

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Dr. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARIMIZDA HEPATİT B AŞILAMASININ
HEPATİT B SEROPREVALANSINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kadriye ÖZDEMİR
İstanbul, 2010

Klinik Şefi : Doç. Dr. Gülnur TOKUÇ
Tez Danışmanları : Uz. Dr. Engin TUTAR
Doç. Dr. Gülnur TOKUÇ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, iyi bir çocuk hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, akademik kişiliğiyle ve hoşgörülü davranışlarıyla her zaman örnek alacağım sevgili hocam Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince deneyimlerinden yararlandığım 1. Çocuk Klinik Şefi Dr. Yasemin Akın'a, kısa süreli de olsa kendisiyle çalışma imkanı bulduğum Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Serdar Özer'e, Biyokimya Klinik Şefi Dr. Asuman Orçun'a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal'a ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Cem Turan'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde büyük katkısı olduğuna inandığım, etik ve mesleki yönden örnek alacağım, tez yazımımın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı Dr. Engin Tutar'a, eğitim sürecimizde yardımlarını esirgemeyen, daima bilgisini ve tecrübesini paylaşmaya hazır olan Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı Dr. Sedat Öktem'e, her zaman desteklerini hissettiğim Uz. Dr. Kamil Esmer'e, Uz. Dr. Şihmir Şimşek'e, Uz. Dr. Perran Boran'a, Uz. Dr. Esin Uğuzbalaban'a, Uz. Dr. Turgut Ağzıkuru'ya, Uz. Dr. Gülay Çiler Erdağ'a, asistanlığım süresince dostluğunu her zaman hissettiren sevgili arkadaşım Dr. Pınar Muradoğlu'na ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme, sevgisini ve desteğini daima hissettiğim eşime ve uzmanlık eğitimim sürecinde en büyük fedakarlığı gösteren biricik kızıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Kadriye ÖZDEMİR

İstanbul, Şubat 2010

TABLO DİZİNİ

- Tablo 4.1.** Tedavi ve aşı uygulaması öncesinde hastaların gruplara göre yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı ve seropozitif/seronegatif oranları.
- Tablo 4.2.** Hasta gruplarına göre 3. ve 4. doz aşılarından sonra AntiHBs pozitifliği gelişen olgu sayıları
- Tablo 4.3.** Dördüncü doz aşı sonrası ve son aşıdan 12 ay sonra AntiHBs pozitifliği.
- Tablo 4.4.** Aşı yanıtı gelişen hastalarda gruplara göre 3. ve 4. doz aşılarından sonraki AntiHBs titresi ortalamaları

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Enfeksiyöz Dane parçacığının yapısı
- Şekil 2.2.** Hepatit B virüs genomik yapısı
- Şekil 2.3.** Akut hepatit B enfeksiyonu serolojisi
- Şekil 2.4.** Kronik hepatit B enfeksiyonu serolojisi
- Şekil 2.5.** Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri
- Şekil 4.1.** Hastaların tanılarına göre dağılımı
- Şekil 4.2.** Tedavi ve aşı uygulama öncesinde seropozitif hastaların gruplara göre dağılımı
- Şekil 4.3.** Üç ve 4 doz aşı sonrasında gruplara göre antikor yanıtı gelişen hastalar
- Şekil 4.4.** Dördüncü doz aşı sonrası ve son aşıdan 12 ay sonraki AntiHBs pozitifliği
- Şekil 4.5.** Üç ve 4 doz aşı sonrasında gruplara göre AntiHBs titreleri

KISALTMALAR

HBV	Hepatit B virüsü
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	Hepatit B çekirdek antijeni
HbeAg	Hepatit B zarf antijeni
AntiHBs	Hepatit b yüzey spesifik antikor
AntiHBc	Hepatit B çekirdek spesifik antikor
AntiHBe	Hepatit B zarf spesifik antikor
KBH	Kronik B hepatiti
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
HBIG	Hepatit B immunglobulin
ORF	Open reading frame
IFN	İnterferon
LMV	Lamivudin
HCC	Hepatoselüler karsinom
ELISA	Enzym linked immunosorbent assay

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi	8
2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı	9
2.3. Genomun Yapısı	10
2.4. Virüsün Replikasyonu	12
2.5. HBV Mutantları	15
2.6. Virüsün Stabilitesi	17
2.7. Hepatit B Virüs Serolojisi	17
2.8. Epidemiyoloji	22
2.8.1. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı	23
2.8.2. Bulaşma Yolları	23
2.9. Patogenez	26
2.10. Klinik	28
2.10.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu	28
2.10.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	31
2.11. Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı	33
2.12. Tedavi	36
2.13. Korunma	40
2.14. İmmüsupresif hastalarda kronik viral hepatit B	43
2.14.1. İmmüsuprese hastalarda kronik hepatit B tedavisi ve takibi	45
2.14.2. İmmüsuprese hastalarda hepatit B aşılması	46
3. MATERYAL VE METOD	48
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	59
6. ÖZET	64
7. KAYNAKLAR	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olup, aşılamanın yaygınlaştırılmasına rağmen önemini korumaktadır (9). Hastalığın akut formu ciddi mortaliteye neden olurken, enfeksiyonun persistansı ise kronik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açmaktadır (11).

Türkiye’de sağlıklı popülasyonda HBsAg prevalansı bölgelere göre değişmekle birlikte %4-13, Anti-HBs prevalansı %20.6-%52.3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik gruba girmektedir (1,2).

HBV enfeksiyonu parenteral, perinatal, horizontal yolla ve cinsel temasta bulaşmaktadır. Eğitim, tarama ve aşılamanın yaygınlaştırılması ile HBV enfeksiyonu önlenmektedir.

Ülkemizde ulusal hepatit B aşılması ilk kez 1998 yılının ağustos ayından itibaren sıfır yaş grubunda rutin aşı programına alınmış ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ithal edilen bir aşı kullanılmıştır (5). Yaygın olarak uygulanan aşılama programına rağmen ülkemizde çocukluk çağında kronik hepatit B enfeksiyonu nadir olmayarak görülmektedir.

Özellikle immün sistemi baskılanmış kanser hastaları hepatit B enfeksiyonu açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Kanser hastalarına uygulanan yoğun kemoterapi protokolleriyle sağkalımda artış sağlanırken, radyoterapi ve kemoterapi etkisiyle immünsupresyon ağırlaşmaktadır (95). Ayrıca sık yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonları sebebiyle enfeksiyon geçiş riski artmakta, özellikle hepatit B enfeksiyonu açısından önemli bir risk oluşmaktadır (75).

Hepatit B virüsüne maruz kalan immünsuprese hastalarda antikor oluşumu yeterli olmadığı için kronik hepatit B taşıyıcılığı ya da asemptomatik hepatit B taşıyıcılarında hepatit B reaktivasyonu riski artmaktadır. Taşıyıcılık saptanan hastalara kemoterapi verilmesi ile mortalite artmakta ve ölümcül komplikasyonlar

gelişebilmektedir(76,83). Bu sebeple kanser hastaları kemoterapi öncesinde hepatit serolojisi açısından taranmalı ve seronegatif hastalara immünizasyon başlanmalıdır.

Bu tez çalışmasındaki amaç kliniğimizde takip edilen kanserli çocuklarda kemoterapi öncesinde ve sonrasında hepatit B seroprevalansını belirlemek, aşılanmanın seroprevelansa etkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Viral hepatitler, karaciğerde inflamasyon ve hücre nekrozu ile seyreden, özel kliniği, biyokimyasal, immüno-serolojik ve histomorfolojik bulguları olan, çeşitli virüslerin etken olduğu sistemik bir viral enfeksiyondur (1–4). HBV, yaygınlığı ve taşıyıcılık oranının yüksek olması nedeniyle, viral hepatite neden olan en önemli etkidir. Günümüzde dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile temas etmiş olduğu, çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde olan yaklaşık 500 milyon HBV taşıyıcısının bulunduğu bilinmektedir. Türkiye’de ise, nüfusun yaklaşık %5’inin (yaklaşık 4 milyon kişi) HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (9,10).

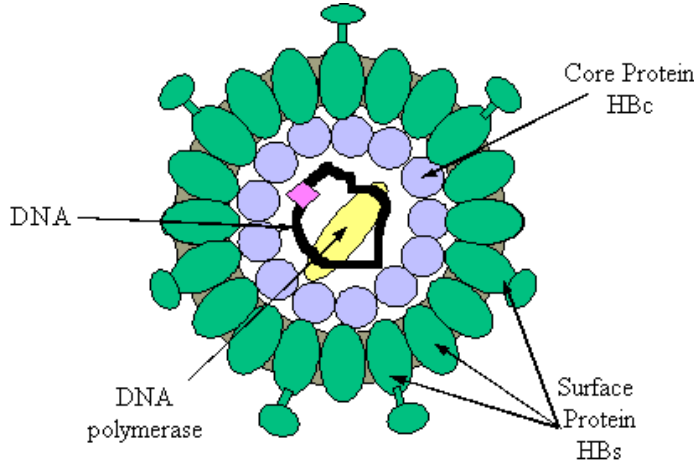
2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

İlk olarak Hipokrat’ın viral hepatitleri tanımladığı bilinmesine rağmen, 1883 yılında Bremen’deki tersane işçileri arasında çiçek aşısını takiben oluşması sonucu kayıtlara geçmiştir(11). 1943’te ABD’de bulaşıcı hepatit ‘enfeksiyöz hepatit’ olarak isimlendirilmiş, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl kan, plazma, serum naklinden sonra gelişen sarılıkları ‘homolog serum sarılığı’ adı altında toplamıştır (12). Antik çağlardan beri bilinen sarılıkta salgın hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908’de Mc Donald düşünmüş, 1912’ de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve ‘enfeksiyöz hepatit’ olarak tanımlamıştır. 1947’de Mc.Cullum enfeksiyöz hepatit için hepatit A, serum hepatiti için hepatit B deyimlerini kullanmıştır (13). Viral hepatitlerde karaciğer hasarını belirlemede aminotransferazlar (AST, ALT) 1950’lerden beri kullanılmaktadır (14). Blumberg’in Avustralya’lı yerli bir hastanın kanında Avusturya antijenini bulmasıyla hepatit B serolojisinde yeni bir çığır açılmış ve 1965 yılındaki bu buluşlarıyla araştırmacılar Nobel ödülünü kazanmışlardır (15). Uzun çalışmalar sonucunda hepatit B virüsünü tanımlama çabaları sonuç vermiş ve 1970’te Dane parçacığı, 1971’de kor antijeni, 1973’te DNA polimeraz ve 1974’te virüsün özgül DNA’sı tanımlanmış, 1979’da ise DNA’sı kopyalanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (16,17). HBV DNA’sının PCR yöntemiyle çoğaltılması bu alanda Nobel ödülü kazandıran başka bir buluş olmuştur. Bu buluşlarla son 35 yıl içinde

HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi ile korunma yönünde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır (18).

2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı

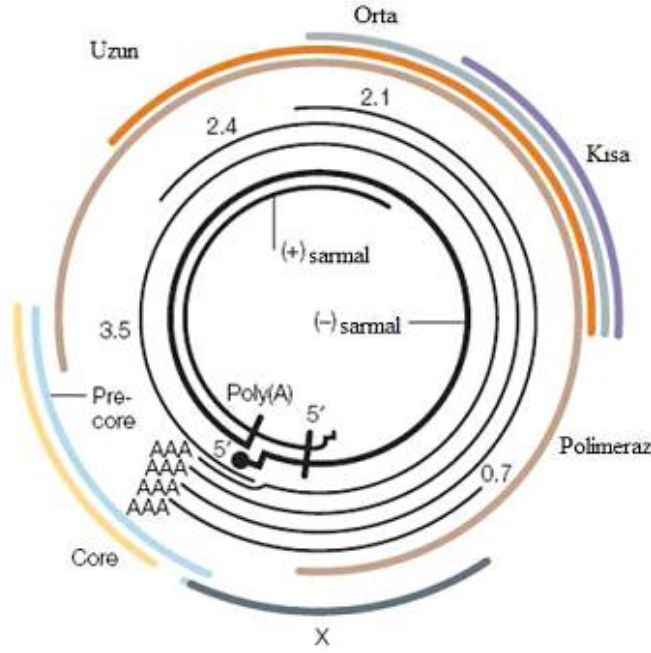
Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan HBV, ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virüsleri gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir (18). HBV 42 nm çapında, kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür (19). Hepatotropik, zarflı bir virüstür ve replikasyonu sırasında revers transkripsiyon basamağına gereksinim duyar (15). Üç bin iki yüz nükleotitten oluşan genomik yapısı ile hepadnovirüs ailesinin en küçük fakat kendini kodlama kapasitesi en fazla olanı ve insanlarda infeksiyon oluşturan tek türüdür (20). HBV'nin yapısı elektron mikroskopunda incelendiğinde enfeksiyöz özellikte olan Dane parçacığı ile noninfektif olan küresel ve tübüler parçacıklar olmak üzere üç parçadan oluştuğu görülmüştür. Enfeksiyöz özellikteki Dane parçacıkları 42–47 nm çapında olup HBV virionunu temsil etmektedirler. Bu parçacığın yüzeyinde konak hücreden kazanılmış olan 7–8 nm genişliğinde lipid zarf bulunur ve viral yüzey antijeni (HBsAg), protein, glikoproteinler ile hücresel lipitleri içerir. Virionun daha iç bölümünü 27–28 nm çapında nükleokapsid (internal core) oluşturur. Kor parçacığının içinde çekirdek antijeni (HBcAg), infektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimi bulunur. Bu yapılar nedeniyle Dane parçacığı elektron mikroskopunda çift katmanlı görünür. Onyedili–25 nm çapındaki sferik yapılar ile 17–25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamantöz parçacıklar ise HBV yüzey antijeninin farklı yapılarını oluştururlar ve enfeksiyöz değildirler. Virüs replikasyonu sırasında fazla miktarda üretilen ve oldukça immünojenik olan bu parçacıklara karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir. Üç farklı parçacığın birlikte bulunduğu serumlarda oranlarının eşit olmadığı bilinmektedir. Dane parçacığı sayısı her zaman diğerlerinden daha azdır (1,18,21). Şekil 2.1'de enfeksiyöz Dane parçacığının yapısı görülmektedir.



Şekil 2.1. Enfeksiyöz Dane parçacığının yapısı

2.3. Genomun Yapısı

Genomun tamamı 3200 nükleotidden oluşmaktadır. Kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA molekülü ve değişken uzunlukta tek sarmallı bir bölge içerir. DNA sarmalı uzun ve kısa sarmallardan oluşmaktadır: Uzun (L veya negatif) sarmal tam uzunluktadır, yani 3200 nükleotid taşır. Kısa (S veya pozitif) sarmal, 1800-2700 arası nükleotid taşır. Bu zincirler, ortak baz çiftlerine sahip olup sirküler bir yapı halinde bulunmakla birlikte her birinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. Her iki sarmalın 5' uçları (ya da koheziv bölgeleri) DR1 ve DR2 adı verilen kısa (10-12 nükleotid) sabit bölgelerde (direct repeats) yer alır. L sarmalının 5' ucu DR1 içerisinde; S sarmalının 5' ucu ise DR2' nin 3' sınırında yer alır. L sarmalının 5' ucunda kovalent olarak bağlanmış bir terminal protein, S sarmalının 5' ucunda da 17-19 nükleotid uzunlukta bir RNA oligomeri içerir. Bunlar ait oldukları sarmalın sentezinde “primer” işlevi görür. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup, bu sarmal S, C, P, X kısaltmaları ile gösterilen ve 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame (ORF) olarak adlandırılır) sahiptir. HBV genomik yapısı şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Hepatit B virüs genomik yapısı

2.3.1. S geni

Üç farklı başlangıç koduna sahip olduğu için, Pre-S1, Pre-S2 ve S olarak üç farklı bölgeye ayrılır. Bu 3 bölgeden özellikle Pre-S1 bölgesi 21-47 aminoasitler arasında hepatosit reseptörüne bağlanma alanına sahiptir. Bütün hepadnavirüslerde bu bölge virion partiküllerinin bir araya gelmesi, salınımı ve sonraki sürede hepatosit reseptörüne bağlanması sırasında anahtar rol alır. Pre-S2 bölgesi, 133-139 aminoasitler arasında bağlanma alanına sahiptir. Pre-S2'nin ürünleri virüs-konak hücre bağlanmasında rol alarak HBV' nin karaciğer hücresine tutunmasında etkili olmaktadır. HBV'nin "a" determinantı major HBsAg'nin içerisinde yer alan 24 aminoasitlik bir kısımdır, tüm HBV alt tiplerinde bulunur. Bu bölgeye karşı oluşan antikorlar bilinen tüm alt tiplere karşı immünite sağlar. Diğer d, y, w, r alt tip determinantları ise daha çok epidemiyolojik öneme sahiptir (23-24).

2.3.2. C geni

İki farklı başlangıç bölgesi olduğu için, Pre-C ve C olarak iki bölgeye ayrılır. Bu gen üzerindeki okuma işlemi Pre-C' den başlarsa oluşan P25 polipeptidi öncelikle endoplazmik retikulumda parçalanıp daha sonra da C terminal bölgesinin modifikasyona uğraması sonucu HBeAg oluşur. Okuma C bölgesinden başlarsa P23 polipeptidi sitoplazmada kalıp modifiye olması ile hepatit B'nin çekirdek antijeni (HBcAg) oluşur. HBcAg genellikle nükleer yerleşimlidir, ancak aktif hastalık döneminde veya viral replikasyonun çok yüksek olduğu zamanlarda sitoplazmada diffüz bir yayılım gösterir (23).

2.3.3. P geni

ORF' lerin en uzunudur. P geni X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışır. Sonuç olarak uzun sarmal 1,5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeniyle HBV, bilinen en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan hayvan virüsüdür. P geni DNA polimerazı şifreler, replikasyon RNA aracılığı ile olduğundan DNA polimeraz bir reverse-transkriptaz fonksiyonu da görür (25).

