

Ekstrahepatik maligniteli hastalarda HBsAg/anti-HCV seropozitifliği ve risk faktörleri ile ilişkisi

Frequency of HBsAg/anti-HCV seropositivity and its relationship with risk factors in extrahepatic malignancies

Dr. Abdullah OKAN¹, Dr. İnci OKAN², Dr. Servet AKAR², Dr. Ender ELLİDOKUZ¹,
Dr. Hale AKBAYLAR¹, Dr. Binnaz ŞEKEROĞLU³, Dr. Fadime AKMAN⁴,
Dr. Fatma BACAŞIZ⁵, Dr. Ethem TANKURT¹, Dr. İlkey ŞİMŞEK¹, Dr. Ömür GÖNEN¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²,
Onkoloji Enstitüsü³, Radyasyon Onkolojisi⁴ ve Mikrobiyoloji⁵ Anabilim Dalı

ÖZET: Bu çalışma, primer karaciğer tümörü dışında malignitesi olan hastalarda HBsAg ve anti-HCV pozitifliği sıklığı ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapıldı. Çalışmaya doku tanısı olan 98 ekstrahepatik maligniteli hasta (56 kadın, 42 erkek, yaş ortalaması 52.1 ± 13.7) ve kontrol grubu olarak, malignite dışı nedenlerle hastaneye başvuran ve malignite saptanmayan 76 hasta (49 kadın, 27 erkek, yaş ortalaması 54.0 ± 16.4) alındı. Malign grubun % 84'ünün solid, % 16'sının ise hematopoetik tümörü vardı. Malign grupta kan transfüzyonu ve operasyon öyküleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla % 61'e karşı % 24, OR: 5.0 [2.4<OR<10.3], p<0.05 ve % 83'e karşı % 55, OR: 3.84 [1.83<OR<8.18], p<0.05). Malign grupta HBsAg seropozitiflik oranı (% 12.2), kontrol grubuna (% 1.3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu [OR: 10.47, 1.36<OR<220.46; p<0.05]. Malign grupta anti-HCV pozitiflik sıklığı da (% 5.1) kontrol grubuna göre (% 2.6) daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Malignite grubunda bulaş faktörlerinden yalnızca kan transfüzyonu öyküsü olanlarda HBsAg pozitifliği oranı (% 18.7), kan transfüzyonu öyküsü olmayanlara göre (% 0) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05); bununla birlikte lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede, malignite grubundaki deneklerde HBsAg pozitiflik olasılığını kestirmede bağımsız olarak etkili olan herhangi bir risk faktörü ayırt edilmedi.

Sonuç olarak, malign hastalarda kontrol grubuna göre kan transfüzyonu ve operasyon öyküsü daha yüksekti. HBsAg-pozitif malign olgularda kan transfüzyonu sıklığı daha yüksek oranda bulunmasına rağmen, risk faktörleri bağımsız olarak HBsAg pozitiflik olasılığını kestirmede etkili bulunmadı ve araştırılan diğer risk faktörlerinden etkilendiği saptandı.

Anahtar sözcükler: Malignite, HBsAg, anti-HCV, prevalans

SUMMARY: The aim of this study was to investigate the frequency of HBsAg/anti-HCV seropositivity and its association with risk factors in patients with extrahepatic malignancies. Ninety-eight patients diagnosed extrahepatic malignancies (56 female, 42 male, mean age: 52.1±13.7) and, as a control group, 76 patients who had no detected malignancy (49 female, 27 men, mean age: 54.0 ± 16.4) were included in the study. Eighty-four percent of malign group had solid tumor and in 16 % had hematopoietic tumor. The histories of blood transfusion and operation were significantly higher in the malign group comparing to controls (61% vs. 24% , OR: 5.0 [2.4<OR<10.3], p<0.05 and 83% vs. 55%, OR: 3.84 [1.83<OR<8.18], p<0.05; respectively). HBsAg seropositivity rates were significantly higher in the malign group (12.2%) than in the control group (1.3%) [OR: 10.47, 1.36<OR<220.46; p<0.05]. Although anti-HCV prevalence was higher in the malign group (5.1% vs. 2.6%), this difference was not statistically significant (p>0.05). In the malign group, among risk factors, only the history of blood transfusion significantly increased HBsAg seropositivity rates (18.7% in transfused vs. 0% in non-transfused, p<0.05). However, logistic regression analysis showed that there were no independent risk factors to predict the probability of HBsAg seropositivity in those with malignancy.

