

Behçet hastalığı ve hepatit C virusu arasında bir ilişki var mı ?

Is there any relationship between Behçet's disease and hepatitis C virus ?

Dr. Özden UZUNALIMOĞLU¹, Dr. Hakan BOZKAYA¹, Dr. Hülya ÇETİNKAYA¹,
Dr. A. Mithat BOZDAYI¹, Dr. Cihan YURDAYDIN¹, Dr. Hatice ERDİ², Dr. Aysel GÜRLER²,
Dr. Selçuk ÇAĞSIN¹, Dr. Selim KARAYALÇIN¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹ ve Dermatoloji² Bilim Dalları, Ankara

ÖZET: Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu ve Behçet hastalığı arasında ilişki olabileceğine dair bulgular çelişkilidir. Bugüne kadar Behçet hastalarında hem anti-HCV hem HCV-RNA ölçümlerini kullanarak HCV enfeksiyonu sıklığını araştıran bir prospektif çalışma yapılmamıştır. Bu prospektif çalışmanın amacı, geniş bir Behçet hastası grubunda HCV enfeksiyonu sıklığını değerlendirmektir. Bu amaçla 79 Behçet hastası çalışmaya dahil edildi. HCV enfeksiyonu tanısı hem anti-HCV hem de HCV-RNA ölçümleri ile kondu. Behçet hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığı % 12.6 olarak bulundu. Bu oran Türkiye'de daha önceki çalışmalarla ortaya konan sağlıklı kontrollerdeki orana (yaklaşık % 1) kıyasla belirgin olarak yüksektir. Bu bulgular ışığında, Behçet hastalığı ve HCV enfeksiyonu arasındaki olası ilişkileri araştırmak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı, hepatit C virusu, ekstrahepatik manifestasyonlar

SUMMARY: Data on a possible association between hepatitis C virus (HCV) infection and Behçet's disease are controversial. So far, there has been no prospective study examining this frequency of HCV infection by using both anti-HCV and HCV-RNA determinations in Behçet's disease. The aim of this prospective study was to assess the frequency of HCV infection in a large cohort of patients with Behçet's disease. Seventy-nine patients with Behçet's disease were included in the study. HCV infection was diagnosed by both anti-HCV and HCV-RNA determinations. Frequency of HCV infection was found to be 12.6% in patients with Behçet's disease and this ratio is significantly higher than that seen in healthy controls (nearly 1%) reported in previous studies in Turkey. In the light of these findings, further studies are needed to evaluate the possible link between HCV infection and Behçet's disease.

Key words: Behçet's disease, hepatitis C virus, extrahepatic manifestations

Kronik hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu çeşitli ekstrahepatik immunolojik hastalıklarla beraber olabilmektedir. Bunlar arasında HCV enfeksiyonunun özellikle mikst kriyoglobulinemi ile bir neden-sonuç ilişkisi içinde olabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (1-3). Kronik HCV enfeksiyonu olan bazı hastalarda görülen lenfositik sialoadenit, Sjögren sendromunu yansıtabilmektedir (4, 5). Mikst kriyoglobulinemi ve Sjögren sendromunun karakteristik özellikleri vaskülitir. Behçet hastalığı oral aft, genital ülser ve üveitle karakterli sistemik bir hastalıktır ve hastalığın ana lezyonu vaskülitir (6). Yeni bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonunun Behçet hastalığı ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir (7). Bu olgu sunusunda, akut C hepatitini takiben kronik C virus enfeksiyonu gelişen hastaya akut hepatit tanısından 5 yıl sonra Behçet hastalığı tanısı

konmuş; kronik C hepatiti için verilen interferon tedavisi ile Behçet hastalığının da remisyona girdiği görülmüştür. Bu sonuçlara kontrast olarak Oğuz ve arkadaşları Behçet hastalığı tanısı almış 224 olgunun retrospektif analizinde, anti-HCV prevalansını % 0.45 olarak bildirdiler ve Behçet hastalığı ve HCV enfeksiyonu arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri sürdüler (8). Bu nedenle Behçet hastalığı ve HCV enfeksiyonu arasında bir ilişki olabileceği konusundaki bilgiler çelişkilidir ve yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca bu konuda hem anti-HCV hem de HCV-RNA ölçümlerine dayanan bir prospektif çalışma yoktur.

