

Hemodializ Ünitesinde HCV Antikorları Prevalansı

Dr. Ercan OK, Dr. Hüseyin TÖZ, Dr. Nadir YÖNETÇİ,
Dr. Ali BAŞÇI, Dr. Yücel BATUR, Dr. Hanefi ÇAVUŞOĞLU

Özet : Non-A, non-B hepatit virüsleri, hemodializ hastalarındaki hepatitlerin en büyük sebebi gibi görünmekte olup, yüksek kronikleşme oranıyla uzun süre yaşayan hemodializ ve transplantasyon hastalarında ciddi tehdit yaratmaktadırlar. Yakın zamanda hepatit-C virüsü (HCV) tanımlanmış ve ardından rekombinan DNA tekniğiyle üretilmiş bir viral antijenin (c100-3) kullanıldığı anti-HCV EIA ile yapılan çalışmalarla da non-A, non-B hepatitin major etkeninin HCV olduğu gösterilmiştir.

Hemodializ ünitemizde anti-HCV EIA ile HCV antikorları araştırıldı. 85 kronik hemodializ hastasının 21'inde (%24.7) anti-HCV antikorlar saptanırken, hiçbir hemodializ personelinde test pozitif bulunmadı. HCV enfeksiyonu ile kan transfüzyonu arasındaki ilişki ortaya kondu($p<0.01$).

Sonuç olarak HCV enfeksiyonunun yaygın olduğu, çözümün HCV ile enfekte kanların saptanarak, transfüzyonunun önlenmesi, daha iyisi r-Hu Epo kullanılmaya kan transfüzyonundan tümüyle sakınmak şeklinde olabileceği kanıtına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Non-A, non-B hepatit-C virüsü, anti-HCV antikorlar, hemodializ.

Summary: THE PREVALANCE OF HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN HEMODIALYSIS UNIT

The major agents of hepatitis in hemodialysis and transplantation patients create non-A, non-B hepatitis viruses and a serious threat for patients with long survey because of high rate of chronicity.

Recently, hepatitis C virus (HCV) is described and later it's stated that the major agent causing non-A, non-B hepatitis is HCV with studies involving anti-HCV EIA, which makes use of a viral antigen, c 100-3 produced by a recombinant DNA technique.

In our hemodialysis unit, antibody to hepatitis C virus were studied with anti-HCV EIA. While it was found positive in 21 of 85 (%24.7) chronic hemodialysis patients, no positive result was obtained in the staff. The relationship between blood transfusions and HCV infection was demonstrated ($p<0.01$).

In conclusion, HCV infection is common in this group of patients and the solution lies in the prevention of transfusion of HCV infected blood and avoiding blood transfusion completely by the use of r-Hu Epo seems to be a better alternative.

Key words: Non-A, non-B hepatitis, hepatitis C virus, anti-HCV antibodies, hemodialysis.

Dializ ve transplantasyon ile son dönem böbrek hastalığında yaşamın sürdürülebilmesi olası hale geldikten sonra, bu hastalarda karaciğer hastalığı önemli bir sorun olarak belirmiştir. Uzun süre yaşayan renal transplant hastalarında, kronik karaciğer hastalığının major ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir(4). HBV ve non-A, non-B virüslerine bağlı hepatitler bu grup hastalardaki karaciğer hastalığının başlıca sebepleridir. Bozulmuş immün yanıt ve kan transfüzyonlarından ötürü B ve non-A, non B hepatit (NANBH) insidensi belirgin şekilde yüksektir.

1970'li yılların başında HBV yüzey antijeninin gösterilmesinden sonra, enfekte kan ürünlerinin eliminasyonu mümkün olurken, yanısıra HBV ile enfekte hastalar belirlenerek çoğu hemodializ ünitesinde bunların diğer hastalardan ayrılması yoluna gidilmiştir. Son olarak da, yakın zamanda HBV enfeksiyonundan korunmada aktif immünizasyon tanımlanmıştır. Tüm bu gelişmeler sayesinde HBV'ne bağlı karaciğer hastalığı azaltılabilmektedir. Geline bu noktada, NANBH hemodializ ünitelerinde görülen hepatitler içinde ağırlığı oluşturma yolundadır. Bu hasta grubunda daha da belirgin olan subklinik seyir ve olguların en az yarısı için sözkonusu olan kronikleşme, transplantasyon için yaratabileceği tehdit konunun önemini ortaya koymaktadır.

