

KANSER HASTALARINDA HEPATİT BELİRLEYİCİLERİ

HEPATITIS MARKERS IN CANCER PATIENTS

Arzu TOPELİ^{*}, Esin ÖZYILKAN^{**}, Özgür ÖZYILKAN^{***}
Ayşe KARS^{***}, Eşmen BALTALI^{***}, Gülten TEKUZMAN^{***}
Burhan KAYHAN^{**}, Hasan TELATAR^{**}, Dinçer FIRAT^{***}

Özet: Literatürde kanser hastalarındaki hepatit belirleyicileri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Servisi'nde Eylül ve Aralık 1992 tarihleri arasında yatan, yaş ortalaması 48.2 yıl (17-82) olan, 83 (54 erkek, 29 kadın) hastada HBV, HCV ve HDV belirleyicileri araştırıldı. 83 hastanın 11'inde sadece HBsAg pozitifliği (% 13.2), 10'unda sadece anti-HCV pozitifliği (% 12.0) ve 1'inde (% 1.2) hem HBsAg, hem de anti-HCV pozitifliği bulundu. HBsAg pozitif olanların hepsinde de anti-HDV negatif idi. 83 hastanın 51'inde (% 61.4) anti-HBc IgG pozitif bulundu. 11 anti-HCV pozitif olan hastanın 7'sinin (% 63.6) anti-HBc IgG'si pozitif bulundu. Kan transfüzyon, operasyon ve hepatit öyküsü, normalin 1.5 katından daha yüksek ALT düzeyi, anti-HCV pozitif olan hastalarda daha sık olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Sonuç olarak HBsAg pozitiflik sıklığı normal popülasyondaki % 5-% 13.9 oranına benzer bulunurken, anti-HCV pozitifliği sıklığı normal popülasyondaki % 0-% 0.6 oranından daha yüksek bulundu.

Summary: Since there is paucity of data about the prevalence of hepatitis markers in cancer patients in the literature, we investigated the prevalence of HBV, HCV and HDV markers in 83 cancer patients (54 males, 29 females) with a mean age of 48.2 years (range 17-82) during September and December 1992. Out of 83 patients, 11 were HBsAg positive (13.2%), 10 were anti-HCV positive (12.0%) and 1 was both HBsAg and anti-HCV positive (1.2%). None of the patients with HBsAg positivity had anti-HDV positivity. Anti-HBcIgG was positive in 51 patients (61.4%). Anti-HBcIgG was positive in 7 patients out of 11 anti-HCV positive patients (63.6%). History of blood

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bölümü, Ankara.

transfusion, operation, hepatitis and elevated ALT levels (1.5 times the upper limit of normal-40 U/L) were more frequent in the group with anti-HCV positivity compared to the group with HBsAg positivity but the differences were not statistically significant ($p > 0.05$). Consequently the frequency of HBsAg positivity was found to be similar to the frequency of the normal population (5% - 13.9%) whereas the frequency of anti-HCV positivity was higher than the frequency of the normal population (0% - 0.6%).

G İ R İ Ő

Bindokuzyüzatmış ve 1970'li yıllarda Hepatit A (HAV) ve Hepatit B (HBV) viruslarının tanımlanmasına rağmen, kan transfüzyonundan sonra yaklaşık % 10 oranında hepatit görülmektedir. Kan donörlerinde rutin Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) bakılmasından sonra, transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin % 90'ı non-A, non-B hepatitlerine (NANBH) bağlanmıştır (1).

Hepatit C virusuna (HCV) ait ilk önemli bulgular Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1989 yılında Choo ve ark. tarafından gösterildi. Araştırmacılar, NANBH ajanını içeren enfeksiyöz bir plazmadan komplementer DNA'yı ürettiler. NANBH etkenini içeren serumlarla reaksiyon veren HCV'na ait bir antijen (C100-3) rekombinant teknolojiyle üretildi. Bu antijen kullanılarak HCV antikorlarının (anti-HCV) tayini için serolojik testler geliştirildi (2, 3).

HBV ve HCV'nin bulaşması genellikle parenteral yolla olmaktadır. Şimdiye kadar bu etkenlerle parenteral yolla bulaşma riski fazla olan hasta gruplarında çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak kanser hastalarında yapılmış geniş bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda kanser hastalarında HBV ve HCV belirleyicilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül-Aralık 1992 tarihleri arasında hastanemiz Onkoloji Bölümü'nce izlenen çeşitli tanımlara sahip 83 (54 erkek, 29 kadın) kanser hastasında HCV ve HBV enfeksiyonu belirleyicileri araştırıldı.