Yeni kanıtlar bazı HCV genotiplerinin (1b) daha ciddi karaciğer hastalığına yol açabileceği yönündedir (9-11). Her ne kadar genotip farklılıklarının HCV enfeksiyonu ile birlikte olabilen çeşitli ekstrahepatik hastalıklarda da önemli olabileceği speküle edilmiş olsa da (12), şu ana kadar bunu destekler güçlü bir kanıt yoktur.

Bu prospektif çalışmada Behçet hastalığı tanısı almış hastalarda HCV enfeksiyonu prevalansını hem anti-HCV (2. jenerasyon ELISA) hem de HCV-RNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ölçümlerine dayanarak araştırdık. Ayrıca Behçet hastalarının enfekte oldukları HCV genotiplerinin Türk toplumunda yaygın görülen genotiplerden farklı olup olmadığını sınamak için HCV enfeksiyonu tanısı alan hasta serumlarında enfekte eden HCV genotiplerini test ettik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Hastalığı polikliniğinde izlenen toplam 79 Behçet hastası dahil edildi. Hastaların 44'ü kadın, 35'i erkek ve yaş ortalaması 36.5 ± 8.5 yıl (18-60 arasında) idi. Tüm hastalarda Behçet hastalığı tanısı uluslararası kriterlere göre kondu (13). Tüm hastaların ALT, AST, GGT, bilirubin, alkalin fosfataz, albumin değerlerini de içeren biyokimyasal analizleri yapıldı. HCV enfeksiyonu tanısı alan hastalar, karaciğer hastalığı yönünden ultrasonografik olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda HCV enfeksiyonunun varlığı hem anti-HCV (2. jenerasyon) hem de HCV-RNA (PCR) ölçümleri ile araştırıldı.

Hepatit serolojisi: Anti-HCV, 2. jenerasyon ELISA kiti (Abbott) ile test edildi. Ayrıca tüm hastalarda HBsAg, ELISA (Abbott) ile ölçüldü.

PCR ve HCV Genotiplemesi: Fenol-kloroform ekstraksiyonunu takiben "reverse transcription" ile cDNA elde edildikten sonra, HCV genomunun iyi korunmuş 5' bölgesinden 2 çift primer kullanılarak *nested-PCR* ile daha önce tarif edildiği şekilde çoğaltma gerçekleştirildi ve çoğaltılan örnekler etidyum bromid ile boyalı % 2'lik agaroz jelde yürütülerek 251 baz çiftlik bandlar ultraviyole altında görüntülendi. Pozitif PCR ürünleri üzerinde *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) yöntemi ile HCV genotiplemesi gerçekleştirildi (14).

SONUÇLAR

Yetmiş dokuz hastanın 10'unda (% 12.6) anti-HCV pozitif olarak bulundu. Bu 10 hastanın hiçbirinde hepatit B yüzey antijeni saptanmadı ve 3/10 hastada ALT düzeyleri normal sınırların 1.5 katının üzerinde idi (Tablo 1). On hastanın hiçbirinin fizik muayeneleri ve ultrasonografik incelemelerinde splenomegali ve karaciğer atrofisi, portal ven genişlemesi, asit gibi ileri dönem karaciğer

Tablo 1. Anti-HCV pozitif Behçet olgularının ALT düzeyleri, HCV-RNA ve HCV genotip bulguları

Hasta No.	ALT (U/L)	HCV-RNA (PCR*)	HCV genotipi
1	51	+	Ib
2	56	+	Ib
3	68	-	
4	29	+	Ib
5	31	-	
6	16	-	
7	48	+	Ib
8	75	+	Ib
9	69	+	Ib
10	28	+	Ib

PCR*= polimeraz zincir reaksiyonu

hastalığı bulgusu yoktu. ALT düzeyleri 1.5 katına ulaşan 3 olgunun karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde kronik hepatitle uyumlu bulgular elde edildi. Anti-HCV pozitif olan 10 hastanın 7'sinde PCR ile dolaşımda HCV-RNA'nın varlığı gösterildi. Yüksek ALT düzeyleri olan 3 olgunun 2'sinde HCV-RNA pozitifliği.

