

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rejin KEBUDİ

**Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Hastalarında Hepatit B, Hepatit C ve
HIV Seroprevelansı**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Tarkan AĞASOY
İstanbul 2013

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Salim ÇALIŐKAN adına hitaben tüm saygıdeğer hocalarım,

Tez danışmanım, örnek aldığım Sayın Prof. Dr. Rejin KEBUDİ'e,

Kardeő sevgisiyle birlikte çalıştığımız uzman doktor abi ve ablalarım,

Asistanlığın iyi ve kötü günlerini paylaştığımız sevgili doktor arkadaşlarım,

Tüm Çocuk Kliniği çalışanlarına,

Güneşim olan eşim Günel AĞASOY'a ve canım oğlum (atam) M. Arif AĞASOY'a

teőekkür ederim.

Dr. Tarkan AĞASOY

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ❖ KISALTMALAR | IV |
| ❖ ÖZET | VI |
| ❖ SUMMARY | VII |
| ❖ GİRİŞ | 1 |
| ❖ GENEL BİLGİLER | 3 |
| • KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU | 3 |
| • HEPATİT B ENFEKSİYONU | 6 |
| • HEPATİT C ENFEKSİYONU | 19 |
| • HIV ENFEKSİYONU | 26 |
| • TÜRKİYE'DE PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ HASTALARINDA HBV, HCV, HIV ÇALIŞMALARI .. | 34 |
| ❖ GEREÇ VE YÖNTEM | 41 |
| ❖ BULGULAR | 43 |
| ❖ TARTIŞMA | 47 |
| ❖ KAYNAKLAR | 62 |

KISALTMALAR

| | |
|----------|--|
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu |
| ALL | Acute Lymphoblastic Leukemia Akut Lenfoblastik Lösemi |
| ALP | Alkaline Phosphatase |
| ALT | Alanine Transaminase |
| AML | Acute Myeloid Leukemia Akut Myeloid Lösemi |
| ANA | Anti-Nuclear Antibody |
| Anti-HBc | Hepatitis B Core Antibody |
| Anti-HBe | Hepatitis B e Antigen Antibody |
| Anti-HBs | Hepatitis B Surface Antibody |
| Anti-HCV | Hepatitis C Virus Antibody |
| Anti-HIV | Human Immunodeficiency Virus Antibody İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü Antikoru |
| Anti-SMA | Smooth Muscle Antibody |
| ASMAs | Anti-Smooth Muscle Antibodies |
| AST | Aspartate Transaminase |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CHC | Chronic Hepatitis C |
| CIE | Counter Immunoelectrophoresis |
| CMV | Cytomegalovirus |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid |
| EIA | Enzyme Immunoassay |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| FDA | Food and Drug Administration Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| GGT | Gamma-glutamyl Transpeptidase |
| HAART | Highly Active Antiretroviral Therapy |
| HAV | Hepatitis A Virus |

| | |
|--------|---|
| HBeAg | Hepatitis B e Antigen |
| HBIG | Hepatitis B Immune Globulin |
| HBsAg | Hepatitis B Surface Antigen |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HCC | Hepatocellular Carcinoma |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü |
| HL | Hodgkin's Lymphoma |
| HTLV | Human T-lymphotropic Virus |
| HTR | Hemolytic Transfusion Reaction |
| IFN | Interferon |
| IHA | Indirect Hemagglutination |
| ITP | Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura |
| LAV | Lymphadenopathy Associated Virus |
| LIA | Line Immunoassay |
| MEIA | Microparticle Enzyme Immunoassay |
| MP-NAT | Minipool-nucleic Acid Amplification Test |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| NAT | Nucleic Acid Amplification Test |
| NHL | Non-Hodgkin's Lymphoma |
| RIA | Radioimmunoassay |
| RNA | Ribonucleic Acid |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| TAS | Transfusion Associated Sepsis |
| TRALI | Transfusion Related Acute Lung Injury |
| UNAIDS | United Nations Programme on HIV/AIDS Birleşmiş Milletler AIDS Programı |
| WHO | World Health Organisation Dünya Sağlık Örgütü |

ÖZET

Pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı

Amaç: Yoğun kemoterapi alan pediyatrik onkoloji hastaları sık kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Bu hastalar hepatit B, hepatit C ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) gibi transfüzyonla bulaşan hastalıklar açısından yüksek risk altındadırlar.

Bu çalışmada pediyatrik onkoloji hastalarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansının tespit edilmesi ve sonuçların, ulusal hepatit B aşısı programından ve kan donörlerinde rutin HCV tarama testlerinden önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ocak 2002 ve Ocak 2012 tarihleri arasında yoğun kemoterapi ve sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu alan kanser (lösemi, solid tümör) tanılı 100 çocuk (51 kız, 49 erkek) hastanın geriye dönük kayıtlarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası EIA ile rutin olarak bakılmış olan HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV sonuçlarının retrospektif taranması yöntemi ile veri elde edilerek yapılmıştır. Hasta grubu Eylül 1998 ulusal hepatit B aşısı programı sonrası doğmuş hastalardan oluşturuldu.

Bulgular: HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı tedavi öncesi % 0, % 58, % 0, % 0 ve tedavi sonrası % 0, % 42, % 0, % 0 olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası da HBsAg % 0 saptandı. Bu sonuç 1986-89 yıllarında % 40 ve 1994-95 yıllarında % 10 olarak saptanan HBsAg prevalansına göre anlamlı olarak düşüktür. 1994-95 yıllarında % 14 olarak saptanan HCV seropozitifliğine karşın bu çalışmada Anti-HCV % 0 olarak saptandı. Anti-HIV önceki çalışmalarda olduğu gibi % 0 bulundu. Tedavi öncesi seronegatif olan 42 (% 42) hastanın hiç birinde hepatit B enfeksiyonu gelişmedi. Yoğun kemoterapi alan onkoloji hastalarında beklendiği gibi tedavi öncesi Anti-HBs seropozitifliği olan hastaların 17 (% 17)'inde tedavi sonrası Anti-HBs seronegatifliği saptanmış, bu hastaların hiç birinde hepatit B enfeksiyonu gelişmemiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar pediyatrik onkoloji hastalarında ulusal hepatit B aşılama programlarının önemini göstermektedir. Ayrıca, HBsAg, HCV ve HIV seropozitifliğinin saptanmaması kan bankalarında HBV, HCV ve HIV tarama testlerinde yüksek teknolojinin ve pediyatrik hematoloji-onkoloji birimlerinde hijyenik gelişmelerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: HBV; HCV; HIV; transfüzyon; pediyatrik onkoloji; kanser

SUMMARY

Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pediatric hematology-oncology patients

Background and aim: Children with cancer receiving intensive chemotherapy require multiple transfusions and are at increased risk for blood transmittable diseases such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infections.

The aim of this study was to investigate the seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in children with cancer and to compare the results with findings obtained in previous studies with cancer conducted before the national hepatitis B vaccination program was initiated in Turkey and also before the routine HCV screening program in the blood banks was established.

Procedure: Between January, 2002 and January, 2012 HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV by EIA results were collected retrospectively at diagnosis and at the end of therapy from the records of 100 children (51 female, 49 male) with cancer (leukemia, solid tumors) who received intensive chemotherapy and multiple transfusions. All patients were born after September, 1998, when the national free hepatitis B vaccination program for neonates and infants had started.

Results: HBsAg, anti-HBs, anti-HCV and anti-HIV seropositivities were 0%, 58%, 0%, 0% at diagnosis and 0%, 42%, 0%, 0% at the end of therapy, respectively. The seropositivity of HBsAg found 0% in this study both at diagnosis and at the end of treatment was significantly lower than the rate (10%) found in children with cancer treated during 1994-95 and also lower than the rate (40 %) found in children treated during 1986-89. HCV seropositivity was 0 % in contrast to 14% found during 1994-95. HIV seropositivity was 0% in children with cancer in this and previous studies. None of the patients that were reported to be vaccinated with hepatitis B and found to be seronegative at diagnosis (42%) developed hepatitis B infection. Seventeen patients who had anti-HBs seropositivity at diagnosis were found to be seronegative at the end of treatment as expected after intensive chemotherapy, none of these developed hepatitis B infection.

Conclusions: These results suggest the importance of national vaccination programs for hepatitis B for children with cancer. Also, the nil seroprevalence of HBsAg, HCV and HIV signifies the importance of high technology viral serological screening for HBV, HCV and HIV used in the blood banks. The importance of hygienic measures used in the pediatric hematology-oncology wards is also very important.

Key words: HBV; HCV; HIV; transfusions; pediatric oncology; cancer

GİRİŞ

Pediyatrik hematoloji, onkoloji hastaları sık kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Kan ve kan ürünleri transfüzyonunun yararları yanında bir çok komplikasyonları da mevcuttur. Bu komplikasyonlardan başlıcası enfeksiyöz ajanların kan ve kan ürünleri ile bulaşmasıdır (1,2). Günümüzde kan ve kan ürünleri ile bulaşabilen enfeksiyöz ajanlardan en önemlileri arasında viral hepatit ajanları, insan immünyetmezlik virüsü, Treponema pallidum sayılmaktadır.

Kan bankalarında hepatit B virüsü (HBV) taramaları 1970'li yıllarda başlamıştır. İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) epidemisinin son otuz yılda HIV, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü gibi transfüzyonla geçebilen viral enfeksiyöz ajanların bulaşıcılığının önlenmesinde kan bankalarında etkili tarama testleri uygulanması çok önem kazanmıştır. Ayrıca, kan ve kan ürünlerinin toplanmasında, işlenmesinde ve sunulmasında geliştirilen çok yönlü yaklaşımlar da transfüzyon güvenirliliğini artırdı. Alınan bu önlemler sonucunda gelişmiş ülkelerde transfüzyon aracılı viral enfeksiyöz ajanların bulaşıcılığı çok azaldı. Amerika Birleşik Devletlerinde 1982'de başlanan hepatit B aşılamasından önce ülke genelinde yılda 200-300.000 kişi HBV ile enfekte olurken, günümüzde donörlerde HBV insidansı % 0.01, NAT (Nucleic-Acid amplification Test) ile hesaplanan HBV donör rezidüel riski 1/282.000, donörlerde HCV ve HIV insidansları sırasıyla $2.98/10^5$, $2.16/10^5$, donör rezidüel riskleri ise $1/10^6$ saptanmıştır (3-7). Avrupa ülkesi Almanya'da da donör rezidüel riski HBV, HCV, HIV için sırasıyla 1/360.000, 1/10.88 milyon, 1/4.30 milyon olarak belirgin düşüktür (8). Buna rağmen, halen zorunlu kan donör taraması programı uygulamayan az gelişmiş ülkelerin olduğu Afrika kıtasında çeşitli ülkelerde donör HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV insidansları sırasıyla 0.8-18.6%, 0.2-6%, 0-8.5% arası değişmektedir (9-13). Bu enfeksiyöz etkenlere karşı kan bankalarında rutin tarama testlerinin yapıldığı ve 1998'den beri ulusal hepatit B aşılama programının uygulandığı Türkiye'de kan ve kan ürünleri transfüzyonu güvenirliliğinde önemli ilerlemeler kaydedilmesi ile beraber son yılların donör HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV insidansları sırasıyla 2.1%, 0.34%, 0.008%

ve HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV için toplam donör rezidüel riski 1/1400 olarak bildirilmiştir (14-16).

Ülkemizde hepatit B aşısı programının olmadığı ve kan donör tarama testlerinde CIE ve IHA yöntemi ile HBsAg testinin yapıldığı 1986-1989 yıllarında İstanbul Üniversitesi'nde yapılan çalışmada pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarının onkoloji grubunda HBsAg % 40, Anti-HIV % 0 saptanmıştır (1). Ulusal hepatit B aşılamaının uygulanmadığı ve kan donör tarama testlerinde Anti-HCV testinin henüz başlamadığı 1994-1995 yıllarında yine İstanbul Üniversitesi'nde yapılan bir diğer çalışmada ise kanser tanılı çocuk hastalarda HBsAg seroprevalansı tedavi öncesi % 0, tedavi sonrası ise % 10 bulunmuş ve bir önceki çalışmaya kıyasla HBV prevalansı anlamlı derecede azalmıştır (2). Aynı çalışmada transfüzyon ilişkili hepatitin ana etkenlerinden HCV (Anti-HCV) tedavi öncesi % 2 iken tedavi sonrası % 14, Anti-HIV % 0 saptanmıştır. Bu sonuçlar, ülkemizde sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu alan pediatrik onkoloji hastaları gibi immünkompromize hastalarda viral enfeksiyon riskinin azalmakla birlikte halen o yıllarda yüksek düzeyde devam ettiğini göstermişti.

Bu çalışmada kan bankalarında HBV, HCV, HIV taramalarının daha ileri teknolojilerle yapıldığı iki binli yıllarda ve ulusal hepatit B aşısı programı sonrası Türkiye'de doğmuş kanser tanısı almış çocuk hastalarda hepatit B virüsü, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalanslarının saptanması ve önceki dekadlardaki sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

Kan transfüzyonu bir doku, bir organ transplantasyonudur. İlk başarılı kan transfüzyonu 1665’de Richard Lower tarafından köpekten köpeğe transfüzyonla gerçekleştirilmişti. İnsandan insana ilk kan nakli Amerikalı Dr.P.S. Physick tarafından 1795’de yapılmıştı. Kan gruplarının 1901’de, “cross-match” yönteminin 1907’de, Rh sisteminin 1938’de tanımlanması transfüzyon tıbbının milatları olarak sayılmaktadır.

Tıbbın tüm dallarında kullanılan kan ve kan ürünlerinin biyolojik ve terapötik değeri tartışılmaz. Kan ve kan ürünleri ile transfüzyon birçok durumlarda hayat kurtarıcıdır. Transfüzyon endikasyonu konurken yan etkileri ve potansiyel komplikasyonların olabileceği de unutulmamalıdır.

Modern transfüzyon tıbbının amacı öncelikle eksikleri yerine koymaktır. Bu amaçla kan bankalarının kanın toplanması, kanın gruplarına göre sınıflandırılması, transfüzyonla geçebilecek hastalıklar açısından tarama testleri uygulanması, fraksiyonizasyon teknikleri ile komponentlerine ayrıştırılması yapılmaktadır (17). Pratikte en sık kullanılan kan ürünleri şunlardır;

1. Tam kan
2. Eritrosit süspansiyonu
3. Trombosit süspansiyonu
4. Taze donmuş plazma
5. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu
6. Granülosit süspansiyonu
7. Kriopresipitat
8. Faktör 8 konsantresi
9. Albumin
10. Fibrinojen

11. Protrombin kompleksi pıhtılaşma faktörleri
12. Gamma globulin ve spesifik gamma globulinler

TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI:

Kan nakli çok defa hayat kurtarıcı olmakla birlikte, genel anlamda bir doku nakli olduğundan beraberinde bir çok sorun taşımaktadır. 1996-2007 yılları arası İngiltere’de başta transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), hemolitik transfüzyon reaksiyonu (HTR), transfüzyon ilişkili sepsise (TAS) bağlı 115 ölüm vakası bildirilmiştir (18,19). Bu nedenle kan ürünü nakli yapılmadan önce, elde edilecek yararlar ve olası tehlikeler gözden geçirilmeli ve kan nakli endikasyonu kesin kriterlere dayandırılmalıdır.

Kan ve kan ürünleri ile ilişkili komplikasyonlar erken dönem ve geç dönem olmak üzere immünolojik ve non-immunolojik başlıkları altında sınıflandırılmaktadır (17). Bu komplikasyonlar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kan ve kan ürünleri transfüzyon komplikasyonları

| | İmmunolojik | Non-immunolojik |
|-------|--|---|
| Erken | Hemolitik reaksiyon Non-hemolitik febril reaksiyon Proteinlere karşı allerjik reaksiyon, IgA Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı | Dolaşım yüklenmesi Antikoagülan yan etkiler Mekanik hemoliz Bakteriyel kontaminasyon Hava embolisi Hipotermi Sitrat toksisitesi Hiperkalemi Trombofilebit |

| | | |
|-----|--|--|
| Geç | Hemolitik reaksiyon İmmune sensitizasyon Graft versus Host hastalığı | Enfeksiyon geçişi Viral (HBV,HCV,HAV,HIV,CMV) Bakteriyel (T. pallidum, Salmonella) Paraziter (malaria,toksoplazma) Demir birikimi |
|-----|--|--|

Burada kan ve kan ürünleri ile bulaşabilen enfeksiyöz ajanlardan hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan immünyetmezlik virüsü ve oluşturdukları hastalıklar ele alınacaktır.

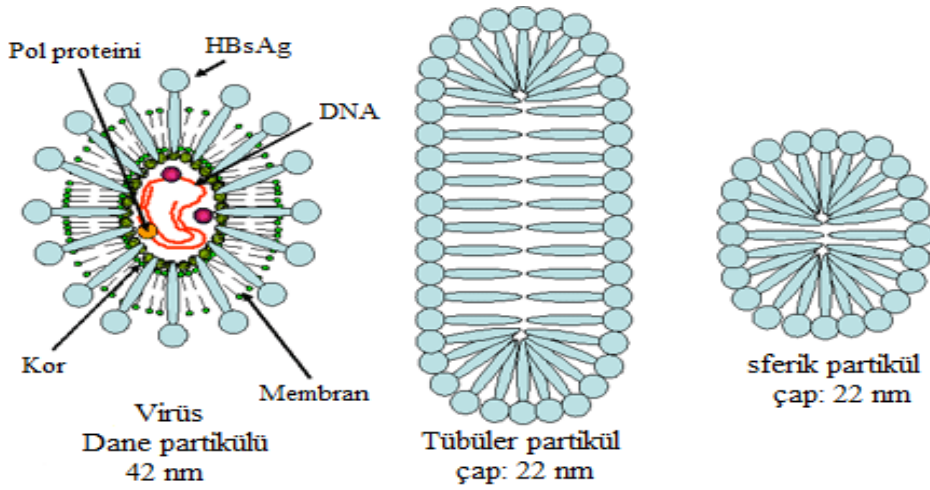
HEPATİT B ENFEKSİYONU

Kan donörlerinde 1971’de hepatit B yüzey (surface-HBsAg) antijeni test edildiğinden beri transfüzyona bağlı hepatit B enfeksiyon prevalansı azalmaktadır. Ancak günümüzde dünya çapında 2 milyar kişi daha önce hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşmış ve halen 240 milyon bireyde kronik enfeksiyon bulunmaktadır (20). Dünya genelinde HBV halen transfüzyona bağlı enfeksiyonda önemli risk oluşturmaktadır. HBV yüzey antijeni (HBsAg) kan donörlerinde temel tarama hedefi olmasına rağmen HBV enfeksiyonu varlığı pencere döneminde sorun teşkil etmektedir. Buna yönelik bazı ülkeler kronik virus taşıyıcılarını tespit etmek için donör taramasında HBV kor protein antikoru (Anti-HBc) testini de uygulamaktadır. Ayrıca HBV prevalansının düşük olduğu bazı ülkeler donör taramalarında HBV NAT (Nucleic-Acid amplification Test) da kullanmaktadır (21-24).

ETİYOLOJİ

HBV 42 nm çapında sitopatojenik olmayan hepatotropik DNA virus grubundan olan Hepadnaviridae ailesindedir. HBV dairesel, kısmen çift katmanlı 3200 nükleotid içeren DNA’ya sahiptir. Yüzeyel (S), kor (C), X ve polimer (P) olarak dört geni tanımlanmıştır (25). Yüzeyinde HBsAg (Avustralya antijeni) olarak tanımlandırılan 22 nm çapında sferik partikül ve 22 nm genişliğinde tübüler parikül olarak 2 partikül bulunmaktadır (26). Virionun (Dane partikülü) iç bölümünde HBcAg, Viral DNA’ı kaplayan nükleokapsid, strüktürel yapıya dahil olmayan HBeAg, HBcAg’den türemiş çözünebilir antijen mevcuttur. HBeAg aktif viral replikasyona işaret eder (27). Şekil 1. HBV replikasyonunu daha çok karaciğer hücresinde gerçekleştirmekle beraber lenfosit, dalak, böbrek ve pankreas hücrelerinde de sürdürebilmektedir (25).