NANBH ilk kez 1975 yılında tanımlanmış olup, kan transfüzyonunun en sık ve ciddi komplikasyonlarından birisidir(6). Hemofilikler, hemodializ hastaları, organ transplant alıcıları, intravenöz uyuşturucu ilaç bağımlıları, onkoloji hastaları yüksek risk gruplarını oluşturmaktadır.

Subklinik seyir, orta derecede ALT yüksekliğine karşın olguların en az %50'sinde kronik hepatit gelişmekte, bunların da %20'sinde siroz oluşmaktadır. Ayrıca hepatosellüler karzinoma ile de ilişkili görünmektedir.

Donör kanlarının HBV açısından iyi tarandığı toplumlarda, post transfüzyonel hepatitlerin (PTH) %90'ından sorumlu olduğu bildirilen NANBH virüs ya da virüslerinin saptanmasına yönelik yoğun çalışmalar sonucu, yakın zamanda, A.B.D.'nde Chiron Corporation'daki araştırmacılarca parenteral geçen NANBH viral genomundan bir c-DNA klonu izole edilmiş ve bu virüs hepatit-C virüsü olarak isimlendirilmiştir(5). Flavivirus ailesinden olduğu sanılan, 80 nm'den küçük, lipid zarflı, tek sarmallı bu RNA virüsünün regülatuar proteinlerinden olduğu düşünülen polipeptid yapıda bir antijenin (c 100-3) rekombinan DNA tekniği ile elde edilmesi mümkün olmuş ve ardından bu antijenin kullanıldığı, anti-HCV antikorları saptamaya yönelik testler tanımlanmıştır (9). Yapılan ilk çalışmalarda posttransfüzyonel NANBH'lerde kronik olgularda %80, akut olgularda %15 oranında anti-HCV EIA pozitif bulunmuştur; parenteral girişim öyküsü olmayan NANBH olgularının da %58'inde anti-HCV antikorlar saptanmıştır (9). Bunlar göstermektedir ki, HCV tüm dünyada NANBH'lerin major nedenidir.

Çalışmamızda, NANBH için önde gelen bir risk grubu olan hemodializ hastalarında anti-HCV prevalansını, bunun kan transfüzyonu, NANBH tanısı için daha önce kullanılmış özgül olmayan biokimyasal, serolojik göstergeler ve HBV enfeksiyonu ile ilişkilerini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Kasım 1990'da Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hemodializ ünitesinde 85 kronik hemodializ hastası ve 17 hemodializ personelinde anti-HCV antikor prevalansı araştırıldı. Hastaların 51'i erkek, 34'ü kadın idi. Yaşları 6 ile 64 arasında değişmekteydi (Ort. 37.8 ± SD 1.7).

Hemodializ süreleri ve kan transfüzyonları saptandı. Hemodializ süreleri 1 ile 87 ay ara-

sında idi (Ort. $16.9 \pm SD 1.9$). Ortalama kan transfüzyon ünit sayısı $17.8 \pm SD 2.9$ idi. Transfüze edilen kan ünitesi sayısına göre hastalar 3 gruba ayrıldı (0-7, 8-15 ve 15'den fazla).

Hemodializ süresince ayda bir kez olmak üzere bakılmış ALT değerleri incelendi. Normalin üst sınırının iki katını aşan değerler ALT yüksekliği olarak değerlendirildi.

