükte ise en düşük konsantrasyondadır. Bulaşma yolları arasında, kan vericileri rutin şekilde incelendiği ve belli kan ürünlerinde virüs inaktive edildiği için en az görülen bir bulaşma şekli olan kan ve kan ürünü transfüzyonları, steril olmayan iğne yada enjektörlerin ortak kullanımı, kan veya vücut sıvılarına perkütan yada mukoza yoluyla maruz kalınması, homoseksüel ve heteroseksüel etkinlikler sayılabilir (22–25)

Ülkemizde kan donörlerinde HBV için 1986, HCV için 1990'dan beri tarama yapılmaktadır. Hepatit B seroprevalansı transfüzyon alan çocuklarda artış göstermektedir (4). Ülkemizde çocuk hematoloji-onkoloji hastalarında seroprevalans ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup tedavi başındaki HBsAg pozitifliği %0 ile %9, seroprevalans oranları %2 ile %21; tedavi sonunda ise bu değerler sırası ile %16–73,3 ve %24–99 olarak bildirilmiştir (4–8). Meral ve arkadaşlarının (57) çalışmasında, aşı yapılmadan önceki HBsAg pozitifliğini %11 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde tanı anında HBsAg pozitifliği yoktu. Tedavi sırası ve sonrasındaki kontrollerde ise bu değer sadece bir hastada (%2,8) pozitifleşti. Bizim çalışmamızdaki bu oranın düşük olmasının nedenleri; son yıllarda donör kanlarında HBsAg'nin duyarlı yöntemlerle taranmaya başlanması, Sağlık Bakanlığının HBV aşısını, 1997 yılından itibaren ücretsiz olarak rutin aşı programına eklemesi, girişimsel işlemlerde tek kullanımlık malzemelerin kullanılması gibi etkenler sayılabilir.

Sağlık Bakanlığı 2004 yılı verilerine göre ülkemizde rutin hepatit B aşılama oranı %77 olarak tespit edilmiştir. Energin ve arkadaşlarının (56) Konya ilinde, 0–7 ve 8–18 yaş gruplarında yaptıkları çalışmada, anti-HBs seropozitiflik oranlarını sırasıyla %73, %21 olarak tespit ettiler. Artan yaşla birlikte aşılama oranının giderek azaldığı görülmüştür.

Hepatit B virüsünün keşfinden sonra bu virüse karşı etkili ve güvenilir aşı çalışmalarına başlanmıştır. İlk geliştirilen aşı, kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaların serumlarındaki HBsAg'nin izolasyonu ve ileri derecede saflaştırılması ile elde edilen plazma kökenli aşı idi. Birinci kuşak plazma kökenli bu aşılar, dünya genelinde, 1982 yılından beri klinik kullanımda olup, tüm hepatit B aşı üretiminin %80'inden daha fazlasını oluşturmaktadır. Düşük üretim maliyetine sahip olan bu

aşıların etkinliği ve güvenilirliği yüksektir. Daha sonra rekombinan aşular geliştirilmeye başlanmıştır. İkinci kuşak rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen ve HBV'nin major yüzey antijenini içeren aşular, ilk kez 1980'lerin ortalarında kullanıma sunulmuştur. Bu aşular mantar hücresinde (*Saccharomyces cerevisiae*) HBV S geninin klonlanması yolu ile elde edilir. Elde edilen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) saflaştırılarak, ortalama 20 nm çapında küresel parçacıklara dönüştürülür. Bu teknoloji ile üretilen aşular HBV genomunun pre-S bölge antijenlerini içermezler ve ml'de 10–40 µg HBsAg proteini içerirler. Farklı tipte aşular arasında rekombinan HBsAg protein konsantrasyonu değişiklik gösterse de, bağışıklık sistemi normal olan bebek, çocuk, adolesan veya genç erişkinlerde önerilen dozlarda verildiklerinde serokonversiyon oranları eşdeğerdir. Üçüncü kuşak, memeli hücrelerinden (dişi hamster over hücresi) elde edilen rekombinan HBV aşularından birincisi S antijeninin yanı sıra pre-S2 bölge antijenlerini içerirken, diğeri hem pre-S1 ve hem de pre-S2 bölge antijenlerini içerir. Pre-S bölge antijenlerini içeren aşular daha immünojeniktirler (58)