Şekil 1. Hepatit B virüsü



EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında Sahraaltı Afrika, Çin, Orta Doğunun bazı kısımları, Amazon havzası, Pasifik Adaları HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerdir. Ayrıca, Alaska'da Eskimo popülasyonunda da yüksek sıklıktadır. 2010 yılı tahminine göre yıllık 38.000 yeni vakanın olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.2 milyon kişide (% 0.4) kronik enfeksiyon bulunmaktadır ve hepatit B'e bağlı kronik karaciğer hastalığı nedeni ile yılda 3000 kişi kaybedilmektedir (28,29).

Perinatal dönemde HBsAg pozitif annenin bulaştırıcılığı önemli risk faktörüdür. Eğer tedavi edilmezse HBeAg pozitifliği olan annelerin bebeklerinde 70-90% oranında kronik enfeksiyon gelişmektedir. Vakaların % 2.5'i doğum sırasında enfekte olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 22 bin bebek HBsAg pozitif anneden doğmaktadır. Anne göğüs ucunun yaralı olmaması durumunda bağışık olmayan bebeklerin enfekte annenin sütü ile beslenmeleri mamaya kıyasla büyük risk oluşturmamaktadır. Çocuk yaş gurubundaki enfekte bireylerin 20-30%'unun kronik hastalık geliştirme riski daha yüksektir (25).

Kronik enfeksiyon geliştirme riski yaşla ters ilişkilidir. Kronik enfeksiyon kronik karaciğer hastalığı ile ve Asya'da kanser ilişkili ölümlerin önemli nedeni olan primer hepatoselüler karsinomla yakından ilişkilidir (25).

HBV kanda, serumda, birçok vucüt sıvısında, vaginal sekresyonda, semende yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Bu nedenle bulaşıcılığı kan ile ve cinsel birleşme ile daha yüksektir (25).

PATOGENEZ

HBV'e karşı karaciğerin akut cevabı tüm hepatotropik virüslerde olduğu gibidir. Hepatit B, C veya D taşıyan hastada histolojik değişikliklerin tekrarlaması kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. HBV diğer sitopatik hepatotropik virüslere benzemeyerek etkisini immün ilişkili proseslerle göstermektedir. Hepatosit hasarı immün cevabın derecesini yansıtmaktadır (25).

Viral hayat döngüsünde dört farklı evre tanımlanmıştır (30).

Evre 1

İmmüntolerans evresi olarak da bilinen bu evrede erişkinlerde 2-4 hafta inkübasyon dönemi sonrası semptom olmadan ve aminotransferaz yüksekliği saptanmadan aktif viral replikasyon mevcuttur.

Evre 2

İkinci evrede sitopatik etkiden dolayı enflematuvar reaksiyon izlenmektedir. HBeAg serolojide saptanabilmekle beraber HBV DNA düşük seviyelerde seyretmektedir. Akut enfeksiyon (semptomatik dönem) dönemi erişkinlerde 3-4 hafta sürmektedir. Kronik enfeksiyon dönemi ise siroz gelişene kadar 10 yıla kadar sürebilmektedir.

Evre 3

Üçüncü evrede konak enfekte hepatositleri ve HBV'i hedef alabilmektedir. Viral replikasyon izlenmeyen bu evrede Anti-HBeAg tespit edilebilmekle beraber HBV DNA

düzeıı tespit edilemeyecek seviyeye inmiş ve aminotransferaz düzeyleri normaldir. Bu evrede viral genom konağın hepatosit genomuna entegre olmuştur. HBsAg halen tespit edilebilmektedir.

Evre 4

Dördüncü evrede virus tespit edilememekle birlikte tüm antikorlar oluşmuştur.

İmmün aracılı mekanizmalar HBV enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik durumlara da neden olmaktadır. Kanda dolaşan HBsAg içeren immunkompleksler hastada poliarteritis nodoza, membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefrit, polimyaljiya romatika, lökositoklastik vakülit, Gullian-Barre sendromunu gelişimine neden olmaktadır (25).

Diğer hepatotropik DNA virüslerinden farklı olarak HBV’de mutasyonlar tespit edilmiştir. En önemli mutasyon olarak bilinen kor antijenindeki değişim replikasyonu etkilememekte ve yanıtıcı şekilde Anti-HBe seropozitifliği ve HBeAg seronegatifliği sergileyerek ciddi hepatit tablosuna ve kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmelerine neden olabilmektedir (25).

KLİNİK BULGULAR

HBV enfeksiyonun çoğunluğu asemptomatiktir ve akut hepatit tablosu sergilemeyen taşıyıcı bireylerde serum işaretçileri saptanabilir. Akut semptomatik evre HAV ve HCV enfeksiyonuna benzemekte ancak daha şiddetli ve cilt ve eklem bulguları ile birlikte olmaktadır (25).

Akut Dönem

Akut dönemde enkübasyon 1-6 aylar arasındır. İkterik ve anikterik olarak ikiye ayrılır (30).

Anikterik hepatit bu hastalığın çoğunluğunu oluşturur. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, genelde anikterik hastaların kronik hepatite eğilimi yüksektir.

İkterik hastalarda serum hastalığına benzer prodromal evre mevcuttur. Semptomların çoğu konstitüsyonel olmakla birlikte aşağıdakileri içermektedir;

- Anoreksiya
- Bulantı
- Kusma
- Düşük ateş
- Myalji
- Yorgunluk
- Tat ve koku duyarlılığı
- Sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı

Hiperakut, akut ve subakut dönemdeki hastalarda aşağıdakiler izlenebilir;

- Hepatik ensefalopati
- Somnolans
- Uyuma paterninde değişiklik
- Mental konfüzyon
- Koma

Kronik Dönem

Kronik hepatit B hastalığı dönemindeki hastalar sağlıklı görünümde asemptomatik taşıyıcılardır. Replikasyonun olduğu kronik aktif hepatit B dönemindeki hastalar ise aşağıdaki semptomlardan yakınabilirler (30);

- Akut hepatit dönemi semptomları
- Yorgunluk
- Bulantı
- Hafif üst kadranda ağrısı
- Hepatik dekompanseasyon

Fizik muayenede aktif hepatit B hastalığı dönemindeki hastalarda genelde klinik bulgu olmamakla birlikte aşağıdakiler izlenebilir;

- Düşük Ateş
- Sarılık
- Hepatomegali (hafif büyümüş yumuşak karaciğer)
- Splenomegali (5-15%)
- Palmar eritem (seyrek)
- Spider nevüs (seyrek)

Fizik muayenede kronik hepatit B hastalığı döneminde kronik karaciğer hastalığı stigmatları izlenebilir;

- Hepatomegali
- Palmar eritem
- Spider anjiom

Fizik muayenede siroz dönemindeki hastalarda aşağıdaki bulgular izlenebilir;

- Asit
- Sarılık
- Varis kanaması hikayesi
- Periferik ödem
- Jinekomasti
- Testiküler atrofi
- Abdominal kollateral venler (caput medusa)

Evreleme enflamatuvar komponente veya fibrozise göre yapılmaktadır. Fibrozise bağlı evreleme aşağıdaki gibidir;

- Evre 0 – Fibrozis yok
- Evre 1 – Portal fibrozis
- Evre 2 – Periportal fibrozis
- Evre 3 – Septal, köprüleşme fibrozisi
- Evre 4 – Siroz

TANI

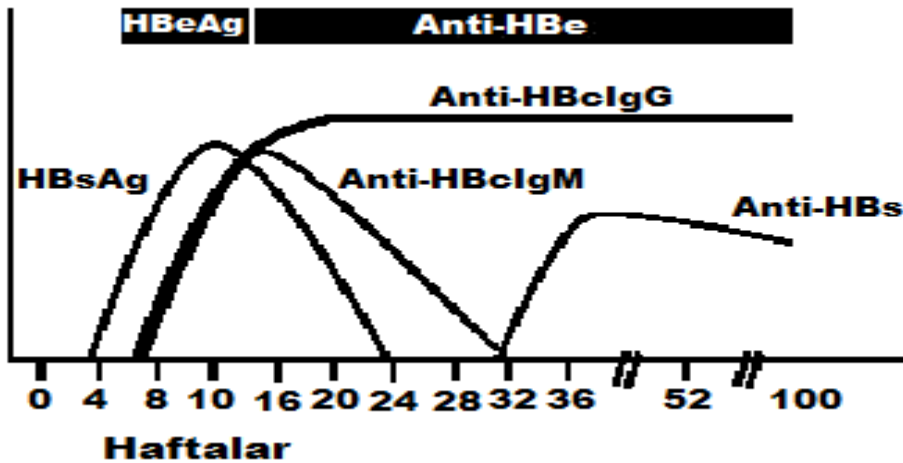
Akut Hepatit B Hastalığı

Bu dönemde ALT ve AST değerleri 1000-2000 olması hastalığın karakteristik özelliğidir. Genellikle ALT değerleri AST'den yüksektir. ALP değerleri de yükselebilir. Albumin hafif düşük, serum demir düzeyi artmıştır. Preikterik dönemde lökopeni ve lenfositöz ve eritrosit çökme hızında artma izlenmektedir. Kısalmış eritrosit ömrü ve bazen hemoliz nedeniyle anemi de izlenebilmektedir. Trombositopeni nadirdir. Protrombin zamanında uzama izlenebilir (30).

Bazı viral belirteçler; HBsAg ve HBeAg (enfektivite belirteçleri) ilk işaretçiler olarak serumda tespit edilebilmektedir. Bunları hepatit B kor antikorunu izlemektedir. Şekil 2. Tablo 2.

İyileşen hastaların serumunda Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HBe izlenmektedir. Şekil 2. Tablo 2. Altı aydan sonra persistan HBsAg'li hastalarda kronik hepatit gelişmektedir. Şekil 3. Tablo 2.

Şekil 2. Akut ve iyileşmiş hepatit B enfeksiyonunun serolojisi



Bu dönemde görüntüleme sadece bilier obstrüksiyonu dışlamak için gerekmektedir, diğer taraftan artmış parankimal ekojenite gibi nonspesifik bulgular dışında fayda sağlamaz. Bu dönemde karaciğer biyopsisinin yeri yoktur.

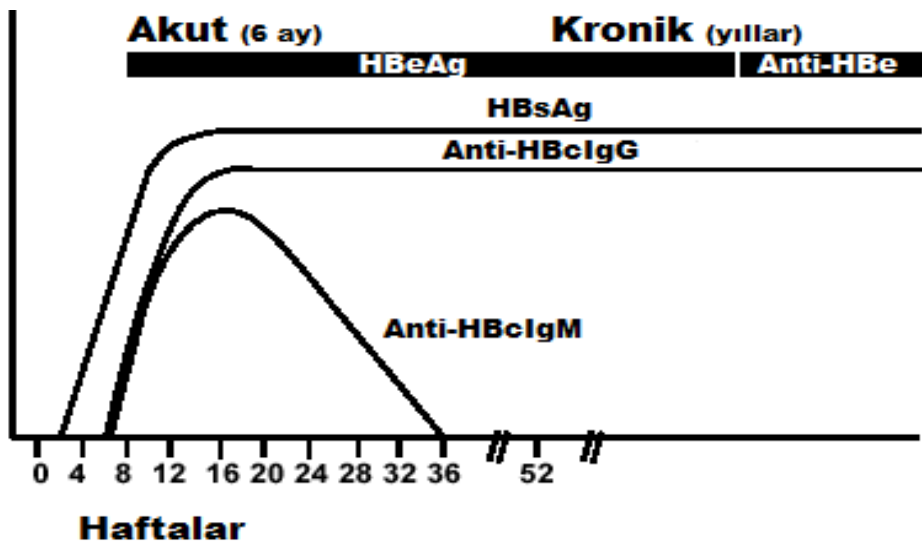
Kronik İnaktif Hepatit B Hastalığı

Sağlıklı taşıyıcılarda AST ve ALT normal, enfektivite belirteçleri HBeAg, HBV DNA negative olabilmektedir. Bu dönemde HBsAg, IgG tipli HBcAb ve HBeAb serumda bulunmaktadır (30). Şekil 3. Tablo 2.

Kronik Aktif Hepatit B Hastalığı

Bu dönemde hastalarda hafif aminotferaz yüksekliği (referans üst değerin 5 katına kadar) izlenmektedir. Genellikle ALT daha yüksek seyretmektedir. Hastalığın alevlenme veya reaktivasyon dönemlerinde ALT çok yüksek seviyelere çıkabilmekte ve karaciğerin sentetik fonksiyonu da bozulmaktadır. Bu dönemde HBV DNA seviyeleri yüksek seyretmekte, HBsAg ve HBcAb IgG veya IgM serumda saptanabilmektedir (30). Şekil 3. Tablo 2.

Şekil 3. Akut, kronik aktif ve kronik inaktif hepatit B enfeksiyon serolojisi



AST seviyesinin ALT seviyesinden yüksek olduğu zaman sirozun dışlanması gerekir. IgG düzeylerinde yükselme, doku nonspesifik antikorlarından anti düz kas antikorları ASMA's (20-25%) veya antinükleer antikorları ANA's % 10-20% olarak serumda bulunabilir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi hastalığın derecelendirilmesinde ve prognozunun belirlenmesinde standart prosedürdür.

Tablo 2. Hepatit B serolojisi

| | HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBcIgM | Anti-HBcIgG | HBeAg | Anti-HBe | HBV DNA |
|--|-------|----------|-------------|-------------|-------|----------|---------|
| Akut | + | - | + | - | + | - | + |
| İyileşmiş enfeksiyon | - | + | - | + | - | + | - |
| Kronik taşıyıcı | + | - | - | + | - | -/+ | - |
| Kronik aktif hepatit | + | - | - | -/+ | + | - | + |
| Kronik aktif pre-kor mutant hepatit | + | - | - | -/+ | - | + | + |
| Aşılı | - | + | - | - | - | - | - |

Siroz

Sirozun erken döneminde kronik viral hepatit bulguları olabilir. Sonra hastalık ilerlediğinde hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, uzamış protrombin zamanı, trombositopeni, lökopeni ve ALT'den yüksek AST seviyeleri, ayrıca GGT ve ALP düzeylerinde hafif artış izlenebilir (30).

Görüntüleme artmış ekojenite, nodüler görünüm, portal hipertansiyon bulguları (varisler, splenomegali, asit, plevral effüzyon) tespit edilebilmekle beraber süperparamagnetik demir oksid MR ile tümoral lezyonlar tanımlanabilir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi sadece tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir.

TEDAVİ

Kronik aktif hepatit B hastalığı sergileyen hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir. Tedavi ile ilgili çeşitli algoritmalar mevcuttur (31,32). Genel olarak HBeAg pozitif olan hastalara HBV DNA düzeyi $\geq 20,000$ IU/mL olduğu ve 3-6 ay süresince serum ALT seviyesinin yüksek seyrettiği zaman tedavi verilmesi önerilmektedir. HBeAg negative olan kronik HBV hastalarına ise HBV DNA ≥ 2000 IU/mL ve 3-6 ay süresince serum ALT seviyesi yüksek seyrettiği zaman tedavi verilmesi önerilmektedir.

Fulminant karaciğer yetmezliği olan hepatit B hastalarının yoğun bakım birimlerinde yatırılması ve iyileşme sağlanmadığında karaciğer transplantasyonu planlanması gerekmektedir. Akut hepatitli hastalarının da yatırılarak kan testlerine göre tedavi planlanması gerekmektedir.

Siroz geliştirmeyen akut ve kronik hepatit hastalarına diyet kısıtlaması gerekmediği gibi, dekompanse siroz bireylerine düşük tuz diyeti (1.5 gr/gün), yüksek protein diyeti ve hiponatremili hastalarda ise sıvı kısıtlaması gerekmektedir.

Hepatit B hastalığında dünya çapında interferon alfa (IFN- α), lamivudin, telbivudin, adefovir, entecavir ve tenofovir ana ilaç tedavileri olarak kullanılmaktadır. Tedavide emtricitabin ile tenofovir disoproksil, clevidin (I-FMAU) ve terapötik aşıların kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Lamivudinin ve telbivudinin hepatit B hastalığında ilk kademe ilaçlar olarak kullanılması önerilmemektedir (33).

Karaciğer transplantasyonu listesine alınmış hastalarda transplantasyon öncesi ve sonrası rekürens riskini azaltmak için lamivudin ile adefovir veya entecavir veya tenofovir kombinasyonu önerilmektedir. Fulminant karaciğer yetersizliğinde ve son

dönem karaciğer hastalığı dönemindeki hastalarda orthotopik karaciğer transplantasyonu tercih edilebilir. Transplantasyon döneminde ve sonrasında hepatit B immünglobulini (HBIG) ve lamuvidin veya adefovir uygulamalarının rekürrens riskini dramatik şekilde önlediği bildirilmektedir (30).

Hepatit B'nin komplikasyonları olarak hepatoselüler karsinom (HCC), glomerülo nefrit, poliarteritis nodoza, çeşitli cilt, kardiopulmoner, eklem, nörolojik, hematolojik ve gastrointestinal belirtiler izlenebilmektedir (30).

KORUNMA

Hepatit B aşısı *Saccharomyces cerevisiae* mayalarında recombinant yolla üretilen HBsAg içermektedir (34). Tek doz aşı sonrası 25-50%, üç doz aşılanma sonrası yaklaşık 95% oranında ≥ 10 IU/mL HBsAb titresi oluşmaktadır. 5-10 yıl sonrasında tek doz rapel uygulanması önerilmektedir (30).

Birçok ülkede yenidoğanlar hepatit B'e karşı aşılanmaktadır. HBsAg pozitif anneden doğan her yenidoğan ve aktif hepatit B enfeksiyonlu hastada uygulanmış iğne ucu batması gibi kazalar sonrası sağlık çalışanlarının pasif ve aktif (HBIG ve aşı) olarak aşılanmaları önerilmektedir. Takipte bu bireylerin kan testleri ile monitörize edilmesi gerekmektedir.

Türkiye'de 1 Eylül 1998'de başlanan 0 yaş grubunda uygulamaya konulan Ulusal Hepatit B Aşı Programı sonrası T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında 3 doz HBV aşılanma oranı ülke genelinde % 77, Marmara bölgesinde % 84, Güneydoğu Anadolu bölgesinde % 59 olarak bulunmuştur (35,36).

UZUN DÖNEM TAKİP

İnaktif hepatit B virusu taşıyıcılarına yıllık olarak aminotransferaz düzeyleri açısından rutin kan testlerinin uygulanması önerilmektedir. Kronik aktif hepatitli hastaların ise aminotransferaz düzeyi, HBV serolojisi, viral yük, karaciğer biyopsisi ve tedavi açısından takibi gerekmektedir. Mevcut klavuzlar bu hastaların HBV DNA, ALT

düzeyleri açısından en az yılda bir kez kontrol edilmesini önermektedir (37). Sirozlu hastaların 3-6 ayda bir alfa fetoprotein düzeyi ile değerlendirilmesi ve HCC sürveyansı açısından abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU İLE BULAŞMA

1965'de Blumberg ve ark. tarafından Avustralya Antijeni'nin (HBsAg) tanımlanmasından sonra bu antijen ilişkili hepatit bulaşını önlemek üzere Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tavsiyesi üzerine bir çok ülkede kan bankaları donör örneklerinde HBsAg (serum hepatiti-SH, Avustralya Antijeni-Au, hepatit yapan antijen-HAA, hepatit B antijeni-HB Ag olarak isimlendirilmekteydi) yönelik tarama testleri başlatıldı.

1971'de HBsAg, 1986'da Anti-HBc, 2009'da HBV DNA NAT testleri ile HBV açısından kan donör tarama testlerinin başladığı Birleşik Devletler'de 1975-1978 dönemlerinde RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile 19 milyon donörde genel olarak 0.83/1000 (ilk kez kan bağışlayan donörlerde 2.08/1000) oranında HBsAg seropozitivitesi saptanırken (38,24), otuz yıla yakın aşılama ve kırk yıla yakın etkin kan donör taraması sonrası bu oran MP-NAT teknolojisi gibi oldukça hassas yöntemlerin kullanıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009'da toplum genelinde HBsAg prevalansı % 0.3-0.5'e, kan donörlerinde HBV seropozitifitesi 0.10/1000 bulunmuş, HBV residual riski ise 1/282.000'e inmiştir (5,7,40).