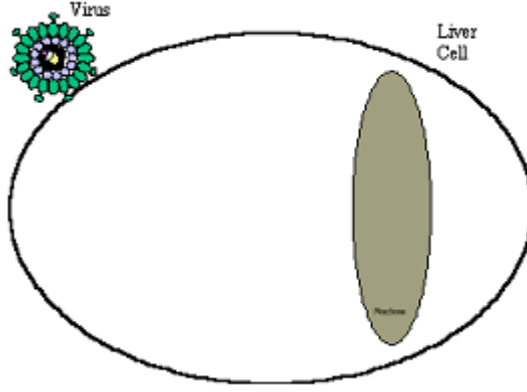
2.3.4. X geni

En küçük gen bölgesidir. HBxAg'yi kodlar. HBxAg hepatositlerde geçici bir süre tespit edilebilmektedir. X proteinin transaktivasyon işlevli olduğu düşünülmektedir (27).

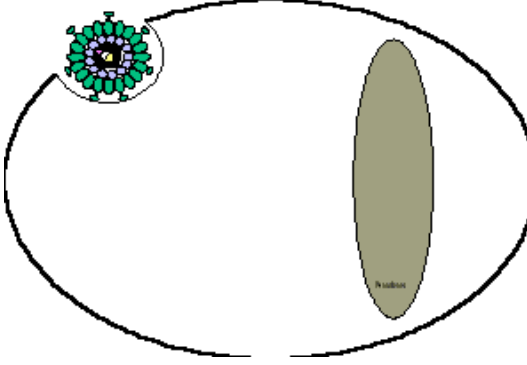
2.4. Virüsün Replikasyonu

Virüs karaciğer hücrelerine girdiğinde, eğer savunma sistemini aşabilirse, karaciğer hücrelerini enfekte eder. Replikasyonun ilk aşaması, HBV'nin hepatosit tutunması ve hücre içine girmesidir (1,21,22). Aşağıda şekillerle desteklenmiş biçimde replikasyon aşamaları açıklanmaktadır:

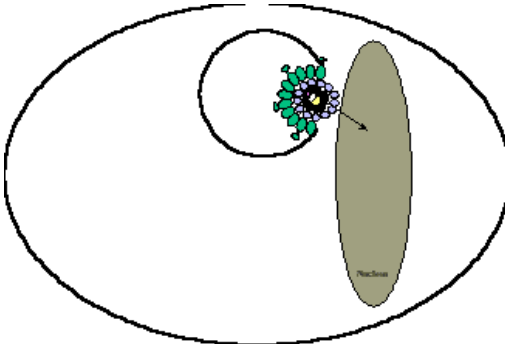
Virüs ilk olarak karaciğer hücresinin zarına yapışır.



Karaciğer hücresinin içine hareket etmeye başlar

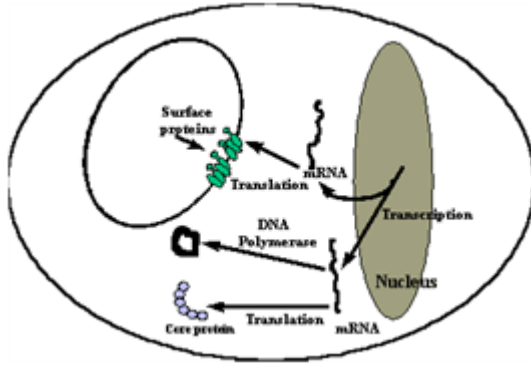


Kor parçacığı (kapsid) içindeki DNA ve DNA polimerazı karaciğer hücresinin çekirdeğine aktarır.

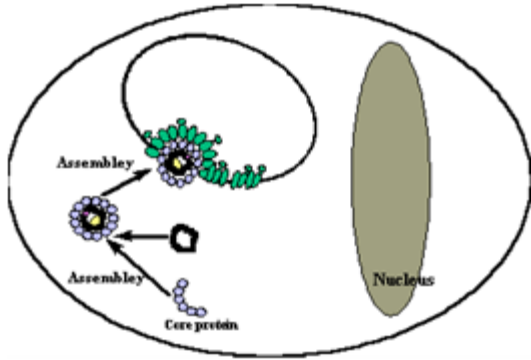


Hepatit B DNA hücre nükleusuna girdikten sonra haberci (Messenger) RNA'yı kullanarak yüzey (HBs) proteinleri, kor (HBc) proteini, DNA polimeraz, HBe protein, HBx protein ve diğer tanımlanmamış enzim ve proteinlerin yapımına

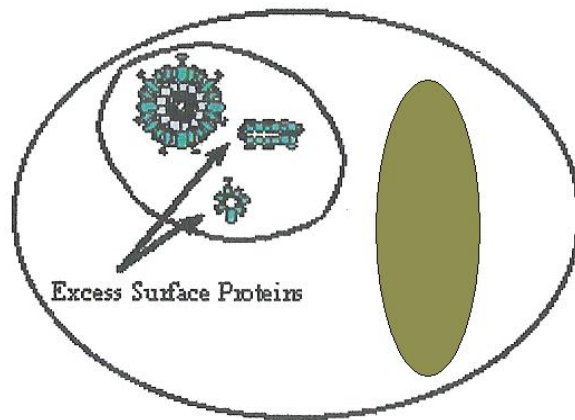
neden olur. DNA polimeraz karaciğer hücresine messenger RNA'dan hepatit B DNA kopyalarını yaptırır.



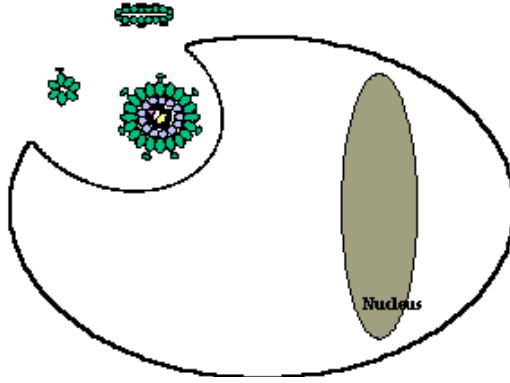
Hücre virüsün 'canlı' kopyalarını bir araya getirir. Buraya kadarki işlemler boyunca virüsün adaptasyonu karaciğer hücresi tarafından inşa edilmiş olur.



Fazla sayıda yüzey proteini oluşturulduğundan bunlar birbirine yapışarak küçük küresel ve zincir şeklinde yapılar oluştururlar. Bu da mikroskop altında görülen klasik 'buzlu cam' görüntüsüne neden olur.



Virüs kopyaları ve fazla miktardaki yüzey antijeni karaciğer hücresinden çıkar ve kana geçer. Kandan da diğer karaciğer hücrelerini enfekte ederek replikasyonuna etkili bir şekilde devam eder.



Replikasyon sırasında viral DNA'yı kodlarken hatalar olabilir bu da farklı, mutant virüslere neden olur.

2.5. HBV Mutantları

HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA dan revers transkripsiyonla DNaya dönüşür. Reverstranskriptaz enziminin ilk okuma safhasında bazen hatalar oluşur. Ardından, nükleotid yerleşiminde yanlışlık meydana gelir ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde mutasyonlar oluşur. Replikasyon hızı arttıkça hata oranı da artar ve böylece mutant virüslerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Oluşan bu mutasyonlar genomun farklı yerlerinde gelişebilir ve önemli klinik gidiş ve tedavi sorununa yol açarlar.

2.5.1.Yüzey Mutantları

Yüzey mutantları bağışıklama ile yakından ilgilidir. Bu bölgenin asıl mutasyonları "a"determinantıdır. Anti-a antikorları HBV'nin hepatositlere bağlanmasını engellediğinden gerek aşı, gerek geçirilmiş enfeksiyon sonrası koruyuculuğun gelişimini engellerler. S bölgesi mutantları farklı problemlere neden olurlar.

2.5.1.1. Pre-S1 bölge mutantları

T ve B lenfositlerinin tanınma bölgelerini bozup virüsün eliminasyonunu engeller.

2.5.1.2. Pre-S2 bölge mutantları

Defektif HBV varyantına neden olur. Bu ise kronik ve fulminan hepatit ile ilgilidir. Neden olduğu diğer olaylar;

- Karaciğer transplantı yapılmış hastalarda reenfeksiyona neden olur.
- Aşıya dirençli suşların oluşumunu sağlar.
- Alışılmışın dışında serolojik profillerin görülmesine neden olur.

2.5.2. Prekor Mutantları

Bu bölge mutasyonları, kronikleşmede ve fulminan hepatit ile ilgilidir. Prekor mutasyonlar viral replikasyonu etkilemez aksine replikasyon yeteneğine sahip HBeAg negatif mutantların oluşumuna neden olur. HBeAg konak tarafından HBV'ye karşı verilen cevabın kontrolünde etkilidir. Prekor mutasyonu olması durumunda, HBeAg'nin üretilmemesi nedeniyle vahşi tip HBV enfeksiyonlarındakine oranla daha şiddetli bir immünolojik saldırı ortaya çıkar ve hepatoselüler hasar daha fazla olur.

2.5.3. Kor Mutantları

Bölge mutasyonları, T ve B hücre immün yanıtında bozulmalara neden olur. Özellikle T helper epitopunda ortaya çıkan mutasyonlar, virüs cluster of differentiation (CD) CD4+ T hücre cevabından kaçmasını sağlar. Bazı kor mutasyonlarının fulminan tablo ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.

2.5.4. X Mutantları

Hepatoselüler karsinomlularda, talasemililerde, diyaliz hastalarında, serolojik yanıtların ortaya çıkamadığı hepatitlerde X bölgesine ait mutasyonlar tespit edilmiştir. HBV'ye ait serolojik bulgusu olmayan, ancak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA'nın saptanabildiği fulminan hepatitlerde X mutasyonları tespit edilmiştir.

2.6. Virüsün Stabilitesi

Hepatit B virüsünün inkübasyon süresi 6–25 hafta arasındır (fiziksel ve histolojik belirtiler çıkmadan önce) (22). HBV serum içerisinde 30–32 santigrat derecede 6 ay, -20 derecede dondurulduğunda ise yıllarca enfekte edici özelliğini korur. Kuru sıcak ile 160 derecede 1 saatte, serum içinde iken 90 derecede 20 dakikada, otoklavda 121 derecede 15 dakikada, kaynatmakla ise 10–20 dakikada inaktive olur. Kimyasal ajanlardan %0.1-0.2 glutaraldehit, %0.5-1'lik Na hipoklorit (veya 500 ppm serbest klor), izopropil veya etil alkol virüsü inaktive eder. HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarına maruz bırakılmasının infektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur. Kurutulmuş virüs 25 derecede saklanınca bir hafta canlılığını korur (1,2,28,29).

2.7. Hepatit B Virüs Serolojisi

Hepatit B virüs replikasyonu sırasında çeşitli virüs parçaları üretilir. Bunlardan bazıları kan akımına girer ve fark edilebilen değişikliklere neden olur. Bazıları sadece karaciğer biyopsisi ile fark edilirse de kimisi için ayrıntılı, özelleşmiş testler yapmak gerekir (22).

2.7.1. Hepatit B Virüs Yüzey Antijeni (HBsAg)

Kompleks yapıda bir antijendir. Protein, karbonhidrat ve lipidlerden yapılmıştır. Küresel ve filamentöz parçacıklar bu antijenin polimerleridir (30). HBs

proteinlerinin fazla yapılmasının nedeni az sayıdaki antikorları bağlayıp, geri kalanların immün sistemden kaçmasını sağlamak olduğu düşünülmektedir (22). Hem virionlarda hem de kanda serbest olarak bulunan HBsAg, enfekte kişilerin %95'inde serumda ilk beliren işarettir. Çok duyarlı testlerle, temastan sonra en erken 1–2 hafta, en geç 12 hafta içinde saptanabilir. HBsAg'nin serumda en az altı ay varlığını sürdürmesi kronik HBV enfeksiyonunun göstergesidir (10,30,31). Genel bir kural olarak HBsAg kaybolan ve klinik hepatiti düzelen hastalarda karaciğer hasarı ve virüs persistansı söz konusu değildir (1).

2.7.2. Hepatit B Cor Antijeni (HBcAg)

Nükleokapsid geninin özel ürünüdür. Serumda serbest halde bulunmaz (10). Karaciğer biyopsisi sonrası immün elektron mikroskobu ve indirekt immünfloresan yöntemi ile hepatositlerin nükleusunda görülebilir (32). Genellikle virionun kor kısmında HBc proteinleri birleşerek, HBV DNA ve DNA polimerazı dıştan sararlar (22).

2.7.3. HBe antijeni (HBeAg)

HBV'nin kor kısmında yer alan internal bir antijendir. Serumda bulunması viral parçacıkların, DNA polimerazın, HBV DNA'nın varlığını, hepatit B virüsünün aktif olarak çoğaldığını gösterir. Kısa ömürlü olup HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve daha önce kaybolur. 10 haftadan uzun süreli kalması enfeksiyonun kronikleşeceğini, negatifleşmesi ise, özellikle de Anti-HBe'nin ortaya çıkması ile birlikteyse, iyileşmeye doğru gidişi gösterir (28,30,33). Fakat mutant HBV türleri hiç HBeAg üretmeyebilirler ve Anti-HBe varlığında da replikasyona devam edebilirler, bu durumda serum HBV DNA'sı ölçülebilir düzeydedir. Bu mutant virüslerin kanıtı için virüs genotipinin moleküler analizi yapılmalıdır (31,34).

2.7.4. Hepatit B Virüs DNA (HBV DNA)

Enfeksiyonun başlangıcında serumda saptanabilen ilk belirleyicilerdendir. Hassas testler kullanılarak enfeksiyonun ilk haftasında tespit edilebilir ancak PCR yöntemi pahalı ve yapılması zor olduğundan sıklıkla kullanılmaz (22). Viral replikasyonun, bulaştırıcılığın, aktif karaciğer hastalığının en hassas ve direkt belirleyicisidir (35). Genellikle araştırmalar için, kronik hepatit B enfeksiyonunun ilerlemesini izlemek için, HBsAg ve Anti-HBe pozitif fakat HBeAg saptanamayan hastalarda HBV'nin olası varlığını gösterebilmek için kullanılır (31).

2.7.5. 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 kullanılabilir (22).

2.7.6. Anti-HBc

Enfeksiyonun başlangıcını takiben birkaç haftada saptanabilen, ilk ortaya çıkan antikordur. Akut dönemde IgM ortaya çıkar ve 10 ay kadar pozitif kalır, antiHBc Igm oluşuktan kısa süre sonra ve ALT yükselmesinden hemen önce IgG ortaya çıkar, sürekli pozitif kalır ve IgM'nin yokluğunda geçirilmiş enfeksiyon veya kronik enfeksiyonu gösterir. Bu bilgi, AntiHBs pozitif olduğunda, bu durumun aşılardan mı kaynaklandığı, yoksa geçirilmiş enfeksiyon anlamına mı geldiği konusunda karar verilmesinde yardımcı olur. Bu antikorlar virüsü etkisizleştiremezler (22, 33). Salt Anti-HBc pozitifliği görülme sıklığı % 2–12 arasında değişmektedir. AntiHBc'nin yanlış pozitifliği, tüm salt AntiHBc pozitifliklerinin % 60-70'ini oluşturmaktadır (36).

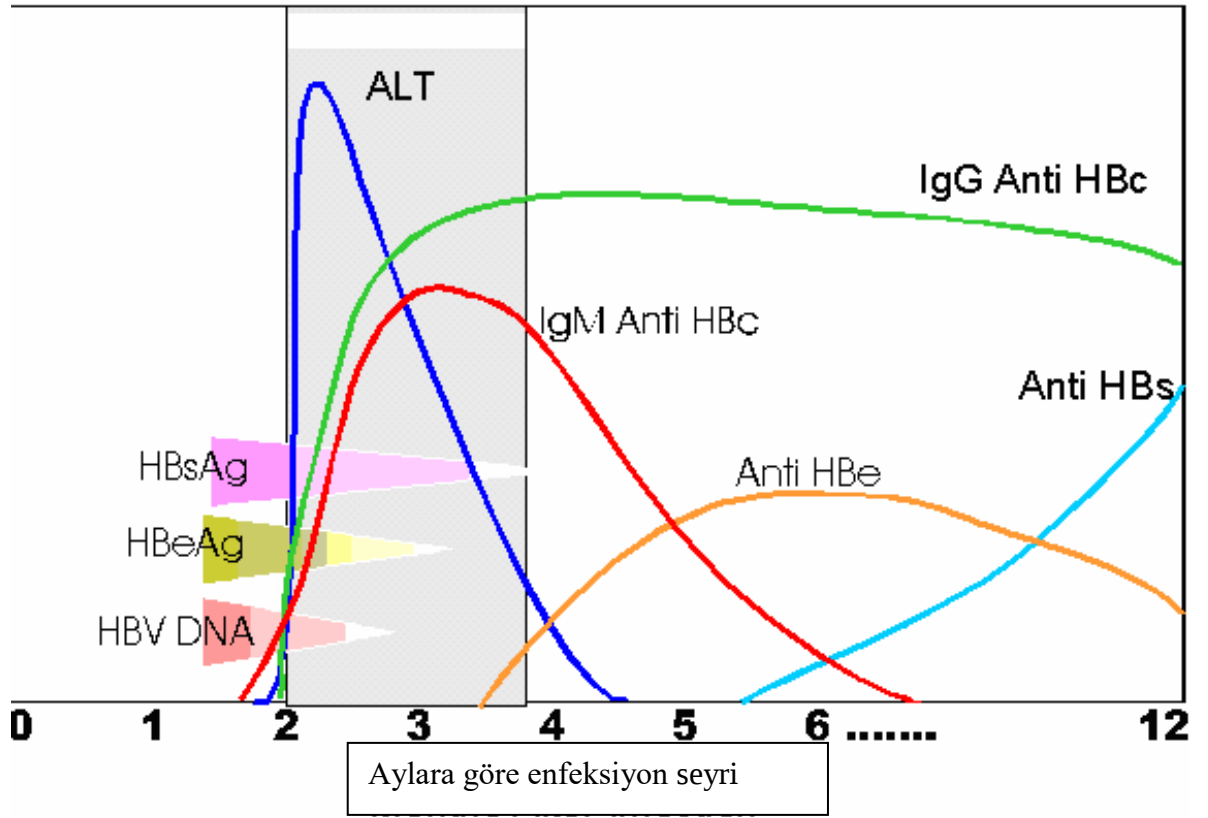
2.7.7. Anti-HBe

HBeAg'nin kaybolmasından birkaç hafta sonra, HBsAg negatifleşmeden ve AntiHBs oluşmadan önce ortaya çıkar. Akut hepatitli hastalarda düzelmeyi, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise virüs replikasyonunun ortadan kalktığını düşündürür (pre-core mutantlar hariç) (34). Bir-1,5 yıl pozitif kalabilir ve bulaştırıcılığın düşük olduğunu gösterir (29). HBeAg pozitif anneden doğan çocuklarda % 90'ın üstünde taşıyıcılık belirlenmesine karşın AntiHBe pozitif annelerin çocuklarında bu oran % 10-30 gibi daha düşük düzeydedir (33,37).