Onkoloji hastalarında HBV enfeksiyon riskini arttıran en önemli faktör transfüzyon ve girişimlerdir. Kan merkezlerinde kullanılan tarama yöntemlerinin duyarlılığı enfeksiyon geçiş riskini etkiler. Kebudi ve arkadaşları (6), sık transfüzyon alan hematoloji-onkoloji hastalarında yaptıkları çalışmalarında tarama testlerinin enfeksiyon geçişindeki rolünü göstermişlerdir. Yazarlar Çapa Kızılay Kan Merkezinde verici taramalarının karşıt immün elektroferez ile yapıldığı 1986 öncesi dönemde HBV pozitiflik oranını %70,9, taramanın ters pasif hemaglutinasyon ile bakıldığı dönemde %42 bulmuşlardır. Taramanın ELISA ile yapıldığı döneme ait çalışmada ise bu oran %20 olarak bildirilmişti (59). Bizim çalışmamızda, hastalarımıza yapılan transfüzyonların tümü hastanemizin kan merkezinde hazırlandı. Kan merkezimizde hepatit tarama testleri makro ELISA yöntemi ile taranmaktadır.

Hepatit B virüs enfeksiyonları hastaların tedavilerinin gecikmesine neden olurken immünsüpresif tedavide bu hastaların kronik taşıyıcı olmasına ve kronik hepatit gelişmesine yol açmaktadır. Seropozitif olmayan aynı zamanda immünsüpresif tedavi gören kanserli hastalar tedavileri süresince çok sayıda kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyduklarından HBV enfeksiyonuna karşı oldukça risk altındadırlar. Bu nedenle seronegatif hastalar tanı anında HBV aşısı ile

aşılana başlanmalıdır. Hepatit B aşısı sağlıklı çocuklarda %85–95 serokonversiyon oluşturur.

Berberoğlu ve arkadaşlarının (60) yaptıkları çalışmada, 41 kanserli çocuğa tanı anından itibaren 0., 1., ve 2. aylarda 40 µg dozunda hepatit B aşısı uygulanmış; üç doz aşı sonrasında cevap alınamayan hastalara 4. ayda ve birinci yılda ek doz uygulanmıştır. Bu çalışmada serokonversiyon oranları 1. ayda %12,4, 2. ayda %21,9, 3. ayda %41 ve 4. ayda ise %48,7 olarak saptanmıştır. Altıncı ayda bu oran %56 iken, dokuzuncu ve on ikinci aylarda %67,5 ve %70,5 olarak bulunmuştur.

Entacher ve arkadaşlarının (61) malign hastalıklı 50 çocukta yaptıkları çalışmada, hastalara 0.,1. ve2. aylarda (10 yaş altı çocuklara 20 µg dozunda, 10 yaşından büyük çocuklara ise 40 µg dozunda) hepatit B aşısı uygulanmış ve 22 hastaya ek olarak spesifik hepatit B IgG (0,2 ml/kg) verilmiştir. Lösemi yada Hodgkin dışı lenfoma tanılı 29 hastanın 14'üne, solid tümörlü 21 hastanın 14'üne yoğun kemoterapi uygulanmıştır. Yoğun kemoterapi uygulanmayan 7 solid tümörlü hastanın hepsinde, yoğun kemoterapi uygulanan 14 solid tümörlü hastanın 4'ünde ve yoğun kemoterapi uygulanmayan lösemi veya Hodgkin dışı lenfomalı 15 çocuğun 4'ünde antikor düzeyi 50mIU/mL üzerinde bulunmuştur. Ancak yoğun kemoterapi uygulanan lösemi yada Hodgkin dışı lenfomalı hastaların hiçbirinde serokonversiyon elde edilememiş ve bu durumu yoğun kemoterapiye bağlı immünsüpresyon ile açıklanmıştır.

Meral ve arkadaşlarının (57) kanserli çocuklarda yaptıkları çalışmada, tanı anında seronegatif olan 118 hastaya 0.,1.,2. ve 12. aylarda 40 µg dozunda hepatit B aşısı, ayrıca yoğun kemoterapi alan lösemili çocuklara spesifik hepatit B IgG uygulanmıştır. Üç doz aşı sonrasında lösemili hastaların %88'inde, lenfomalı hastaların %48'inde ve solid tümörlü hastaların %77'sinde seropozitiflik saptanmıştır. Aşılama şeması bittikten sonra ise lösemili hastalarda %90, lenfomalı hastalarda %74 ve solid tümörlü hastalarda da %74 oranında seropozitivite bulunmuşlardır. Koruyucu antikor titresi oluşan hastaların hiçbirinde 3 yıllık takipte HBV'ye bağlı enfeksiyon gözlenmemiş, ancak antikor oluşmayan 26 hastanın 10'unda (%39) HBV'ye bağlı enfeksiyon saptanmıştır.