Kronik enfeksiyon prevalansına göre orta endemik (% 2-7) bölgede yer alan ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2009-2010 yılları arasındaki ülke genelinde 18 yaş üstü 5471 bireyde yaptığı çalışmada HBsAg prevalansı % 4 (41,42), 2007 ve 2008'de yapılan iki çalışmada ulusal HBV aşılama programından sonra doğmuş İstanbul ilinde yaşayan çocuklarda ise HBsAg seroprevalansı %0.3-1 saptanmıştır (43,44).

Türkiye'de Kızılay Kan Merkezlerinde 1972'de kan donörlerinde HBsAg açısından tarama başlatılmıştır. 1975-1976 döneminde bir yıl içerisinde düşük duyarlılıklı CIE (counter immunoelectrophoresis) yöntemi ile bağışçıların % 90'ı askeri birlikler olan 35.370 donörde HBsAg seropozitivitesi 956 (% 2.70) bulunmuştur (45).

Günümüzde üçüncü ve dördüncü jenerasyon ELISA teslerinin kullanıldığı Türkiye'deki farklı çalışmalarda 2003 ve 2004 dönemlerinin kan donörlerinde HBsAg oranı sırasıyla % 2.07, %2.10 (30,15), 2007 ve 2009 dönemlerinin kan donörlerinde ise HBsAg oranı sırasıyla % 1.76, % 1.8 saptanmıştır (15,47).

HEPATİT C ENFEKSİYONU

1989 öncesinde parenteral non-A non-B hepatiti olarak bilinen hepatit C enfeksiyonu bir dünya sorunudur (48). Hepatit C virüsü akut ve kronik hepatitin başlıca etkenidir. WHO dünya nüfusunun % 2.5'nin HCV ile enfekte olduğunu ve dünyada siroz ve/veya karaciğer kanseri geliştirme riski olan 150 milyon taşıyıcı olduğunu tahmin etmektedir (49). Kontamine parenteral antişistosomal tedavinin sonucunda HCV antikor prevalansının bir dönem en yüksek % 22 olduğu Mısır'da, CDC'nin (Centers for Disease Control and Prevention) tahminine göre HCV prevalansının % 1 olduğu bildirilmiştir (50,29). Anti-HCV pozitif popülasyonun % 75'inde kronik hepatit C (CHC) geliştiği bildirilen A.B.D.'de yıllık 17.000 yeni akut HCV enfeksiyonu tahmin edilmektedir (51,28).

ETİYOLOJİ

Hepatit C enfeksiyonuna sferik, zarflı, tek sarmallı RNA'ya sahip, Flaviviridae ailesinden etken neden olmaktadır. Başlıca altı genetik heterogeniteye sahip HCV günde en az 10 trilyon yeni viral partikül üretebilmektedir (36). E1 ve E2 olarak iki zarf proteini ve nükleokapsit (core) gibi yapısal komponentleri bulunmaktadır. Virüse özel antikorların seçici baskısına karşın E2 proteininin çok yüksek mutasyon kapasitesine sahip iki çok değişken bölgesi mevcuttur (52). Şekil 4.

Yapısal olmayan komponentlerinin büyük kısmının kesin fonksiyonları bilinmemektedir. İnterferon duyarlı viral replikasyondan sorumlu NS5A bölgesi antiviral tedavinin ana hedefidir (53).

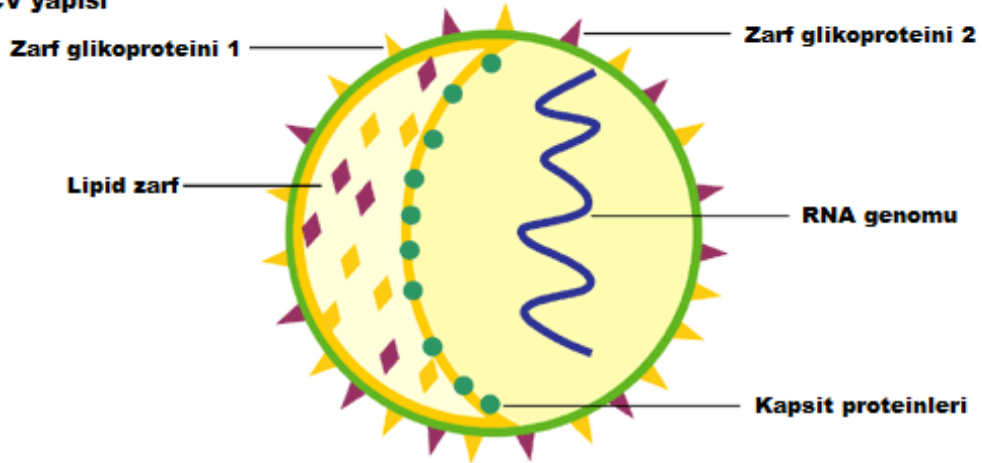
Genotipleri

Genotip 1 dünya çapında % 40-80 izolasyonla en yaygın genotiptir. Genotip 1 ciddi karaciğer hastalığı ve yüksek HCC riski oluşturmaktadır. Genotip 1b'nin diğer genotiplere göre tedaviye cevabı yetersizdir (54,55,52);

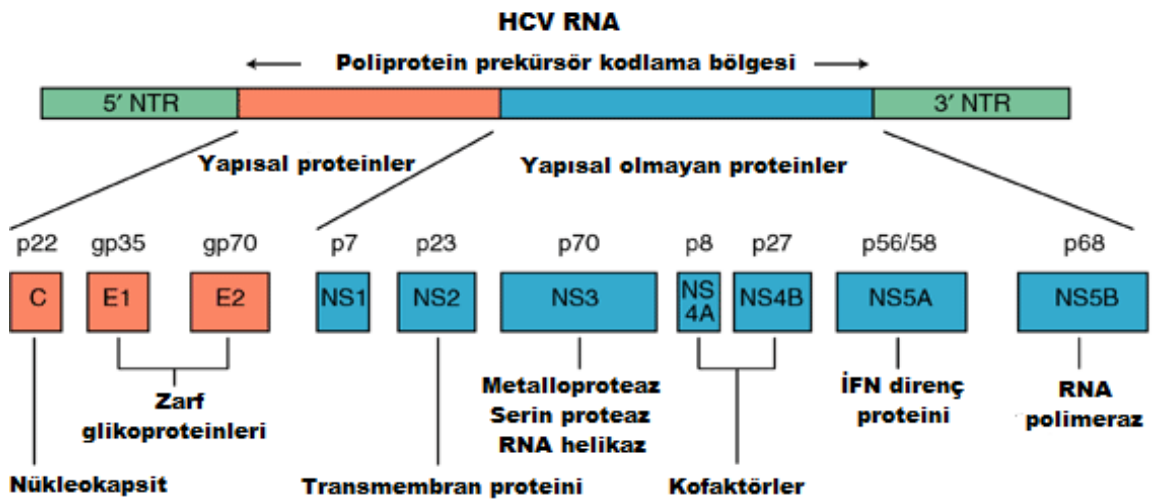
- Genotip 1a Birleşik Devletler’de % 50-60 oranında bulunmakta ve mevcut ilaçlarla eradikasyonunun zor olduğu bildirilmektedir.
- Genotip 1b Avrupa, Türkiye ve Japonya’da daha yaygın olup, mevcut ilaçlarla eradikasyonunun daha zor olduğu bildirilmektedir (56).
- Genotip 1c Birleşik Devletler’de % 1’den daha az görülmektedir.
- Genotip 2a, 2b ve 2c’nin ilaç tedavisine cevaplarının oldukça iyi olduğu bilinmektedir.
- Genotip 3a ve 3b Hindistan, Pakistan, Tayland, İskoçya (intravenöz ilaç kullanımı), Avustralya’da yaygın görülmektedir.
- Genotip 4 daha çok Orta Doğuda ve Afrika’da yaygın görülmektedir.
- Genotip 5 daha çok Güney Afrika’da yaygın izlenmektedir.
- Genotip 6 özellikle Hong Kong ve Macau’da bildirilmektedir.

Şekil 4. HCV yapısı ve genom organizasyonu

a HCV yapısı



b HCV genomu proteinleri



EPİDEMİYOLOJİ

WHO tarafından dünya genelinde 150 milyon kronik hepatit C virüsü taşıyıcısı, yıllık 3-4 milyon yeni vaka ve HCV ilişkili yıllık 350.000 ölüm bildirilmektedir (49). Günümüzde HCV prevalansı coğrafi dağılımına göre Mısır'da % 15, Çin'de % 8.68 (kan donör havuzuna göre meta-analiz sonucu), Sahraaltı Afrika'da % 7, Pakistan'da % 4.7, Tayvan'da % 4.4 olarak rapor edilmektedir (57-59). Bu ülkelerdeki yüksek HCV prevalansı kontamine sağlık gereçlerinin kullanımına bağlanmaktadır. HCV prevalansının % 1.0 olduğu Birleşik Devletler'de 2010'da yılda 17.000 yeni vaka ve 3.2 milyon kronik taşıyıcı tahmin edilmektedir (29). Kan donörlerinde 1990'dan itibaren tarama testlerinin başlamasından sonra Birleşik Devletler'de HCV bulaşında risk faktörleri dramatik şekilde değişerek yeni vakaların % 60'nı intravenöz ilaç kullananlar, % 20'den azını seksüel bulaş, % 10'nu hemodiyaliz, mesleki riskler, perinatal bulaş oluşturmaktadır (60). Birleşik Devletler'de HCV ile enfekte bireylerin % 65'i 30-49 yaşları arasında olup ülkede donör HCV insidansı ise 2.9/100.000'dur (3).

HCV bulaşıcılığında perinatal geçişin annenin yüksek düzeyde HCV RNA taşıyıcılığı dışında nadir olduğu bildirilmektedir (61).

PROGNOZ

HCV ile enfekte bireylerin %70-80'de kronik enfeksiyon, bunların da % 20'de 20 yıl içersinde siroz oluşmaktadır (62). Hayatın erken döneminde kronik hepatit C enfeksiyonu daha ılımlı seyrederken hepatit B koenfeksiyonu, demir birikimi, alfa 1-antitripsin eksikliğinde hepatit C ilişkili siroz gelişimi hızlanmaktadır (63,64).

Amerika ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda kompanse siroz vakalarının % 20'de dekompanse ve % 10'da HCC gelişmekte ve bu hastalarda 5-10 yıllık sağkalım % 89 ve % 79'dur (65,66). Transfüzyon aracılı HCV enfeksiyonlarında siroz ve HCC riski 2 kat daha fazladır. Dünyada sirozun % 27'i, HCC'un % 25'i HCV ile ilişkilidir (67). Alkol kullanımı, immünyetmezlik, cinsiyet, demir yükü, başka hepatit birlikteliği ve yaş hepatit C enfeksiyonunun ilerlemesini tetiklemektedir.

PATOGENEZ

Akut hepatik hasar evresi diğer hepatotropik virüslere benzemekte ve kronik evrede portal sistemde sistemik enflamasyonun bir parçası olarak lenfoid agregasyon izlenmektedir. HCV primer olarak daha çok sitopatik mekanizma ile ılımlı hasar oluşturmakta, yanı sıra immün aracılı hasar da oluşturabilmektedir (68).

KLİNİK BULGULAR

Başlangıçta % 74 oranında semptomlar hepatit C enfeksiyonunun ekstrahepatik belirtileri olarak eklem, kas ve ciltte gelişmektedir (69);

- Artralji (% 23)
- Parestezi (% 17)
- Miyalji (% 15)
- Kaşıntı (% 15)
- Sikka sendromu (% 11)

Kronik hepatit C enfeksiyonunun kaşıntı ile yüksek ilişkisi bulunmaktadır. Bazı araştırmacılara göre açıklanamayan kaşıntıları olan hastaları HCV yönünden irdelemek gerekmektedir (70).

Fizik Muayene

Porfira kutanea tarda veya nekrotizan vaskülit dışında birçok hastada portal hipertansiyon ve dekompanse karaciğer hastalığı gelişmeyene kadar anormal fizik muayene bulgusu izlenmemektedir (52);

- El bulguları – Palmar eritem, Dupuytren kontraktürü, asteriksi, lökonişi, çomak parmak
- Baş bulguları – İkterik sklera, temporal kas atrofisi, büyümüş parotit
- Fetor hepatikus
- Jinekomasti, atrofik testis
- Abdominal bulgular – Paraumbilikal herni, asit, kaput meduza, hepatosplenomegali, abdominal üfürüm

- Ödem
- Yetersiz vücut kıllanması
- Cilt bulguları – Spider nevi, peteşi, kaşıntı ekskoriyasyonu

TANI

% 97 spesifitesi olan EIA (enzim immunoassay) akut ve kronik hastalığı ayırtetmemektedir. HCV enfeksiyonunun doğrulanmasında rekombinant immünblot yöntemi kullanılmaktadır (71). Ayrıca;

- Tam kan sayımı (trombositopeni)
- Karaciğer fonksiyon testleri
- HCV genotiplenmesi (tedavi aşamasında)
- Kantitatif HCV RNA
- HIV ve HBV koenfeksiyonu
- Alkol, uyuşturucu kullanımı

tanıya ışık tutmaktadır.

Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda % 50 oranında vaskülitte, arteriyel hipertansiyonla, purpurayla, liken planusla, artraljiyle, düşük tiroksin düzeyi ile ilişkili krioglobulinemi saptanmaktadır (72). Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda;

- Antinükleer antikor (ANA; % 41)
- Romatoid faktör (% 38)
- Antikardiolipin antikor (% 27)
- Antitiroid antikor (% 13)
- Anti-SMA (düz kas antikor - % 9)

saptanabilir.

Karaciğer biyopsisi tedavi başlangıcında gerekmemekle birlikte HCV ilişkili karaciğer hastalığının aktivitesi ve ciddiyetini ölçmede uygulanabilmektedir (52). Ayrıca;

- Kesin olmayan tanılarda
- Başka eşlikeden enfeksiyon veya hastalık varlığında

- Normal karaciğer enzim düzeyleri ve ekstrahepatik bulguları olmayan tedavi uygulanacak hastalarda
- İmmünkompromize hastalarda

karaciğer biyopsisi uygulanabilir.

TEDAVİ

Akut hepatit C enfeksiyonlu hastalarda 6 ay interferon (IFN) tedavisinin iyi sonuçları olabilmektedir.

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinin iki amacı vardır. Birincisi sürdürülebilir HCV eradikasyonu sağlamak, ikincisi karaciğer transplantasyonu gerektirebilecek siroz, HCC ve dekompanse karaciğer hastalığının gelişimini önlemektir. Kronik hepatit C enfeksiyonunda antiviral tedavi hasta bazında kararlaştırılmaktadır (52). Mevcut tedavi ribavirin ve PEG-IFN (polietilen glikol-interferon) kombinasyonundan oluşmaktadır. Mayıs 2011'de FDA'nın onayladığı ilk boceprevir gibi proteaz inhibitörleri de tedavi kombinasyonunda kullanılabilmektedir (73).

IFN ve ribavirin kombinasyonunun hastaların % 75'de bir veya birden fazla yan etkileri olabilmektedir. Nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu, grip benzeri semptomlar, hipo-hipertiroidizm, gut, bulantı, kilo kaybı, alopesi, pulmoner interstisyel fibrozis tedavinin yan etkileridir (52).

KOENFEKSİYON

HIV ile enfekte kişilerin % 30-50'i HCV ile koenfektir. HIV ile koenfeksiyon hepatit C enfeksiyonunun progresyonunu ve perinatal HCV bulaş riskini artırmaktadır. Birleşik Devletler'de HIV enfeksiyonu dışında HCV ve HBV koenfeksiyonu nadir olarak bildirilmektedir (52).

KORUNMA

HCV enfeksiyonunu önlemede herhangi bir mevcut ürün bulunmamaktadır. İmmünoprofilaksinin geliştirilmesi ile bu hastalığın önlenmesi gösterilememiştir.

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların alkol almaması, seksüel ilişkide koruyucu bariyer kullanması önerilmektedir. Siroz ve HCC prevalansının azaltılmasında yüksek riskli bireylerin belirlenip taranarak erken uygun tedavi başlatılması önerilmektedir. Ayrıca bu hastaların HAV'e ve HBV'e karşı aşılanmaları önerilmektedir (74).

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU İLE BULAŞMA

Birleşik Devletler'de kan donörlerinde HCV açısından 1990'da Anti-HCV, 1999'da HCV NAT tarama testlerinin başlaması ile 1989'da yıllık 291.000 yeni vaka tahmin edilirken, 2010'da tahmini yeni vaka 17.000'e inmiştir (28,29). Epidemiyolojik olarak risk faktörleri belirgin değişmiş, donör HCV insidansı 2.9/100.000'a, transfüzyona bağlı HCV bulaş risk oranı ise 1/milyon'e inmiştir (3).

Günümüzde ülke genelinde Anti-HCV prevalansının % 0.95 olduğu Türkiye'de kan donörlerinde zorunlu Anti-HCV taramasının başladığı 1995'de donör Anti-HCV prevalansı % 0.56, 2007'de 72.000 Kızılay donöründe MEIA (microparticle enzyme immunoassay) yöntemi ile Anti-HCV prevalansı % 0.54 saptanmış, seropozitif olguların LIA (Line Immune Assay) yöntemi ile doğrulama testinde Anti-HCV prevalansı % 0.07 saptanmıştır (41,14,15).

HIV ENFEKSİYONU

Amerika Birleşik Devletleri'nde Haziran 1981 ve Eylül 1982 arası % 75'i homoseksüel veya biseksüel erkeklerin oluşturduğu çoğunda Pnömosistis karini pnömonisi ve Kaposi sarkomu olan 593 vakanın bildirilmesi üzerine 24 Eylül 1982'de CDC tarafından bir hastalık olarak tanımlanan "Acquired Immune Deficiency Syndrome" (AIDS-kazanılmış immünyetmezlik sendromu) etkeni 1986'da "Human Immunodeficiency Virus" (HIV-İnsan immünyetmezlik virüsü) olarak isimlendirilmeden önce 1983'de Robert Gallo ve Luc Montagnier taraflarından izole edilerek HTLV-III ve LAV olarak tanımlandırılmıştır (75-78). 24 Nisan 1980'de San Francisco sakini Ken Horne ilk rapor edilmiş AIDS vakası olmasına karşın insanda ilk HIV vakasının saklanmış kan örneğinde HIV gen sekanslarının tespit edilmesi üzerine 1959'da Kongo'da ölen yerli olduğu bilinmektedir (79).

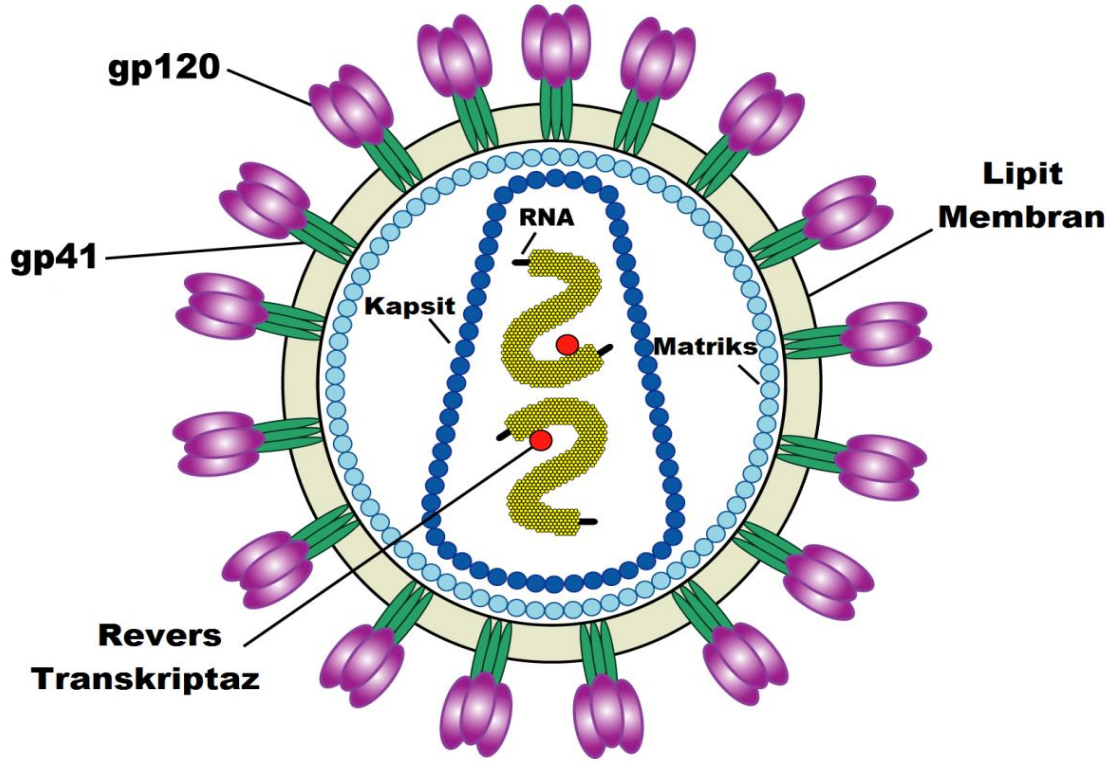
ETİYOLOJİ

Retrovirüs ailesinin Lentivirüs sınıfına ait sitopatik virüsler olan HIV-1 ve HIV-2, progresyon ve bulaşıcılık açısından farklılık gösterebilir de çok benzer hastalığa neden olmaktadır.