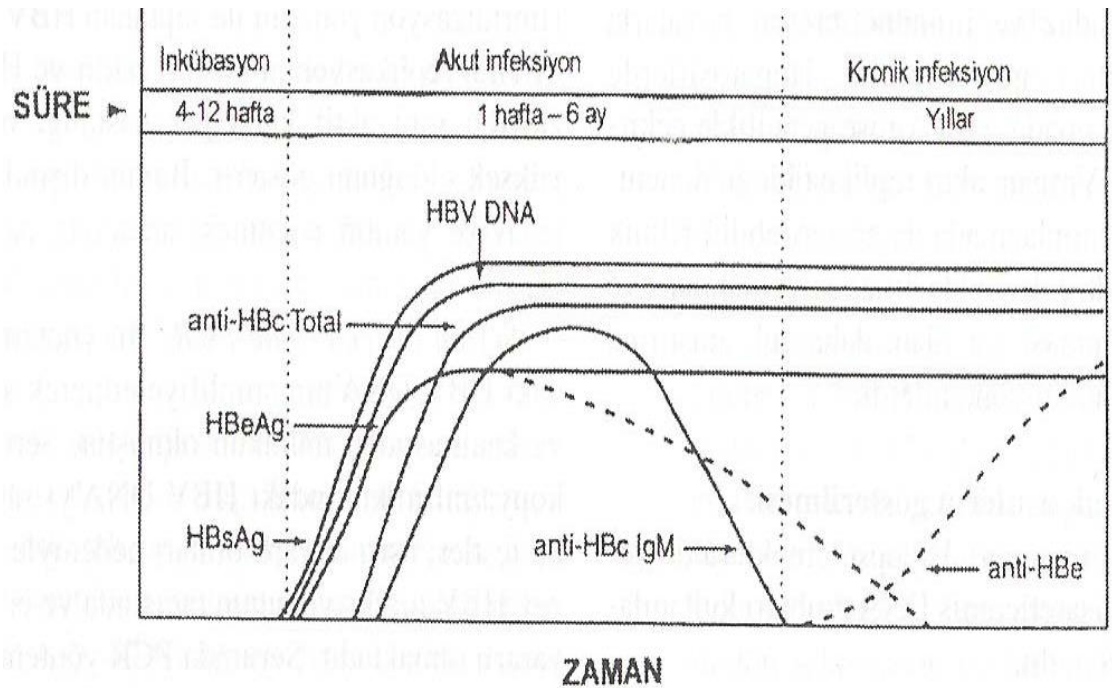
2.7.8. Anti-HBs

Ortaya çıkan son antikordur ve hepatit B virüsünü etkisizleştirebilir. Serumda saptanması vücudun enfeksiyonla baş edebildiğini gösterir (22). 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. Aşılama ile de Anti-HBs pozitifleşir fakat hastaların % 10'unda korunma olmayabilir. Nadir de olsa aşılananların da hepatit B geçirdiği görülebilmektedir .Bunun nedeni olarak da mutant suşlar suçlanmaktadır. Tek başına Anti-HBs pozitifliği aşılanmayı, Anti-HBc ile pozitifliği ise doğal bağışıklığı gösterir (11,22,33,38).

Şekil 2.3 ve şekil 2.4'de akut hepatit B ve kronik hepatit B enfeksiyonundaki serolojik belirteçler görülmektedir.



Şekil 2.3. Akut hepatit B enfeksiyonu serolojisi (22).



Şekil 2.4. Kronik hepatit B enfeksiyonu serolojisi (18).

Normal serolojik belirleyicilerin dışında sık karşılaşmadığımız serolojiler de görülebilir. Yalancı pozitifliklerin çoğu laboratuvar kaynaklıdır (9). Mutasyonlar ve konağa ait faktörler de, örneğin immünsupresyonda antikor oluşturulamaması, kan transfüzyonu ve plasental geçiş gibi pasif aktarımla antikor geçmesi bu duruma yol açabilmektedir (39).

2.8. Epidemiyoloji

Tek önemli rezervuarı insan olan hepatit B virüsü tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bugün için dünyada 500 milyondan fazla, Türkiye’de ise 4 milyon kişinin hepatit B virüsünü taşıdığı tahmin edilmektedir (9-10). HBV’ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %10’unun kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (54,56,57). Her yıl taşıyıcılardan yaklaşık %2’sinde HBsAg’nin spontan olarak kaybolduğu gösterilmiştir. Taşıyıcılarda HCC gelişme riski sağlıklı popülasyona oranla yaklaşık 200 kat daha yüksektir (56,59). HBV kronik hepatite, siroza ve HCC’ye yol açarak her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Enfeksiyonunun dünyadaki sıklığı coğrafi bölgelere, kronik HBV prevalansına, genel enfeksiyon oranına, enfeksiyonun alınma yaşına ve bulaşmanın en çok görülen yolları açısından üç farklı profil göstermektedir. Düşük endemisite gösteren bölgelerde HBV taşıyıcılığı prevalansı %2’nin altında olup erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı %20’yi geçmez. Cinsel temas en önemli bulaşma yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma HBV taşıyıcılığının önemli kaynaklarından (57). Düşük endemisite profili; Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Orta endemisite gösteren bölgelerde HBV taşıyıcılığı prevalansı %2-10 arasındadır. Erişkinlerde enfeksiyonla karşılaşma oranı %20-60 arasındadır. En sık horizontal yolla bulaş görülmekle birlikte diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol alır. Orta endemisite profili; Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Ortadoğu’da izlenmektedir. Yüksek endemisite bölgelerinde vertikal ve horizontal yolla bulaşma sıktır. Bu bölgelerde toplumun %10’undan fazlası kronik

HBV taşıyıcısıdır. Bu bölgelerdeki erişkinlerin %70'inden fazlası daha önce geçirilmiş enfeksiyon kanıtı taşırlar. Yüksek endemisite profili; Afrika, Güneydoğu Asya, Çin ve Pasifik Adaları'nda sık görülmektedir.

2.8.1. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı:

Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu değerler orta derecede endemisite bölgesinde olduğumuzu ve yurdumuzda yaklaşık 4-6 milyon civarında taşıyıcı olduğunu göstermektedir (53,57,58). Türkiye' de çocuk yaş gruplarında HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar yeterli sayıda olmamakla birlikte çocuklarda %2-12 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır.

2.8.2. Bulaşma Yolları

Bulaşmada en önemli kaynak, dünyada 400–500 milyonluk büyük bir rezervuar olan taşıyıcı insanlardır (2). Dört ana bulaşma yolu vardır. Perkutan (parenteral), vertikal (perinatal), horizontal ve cinsel temas (42).

2.8.2.1. Perkutan (parenteral) yol

HBV'nin bulaşmasında en önemli kaynak; enfekte bireylerin kanı ve vücut sıvılarıdır. Enfekte kan ve kan ürünleri nakli, damar içi uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan kesici-delici aletler aracılığı ile bulaşma virüsün en önemli bulaşma yoludur. Kan vericilerinde HBsAg taramasına başlandıktan sonra bu yolla bulaşma azalmış olmakla birlikte HBsAg negatif, ancak Anti-HBc pozitif kan ve dokuların aktarımı ile de virüsün bulaşabildiği gösterilmiştir (18). Bu oran ABD'de her 1000 ünite kan için 2.8 kişi olarak bulunmuştur. Her yöresinde sağlıklı tarama yapılmayan ülkemizde bu oran daha yüksektir. Bu nedenle çok gerekli olmadıkça kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır (43,44). Taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları da bu yolla bulaşmaya katkıda bulunmaktadır. Pıhtılaşma faktör preparatları tam inaktivasyon işlemlerinden

geçirilmemeleri nedeniyle önemli bir aracı durumundadırlar (45). Dövme yaptıрма, akapunktur, kulak deldirme, sünnet gibi işlemler ve günlük eşyaların (havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri vb.) ortaklaşa kullanımı perkutan bulaşmaya neden olabilir (46). Kan emmiş sivrisinek ve tahtakurusu gibi insektler aracılığıyla da HBV bulaşabildiğine dair yayınlar olsa da HBV bu gibi vektörlerin hücrelerinde replike olamamaktadır. Bu vektörlerle bulaşma pasif aktarma şeklinde olabileceğinden epidemiyolojik önemi yoktur. HBsAg pozitif bir kişinin başkasını ısırmasıyla da bulaşma olabilir (41).

Perkutan HBV bulaş yolu; perinatal ve horizontal bulaşmanın az olduğu düşük endemisite bölgeleri için daha önemli olmakla birlikte, tüm endemisite bölgelerinde görülmektedir (2).

2.8.2.2. Vertikal (perinatal) bulaşma

Vertikal geçiş; annenin 3.trimesterde veya postpartum iki ay içinde akut hepatit B geçirmesi durumunda veya kronik HBsAg taşıyıcısıysa gerçekleşebilir. Neonatal infeksiyonların % 95'i, doğum sırasında bebeğin annenin kanı, servikal ve vajinal sıvılarıyla karşılaşması sonucu oluşur. Yaklaşık %5 kadarı da annenin kanının fetal dolaşıma sızmasıyla intraplasental gerçekleşir. HBV enfeksiyonu konjenital defekte ve fetal malformasyona neden olmaz. Eğer perinatal enfeksiyon gerçekleşmezse, bebek doğduğu zaman evdeki kronik taşıyıcı veya enfeksiyon geçiren kişi ve yakın temastakiler nedeniyle yine de risk altındadır. Eğer profilaksi yapılmadıysa HBsAg ve HBeAg pozitif anne %90 oranında hastalığı bebeğine geçirir ve bunların da % 90'ı kronikleşir. Eğer HBsAg pozitif anne HBeAg negatifse, bu oran % 25'e veya HBeAg'ye karşı antikor geliştirdiyse % 12'ye iner ve kronikleşme oranı da % 40-70'e düşer. Yenidoğanda immün sistem henüz gelişmediğinden kronikleşme oranları yüksektir.

Doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde, hem matür hem de prematüre bebeklere 0,5 ml hepatit B hiperimmunglobulin ve aşı kas içi yapılırsa, perinatal geçiş %90

oranında önlenabilir. Bu veriler HBsAg pozitif annelerin doğum öncesi saptanmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (19,41).

Postnatal anne sütüyle de bulaşma olabilir fakat Martino ve ark. nın (47) yaptığı çalışmada, anne HBeAg pozitif değilse, anne sütü alan bebeklere bulaşma riskinin yüksek olmadığı gösterilmiştir.

2.8.2.3. Cinsel yolla bulaşma

Taşıyıcılarda cinsel salgılarda HBV bulunmakta ve cinsel eşlerine mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona yol açmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır (18). Özellikle yüksek ve orta endemisite bölgelerinde başlıca bulaşma yollarından biridir. Homoseksüeller en riskli gruplardan birini oluşturur. Heteroseksüel yol ile bulaşma fahişeler ve HBV taşıyıcılarının cinsel eşlerinde tanımlanmıştır. Bu gruplarda HBV enfeksiyonu serolojik pozitifliği, toplumun geneline göre 3–5 kat daha fazladır (2).

2.8.2.4. Horizontal yolla bulaşma

HBV'nin parenteral, perinatal ya da cinsel temasla bulaşının gösterilemediği durumlarda söz konusudur. Özellikle endemisitesi yüksek ve orta bölgelerde etkin bulaşma yollarından biridir. Bu bölgelerde başlıca çocukluk ve ergenlik dönemi bulaşlarından sorumlu tutulmakta ise de hemen her yaş grubunda görülebilir (1,42,48). Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayanlar, mental özürllüler bu yolla olan bulaşta risk grubunu oluştururlar. Zekâ özürllü çocuk bakım evleri, dersaneler, kreşler, anaokulu ve çocuk yuvaları, yatılı okul, kışla, hapishane, yurt gibi yerlerde bulaştırıcılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (46,49).

Bu bulaşma yolunun nedeninin kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle 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 10^3 kez daha azdır (1). İdrar, feçes, anne sütü, ter, gözyaşı, vajinal salgı, beyin omirilik sıvısı ve kordon kanında virüs yoğunluğu çok düşüktür. Bunlardan sadece semen ve salya bulaşmada önemlidir (47,50).

Aynı evde yaşayanlar arasında geçiş önemlidir. Kişisel eşyaların ortak kullanımı, bulaşmış yüzeylerden virüsün alınması gibi yolların da bulaşmada etkili olabileceğine dair yayınlar vardır. Gelişmiş ülkelere bu tip bulaş çok az olup, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelere önemli bir bulaş yoludur. HBV fekal-oral yolla bulaşmaz ancak oral mukozadaki hasarlara bağlı ağız aracılığıyla (kan yoluyla) bulaşabilmektedir (33,41). Yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif olgularda idrarda HBV DNA pozitifliği % 91 oranında bulunmuş ve bu bulaşma yoluna dikkat çekilmiştir (51).

Ülkemizde HBV'nin bulaşmasında dört bulaşma yolunun da etkin olduğu düşünülmektedir. Çocuklarla ilgili HBV bulaşma yollarına ilişkin ayrıntılı çalışmalar yoktur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise HBV enfeksiyonu olan olguların yaklaşık yarısında bulaşma yolu saptanamamıştır. Bu sonuç horizontal bulaşma yolunun, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşullarına bağlı olarak ülkemizde etkin bir yol olduğunu göstermektedir (41).

2.9. Patogenez

HBV ile enfekte bireylerin çoğunda, klinik ve subklinik seyredebilen hepatit tablosu oluşur. Virüs replikasyonu, birkaç haftada spontan olarak sonlanır, devam eden daha az sayıda hastada ise kronik hepatit gelişir ve bunlarda siroz ve hepatoselüler karsinom riski fazladır. Kronik enfeksiyon riski yaş ile ters orantılıdır (41).

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immün yanıtının rolü önemlidir. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren, fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik

taşıyıcılar; virüsün direkt sitopatik etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virüsün hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bu durumun aksi HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük virüs düzeyi, fakat masif hepatoselüler nekroz vardır. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt gözlenmemesine karşın, fulminan hepatit tablosunda güçlü immün yanıt söz konusudur (18). Organ nakli yapılmış hastalarda olduğu gibi aşırı immün supresyon uygulanması durumunda, HBV nadiren direkt sitopatik etki ile karaciğer hasarı yapabilir (52).

Karaciğer dokusunda mononükleer hücre birikimiyle hem dejeneratif hem de rejenaratif değişiklikler birarada olur. Karaciğer parankim nekrozundan sitotoksik T hücreler ve Naturel Killer hücreler sorumludur (53). Parankim hücrelerinde balonlaşma nekrozu gözlenebilir. Asidofilik dejenerasyon, Kupffer hücreleri ve makrofajların aktivasyonuna bağlı hipertrofi ve hiperplazi ortaya çıkar (12). Bazı kişilerde hepatik inflamasyon ve nekrozdan hemen önce aşırı duyarlılık reaksiyonlarına benzer belirtiler vardır. Bu belirtiler dolaşımdaki antijen-antikor kompleksleri ile oluşur. Bu durum hepatosit hasarında humoral bağışıklık yanıtının da etkili olduğunu düşündürmektedir (53,54).

T hücre fonksiyonu zayıflamış kişilerde (Down sendromlu, lösemili, kanserli, HIV enfeksiyonlu kişiler, yenidoğanlar) nekroz ılımlıdır ancak virüs tam olarak elemine edilemez (53). Kronik aktif hepatitli hastalarda CD4-CD8 oranında azalma gösterilmiştir. HBV karaciğer hücrelerinin interferon alfa'ya duyarlılığını da azaltır (52,54).

HBsAg'nin koruyucu antikor oluşturan bölümü 'a' determinantında bulunmaktadır. Bu bölgede oluşan mutasyonlar 'envelop mutantları'nın ortaya çıkmasına neden olur. Bu taktirde virüsün zarfındaki antijenik yapı ve buna uygun olarak konağın spesifik immün cevabı değişir (52).

İyileşme dönemi anizonükleaz, iki ya da üç nükleuslu hücreler, mitozla özellenen rejenerasyon belirtilerini gösterir. Hasarlanmış karaciğer dokusu ortalama 8–18 haftada onarılır. % 5–10 olguda köprüleşme nekrozu, az sayıda olguda ise kolestatik gelişir ve 2–8 ay sürer. Karaciğer patolojisi biyopsi yapılarak değerlendirilir. Günümüzde çocuklarda Knodell'in histolojik aktivite indeksi kullanılmaktadır (1,10).

HBV enfeksiyonunda konağın etkene yönelik cevabını temelde üç faktör belirler. Bunlar; konağın immün durumu, konağın genetik mozaiki ve etkenin virülansıdır (52).

2.10. Klinik

HBV enfeksiyonu kliniği esas olarak akut ve kronik hepatit B enfeksiyonu olarak iki şekilde gelişmektedir.

2.10.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir. Çoğunlukla B tipi akut viral hepatit, sinsi bir başlangıç ve ciddi bir seyir gösterir. Kuluçka süresi 30–180 (ortalama 28–80) gündür. Hastalık klinik olarak subklinik latent enfeksiyon (anikterik % 65), tipik akut viral hepatit (ikterik % 25), kolestatik, subfulminan, fulminan (%1) şekillerde ortaya çıkar. Genel olarak hastalığın alındığı yaş ilerledikçe belirtiler artarken, kronikleşme oranı azalmaktadır (33,41). Aşırı bağışıklık yanıtı fulminan hepatite neden olurken, yetersiz yanıt kronikleşmeyi doğurur. HBV enfeksiyonu 2 faz, 4 evrede seyreder.

1. Replikatif faz:

Evre I: İmmünotolerans fazı- HBsAg, HBV DNA, HBeAg pozitif, enzimler normaldir. Sağlıklı erişkinlerde 2–4 hafta, yenidoğanlarda yıllar boyu sürebilir. Asemptomatiktir.

Evre II: İmmünoaktif faz-immün klirens fazı- HBsAg, HBV DNA, HBeAg pozitif, enzimler yüksektir. Akut hepatitte 3–4 hafta, kroniklerde 10 yıl sürer. Semptom vardır ve siroza ilerler.