Akut lenfoblastik lösemili 162 hastada yapılan çalışmada hastalar 0.,1.,2. ve 12. aylarda aşılanmıştır. Aşılama sonrası 30 hastada (%19,7) antikor saptanmış ve bu hastalarında sadece 16'sında (%10,5) koruyucu düzeyde antikor titresi elde

edilmiştir. Düşük antikor cevabını primer hastalığa ve kemoterapi nedeni ile gelişen immünsüpresyona bağlanmıştır (62). Aynı grubun bir başka çalışmasında akut lenfoblastik lösemili 162 çocuğa hepatit B aşısı çift doz olarak 0.,1.,2.,3., ve 4. aylarda ve bir yıl sonra ek doz olarak uygulanmıştır. Hastaların 111'nin aşılama programını tamamladığı ve sadece 33'ünde (%29,8) antikor oluştuğu gözlenmiş, ancak aşılama tamamlanan hastaların ise sadece %18,8'inde koruyucu düzeyde antikor elde edilmiş ve fazladan aşı dozu uygulamasının bir yararının olmadığı belirtilmiştir (63).

Kemoterapi alan 66 solid tümör, 101 hematolojik maligniteli hasta ile 30 benign hastalıklı hastalara 0.,1., ve 6. aylarda aşı uygulanmış ve 3.,6. ve 8. aylarda antikor titrelerine bakılmıştır. Hastalardan 52'i kemoterapi alırken diğerleri hiç kemoterapi almayan yada tedavisi tamamlanmış hastalardı. Koruyucu antikor titresi 3 doz aşından sonra, kemoterapi alan hastaların %67'sinde, kemoterapi almayan hastaların ise %97'sinde ulaşıldığı görülmüştür. Solid tümör nedeni ile tedavi alan hastalar, hematolojik malignite nedeni ile tedavi alan hastalara göre daha zayıf cevap oluşturmuştur. Üç doz aşından sonra solid tümörlü 11 hastanın 3'ünde ise hiç cevap oluşmadığı görülmüştür. Kemoterapi alan çocuklarda, benign hastalığı olan ve kemoterapi almayan hastalara göre hepatit B aşısına belirgin olarak daha az cevap oluştuğu bulunmuştur. Bu da kemoterapinin immünsüpresyon yapmasının yansıması olarak değerlendirilmiştir (64).

Lösemili ve lenfomalı 54 çocukta yapılan bir başka çalışmada, hastalardan 36 tanesine kemoterapi tamamlandıktan sonra, 18 tanesine ve idame tedvisi sırasında hepatit B aşısı 0., 1., 2. ve 6. aylarda uygulanmış olup olguların %88'inde aşılamanın etkinliği gösterilmiş, ancak idame tedvisi sırasında aşılama çocuklarda antikor seviyelerinin yeterli koruma sağlayacak düzeyde olmadığı saptanmıştır (65).

Yetgin ve arkadaşlarının (66) yaptıkları çalışmada 94 lösemili çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara 0.,1.,6., 12. ve 15. aylarda ya da 0.,1.,2., 6. ve 12. aylarda 20 µg dozunda hepatit B aşısı uygulanmıştır. Hepatit B aşılamasından sonra, koruyucu antikor düzeyine hastaların sadece 1/3'ünde ulaşılmıştır. 0., 1. ve 2. aylarda uygulanan şemaya 6. ve 12. aylarda rapel eklenmesinin başarılı olduğunu ve aşılama ile tatminkar antikor cevabı oluşmasa da, aşının koruma sağladığını vurgulamışlardır .

Bu çalışmada; seronegatif olan 51 hastanın tamamı aşılandı ve 31'inde (%61,7) aşuya karşı koruyucu antikor cevabı sağlandı. Aşı yapılan 10 hastada (%21) aşuya yanıt alınamadı.

Daha önceki çalışmalardan lenfoma ve solid tümürlü hastalarda serokonversiyon oranlarının oldukça değişken olduğu bilinmektedir. Bu durum hastaların kemoterapi protokollerinin yoğunluğuna bağlı gelişen immünsüpresyona bağlıdır. Daha yoğun kemoterapi alan hastalarda serokonversiyon oranları ve antikor titreleri daha düşük olduğu bilinmektedir. Bir başka nokta ise idame tedavisi ile daha yoğun olan hücum tedavisi arasındaki immünsüpresyon derecesinin farklı olmasından dolayı aşuya karşı cevabın aşılama şemasına da bağlı olarak değişmesidir.

Bizim çalışmamızda aşuya seropozitiflik oranları 3. ayda %52, 6. ayda %56, 9. ayda %50, 12. ayda %65 olarak bulundu. Antikor titreleri ise 3. ayda 48,5 mIU/ml, 6. ayda 102 mIU/ml, 9. ayda 119,65 mIU/ml, 12. ayda 205 mIU/ml idi. Çalışmamızdaki serokonversiyon oranlarının düşüklüğü merkezimizde uygulanan yoğun kemoterapi protokollerine ve hastaların hepsinin hücum tedavisi sırasında aşılanmış olmasına bağlanabilir.