Çalışma kapsamındaki 79 hastanın hepsinde hepatit B yüzey antijenemisi de test edildi. Yetmiş dokuz hastanın 3'ünde (% 3.7) HBsAg pozitif olarak saptandı. HBsAg pozitif olan olgular asemptomatikti ve 3 hastanın da transaminaz değerleri normal sınırlar içinde idi. Hepatit B virus enfeksiyonu olan hiçbir hastada HCV enfeksiyonu işaretleyicileri saptanmadı. Viral işaretleyicileri (anti-HCV ve HBsAg) negatif olan geri kalan 66 hastanın yalnızca 3'ünde yüksek ALT değerleri (86-162 U/L arasında) saptandı.

HCV-RNA pozitif olarak bulunan 7 hastanın HCV genotip analizleri yapıldı. Genotipleme sonucunda 7 hastanın tümünün Türkiye'de yaygın tip olan genotip Ib ile enfekte oldukları görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışma sonuçları Behçet hastalarında HCV enfeksiyonu prevalansının artmış olduğunu göstermektedir. Türk toplumunda HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık % 1 olduğu ortaya konmuştur (15) ve Behçet hastalarında bulduğumuz % 12.6'lık oranın bunun oldukça üzerinde olması Behçet hastalığı ile HCV enfeksiyonu arasında bir ilişkinin olabileceğini telkin etmektedir.

Geniş bir olgu serisinde elde ettiğimiz bulgular, Münke ve arkadaşlarının tek olgu şeklinde bildirdikleri olası Behçet hastalığı-HCV birliğine çok açık bir kanıt getirmemekle birlikte, bu hastalarda HCV enfeksiyonu prevalansının hafif, ama göz ardı edilemeyecek oranda yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. HCV enfeksiyonu ile birlikte olabileceği ileri sürülen çeşitli ekstrahepatik hastalıkların görülme sıklığı için farklı oranlar verilmektedir (5, 12, 16). Değişik coğrafi bölgelerde elde edilen bu farklı sonuçlar nedeniyle HCV enfeksiyonu ile çeşitli ekstrahepatik hastalıklar arasındaki ilişkiler konusunda genellemeler yapmak güçleşmektedir. Bu nedenle farklı coğrafi bölgelerde HCV enfeksiyonu-Behçet hastalığı ilişkisinin araştırılması için haklı bir gerekçe ortaya çıkmaktadır.

Bizim bulgularımıza kontrast olarak Oğuz ve arkadaşları daha geniş bir olgu serisinde Behçet hastalarında HCV prevalansının % 0.45 gibi çok düşük bir oranda olduğunu bildirdiler (8). Bizim sonuçlarımızla kıyaslandığında özellikle aynı coğrafi bölgede böyle farklı bulguların elde edilmesi ilginçtir. Oğuz ve arkadaşları anti-HCV antikorları için pozitif kontrol olarak kullandıkları hemodializ hastalarında % 51 gibi yüksek bir anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Anti-HCV antikorları ölçümü için kullandıkları EIA kitinin (UBI HCV EIA 4.0, United Biomedical, Lake Success, N.Y.) yüksek duyarlılığına rağmen Behçet hasta grubunda anti-HCV prevalansını oldukça düşük bulmuş olmaları, testlerin duyarlılığındaki farkların iki çalışma sonuçları arasındaki farkı açıklayamayacağını düşündürmektedir. Ancak, önceki çalışmalarda HCV-RNA ölçümü kullanılmamış olmakla beraber bizim çalışmamızda anti-HCV pozitif bulunan 10 hastanın 7'sinde dolaşımda HCV-RNA varlığı saptanarak HCV enfeksiyonu doğrulanmıştır. Bununla beraber anti-HCV negatif/HCV-RNA pozitif bir olguya rastlanmamıştır. Bütün bunlara karşın iki çalışma arasındaki farklı sonuçların nedenleri pek açık değildir. Oğuz ve arkadaşları 200'den fazla hasta üzerinde çalışmalarına karşın bizim olgu sayımız da kıyaslama olanağı sağlayacak kadar yeterlidir. Örnekleme ve serumların korunmasındaki farklılıklar, iki çalışma sonuçları arasındaki

farkın diğer bir nedeni olabilir.