Anti-HCV antikor araştırılmak üzere alınan serumlar, çalışılana dek $-20^{\circ}C$ 'de saklandı. Abbot Diagnostics'in anti-HCV EIA kitlerinde yararlanıldı. 3 negatif ve 3 pozitif kontrolden hesaplanan cut-off değerinin üzerinde bulunan sonuçlar anti-HCV için pozitif kabul edildi. Tüm hastalarda anti-HCV yanısıra HBsAg, anti HBs ve anti-HBc IgG sonuçları gözden geçirildi.

Sonuçları değerlendirmede, Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'ndeki MINITAB hazır paket programından yararlanıldı. Değerlendirme χ^2 (ki-kare) testi ile yapıldı. Ayrıca oranlar arasındaki farkı araştırmak için de, yine χ^2 testi kullanıldı.

SONUÇLAR

85 hastanın 21'inde (%24.7) anti-HCV pozitif bulundu. 17 hemodializ personelinin tümünde test negatifti.

Yaş ve seks ile anti-HCV pozitifliği arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamıza göre, hemodializ süresi ve anti-HCV pozitifliği arasında ilişki mevcuttu ($p < 0.01$) (Tablo-I). Hemodializ süresine göre oluşturulmuş 3 grupta (0-12 ay, 12-24 ay, 24 aydan fazla) anti-HCV pozitifliği sırasıyla %8.3, %26.0 ve %78.5 bulundu. Her üç grup arasındaki istatistiksel fark da anlamlı idi ($p < 0.01$).

Tablo I: Hepatitis-C virus Enfeksiyonunun Hemodializ Süresi ve Kan Transfüzyonu Miktarıyla ilişkisi.

	Hemodializ Süresi (ay)			Kan Transfüzyonu (Ünite)		
	0-12	13-24	>24	0-7	8-15	>15
Anti-HCV(+)n: 21	4	6	11	4	4	13
Anti-HCV(-)n: 64	44	17	3	38	16	10
	$p < 0.01$			$p < 0.01$		

Kan transfüzyonu miktarı dikkate alınarak oluşturulan gruplarda (0-7 ünite, 8-15 ünite, 15 üniteden fazla) anti-HCV sırasıyla %9.5, %20.0 ve %56.5 oranında pozitif saptandı. Birinci ile ikinci grup arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), ikinci ile üçüncü ($p < 0.05$) ve birinci ile üçüncü ($p < 0.01$) arasındaki fark anlamlıydı. Transfüzyon miktarı ve anti-HCV pozitifliği ilişkili bulundu ($p < 0.01$) (Tablo-I).

ALT yüksekliği olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0.01$), anti-HCV pozitifliği ve ALT yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.01$) (Tablo II).

Toplam 55 hastada HBV ile karşılaşıldığını gösterir serolojik bulgu mevcuttur, bunlar dışında 8 hastada da aşılama ile anti-HBs pozitifliği sağlanmıştır. Herhangi bir HBV göstergesinin pozitif olduğu grupta, tümünün negatif olduğu diğer grup arasında anti-HCV pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Tablo -II). HBsAg (+) 6 hastanın yalnızca birinde anti-HCV pozitif bulundu. İzole anti-HBcIgG pozitifliği olan 6 hastanın ise hiçbirinde anti-HCV pozitif değildi. Anti-HBc IgG ve anti-HCV pozitifliği ilişkili bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo-II).

TARTIŞMA

NANBH için başlıca risk gruplarından olan hemodializ hastalarında anti-HCV EIA ile yaptığımız çalışmada HCV antikorları preva-

Tablo II: Anti-HCV Pozitifliğinin ALT Düzeyi, Anti-HBc Antikor Varlığı ve HBV Enfeksiyonu ile İlişkisi.

	ALT		Anti-HBc		HBV Serolojisi	
	+		+		+	
Anti-HCV(+)n:21	15	6	11	10	16	5
Anti-HCV(-)n: 64	10	54	26	38	39	25
	p<0.01		p>0.05		p>0.05	

lansı %24.7 olarak bulunmuştur. Bu oran İspanya'da %20 (7), Almanya'da %5.5 (11), A.B.D.'nde %15.7(12) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise, Balık ve arkadaşlarınca yayınlanmış bir çalışmada, bu grup hastalarda prevalans %18.6'dır (3).