Hepatit B aşısına karşı antikor cevabına yaş ve tanının rolü araştırıldığında, solid tümör nedeni ile tedavi alan hastaların, hematolojik malignite nedeni ile tedavi alan hastalara göre daha zayıf cevap oluşturduğu gözlenmiştir (57,64). Bizim çalışmamızda hastaların lenfoma ya da solid tümürlü olmasının antikor cevabı üzerine etkisi gözlenmedi. Bu durum, hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yetişkin hastaların en az % 5–10 bir kısmında kronik hepatit B gelişirken, bu değerler 1–5 yaşındaki çocuklar için % 20–30, yenidoğan bebekler için % 90'lara ulaşır (29). İmmünsüpresif tedavi alan onkoloji hastalarında HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi diğer hasta gruplarından daha fazla olmaktadır. Ülkemizdeki çalışmalarda antikor oluşturabilme oranı %6–54 bildirilmiştir.

Vural ve arkadaşlarının (4) çalışmasında, hastaların %26,4'ü tedavi sırasında HBV enfeksiyonu geçirmiş, bunların %35,7'si antikor oluşturup bu pozitifliği koruyabilmiş ancak %64,3'ünde kronik hepatit B enfeksiyonu gelişmiş.

Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada (%2,8) HBV enfeksiyonu gelişmekle beraber kronikleşme olmadı



Tablo 10: Kanserli çocuk hastalarda hepatit B aşılama sonuçlarını gösteren çeşitli çalışmalar

Çalışma	Hastalar	Hasta sayısı	Aşı	Doz sayısı	Aşının serolojik sonuçları
Meral ve ark (57)	Lösemi, lenfoma, solid tmrl hastalar	118 hasta	Rekombinan	4 doz 0.1.2. ve 12. ay	3 doz sonrası %77 4 doz sonrası solid tmrl hastalarda %94, akut lösemilerde %74, lenfomalı hastalarda %74
Goyal ve ark (62)	ALL'li hastalar	162 hasta	Rekombinan	4 doz 0.1.2.12. ay	% 19,7 hastada hepatit B yüzey antijenine antikor oluştu ve bunların %10,5 'unda koruyucu antikor oluştu.
Somjee ve ark. (63)	ALL'li hastalar		Rekombinan	6 doz 0.1.2.3.4.12. ay	%19 hastada koruyucu antikor oluştu. %43'nde HBV enfeksiyonu gelişti.
Hovi ve ark. (64)	Solid tümör ve hematolojik malignensili hastalar	197	Plazma-derive aşı	3 doz 0.1.6. ay	Kemoterapi alan hastalarda %67 Kemoterapi almayanlarda %97 Hematolojik malignensili hastalarda %88, solid tmrl hastalarda %47
Rokicka – Milewska ve ark. (65)	Lösemi ve lenfomalı ocuklar	54	Rekombinan	4 doz 0.1.2. ve 6. ay	%88 serokonversiyon sağlandı

Hepatit B epidemiyolojisi açısından orta risk grubunda bulunanlkemizde, gerek tüm sağlıklı çocukların, gerekse kanserli çocukların korunması için en uygun yaklaşım hepatit B aşısının tüm çocuklara doğumdan başlayarak rutin uygulanmasıdır. Tedavi başında koruyucu düzeyde anti-HBs antikorları olan çocuklar enfeksiyondan korunmuş olacaktırlar.

Dünya nüfusunun %3' HCV ile enfektedir. Yani 6 milyara ulaşan dünya nüfusunun yaklaşık 180 milyonu virüsü taşımaktadır (42–44). Kan vericilerinde anti- HCV tarama testinin zorunlu olmadığı 1990 öncesi dönemlerde transfüzyona bağlı HCV prevalansı yüksek idi. Tarama testlerinden sonra insidans azalmış olup çeşitli coğrafik bölgelerde %0,1–13 arasında bildirilmiştir (2).

Ülkemizde HCV seroprevalansı sağlıklı çocuklarda % 0, onkoloji hastalarında %0,9–2 bulunmuştur (4). Ülkemizde yapılan çeşitli kohort çalışmalarına göre HCV

sıklığı %1- 2,4 arasındadır. Kan donörlerinde bu oran %1 civarında iken risk gruplarında örneğin hemodiyaliz hastalarında %51,6'ya kadar çıkmaktadır (45–48). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği oranı % 1 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit ve karaciğer sirozuna katkısı yaklaşık %25 civarındadır (39). Ülkemizde sık transfüzyon yapılan hematoloji hastalarında anti-HCV pozitifliği %11,1 bulunmuştur (4).