Yeni olarak bazı HCV genotiplerinin (Ib) daha ciddi karaciğer hastalığına yol açtığına dair kanıtlar elde edilmiştir (9-11). Benzer biçimde HCV enfeksiyonuna eşlik eden kimi ekstrahepatik hastalıkların ortaya çıkmasında bazı HCV genotiplerinin rol oynayabileceği ileri sürülmüş ancak bunu destekleyecek kanıtlar elde edilememiştir (12). Bizim çalışmamızda, HCV-RNA pozitif olarak saptanan 7 hastanın tümü genotip Ib ile enfekte idi. Türkiye'de kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğunun (% 80) genotip Ib ile enfekte oldukları dikkate alındığında, Behçet hastalarında elde edilen sonucun Türkiye'deki genotipik dağılıma paralel olduğu ve Behçet hastalığı ile spesifik bir HCV genotipinin ilişkisinin bulunmadığı ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada HCV enfeksiyonu tanısı alan hiçbir hastaya tanı öncesi bir başka nedenle veya HCV enfeksiyonu tanısı sonrasında örnekleme yapılmadan önce interferon tedavisi verilmedi. Kronik HCV enfeksiyonuna eşlik eden ekstrahepatik hastalıkların patogenezinde virusun rol oynadığının ortaya konması güçtür. Ancak eğer virus bu hastalıkların ortaya çıkmasından sorumlu, en azından tetikleyici ise, antiviral bir ajanla virusun baskılanması, ekstrahepatik hastalığı da kontrol edecektir. Bu, özellikle HCV enfeksiyonu ile birlikte olan vaskülit için geçerlidir; interferon tedavisi ile kriyoglobulineminin remisyona girebildiği bilinmektedir (12, 17). Bu noktada, önceki çalışmalarda ortaya konan Behçet hastalığının interferon tedavisine yanıt verebileceği bulgusu önem kazanmaktadır (18, 19). Bu bulgu, Behçet hastalığının patogenezinde viral bir etyolojinin varlığını desteklemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada önceki kohort çalışmalara zıt olarak Behçet hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığının hafif, ama normal popülasyona göre belirgin olarak arttığını bulduk. Önceki çalışmalarla kıyaslandığında elde edilen farklı sonuçlar Behçet hastalığı-HCV enfeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak için yeni çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-300.
2. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role of hepatitis C infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.
3. Sansonno D, Cornacchi V, Iacobelli AR, et al. Localization

- of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995; 21: 305-12.
4. Haddad J, Deny P, Munz-Gothel C, et al. Lymphocytic sialoadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-3.
 5. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-848.
 6. Gürler A, Ertan C, Kazeruni H, Sayman N. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezinde izlemekte olduğumuz 1066 Behçet hastası ve klinik gözlemleri. III. Ulusal Behçet Hastalığı Kongre kitabı 37-48, 1991.
 7. Münke H, Stöckmann F, Ramadori G. Possible association between Behçet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection (letter). *N Engl J Med* 1995; 332: 400-1.
 8. Oğuz A, Sametoğlu F, Erdoğan S. More on hepatitis C virus and Behçet's syndrome (letter). *N Engl J Med* 1995; 333: 322.
 9. Mita E, Hayashi N, Kanzawa Y, et al. Hepatitis C virus genotype and RNA titer in the progression of type C chronic liver disease. *J Hepatol* 1994; 21: 468-73.
 10. Hino K, Sainokami S, Shimoda K, et al. Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1994; 42: 299-305.
 11. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 1050-6.
 12. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-20.
 13. International Study group for Behçet's disease. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
 14. Ravaggi F, Chan SV, Dow BC, et al. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences in serological reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. *Transfusion* 1993; 33: 7-13.
 15. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. *Viral Hepatit 94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını* 1994: 15-31.
 16. Cacoub P, Musset L, Lunel Fabiani F, et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 689-92.
 17. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled cross-over trial. *Gut* 1993; 34 (suppl 2): S144-5.
 18. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al. Systemic interferon alfa-2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1098-1100.
 19. Dündar S, Demiroğlu H, Özcebe O, et al. Alpha interferon in Behçet's disease. *Hematol Rev* 1996; 9: 285-90.