Araştırmaya katılan hastaların ortalama yaşı 48.2 (17-82) yıl idi (Tablo 1). Yirmi altı hastada hematolojik kanser, 20'sinde akciğer kanseri, 10'unda primeri bilinmeyen kanser, 9'unda gastrointestinal sistem kanseri, 5'inde karaciğer kanseri, 13'ünde de diğer kanserler vardı (Tablo 2).

Tablo 1
Hastaların Ortalama Yaşları *

	n	Ortalama Yaş	SD	Yaş Aralığı
Anti-HCV (+), HBsAg (-)	10	42.09 + 5.12	16.99	17-68
Anti-HCV (-), HBsAg (-)	61	49.52 + 2.00	17.82	17-82
Anti-HCV (-), HBsAg (+)	11	45.17 + 4.04	13.98	20-60

* $p > 0.05$

Tablo 2
Hastaların Tanıları

	n	%
Hematolojik Malignansiler	26	31.3
Akciğer kanseri	20	24.1
Primeri bilinmeyen metastatik kanser	10	12.0
GİS karsinomları	9	10.8
Hepatosellüler karsinom	5	6.0
Diğerleri	13	15.8
Toplam	83	100.0

Tüm hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HBsAg'ine karşı gelişen antikor (anti-HBs), hepatit B kor atijenine karşı gelişen IgG tipi antikor (anti-HBcIgG), HBV e antijeni (HBeAg), delta ajanına karşı gelişen antikor (anti-Delta), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA-Pasteur Institute) yöntemiyle çalışıldı. Anti-HCV ikinci jenerasyon ELISA (Abott Laboratuvarı) yöntemiyle saptandı ve Recombinant Immunoblot Assay (RIBA-Ortho Diagnostic) ile teyit edildi. Tüm hastaların serum ALT (Alanin aminotransferaz) seviyelerine bakılarak, normalin üst sınırının (40U/L) 1.5 kat üstünde olan değerler artmış olarak kabul edildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda Fischer'in Ki Kare ve Student's t testi kullanıldı. $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hepatit geçirme, kan transfüzyonu, operasyon hikayeleri hastaların sorgulanmasıyla ve kayıtlarının incelenmesiyle elde edildi. Yüksek risk taşıyan hemofili, talasemi ve dializ hastaları; organ nakli yapılmış olan hastalar; ilaç ve uyuşturucu bağımlıları; homoseksüeller; akıl hastaları ve mahkumlar, kolajen doku hastalığı ve hiperglobülinemisi olanlar araştırmaya alınmadı.

B U L G U L A R

Sadece anti-HCV pozitif olanların sıklığı % 12.0 iken, sadece HBsAg pozitif olanların sıklığı % 13.2 bulundu. Bir hastada hem HBsAg, hem de anti-HCV pozitifliği mevcuttu. HBsAg pozitif olanların hiçbirinde anti-Delta bulunmadı ve 12 HBsAg pozitif hastanın 2'sinde (% 16.6) HBeAg'i pozitif bulundu. Anti-HBcIgG sıklığı toplam hastalarda % 61.4 olarak bulunurken, 11 anti-HCV pozitif hastanın 7'sinde (% 63.6) anti-HBc IgG pozitif bulundu.

Anti-HCV pozitif olan grup, HBsAg pozitif olan grupla karşılaştırıldığında, cinsiyet, yaş, kan transfüzyonu, hepatit ve operasyon öyküsü, artmış ALT düzeyi ve Anti-HBcIgG pozitifliği açısından aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$), (Tablo 3).

Anti-HCV pozitif olan hastaların özellikleri Tablo 4'de görülürken, HBsAg pozitif hastaların özellikleri Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 3

Anti-HCV (+) ile HBsAg (+) Olan Hastaların Karşılaştırılması*

	Anti-HCV (+)		HBsAg (+)		p
Sayı	10	(% 12)	11	(% 13.2)	
Yaş ortalaması	42	(17-68)	47	(20-60)	> 0.05
Kadın / Erkek	6 / 4	(60 / 40)	2 / 9	(18.2 / 81.8)	> 0.05
Hepatit öyküsü	1	(10)	1	(9)	> 0.05
Transfüzyon öyküsü	7	(70)	5	(45.4)	> 0.05
Operasyon öyküsü	5	(50)	4	(36.3)	> 0.05
Artmış ALT düzeyi	8	(80)	6	(54.5)	> 0.05

* HBsAg ve anti-HCV (+) olan bir hasta gruplara katılmadı.