Literatürde çocukluk çağı maligniteleri nedeni ile kemoterapi görmüş hastaların tedavi sonrası kontrollerde anti-HCV oranı %20 civarında belirtilmektedir (67–69). HCV enfeksiyonu HCV RNA ile tarandığında bu oranlar daha da artmaktadır. Lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi sonrası anti-HCV %18, HCV RNA pozitifliği ise %49 bulunmuştur (68). Yine 102 lösemili hastada yapılan bir çalışmada tedavisi kesilmiş hastaların 44'ünde (%43) anti-HCV ve /veya HCV RNA pozitifliği saptanırken, HCV RNA pozitifliği saptanan hastaların 14'ünde antiHCV negatif bulunmuştur (69).

Vural ve arkadaşlarının (4) yapmış olduğu 53 hastalık çalışma grubunda 20 hastada (%37,7) anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği saptandı. Çalışmada lösemili hastalarda HCV seroprevelansı %48, solid tümörlerde ise %28 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Lösemi grubunda hasta başına ortalama transfüzyon sayısı, solid tümörlerdeki transfüzyon sayısına göre anlamlı derecede yüksekti. Onkoloji hastalarında anti-HCV pozitifliği ülkemizde %4,5–14 arasında bildirilmiş olmasına (5,58) rağmen bu çalışmadaki oranın yüksekliği kan ve kan ürünleri sayısının fazlalığına bağlanmıştır. Bununla birlikte immün sistemi baskılanmış çocuklarda HCV geçişi her zaman transfüzyonla açıklanamayabilir. Sporadik non-A non-B hepatitlerin etyolojisini araştıran bir çalışmada hastaların yaklaşık %70'inde anti-HCV pozitifliği saptanmış, bunların arasında hiç transfüzyon yapılmayan hastaların da olduğu gözlenmiştir. Onkoloji hastalarındaki bir çalışmada de hiç kan ürünü verilmeyen bir hastada anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (67).

Kebudi ve arkadaşlarının (5) yapmış olduğu çalışmada, 50 malign solid tümürlü olguda HCV seroprevelansı tedavi öncesi %2, tedavi sonrası %14 olarak bulunmuşlardır. Çalışmada transfüzyon sayısı ile HCV geçirme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Fink ve arkadaşlarının (67) çalışmasında çocukluk çağı kanser hastalarında non- A non-B kronik karaciğer hastalığı sıklığı araştırılmış, bu tür hastalarda anti-

HCV solid tümörlülerde %78,9 bulunurken, lösemi ve lenfomalı hastalarda yalnız %35,9 oranında saptanmıştır. Bu beklenmedik sonuç yazarlar tarafından da yorumlanamamış, lösemi ve solid tümör tedavi protokollerinin farklı immünösüpresyon ve hepatotosisite dereceleri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda tedavi başlangıcı ve sonunda hiçbir hastamızda HCV saptanmadı.

## 6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada, lenfoma ve solid tümörlü hastaların tanı anında ve tedavileri süresince HBV ve HCV seroprevalanslarını, tanı anında seronegatif hastaların hepatit B aşısı sonrası antikor yanıtlarını, kan ürünleri transfüzyon sayısı ile enfeksiyon sıklığı gibi faktörler araştırılmıştır.
- Olguların hiçbirinde, tanı anında hem HBV hem de HCV için taşıyıcılık ve hastalık tespit edilmedi.
- Tedavi sonunda sadece bir hastada (%2,8) akut hepatit B gelişti.
- Hiçbir hastada anti-HCV pozitifliği tespit edilmedi.
- Tanı anında hastaların %43'sinde anti-HBs pozitif, %57'inde anti-HBs negatif idi.
- Tedavi öncesi seronegatif hastalara 0.,1. ve 6. aylarda hepatit B aşısı yapıldı. Aşı yapılan hastaların %61,7'sinde aşıya karşı antikor cevabı oluştu.
- Aşı yapımını takiben antikor titreleri karşılaştırıldığında 3.,6.,9.,12. aylardaki antikor titreleri, tanı anındaki antikor titrelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ )
- Tanı anındaki anti-HBs antikor pozitif hastaların, tanı anındaki antikor titreleri ile 3.,6.,9. ve 12. aylardaki antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- Takiplerimiz sırasında sadece bir hastada HBsAg pozitifliği tespit edildiği için transfüzyon sayısı ile HBV enfeksiyon sıklığı arasında ilişki değerlendirilemedi.