We conclude that although the frequency of blood transfusion and operation were higher in the malign group than in controls and, in HBsAg positive patients with malignancy, the frequency of blood transfusion was higher when compared to that of HBsAg-negative patients with malignancy, these risk factors are not independent factors to predict the probability of HBsAg seropositivity, and they are affected by other risk factors examined for this study.

Key words: Malignancy, HBsAg, anti-HCV, prevalence

Hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile enfeksiyon, ana bulaşma şekillerinin birbirine benzemesi nedeniyle benzer risk grup-

larında daha sıklıkla görülmektedir. Riskli gruplarının başında çok sayıda kan transfüzyonu yapılanlar, parenteral ilaç bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, transplant alıcıları, HBV veya HCV enfeksiyonluların eşleri ve çocukları, sağlık personeli, çok sayıda cinsel partneri olan heteroseksüeller ve homoseksüeller gelmektedir (1, 2).

Kanser hastaları da hepatit virüsleri bulaş faktörleri açısından sık kan transfüzyonuna maruz kalmaları, biyopsi ve operasyon gibi çeşitli invaziv girişimlere tabi tutulmaları ve hastane servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatabilmeleri nedeniyle yüksek riskli gruptadır. Ayrıca son yıllarda HBV'nin bazı hematopoetik tümörlerle, HCV'nin ise oral kanserlerle ilişkili olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (3, 4). Bu çalışmanın amacı, primer karaciğer tümörü dışında malignitesi olan hastalarda HBsAg/anti-HCV sıklığı ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya basit rastgele örnekleme yöntemi ile Nisan-Haziran 1996 döneminde Hematoloji, Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi polikliniğinde takibe alınmış, doku tanısı olan ekstrahepatik maligniteli 98 hasta (56 kadın, 42 erkek; yaş ortalaması 52.1 ± 13.7) ile malignite dışı nedenlerle İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve malignite saptanmayan 76 hasta (49 kadın, 27 erkek; yaş ortalaması 54.0 ± 16.4) kontrol grubu olarak alındı. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı birbirine benzerdi.

Her iki gruba da risk faktörleri veya bulaşma yolları olarak kan tranfüzyonu, operasyon, endoskopik girişim, hemodiyaliz, sağlık personeli olma, intravenöz ilaç kullanımı, transplantasyon, disposable olmayan iğnelerle enjeksiyon, dövme, akupunktur, diş çekimi, kulak deldirme, evli ya da bekar olma, evlilik dışı cinsel ilişki, hayat kadını olma, ailede karaciğer hastalığı veya HBV/HCV taşıyıcı birey öyküleri soruldu.

Son bir ay içinde kan transfüzyonu öyküsü olanlar, malignitesi olmadığı halde transfüzyon gerektiren hematolojik hastalığı olanlar, kronik karaciğer hastaları ve primer karaciğer tümörü olanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta serumlarında HBsAg II. kuşak, anti-HCV ise III. kuşak ELISA testleri ile bakıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows Release 7.0 istatistik programında tanımlayıcı testler, bağımsız iki grubun kantitatif ölçümlerinin karşılaştırılmasında t-testi, kalitatif değişkenlerde ki-kare veya Fisher ki-kare testleri, HBsAg pozitifliğini kestirmede bağımsız risk faktörleri olup olmadığının araştırılmasında ise lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Malignite ve kontrol grubunda risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Malignite grubu		Kontrol grubu		p	OR*
	n	%	n	%		
Transfüzyon	60	61	18	24	0.00	5.0
Operasyon	81	83	42	55	0.00	3.84
Endoskopi	35	36	16	21	0.05	2.08
Sağlık personeli	4	4	5	6.6	0.50	0.6
Akupunktur	3	3	1	1.3	0.63	2.37
Diş çekimi	95	97	72	95	0.7	1.76
Nondisposable iğne ile enjeksiyon	67	68	51	67	0.98	1.06
Kulak deldirme	52	53	44	58	0.62	0.82
Ailede karaciğer hastalığı veya HBV/HCV taşıyıcısı	14	14	5	6.6	0.17	2.37

*OR: Odds ratio

İki grupta da hemodiyaliz, dövme, IV ilaç kullanımı, hayat kadını olma, homoseksüel ilişki öyküsü yoktu. Malignite grubunda iki hastada multipl cinsel partnerle ilişki öyküsü mevcuttu.