2. Integratif faz:

Evre III: İnaktif taşıyıcı faz- Viral replikasyonun baskılandığı dönemdir. Konak immün yanıtı ile viral replikasyon sonlanır. HBeAg kaybolur, Anti-HBe ortaya çıkar, HBsAg halen pozitifdir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integrasyonu bu dönemde gerçekleşir.

Evre IV:İyileşme fazı- HBsAg, HBeAg, HBV DNA negatif, Anti-HBs, Anti-HBe pozitif ve enzimler normaldir. HBV ile enfekte olan kişilerde bu dönemlerin gelişmesi bazı etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Genetik özellikler, diğer virüslerle infeksiyonlar, immünosupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler enfeksiyonun seyrini etkiler. Buna bağlı olarak da farklı klinik tablolar görülür (18).

2.10.1.1. İkterik form

HBV enfeksiyonunun kuluçka dönemi 1–2 haftadır. Bu dönemde hafif ateş, çabuk yorulma, halsizlik, kas ve eklem ağrısı, bulantı, grip benzeri tablo, ürtiker gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Bazen üst solunum yolu, sindirim sistemi, lokomotor sistem ya da üriner sistem enfeksiyonlarına benzer belirtiler olabilir. Kuluçka döneminde hastaların % 15'inde serum hastalığı benzeri bir tablo gelişir. Bu tabloda ateş, atralji, döküntü görülür. Birkaç gün süreyle idrar rengi koyulaşır (çay rengi idrar). Sarılığın ortaya çıkışıyla bu belirtiler geriler ve kaybolur. Bundan sonra sarılık dönemi başlar ve yaklaşık 1–3 hafta devam eder. Sarılık en iyi konjunktiva ve ağız mukozasında (yumuşak damak) gözlenir. Sarılıkla beraber gürültülü kuluçka dönemi belirtileri hızını yitirirken tabloya birkaç gün sürecek olan kaşıntı, karın ağrısı, ishal, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı-kusma eklenir. Olguların büyük

bölümünde yumuşak, düzgün kenarlı, duyarlı hepatomegali, %20'sinde splenomegali vardır. Bazı hastalarda boyun arka lenf düğümlerinde büyüme görülür.

Postikterik dönemde, 1–2 haftada sarılık geriler karaciğer eski halini alır. Klinik, biyokimyasal, histopatolojik tam iyileşme (HBsAg ve HBV DNA'nın kaybolduğunun gösterilmesi) 6 ayda gerçekleşir (1,10,39,50,55,56).

2.10.1.2. Anikterik form

Hastalık çocuklarda ve gençlerde erişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyreder. İkter dışında klinik ve laboratuvar bulguları ikterli hepatite benzer. Daha çok çocuklarda görülmekle beraber bütün yaşlarda görülebilir. Deneyimler anikterik HBV enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda kronikleştiğini göstermektedir (1,56,57,58).

2.10.1.3. Kolestatik form

Bu hastalarda kaşıntı ve sarılık tablosu ön plandadır. Biluribin düzeyi 20 mg/dl'yi aşabilir. Alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz artmış, AST, ALT belirgin yükselmemiştir. Yanlışlıkla ekstrahepatik kolestaz tanısı konulup, ameliyat edilebilir. Kolestatik formda iyileşme tamdır (41).

2.10.1.4. Fulminan form

Akut viral hepatitlerin %1'inde görülür. Protein enerji malnütrisiyonu, diyabet, tirotoksikoz hazırlayıcı faktörlerdir. Hastalıkta 1-2 hafta içinde hızlı karaciğer yetersizliği ve ensefalopati gelişir. İnatçı kusma, fetor hepaticus, flepping tremor, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve tam koma görülür. Hastalarda ateş yüksektir. Karaciğer matitesi küçülür ve kanama eğilimi başlar. Protrombin zamanı uzar. Hastalığın prognozu kötüdür ve her türlü tıbbi desteğe rağmen ölüm % 60 düzeyindedir (41).

Akut HBV enfeksiyonu geçirenlerin % 0-20'sinde antijen antikor komplekslerine bağılı olarak karaciğer dışı belirtiler görülür. Bunlar; serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodosa, membranoproliferatif glomerulonefrit, özellikle 1 yaş altı çocuklarda görülen papüler akrodermatitis (Gianotti-Crosti sendromu), Guillain-Barre sendromu, aplastik anemi, polimyaljia romatikadır. Akut enfeksiyonu takiben birçok olgu yeterli immün yanıt ile virüsü karaciğerden temizler ve iyileşme görülür. Koruyucu AntiHBs antikorları kişiyi yeni enfeksiyonlardan korur (18,41).

2.10.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Akut enfeksiyonu izleyerek olguların bir kısmında HBV'nin karaciğerden temizlenmesi başırlamaz. Bu kişilerde kanda HBsAg pozitifliğinin 6 ayı aşması durumunda kronik enfeksiyondan kuşulanılmalıdır. Böyle olgularda AntiHBs antikorları saptanamaz. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistemin durumu arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80–90 oranında görölmektedir. Altı yaşın altında enfekte olanlarda kronikleşme oranı %30, daha büyüklerde ise %5–10 civarındadır. Kronik enfeksiyon riski hemodiyaliz hastaları, organ nakli alıcıları, kemoterapi hastalarında yüksek bulunmuştur.

Kronik hepatit B'nin doğal gidiş i 4 fazda seyretmektedir:

1-İmmüntolerans fazı: HBeAg pozitifliği, yüksek düzeyde HBV replikasyonu (serum HBV DNA'nın yüksek düzeyleri), aminotransferaz düzeyinin normal ya da düşük olması, karaciğer nekrozunun olmaması ya da çok az olması, karaciğerde fibrozise ilerlemenin yavaş olması ile karakterizedir (101,102).

2-İmmunoaktif faz = immün klirens fazı: HBeAg yüksekliği,düşük düzeyde HBV replikasyonu (HBV DNA'nın pozitif ancak daha düşük düzeyde olması), aminotransferazlarda artış, orta ya da ağır derecede karaciğer nekrozu, fibrozise ilerlemenin daha hızlı olması ile karakterizedir (101-102). İmmüntolerans fazından sonra immunoaktif fazın ortaya çıkışı arasındaki süre çocuklarda uzun

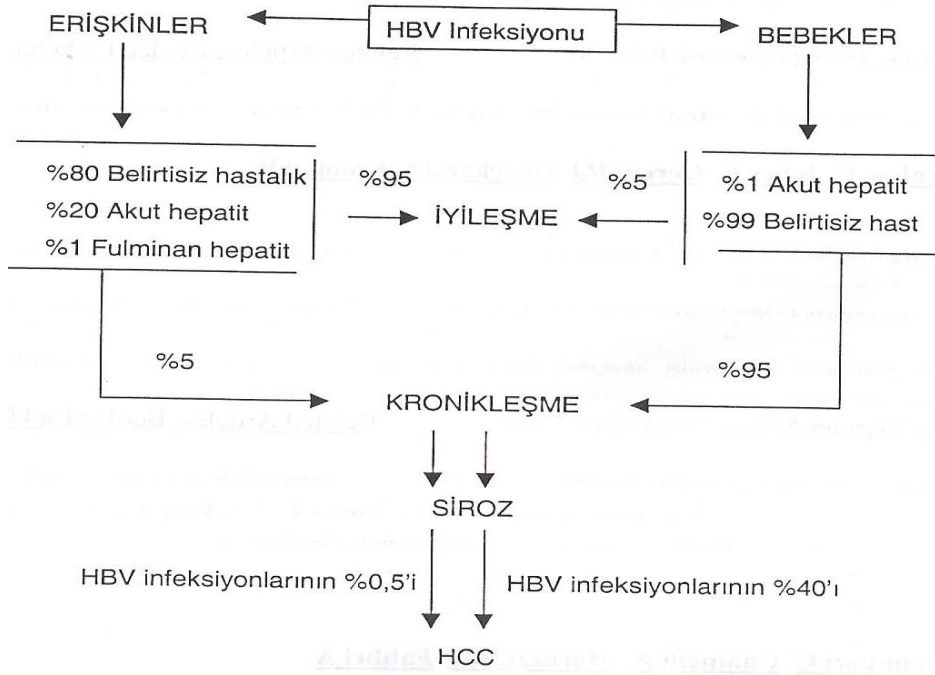
(yıllarca), erişkinlerde ise daha kısadır (birkaç ay gibi). Bu evredesiroz ve hepataselüler kanser gelişme riski yüksektir.

3-İnaktif taşıyıcı faz: HBeAg'nin serumda saptanamayıp AntiHBe'nin olduğu dönemdir. HBV DNA düzeyi serumda çok düşük düzeylerde saptanır, aminotransferazlar normal düzeydedir. Enfeksiyonun immunolojik kontrolünün sonucu olarak ,uzun dönemde siroz ya da hepataselüler kansere ilerleme riski çok düşüktür.HBsAg pozitif olup antiHBs düzeyleri negatiftir. Hasta bu evreden iyileşme fazına geçebileceği gibi %33-35 oranında immunoaktif faza da dönebilir. Bu nedenle virüs replikasyonunun olmadığı bu dönemde de hastaların yakın takibi gereklidir.

4-İyileşme fazı: Serumda HBsAg kaybolmuştur. HBV DNA belirlenemediği gibi reaktivasyon ve reenfeksiyon çok nadirdir. HBV enfeksiyonlu %3 hastada iyileşme fazından inaktif taşıyıcı faza progresyon olabilmektedir. İmmunsupresyon bu hastalarda reaktivasyona yol açabilmektedir.

Tüm dünyada her yıl 500.000 kişi hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu HCC gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile kronik enfekte kişilerde yaşam boyunca HCC gelişme riski % 10-25'tir ve enfeksiyonun başlamasından 30–50 yıl sonra gelişmektedir. Hastada siroz gelişmişse risk daha da artmaktadır (18).

Aşağıdaki şekilde hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri görülmektedir:



Şekil 2.5. Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri (1)

2.11. Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı

Akut viral hepatit B tanısı anamnez, klinik, biyokimyasal ve serolojik bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Serolojik tanıda HBV'nin iki antijeni (HBsAg, HBeAg) ve üç antijenine karşı gelişmiş antikorlar (Anti-HBs, Anti-HBc Anti-HBe) kullanılır (44). Aminotransferaz düzeylerinde belirgin yükselme, direkt ve indirekt bilirubinemi, bilirubinüri, ürobilinojenüride artma, lökopeni akut viral hepatit tanısında önemlidir. Oluşan viral hepatit tablosunun diğer etkenlerle oluşan hepatit tablolarından ayrılması için ise özgül tanı yöntemlerinden yararlanılır. Özgül tanı yöntemleri RIA ve ELISA olmak üzere serolojik tanı yöntemleri ile HBV DNA'yı saptamaya yönelik moleküler biyolojik tanı yöntemleridir. Dot-blot hibridizasyon ve PCR moleküler biyolojik tanı yöntemlerini oluşturur (37).

2.11.1. Serolojik tanı

Klasik olarak, HBV ile teması takiben, transaminaz düzeyinde artış olmadan ve sarılık belirtileri başlamadan, HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür (20).

HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından 3–5 hafta sonra belirtiler ortaya çıkar. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve 4–6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner. Akut enfeksiyondan sonra 6 ay pozitif kalması kronik enfeksiyon gelişebileceğini gösterir.

AntiHBs genellikle HBV alındıktan 4–12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan temizlenmesini takiben pozitifleşir. AntiHBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyunca saptanabilir düzeyde kalır. Bununla birlikte % 15 olguda 6 yıl içinde kaybolduğunu bildiren yayınlar da vardır. HBV aşılamasından sonra da AntiHBs antikorları gelişir, bu durumda AntiHBc antikorları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için Ant-HBs titrelerinin izlenmesi gerekir. Aşılamadan sonraki 10 IU/l'tnin üzerindeki değerleri koruyucudur. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle AntiHBs antikorları saptanmaz ancak hastaların % 10-20'sinde düşük titrede pozitiflik bulunabilir.

HBc virionu HBsAg'yi uzaklaştıran özel teknikler olmadıkça gösterilemez. Özellikle kronik enfeksiyonlarda karaciğerde gösterilebilir. İyileşme ile sonlanan akut olgularda HBsAg'nin kaybolup, henüz Anti-HBs'nin belirmediği 'pencere dönemi'nde enfeksiyonun tek göstergesi Anti-HBc IgM antikorlarıdır. Anti-HBc IgM, HBsAg'den 3–5 hafta sonra pozitifleşir. HBsAg pozitif kaldığı sürece AntiHBc IgM titresi artar ve HBsAg negatifleştikten sonra AntiHBc IgM düşmeye başlar. Anti-HBc IgM pozitifliği 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu, Anti-HBc IgG pozitifliği geçirilmiş enfeksiyonu veya kronik enfeksiyonu gösterir. Akut olguların bazılarında Anti-HBc IgM'nin hiç gelişmediği veya geç dönemde ortaya çıktığı özellikle yenidoğan hastalarında unutulmamalıdır.

Akut olgularda HBeAg, HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir. Genellikle akut hastalık sırasında HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virüsün fazla miktarda olduğunu, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif hastaların bulaştırıcılığı fazladır. HBeAg, HBsAg negatifken saptanamaz. Kronikleşen HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitifliği 8–10 haftadan uzun süre saptanır ve varlığı HBsAg ile birlikte yıllarca sürer. Pozitif olması kronik enfeksiyonda ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırır. Enfeksiyon eskidikçe hastaların % 50'sinde aktif viral replikasyon azalır ve HBeAg kaybolup, AntiHBe antikorları saptanabilir.

HBeAg'ye karşı antikorlar erken nekahat döneminde HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1–2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönem HBeAg ile birlikte bulunabilir. AntiHBe varlığı viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye yönlendiğinin habercisi olarak kabul edilir. AntiHBe'nin antiHBs ile beraber saptanması, yakında geçirilmiş akut HBV enfeksiyonunu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda saptanması ise infektivitenin ve viral replikasyonun azaldığını gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ile HBeAg'nin kaybolması, Anti-HBe antikorlarının oluşması hedeflenmektedir, bu nedenle Anti-HBe tedavi izleminde önemlidir (18,41).

Akut ve kronik hepatit B serolojisi için bakınız şekil 2.3, şekil 2.4 ve tablo 1.

2.11.2. Direkt tanı

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Pre-S1 ve Pre-S2 antijenlerinin varlığı, HBeAg'ye oranla replikasyonun daha kesin göstergeleri olarak değerlendirilmiştir. Günümüzde HBV ile olan laboratuvar çalışmalarında moleküler biyolojik teknikler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Seronegatif kişilerden bulaşan hepatit B enfeksiyonlarında tek göstergenin DNA olduğunun kanıtlanması, ayrıca HBsAg (-) olup, transaminazları yüksek bulunan donörlerin %9'unda HBV DNA saptanması DNA incelemelerinin önemini artırmıştır. HBV DNA dot-blot hibridizasyon, southern-blot hibridizasyon, PCR tekniği ile

saptanabilir. PCR tekniği ortamda eser miktarda bulunan DNA/RNA'yı, hibridizasyon ile saptanabilir düzeye çıkarmak şeklinde tanımlanır. Geliştirilen PCR tekniği ile düşük titrede viremi olan hastalarda virüs genomunun kodlanması, dizi analizleri ve HBV DNA'nın gösterilmesi mümkün kılınmıştır. Bu uygulama; dot-blot yönteminden en az 10^4 kez daha duyarlıdır. Serolojik göstergelerin mutant enfeksiyonu düşündürdüğü, örneğin HBeAg ve antikorunun saptanamadığı veya Anti-HBe pozitifliğine rağmen replikasyonun devam ettiği, aşılama ile gelişen Anti-HBs pozitifliğine rağmen aktif replikasyon olduğu durumlarda da serumda HBV DNA yüksek bulunur (18,21,41).

2.12. Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda antiviral tedavi indikasyonu yoktur, semptomatik olarak yaklaşılr. Genellikle karaciğer kan akımını arttırmak amaçlı, 2–4 hafta yatak istirahati önerilir. Diyetle kısıtlama yoktur. Yemekler hastanın isteğine ve tolere edebilmesine göre seçilmelidir. İntravenöz tedavi, sadece aşırı bulantı ve kusma nedeniyle ağızdan gıda alamayan hastalara verilir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda ise solunum ve dolaşım desteği, elektrolit-sıvı dengesinin devamı, kanama kontrolü sağlanmalıdır. Portal dolaşımda nitrojeni azaltmak için oral laktuloz veya neomisin verilebilir. Fulminan hepatit bir karaciğer organ nakli endikasyonudur (18, 41, 55).

Karaciğer hasarının gelişmesi uzun yıllar aldığı için tedavinin ana hedefi, viral replikasyonun baskılanması ve karaciğer histolojisindeki bozulmanın engellenmesidir. Viral replikasyonun durması; HBV DNA'nın kaybolması, HBeAg'nin kaybolması, Anti-HBe serokonversiyonu, karaciğer enzimlerinde normale dönüş ve karaciğer biyopsisinde inflamasyonda azalma ile birliktedir (59,60).

2.12.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavi endikasyonları

- HBeAg pozitif olup, serum ALT düzeyi normal düzeyin üst sınırının 2 katından daha yüksek ise ve bu durum 6 aydan daha uzun sürüyorsa
- HBV DNA pozitif olup, ALT düzeyi normal düzeyin üst sınırının 2 katından yüksek ise ve bu durum 6 aydan daha uzun sürüyorsa
- Karaciğer biyopsisinde orta ya da yüksek düzeyde inflamasyon bulgularının olması durumunda (Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)'nin 4 olması)

Tedavide 2 grup ilaç kullanılmaktadır:

1-İmmünmodulator ve antiviral etkili ilaçlar: İmmünomodulator, antiviral ve antiproliferatif etkilere sahip olan sitokinlerdir (11). Çeşitli uyarılara cevap olarak ökaryotik hücrelerden salınan, geniş bir biyolojik aktiviteye sahip potent sitokinlerdir. Konvansiyonel İFN ve PEG-İFN bu gruptandır.