## 7. SUMMARY

### THE SEROPREVALANCE OF HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH SOLID TUMORS AND LYMPHOMA AT DIAGNOSIS AND FOLLOWING THERAPY

**Objective:** Survival of children with cancer has increased dramatically in parallel with the advances in therapy protocols including intensive chemotherapy. These children with cancer at high risk for hepatitis B and hepatitis C virus infections due to immunosuppression secondary to chemotherapy and multiple transfusions of blood products during the course of their disease. The risks of these infections vary among countries depending on the frequency of the infections in the donor population and screening technology for blood and blood products used in different countries. The aim of this study to evaluate the seroprevalance of HBV and HCV in children with solid tumors and lymphoma receiving intensive anti-cancer chemotherapy.

**Key words:** Pediatric oncology, HBV, HCV

**Patients and Methods:** Eighty nine children with solid tumors or lymphoma diagnosed in our clinic between January 2006, and December 2008, were evaluated. The median age of 9 years (0,6 month to 17 years). Children with solid tumors or lymphoma receiving intensive chemotherapy and multiple transfusions were investigated for HBsAg, anti-HBs, anti-HBc and anti-HCV by ELISA at diagnosis and at the end of therapy. The children with negative HBV serology received prophylaxis. The patients who were seronegative for HBV were vaccinated with double dose. Active immunization with recombinant HBV vaccine was given at diagnosis (0. month) and repeated at months 1 and 6 in children with solid tumors and lymphoma.

**Results:** The seropositivities for HBV and HCV infection were %0 and %0 at diagnosis. Among 89 children, 51 (%58 ) were found to be seronegative for HBV at diagnosis. All 51 were entered into the vaccination program, and 31 of them (%61,7) developed protective antibody titers following doses of vaccine. Eleven patients (%21) remained seronegative following the thirth dose. One patient (%2,8) developed acute hepatitis B infection in spite of vaccination proram. None

of the children in the patients were positive for HCV. Seroprevalence of HBV and HCV was not statistically significant at the end of the therapy.

**Conclusion:** Children with cancer who are seronegative for HBV, HCV and who are to receive intensive therapy and thus require multiple transfusions should be considered at high risk for HBV, HCV, especially if living in intermediate and high endemicity areas of the world. The high prevalence of HBV and HCV infections justifies the routine use of hepatitis B vaccination.

## 8. ÖZET

### LENFOMA VE SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARIN TANI VE TEDAVİLERİ SÜRESİNCE HEPATİT B VE HEPATİT C SEROLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Yoğun kemoterapi içeren tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile kanserli çocuklarda sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır. Kanserli hastalar yoğun kemoterapileri süresince kemoterapi ve hastalığın kendisinin neden olduğu immünoşüpresyon ve sık kan ve kan ürünlerinin transfüzyonlarından dolayı hepatit B ve C virüs enfeksiyonları için risk altındadırlar. Bu çalışmanın amacı, yoğun kemoterapi alan lenfoma ve solid tümör tanılarıyla takip edilen çocuklarda HBV ve HCV seroprevalansının saptanmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik onkoloji, HBV, HCV

**Hastalar ve Yöntemler:** Ocak 2006 – Aralık 2008 tarihleri arasında kliniğimizde lenfoma ve solid tümör tanısı alan 89 hasta çalışmaya dâhil edildi. Ortanca yaş 9 (0,6 ay ile 17 yıl arasında) idi. Yoğun kemoterapi gören ve çok sayıda kan ve kan ürünleri alan solid tümör ve lenfomalı çocuklarda tanı sırasında ve tedavileri sonunda HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HCV serolojileri ELİSA yöntemiyle bakıldı. HBV serolojileri negatif olan çocuklara tanı sırasında, 1. ve 6. aylarda rekombinan hepatit B aşısı yapıldı.

**Sonuçlar:** Tanı anında HBV ve HCV seropozitifliği %0 idi. Çalışmaya alına 89 çocuğun 51'inde (%58) tanı anında HBV serolojileri negatif idi. Aşı programına alınan 51 hastanın 31'inde (%61,7) aşı sonrası koruyucu antikor titresini oluştu, 11 hastada (%21) ise 3 doz aşı sonrası koruyucu antikor titresini oluşmadı. Aşı yapılmasına rağmen bir hastada (%2,8) akut hepatit B enfeksiyonu gelişti. Hastaların hiçbirinde HCV seropozitifliği tespit edilmedi. Tedavi sonunda HBV ve HCV seroprevalanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma görülmedi.