Ünitemizde yakın zamanda gerçekleşen kapasite artışı nedeniyle, hastalarımızın %29'u 6 aydan daha kısa süredir hemodialize girmektedir. Yanısıra, daha sonra da tartışacağımız üzere, 7 hastamızda son üç ay içinde NANBH ile uyumlu olabilecek ALT yükseklikleri gözlenmiştir. Bu iki nokta da dikkate alındığında, bulduğumuz anti-HCV prevalansı diğer merkezlerden bildirilen rakamlara göre daha yüksek görünmektedir. Buna neden olarak donör popülasyonundaki HCV prevalansı, kan transfüzyonu yoğunluğu, ünite içindeki Dezenfektan prosedürler düşünülebilir. Bölge-
mizde donör popülasyonundaki prevalansı bildirir tamamlanmış çalışma olmadığından bunun katkısı irdelenememiştir. Bu ülkelerle kıyaslandığında, rekombinan insan eritropoetininin (r-Hu Epo) bizde görece yeni ve az kullanılıyor oluşu, kan transfüzyonunu ve dolayısıyla anti-HCV prevalansını arttırıyor olabilir. Etkinliği tartışılır ya da sınırlı olsa da, 1980'li yıllarda posttransfüzyonel NANBH insidensini azaltmak amacıyla önerilmiş ve bazı ülkelerde uygulama bulmuş (1,8), donör kanlarının ALT düzeyi ve anti-HBc antikorlar açısından taranması gibi nonspesifik testlerin kullanılmıyor oluşu, bir diğer faktör olarak değerlendirilebilir.

Yaptığımız çalışmada, anti-HCV pozitifliği ile

transfüzyon sayısı arasında direkt bir ilişki bulunmuştur. 8 üniteden az transfüzyon yapılmış grupta anti-HCV pozitifliği %9.5 iken, 8-15 ünite kan alan grupta %20.0, 15 ünite-
den fazla alan grupta %56.5 olarak saptanmıştır. 40 ünitenin üzerinde transfüzyon uygulanmış 7 hastanın 6'sında anti-HCV pozitifdir, diğer tek hasta ise HBV'na bağlı bir kronik hepatit olgusudur. Transfüzyon ve seroloji ilişkisini irdleyen Kaliforniya Üniversitesi'nden 102 hemodializ hastasını içeren yayınlanmış çalışmada, istatistik olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (12).

İki yıldan uzun süredir hemodialize girmekte olan 14 hastamızın 11'inde (%78.5) anti-HCV pozitifdir. Bu çarpıcı ve ürkütücü bir orandır. Hemodializ süresi ile gösterilmiş seroloji ilişkisi kan transfüzyonundan bağımsız olarak ileri sürülemez. Zira, hemodializ süresi ve transfüzyon sayısı önemli oranda koşut görünmekte olup, bu iki değişken esas alınarak oluşturulmuş gruplar kabaca çakışmaktadır. Bu arada gerek hemodializ süresi, gerekse kan transfüzyonu ile anti-HCV arasındaki ilişkinin incelendiği grupların ilklerinde anti-HCV testinin geç pozitifleştiği, 4-6 aya erişebildiği (5) dikkate alınınca, bu gruplara ilişkin oranların belli bir hata payı içerebileceğini belirtmek gerekir.

Daha önce NANBH'den korunma amacıyla kullanılmış anti-HBc antikor varlığı ile anti-HCV arası ilişki saptanmamıştır, literatürde de bu doğrultuda sonuçlara rastlamak olasıdır (9). Diğer bir nonspesifik marker olan ALT yüksekliği ise ilişkili bulunmuştur. HCV seropozitifliği ALT yüksekliği olan grupta %60 iken, ALT normal olan grupta %10'dur.