HIV-1 GAG bölgesi, revers transkriptazın sentez edildiği POL bölgesi, gp120 ve gp 41'in sentezlendiği ENV bölgelerini içeren tek iplikli RNA'ya sahiptir. Dış viral esas protein olan gp120 kompleks molekülü yüksek düzeyde glikozillenmesi ile birlikte çok değişken V3 bölgesine sahiptir. Bu bölge antikörlerin nötralize edilmesine ve aşı geliştirilememesine neden olmaktadır. Ayrıca, CD4 molekülüne bağlanma bölgesini de içermesiyle gp120 virüsün infektivitesinde önemli rol almaktadır (80). Şekil 5.

Çocuklarda nadir enfeksiyon oluşturan HIV-2 daha çok Batı ve Güney Afrika'da görülmektedir. HIV-2 enfeksiyonunun tanısı zor olmakla birlikte şüphelenildiği zaman spesifik serolojik testler ile tanı konabilmektedir.

Şekil 5. HIV



EPİDEMİYOLOJİ

Kökeninin merkezbatı Afrika'da insan olmayan primatlar olduğuna inanılan HIV-1/2 tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorununa dönüşmüştür (81). Birleşik Milletler'in HIV/AIDS Programı'nın (UNAIDS) tahminine göre bir yılda 2.7 milyon yeni vaka, 1.8 milyon ölüm hızı ile günümüzde tüm dünyada HIV ile enfekte olarak yaşayan 34 milyon kişi bulunmaktadır ve bu sayının % 60'ı bayan bireylerden oluşmaktadır (82).

Otuz dört milyon nüfusun % 69'u Sahraaltı Afrika'da yaşamaktadır ve bu bölgede her 20 erişkinden biri (% 5.2) HIV ile enfekte durumundadır (82,83). Bu bölgedeki bazı ülkelerde epidemiden sonra HIV'e bağlı mortalite hızı çok yükseldi. Birleşik Devletler ve Batı Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde homoseksüel geçişten farklı olarak heteroseksüel geçişin daha ön planda olduğu Güney Afrika ülkesi gibi bölgeler HIV ile geç karşılaşmasına rağmen 1997-2004 yılları arası AIDS'e bağlı mortalite hızı belirgin oranda artmıştır (83,84). Dünyanın en yüksek HIV (% 26) ve Tüberküloz oranına sahip Swaziland gibi, Botswana, Güney Afrika, Lesoto'da

hamilelerin % 20'den fazlası HIV ile enfekte durumundadır (85,86). Buna karşın Birleşik Devletler'de yıllık yeni vaka sayısına göre perinatal bulaş hızı % 0.31'dir (131/42.003) (87).

2010 yılında 47 bin yeni vakanın olduğu tahmin edilen Birleşik Devletler'de önceki tahmine göre % 11 artışla 13 yaş üstü 1.14 milyon kişi (% 0.38) HIV ile yaşamaktadır (88). Birleşik Devletler'de çoğunluğunu siyahilerin (83.7/100.000) oluşturduğu HIV ile enfekte bireylerin % 76'si erkeklerden oluşmaktadır (89). Yıllık yeni vakanın 12.200'nü (% 25.7) adölesanların oluşturduğu A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde uyuşturucu kullanımının yaygınlaşması da hastalığın süreğenliğine katkı sağlamaktadır.

İlk HIV/AIDS vakasının 1985'de rapor edilmesinden beri, Türkiye'de 2009 yılında rapor edilmiş 528 yeni vaka hızı ile 2009 yılına kadar ortalama yaşı 36 olan % 78-80'i erkeklerden oluşan 3.898 vaka bildirilmiştir (90,91). Türkiye HIV prevalansına göre en düşük ülkeler sınıfında yer almaktadır.

PROGNOZ

Hastalık, tedavi edilmeyen hastaların % 90'dan fazlasında ölüm ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda bulaş sonrası ortalama ömür 8-10 yıl arasındadır. Hastalık, bazı değişik vakalarda bir yıl içerisinde hızlı progresyon göstermekle birlikte uzun yıllarca hiç progresyon göstermeyebilir. HIV-2'nin antiretroviral tedaviye yeterli cevap vermediğini gösteren az sayıda çalışmalar da vardır (92).

Tedavi edilmeyen hastalarda AIDS oluştuktan sonra sürvey iki yıldan daha kısa sürmektedir. 15 yıl ve daha uzun süre progresyon göstermeyen hastalarda labarotuvarda CD4 T-hücrelerinin sayı ve fonksiyonunda azalma izlenebilmektedir (93).

Çocuk hasta grubunda yapılan çalışmaya göre uygun antiretroviral tedavi kombinasyonu sonrası fırsatçı enfeksiyonlarda belirgin düzelme izlenmekle birlikte AIDS'e bağlı lenfoma prevalansında azalma olmamaktadır (94).

KLİNİK BULGULAR

Korunmasız cinsel eylem, çok sayıda partner, daha önce cinsel enfeksiyon bulaş öyküsü, damar içi uyuşturucu paylaşımı, tarama testlerinden önce kan veya kan ürünü alımı, enfekte kanla mukozal temas veya iğne kazası, maternal HIV enfeksiyonu önemli risk faktörleri olarak sayılmaktadır (92).

Hastalığın kliniğinde akut serokonversiyon bulgularından ateş, halsizlik, generalize döküntü gibi gribal enfeksiyon benzeri tablo izlenebilir. Asemptomatik dönem genellikle selim seyrederek.

HIV enfeksiyonuna spesifik fizik muayene bulgusu bilinmemektedir. Jeneralize lenfadenopati sıklıkla ve ilk bulgu olabilir. Tekrarlayan, ciddi, hayatı tehdit eden fırsatçı malignensiler AIDS'in bulguları olarak altta yatan HIV enfeksiyonuna işaret edebilir. Demans, ensefalopati, herpetik lezyonlar, yaygın oral kandidiyazis, kronik ishal ve kilo kaybı AIDS'in sayılabilecek diğer işaretçileri olabilir.

TANI

Ayırıcı tanılar sonrasında HIV enfeksiyonundan şüphelenilebilir. Benzer immünbaskılanmanın olduğu olası hastalık ve durumlar dışlandıktan sonra eşlik eden risk faktörleri ışığında vaka bazlı yaklaşımlarla tanı konabilmektedir (92).

Bu sırada serolojik testler sayesinde tanı kesinleştirilebilir. Viral kültür, lenf nodu biyopsisi, proviral DNA polimeraz zincir reaksiyonu (HIV pozitif annenin yenidoğanında), viral DNA/RNA genotipleme (ilaç direnci belirlemede) ikincil tanısal yaklaşımlar olarak kullanılabilir.

Hastalığın derecelendirilmesinde öncelikle klinik bulgular önemli olmakla birlikte bazı laboratuvar testler de yardımcı olabilir. Yeni tanı konmuş bireyler tüberküloz, CMV, sifiliz, gonokokal ve klamidyal enfeksiyonlar, hepatit A, B, C ve toksoplazma enfeksiyonları açısından da taranmalı ve gerekirse aşılanmalı veya uygun tedavi başlanmalıdır.

Ülkelere göre değişiklik gösteren risk gruplarının taranması ile erken tanı konabilmektedir. Bu sayede erken başlanan tedavi ile yaşam süresinin uzatılması ve bulaşıcılığın azaltılması sağlanabilir. Bazı ülkelerde yüksek risk gruplarındaki bireylere yıllık tarama önerilmektedir (93).

EVRELEME

Evre A: Asemptomatik evre

Evre B: Semptomatik evre

Evre C: AIDS

TEDAVİ

Tedavinin esas amacı fırsatçıl enfeksiyonlara karşı immün sistemi desteklemek ve güçlendirmektir. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavinin (HAART) prensibi immün sistemin bozulmasını engellemektir (92).

Uzun dönem başarılı HAART uygulaması CD4 T-hücrelerinin sayıca artışını, immün cevabın düzenlenmesini ve T-hücre repertuarının yenilenmesini sağlamaktadır. Tedavide yaş grubuna özgün HIV tedavi rehberleri kullanılmaktadır. 7000 HIV pozitif erkek hasta grubunda yapılan çalışmaya göre HAART sonrasında 1996'da % 7 olan mortalite oranı 2004'de % 1.3'e inmiştir (96). Bu tedavi rehberleri sonrasında genelde kanser ilişkili ölümlerin azalmasına karşın, non-Hodgkin lenfoma ve AIDS ilişkili akciğer kanser sıklığında artış devam etmiştir (97).

Tedaviye başlama zamanı tedavinin başarısı ile yakından ilişkilidir. CD4 sayısı 200/ μ L'den düşük ve AIDS tablosu oluştuktan sonra tedaviye rağmen mortalite riski oldukça artmaktadır, nitekim WHO CD4 200/ μ L üzerinde olduğu erken evredeki vakaların tedaviye alınmasını önermektedir (98).

Antiretroviral ajanlar;

- Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri
- Proteaz inhibitörleri

- Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri
- Füzyon inhibitörleri
- CCR5 ko-reseptör antagonistleri (hücrel kemokin reseptör antagonisti)
- HIV integras transfer inhibitörleri

Antiretroviral tedavi döneminde Pnömosistis karini ve tüberküloz gibi bakteriyel, kandida ve kriptokokkus gibi fungal, sitomegalovirüs ve herpes gibi viral fırsatçı patojenlere karşı gerek profilaksi ve gerekse tam tedavi başlanmaktadır.

KORUNMA

Seksüel bulaşın önlenmesinde kaçınma, partner sayısının azaltılması, bariyer kontrasepsiyonlarının kullanılması, diğer cinsel yolla bulaşmış hastalıkların tedavisi, erkeklerin sünnet edilmesi, bireyin kendisinin ve partnerinin HIV açısından test edilmesi önerilmektedir (92).

Vertikal bulaşın önlenmesinde annenin test edilmesi, maternal enfeksiyonun kontrol edilmesi, prenatal-natal-postnatal dönemlerde anne ve bebeğin antiviral tedavi altına alınması, sezaryen doğum, emzirme konusunda bireylerin uyarılması önerilmektedir.

Kan aracılı bulaşın önlenmesinde donör kan ve kan ürünlerinin serolojik olarak taranması, damar içi uyuşturucu kullanımının önlenmesi ve/veya gelişmiş ülkelerde uygulanan iğneucu değişimi programlarının teşvik edilmesi önerilmektedir.

Birleşik Devletler'de CDC temas sonrası temel, alternatif ve genişletilmiş antiretroviral rejimlerinin uygulanmasını önermektedir (99).

Virüsün yüzey antijeninin sık mutasyon geçiren bölümü olması yüzünden etkili aşı henüz geliştirilememiştir. Ancak, % 26.2-31.2 oranlarında etkinliği olan bazı aşı çalışmaları mevcuttur (100,101).

Birkaç çokuluslu çalışmalarda kemoprofilaksi olarak yüksek risk gruplarda temas öncesi günlük tek doz emtricitabin tenofovir disoproksil fumarat (FTC-TDF) kullanımının % 44'e varan oranda koruma sağladığını göstermiştir (102).

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU İLE BULAŞMA

FDA onayından sonra 3 Mart 1985'de HIV antikör testi, 1992'de HIV-2, 1996'da HIV-1 p24 antijen testi, 1999'da NAT kan donör tarama testlerinin başladığı A.B.D.'de Aralık 1986'da CDC'nin haftalık raporunda erişkin AIDS vakalarının % 2'inde, pediatrik AIDS vakalarının % 11'de hastalığın kan ve kan ürünleri ile transfüzyonu ile geçtiği bildirilmiştir (24,103). Günümüzde gelişmiş ülkelerin raporlarında transfüzyona bağlı bulaş sınıflandırması artık yer almamaktadır. Ancak kan donörlerinde bulaş riski A.B.D.'de milyonda 1, Avrupa ülkesi Almanya'da dört milyonda 1 olarak hesaplanmaktadır (3,8).

Dünya AIDS nüfusunun % 69'nun bulunduğu Sahraaltı Afrika'daki son dönem kan donör raporlarına göre HIV seroprevalansı Kamerun'da % 5.4, Mozambik'te % 8.5, Tanzanya'da % 3.8, Burkina Faso'da % 2.21, Güney Afrika Cumhuriyeti'nde ilk kez bağışlanan kan ürünlerinde % 14 saptanmış ve Sahraaltı Afrika genelinde kan ve kan ürünü transfüzyonuna bağlı HIV bulaş riski tarama testlerinin uygulandığı ülkeleri temel alan matematiksel hesaba göre 1000 üniteye 1 olarak hesaplanmıştır. Ancak, Sahraaltı Afrika'da halen tarama testlerinin yeterince uygulanmadığı bir çok bölge mevcuttur (12,13,104-107).

Kızılay kan donörlerinde Anti-HIV taramalarının 1987'de başladığı Türkiye'de ise günümüzde dördüncü jenerasyon ELISA kitlerinin kullanıldığı kan bankalarında donörlerde Anti-HIV 1/2 seroprevalansı % 0.008 olarak oldukça düşük saptanmıştır (15).

İlk lisanslı rekombinant faktörün (faktör VIII) 1992'de piyasaya sürülmesinden önce plazma havuzlarından elde edilen kriopresipitatların (özellikle A.B.D.'de üretilen) kullanıldığı hemofili hastaları kanla bulaşan viral enfeksiyöz ajanlar açısından kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyan diğer hastalardan binlerce kez daha riskli grupta yer

almaktaydılar. Bu hasta grubunda viral hepatit ajanları ile beraber özellikle 1980'li yıllarda HIV prevalansı en yüksek seviyeye tırmandı. 1985-89 yılları arası Amerika Birleşik Devletleri'nde AIDS vakalarının en az % 1'ni hemofililer oluşturmaktaydı ve hemofili hastalarının en az % 35'de HIV seropozitifliği mevcuttu (108,109).

TÜRKİYE'DE PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ HASTALARINDA HBV, HCV, HIV ÇALIŞMALARI

Pediyatrik hematoloji-onkoloji hastaları sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu, immünsüpresyon oluşturan yoğun kemoterapi, invaziv cerrahi ve diğer medikal işlemler nedeniyle bulaşıcı hastalıklar açısından yüksek risk grubunda yer almaktadırlar. Bu konuda otuz yıl öncesinden beri Türkiye'de çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar tablo 3-6'da verilmiştir.

Kebudi ve ark'ı İstanbul'da 1986-1989 yıllarında sık kan ve kan ürünleri transfüzyonu alan 109'u hematoloji, 50'si onkoloji hastası olan 159 pediyatrik vaka, 80 pediyatrik kontrol vakasında yaptıkları çalışmada HBV, HIV seroprevalanslarını araştırmıştı. Bu araştırmada donör kanlarında HBsAg taramasının IHA yöntemi ile yapıldığı 1986 yılı sonrasında transfüzyon alanlarda toplam HBV enfeksiyon oranı (% 42.6), daha az hassas bir yöntem olan CIE kullanıldığı dönemden beri transfüzyon alanlardaki orandan (% 70.9) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmada transfüzyon alan hematoloji grubunda HBsAg % 9.5, Anti-HBs % 45, toplam HBV seroprevalansı % 61.5, Anti-HIV % 0.9 (1/109) saptanmıştır. Pediyatrik onkoloji grubunda ise HBsAg % 40, Anti-HBs % 14, toplam HBV seroprevalansı % 56, anti-HIV % 0 saptanmıştır. Kontrol grubunda HBsAg % 3.8, Anti-HBs % 6.3, toplam HBV seroprevalansı % 11.3 bulunmuştur. Araştırmada hasta grubunda ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunan HBV seroprevalansında ($p<0.001$) sık kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşın önemli bir etken olduğu bildirilmektedir. Çalışmada hematoloji grubuna karşın onkoloji grubunda yüksek HBsAg (% 40) dikkati çekmektedir. Yazarlar bu durumu hepatit B ile enfekte olduğunda immünsüpresif hastalarda Anti-HBs antikorunun oluşmadığı ve HBsAg taşıyıcılığı oluşup, hastalığın daha çok kronikleşmesi ile açıklamaktadırlar. Tek Anti-HIV pozitif vaka 100 ünite üzerinde transfüzyon alan bir talasemi vakasıydı. Bu vaka aynı zamanda yurt dışında yaşarken kan ürünü almıştı. Bu çalışmada yazarlar donör kanlarının daha duyarlı ve özgül yöntemlerle taranması gerektiğini, yüksek enfeksiyon riski taşıdıklarından pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarının tanı anında HBV'e karşı aşılmasının önemini ve tüm çocuklar için ulusal hepatit B aşı

programının, bu hastalar için de önemini vurgulamaktadırlar (1). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 4 ve 6'da verilmiştir.

Rutin hepatit B aşısı programının uygulanmadığı ve kan donörlerinde daha duyarlı ELISA tarama testlerinin kullanıldığı, ancak henüz donörlerde HCV açısından taramanın başlamadığı 1994-1995 yıllarında İstanbul'da Kebudi ve ark'nın ortalama 10 ünite kan ve kan ürünleri transfüzyonu alan 50 solid tümör tanılı çocuk olguda yaptıkları çalışmada tedavi öncesi HBsAg % 0, Anti-HBs % 4, toplam HBV seroprevalansı % 4, Anti-HCV % 2, Anti-HIV % 0, tedavi sonrası ise HBsAg % 10, Anti-HBs % 4, toplam HBV seroprevalansı % 20, Anti-HCV % 14, Anti-HIV % 0 olarak saptanmıştır. Yazarlar önceki çalışmalara göre HBV seroprevalansının azaldığını, ancak halen yüksek seyrettiğini, HCV prevalansının yüksek seyirini kan ve kan ürünlerinin HCV yönünden tarama testlerinin yokluğundan kaynakladığını belirtmektedirler. Bu çalışmada immünsüpresif tedavi gören HBV ile enfekte bireylerin daha yüksek kronikleşme riski taşıdıkları ve bu hastaların HBV'e karşı korunmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu hastalarda tanıda uygulanan çift doz hepatit B aşılmasının koruyuculuğunun hastaların bağışıklık sisteminin baskılandığı için çoğu hastada yetersiz olduğu, ulusal aşılama programlarının daha iyi sonuçlar doğuracağını düşünüldüğü bildirilmektedir (2). Türkiye'de kan bankalarında Anti-HCV taramalarının başladığı Eylül 1995'den sonra 1996-2001 tarihleri arasında İstanbul'da Kebudi ve ark'ı aynı metodoloji ile kemoterapi ve çok sayıda transfüzyon alan 50 solid tümör tanılı çocuk olguda yaptıkları diğer bir çalışmada hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Anti-HCV seroprevalansını % 0 saptamışlar. Bu araştırmada HCV prevalansında belirgin azalma kan donörlerinde Anti-HCV taramalarının etkinliğine bağlanmaktadır (110). Çalışmalar ile ilgili serolojiler tablo 5'te verilmiştir.