Tablo 4

Anti-HCV Pozitif Olan Hastalar

Yaş	Cins	Primer Tanı	Operasyon Öyküsü	Transfüzyon Öyküsü	Hepatit Öyküsü	ALT (U/L)	HBsAg (+)	Anti HBcIgG (+)	Karaciğer Metastazı
48	K	ANLL*	+	+	-	70	-	+	-
39	K	ANLL*	-	+	-	117	-	+	-
45	E	PBMK**	-	-	-	48	-	-	+
59	E	PBMK**	-	-	-	81	-	+	+
68	K	PBMK**	+	-	-	193	-	+	+
17	K	ANLL*	-	+	-	139	-	-	-
25	K	NHL***	-	+	-	44	+	+	-
30	K	Serviks kanseri	+	+	-	314	-	-	-
54	E	NHL***	+	+	+	49	-	+	-
21	E	ANLL*	-	+	-	260	-	+	-
57	K	Koledok kanseri	+	+	-	1524	-	-	-

* Akut non lenfoblastik lösemi

** Primeri bilinmeyen metastatik kanser

*** Non-hodgkin lenfoma

Tablo 5

HBsAg Pozitif Olan Hastalar

Yaş	Cins	Primer Tanı	Operasyon Öyküsü	Transfüzyon Öyküsü	Hepatit Öyküsü	ALT (U/L)	Anti HCV (+)	HBsAg (+)	Anti Delta (+)	Karaciğer Metastazı
55	E	Hepatoma	-	-	-	58	-	-	-	+
35	E	ANLL*	-	+	-	69	-	-	-	-
53	E	Mide kanseri	-	+	+	111	-	-	-	-
20	E	ANLL*	-	+	-	26	-	-	-	-
58	E	NHL**	+	+	-	100	-	+	-	-
55	K	PBMK**	+	-	-	35	-	-	-	+
25	K	NHL***	-	+	-	44	+	-	-	-
31	K	Hodgkin hastalığı	-	-	-	88	-	+	-	-
60	E	Hepatoma	-	-	-	78	-	-	-	+
58	E	Hepatoma	+	-	-	68	-	-	-	+
46	E	Akciğer kanseri	+	-	-	14	-	-	-	+
46	E	Hepatoma	-	+	-	2	-	-	-	+

* Akut non lenfoblastik lösemi

** Non-hodgkin lenfoma

*** Primeri bilinmeyen metastatik kanser

T A R T I Ş M A

Araştırmada, bulunan anti-HCV pozitifliği (% 13.2) normal Türk popülasyonundan (% 0-0.6) anlamlı ölçüde fazladır (4-7). Ancak HBsAg (% 14.4) normal Türk popülasyonundaki taşıyıcılık oranına (% 5-% 13.9) benzerlik göstermektedir (8, 9). Anti-HCV pozitifliği literatürdeki verilere uygunluk gösterirken (Avrupa ve ABD'de % 0.0-% 1.4) (7, 10), HBsAg pozitifliği Avrupa ve ABD'den (% 1) anlamlı ölçüde fazladır (11). Bu bulgular HBV ve HCV enfeksiyonlarının tam olarak aynı olmayan mekanizmalarla bulaştıklarını göstermektedir.

Kan transfüzyonu, hepatit, operasyon öyküsü sıklığı anti-HCV pozitif grupta daha sık olmasına rağmen arada istatistiksel fark yoktur. Bu durum kanser hastalarının tümünün çeşitli nedenlerle fazla miktarda transfüzyona ihtiyaç göstermelerine ve girişimsel işlemlere maruz kalmalarına bağlanabilir.