Anti-HCV pozitif 21 hastanın 11'inde kronik NANBH ile uyumlu, bir yıldan uzun süreli ALT yükseklikleri vardır. 4 olguda son bir yıl içinde akut NANBH gözlenmiş olup, tümünde enzim yüksekliği dalgalanarak sürmektedir. Anti-HCV pozitif olguların %21'inde (6/21)

ALT normal sınırlardadır. Bunun yorumu açık değildir. Akut olgularda, iyileşmeyi izleyerek birkaç yıl içinde antikorların kaybolduğu bildirilmektedir (12). Bu 6 hastanın akut, iyileşmiş olgular olduğu, test pozitifliğinin ise henüz kaybolmadığı düşünülebilirse de, bunların 3'ü, 5 yıldan uzun süredir izlenmekte olup, bu süre içinde saptanmış ALT yüksekliği bulunmamaktadır.

Süregelen ALT yüksekliği olan 25 hastanın 15'inde (%60) anti-HCV antikorların varlığı gösterilmiştir. 2 olgu HBV'na bağlı kronik hepatit iken, geri kalan 8 hastanın 7'sinde ALT yüksekliği son üç ay içinde tespit edilmiştir ve serolojik göstergelere göre bunlar NANB hepatittir. Bunların hiç değilse bir kısmında anti-HCV antikorların pozitifleşmesi beklenebilir. Kronik hepatiti destekler biokimyasal anormalliklere sahip hastalar içinde, HBV enfeksiyonu olan 2 hastaya karşılık, 15 HCV enfeksiyonunun varlığı ünitemizde de NANBH'in daha ön planda olduğunu ve major etkenin de HCV olduğunu göstermiştir. Bir yıldan daha uzun süreden beri ALT yüksekliği bulunan ve HBV enfeksiyonu göstergeleri-

nin olumsuz olduğu bir hastada anti-HCV'nin negatif bulunması, bunun non-enfeksiyöz bir patolojiye ya da HCV dışında olası bir diğer NANBH virüsüne (2,10) bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Geçiş yollarındaki ortaklıklar nedeniyle, HCV ve HBV serolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. HBV serolojisi pozitif grupta anti-HCV prevalansı %29.0 iken, diğer grupta %16.6 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, hemodializ ünitemizde HCV enfeksiyonunun oldukça yaygın olduğu ve bunun kan transfüzyonuyla açık bir ilişkisi bulunduğu söylenebilir. Bu önemli sorunun çözümü yolunda, anti-HCV antikorları saptayan testlerin ortaya konmasıyla atılmış ilk dev adımları, daha duyarlı ikinci jenerasyon testlerin geliştirilmesi izleyecek gibi görünmektedir. Böylece, bir yandan rekombinant eritropoetinin kullanımıyla son dönem böbrek hastalığında transfüzyondan sakınılırken, öte yandan HCV ile enfekte kanların güvenilir bir şekilde eliminasyonu mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alter HJ, et al.: Donor transaminase and recipient hepatitis, impact on blood transfusion services. JAMA 1981; 246(6): 630-4.
2. Alter HJ, Sainpliner RE: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med, 1989; 321(22): 1494-500.
3. Balık I ve ark.: Çeşitli risk gruplarında hepatit C virus antikorlarının prevalansı. The Turkish Journal of Gastroenterohepatology 1990; 1: 55-8.
4. Boyce NW, et al: Non-hepatitis B- associated liver disease in a renal transplant population. Am J Kidney Dis, 1989; 11: 307-12.
5. Choo Q-L, et al: Isolation of c-DNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-61.
6. Dienstag JL: Recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology 1983; 85: 439-62.
7. Esteban JI, et al: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 1989; 2: 294-6.
8. Koziol DE, 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 1986; 104 (4): 488-95.
9. Kuo G, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362-4.
10. Mosley JW, et al: Non-A, non-B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. JAMA 1990; 263(1): 77-8.
11. Roggendorf M: Antibody to hepatitis C virus. Lancet 1989; 2: 324-5.
12. Zeldis JB, et al: The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. Ann Intern Med 1990; 112: 958-60.