2-Antiviral ilaçlar: Bugün için en sık kullanılan antiviral ajanlar nükleozid analoglarıdır. Bunlar fosforilasyon geçirerek viral DNA sentez zincirini sonlandırıp, DNA veya RNA kalıbı üzerinde bağlanma alanını bloke ederek, doğal substratların transport ve metabolizmasını inhibe ederler. En sık kullanılan ilaç lamivudin (LMV)'dir. Ancak son dönemlerde diğer bazı antiviral ilaçlar da yaygın olarak kullanıma girmiştir: Adefovir, entekavir, tenofovir, telbivudin gibi.

2.12.1.1. İnterferon (İFN)

Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılması 'Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA)' tarafından onaylanan ilk ilaç alfa-interferon'dur. İFN alfa haftada üç kez 5-10 milyon IU/m², subkutan olarak ve 6 ay süreyle uygulanır. Tedavinin başlamasından 12 ay, bitiminden 6 ay sonrasını tanımlayan 'kesin tedavi yanıtı' olarak hastaların % 30-40'ında karaciğer zedelenmesinde düzelme ve HBV replikasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu oran hastalığa perinatal yakalananlarda daha düşüktür (59,61). Tedavi sırasında interferon alfa reseptörlerinin ekspresyonu

azalır (down regulation), bu etkinin kalkması için 3–4 gün gereklidir. Uygulamanın haftada 3 kez yapılması yeterli HBV replikasyonu inhibisyonunda ve daha iyi tolere edilebilme edilebilmesinde önemlidir. Kronik hepatit B tedavisinde alfa-interferonun etkisi hem direkt antiviral etkisine hem de immünomodülatör etkilerine bağlıdır. İnterferonlar etkilerini, özgül reseptörlere bağlanıp bir dizi hücre içi olayları uyararak gösterirler. Kronik hepatit B enfeksiyonunda İFN tedavisi ile HBeAg'nin negatifleşerek Anti HBe oluşması, HBV DNA'nın negatifleşmesi veya çok düşük konsantrasyonlardaki saptanması, biyokimyasal ve histolojik düzelme beklenir. İNF tedavisinin etkinliğinde konağın immün cevabı önemli rol oynar (42). Anna ve ark. (62) İNF-alfa tedavisinin kronik HBV enfeksiyonlu hastaların karaciğerinden HBV DNA replikasyonunu ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. İNF tedavisine tam veya kısmi yanıt verenlerde HBsAg yılda % 15 oranında kaybolur. Bu oran tedavi almayan vakalarda % 2'dir. Tedavi alanların % 58'inde serum HBV DNA'nın kaybolduğu ve HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonunun geliştiği bildirilmiştir (1). Michael ve ark.nın (63) yaptığı çalışmada İNF tedavisine cevap oranı, 3 yaşından küçük çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Genellikle alfa-interferon tedavisi altı ay sürer. Ateş, otoimmün reaksiyon, halsizlik, kusma, kilo kaybı, kemik iliği supresyonu, ani işitme kaybı, saç dökülmesi, depresyon gibi yan etkilere neden olur. HBsAg pozitif, dekompanse karaciğer hastalığı olanlar, İFN tedavisi sırasında hepatik yetmezlik geliştirebilirler (19).

2.12.1.2. Lamivudin (LMV)

Alfa-İFN'un yanısıra viral polimerazı inhibe eden LMV'nin de kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Honkoop ve ark. (64) yaptıkları çalışmada, LMV tedavisinin mitokondri enzim aktivitesini düzenlediği, bu etki ile hepatoselüler zedelenmeyi ve viral replikasyonu azalttığını göstermişlerdir. Bir nükleosid analogu olan LMV alfa-İNF'ye göre kullanım kolaylığı olması (100mg/gün, ağız yoluyla), ciddi yan etkilerinin olmaması, daha ucuz olması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca İNF tedavisinde görülen akut alevlenmelere neden olmaması dekompanse hastalarda kullanımına olanak sağlamaktadır. Yine aminotransferazları normal olan hastalarda karaciğer naklinden sonra da lamivudin kullanılabilir. Buna karşın LMV

tedavisine karşı viral direnç gelişimi sorun oluşturmaktadır. Çocuklarda LMV kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak çalışmalar tek başına LMV kullanımı veya INF ile LMV'nin kombine kullanımının tek başına INF kullanımına göre istatistiksel bir fark yaratmadığı şeklindedir. Bu nedenle son dönemlerde çocuklarda kombine İFN ve LMV kullanımı eskisi kadar tercih edilmemektedir (19,65,66).

2.12.1.3. Diğer ilaçlar

Kronik hepatit B tedavisinde İFN ve LMV dışında pek çok ilaç kullanılmaktadır. Ancak şu anda çocukların tedavisinde FDA tarafından onaylı olanlar sadece IFN ve LMV'dir. Artık erişkinlerin tedavisinde kısa etkili olan ve haftada 3 defa enjeksiyonu gerektiren konvansiyonel İFN yerine pegile-İFN (PEG İFN) kullanılmaktadır. Konvansiyonel İFN'ye polietilen glikol molekülünün bağlanması ile serum yarılanma ömrü uzatılmış ve haftada bir enjeksiyon ile daha stabil serum konsantrasyonları sağlanabilmektedir. Bu sayede İFN serumda daha yüksek terapötik konsantrasyonlarda kalabildiği için tedavi başarı oranları da konvansiyonel İFN'ye göre daha yüksektir. Ancak PEG-İFN'nin 18 yaş altında kullanımı henüz onaylanmamıştır.

Erişkinlerin tedavisinde kullanılmaya başlanan diğer ilaçlar adefovir, tenofovir, entekavir'dir. Bu yeni ilaçların hepsi antiviral ilaçlar olup LMV'ye göre direnç gelişme olasılıkları çok daha düşüktür. Günümüzde bu ilaçlar primer tedavide ya da tedaviye dirençli olgularda kullanılmaktadır.

Robert ve ark. (67) misoprostol'ün (sentetik prostaglandin E1 analogu) viral hepatitlerde hepatosit hasarı derecesini azalttığını, daha hızlı iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Sayılan ilaçlar dışında famsiklovir, lobukavir, pensiklovir, oksetanosin-G ve başka kombinasyon tedavileri (İNF-Vidarabin, İNF-Asiklovir, İNF-Prednizolon vs.) denenmektedir (68). Ancak sayılan ilaçlar deneme aşamasındadırlar ve klasik tedavi yaklaşımı olarak henüz kabul edilmemişlerdir.

Kronik hepatit B hastalarında karaciğer nakli endikasyonu diğer etkenlere bağlı son dönem karaciğer hastalarındaki ile aynıdır. Transplantasyon sonrası HBsAg rekürrens oranları organ nakli öncesinde HBeAg ve HBV DNA pozitif olanlarda % 83, HBeAg negatif, HBV DNA pozitif olanlarda % 63 ve her ikisinin de negatif olduğu vakalarda %58 olarak bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası ortalama bir yıllık yaşamın %50–60 civarında olduğu ifade edilmektedir (41).

2.13. Korunma

Hastalıktan korunmada özgül korunma ve bulaşmanın azaltılmasına yönelik önlemler etkili olmaktadır. Özgül korunmada pasif ve aktif immünizasyon uygulanabilir.

2.13.1. Pasif immünizasyon

Pasif olarak aktarılan AntiHBs antikorlarının akut hepatit B gelişmesini önlemesi gerçeğine dayanarak HBV ile temastan sonra kısa süre içinde yüksek titrede Anti-HBs içeren hepatit B hiperimmünoglobilini (HBIG) uygulanması, enfeksiyondan korunmada etkili olmaktadır. HBIG 100–200 IU/ml Anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. HBV ile karşılaşma sonrasında HBV aşısı ile birlikte uygulanan HBIG, HBsAg pozitif annelerin bebeklerinin korunmasında, HBsAg pozitif kan veya vücut sıvılarıyla perkutan veya mukozal temaslının korunmasında ve HBsAg pozitif kişi ile cinsel temaslının korunmasında etkili olmaktadır. Taşıyıcı anne bebeğine doğumdan sonra 12 saat içinde 100 IU, diğer temas durumlarında ise ilk 48 saat içinde 800 IU intramusküler olarak önerilmektedir. HBIG karaciğer nakli sonrasında HBV enfeksiyonu rekürrensini önlemek için uzun süre uygulanmaktadır (18,69).

2.13.2. Aktif immünizasyon

Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından beri ticari olarak bulunmaktadır. İlk geliştirilen aşılar HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden

saflaştırılmış HBsAg içermekteydi. Daha sonra gen teknolojisi kullanılarak, HBsAg kodlayan genin maya veya memeli hücrelerine transfeksiyonu yoluyla elde edilen saflaştırılmış HBsAg rekombinant aşılar geliştirildi. HBV aşısının etkinliği Anti-HBs gelişmesi ile izlenebilmektedir.

Temas öncesi aktif bağışıklamada hepatit B aşısı tüm yenidoğan ve infantlara, daha önce aşılanmamış çocuk ve adolesanlara, yüksek risk grubunda olan erişkinlere önerilir (70,71). Aşılamada genellikle 0, 1, 6. aylarda uygulanan üç dozlu şema kullanılmaktadır. Çocuklara 10 mcg, erişkinlere 20 mcg intramusküler yapılır. Sağlıklı çocuklarda rekombinant aşının üç doz olarak kasiçi uygulanması sonucu %95-99’unda koruyucu düzeyde antikor oluşur. Primer aşılama şemasından sonra 10 mIU/ml üzerindeki AntiHBs yanıtı veren kişilerde klinik hastalık ve kronik enfeksiyona karşı tam korunma sağlanmaktadır. AntiHBs düzeyi aşıdan sonra 6 ay içinde ölçülen en yüksek antikor düzeyi ile ilişkilidir. 1000 mIU/ml üzerindeki antikor yanıtı saptananlar 5 yıldan daha uzun süre korunmaktadır. Çocuklar ve adolesanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturdıkları için, uygun antikor düzeyi erişkinlere göre daha uzun süre devam etmektedir. AntiHBs yaklaşık 5 yıl sonra koruyucu düzeyin altına inmiş olsa bile, aşılama sonrası immünolojik bellek geliştiğinden HBV ile karşılaşıldığında anamnestic yanıt verilmektedir. Eğer bu dönemde tek doz aşı yapılırsa, bu yanıt daha da artmaktadır, rapel doza gerek yoktur (18,41).

HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde HBIG ile birlikte HBV aşısının uygulanması ile %79–98 oranında korunma sağlanabilmektedir. Aşı içindeki thimerosal’in bebeklerde diğer aşılarla birlikte civa karşılaşmasını arttırması ve intoksikasyona neden olabilmesi nedeniyle thimerosal içermeyen HBV aşıları kullanıma sunulmuştur. Özellikle altı ayın altındaki bebeklerde bu aşılar önerilmektedir (18).

Ülkemizde ulusal hepatit B aşılması ilk kez 1998 yılının ağustos ayından itibaren sıfır yaş grubunda rutin aşılama programına alınmıştır. T.C.Sağlık Bakanlığı tarafından ithal edilen maya türevi bir aşı olan ve Güney Kore’de üretilen aşı (Euvax-

B, LG Chemical ltd.) kullanılmıştır. 0, 1, 6. ay şemasıyla 10 mcg dozda aşılarmaya başlanmıştır (5). 1998 yılında yayınlanan ilk genelgede aşının uygulanması için 0, 3, 9. ay, 3, 4, 9. ay ya da ilk doz çocuk görüldüğünde, ikinci doz bir ay sonra, son doz ise ikinci dozdan beş ay sonra olmak üzere üç ayrı seçenek önerilmiştir. Daha sonra 2000 yılında konuyla ilgili olarak yayınlanan bir diğer genelgede ulusal hepatit aşılarmasında öncelikle 0–11 aylık bebeklerin aşılarmacağı, aşı şemasının 3, 4 ve 9.ay şeklinde uygulanacağı belirtilmiştir. 2003 yılında yayınlanan genelgede aşının 0, 2, 9. aylarda uygulanacağı, doğumda tespit edilemeyen bebeklere ilk karşılaşmada 1. doz, en az bir ay sonra 2. doz, ikinci dozdan 5 ay sonra 3.doz hepatit B aşısı uygulanacağı bildirilmiştir (73). Sağlık Bakanlığı 2009 aşı takviminde 0,1 ve 6.aylarda aşı uygulanması önerilmektedir.

Ülkemizde bulunan ruhsatlı hepatit B aşıları ve dozları alfabetik sırayla Engerix-B (GlaxoSmithKline) 10 ve 20 mcg, Euvax-B (LG Chemical ltd-Berk İlaç) 10 ve 20 mcg, HB-vax pro (Merc Sharp & Dohme) 5, 10 ve 40 mcg, Hepavax Gene (Greencross Vaccine Corp-Onko-Koçsel) 10 ve 20 mcg, GenHevac-B (Aventis Pasteur) 20 mcg şeklinde olup Hepavax Gene ve Euvax-B'nin ayrıca çoklu doz içeren flakon formları da bulunmaktadır. Ülkemizde sağlık ocaklarında, yapılan ihaleler sonucu Euvax-B ve Hepavax Gene bulunmaktadır (11).

Aşının en sık görülen yan etkileri, enjeksiyon yerinde ağrı ve eritem, yorgunluk, baş ağrısı, hafif ateş olarak saptanmıştır. Gebelerin, kan ve kan ürünlerinin taranması, güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu, mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler hastalığın bulaşmasını azaltmada önemlidir (18).

HBV enfeksiyonu için risk grupları aşağıda sıralanmıştır:

1. Kan ve kan ürünleriyle temas

- a) Cerrahi, talasemi hastalığı gibi çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılanlar.

- b) Faktör eksiklikleri, kanama bozuklukları, sepsis, DIC gibi nedenlerle kan ürünleri verilenler
- c) Hemodiyaliz hastaları
- d) Sağlık personeli (laboratuar personeli, cerrah, diş hekimi, ilk yardım çalışanları vs.)

2. Kanla perkutan temas

- a) Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- b) Dövme yaptıranlar, kulak deldirenler v.s.

3. Cinsel temas

- a) Erkek eşcinseller, fahişeler
- b) Çok eşli heteroseksüeller

4. Perinatal temas

- a) HBV taşıyıcı annelerin bebekleri

5. Kalabalık yerde yaşamak

- a) Bakımevlerinde (yuva, huzurevi, mental özürlü bakımevleri v.s.) yaşayanlar
- b) Yurt, kışla gibi diğer kalabalık yerlerde yaşayanlar

6. Sosyoekonomik düzey düşüklüğü

- a) Kötü sağlık koşullarında, kalabalık yaşamak zorunda olanlar

2.14. İmmünesupresif hastalarda kronik viral hepatit B

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hepatit B virüs enfeksiyonları, viral reaktivasyon ve komplikasyonları, bu hastalarda giderek artan yaşam sürelerine paralel olarak önem kazanmaktadır. Bağıışıklık sistemi ya altta yatan hastalığa bağılı olarak yeterince fonksiyon görememektedir (hipogamaglobulinemi, AIDS, üremi, lenfoproliferatif hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar gibi) veya iyatrojenik immünesupresyon (kortikosteroidler, azotiopurin, siklosporin gibi ilaç kullanımı) söz konusudur. Viral faktörler ile (replikasyon hızı ,mutasyonlar, viral yük vs) kişinin bağıışıklık sistemi arasındaki denge ise hem virüsün eradikasyonunu hem de doku hasarının derecesini belirleyen en önemli faktörlerdir.

Genellikle immunsupresyon viremi düzeyinde artışla karakterizedir ve viral replikasyon durdurulamadığı takdirde fatal seyirlidir. Ayrıca iyatrojenik immunsupresyona neden olan kortikosteroidler gibi ilaçlar da viral replikasyonu uyarabilme potansiyeline sahiptir.

Yapılan çalışmalarda çeşitli virüslerin lenfoma gelişiminde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar elde edilmiştir. Virüslerle ilişkili lenfomanın patogenezi, konakta ve hedef hücrelerde önemli biyolojik ve klonal genetik değişimleri kapsayan, son derece karmaşık bir süreçtir. Epstein-Barr virüsünün Hodgkin lenfoma (HL) ve non hodgkin lenfoma (NHL)'larda, insan T-hücreli lösemi virüsü 1 ve insan Herpes-virüsü 8'in bazı lenfomaların patogenezinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Bunlara ek olarak son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit C virüsünün (HCV) de NHL patogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir (12-14). HBV de HCV gibi hem hepatotropik hem de lenfotropik bir virüstür. Çeşitli araştırmalarda HBsAg pozitif olguların periferik kan mononükleer hücrelerinde, ekstrakromozomal alanda replikatif formda HBV DNA partikülleri gösterilmiştir (10,15). HCV'nin lenfomagenezdeki olası rolünü araştıran pek çok çalışma olmasına karşın HBV ile NHL ve HL'nin patogenetik ilişkisini inceleyen araştırmalar son derece nadirdir (16). Buna karşın HBV'nin hepatokarsinogenezle ilişkisi iyi bilinmektedir.

Tüm dünyada primer karaciğer kanseri HBV taşıyıcılarında daha sık gözlenmektedir. HBV DNA tümör dokusunda bulunmuştur. Enfeksiyon sürecinde, viral DNA konakçı kromozomlarına integre olduktan sonra konakçı kromozomlarında delesyonlar, translokasyonlar meydana gelmektedir. İntegrasyon sonrası hücresel onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerinde süpresyonunun karsinogenezde rol oynadığı ileri sürülmektedir. HBV X proteini hücresel büyümeyi kontrol eden genleri aktive ederken, p53 gibi tümör baskılayıcı genleri inhibe etmektedir (16-18). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda lenfomalarda HBsAg pozitifliğinin yüksek oranda bulunması ve HBV'nin lenfotropik özellikleri de dikkate alınınca hepatokarsinogenezde olduğu gibi lenfoma patogenezindeki olası rolü de dikkat çekmeye başlamıştır.

Kanserli hastalarda antikanser tedavi sonucunda ağır immunsupresyon oluşmakta bu da enfeksiyonlara eğilimi artırmaktadır. Aynı zamanda sık uygulanan damar içi girişimleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri, sık tekrarlanan kan ve kan ürünleri transfüzyonları da enfeksiyon geçişi açısından risk taşımaktadır. Özellikle hepatit B ve C, HIV, CMV enfeksiyonları açısından riskli olan bu hastalarda, kronik hepatit B taşıyıcılığı artmakta, sıklıkla da asemptomatik taşıyıcılarda hepatit B reaktivasyonu gelişmektedir. Bu durumda kemoterapiye uzun süre ara verilmekte, birincil hastalığın tedavisinde aksama olmakta ve malinitenin kontrol altına alınmasında güçlük yaşanmaktadır. Ayrıca bu enfeksiyöz komplikasyonlar sebebiyle kanser hastalarında mortalite ve morbiditede artış olmaktadır.