Donör taramalarında IHA yönteminden ELISA yöntemine geçildiği dönem 1989-1993 tarihleri arasında Apak ve ark'ı İstanbul'da yaptıkları retrospektif çalışmada 136 pediatrik hematoloji-onkoloji hastasında tedavi sırasında toplam HBV seroprevalansını % 30.2 saptamışlardır. Aynı çalışmada 1994-1999 yılları arası 169 pediatrik hematoloji-onkoloji hastasında tanıda HBsAg seroprevalansı % 1.8 bulunmuştur. 1994 yılından önce transfüzyon programına alınmış çok sayıda kan ve kan ürünü almış 25 talasemi hastasında ise toplam HBV seropozitivitesi % 24 bulunmuştur.

Bu çalışmada tıbbi bakıma ve izolasyona dikkat edilirse bu hastalarda hepatit B enfeksiyonu riskinin azalacağı belirtilmektedir (111). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 3,4,6'da verilmiştir.

Tablo 3. Tedavi öncesi seroloji sonuçları olan çalışmalar

| | Sarılioğlu F. | Berberoğlu S. | Apak H. | Demirkaya M. |
|----------------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Çalışma Yılı ve Yeri | 1993 Ankara | 1993-94 Ankara | 1994-99 İstanbul | 2005-06 Bursa |
| Olgular | 130 Ped. Onk. | 102 Ped. Onk. | 169 Ped. Hem.Onk. | 95 Ped. Onk. |
| Ted. Öncesi HBsAg | % 3.1 | % 4 | % 1.8 | % 1 |
| Ted. Öncesi Anti-HBs | % 7.7 | | | % 61 |
| Ted. Öncesi HBV | % 13.8 | % 19.6 | | |
| Ted. Öncesi Anti-HCV | | % 0.9 | | % 0 |
| Ted. Öncesi Anti-HIV | | % 0 | | |

Sarılioğlu ve ark'nın 1993 yılında Ankara'da yaptıkları HBV pozitif olan kanserli çocukların tedavi problemlerinin tartışıldığı 130 olgulu çalışmada tanıda HBsAg, Anti-HBs, toplam HBV seroprevalansları sırasıyla % 3.1, % 7.7, % 13.8 saptanmıştır. Araştırmada kemoterapi başladıktan sonra HBsAg pozitif bireylerin hastalığın kronikleşmesi ile büyük problem yaşadıklarını, yeni tanı konmuş pediatrik onkoloji hastalarına aşından başka yaklaşımların gerektiği belirtilmektedir (112). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 3'de verilmiştir.

Yüksek hepatit B endemik grubunda yer alan ülkelerde donör taramalarının, tek kullanımlık tıbbi malzemelerin, aşılanmanın öneminin vurgulandığı Berberoğlu ve ark'nın Ankara'da 1993-1994 yıllarında 102 kanser tanılı çocukta yaptıkları çalışmada tanıda HBsAg, HBV, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalansları sırasıyla % 4, % 19.6, % 0.9, % 0 saptanmıştır. Bu çalışmada HBV, HCV, HIV taramalarında iyileşmenin olduğu, ancak Türkiye'de pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında tanı anında HBV'e karşı koruma programının önemi belirtilmekte ve aşılanmanın bir devlet politikası olması gerektiği öne sürülmektedir (113). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 3'de verilmiştir.

Kocabaş ve ark'ı 1993-1994 yılları arası Adana'da yaptıkları çalışmada 137 pediatrik onkoloji olgu grubunda tedavi sonrası HBsAg, Anti-HBs, toplam HBV, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalanslarını % 47.4, % 20.4, % 62, % 5.8, % 0 olarak kontrol gruplarına göre oldukça yüksek bulmuştur. Bu çalışmada HBV ve HCV enfeksiyonunun kanser tanılı Türk çocuklarında yaygın olduğu ve HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Türkiye gibi ülkelerde kanser tanılı çocuk hastaların tedavisinde büyük problem oluşturduğu bildirilmektedir (114). Adana'da yapılmış olan bu araştırmada da kemoterapi almış çocuk hastaların tedavi sonrası yüksek HBsAg seroprevalansı dikkat çekmektedir. Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi sonrası seroloji sonuçları olan çalışmalar

| | Kebudi R. ve ark. | Apak H. ve ark. | Kocabaş E. ve ark. | Çetingül N. ve ark. | Demirkaya M. ve ark. |
|--------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| Çalışma Yılı | 1986-89 | 1989-93 | 1993-94 | 1994 | 2005-06 |
| Yeri | İstanbul | İstanbul | Adana | İzmir | Bursa |
| Olgular | 50 Ped. Onk. | 136 Ped Hem.Onk. | 137 Ped. Onk. | 149 Ped. Onk. | 95 Ped. Onk. |
| Ted. Son. HBsAg | % 40 | | % 47.4 | % 21.4 | % 0 |
| Ted. Son. Anti-HBs | % 14 | | % 20.4 | | |
| Ted. Son. HBV | % 56 | % 30.2 | % 62 | % 40.9 | |
| Ted. Son. Anti-HCV | | | % 5.8 | % 3.6 | % 1 |
| Ted. Son. Anti-HIV | % 0 | | % 0 | % 0 | |

1993-1994 yılları arası Adana'da Kocabaş ve ark'ı kan, plazma, ithal faktör konsantreleri almış 89 hemofili tanılı çocuk hastanın 41'de yaptıkları çalışmada HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalanslarını genel olarak % 26.8, % 19.5, % 24.4, % 0 saptamışlardır. Bu çalışmada Türkiye gibi HBV'nün yaygın olduğu ve transfüzyon pratiğindeki aksaklıkların olduğu ülkelerde hemofili hastalarının HBV, HCV açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmektedir (115). Bu araştırmada ithal faktör konsantreleri almış hemofilik çocuklarda pediatrik onkoloji grubuna göre belirgin yüksek Anti-HCV seroprevalansı dikkat çekmektedir. Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası seroloji sonuçları olan çalışmalar

| Kebudi R.ve ark. | | | | Sevinir B. ve ark. | | | | Vural S. ve ark. | | | |
|----------------------|-----|-----------------------|------|----------------------|-------|-----------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------|--------|
| 1994-95 İstanbul | | | | 1993-98 Bursa | | | | 1995-98 İstanbul | | | |
| 50 Ped. Onk. | | | | 198 Ped. Onk. | | | | 53 Ped. Onk. | | | |
| Ted. Ön. HBsAg | % 0 | Ted. Son. HBsAg | % 10 | Ted. Ön. HBsAg | % 6.5 | Ted. Son. HBsAg | % 11.6 | Ted. Ön. HBsAg | % 5.6 | Ted. Son. HBsAg | % 0 |
| Ted. Ön. Anti-HBs | % 4 | Ted. Son. Anti-HBs | % 4 | Ted. Ön. Anti-HBs | | Ted. Son. Anti-HBs | | Ted. Ön. Anti-HBs | | Ted. Son. Anti-HBs | |
| Ted. Ön.HBV | % 4 | Ted. Son.HBV | % 20 | Ted. Ön.HBV | | Ted. Son.HBV | | Ted. Ön.HBV | % 9.4 | Ted. Son.HBV | % 35.8 |
| Ted. Ön. Anti-HCV | % 2 | Ted. Son. Anti-HCV | % 14 | Ted. Ön. Anti-HCV | % 0 | Ted. Son. Anti-HCV | % 7.5 | Ted. Ön. Anti-HCV | % 0 | Ted. Son. Anti-HCV | % 37.7 |
| Ted. Ön. Anti-HIV | % 0 | Ted. Son. Anti-HIV | % 0 | Ted. Ön. Anti-HIV | | Ted. Son. Anti-HIV | | Ted. Ön. Anti-HIV | | Ted. Son. Anti-HIV | |

| Kebudi R.ve ark. | | | | Sarper N. ve ark. | | | | Karaman S. ve ark. | | | |
|----------------------|-----|-----------------------|-----|----------------------|------|-----------------------|--------|----------------------|--------|-----------------------|-------|
| 1996-01 İstanbul | | | | 2000-06 Kocaeli | | | | 2004-08 İstanbul | | | |
| 50 Ped. Onk. | | | | 59 Ped. Onk. | | | | 159 Ped. Onk. | | | |
| Ted. Ön. HBsAg | | Ted. Son. HBsAg | | Ted. Ön. HBsAg | % 0 | Ted. Son. HBsAg | % 0 | Ted. Ön. HBsAg | % 1.2 | Ted. Son. HBsAg | % 1.2 |
| Ted. Ön. Anti-HBs | | Ted. Son. Anti-HBs | | Ted. Ön. Anti-HBs | % 45 | Ted. Son. Anti-HBs | % 28.8 | Ted. Ön. Anti-HBs | % 62.2 | Ted. Son. Anti-HBs | % 41 |
| Ted. Ön.HBV | | Ted. Son.HBV | | Ted. Ön.HBV | | Ted. Son.HBV | | Ted. Ön.HBV | | Ted. Son.HBV | |
| Ted. Ön. Anti-HCV | % 0 | Ted. Son. Anti-HCV | % 0 | Ted. Ön. Anti-HCV | % 0 | Ted. Son. Anti-HCV | % 0 | Ted. Ön. Anti-HCV | | Ted. Son. Anti-HCV | |
| Ted. Ön. Anti-HIV | | Ted. Son. Anti-HIV | | Ted. Ön. Anti-HIV | % 0 | Ted. Son. Anti-HIV | % 0 | Ted. Ön. Anti-HIV | | Ted. Son. Anti-HIV | |

Çetingül ve ark'ı 1994 yılında İzmir'de 149 kanser tanılı çocuk olguda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası HBsAg, toplam HBV, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalanslarını % 21.4, % 40.9, % 3.6, % 0 saptamışlar. Bu çalışmada immünsüpresyon ve çok sayıda transfüzyon nedeniyle kanser tanılı hastalarda artmış viral enfeksiyon riskinin olduğu ve kemoterapi başlanmadan önce bu vakaların viral etkenler açısından taranması, aşılama gerektiği savunulmaktadır (116). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 4'te verilmiştir.

1993-1998 yılları arası Bursa'da Sevinir ve ark'nın 198 kanser tanılı çocuk hastalarda yaptıkları araştırmada tedavi öncesi HBsAg, Anti-HCV seroprevalanslarını sırasıyla % 6.5, % 0 saptamıştır. Tanı anında ve tedavi süresince tekrarlayan dozlarda hepatit B aşısı uygulanan hastalardan 10'unda yeni HBsAg pozitifliği gelişerek tedavi sonrası HBsAg, Anti-HCV seroprevalansları sırasıyla % 11.6 (23/198), % 7.5 (15/198) bulunmuştur. Bu çalışmada kanser tanılı çocuk hastalarda daha sık kronik hepatit gelişimine neden olan HBV, HCV'nin morbiditede ve mortalitede büyük etkisi olduğu bildirilmektedir (117). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 5'te verilmiştir.

Ulusal hepatit B aşısı programı öncesi 1995-1998 yılları arası Vural ve ark'nın İstanbul'da 53 pediatrik onkoloji olguda yaptıkları çalışmada tanıda HBsAg % 5.6, toplam HBV seroprevalansı % 9.4, Anti-HCV % 0 tedavi sonrasında ise HBsAg % 0, toplam HBV seroprevalansı % 35.8, Anti-HCV % 37.7 saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de kanserli çocuklarda HBV, HCV prevalans yüksekliğinin ciddi boyutlarda olduğu, bu hastalarda risk faktörlerinin en aza indirilmesi gerektiği ve tüm çocukların hepatit B'e karşı korunmaya alınması gerektiği vurgulanmaktadır (118). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 5'te verilmiştir.

Onkoloji hastalarında hepatit B aşısının önemini vurgulandığı 2005-2006 yılları arası Bursa'da Demirkaya ve ark'nın hepatit B aşılama programı öncesi ve sonrası doğmuş 95 pediatrik onkoloji hastasında yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde HBsAg % 1, Anti-HBS % 61, Anti-HCV % 0 bulunmuştur. Demirkaya tedavi öncesinde, tedavi sırasında HBV'e karşı koruyucu antikor yanıtı olmayan olguları tekrarlayan dozlarla aşılamış ve tedavi süresince hiçbir olguda yeni HBsAg seropozitifliği saptamamış,

tedavi sırasında bir hastada Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği saptamıştır (119). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Hepatit B aşısı programının ve kan dönerlerinde Anti-HCV taramasının başlamasından sonra Sarper ve ark'ı 2000-2006 tarihlerinde Kocaeli'nde ortalama yaşı 6.1 (+/-4.2) olan kemoterapi ve çok sayıda transfüzyon alan 59 lösemi tanılı çocuk hastada tedavi öncesi ve sonrası HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV seropozitifliği saptamamış, Anti-HBs prevalansını tedavi öncesi % 45, tedavi sonrası % 28.8 bulmuş, 10 hastada Anti-HBs seronegatifleşmesi izlemişlerdir (120). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 5'te verilmiştir.

Karaman ve ark'nın 2004-2008 yıllarında İstanbul'da tedavi gören, hepatit B aşılama programı sonrası doğmuş olan, ortanca yaşı 5 olan kanser tanılı 159 çocuk hasta grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada tedavi öncesi HBsAg % 1.2, Anti-HBs % 62.2 tedavi sonrası HBsAg % 1.2, Anti-HBs % 41 saptanmıştır. Bu çalışmada daha güvenli transfüzyon ürünleri ve ulusal hepatit B aşısı programı sonrası pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında aşısı ile önlenebilen HBV enfeksiyonunun azaldığı bildirilmektedir (121). Çalışma ile ilgili serolojiler tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 6. Tedavi sırasında ve sonrasında seroloji sonuçları olan bazı hematolojik çalışmalar

| | Kebudi R. | Kocabaş E. | Apak H. |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Çalışma Yılı ve Yeri | 1986-89 İstanbul | 1993-94 Adana | 1994 İstanbul |
| Olgular | 109 Ped. Hem.* | 41 Ped. Hemofili | 25 Ped. Talasemi |
| Ted. Sır. HBsAg | % 9.2 | % 26.8 | |
| Ted. Sır. Anti-HBs | % 45 | % 19.5 | |
| Ted. Sır. HBV | % 61.5 | | % 24 |
| Ted. Sır. Anti-HCV | | % 24.4 | |
| Ted. Sır. Anti-HIV | % 0.9 | % 0 | |

*Talasemi+Sferositoz+Hemofili+Anemiler+Trombasteni+İTP

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2002 ve Ocak 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı servisinde yatarak tedavi gören, aynı bölüm polikliniğinde ayaktan izlenen 1 Eylül 1998 tarihinden sonra doğmuş en az 5 kez kan veya kan ürünü transfüzyonu almış kanser tanılı 100 çocuk (51 kız, 49 erkek) hastanın geriye dönük kayıtlarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin olarak bakılmış HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV sonuçlarının taranması yöntemi ile veri elde edilerek yapılmıştır.

Olgu grubu Türkiye’de kan bankalarının zorunlu olarak HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV 1-2 tarama testlerinin tümünün yapıldığı dönemde ve Türkiye Ulusal Aşı Takvimi içinde yer alan 1 Eylül 1998’de uygulanmaya başlanan ulusal hepatit B aşı programı sonrası Türkiye’de doğmuş olan lösemi veya solid tümör tanısı almış çocuk hastalardan oluşturuldu (35,39). Seroloji kayıtları, transfüzyon ile pasif olarak geçen antikorların yalancı pozitiflik verebilecekleri göz önünde tutularak tedavi öncesi seroloji kayıtları ilk transfüzyondan önce, tedavi sonrası seroloji kayıtları ise son transfüzyondan 3 ay sonra alındı (122,123).

Transfüzyonda kullanılan kan ve kan ürünleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi’nden temin edilmişti. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası viral seroloji raporları İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELİSA Laboratuvarı tarafından onaylıydı. Bu merkezlerin her ikisinde de 2000 yılından itibaren ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışan HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve dördüncü jenerasyon HIV 1-2 Ag/Ab testleri kullanılmaktadır.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı servislerinde, polikliniklerinde, laboratuvarlarında tüm invaziv işlemlerde tek kullanımlık tıbbi malzemeler uygulanmaktadır.

Cerrahi müdahale gerektiren hastalara İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Beyin Cerrahisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dallarında operatif tedavi uygulanmıştır. Tüm Cerrahi Anabilim Dallarının ameliyathanelerinde, servislerinde, polikliniklerinde steril cerrahi aletler haricinde tüm invaziv işlemlerde tek kullanımlık tıbbi malzemeler uygulanmaktadır ve transfüzyonda kullanılan kan ve kan ürünleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nden temin edilmektedir.

Olgu grubunun demografik özelliklerinden cinsiyet, doğum tarihi, tanısı, tanı yaşı, yaşadığı il kaydedildi. Olguların raporlarında tedavi öncesi ve sonrası HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV'e ilişkin serolojik sonuçlar ayrı ayrı kaydedildi.

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV sonuçlarını sadece "negatif" veya "pozitif" olarak raporlamaktadır. Aynı merkez Anti-HBs sonuçlarını 10 IU/ml değeri altındaki ölçümleri sadece "negatif", 10 IU/ml değerini ve bu değer üzerindeki ölçümleri "ölçülen sayı" olarak rapor etmektedir. Çalışmamızda Anti-HBs ölçüm değeri 10 IU/ml ve 10 IU/ml üzeri olan rapor sonuçlarını pozitif olarak kabul ettik.

Ulusal hepatit B aşısı programı açısından olgu grubunda tedavi öncesi HBsAg, Anti-HBs seroprevalansı araştırıldı. Ayrıca, olgu grubunda tedavi öncesi Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansları da araştırıldı. Çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonrası, tedavi uygulamaları sonrası HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalansı araştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs serokonversiyonu araştırıldı ve karşılaştırıldı. Anti-HBs serokonversiyonu açısından lösemi ve solid tümör tanımlı hasta grupları karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS v15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yöntemler ve hipotez testleri olarak Pearson Ki-Kare testi ile McNemar testi kullanıldı.

BULGULAR

Kasım 1998 ve Mayıs 2011 tarihleri arası doğmuş, İstanbul ili ve yakın çevresinde yaşayan olgu grubunun tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı tablo 7’de verilmiştir. Lösemi ve solid tümör tanılı hasta gruplarının sayısal ve tanısal dağılımı tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 7. Olgu grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

| <i>Grup</i> | <i>N</i> | <i>Cinsiyet (K/E)</i> | <i>Tanı Yaşı Ort.</i> | <i>Tanı Yaşı Dağılımı</i> |
|-------------|----------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Lösemi | 70 | 36/34 | 4.20 yaş (+/- 2.52) | 4 ay-11.5 yaş |
| Solid Tm | 30 | 15/15 | 3.69 yaş (+/- 2.29) | 4 ay-9.75 yaş |
| Toplam | 100 | 51/49 | 4.09 yaş (+/- 2.45) | 4ay-11.5 yaş |

Tablo 8. Olgu grubunun sayısal ve tanısal dağılımı

| Lösemi | | | Solid Tm | | |
|---------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| <i>Tanı</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>Tanı</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| ALL | 69 | 69 | Nöroblastom | 7 | 7 |
| AML | 1 | 1 | Beyin Tm | 6 | 6 |
| | | | NHL | 5 | 5 |
| | | | Sarkom | 4 | 4 |
| | | | Wilms Tm | 3 | 3 |
| | | | HL | 2 | 2 |
| | | | Retinoblastom | 2 | 2 |
| | | | Germ Hüc. Tm | 1 | 1 |
| Toplam | 70 | 70 | Toplam | 30 | 30 |

Olgu grubunun hiçbirinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV seropozitifliği saptanmamıştır. Tablo 9-11.