Rautenberg ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada, 82 pediatrik onkoloji hastasında, birinci jenerasyon ELISA (Ortho Lab.) yöntemiyle anti-HCV sıklığını % 14.6 buldular. İkinci jenerasyon ELISA (Abott Lab.) ve RIBA tekniği ile bu oran % 1.2'ye düşmüştür. Bu çalışmada serum ALT seviyeleri ile anti-HCV pozitifliği arasında ilişki gösterilemedi. Bizim çalışmamızda anti-HCV pozitif olan grupta artmış ALT sıklığı % 72.7 bulunurken, onların 1. jenerasyon ELISA ile buldukları 12 anti-HCV pozitif hastanın sadece % 33.3'ünde artmış ALT bulundu (12).

Yine 1990 yılında 2. jenerasyon ELISA yöntemi ile Balık ve arkadaşları 39 kanser hastasında, anti-HCV sıklığını 0 buldular (13).

Serum ALT seviyesi HCV enfeksiyonunun indirekt belirleyicisidir (10). Artmış ALT seviyesi anti-HCV pozitif grupta daha fazla iken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her iki grupta artmış ALT seviyesi her iki etkene bağlı enfeksiyonunun kronikleşmesinin oldukça fazla olmasına, hepatotoksik kemoterapötik ajanların kullanımına, hematolojik kanserlerin hepatik tutulumuna ve hepatik metastazlara bağlı olabilir.

Literatürde kanser hastalarında hepatit belirleyicileri çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bu nedenle bu çalışma önem kazanmaktadır. HBV enfeksiyonunu önlemede, HBsAg bakılması ve bu ürünlere sık maruz kalması muhtemel hastaların aşılınması yardımcı olabilirken, hemen hemen hakkında verilerin çok az olduğu HCV enfeksiyonunun önlenmesi için kan ürünlerinin anti-HCV açısından taranması, en azından enfekte serumların yaklaşık % 50'sini eleyecek olan ALT ve anti-HBcIgG düzeyinin çalışılması (14, 15, 10) büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Seeff LB, Dienstag JL: Transfusion-associated non-A, non-B hepatitis-Where do we go from here? *Gastroenterology*, 95: 530-33, 1988.
2. Choo Q, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, 244: 359-61, 1989.

KANSER HASTALARINDA HEPATİT

3. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244: 362-364, 1989.
4. Dolar ME, Acar Y, Ateş BK, ark: Kronik karaciğer hastalıklarında ve bazı risk gruplarında hepatit C virus antikor prevalansı. *Gastroenteroloji*, 3: 4: 643-646, 1992.
5. Turgut H, Turhanoglu M, Aydın K, ark: Değişik gruplarda Anti-HCV seropozitifliği. *Gastroenteroloji*, 3: 4: 640-642, 1992.
6. Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoglu S, ark: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B related and chronic alcoholic liver disease and in blood donors in Türkiye. *Turk J Med Biol Res*, 3: 1: 53-57, 1992.
7. Dođancı L, Haznedaroglu T: Prevalence of Hepatitis A, B and C in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11: 7: 661-662, 1992.
8. Değertekin H, İlçin E, Gül K, ark: Kırsal alanda HBsAg ve anti-HBs insidansı. VII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 25-28 Ekim. Bildiri Kitabı, s. 107, 1987.
9. Turhanoglu M, Arıkan E: Güneydoğu Anadolu Bölgesinde HBsAg ve anti-HBs insidansı. VII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 25-28 Ekim. Bildiri Kitabı, s. 106, 1987.
10. Stevens CE, Taylor PE, Pindycck J, et al: Epidemiology of hepatitis C virus: A preliminary study in volunteer blood donors. *JAMA*, 263: 49, 1990.
11. Sobeslavsky O: Prevalence of hepatitis B virus infection in various countries: A WHO collaborative study. *Bull WHO*, 58: 621-28, 1980.
12. Rautenberg P, Schneppenheim R, Leimenstoll G, et al: Discrepant results of different tests for antibodies to hepatitis C in children with malignant diseases and in patients on renal replacement therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 10: 978-81, 1991.
13. Balık İ, Onul M, Kandilci S, ark: Çeşitli gruplarda Hepatit C virus antikorlarının prevalansı. *The Turkish Journal of Gastroenterohepatology*, 1: 1: 55-58, 1990.
14. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, et al: Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients: An analysis of the transfusion-Transmitted viruses Study. *Ann Intern Med*, 101: 733-38, 1984.
15. Koziol DE, Holland PV, Alling DW, et al: Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med*, 104: 488-495, 1986.