Tablo 2. HBsAg/anti-HCV pozitif olguların tümör tanıları

HBsAg pozitif	n	anti-HCV pozitif	n
Lösemi	3	Meme kanseri	2
Meme kanseri	2	Mesane kanseri	2
Lenfoma	1	Beyin tümörü	1
Multipl myelom	1		
Akciğer kanseri	1		
Kolon kanseri	1		
Şvannoma	1		
Larinks kanseri	1		
Mesane kanseri	1		

SONUÇLAR

Her iki gruptaki bulaş faktörleri ile ilgili sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Malign grubun % 84'ünün solid, % 16'sının ise hematopoetik tümörü vardı. Malign grupta kan transfüzyonu öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti (sırasıyla % 61 ve % 24; OR: 5.0 [2.4<OR<10.3]; p<0.05). Malign grupta 14 (% 23) hastada kan transfüzyonu kanser tanısından önce yapılmıştı ve aynı hastalar arasında 1 hastadaki anti-HCV pozitifliği hariç HBV ve/veya HCV enfeksiyonu saptanmadı. Operasyon öyküsü de yine malign grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla % 83 ve % 55; OR: 3.84 [1.83<OR<8.18]; p<0.05). Bu gruptaki olguların % 55'i kanser tanısıyla birlikte veya daha sonra operasyon geçirmişlerdi.

HBsAg, 98 malign hastanın 12'sinde (% 12.2) pozitif bulunurken malignitesi olmayan kontrol grubundaki 76 hastanın birinde (% 1.3) pozitifliği [OR: 10.47, 1.36<OR<220.46; p<0.05]. Anti-HCV sıklığı ise malignite grubunda (5 hastada pozitif, % 5.1) kontrol grubuna göre (2 hastada pozitif, % 2.6) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Her iki grupta da anti-HBs sıklığı birbirine benzerdi (malignite grubu % 25.5, kontrol grubu % 23.7; p>0.05). Hem malign, hem de kontrol grubundaki hastaların

Tablo 3. HBV ve HCV ile enfekte olan ve olmayan olguların transfüzyon sayıları

	Transfüzyon pozitif	Transfüzyon negatif
HBsAg pozitif	12 (% 100.0)	0 (% 0.0)
HBsAg negatif	52 (% 60.5)	34 (% 39.5)
Anti-HCV pozitif	2 (% 40.0)	3 (% 60.0)
Anti-HCV negatif	48 (% 67.6)	23 (% 32.4)

% 44'ünde anti-HBs düzeyleri 150 IU'nin üzerindeydi. Hastaların hiçbirinde aynı anda HBsAg ve anti-HCV birlikteliğine rastlanılmadı. HBsAg ve anti-HCV pozitif bulunan malign olguların tanıları Tablo 2'de gösterilmiştir. Seropozitiflik sıklığı sonuçları ise Şekil 1'de özetlenmiştir.

Malignite grubunda bulaş faktörlerinden yalnızca kan transfüzyonu öyküsü olanlarda HBsAg pozitifliği oranı (% 18.7) [12/52], kan transfüzyonu öyküsü olmayanlara göre (% 0) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05). HBsAg-pozitif 12 malign olgunun hepsinde (% 100.0) kan transfüzyonu öyküsü varken, kan transfüzyonu yapılmadığı halde HBsAg pozitif bulunan malign olgu yoktu. Bununla birlikte lojistik regresyon analizi ile yapılan çoklu değerlendirmede, hem tüm deneklerde ve hem de yalnızca malignite grubundaki deneklerde HBsAg pozitifliği olasılığını kestirmede tek başına bağımsız olarak etkili olan herhangi bir risk faktörü ayırt edilmedi. Anti-HCV pozitif bulunan 5 olgunun yalnızca 2'sinde kan transfüzyonu öyküsü vardı. HBV ve HCV ile enfekte olan ve olmayan olguların transfüzyon sıklıkları Tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Malignite grubunda operasyon ve kan transfüzyonu sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Malign grupta, araştırılan risk faktörleri arasında yalnızca kan transfüzyonuna maruz kalma anlamlı olarak HBsAg pozitifliği sıklığını arttırmıştır; bu da kanser hastalarında HBV bulaş kaynağı olarak önemli risk faktörünün kan transfüzyonu olduğunu düşündürmektedir. Ancak, lojistik regresyon analiziyle inceleme yapıldığında, bu risk faktörleri HBsAg pozitiflik olasılığını