Tablo 9. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg dağılımı

| | | Tedavi sonrası HBsAg | | <i>Toplam</i> |
|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi HBsAg | <i>Negatif</i> | 100 | 0 | 100 |
| | <i>Pozitif</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Toplam</i> | | 100 | 0 | 100 |

Tablo 10. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HCV dağılımı

| | | Tedavi sonrası Anti-HCV | | <i>Toplam</i> |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi Anti-HCV | <i>Negatif</i> | 100 | 0 | 100 |
| | <i>Pozitif</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Toplam</i> | | 100 | 0 | 100 |

Tablo 11. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HIV dağılımı

| | | Tedavi sonrası Anti-HIV | | <i>Toplam</i> |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi Anti-HIV | <i>Negatif</i> | 100 | 0 | 100 |
| | <i>Pozitif</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Toplam</i> | | 100 | 0 | 100 |

Tüm olgu grubunun 58 (% 58)'inde tedavi öncesi Anti-HBs seropozitifliği, 42 (% 42)'inde Anti-HBs seronegatifliği saptanmıştır. Buna karşın olgu grubunun 59 (% 59)'unda tedavi sonrası Anti-HBs seronegatifliği, 41 (% 41)'inde Anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır. Beklendiği gibi tedavi öncesi Anti-HBs seropozitifliği saptanan 58 olgunun 17 (% 28.8)'de tedavi sonrası Anti-HBs seronegatif bulunmuştur; Anti-HBs seronegatifleşmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Tedavi sonrası hiçbir hastada Anti-HBs pozitifleşmesi saptanmadı. Tablo 12.

Tablo 12. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılımı ve serokonversiyonu

| | | Tedavi sonrası Anti-HBs | | Toplam |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi Anti-HBs | <i>Negatif</i> | (% 71.2) 42 | (% 0) 0 | 42 |
| | <i>Pozitif</i> | (% 28.8) 17 | (% 100) 41 | 58 |
| | <i>Toplam</i> | (% 100) 59 | (% 100) 41 | 100 |

| | Değer | Kesin anlamlılık değ. |
|---------------------|--------------|------------------------------|
| McNemar test | 100 | ,000 |

Lösemi ve solid tümör tanılı hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılımı tablo 13-14'da verilmiştir. Tedavi öncesi Anti-HBs pozitif olan, lösemi tanılı 41 hastanın 14'ünde (%34,1), solid tümör tanılı 17 hastanın ise 3'ünde (%17,6) tedavi sonrası Anti-HBs negatif olarak tespit edilmiştir. Tanılarına göre ayrılan bu iki grupta Anti-HBs seronegatifleşmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Tablo 15.

Tablo 13. Lösemi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılımı

| | | Tedavi sonrası Anti-HBs | | Toplam |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi Anti-HBs | <i>Negatif</i> | 29 | 0 | 29 |
| | <i>Pozitif</i> | 14 | 27 | (% 58.5) 41 |
| | <i>Toplam</i> | 43 | 27 | 70 |

Tablo 14. Solid tümör grubunun tedavi öncesi ve sonrası Anti-HBs dağılımı

| | | Tedavi sonrası Anti-HBs | | Toplam |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Negatif</i> | <i>Pozitif</i> | |
| Tedavi öncesi Anti-HBs | <i>Negatif</i> | 13 | 0 | 13 |
| | <i>Pozitif</i> | 3 | 14 | (% 56.6) 17 |
| | <i>Toplam</i> | 16 | 14 | 30 |

Tablo 15. Tanı grubuna göre tedavi sonrası Anti-HBs serokonversiyonu

| | | <i>Lösemi</i> | <i>Solid tm</i> | <i>Toplam</i> |
|------------------------------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|
| <i>Tedavi sonrası Anti-HBs</i> | <i>Negatif</i> | 14 | 3 | 17 |
| | | % 82.4 | % 17.6 | % 100 |
| | <i>Pozitif</i> | 27 | 14 | 41 |
| | | % 65.9 | % 34.1 | % 100 |
| | <i>Toplam</i> | 41 | 17 | 58 |
| | | % 70.7 | % 29.3 | % 100 |

| | Değer | Df | Anlamlılık değ. |
|------------------------|--------------|-----------|------------------------|
| <i>Pearson Ki-Kare</i> | 1.579(b) | 1 | ,209 |

TARTIŞMA

Kan transfüzyonlarının, gerçek endikasyonları dahilinde kullanıldıklarında, yararları tartışılmaz, ancak sebep olabilecekleri komplikasyonlar unutulmamalıdır. Bunlar arasında kanla bulaşan hastalıklar akılda tutulmalı, gereken önlemler alınmalıdır.

HIV'ne göre 50-100 kat yüksek bulaşıcılığı olan hepatit B virüsü, önlenebilir olması açısından aşılamanın yaygınlaşması, kan bankalarının etkin tarama testlerinin kullanılması, tek kullanımlık medikal gereçlerin uygulanması ve toplumun bilinçlendirilmesi çabalarına rağmen halen önemli risk oluşturmaktadır (20). HBV enfeksiyonu tüm dünyayı etkilemekle beraber kronik enfeksiyon prevalansı açısından yüksek, orta ve düşük endemik bölgelere ayrılmaktadır (124).

Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika ve Amazon havzası popülasyonunun % 8' den fazlasında kronik HBV taşıyıcılığı vardır ve bu bölgeler yüksek endemik grupta sayılmaktadırlar. Gelişmekte olan bu bölgelerdeki toplumun % 70-95'inde geçirilmiş ve kronik HBV enfeksiyonunun serolojik bulguları mevcuttur. Bu bölgelerde erişkinlerde kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri sıklığıdır (124).

Güney ve Doğu Avrupa, Orta Doğu ülkeleri, Japonya, Güney Amerika bölgesi % 2-7 kronik HBV prevalansı ile orta endemik grupta yer almaktadır. Popülasyonun % 10-60'nın HBV enfeksiyonu ile karşılaştığı kabul edilir (124). Orta endemik grupta yer alan Türkiye'de Tozun ve ark'nın 2010 yılında 5471 olgu içeren çalışmasında ülke genelinde 18 yaş üstü bireylerde HBsAg seroprevalansı % 4, Anti-HBs seroprevalansı % 32, Anti-HBc seroprevalansı % 30.6 olarak bulunmuştur (41).

Gelişmiş ülkelerin olduğu Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ve Avustralya bölgelerinde toplumun % 5-7'si HBV enfeksiyonu ile karşılaşmış ve kronik taşıyıcılık oranı % 0.5-2 arası olup düşük endemik grupta yer almaktadır (124). Ülke genelinde 2008 yılı HBsAg prevalansının % 0.3-0.5 olduğu, yıllık 38.000 yeni vakanın bildirildiği

Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde yeni HBV vakaları çoğunlukla uyuşturucu kullanımının yüksek olduğu ergenlerde ve genç erişkinlerde, homoseksüel bireylerde ve sağlık çalışanlarında görülmektedir (28,40).

1976'da Pirnar ve ark'ı agar-jel difüzyon tekniği ile Türkiye'de HBs antijenini % 3 olarak saptadığından beri ülke HBV enfeksiyonu ile savaşta önemli mesafe kaydetmiştir (125). Hepatit B aşılama programı öncesi Kanra ve ark'ı 1998 yılında Türkiye genelini yansıtabilecek şekilde farklı bölgelerden sekiz ilde 16 yaşından küçük 2683 çocuk olguda yaptığı çalışmada HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc seroprevalanslarını sırasıyla % 5.4, % 17 ve % 15.1 saptamıştır (126).

Ülkemizde rutin hepatit B aşılama programı başladıktan sonra çocukluk yaş grubunda HBV seroprevalansları değişmiştir. İstanbul, Denizli, Rize gibi farklı bölgelerdeki illerde ulusal hepatit B aşı programı sonrası doğmuş çocuklarda 2008-2011 yılları arası yapılan 3 ayrı çalışmada HBsAg seroprevalansları sırasıyla % 0.3, % 2.3, % 2.4 ve Anti-HBs seroprevalansları % 86.5, % 87.1, % 79.4 saptanmıştır (44,127,128).

Pediyatrik onkoloji hastaları çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve invaziv girişimler nedeni ile kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar. Bulaşıcı hastalıklara zemin hazırladığından yoğun kemoterapi alan bu hasta gruplarında tedavi öncesi viral bulaşıcı hastalıkların durum tespitine yönelik hepatit B aşılama programı öncesi Ankara ve İstanbul illerinde çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan, Sarıalioğlu ve ark'nın 1993 yılında Ankara'da yaptıkları HBV pozitif olan kanserli çocukların tedavi problemlerinin tartışıldığı 130 olgulu çalışmada tanıda HBsAg, toplam HBV seroprevalansları sırasıyla % 3.1, % 13.8 saptanmıştır (112). Yüksek hepatit B endemik grubunda yer alan ülkelerde donör taramalarının, tek kullanımlık tıbbi malzemelerin, aşılanmanın öneminin vurgulandığı Berberoğlu'nun 1993-1994 yıllarında Ankara'da 102 kanser tanılı çocukta yaptıkları diğer bir çalışmada tanıda HBsAg, toplam HBV seroprevalansları sırasıyla % 4, % 19.6 saptanmıştır (113). Pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarında tıbbi bakıma ve izolasyona dikkat edilmesi ile hepatit B bulaşının azaltılabileceğinin bildirildiği Apak ve ark'nın 1994-1999 yılları arası İstanbul'da 169 kanser tanılı çocuk olguda yaptıkları çalışmada ise tanıda HBsAg seroprevalansı % 1.8 olarak saptanmıştır (111). Yöntem açısından çalışmamızla

benzerlik gösteren, ancak hepatit B aşı programı öncesi 1995-1998 yılları arası Vural ve ark'nın İstanbul'da 53 pediatrik onkoloji olguda yaptıkları çalışmada ise tanıda HBsAg, toplam HBV seroprevalansları diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak sırasıyla % 5.6, % 9.4 saptanmıştır (118). Tanı sırasında kanser tanılı çocuklarda yapılan çalışmalardaki HBV seroprevalansları aynı dönemde sağlıklı çocuklarda elde edilen verilerle benzerdir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı verilerine göre 3 doz hepatit B aşı yaptırma oranı ülke genelinde % 77, Marmara bölgesinde % 84 olarak saptanmıştır (36). Ulusal hepatit B aşı programı sonrası doğan İstanbul ilinde yaşayan çocuklarda Nalbantoğlu ve Topal'ın 2007 ve 2008 yıllarında yaptıkları ayrı iki çalışmada HBsAg seroprevalansı sırası ile % 1 (3/302) ve % 0.3 (1/319) olarak saptanmıştır (43,44). Çalışmaya alınan 530 ve 912 çocuk bireyin hepsinin daha önceden 3 doz aşılı olduğu bilinerek Ankara ve İstanbul'da yapılmış başka iki çalışmada ise hiçbir bireyde HBsAg seropozitifliği saptanmamıştır (129,130). Türkiye nüfusunun yaklaşık dörtte birinin yaşadığı İstanbul'a tüm illerden hastalık nedeni ile de hastalar gelmektedir. İstanbul ilinde yaptığımız çalışmamızda ulusal hepatit B aşılama programı sonrası doğan olgu grubunun hiç birinde tanıda HBsAg seropozitifliği saptanmadı. Olgu grubunun tedavi öncesi HBsAg dağılımı tablo 9'da verilmiştir. Çalışmamızda İstanbul ilinde ve yakın çevresinde yaşayan kanser tanılı çocuk yaş grubunda tedavi öncesi saptadığımız % 0 HBsAg seroprevalansı hepatit B aşılama programı sonrası çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalardaki HBsAg seroprevalansları ile benzerdir. Çalışmamızdaki bulgulara göre; hiçbir olguda HBsAg pozitifliğinin saptanmaması, hepatit B aşılama programı çerçevesinde uygulanan aşılamanın etkinliğini ve önemini sergilemektedir.

Hepatit B aşılama programı sonrası doğan, Marmara Bölgesi İstanbul'da doğmuş ve bu ilde yaşayan ortalama yaşı (4.12 +/-2.30) çocuklarda 2007 yılında yapılan çalışmada Anti-HBs seropozitiflik oranı % 83.1 olarak bulunmuştur (43). Ayrıca, bu çalışmada, Tosun ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada da yaş arttıkça Anti-HBs seropozitiflik oranının azaldığı bildirilmektedir (131). Süleyman ve ark'nın daha önceden üç doz aşı olduğu bilinen 1-5 yaş arası 912 çocuk olguda 2005-2007 yılları arası İstanbul'da yapmış oldukları çalışmada Anti-HBs seroprevalansı % 96.2 saptanmış ve bu çalışmada da Anti-HBs seropozitiflik oranı bireyin yaşı arttıkça azalmıştır (130).

Aypak ve ark'ı 1998-2009 yılları arasında doğmuş üç doz aşılandığı bilinen yaşları 2-12 arası 530 çocuk olguda 2010-2011 yılları arasında yaptıkları çalışmada Anti-HBs seroprevalansını % 66.4, HBsAg seroprevalansını % 0 olarak saptamışlardır. Ayrıca, Anti-HBs seronegatifliği (<10 IU/ml) saptanan gruba (% 33.6) tek doz hatırlatıcı Hepatit B aşısı uygulaması sonrası Anti-HBs titresinin ortalama değere göre ($p<0.001$) 200 kat arttığını saptamışlardır (129). Kasım 1998 ve Mayıs 2011 tarihleri arası doğmuş çalışmamızın olgu grubunda tedavi öncesi Anti-HBs 58 (% 58) olguda pozitif, 42 (% 42) olguda negatif saptandı. Olgu grubunun tedavi öncesi Anti-HBs dağılımı tablo 12'de verilmiştir. Olguların ortalama yaşının 4.09 (+/-2.45) olduğu çalışmamızda Anti-HBs seroprevalansında saptadığımız bu değer, sırasıyla olgularının ortalama yaşının 3.3 (+/-1.2) ve 8 (+/-2.7) olduğu Süleyman ve Aypak'ın yaptıkları çalışmalar ışığında Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye geneli 3 doz hepatit B aşılama oranına işaret etmektedir.

Özellikle gereç ve yöntem bakımından çalışmamızla uyumluluk gösteren Karaman ve ark'nın 2004-2008 yıllarında İstanbul'da tedavi gören, hepatit B aşılama programı sonrası doğmuş olan, ortanca yaşı 5 olan kanser tanılı 159 çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada da tedavi öncesi Anti-HBs seroprevalansları benzer olarak % 62.2 pozitif, % 37.8 negatif saptanmıştır (121). Çalışmamızda tedavi öncesi saptadığımız Anti-HBs seroprevalansları hepatit B aşılama programı sonrası doğan çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalardaki seroprevalanslarla uyumluluk göstermektedir.

Pediyatrik hematoloji ve onkoloji hastaları tedavi süresince çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar ve kanla bulaşabilecek hastalıklar açısından yüksek risk gurubunda yer alırlar. Aynı zamanda, bu hastalar yoğun kemoterapi gibi immünsüpresyon oluşturan tedaviler sırasında ve sonrasında yeterli immün cevap oluşturmamışlarından dolayı bir çok bulaşıcı hastalıklara açık hale gelmektedirler (132). Özellikle, orta endemik gurupta yer alan ülkemizde horizontal hepatit B bulaşı immün sistemi baskılanmış kanser tanılı hastalarda önemli tehdit oluşturmaktadır (133).

Türkiye'de kan donör taramalarında düşük duyarlı teknolojilerin kullanıldığı ve rutin hepatit B aşısının uygulanmadığı dönemlerde bulaşıcılığı yüksek viral hastalıklardan olan HBV pediyatrik onkoloji hastaların tedavisinde büyük problem

oluşturmaktaydı. Bu konuda Kızılay Kan Bankası donör taramalarında IHA (indirect hemagglutination) yönteminin kullanıldığı Kebudi ve ark'nın 1986-1989 yılları arası İstanbul'da 50 kanser tanılı çocuk olguda yaptıkları kontrollü çalışmada tedavi sonrası HBsAg, toplam HBV seroprevalansları sırasıyla % 40, % 56 olarak bulunmuş, bu oranlar gerek sağlıklı ve gerekse de sık enjeksiyon gerektiren ancak transfüzyon gerektirmeyen çocuk diyabet hastalarından oluşan kontrol grubuna göre çok yüksek ($p<0.001$) saptanmıştır (1). Donör taramalarında IHA yönteminden ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemine geçildiği dönem 1989-1993 yıllarında Apak ve ark'nın İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada 136 pediatrik hematoloji-onkoloji hastasında tedavi sırasında toplam HBV seroprevalansı bir miktar azalarak % 30.2 saptanmıştır (111). Yine, Çetingül ve ark'nın 1994 yılında İzmir'de yaptıkları çalışmada tedavi sonrası HBsAg ve toplam HBV seroprevalansları %21.4 ve % 40.9, Kocabaş ve ark'nın 1993-1994 yılları arası Adana'da yaptıkları çalışmada ise pediatrik onkoloji grubunda tedavi sonrası HBsAg ve toplam HBV seroprevalansları % 47.4 ve % 62 olarak kontrol gruplarına göre oldukça yüksek bulunmuştur (116,114). Bu denli yüksek HBV enfeksiyon prevalansı bu hastalarda tedavi ertelemelerine neden olarak temel hastalık açısından kötü prognostik faktör olarak sayılmakta ve yoğun kemoterapi alan hastalarda kronik ve fulminant hepatit gelişimine zemin hazırlamaktaydı (117).

Kan bankalarında kullanılan tarama yöntemleri çok önemlidir. ELISA teknolojisinin kan donör taramalarında kullanıldığı ancak yine hepatit B aşılama programı öncesi 1994-1995 yıllarında pediatrik onkoloji hastalarında çalışmamıza model oluşturan Kebudi ve ark'nın İstanbul'da yaptığı çalışmada tanıda HBsAg, HBV seroprevalansları sırasıyla % 0, % 4 bulunmuş ve tedavi sonrası HBsAg, HBV seropozitiflik hızı önceki çalışmalara kıyasla azalarak sırasıyla % 10, % 20 olarak saptanmıştır (2). Bu çalışmada kan donör taramalarında iyileşmenin olduğu gösterilmiş, ancak donörler için ayrıntılı soru kitapçıklarının da uygulanması gerekliliği ileri sürülmüş, yoğun tedavi alan çocuk hastalarını HBV bulaşından korumada aşı ve HBIG (hepatit B immünoglobulin) uygulamalarının önemi vurgulanmıştır.

Baytan ve ark'nın hepatit B aşılama programının başladığı yıl ve sonrasındaki yıllar olan 1998 ve 2004 tarihlerinde yaptıkları çalışmada aşı ve aşısız toplam 96 lösemi tanılı çocuk olgu irdelenmiş, tedavi başlangıcında Anti-HBs seronegatif olan

olgular tedavi süresince tekrarlayan dozlarla aşılanmış ancak aşılanan bu grup, tedavi başlangıcında hepatit B'ye karşı aşılı bulunan ve de tedavi süresince aşılanmayan diğer olgu grubu ile karşılaştırıldığında HBV enfeksiyonuna anlamlı derecede ($p=0.04$) eğilimli bulunmuşlardır (134). Yetgin ve ark'nın 196 ALL tanılı çocuk hastada yaptıkları başka bir çalışmada tedavi öncesinde aşılanmamış olguların olduğu iki gruptan sadece biri tedavi süresince hepatit B'ye karşı aşılanmış ve tedavi süresince aşılanan hastalarda aşılanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde ($p<0.001$) düşük hepatit B enfeksiyonu saptanmıştır (135). Ayrıca bu çalışmada da tanı öncesinde aşılanmış bulunan hiçbir çocuk birey tedavi süresince hepatit B aşısı programına alınmamış, üstelik bu hastalarda da tedavi süresince ve sonrasında hepatit B enfeksiyonu gelişmemiştir. Onkoloji hastalarında hepatit B aşısının öneminin vurgulandığı Demirkaya ve ark'nın hepatit B aşılama programı öncesi ve sonrası doğmuş 95 pediatrik onkoloji hastasında yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde, tedavi sırasında HBV'ye karşı koruyucu antikor yanıtı olmayan olguları tekrarlayan dozlarla aşılanmış ve tedavi süresince hiçbir olguda HBsAg seropozitifliği saptamamıştır (119). Çocuk hematoloji ünitelerinde çok sayıda transfüzyon alan immünsüprese hastalarda dahi transfüzyonla bulaşın artık önemli bir problem oluşturmadığını savunan Sarper ve ark'ı 2000-2006 tarihleri arası Kocaeli'nde ortalama yaşı 6.1 (+/-4.2) olan 59 lösemi tanılı çocuk hastada yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ve sonrası HBsAg seropozitifliği saptamamışlar (120).