Kronik hepatit B taşıyıcılığının saptanması kemoterapi alan hastalar için hayati önem taşımaktadır. Taşıyıcılara kemoterapi verilmesi halinde, hepatitte ölümcül alevlenme olasılığı %20-50'dir (16,12). Bu nedenle kemoterapi öncesinde tüm kanser hastalarının hepatit serolojilerinin taranması gerekmektedir. HBV seronegatifliği olan hastalar saptanıp immünizasyon programına alınmalıdırlar.

2.14.1. İmmunsuprese hastalarda kronik hepatit B tedavisi ve takibi

HBsAg pozitif kemoterapi alacak olan hastalar HBV DNA seviyeleri açısından test edilmeli ve HBV DNA seviyesine bakılmaksızın önleyici nükleozid analogları ile tedavi başlanmalıdır. Tedavi kemoterapiden bir hafta öncesinde başlanıp kemoterapi sonrasında bir yıl daha devam edilmelidir. Önleyici tedavi ile ilgili deneyimler genellikle LMV ile yapılmıştır. LMV, HBV DNA seviyesi düşük olan hastalarda yeterlidir. HBV DNA seviyesi yüksek olanlarda ise antiviral etkinliği yüksek olan nükleozid analogları ve entakavir ya da tenofovir önerilmektedir. HBsAg negatif, antiHBc antikoru pozitif olup HBV DNA düzeyi düşük olan immunsuprese olgularda ALT düzeyleri yakın takip edilmeli ve yükselme saptandığında nükleozid analogu başlanmalıdır.

Hematolojik maliniteli hastalarda kemoterapiden sonra gelişen karaciğer disfonksiyonu, HBV ile enfekte hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir. Bunun için HBV belirleyicileri negatif olan taşıyıcılarda HBV DNA'nın PCR ile taranması ve karaciğer fonksiyon testlerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Hepatit B enfeksiyonu açısından önemli düzeyde risk taşıyan ve hepatit B reaktivasyonu ile fatal seyredebilen kanser hastaları tedavi öncesinde hepatit serolojileri açısından taranmalı ve seronegatif olanlar aşılanmalıdır. Bu hastalarda antiHBs pozitifliğinde bile hepatit B reaktivasyonu olabileceği gösterilmiş olup HBV DNA düzeylerinin tayini de yapılmalıdır. Kemoterapi alırken ve kemoterapi bitimi sonrasında HBsAg, antiHBs düzeyleri ve aminotransferazlar 3-6 ay aralıklarla izlenmelidir. Sık yapılan kan transfüzyonları da immunsuprese hastalarda hepatit B enfeksiyon riskini artıracığından gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınılması önerilmektedir.

2.14.2. İmmunsuprese hastalarda hepatit B aşılması

İmmün sistemi baskılanmış hastalar hepatit B açısından yüksek risk grubuna girmektedirler. Antijenemi genellikle %71.5, seropozitiflik ise %60'a varan oranlarda saptanmaktadır. Diğer taraftan, kemoterapi alan hastalarda aşılamaya koruyucu titrede serokonversiyonla yanıt yaş, cins, hastalık ve özellikle kemoterapi tipi ve yoğunluğu gibi faktörlere bağlı olarak %70'e varan oranda bildirilmiştir. Kemoterapi sonrasında sıklıkla bu hastalarda antikor yanıtı azalmakta hatta negatifleşmektedir. Bu nedenle aşı erişkin dozunun iki katı dozda (40 µg) ve 3. dozdan sonra gerekirse 4 doz olarak, hatta 3 ilave dozla uygulanmaktadır. Genellikle tercih edilen aşı şeması 0,1,2,12 aylarda olmak üzere 4 dozdur. Toplam altı doz aşı uygulanan kişilerin %50'sinden azında anti-HBs yanıtı gelişmez. Bu kişilerin başka bir aşı dozuna yanıt verme olasılıkları düşüktür. Bu kişiler HBV ile temas ettiğinde HBIG ile profilaksi uygulanmalıdır. Aşının ilk dozunun kemoterapiden en az 24 saat önce uygulanması yanıt oranını artırmaktadır. Kemoterapi sırasında aşılanan hastalarda serokonversiyon oranı daha düşük olup bu hastalarda aşılanma sonrası hepatit serolojileri yakından izlenmeli gerekirse hepatit B immunglobulin ile

desteklenmelidirler. Antikor yanıtı geç, düşük, bazen de geçici olabilmektedir. Hepatit B aşısının onkoloji hastalarında kullanımı güvenilirdir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta seçimi

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği tarafından Mart 1995-Ocak 2009 tarihleri arasında , malign hastalık tanısıyla takip ve tedavi edilen 152 olgunun hepatit serolojisi, hepatit aşılama ve serokonversiyon durumları retrospektif olarak incelendi.

Kliniğimizde uygulanan protokole göre, malign hastalık tanısıyla yatırılan her hastaya rutin olarak tedavi başlamadan önce(0.günde) hepatit serolojisi bakılmakta, seronegatif olan hastalar ise aşılama programına alınmaktadır. Hepatit B aşısı tedavi başlangıcında (0.gün), 1, 2 ve 12. aylarda çift doz(40mcg) olarak uygulanmaktadır.

Hastalarda tedavi öncesinde HBsAg, AntiHBs, AntiHBcIgM , AntiHBcIgG, HBeAg ve anti HBe bakılarak hepatit B seropozitifliği araştırılmış olup; HBsAg, AntiHBcIgG ve AntiHBs düzeyi negatif olan hastalar seronegatif olarak,bu parametrelerden bir veya birkaçı pozitif olanlar ise seropozitif (HBV ile karşılaşmış)olarak değerlendirildi.

AntiHBs düzeyi 10mIU/ml'nin üzerinde olan hastalar hepatit B enfeksiyonuna bağışık kabul edildiğinden aşılammamışlardı. AntiHBs düzeyi negatif veya 10mIU/ml'nin altında olan hastalar ise aktif aşılama programına alınmıştı.Aktif immünizasyon için rekombinant HBV aşısı tedavi öncesinde(0), tedavinin 1.,2. ve 12.ayında aşılama dozu 40mcg olacak şekilde uygulanmış olup pasif immünizasyon olarak HBV hiperimmunglobulini hiçbir hastaya uygulanmamıştı.

Tüm hastalarda kemoterapi öncesinde ,sırasında ve kemoterapi sonrasında 3'er ay aralıklarla HBsAg, antiHBs,antiHBcIgM,antiHBcIgG,antiHBe ve HBeAg düzeyleri test edilmişti.Dördüncü dozdan 1 yıl sonraki antiHBs değerleri de kaydedildi.Aşılamaya rağmen AntiHBs yanıtı sağlanamayan hastalar cevapsız kabul edilerek 3 ay aralıklarla hepatit parametreleri takip edildi.HBV aşısı yapılmış ve

Anti-HBs pozitifleşmiş olanlar, seropozitifler içine alınmakla birlikte ayrıca değerlendirildi. HBsAg değeri son altı aydır pozitif olanlar kronik hepatit B taşıyıcısı olarak, tek başına AntiHBs pozitifliği aşıya bağlı bağışıklık olarak, AntiHBcIgG ve AntiHBs nin birlikte pozitifliği doğal bağışıklık olarak kabul edildi.

Hastaların tedavisi ve takibi sırasında kullanılan tüm girişim araçları (kanül, enjektör, kemik iliğ seti, nazogastrik sonda, foley sonda, dil basacağı, göğüs elektrodları gibi) tek kullanımlık olup bu yönden ek bir risk faktörü oluşturmadi. HBsAg pozitif olanların aile bireyleri HBV enfeksiyonu açısından tarandı.

Hastalara yapılan kan transfüzyonları için kan ürünleri hastanemiz kan merkezinden temin edilmekle birlikte nadiren Çapa Kızılay Kan Merkezi'nin ürünleri de kullanılmıştı. Her iki merkezde de çalışmamızın başladığı tarihte rutin HBsAg ve anti HCV taraması yapılmakta olup serolojik tarama yapılmamış kan ürünü kullanılmamıştı. Hastalara tedavi sırasında kaç adet kan transfüzyonu yapıldığı çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle tespit edilemeyip yalnızca hastaların transfüzyon alıp almadığı saptandı.

Seronegatif olan hastalara belirtilmiş olan aşı programı uygulandıktan sonra 3. ve 4. doz aşından 3ay sonraki aşı yanıtları ile son aşı uygulamasından 12 ay sonraki aşı yanıtları değerlendirildi.

Antikor yanıtı açısından yine 3. ve 4. doz aşılarından sonraki antikor titreleri de kaydedilerek aradaki fark değerlendirildi.

3.2 Serolojik Testlerin Ölçümü

Çalışmamız için steril enjektörle, kan alma tekniğine uygun olarak antekübital fossadan 5'er cc venöz kan örneği alınarak, EDTA'sız özel vakutainer tüplere aktarılıp hastanemiz Mikrobiyoloji ve ELISA laboratuvarına gönderilmiştir. HBsAg ve AntiHBcIgG için Adaltis marker kiti kullanılarak, NEXGEN marka

cihazda mikroelisa yöntemi ile çalışılmıştır. AntiHBe, HbeAg, AntiHBs, AntiHBcIgM için ise DiaSorin –Liaison marker kiti kullanılıp ,LIAISON marka cihazda makroelisa yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3 İstatistiksel analiz

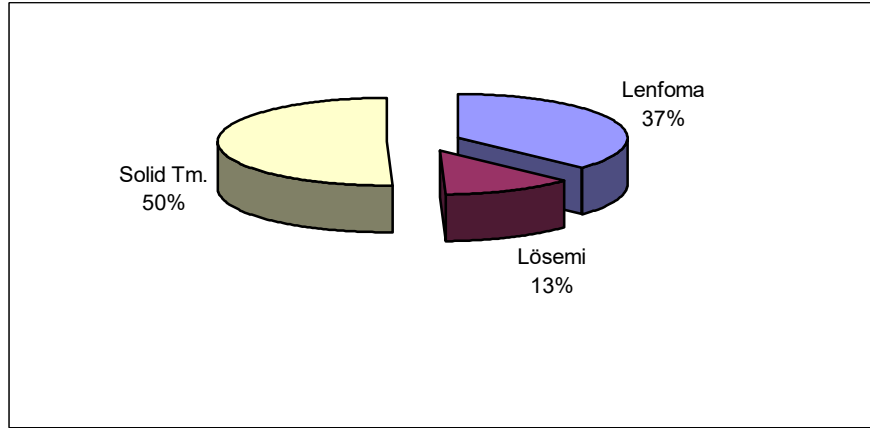
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında One Way Anova, normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki-Kare test; grup içi karşılaştırmalarında McNemar testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların yaşları 12-204 ay (ortalama 122.01 ± 49.20 ay, ortanca 132 ay) arasında değişmekte olup 96'sı erkek, 56'sı kız idi. (erkek/kız=1.7)

Hastaların tanılarına göre dağılımı:

<u>Grup 1:</u> Lenfoma;	56/152 hasta (%37)
a) Non-hodgkin lenfoma;	24/56 hasta (%43)
b) Hodgkin lenfoma;	32/56 hasta (%57)
<u>Grup 2:</u> Akut lenfoblastik lösemi;	19/152 hasta (%13)
<u>Grup 3:</u> Solid tümörler;	77/152 hasta (%50)



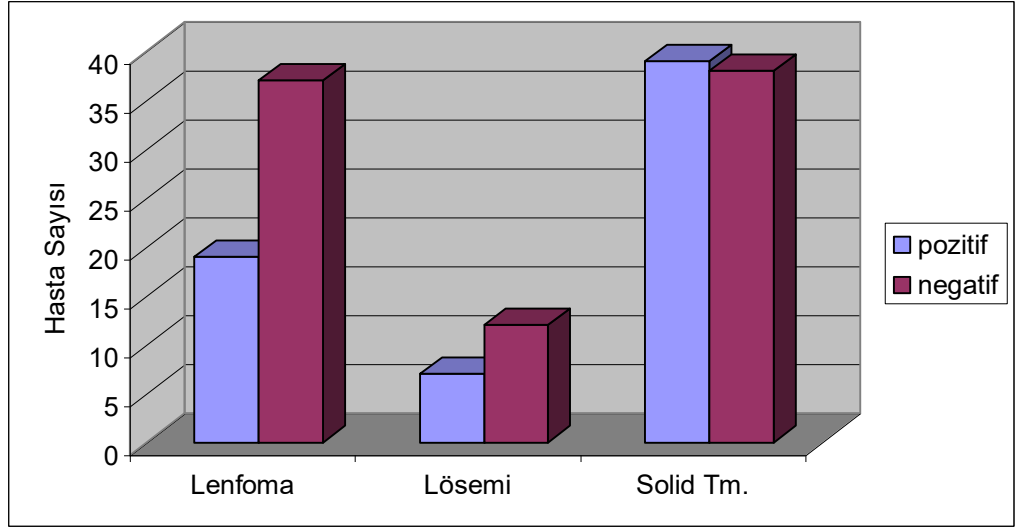
Şekil:4.1. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Kemoterapi öncesinde hiçbir hastada kan transfüzyonu öyküsü yoktu. Tedavi öncesi HBs antijeni pozitif olan hasta saptanmadı. İki hasta (%1.3) (bir ALL ,bir Willms tm) akut hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olup hepatit B virüsüne doğal bağışıklığı mevcuttu. Hastaların 63 (%41,5)'ünde antiHBs pozitif olup hepatit B virüsüne karşı (Sağlık Bakanlığı'nın aşılama programına göre) aşılanmışlardı.

Tedavi öncesi seropozitif olan hastaların gruplara göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=77)	Toplam (n=152)	P
Yaş (ay)	141,23±41,42	121,53±49,83	108,16±50,121	122,01±49,20	
Cinsiyet K/E	14/42	9/10	33/44	56/96	0,065
Anti HBs +/-	19/37	7/12	39/38	65/87	0,134

Tablo 4.1. Tedavi ve aşı uygulaması öncesinde hastaların gruplara göre yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı ve seropozitif/seronegatif oranları.



Şekil 4.2. Tedavi ve aşı uygulama öncesinde seropozitif hastaların gruplara göre dağılımı

Tedavi öncesinde seropozitif olan 65 hasta (63'ü aşı, 2'si doğal bağışık olan) aşılama programına alınmamıştı. Seronegatif olan 87 (%57,3) hastaya ise tedavi öncesi (0), tedavinin 1.,2. ve 12. aylarında recombinant HBV aşısı ile 40mcg dozunda aşılama programı uygulanmıştı.

Üç doz aşılama sonrasında 40/87 (%46) hastada AntiHBs pozitifleşmiş, 47/87 (%54) hastada ise AntiHBs negatif kalmıştı.

Üç doz aşılama sonrası antikor yanıtı gelişen (AntiHBs pozitifleşen) hastaların gruplara göre dağılımı:

Grup 1: 14/37 hasta (%37,8)

Grup 2: 7/12 hasta (%58,3)

Grup 3: 19/38 hasta (%50,0)

Aşıya antikor yanıtı (AntiHBs pozitifliği) gelişmesi açısından tümör grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,373$).

Hastaların bir kısmına tedavi sürecinde 4. doz aşı yapılırken ,tedavi süresi 12 aydan kısa olan hastalara tedavi sonrası takip sürecinde 4.doz aşı uygulanmıştı. Dört doz aşı sonrası toplam 57/87 (%65.5) hastada antiHBs pozitifleşmiş, 30/87 (%34.5) hastada AntiHBs negatif kalmıştı.

Dört doz aşılama sonrası antikor yanıtı gelişen (AntiHBs pozitifleşen) hastaların gruplara göre dağılımı:

Grup 1: 23/37 hasta (%62.1)

Grup 2: 8/12 hasta (%66.6)

Grup 3: 26/38 hasta (%68.4)

4.doz aşı sonrasında aşıya yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,847$).

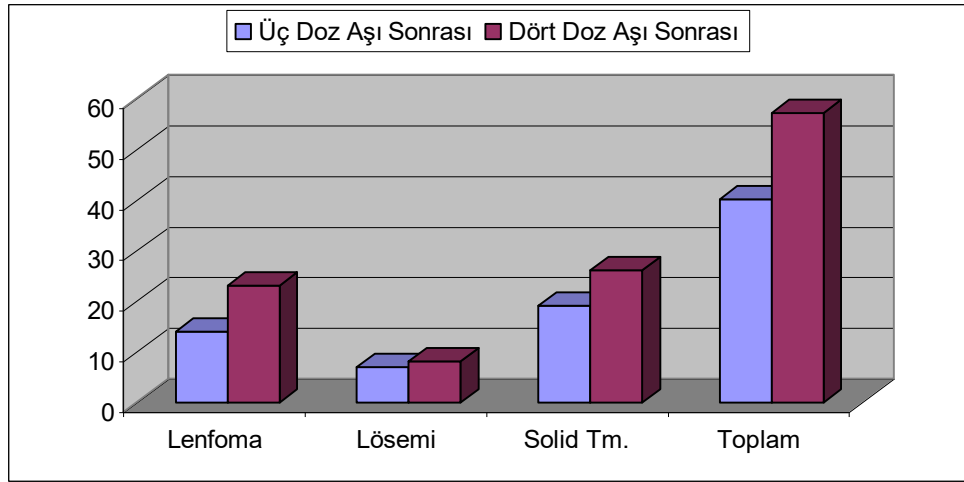
Grup 1 ‘de 3. ve 4. doz aşı sonrası AntiHBs pozitifliği gelişen olgu sayıları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık mevcuttu ($p:0,004$)

Grup 2’de 3. ve 4. doz aşı sonrası AntiHBs pozitifliği gelişen olgu sayıları arasında anlamlı farklılık yokken ($p:0,098$), Grup 3’te anlamlı fark mevcuttu ($p:0,016$) (Tablo 4.2, Şekil 4.3)

	Üç doz aşı sonrası n (%)	Dört doz aşı sonrası n (%)	P*
Grup 1, n=37	14 (%37,8)	23 (%62,1)	0,004
Grup 2, n=12	7 (%58,3)	8 (%66,6)	0,098
Grup 3, n=38	19 (%50)	26 (%68,4)	0,016
Toplam, n=87	40 (%46)	57 (%65,5)	0,000

* McNemar

Tablo 4.2. Hasta gruplarına göre 3. ve 4. doz aşılarından sonra AntiHBs pozitifliği gelişen olgu sayıları



Şekil 4.3. Üç ve 4 doz aşı sonrasında gruplara göre antikor yanıtı gelişen hastalar

Dördüncü doz aşından sonraki 12.ayda hastaların antiHBs durumları değerlendirildi. Hastaların 35/87(%40)'inde AntiHBs pozitifliği devam etmekteyken, 22/87(%25) hastada AntiHBs negatifleşmişti. Antikor negatifleşen 22 hastanın 2. kez aşılamaya programına alınması planlandı.