kestirmede bağımsız olarak tek başlarına etkili değildir ve araştırılan diğer risk faktörlerinden etkilenmektedirler.

HBsAg pozitiflik oranımız (% 12.2) Topeli ve arkadaşlarının 83 kanser hastası üzerinde elde ettiği sonuçla (% 14.4) benzerlik göstermektedir (5). Ancak bu çalışmaya dahil edilen hepatosellüler karsinomlu 5 olgu (4'ü HBsAg-pozitif) çıkarıldığında oran % 10.2'ye gerilemektedir. Kontrol grubunda saptanan HBsAg seropozitiflik oranı (% 1.3) ülkemizde normal popülasyon üzerinde yapılmış ve % 4.4-12.5 arasında bildirilmiş prevalans oranlarıyla karşılaştırıldığında oldukça düşük bulunmuştur (1). Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız popülasyon, hastaneye başvuran ve bazı risk faktörlerine maruz kalma riski yüksek olduğu varsayılabilecek bireylerden oluştuğu halde seroprevalansın önceki normal popülasyon çalışmalarına göre düşük çıkması ilginçtir. Bu sonuç üzerinde bölgeler arası farklılıklar, tayin için kullanılan testlerin duyarlılığı, kontrol grubu olarak daha önceki çalışmalarda alınan popülasyonun özellikleri (donör, asker, kırsal kesimde veya kentte yaşayanlar gibi), son yıllarda korunma önlemleri konusunda daha fazla bilinçlenme ve aşılama uygulamalarının giderek yaygınlaşması nedeniyle epidemiyolojik paternin değişmeye başlaması rol

oynamış olabilir. HBsAg sıklığı anti-HBs sıklığı ile birlikte ele alındığında, malign gruptaki hastaların % 38'inin, kontrol grubundaki hastaların ise % 25'inin HBV ile karşılaşmış olduğu görülmektedir. Kanser hastalarında her 5 kişiden ikisinin HBV ile enfekte olduğu düşünülürse, bu grubun rutin aşılama programına alınması akılcı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Çalışmamızda anti-HCV seropozitifliği (% 5.1) Topeli ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen sonuçlara göre (% 13.2) daha düşüktür (5). Ancak yine de bu oran kontrol grubuna ve Türkiye için bildirilmiş % 0.3-1.8'lik (ortalama % 1) prevalanslara göre daha yüksektir (2). Bu nedenle kanser hastalarında anti-HCV taraması uzun süreli takipte rutin bir test olarak kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte kan transfüzyonu sıklığı HBsAg-pozitif kanser hastalarında daha sıklıkla ayırt edildiğinden, hastalara kan verilmeden önce kan bankası tarama testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğünü daha fazla arttırıcı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kanser hastaları gibi risk altındaki gruplar için hepatit belirleyicileri başlangıçta ve takipte rutin tarama testi olarak kullanılmalı ve yine aynı hastalar için HBV aşısı rutin olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. Viral Hepatit 94. Kılıçturgay K (ed). s. 91, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 1994.
2. Çakaloğlu Y. Hepatit C virüsü enfeksiyonu (C hepatiti); epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. Viral Hepatit 94. Kılıçturgay K (ed). s. 191, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 1994.
3. Galun E, Ilan Y, Livni N, et al. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. Am J Pathol 1994, 145: 1001-7.
4. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. J Oral Pathol Med 1995, 24: 354-60.
5. Topeli A, Özyılkan Ö, Özyılkan E, et al. Prevalence of hepatitis C, B and D markers in cancer patients in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994, 13: 38-40.