Çalışmamızdaki tüm olgular Ocak 2002 ve Ocak 2012 tarihleri arasında malignite tanısı almış ve tedavi görmüştü. Tedavi süresince çok sayıda kan ve kan ürünü transfüzyonu alan olgu grubumuzdaki çocuk bireylerin tümü kan ve kan ürünlerini İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nden temin etmişti. Bu merkezde kan donör taramasında ELISA kitleri kullanılmaktadır. Diğer bir yandan, çalışmamızdaki olgu grubu hepatit B aşılama programının başladığı 1 Eylül 1998'den sonra doğmuş bireylerden oluşturulmuştu.

Çalışmamızda tedavi süresince ve tedavi sonrasında hiçbir hastanın serolojisinde HBsAg pozitifliği saptanmadı. Olgu grubunun tedavi sonrası HBsAg dağılımı tablo 9'da verilmiştir. Otuz ve yirmi yıl önceki çalışmalara kıyasla çalışmamızdaki tedavi sonrasında hiçbir hastada HBsAg seropozitifliğinin saptanmaması, kan merkezlerinde yüksek teknoloji ELISA kitlerinin ileri jenerasyonlarının kullanılması ile, seronegatif (\leq

10 IU/ml) saptansalar da hepatit B aşılama programı sonrası çocuklarda artmış aktif hepatit B immünizasyonu ile ve tedavinin uygulandığı ilgili bölüm servis ve polikliniklerin hijyenik gelişimi ile açıklanabilir.

Öte yandan, çalışmamızdaki hasta çocuk bireylerin hiç birinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg seropozitifliğinin saptanmamış olması, Aypak ve ark'nın yaptığı çalışmanın ışığında aşı olmalarına rağmen daha önce seronegatif olarak saptanabilecek bireylerin olmuş olabileceğini ve bu seronegatif bireylerin olası enfeksiyon karşısında seroprotektif olarak korunmuş olabileceklerini, Baytan ve Yetgin'nin yaptıkları çalışmaların ışığında ise immünsüpresif tedaviye rağmen önceden aşılanmış bireylerde hepatit B bulaş riskinin düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Yoğun kemoterapi alan hastalarda tedavi sırasında immünsüpresyon olduğundan dolayı özellikle önceden bağışıklık kazanılmış viral ajanlara karşı tedavi sonrasında immün yenilenme tam olamamaktadır (136). Bununla birlikte Mackall ve ark'ı yaptıkları bir çalışmada genç erişkinlerden farklı olarak çocuk yaş grubunda kemoterapi sonrası timusa bağlı CD4 yenilenmesinin sağlanabildiğini, Haining ve ark'ı da ALL tanılı çocuk hastalarda T-hücre hafızasının korunduğunu saptamışlar (137,138). Çalışmamızdaki hasta grubu tedavi süresince yoğun kemoterapi aldığından tedavi öncesi Anti-HBs seropozitif saptanan hastaların 17'si (% 29.3 17/58) beklenti doğrultusunda tedavi sonrasında Anti-HBs'de anlamlı derecede seronegatifleşme (≤ 10 IU/ml) izlendi ($p < 0.001$). Tedavi sonrası 41 (% 41) olguda Anti-HBs seropozitifliği, 59 (% 59) olguda Anti-HBs seronegatifliği saptandı. Anti-HBs açısından tedavi öncesi seronegatif olan hiçbir olguda tedavi sonrası seropozitifleşme izlenmedi. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılımı ve serokonversiyonu tablo 12'de verilmiştir. Çalışmamızla yakın benzerliği açısından Türkiye'de donör tarama testlerinde yüksek duyarlı teknolojinin kullanıldığı dönemde ve hepatit B aşılama programı sonrası süreçte İstanbul'da pediatrik onkoloji olgularında yalnız hepatit B immunizasyonunun değerlendirildiği Karaman ve ark'nın yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılım oranları, tedavi sonrası Anti-HBs serokonversiyon oranları çalışmamızdaki Anti-HBs dağılım ve serokonversiyon oranları ile uyumluluk göstermektedir. Buna karşın, Karaman ve ark'nın 66'sını lösemi hastalarının oluşturduğu 159 kanser tanılı çocuk olguda geriye dönük yaptığı çalışmada

solid tümör tanılı hasta grubuyla karşılaştırıldığında lösemi tanılı hastalarda tedavi sonrası Anti-HBs seronegatifleşme oranı anlamlı düzeyde ($p=0.0001$) yüksek saptandı (121). Ancak, çalışmamızda istatistiksel olarak lösemi ve solid tümör grupları arasında tedavi sonrası Anti-HBs seronegatifleşmesinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tanı grubuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HBs dağılımları ve serokonversiyonu tablo 13-15’de verilmiştir.

Aypak ve ark’ı yaptıkları çalışmada daha önce aşılanmış immün yetersizliği olmayan 2-12 yaş arası sağlıklı çocuklarda uzun süreli immünitenin sağlanması için rutin hatırlatıcı hepatit B aşısı uygulamasının gerekmediğini savunmaktadırlar. Bununla birlikte Baytan ve Yetgin’in yaptıkları ayrı-ayrı çalışmalarda da kanser tanılı çocuk hastalardan daha önce hepatit B’e karşı aşılanmış olanların immünsüpresif tedaviye ve çok sayıda transfüzyona rağmen hiçbirinde hepatit B enfeksiyonunun gelişmediği gösterilmiştir. Ancak, aynı çalışmalarda daha önceden hepatit B’e karşı aşılanmamış olguların tanı anında, tedavi süresince ve tedavi sonrasında tekrarlayan doz aşılanmaları ile yüksek düzeyde koruyuculuğun olduğu da gösterilmiş ve kanser tanılı çocuk hastaların hepatit B’e karşı aşılanmalarının önemi vurgulanmıştır (129,134,135). Ercan, Zignol ve Nilsson’nun kanser tanılı çocuklarda ayrı-ayrı yaptıkları çalışmalarda da yoğun antineoplastik-immünsüpresif tedavi sonrası özellikle viral ajanlara karşı azalmış ve yitirilmiş bağışıklıktan dolayı bu bireylerin enfeksiyonlara karşı yeniden aşılanmalarının gerekliliği vurgulanmaktadır (136,139,140).

1970’de Alter ve ark’nın transfüzyon sonrası hepatitlerin çoğunluğunda hepatit A ve hepatit B işaretçilerinin olmadığını göstermesiyle bu hastalığın etkeni 1989’a kadar non-A non-B hepatiti olarak adlandırılmaktaydı (141). Nisan 1989’da HCV olarak tanımlanan etken (48), 1971’den itibaren kan donörlerinde başlayan HBsAg taramaları sonucunda Amerika Birleşik Devletleri’nde 1980’lerin transfüzyona bağlı hepatitinin % 50-85 oranla birinci etkeniydi (142). Henüz aşısı geliştirilemeyen HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, 1990’dan itibaren kan donörlerinde HCV antikor tarama testi yapan ve tek kullanımlık tıbbi malzemelerin yaygın kullanıldığı ülkelerde dikkate değer şekilde değişerek ilk sırayı damar içi uyuşturucu kullananlar almıştır. Damar içi uyuşturucu kullanımının yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde HCV ve benzer bulaşların azaltılması amaçlanarak enjektör değişim

kampanyaları da yürütülmektedir (60). Temel bulaşı parenteral yolla olan HCV'nin halen donör taramalarında ve tek kullanımlık tıbbi gereçlerde ilerleme kaydedilmeyen ülkelerde, kontamine parenteral antişistosomal tedavinin sonucunda HCV antikor prevalansının bir dönem en yüksek % 22 olduğu Mısır'da, kültürel olarak tıraş takımının paylaşımı ve akupunktur gibi uygulamaların yaygın olduğu Çin gibi bölgelerde yüksek prevalansı devam etmektedir (50,143). Bu bölgelere örnek olarak Mısır'da % 15, Çin'de % 8.6, Sahraaltı Afrika'da % 7, Pakistan'da % 4.7, Tayvan'da % 4.4 prevalans oranları gösterilebilir (57-59).

2010 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV prevalansı % 1, Türkiye'de ise % 0.95'dir (29,41). Birleşik Devletlerde kan donörlerinde HCV açısından 1990'da ELISA ile Anti-HCV, 1999'da daha da duyarlı olan HCV NAT tarama testlerinin başlaması ile 1989'da yıllık 291.000 yeni vaka tahmin edilirken, 2010'da tahmini yeni vaka 17.000'e inmiş (28,29), epidemiyolojik olarak risk faktörleri belirgin değişmiş, transfüzyona bağlı HCV bulaş risk oranı 1/milyon'e inmiştir (3). Türkiye'de kan donörlerinde zorunlu Anti-HCV taramasının başladığı 1995'de donör Anti-HCV prevalansı % 0.56, 2007'de 72.000 Kızılay donöründe MEIA (microparticle enzyme immunoassay) yöntemi ile Anti-HCV prevalansı % 0.54 saptanmış, seropozitif olguların LIA (Line Immune Assay) yöntemi ile doğrulama testinde Anti-HCV prevalansı % 0.07 saptanmıştır (14,15).

Temel bulaş yolu parenteral geçiş olan HCV 1989'da klonlanıp serolojik olarak Anti-HCV ELISA kitlerinin geliştirilmesinden sonra Türkiye genelinde kan donörlerinde HCV antikor taramalarının başladığı Eylül 1995 tarihi öncesinde ve sonrasında bu enfeksiyon konusunda en büyük risk taşıyan çoklu kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyan anemik, hemofilik ve kanser tanılı hastalarda çalışmalar yapılmıştır.

Çocuk yaş grubu hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan çalışmalardan olan Berberoğlu ve ark'nın Ankara'da 1993-1994 yıllarında kanser tanılı olgularda genel popülasyonu yansıtabilecek şekilde tanıda Anti-HCV seroprevalansını % 0.9 (1/102) saptadıkları araştırma gösterilebilir (113).

Donör tarama testlerinin başlamadığı dönem 1993-1994 yılları arası Adana'da Kocabaş ve ark'nın yaptıkları çalışmada çok sayıda transfüzyon alan 137 pediatrik onkoloji hastasında tedavi sonrası Anti-HCV seroprevalansını % 5.8 bulmuştur. Bu çalışmada HCV enfeksiyonunun kanser tanılı Türk çocuklarında yaygın olduğu ve bu hastaların tedavisinde büyük problem oluşturduğu bildirilmektedir (114).

Transfüzyon pratiğindeki aksaklıklardan, tarama testlerinin gerekliliğinden bahsedilen 1993-1994 yılları arası Adana'da Kocabaş ve ark'nın yaptığı bir diğer çalışmada kan, plazma, ithal faktör konsantreleri almış 41 hemofili tanılı çocuk hastada Anti-HCV seroprevalansını aynı merkezin kanser tanılı çocuk hastalarına göre daha yüksek % 24.4 saptanmıştır. Yazarlar bu durumu hemofili hastalarının sayıca daha fazla transfüzyon almalarıyla ve rekombinant faktör preparatları yerine plazma havuzlarından elde edilip ısıtma işlemi ile inaktivasyon uygulanmış batı ülkelerinden ithal edilmiş faktör konsantrelerinin kullanımıyla açıklamakta ve hemofili hastalarında HCV prevalansı açısından Batılı ülkeler ile aynı veya biraz düşük oranlara sahip olduklarını belirtmektedirler (115).

Yine kanser tanılı hastalarda artmış viral enfeksiyon riski açısından donör taramalarının gerekliliğinin vurgulandığı Çetingül ve ark'nın 1994 yılında İzmir'de 149 kanser tanılı çocuk olguda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası Anti-HCV seroprevalansını % 3.6 saptanmıştır (116).

Kan donörlerinde HCV antikor taramalarının öncesi ve sonrası tarihleri olan 1993-1998 yılları arası Bursa'da Sevinir ve ark'nın kanser tanılı çocuklarda daha geniş sayıda yaptıkları çalışmada tedavi öncesi hiçbir olguda Anti-HCV seropozitifliği saptanmazken tedavi sonrası HCV prevalansı (Anti-HCV ve HCV RNA) % 7.5 (15/198) olarak bulunmuştur (117). Bu çalışmada sık transfüzyon alan hastalarda Anti-HCV seronegatifliği olmasına rağmen klinik ve laboratuvar şüphe olması durumunda HCV RNA ile ileri araştırmaların gerekliliği vurgulanmaktadır. Ayrıca, önceden immünsüpresyon yapan kemoterapi gibi tedaviler almış olan hastalarda hepatit C'nin atipik seroloji sergileyebileceğini ve bu hastaların uzun süre HCV açısından izlenmesinin, tetkik edilmesinin gerektiğini vurgulayan araştırmalar da vardır (144).

1995-1998 yılları arası Vural ve ark'ı İstanbul'da 53 pediatrik onkoloji hastasında yaptıkları çalışmada tanıda Anti-HCV seroprevalansını % 0, tedavi sonrasında ise % 37.7 bulmuşlar. Yazarlar bu durumu çalışmanın yapıldığı dönemde kan merkezleri donörlerinde HCV taramalarının ELISA yöntemi ile yapılmasına rağmen hastaların çok sayıda kan ve kan ürünü transfüzyonu alması ile açıklamaktadırlar (118). Günümüzde üçüncü ve dördüncü jenerasyon ELISA kitlerinin kullanıldığı dönemde Türkiye'de 1400 ünite kan ürününde bir ihtimalle HBV, HCV bulaş riski olduğu bildirilmektedir (16).

Kan donörlerinde HCV açısından taramanın henüz başlamadığı 1994-1995 yıllarında İstanbul'da Kebudi ve ark'nın ortalama 10 ünite kan ve kan ürünleri alan 50 solid tümör tanılı çocuk olguda yaptıkları çalışmada tedavi öncesi Anti-HCV % 2 tedavi sonrası ise % 14 saptanmıştır. HCV prevalansının yüksek seyirinin tarama testlerinin yokluğundan kaynakladığının belirtildiği bu çalışmadan sonra Türkiye'de kan bankalarında artık Anti-HCV taramalarının uygulandığı 1996-2001 tarihleri arasında İstanbul'da yine Kebudi ve ark'nın aynı metodoloji ile kemoterapi ve çok sayıda transfüzyon alan 50 solid tümör tanılı çocuk olguda yaptıkları diğer bir çalışmada hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Anti-HCV seroprevalansı % 0 saptanmıştır (2,110).

Yine kan donörlerinde Anti-HCV taramasının başlamasından sonra Sarper ve ark'ı 2000-2006 tarihlerinde Kocaeli'nde kemoterapi ve çok sayıda transfüzyon alan 59 lösemi tanılı çocuk hastada hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Anti-HCV seropozitifliği saptamamışlar (120).

Bursa'da daha önce 1993-1998 yılları arası yapılan araştırmada tedavi sonrası HCV prevalansının % 7.5 saptandığı aynı merkezde Demirkaya ve ark'nın 2005-2006 yılları arası 95 pediatrik onkoloji hastasında yaptıkları araştırmada tedavi öncesi Anti-HCV seropozitifitesi saptanmazken tedavi sırasında bir hastada Anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (119).

2002-2012 tarihleri arasında tedavi görmüş ve en az 5 kez kan ve kan ürünleri transfüzyonu almış 100 kanser tanılı çocuk olguda yaptığımız çalışmada hiçbir hastanın

tedavi öncesi ve tedavi sonrası kayıtlarında Anti-HCV seropozitifliği saptanmadı. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HCV dağılımı tablo 10'da verilmiştir.

Bu araştırmalar temel bulaş yolu parenteral olan HCV'nin çok sayıda kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı olan kanser tanılı çocuk hastalarda büyük risk oluşturup morbiditede, mortalitede önemli rol oynadığını ve bu riskin donör taramalarında gelişim ile belirgin şekilde azaltılabildiğini, ancak riskin halen sıfırlanamadığını göstermektedir.

Birleşik Milletler'in HIV/AIDS Programı'nın tahminine göre bir yılda 2.7 milyon yeni vaka, 1.8 milyon ölüm hızı ile günümüzde tüm dünyada HIV ile enfekte olarak yaşayan 34 milyon kişi bulunmaktadır ve bu sayının % 69'u Sahraaltı Afrika'da yaşamaktadır ve bu bölgede her 20 erişkinden biri (% 5.2) HIV ile enfekte durumundadır (82,83).

2010 yılında 47 bin yeni vakanın olduğu tahmin edilen Birleşik Devletler'de önceki tahmine göre % 11 artışla 13 yaş üstü 1.14 milyon kişi (% 0.38) HIV ile yaşamaktadır (88). Türkiye'de ilk HIV/AIDS vakasının 1985'de rapor edilmesinden beri, ülkede 2009 yılında rapor edilmiş 528 yeni vaka hızı ile 2009 yılına kadar ortalama yaşı 36 olan % 78-80'i erkeklerden oluşan 3.898 vaka bildirilmiştir (90,91).

Kan donörlerinde 1985'de HIV antikör testi, 1992'de HIV-2, 1996'da HIV-1 p24 antijen testi, 1999'da HIV NAT tarama testlerinin başladığı Amerika Birleşik Devletleri'nde Aralık 1986'da CDC'nin (Centers for Disease Control and Prevention) haftalık raporunda erişkin AIDS vakalarının % 2'de, pediatrik AIDS vakalarının % 11'de hastalığın kan ve kan ürünleri ile transfüzyonu ile geçtiği bildirilmiştir (24,103). Günümüzde kan donörlerinde bulaş riski Birleşik Devletler'de milyonda 1, Avrupa ülkesi Almanya'da dört milyonda 1 olarak hesaplanmaktadır (3,8).

Kızılay kan donörlerinde Anti-HIV taramalarının 1987'de başladığı Türkiye'de ise günümüzde dördüncü jenerasyon ELISA kitlerinin kullanıldığı kan bankalarında Anti-HIV 1/2 seroprevalansı % 0.008 olarak oldukça düşük saptanmıştır (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kan donörlerinde HIV taramalarının başlamasından önce New York'ta 1970-1986 yıllarında lösemi tanısıyla tedavi almış 106 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada altı (6/106) hastada HIV antikor seropozitifliği saptanmıştı. HIV pozitif hastaların tümü kan veya kan ürünlerini sadece 1980 ve 1985 döneminde almışlardı, o dönem Birleşik Devletler'de kan donörlerinde Anti-HIV seroprevalansı % 0.33 saptanmıştı (145,108).

Benzer çalışma 1978-1985 yılları arası İtalya'da 91 lösemi hastası üzerinde yapılmış ve Amerikan verilerinden farklı olarak bu hastaların hiç birinde HIV seropozitifliği saptanmamıştı (146).

Ülkemizde ise pediatrik onkoloji hastalarında Kebudi ve ark'nın 1986-1989 ve 1994-1995 yılları arası İstanbul'da yaptıkları çalışmalarda, Kocabaş ve ark'nın 1993-1994 tarihleri arası Adana'da, Çetingül ve ark'nın 1994 yılında İzmir'de, Sarper ve ark'nın 2000-2006 yıllarında Kocaeli'nde yaptıkları çalışmalardaki hiçbir vakada tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HIV seropozitifliği saptanmamış, ayrıca AIDS bulguları sergileyen herhangi bir vaka bildirilmemiştir (1,2,116,114,120).

Rekombinant faktörlerin 1992'de piyasaya sürülmesinden önce plazma havuzlarından elde edilen kriopresipitatların kullanıldığı hemofili hastaları kanla bulaşan viral enfeksiyöz ajanlar açısından kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyan diğer hastalardan binlerce kez daha riskli grupta yer almaktaydılar. 1980'lerde özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilen bu faktör konsantrelerini kullanan hemofili hastalarında HIV prevalansı en yüksek seviyeye tırmanmıştı. 1985-1989 yılları arası A.B.D.'de AIDS vakalarının en az % 1'ni hemofililer oluşturmaktaydı ve hemofili hastalarının en az % 35'de HIV seropozitifliği mevcuttu (108,109). Amerika kaynaklı faktör 8 ve faktör 9 konsantreleri kullanan Japon hemofili hastalarında 1986'da yapılan bir çalışmada benzer oranda % 33.8 (165/488) Anti-HIV seroprevalansı bulunmuş ve o dönem Japon gönüllü kan donörlerinin hiçbirinde (0/10272) Anti-HIV pozitifliği saptanmamıştı (147).