Son aşidan 12 ay sonra AntiHBs pozitifliği devam eden olgular gruplara göre değerlendirildiğinde :

Grup 1: 15/37 hasta (%40.5)

Grup 2: 5/12 hasta (%41.7)

Grup 3: 15/38 hasta (%39.4)

AntiHBs pozitifliği açısından tümör grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,960)

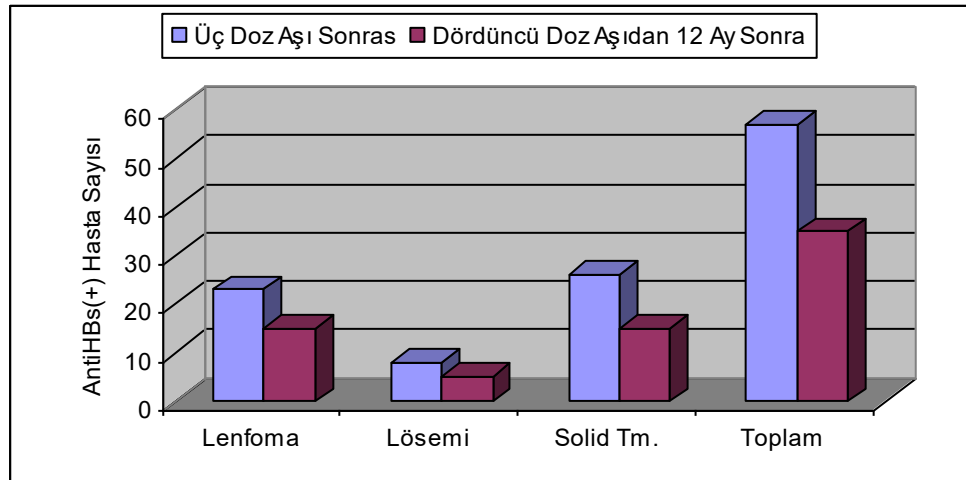
Dördüncü doz aşı sonrası AntiHBs pozitifliği gelişen olgular ile son aşıdan 12 ay sonra Anti HBs pozitifliği devam eden olgu sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p:0,000)

Grup 2’de anlamlı farklılık saptanmazken Grup 1 ve 3’te anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 4.3 ve Şekil 4.4)

	Dört doz aşı sonrası n (%)	Dördüncü doz aşıdan 12 ay sonra n (%)	P*
Grup 1, (n=37)	23 (%62.1)	15 (%40.5)	0,008
Grup 2, (n=12)	8 (%66.6)	5 (%41.7)	0,25
Grup 3, (n=38)	26 (%68.4)	15 (%39.4)	0,001
Toplam (n=87)	57 (%65.5)	35 (%40.2)	0,000

*McNemar

Tablo 4.3. Dördüncü doz aşı sonrası ve son aşıdan 12 ay sonra AntiHBs pozitifliği.



Şekil 4.4. Dördüncü doz aşı sonrası ve son aşıdan 12 ay sonraki AntiHBs pozitifliği

Hastaların 30(%34.5)'unda ise dört doz aşıya rağmen antikor hiç pozitifleşmemişti.Bu hastalar aşıya cevapsız kabul edilerek 2.kez aşılama programı uygulanması planlandı. Gruplara göre aşı uygulamasına yanıt vermeyen hastaların dağılımı aşağıdaki gibiydi:

Grup 1: 14/37 hasta (%37.8)

Grup 2: 4/12 hasta (%33.3)

Grup 3: 12/38 hasta (%31.5)

Üçüncü doz aşından sonra antikor yanıtı gelişen toplam 40 hastanın ortalama AntiHBs titresi 324,11 ($\pm 403,4$) mIU/ml olarak bulundu. Üçüncü doz aşından sonraki AntiHBs titresine göre gruplar karşılaştırıldığında;

Grup 1: 261,45($\pm 392,55$)mIU/ml

Grup 2: 211,50($\pm 331,53$)mIU/ml

Grup 3: 418,74($\pm 424,59$)mIU/ml

AntiHBs titreleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,345)

Dördüncü doz aşından sonraki AntiHBs titreleri karşılaştırıldığında:

Grup 1: 359,9($\pm 410,6$)mIU/ml

Grup 2: 276,9($\pm 336,3$)mIU/ml

Grup 3: 456,42($\pm 400,28$)mIU/ml

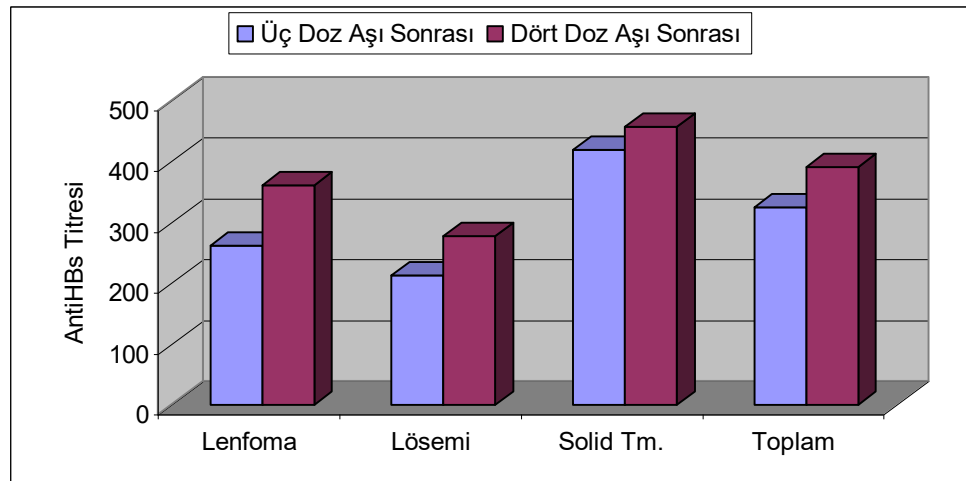
Ortalama AntiHBs titresi 390,8($\pm 396,29$)mIU/ml olup tümör grupları arasında anlamlı fark yoktu (p:0,402).

Üç doz aşı sonrası gelişen antikor titresi ile 4 doz aşı arasında anlamlı fark saptandı (p:0,00) (Tablo 4.4, Şekil 4.5)

	Üç doz aşı sonrası	Dört doz aşı sonrası	P*
Grup 1 (n=37)	261,45±392,55	359,9±410,6	0,078
Grup 2 (n=12)	211,50± 331,53	276,9± 336,3	0,002
Grup 3 (n=38)	418,74±424,59	456,4± 400,28	0,194
Genel (n=87)	324,11±403,4)	390,8± 396,29	0,000

- *Paried-Samples T Test*

Tablo 4.4. Aşı yanıtı gelişen hastalarda gruplara göre 3. ve 4. doz aşılarından sonraki AntiHBs titresi ortalamaları



Şekil 4.5. Üç ve 4 doz aşı sonrasında gruplara göre AntiHBs titreleri

Tedavi sonrası izlemde 13 hastada (lösemi grubunda 3 hasta, lenfoma grubunda 4 hasta ve solid tümör grubunda 6 hasta)HBsAg ve Anti HbcIgG pozitifliği oluştu.

On üç hastanın 2(%15.4)'sinde (lösemi ve retinoblastom olguları)AntiHBs yanıtı gelişerek iyileşme gerçekleşmişti. Bu 2 hasta kemoterapi öncesinde aşıları olup antikor yanıtı mevcut olan hastalardı ve tedavi esnasında antikor yanıtı

negatifleşmişti. Hepatit B enfeksiyonu geçiren hastaların 11(%84.6)'inde HBsAg pozitifliği 6 aydan fazla sürdü. Bu hastaların 9/11'u 4 doz aşılarmaya rağmen hiç antikor yanıtı geliştirmemişlerdi.2/11 hasta ise 4 doz aşılama sonucunda antikor yanıtı oluşturmuş ancak tedavi esnasında tekrar seronegatif hale gelmişti. Kronik B hepatiti düşünülen bu hastalarda ,tümör grupları arasında anlamlı fark saptanmadı(p:0.862)

Kronik hepatit B tanısı alan 11 hasta Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bölümü tarafından takibe alındı. Hastaların 2'sine interferon tedavisi uygulanmış olup 9 hasta hala tedavisiz olarak izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada sık karşılaşılan bir sorundur. Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır. Orta endemik bir bölge olan Türkiye’de hepatit B taşıyıcılığı bölgelere göre değişmekle birlikte %4-10 olarak bildirilmektedir (93). Hepatit B enfeksiyonu kronikleşmesi, fulminan seyri, hepataselüler karsinomaya neden olabilmesi ile kişinin ve toplumun sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyondur. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastalar, invaziv işlem uygulanan hastalar, hemodiyaliz hastaları ve ayrıca sağlık personeli yüksek oranda hepatit B enfeksiyonu geçirme riski taşımaktadır (90). Kanser hastaları, kanserin kendinden kaynaklanan ya da antikanser tedavi sonucu oluşan immunsupresyon sebebiyle bakteriyel, fungal, viral ve protozoal enfeksiyonlara maruz kalmaktadır. Bu hastalarda hepatit B enfeksiyonu riski artmakta, kronik hepatit B taşıyıcılığı gelişmekte ve asemptomatik olan kronik taşıyıcılarda ise HBV enfeksiyonu reaktivasyonu olmaktadır (75,80,91,92). Hepatit B virüsü ile karşılaşmış sık transfüzyon alan benin hematolojik hastalıklı çocuklar ile kanserli çocuklar arasında HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında, kanserli çocuklarda HbsAg pozitifliği %37-40, benin hematolojik hastalıklı çocuklarda ise % 6 oranında saptanmıştır (75,76,81). Sarılioğlu ve arkadaşlarının (78) pediatrik onkoloji hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada Türkiye’deki kanserli çocuklarda tanıdan 2 ve 5 yıl sonra hepatit B enfeksiyonu gelişme riski %83 ve %87 olarak rapor edilmiştir.

Türkiye’de çocuk onkoloji hastalarında HBV seroprevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup tedavi başında HBsAg pozitifliği %0 ile %9, HBV seroprevalans oranları %2 ile %21, tedavi sonunda ise bu değerler sırası ile %16-73.3, %24-99 olarak bildirilmiştir.(74,75,76,77). Kocabaş ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kanserli çocuklarda HBsAg seroprevalansı %47.1, HBV seroprevalansı ise %62 saptanmıştır (79). Hastalarımızın tedavi başındaki HBsAg pozitifliği %0, HBV seroprevalansı %2.2(akut hepatit geçiren 2 hasta) iken tedavi sonrasındaki kontrollerde ise bu değerler %14.9(HbsAg pozitif 13 hasta) ile %80.4 (aşı yapılan antiHBs pozitif 57 hasta ve HbsAg pozitif 13 hasta) olarak bulundu.

Bizim hastalarımızın tedavi sonrasında %14.9 ‘u hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olup literatüre göre bu oran nispeten düşük bulunmuştur. HBV seroprevalansı ise literatürle uyumludur.

Hepatit B enfeksiyonu geçiren 13 (%14.9) hastanın %15.3 (2/13)’ünde hastalık iyileşme ile sonuçlanmış ancak hastaların %84.7 (11/13)’sinde kronik B hepatiti gelişmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda antikor oluşturabilme, yani iyileşme oranı %6-54 olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki sonuç ile benzerdir (80,82).

Antikanser tedavi alan hastalarda gelişen akut viral hepatit, tedavinin devamı açısından önemli sorunlara yol açmakta, ayrıca kronik hepatit B taşıyıcısı olan kanserli hastalarda, kemoterapi esnasında alevlenmeler olabilmektedir .Bu durum kanser hastalarında morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Hepatit B enfeksiyonuna karşı aşılama, enfeksiyonun gelişmesini engellemede ve mortaliteyi azaltmada önemli bir rol oynamaktadır, ancak immunsupresyon sebebiyle kanserli çocuklarda antikor cevabı yeterli olmamaktadır (76,83). Yapılan çalışmalarda lenforetiküler kanserlerde aşılama sonucu oluşan antikor cevabı lenfositlerin fonksiyonlarındaki bozukluk ve lenfosit sayısındaki azalma sebebiyle solid tümörlü hastaların antikor cevabından daha düşük bulunmuştur (83,85,86). Sağlıklı çocuklarda hepatit B aşılması sonrasında %85-95 oranında serokonversiyon bildirilirken (88,89), çeşitli çalışmalarda kanserli çocuklarda 3 doz aşılama sonrasında serokonversiyon oranı %67-75 saptanmıştır (83,87). Bizim çalışmamızda 3 doz aşı sonrası oluşan serokonversiyon oranı %46 saptanmış olup literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Lenfomalı hastaların %37.8’i, lösemili hastaların %58,3’ü ve solid tümörlülerin %50’si seropozitif olup lenfomalı hastalar daha düşük serokonversiyon oranı göstermekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.373).

Dört doz aşılama sonrası ise serokonversiyon oranı %65.5 saptanmış olup, lenfomalı hastaların %62.1’i, lösemi hastalarının %66.6’sı ve solid tümörlü hastaların %68.4’ü seropozitif bulunmuştur. Tümör grupları arasında fark saptanmamıştır (p=0.847). Lenfomalı hastalarda 4. doz aşı sonrası seropozitivite

oranın %37.8'den %62.1'e, lösemili hastalarda %57.8'den %66.6'ya, solid tümörlü hastalarda ise %50'den %68.4'e yükseldiği görülmüştür. Bu durum lenfoma ve solid tümörlü hastalarda anlamlı düzeyde istatistiksel fark oluştururken ,lösemili hastalarda anlamlı düzeyde artış saptanmayarak (Tablo 4.2.) literatürle uyumlu bulunmuştur. Yine 3. ve 4.doz aşı sonrası antikor titreleri tüm çalışma grubu itibariyle karşılaştırıldığında, 4. doz aşı sonrası antikor titresi anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup , literatürle uyumludur. Berberoğlu ve ark.(84) yapmış oldukları bir çalışmada hepatit aşısının üçüncü dozundan sonra %56 olan seropozitiflik oranının dördüncü doz sonrası %70.5 yükseldiğini göstermişlerdir. Meral ve ark.nın (83) kanserli çocuklarda hepatit B enfeksiyonuna karşı aşılanmanın etkisini araştırdıkları başka bir çalışmada dördüncü doz aşından sonra lenfomalı hastalarda serokonversiyon %48'den %74'e, solid tümörlerde %77'den %94'e, lösemili hastalarda ise %88'den %90.8'e yükselmiş olup çalışmamızdakinden daha yüksek bir yanıt oranı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada lösemi hastalarında 3. doz aşı sonrası ve 4. doz aşı sonrası serokonversiyon oranı lösemili hastalarda önemli düzeyde artış göstermediği için lösemili hastalara dördüncü doz aşı yerine aktif bağışıklanma sonrası hiperimmunglobulin ile pasif bağışıklanma önerilmektedir.

Yoğun antikanser tedavi sebebiyle oluşan immunsupresyon hepatit aşısına antikor yanıtını azaltmaktadır. Bu hastalarda hepatit B immunglobulininin, hepatit B aşısı ile birlikte ya da tek başına kullanılabileceği literatürde bildirilmektedir (94,95). Yapılan bir çalışmada 48 lösemi hastasına yoğun kemoterapi döneminde hiperimmunglobulin uygulanması sonucunda hiçbir hastada hepatit B enfeksiyonu gelişmediği saptanmıştır (83). Bu sonuç hepatit B enfeksiyonunu engellemede pasif profilaksinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Goyal ve ark.nın (96) yaptığı bir diğer çalışmada ise lösemik hastalara yoğun kemoterapi döneminde sadece aşılama yapılmış olup aşılanmış hastalardan %10.5'u antikor titresi oluşturmuş, %48.8'i ise hepatit B virüsü ile enfekte olmuştur .Bu durumda ağır kemoterapi döneminde aşılanmanın HBV enfeksiyonunu engellemede yetersiz olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise dördüncü doz aşı sonrası AntiHBs pozitifliği %65.5 iken aşılama programı tamamlandıktan sonra 12.ayda bakılan AntiHBs pozitiflik oranının %40.2'ye düştüğü saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde

farklılık mevcut olup ($p:0.000$), lösemi grubunda anlamlı bir fark yokken solid tümörlü ve lenfoma grubunda anlamlı olarak antikor düzeyi düşük saptandı (Tablo 4.3).

Hastalarımızın %15.7'sinde aşılama programı tamamlandığı halde HbsAg pozitifliği gelişmişti. Hastaların %34.5'inde ise hiç aşı yanıtı (Anti HBs oluşumu) elde edilememiştir.

Bu sonuçlar, kemoterapi döneminde aşılanan hastalarda aşıya antikor yanıtının yeterli olmayabileceğini desteklemektedir. Hiperimmunglobulin uygulanmasının aşıya antikor yanıtını artırabileceğini ve hepatit B enfeksiyonu riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Literatürde önerilen yoğun kemoterapi sonrasında aktif bağışıklanmayı takiben hiperimmunglobulin ile pasif bağışıklanmanın uygulanmasıdır (97,98).