**Tartışma:** HBV ve HCV için seronegatif olan yoğun kemoterapi alan ve çok sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan kanserli çocuklar, özellikle orta ve yüksek endemik bölgelerde HBV ve HCV enfeksiyonu açısından risk altındadırlar. Yüksek risk grubundaki bu hastalarda risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve hepatit B'ye karşı tüm çocukların profilaksiye alınması gerekmektedir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Divrikli DK. İstanbul ilinde çocukluk çağında hepatit B seroprevalansı ve kronik hepatit B insidansı. TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi İstanbul 2006.
2. Mıstık R, Balık I: Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (eds): Viral Hepatit 2002 kitabı. Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara
3. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit '94. Ankara: Viral hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 15–37.
4. Vural S, Urgancı N, Uyar T, Kayaalp N. Çocuk Onkoloji Hastalarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. T Klin Gastroenterohepatol 2001, 1:157–163
5. Kebudi R, Ayan İ, Yılmaz G ve ark. Solid Tümörlü Çocuklarda Tanıda ve Tedavi Sonunda Hepatit B ve Hepatit C Virüs Seroprevalansı. Klinik Gelişim 1998; 11:506 - 509.
6. Kebudi R, Ağaoğlu I, Badur S, Gedikoğlu G. Çok sayıda kan ve kan ürünleri alan pediatrik hematoloji- onkoloji hastalarında HIV, HBV ve aktif CMV prevelansı. Klinik Derg 1989; 2:35–38.
7. Kebudi R, Ağaoğlu I, Badur S. The seroprevalance of HIV and HBV infections in multitransfused pediatric hematology- oncology patients in İstanbul. Pediatr Hemato-Oncol 1992; 9: 389–391.
8. Berberoğlu S. The Seroprevalance of Hepatitis B, Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infections in Pediatric Oncology Patients in Turkey. Postgrad Med J 1996; 72: 609–611
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hepatit B hakkında Genelge, 4–6-1998/6856
10. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Ökten A, Çakaloğlu Y (eds): Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri: 1–10.
11. Yenen O.Ş. Hepatit C. In: Topcu AW. Söyletir G, Doğanay M. (eds). İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitabevleri İstanbul 1996; 701-713.
12. Altınbaş M. Akt viral hepatitlerde tanı. T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:406–412.
13. Kıyan M. Hepatit B virusu. Kılıçturgay K, Badur S (eds). Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001; 86–119.
14. Aslan N, Bozdayı AM. Hepatit B Virüsünün Moleküle Biyolojisi. T Klin J Gastroenterohepatol 2001; 12: 49–53.
15. Lee WM: Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733–1745.



16. Millinship S. Hepatitis B version 4–1. Hepatitis B Virology and Immunology. Health on the Net Foundation.
17. Arslan H. Akut Viral Hepatit. T Klin J Gastroenterohepatol 2001;12:61–66.
18. Kurt H.HBV enfeksiyonu; Klinik bulgular. Kılıçturgay K, Badur S (eds.).Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001; 129–134.
19. Badur S. Hepatit B virusu (HBV) moleküler viroloji ve serolojik tanı.In: Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit '94. Ankara: Viral hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 65–102.
20. Robinson WS. Hepatitis B Virüs and Hepatitis Delta Virüs. In: Mandell GL, Douglas R.C, Bennet JE, bolun R (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th edition Newyork: Churchill Livingstone 1995: 1406–1439.
21. Taşyaran MA.HBV einfeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (eds.).Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001; 121–128.
22. Balık İ.Dünyada ve Türkiye de Hepatit B epidemiyolojisi.In: Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit '94. Ankara: Viral hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 91–101.
23. Martino MDE, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, et al. Should hepatitis B surface antijen pozitif mothers breast feed? Arch Dis Child 1985; 60: 972- 974.
24. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet 1989;22:889–893.
25. Shapiro CN. Mccaig LF, Gensheimer KF, Levy ME et al. Hepatitis B virus transmission between children in day care. Pediatr Infect Dis.1989; 8: 870–873.
26. Yenen O.ř. Viral hepatitler. In: Topcu AW. Söyletir G, Doğanay M. (eds).İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitaevleri İstanbul 1996: 642–700.
27. Bilgiç A, Özacar T, Ustaçelebi ř. Hepatit B ve D virüsleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara 1999; 871–880.
28. Bağcı S, Aslan M. Fulminan hepatit b tedavisi. Ökten A, Çakaloğlu Y (eds):Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri:295–300.
29. Karayalçın S.kronik hepatit B doğal seyri ve lamivudine tedavisi. T Klin J Gastroenterohepatolo 2001;12: 89–93.
30. Maggiore G. Chronic hepatitis in children. Curr. Op. Ped. 1995; 7: 539- 546
31. Kaymakoğlu S. Kronik B hepatitinde tedavi indikasyonları; kimleri tedavi edelim? Ökten A, Çakaloğlu Y (eds):Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri:165–170.
32. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000:289–302.
33. Zuckerman JN, Harrison TJ, Zuckerman AJ. Prevention In: Zuckerman AJ, Thomas HC eds. Viral hepatitis. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1998: 370–377.

34. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:351–366.
35. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis, *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
36. Abacıoğlu H. Hepatit C virüsü, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara 1999; 881–888.
37. Türkoğlu S. Hepatit C virusu. Viroloji ve seroloji. Kılıçturgay K, Badur S (eds.). *Viral Hepatit 2001*, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001; 182–192.
38. Akkiz H. HCV enfeksiyonu; Epidemiyoloji ve korunma . Kılıçturgay K, Badur S (eds.). *Viral hepatit 2001*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001: 193–205.
39. Ökten A. HCV enfeksiyonu; Hepatit C Giriş. Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral hepatit 2001*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları. 2001: 180–181.
40. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors. Evidence low transmission of disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:470-475.
41. Gibb DM, Goodall, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904–907.
42. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:62–65.
43. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994, *N Engl J Med* 1999; 341:556–562.
44. Fattovich G, Guistina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112:463–472.
45. Tahan V, Özdoğan O, Tozun N. Epidemiology of viral hepatitis in the Mediterranean basin. *Rocz Akad Med Białymost*. 2003;48: 11–7.
46. Trunç T, Sezgin Uncu H, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde HBV ve HCV prevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003;8:166–170.
47. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi Hastanesinin çalışanlarında HBV ve HCV prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:47–50.
48. Kadanalı A, Piriöglü S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc total, Anti-HBcIgM, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2004;9(1):41-45.
49. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:532–562.
50. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of HBV. *Gut* 1999;45:613–617.

51. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C. Its impact on clinical management, *Hepatology* 2000; 31: 1014–1018.
52. Şentürk H. Hepatit C’de klinik bulgular ve tanı. Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001*; 209–212.
53. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Eleventh edition 2002; 305–316.
54. Seef LB: Naturel History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:35–46.
55. Consensus Statement ‘ AESL International Consensus Conference on Hepatitis C’ *Journal of Hematology* 1999, 30:956–961.
56. Energin V.M, Elmas Ş, Sert A. Poliklinik hastalarımızdaki hepatit B aşılama durumunun belirlenmesi. [www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-040.htm](http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-040.htm)-14.
57. Meral A, Sevinir B, Günay Ü: Efficacy of Immunization Against Hepatitis B Virus Infection in Children With Cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:47-51.
58. Yu SA, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 283–300
59. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, Akıcı F, Görgün Ö, Badur S, Seroprevalance of Hepatitis B, Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infections in Children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:102–105.
60. Berberoğlu S, Büyükpamukçu M, Sarıoğlu F, Akyüz C, İlhan İ: Hepatitis B Vaccination in Children with Cancer. *Ped Hematol Oncol* 1995;12: 171–178.
61. Entacher U, Jurgenssen O, Simbruner G et al. Hepatitis B Vaccination and Immune Responce in Children with Malignent Disease *Eur J Pediatr* 1985;144;160–163.
62. Goyal S, Pai KS, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia . *Leukemia Res*, 1998; 22:193–195.
63. Somjee S, Pai S, Parikh P et al. Passive active prophylaxis against Hepatitis B in children with acute Lymphoblastic leukemia. *Leu Res*, 2002;26:989–992
64. Hovi L, Vale M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 931–935.
65. Rokicka-Milewska R, Jackowska T, Sopylo B, Kacperska E, Seyfrisd H. Active immünization of children with leukemia and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 400–403.
66. Yetgin S, Tuç B, Koç A, Toksoy HB, Ceyhan M, Karna G. Two booster dose hepetitis B virus vaccination in patients with leukemia. *Leuk Res* 2001; 25: 647–649.
67. Fink MF, Höcker- Schultz S, Mor W et al. Association of Hepatitis C Virus Infection with Chronic Liver Disease in Pediatric Cancer Patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152:490–492.

68. Locasciulli A, Testa M, Pantisso P et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood* 1997;90:4628–4633.
69. Arico M, Maggiore G, Silini E et al. Hepatitis C infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994; 84: 2919–2922.

## **10. TEŞEKKÜR**

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Yavuz KÖKSAL'a çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Yetişmemde emekleri olan anabilim dalımız öğretim üyelerine, çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin değerli asistanlarına, hemşire, personel ve sekreterlerine çok teşekkür ediyorum.