1993-1994 yılları arası Adana'da Kocabaş ve ark'ı yaptıkları bir araştırmada kan, plazma, ithal faktör konsantreleri almış 41 hemofili tanılı çocuk hastada Anti-HCV

seroprevalansını aynı merkezin kanser tanılı çocuk hastalarına göre daha yüksek % 24.4 saptarken, Anti-HIV seroprevalansını % 0 saptamıştır (115).

Kebudi ve ark'ı 1986-1989 yıllarında İstanbul'da 68'ni talasemi, 10'nu hemofili, 31'ni diğer sık transfüzyon ihtiyacı duyan hematoloji hastalarının oluşturduğu 109 çocuk olguda yaptıkları çalışmada bir talasemi hastasında Anti-HIV (western blot ile doğrulanmış) seropozitifliği saptamışlar. 1982 yılından itibaren 110 üniteye yakın eritrosit süspansiyonu almış bu vaka birçok kez de yurt dışı kaynaklı eritrosit süspansiyonu kullanmıştı (1).

2000 yılından itibaren yüksek duyarlılığa sahip ELISA tarama kitlerinin kullanıldığı kan ve kan ürünlerini kullanan hiçbir hastamızda Anti-HIV seropozitifliği saptanmadı. Olgu grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HIV dağılımı tablo 11'de verilmiştir.

Sonuç olarak, ulusal hepatit B aşılama programından sonra doğan, kan donör taramalarında HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV taramalarının yapıldığı dönemde, Ocak 2002-Ocak 2012 tarihleri arası İstanbul Üniversitesi'nde kanser tanısıyla kemoterapi ve çok sayıda transfüzyon almış 100 çocuk (51 kız, 49 erkek; yaş ortalaması 4.09+/- 2.45 yıl) hastada yaptığımız bu çalışmada, hiçbir olguda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg seropozitifliği saptanmadı.

Tedavi öncesi 58 (% 58) olguda Anti-HBs seropozitifliği, 42 (% 42) olguda Anti-HBs seronegatifliği saptandı. Tedavi sonrasında, tanıda Anti-HBs seropozitif olan 17 olguda Anti-HBs seronegatifleşmesi oldu. Tanılarına göre (70 lösemi, 30 solid tümör olgusu) ayrılan gruplar arasında Anti-HBs seronegatifleşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hiçbir olguda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anti-HCV, Anti-HIV seropozitifliği saptanmadı.

Bu sonuçlar, 1980'lerde ve 1990'larda üniversitemizde yaptığımız çalışmalarla karşılaştırıldığında, HBsAg ve Anti-HCV seroprevalansının anlamlı

olarak azaldığı görüldü. Hepatit B ile ilgili serolojik sonuçlar, ulusal hepatit B aşılama programının, pediatrik onkoloji hastalarında da yararını göstermektedir. Ayrıca, tedavi sonrası hiçbir olguda HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV seropozitifliğinin saptanmaması kan bankalarında HBV, HCV ve HIV tarama testlerinde yüksek teknolojinin ve pediatrik hematoloji-onkoloji birimlerinde hijyenik gelişmelerin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kebudi R, Agaoglu L, Badur S. The seroprevalence of HIV-1 and HBV infections in multitransfused pediatric hematology-oncology patients in Istanbul. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992 Oct-Dec;9(4):389-391.
2. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, Akici F, Gorgun O, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Feb;34(2):102-5.
3. Zou S, Strammer SL, Dodd RY. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. *Transfus Med Rev.* 2012 Apr;26(2):119-28.
4. Armstrong GL, Mast EE, Wojczynski M, et al. Childhood hepatitis B virus infection in the United States before hepatitis B immunization. *Pediatrics* 2001;108:1123–1128.
5. Stramer SL, Zou S, Notari EP, et al. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion.* 2012 Feb;52(2):440-6.
6. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005 Dec;34(6):1329-39.
7. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion.* 2009 Aug;49(8):1609-20.
8. Hourfar Mk, Jork C, Schottstedt V, et al. German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008 Aug;48(8):1558-66.
9. Zohoun A, Hadeif R, Zahid H, et al. Seroprevalence of HBV and HCV in blood donors at the Blood Transfusion Center of Mohammed V Military Teaching Hospital in Rabat Morocco. *Med Trop.* 2011 Oct;71(5):513-4
10. Buseri FI, Muhibi MA, Jeremiah ZA. Sero-epidemiology of transfusion-transmissible infectious diseases among blood donors in Osogbo, South-west Nigeria. *Blood Transfus.* 2009 Oct;7(4):293-9.
11. Hannachi N, Boughammoura L, MarzoukM, et al. Viral infection risk in polytransfused adults: seroprevalence of seven viruses in central Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011 Aug;104(3):220-5
12. Mole S, Onana E, Biholong D. HIV and risk factors for the blood donors at the central hospital of Yaounde, Cameroon. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011 Aug;104(3):226-31.
13. Stokx J, Gillet P, De Weggheleire A, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections and evaluation of the pre-donation screening performance at the Provincial Hospital of Tete, Mozambique. *BMC Infect Dis.* 2011 May 23;11:141.
14. Gurol E, Saban C, Oral O, et al. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):299-305

15. Acar A, Kemahli S, Altunay H, et al. HBV, HCV and HIV seroprevalence among blood donors in Istanbul, Turkey: how effective are the changes in the national blood transfusion policies? *Braz J Infect Dis.* 2010 Jan-Feb;14(1):41-6.
16. Kosan E, Kocazeybek B, Altunay H, et al. Can the nucleic acid amplification test (NAT) be an alternative to the serologic tests? A prospective study, the results of 18,200 blood donors from The Turkish Red Crescent. *Transfus Apher Sci.* 2010 Dec;43(3):269-72.
17. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):438-47.
18. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev.* 2006;20:237-282
19. Serious hazards of transfusion (SHOT) Annual Reports. 2008 Sep 10. <http://www.shotuk.org>
20. WHO. Hepatitis B Fact Sheet No204. Jul 2012.
21. Busch MP. Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors? *Transfus Clin Biol.* 2004 Feb;11(1):26-32
22. Kuhns MC, Busch MP. New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(2):77-91.
23. Ren FR, Wang JX, Huang Y, et al. Hepatitis B virus nucleic acid testing in Chinese blood donors with normal and elevated alanine aminotransferase. *Transfusion.* 2011 Dec;51(12):2588-95.
24. Infectious Disease Testing, American Red Cross. redcrossblood.org
25. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. In: Snyder JD, Pickering LK; eds. *Viral hepatitis: Hepatitis B.* 19th ed. Philadelphia, PA 2011:1327-29.
26. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Australia Antigen and Hepatitis. *JAMA* 1969;207(10):1895-1896.
27. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology.* 1993 Apr;104(4):955-63
28. CDC. Viral hepatitis surveillance United States, 2010.
29. CDC. the ABCs of Hepatitis Fact Sheet. 2010. Publication No. 21-1076
30. Pysopoulos NT, eds. *Hepatitis B: Florida: 2011 Dec 29.* <http://emedicine.medscape.com/article/177632>
31. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Aug 2006;4(8):936-62.
32. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* Feb 2007;45(2):507-39
33. Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol.* Jun 1998;28(6):923-9.
34. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature.* 1984 Jan 12-18;307(5947):178-80
35. Torunoglu MA. Ulusal Aşı Takvimi. *J Pediatr Inf* 2011; 5 (Suppl 1): 239-43
36. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Çalışma Yılı, 2004, Tablo 32.

37. Juday T, Tang H, Harris M, et al. Adherence to chronic hepatitis B treatment guideline recommendations for laboratory monitoring of patients who are not receiving antiviral treatment. *J Gen Intern Med.* 2011 Mar;26(3):239-44.
38. Bastiaans MJ, Dodd RY, Nath N, et al. Hepatitis-associated markers in the American Red Cross volunteer blood donor population. I. Trends in HBsAg detection, 1975-1978. *Vox Sang.* 1980 Jul;39(1):1-8.
39. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal kan ve kan ürünleri rehberi. 2011
40. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008 Sep 19;57(RR-8):1-20.
41. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology, Volume 52, Supplement S1, 697A, 2010.*
42. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis b virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):50-57.
43. Nalbantoğlu B. 9 ay- 8 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumları .(uzmanlık tezi) İstanbul-2008
44. Topal E, Hatipoğlu N, Türel Ö, ve ark. İstanbul ilinde 1-6 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı, aşı yaptırma ve seroproteksiyon oranı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20(3):189-94.
45. Mizan N. Kan bağışçılarımızda “Au” antijeni. *Mikrobiyoloji Bulteni.* 1976 Tem;1*(3):339-44.
46. Kocak N, Hepgul S, Ozbayburtlu S, et al. Trends in major transfusion-transmissible infections among blood donors over 17 years in Istanbul, Turkey. *J Int Med Res.* 2004 Nov-Dec;32(6):671-5.
47. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Sandikci S, et al. Seroprevalence of hepatitis B: do blood donors represent the general population? *J Infect Dev Ctries.* 2012 Feb 13;6(2):181-3.
48. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62.
49. WHO. Hepatitis C Fact Sheet No164. 2012 Jul.
50. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* Mar 11 2000;355(9207):887-91.
51. Ly KN, Xing J, Klevens RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* Feb 21 2012;156(4):271-8.
52. Dhawan V, eds. Hepatitis C: Los Angeles: 2012 Nov 30. <http://emedicine.medscape.com/article/177792>
53. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol.* Feb 2001;44(2):159-82.
54. Aman W, Mousa S, Shiha G, et al. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virol J.* 2012 Mar 2;9:57.
55. Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: the basics. *Top Antivir Med.* 2012 Dec;20(5):154-61.
56. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis.* 2008 May;12(3):239-44.

57. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 2011 Jul;31 Suppl 2:61-80.
58. Gao X, Cui Q, Shi X, et al. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011 Apr 9;11:88.
59. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, et al. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010 Dec;14(12):e1024-31.
60. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* Aug 19 1999;341(8):556-62
61. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology.* Aug 2001;34(2):223-9
62. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology.* Dec 1998;28(6):1687-95
63. Obando J, Tororelli K, Banner B. Iron: the major HFE gene mutation and chronic hepatitis C [abstract]. *Gastroenterology.* 1999;118:A593
64. Banner BF, Karamitsios N, Smith L, Bonkovsky HL. Enhanced phenotypic expression of alpha-1-antitrypsin deficiency in an MZ heterozygote with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* Sep 1998;93(9):1541-5.
65. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology.* Apr 1999;29(4):1311-6.
66. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* Jul 1997;27(1):201-5.
67. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-41.
68. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. In: Snyder JD, Pickering LK; eds. *Viral hepatitis: Hepatitis C.* 19th ed. Philadelphia, PA 2011:1329-30.
69. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* Oct 1999;42(10):2204-12.
70. Dervis E, Serez K. The prevalence of dermatologic manifestations related to chronic hepatitis C virus infection in a study from a single center in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* Sep 2005;14(3):93-8
71. Gretch DR. Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting. *Clin Liver Dis.* 1997 Nov;1(3):543-57,vi.
72. Della Rossa A, Tavoni A, Baldini C, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus association: ten years later. *Isr Med Assoc J.* Jun 2001;3(6):430-4.
73. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotyp 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.

74. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr 1 2004;19(7):715-27.
75. CDC. Current trends update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-United States. *MMWR Weekly* Sep 24,1982/31(37);507-508,513-514.
76. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome. *Science* 220(4599):865-867.
77. Barre-Sinoussi F, Cherman J, Rey F, et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 220(4599):868-871
78. Pickrell J. Timeline: HIV & AIDS. *New Scientist*, Sep 4,2006.
79. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391(6667):594-7.
80. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. In: Yogev R, Chadwick EG; eds. *Viral infections: Acquired Immunodeficiency Syndrome*. 19th ed. Philadelphia, PA 2011:1109-21.
81. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1)
82. WHO. HIV/AIDS Fact Sheet No360. Nov 2012.
83. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS Epidemic Update: November 2009.*
84. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012 Jun 19;26(10):1205-13.
85. Taha TE. Mother-to-child transmission of HIV-1 in sub-Saharan Africa: past, present and future challenges. *Life Sci.* 2011 May 23;88(21-22):917-21.
86. Sibbald B. Making sense of the world's highest HIV rate. *CMAJ.* 2012 Nov 20;184(17):E882-4.
87. CDC. Diagnoses of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2009. *HIV surveillance Report, Volume 21.*
88. CDC. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Supplemental Report 2012;17(No.4).*
89. CDC. Prevalence and awareness of HIV infection among men who have sex with men-21 cities, United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Sep 24 2010;59(37):1201-7.
90. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Nazlican O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials* 2011 12(2):104-108.
91. Alp E, Bozkurt I, Doganay M. Epidemiological and clinical characteristics of HIV/AIDS patients followed-up in Cappadocia region: 18 years experience. *Mikrobiyol Bul.* 2011 Jan;45(1):125-36.
92. Bennett NJ, eds. *HIV Disease: Hartford, CT: 2013 Feb 28.* <http://emedicine.medscape.com/article/211316>
93. Paroli M, Propato A, Accapezzato D, et al. The immunology of HIV-infected long-term non-progressors--a current view. *Immunol Lett.* 2001 Nov 1;79(1-2):127-9.
94. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics.* Jul 2007;120(1):100-9.
95. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for HIV.

96. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34
97. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):957-62.
98. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach: 2003 revision. WHO, Geneva 2004.
99. CDC. Update U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*. 2005 Sep 30;54(RR09):1-17.
100. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. Dec 3 2009;361(23):2209-20.
101. Robb ML, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, et al. Risk behaviour and time as covariates for efficacy of the HIV vaccine regimen ALVAC-HIV (vCP1521) and AIDSVAX B/E: a post-hoc analysis of the Thai phase 3 efficacy trial RV 144. *Lancet Infect Dis*. May 29 2012.
102. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. Dec 30 2010;363(27):2587-99.
103. CDC. AIDS weekly surveillance report: United States. Dec 29, 1986.
104. Matee MI, Magesa PM, Lyamuya EF. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health*. 2006 Jan 30;6:21
105. Nagalo Mb, Sanou M, Bisseye C, et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis among blood donors in Koudougou (Burkina Faso) in 2009. *Blood Transfus*. 2011 Oct;9(4):419-24.
106. Heyns Adu P, Benjamin RJ, Swanevelder JP, et al. Prevalence of HIV-1 in blood donations following implementation of a structured blood safety policy in South Africa. *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):519-26.
107. Jayaraman S, Chalabi Z, Perel P, et al. The risk of transfusion-transmitted infections in sub-Saharan Africa. *Transfusion*. 2010 Feb;50(2):433-42.
108. Neurath AR, Strick N, Sproul P, et al. Radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay of antibodies to the core protein (p24) of human T-lymphotropic virus (HTLV III). *J Virol Methods*. 1985 May;11(1):75-86.
109. Purdy BD, Plaisance KI. Infection with the human immunodeficiency virus: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and manifestations. *Am J Hosp Pharm*. 1989 Jun;46(6):1185-209.
110. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I, et al. Seroprevalence of hepatitis C in children with cancer in Turkey. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 2929)
111. Apak H, Yüksel L, Celkan T, ve ark. Pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında hepatit serolojisi. *Ankem Dergisi* 2000;14(2):152.
112. Sarialioğlu F, Akyol H, Buyukpamukcu M, et al. A therapeutic problem in pediatric oncology: the risk of HBsAg positivity at the time of diagnosis. *Turkish Journal of Cancer*. 1993;23(1):27-33.

113. Berberoglu S. The seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in paediatric oncology patients in Turkey. *Postgrad Med J.* 1996 Oct;72(852):609-11.
114. Kocabaş E, Aksaray N, Alhan E, et al. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *Eur J Epidemiol.* 1997 Dec;13(8):869-73.
115. E Kocabaş, Aksaray N, Alhan E, et al. Hepatitis B and C virus infection in Turkish children with haemophilia. *Acta Paediatr* 1997 Oct;86(10):1135-7.
116. 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.
117. Sevinir B, Meral A, Günay U, et al. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2003 Feb;40(2):104-10.
118. Vural S, Urgancı N, Uyar T. Çocuk onkoloji hastalarında hepatit B ve C seroprevalansı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20(3):189-94.
119. Demirkaya M, Sevinir B. Pediatrik onkoloji hastalarında hepatit B ve C seroprevalansının değişimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;34(3):103-106
120. Sarper N, Zengin E, Mutlu B, Kılıç SÇ. Hepatitis and HIV seroprevalence in pediatric hematology patients. *Turk J Hematol.* 2008;25:176-80.
121. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, et al. Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer. *Ann Saudi Med.* 2011 Nov-Dec;31(6):573-6.
122. Curtis J, Bourne F.J. Half-lives of immunoglobulin IgG, IgA and IgM in the serum of new-born pigs. *Immunology.* 1973 Jan;24(1):147-155
123. Vieira P, Rajewsky K. The half-lives of serum immunoglobulins in adult mice. *European Journal of Immunology.* 1988 Feb;18(2):313-6
124. Alter M. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol.* 2003;39:S64-S69
125. Pirnar A, Kanra T. Incidence and distribution of hepatitis Bs-antigen in Turkey. *Vox Sang.* 1976;31(1):67-9.
126. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2005 Apr-Jun;47(2):105-10.
127. Işık Balcı Y, Polat Y, Övet G, ve ark. Denizli ilinde 1-6 yaş arası çocuklarda hepatit B seroprevalansı ve aşılama durumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11(2):17-19.
128. Çopur Çiçek A. Rize ilinde çocuk hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2012;18(3):102-6.
129. Aypak C, Yüce A, Yıkılkan H, et al. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children. *Eur J Pediatr.* 2012 Dec;171(12):1761-6.
130. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, et al. Evaluation of serological status of children following hepatitis B vaccination during infancy. *Mikrobiyol Bul.* 2012 Jan;46(1):47-56.
131. Tosun S, Deveci S, Kaplan Y, et al. Should a booster dose be administered in children after mass immunization for hepatitis B? *Hepat Mon.* 2011 June 1;11(6):440-444.
132. Mackal CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood.* 1994 Oct 1;84(7):2221-8.

133. Ucmak H, Faruk Kokoglu O, Celik M, et al. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect.* 2007 Nov;135(8):1338-43.
134. Baytan B, Gunes AM, Gunay U. Efficacy of primary hepatitis B immunization in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 2008 Apr;45(4):265-70.
135. Yetgin S, Tavit B, Aytac S, et al. Unexpected protection from infection by two booster hepatitis B virus vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2007 Apr;31(4):493-6.
136. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer.* 2004 Aug 1;101(3):635-41.
137. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Eng J Med* 1995;332:143-149.
138. Haining WN, Neuberg DS, Keczemethy HL, et al. Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2005 Sep 1;106(5):1749-54.
139. Ercan TE, Soycan LY, Apak H, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005 May;27(5):273-7.
140. Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics.* 2002 Jun;109(6):e91.
141. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975 Apr 10;292(15):767-70.
142. Alter HJ. Clinical, virological and epidemiological basis for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol.* 1990;11 Suppl 1:S19-25.
143. He Y, Zhang J, Zhong L, et al. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Chengdu, China. *J Med Virol.* 2011 Apr;83(4):616-21.
144. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood.* 1997 Dec 1;90(11):4628-33.
145. Troy KM, Cuttner J, Louie JE. Human immunodeficiency virus infection in transfused patients with acute leukemia. *Mt Sinai J Med.* 1989 Mar;56(2):86-9.
146. Visani G, Re MC, Colombini R, et al. *Haematologica.* 1989 Jul-Aug;74(4):371-3.
147. Kurimura T, Kawatani T, Hattoni N, Tsuchie H. Prevalence and transmission of human immunodeficiency virus in Japan. *AIDS Res.* 1986 Dec;2 Suppl 1:S163-6.