Pediyatrik onkoloji hastalarında çok sık kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç olmaktadır. Transfüzyonların en önemli komplikasyonlarından biri enfeksiyon bulaşdır. Posttransfüzyon hepatitleri kan ve kan ürünleri transfüzyonlarının yaygın olarak kullanılması ile ortaya çıkan ve halen devam eden bir sorundur. Türkiye'de kan donörlerinde HBsAg pozitiflik oranları %3 ile %5.3 arasında değişmektedir (75,99). Kebudi ve ark.nın (100) yapmış oldukları bir çalışmada sık transfüzyon alan pediyatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında HBsAg pozitifliği %18.9, HBV seroprevalansı ise %59.7 bulunmuş ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış, sık yapılan kan transfüzyonlarının hepatit seroprevalansını artırdığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda 152 hastanın 120 (%78.9)'sine kan transfüzyonu yapılmıştır. Ancak hastalar retrospektif olarak değerlendirildiklerinden kaç adet kan ve kan ürünü kullanıldığı net olarak saptanamamıştır. Hepatit B enfeksiyonu geçiren 13/87 (%14.9) hastamızın (lenfoma grubu 4 hasta, lösemi grubu 3 hasta, solid tümör grubu 6 hasta) her biri serolojik taramaları yapılmış olan kan transfüzyonu almış olup sadece bir lenfomalı hastanın ailesinde hepatit B taşıyıcılığı saptanmıştır.

Tüm bu bulgular sonucunda literatürde önerildiği şekilde immunsuprese hastalara tanı sırasında ve takiplerinde mutlaka hepatit serolojilerinin bakılması, seronegatif olan hastalara aktif immünizasyon uygulanması, yoğun kemoterapi döneminde aşılanan hastalara ise aşılanma ile aynı dönemde ya da sonrasında hiperimmunglobulin uygulanmasının kronik hepatit B enfeksiyonu gelişimini azaltacağı düşüncesindeyiz.

6. ÖZET

Hepatit B virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olup, orta endemisite grubunda olan Türkiye’de yaklaşık 4 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Özellikle immun sistemi baskılanmış kanser hastaları hepatit B enfeksiyonu açısından yüksek risk grubunda olup, immünizasyona rağmen yeterli antikor oluşturmamakta ve hepatit B enfeksiyonuna maruz kalmaktadır. Bu durumda kemoterapi verilmesiyle mortalite artmakta ve ölümcül komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Çalışmamızda immunsuprese kanser hastalarında hepatit B aşılmasının etkinliğini belirlemek amacıyla ,mart 1995-ocak 2009 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği tarafından malign hastalık sebebiyle takip edilen 152 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın tedavi başındaki HBsAg pozitifliği %0, HBV seroprevalansı %2.2 iken tedavi sonrasındaki kontrollerde ise bu değerler %14.9 ile %80.4 (aşı yapılan hastalar dahil) olarak bulundu.

Hastalarımızın tedavi sonrasında %14.9 ‘unun hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olduğu saptandı. Hepatit B enfeksiyonu geçiren 13 (%14.9) hastanın %15.3 (2/13)’ünde hastalık iyileşme ile sonuçlandı, ancak hastaların %84.7 (11/13)’sinde kronik B hepatiti gelişti.

Çalışmamızda 3 doz aşı sonrası oluşan serokonversiyon oranı %46 saptanmış olup, lenfomalı hastaların %37.8’i, lösemili hastaların %58,3’ü ve solid tümörlülerin %50’si seropozitif. Lenfomalı hastalar daha düşük serokonversiyon oranı göstermekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0.373).

Dört doz aşılama sonrası ise serokonversiyon oranı %65.5 saptanmış olup, lenfomalı hastaların %62.1’i, lösemi hastalarının %66.6’sı ve solid tümörlü hastaların %68.4’ü seropozitif bulundu. Lenfomalı hastalarda 4. doz aşı sonrası seropozitivite oranının %37.8’den %62.1’e, lösemili hastalarda %57.8’den %66.6’ya, solid tümörlü hastalarda ise %50’den %68.4’e yükseldiği görüldü. Bu

durum lenfoma ve solid tümörlü hastalarda anlamlı düzeyde istatistiksel fark oluştururken ,lösemili hastalarda anlamlı düzeyde artış saptanmadı. Yine 3. ve 4.doz aşısı sonrası antikor titreleri tüm çalışma grubu itibariyle karşılaştırıldığında, 4. doz aşısı sonrası antikor titresi anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda dördüncü doz aşısı sonrası AntiHBs pozitifliği %65.5 iken aşılama programı tamamlandıktan sonra 12.ayda bakılan AntiHBs pozitiflik oranının %40.2'ye düştüğü saptandı. Lösemi grubunda anlamlı bir fark yokken solid tümörlü ve lenfoma grubunda, anlamlı olarak antikor düzeyi düşmüştü.

Hastalarımızın %15.7'sinde, aşılama programı tamamlanmış olduğu halde hepatit B enfeksiyonu geçirerek HbsAg pozitifliği geliştirdikleri, %34.5'inde ise hiç aşısı yanıtı alınamadığı (antikor gelişmediği) saptandı.

Tüm bu bulgular sonucunda, immunsuprese hastalara tanı sırasında ve takiplerinde mutlaka hepatit serolojilerinin bakılmasının ve seronegatif olan hastalara 4 doz şeklinde aktif immünizasyon yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Yoğun kemoterapi döneminde aşılanan hastalara, literatürde önerildiği gibi, aşılanma ile aynı dönemde ya da sonrasında hiperimmunglobulin uygulanmasının hepatit B enfeksiyonu olasılığını azaltacağı düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Yenen O.Ş. Viral hepatitler. Ed.Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1996: 642–700.
2. Balık İ. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul 1994: 91–101.
3. İlçin E, Değertekin H, Turhanoğlu A, Arıkan F. Diyarbakır ili kırsal kesiminde 10 ve yukarı yaş gruplarında HBsAg ve Anti-HBs dağılımı. Türk Hijyen ve Biyoloji dergisi 1990; 47: 145–154.
4. Cengiz T, Kıyan M, Yavaşoğlu O, Uğurel MŞ, Karahan M, Kılıç H: HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresindeki bireylerde ELISA ile HBsAg’inin araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 1992; 9 (2): 137–143.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B hakkında genelge. 4–6–1998/6856
6. Orenstein WA, Hinman AR, Rodewald LE. Public Health Considerations-United States. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds.). Vaccines. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999:1006–1032.
7. Ludwick SM. Pediatric vaccine compliance. Ped Clin North Am. 2000; 47: 427–434.
8. Ammann R. İkterus. In: Siegenthaler W (ed.). Differential diagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Thieme Verlag 1980: 23/1–23/36
9. Akgün Y, Bolatlı T, Doğan T. Viral hepatit ön tanılı hastalarda Hepatit B virüs seromarkerlarının dağılımı. İnfeksiyon dergisi 1994; 8: 167–170.
10. Robinson WS. Hepatitis B virüs and epatitis 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.
11. Tosun S. Ulusal hepatit aşılamaının değerlendirilmesi. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı 2004: 11.
12. Kıyan M. HBV infeksiyonu. In: Kılıçturgay K (ed.). Viral Hepatitis 98. İstanbul Viral Hepatitle savaşım derneği 1998;1: 66–93.

13. Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In: Dein Hardt F, Deinhardt J (eds.). Viral Hepatitis. New York: Marcel Dekker 1983: 3–32.
14. Wroblewski F, Ladue JS. Serum glutamik oxaloacetic transaminase activity as an index of liver cell injury. Ann Intern Med 1955; 43: 345.
15. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A new antijen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541.
16. Menteş NK. Klinik Gastroenteroloji. İzmir Ege Tıp Fakültesi 1983; 2: 528–561.
17. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virüs-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Spector S. Viral hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention. New Jersey: Humana Pres 1999: 35.
18. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds.). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002:1350–1367.
19. McMillan JA, DeAngelis CD, Warshaw JB. In: Oski's Pediatrics Principles and Practice Third edition. Lippincott Willams and Wilkins 1999: 447–449.
20. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1997: 175–206.
21. Badur S. Hepatit B virüsü, moleküler viroloji ve serolojik tanı. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral Hepatit 94. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. Tayt Ofset İstanbul 1994: 65–90.
22. Millinship S. Hepatitis B version 4–1. Hepatitis B Virology and Immunology. Health on the Net Foundation.
23. Mahoney FJ. Update on diagnosis, manegement, and prevention of Hepatitis B infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351–66
24. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiyology, clinical description and diagnosis. In: Spector S. Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention. New Jersey: Humana Pres; 1999: 35.
25. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2738.

26. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2703.
27. Andrisani OM, Barnabas S. The transcripational function of the Hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. Int J Oncol 1999; 15: 273-9
28. Akan E. Viral hepatitler. Genel ve özel viroloji. Saray Kitabevleri İzmir 1994; 3: 502–549.
29. Ertekin V. Erzurum merkez 6–17 yaş grubu çocuklarda Hepatit B seroprevalansı, risk faktörleri ve aile taraması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi Erzurum 2001.
30. Köse Ş. Viral hepatitlerde immünglobulinler ve derideki histopatolojik değişimler. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji ABD. Uzmanlık Tezi Eskişehir 1991.
31. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunvals E, Wilson JD (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. Newyork: McGraw Hill 1994; pp.1478–14.
32. Felek S. KC ve safra yolları sistemik infeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri 2000: 200–207.
33. Acar F. Erzurum ve çevresinde Hepatit B seroprevalansının araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi Erzurum 2002.
34. Avusturalya Gastroenteroloji Enstitüsü. Hepatit B için tedavi ve korunma kılavuzu. Modern Medicine 1995; 3: 12–21.
35. Bilgiç A. Hepatit B virüs ve serolojik tanı. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 130–133.
36. Kroes AC: Role of testing for antibody to hepatitis B core antigen to prevent transmission of hepatitis B virus in organ and tissue transplantation. Transplant Proc. 1996; 28: 937–938.
37. Yıldırım B, Hilmioğlu F. HBsAg veya Anti-HCV pozitif annelerin emzirmekle bebeğe bulaştırma riski. Güncel Gastroenteroloji 1997; ¼: 586.
38. Kurt H. Klinik bulgular. In: Kılıçturgay K (ed.). Viral Hepatitis 98. Viral hepatitle Savaşım Derneği İstanbul 1998; 1: 101–106.

39. Bilgiç A, Erensoy S. Viral hepatitlerde alışlagelmişin dışında serolojik profiller. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 63–79.
40. Yamazhan T. Viral hepatitlerde serolojik tanı problemleri. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2004.
41. Özeren G. Okul Çağı Çocuklarında Hepatit B seroprevalansı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi Isparta 1999.
42. Davis G, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virüs. *The Lancet* 1989; 22: 889–893.
43. Balık İ. Hepatit B: Önemi, boyutları, güncel durum. *TEB haberler* 1997: 30–33.
44. Taşyaran MA. Epidemiyoloji. In: Kılıçturgay K (ed.). *Viral hepatitis 98*. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 1998: 94–100.
45. Barker LF, Shulman NR, Murray R, Hirschman RJ, Ratner F, et al. Transmission serum hepatitis. *JAMA* 1970; 276: 841–844.
46. Shapiro CN, Mccaig LF, Gensheimer KF, Levy ME, Stoddard JJ, et al. Hepatitis B virüs transmission between children in day care. *The Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 870–873.
47. Martino MDE, Apendino 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.
48. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 (5):433–437.
49. İşler M, Akın D, Ertem S, Tekeşin O, Batur Y. Hepatit B virüs infeksiyonun aile içi geçişinin araştırılması. *Turk J Gastrohepatointerology* 1995; 6: 9–12.
50. Özsoylu Ş. Akut hepatitler. *Yeni Tıp Dergisi* 1989; 6 (4): 26–39.
51. Knutsson M, Kidd-Ljunggren K. Urine from chronic hepatitis B virus carriers; implications for infectivity. *J Med Virol* 2000; 60 (1): 17–20.
52. Kılıçturgay K. Hepatit B İnfeksiyonu ve Konak Cevabı. *Flora* 1996 1: 52–55.
53. Bilgiç A, Özaçar T, Ustaçelebi Ş. Hepatit B ve D virüsleri. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi Ankara 1999; 871–880.

54. Saltoğlu N, Çetiner S, Taşova Y, Güler Ö, Alpaslan N, et al. Hepatit B virüs ile bazı immün parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg.* 1998; 16–21.
55. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Viral hepatitis A,B,C,D and E. *Infectious Diseases of Children* 1992; 143–174.
56. Ökten A. B tipi viral hepatit klinik gidiş ve tedavi. In: Kılıçturgay K. (ed.). *Viral hepatit 94. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını Tayt Ofset İstanbul* 1994; 107–119.
57. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Durupınar B. Hastane personelinde hepatit B seroprevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1993; 27: 113–118.
58. Anderson MG, Murrey-Lyon IM. Naturel history of the HBsAg carrier. *Gut* 1985; 26: 848–860.
59. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S (ed.). *Viral hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention.* New Jersey: Humana Pres; 1999: 251.
60. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Int Med* 2000;132 (9): 723–731.
61. Janssen HL, Gerken G, Carreno V. İnterferon alpha for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. *The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP).* *Hepatology* 1999; 30 (1): 38–43.
62. Lok ASF, Ma OCK, Lau JYN. İnterferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 1991; 100: 756–761.
63. Narkewicz MR, Smith D, Silverman A, Vierling J, Sokol RJ. Clearance of chronic hepatitis B virus infection in young children after alpha interferon treatment. *J Pediatr* 1995; 127: 815–818.
64. Honkoop P, Man RA, Scholte HR, Zondervan PE, Van Den Berg WO, et al. Effect of lamuvudine on morphology and function of mitochondria in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1997; 26 (1): 211–215.
65. Schalm SW, Heatcote J, Cianciara J. Lamuvidin and alpha-interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562–568.

66. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nükleosid analogues for hepatitis B virus infection. Clinics in Liver Disease 1999; 3 (2): 349–361.
67. Flisiak R, Prokopowicz D. Effect of misoprostol on the course of viral hepatitis B. Hepato-Gastroenterology 1997; 44: 1419–1425.
68. Fontana RJ. Combination therapy for chronic hepatitis B. Hepatology 1997; 26 (1): 234–237.
69. Mahoney FJ, Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B infection. Clin Microbiol Rev. 1999; 12 (2): 351–366.
70. Eroğlu Y. Çocukluk çağında akut viral hepatitis A, B, C, D, E. Galenos 1998: 32–41.
71. Halsey NA. Hepatitis B today; new guidelines for pediatrician-discussion. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 450–453.
72. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge 21–6–2000/8942
73. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B aşısı uygulaması hakkında genelge 29–9–2003/14408
74. Kebudi R, Ayan İ, Yılmaz G, Badur S, Akıcı F, Görörgün Ö, Yalçınkaya L. Solid tümörlü çocuklarda tanıda ve tedavi sonunda hepatit B ve hepatit C virus seroprevalansı. Klinik Gelisim 1998; 11:506-9.
75. Kebudi R, Ağaoğlu L, Badur S. The seroprevalence of HIV-1 and HBV infections in multitransfused pediatric hematology-oncology patients in Istanbul. Pediatr Hemato-Oncol 1992; 9:389-91.
76. Akyol H, Sarıalioğlu F, Büyükpamukçu M, Karadeniz C, Akyüz C, et al. Hepatitis B virus infection in pediatric patients receiving anti-cancer chemotherapy. Turk J Cancer 1990; 20: 104-8.
77. Berberoğlu S. The seroprevalance of hepatitis B, hepatitis C and uman immunodeficiency virus infections in pediatric oncology patients in Turkey. Postgrad Med J 1996; 72: 609-11.
78. Sarıalioğlu F , Akyol H, Büyükpamukçu M, et al. Therapeutic problems in pediatric oncology: the risk of HBsAg positivity at the time of diagnosis. Turk J Cancer 1993;23:27-33

79. Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, Tanyeli A, Köksal F et al. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *European Journal of Epidemiology* 13: 869–873, 1997.
80. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982;96:447–449.
81. Çetingül N, Kavaklı K, Vergin C, et al. Hepatitis-B, hepatitis-C, CMV and HIV markers in pediatric malignancies. *Turk J Cancer* 1994;24:175–180.
82. Özacar T. İmmünesupresyonlu olgularda akut viral hepatitler. IV.Ulusal Viral Hepatit Sempozyum Kitabı. 1998, Ankara.
83. 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.
84. Berberoğlu S, Büyükpamukçu M, Sarıalioğlu F, et al. Hepatitis B vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:171-178
85. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol-Oncol* 1997;19:399-417.
86. Entacher U, Jürgenssen O, Thun-Hohenstein L, et al. Hepatitis-B vaccination and immune response in children with malignant disease. *Eur J Pediatr* 1985;144:160-3.
87. Hovi L, Valle M, Siimes MA, et al. Impaired response to hepatitis-B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:931-5
88. Jilg W, Schimdt M, Dienhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989;160:766–769.
89. Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, et al. Perinatal hepatitis-B infection and vaccination follow-up results during the first year of life. *Çocuk Sağ Hst Derg* 1994;37:11–24.
90. Ockner RK. Acute viral hepatitis. In Bennett C, Plum F (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, 20 th. dition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins 1996; 765-768.
91. Pizzo PA, Meyers J. Infections in the cancer patient. In : *Cancer - Principles and Practice of Oncology*, 3rd edn. Eds. Devita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Philadelphia, Lippincott Company, 1989; pp 2088-2134.

- 92.** Hoofnagle JH, Geoffrey M, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones A, Micetich KC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96: 447-449.
- 93.** Idilman R, Arat M, Soydan E, et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 11:141-147,2004.
- 94.** Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, et al. Passive-active immunity from hepatitis B immunoglobulin. *Ann Intern Med* 1979; 91:813-8.
- 95.** Boguslawska Jaworska J, Gorezynska E, Seyried H, et al. Passive and active antihepatitis B immunization of children with hematological malignancies. *Hematol Blood Transfus* 1987; 30:530-4.
- 96.** Goyal S, Pai KS, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Res* 1998;22:193–195
- 97.** Pilecki O, Wysocki M, Styczynski J, et al. Efficacy of passive and active immunization against HBV infection in children with neoplastic disease. *Pediatr Pol* 1995;70:395–399.
- 98.** Rokicka-Milewska R, Kacperska E, Moraczewska Z, et al. Prevention of hepatitis B by passive immunization of children with chronic hematologic diseases. *Wiad Lek* 1990;43:639–644.
- 99.** Arioğul S, Akalın E, Karna T. HBsAg among Turkish blood donors. *Infection* 1987;15:456.
- 100.** Kebudi R, Ağaoğlu I, Badur S, Gedikoğlu G. Çok sayıda kan ve kan ürünleri alan pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında HIV, HBV ve aktif CMV prevalansı. *Klinik Derg* 1989; 2:35-8.
- 101.** Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45:1056-1075
- 102.** Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539