

Hemodializ hastaları ve aile bireylerinde hepatit B, C ve HIV serolojik işaretleri

Hepatitis B,C and HIV seromarkers among hemodialysis patients and family members

Dr. Orhan YAZANEL, Dr. Fikri CANORUÇ, Dr. Abdurrahman KAPLAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji, Gastroenteroloji Bilim Dalları ve Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET: Bu çalışmada amacımız, hemodializ hastaları ve onların aile bireylerinde, benzer bulaşma karakterlerine sahip üç virusun (hepatit B,C ve HIV) serolojik işaretlerini araştırmak ve aynı zamanda hepatit B (HB) aşılama programı için temel verileri elde etmektir. Çalışılan 52 hemodializ hastası, 68 aile üyesi ve 33 sağlıklı kan vericisinde hepatiti B yüzey antijen (HBsAg) taşıyıcılığı prevalansı sırası ile %17 (n:9), %11.8 (n: 9) ve %6.6 (n: 2) olarak bulundu. Hemodializ hastalarının %36.5 (n:19), aile üyelerinin %34 (n: 23), kontrol grubunun da %24'ünde (n: 8) anti-HBs antikoruna saptandı. Hemodializ hastalarında hepatitis C virusuna karşı antikor (anti-HCV) prevalansı (%48), aile üyeleri (%0) ve kontrol grubundan (%0) çok anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Üç hastada (%6), HBs Ag ve anti-HCV antikoruna birlikteydi. Çalışılan serumların hiçbirisi anti-HIV antikoruna taşıymıyordu. Bu veriler göstermiştir ki, HCV enfeksiyonu, hemodializ hastaları için önemli bir sağlık problemidir ve kan transfüzyonları kadar hemodializ ortamı da bulaşmada rol oynayabilir. Bunun aksine, HBV için verilerimiz, bulaşmada aile içi yakın temas olasılığını desteklemektedir. Nihayet, Diyarbakır bölgesi için HIV enfeksiyonu, henüz bir problem oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodializ hastaları, aile üyeleri, hepatitis B,C, HIV serolojik göstergeleri

HEPATİT B ve C virüsleri, başlıca kan, kan ürünleri ve cerrahi girişimlerle bulaşan enfeksiyöz hepatit etkenleridir (1). Yüksek kronikleşme oranına sahip olan her iki virusun, karaciğer sirozuna (KC'S) neden olma ve hepatosellüler karsinoma (HCC) ile %75-90 oranında birlikteliği (2,3) bazı HBsAg'i negatif hastalarda dahi histopatolojik olarak gösterilmiştir. Diğer yandan, transplantasyon şansını yakalayan hepatit B ve C virus taşıyıcısı asemptomatik hastalarda, operasyon ve immünosupresif tedavi, karaciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (4). Nitekim, transplantasyon sonrası erken ve geç dönem

SUMMARY: The goal of this study was to investigate the prevalence of three blood-borne viruses (hepatitis B,C and HIV) seromarkers among hemodialysis (HD) patients (pts) and their family members and also to obtain baseline data for the hepatitis B vaccination programme. Among 52 adult HD pts, 68 family members and 33 health blood donors studied, the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier state was found to be 17% (n: 9), 11.8% (n: 8) and 6% (n: 2), respectively. 36.5% of uremic patients (n: 19), 34% of family members (n: 23) and 24% of the healthy blood donors (n: 8) were positive for anti-HBs antibody screening in their sera. Antibody to hepatitis C virus (Anti-HCV) prevalence was significantly higher (48% vs 0% and 0%) than those in 64 relatives and in 33 healthy blood donors ($p<0.001$). In three of the patients (6 %), both HBsAg and anti-HCV were present. In none of the study groups, anti-HIV antibody was detected. These data indicate that, HCV infection is a serious health problem among hemodialysis patients, and hemodialysis environment as well as blood transfusions, may play an important role for transmission. Family members are not at a high risk for HCV infection. In contrast to this, our data confirms the possibility of intrafamilial spread of HBV infection, through close contact. Finally, HIV infection has not been yet a problem in Diyarbakır province.

Key words: Hemodialysis patients, family members, hepatitis B, C seromarkers, anti-HIV

karaciğer yetmezliği, %8-28 oranı ile önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır (5,6). Bu derecede öneme sahip olan HBV ve HCV enfeksiyonunun naklinde, parenteral olmayan geçiş şekilleri deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla gündeme gelmiştir (7). Gelişmekte olan bölgelerde anneden çocuğa vertikal geçiş (8) yanında toplu yaşam koşulları ve aile içi yakın temasın önemi genellikle yadsınmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise transfüzyon nedeniyle yeni HBV enfeksiyonlarının önü alınmış olmasına rağmen, taşıyıcı hayat kadınları, homoseksüel erkekler, intra venöz ilaç bağımlıları yüksek potansiyel risk grubu olma özelliğini sürdürmektedirler (9).

Tablo 1. Çalışma gruplarında serolojik işaretlerin dağılımı

	Hemodializ h. (n: 52)	Aile üyeleri (n: 68)	Kontrol grubu (n: 33)
HBsAg(+) (%)	17 (n:9)	11.8 (n: 8)	6.6 (n: 2)
HBeAg (%)	0	0	0
Anti-HBs(%)	36.5 (n: 19)	34 (n: 23)	24 (n: 8)
IgG Anti-HBc(%)	33 (n:17)	30.8 (n: 21)	24 (n: 8)
Tek başına+	%7.6 (n:4)	%4.4 (n: 3)	%3 (1)
Diğer (birlikte)	%25.4 (n: 13)	%26 (n: 18)	%2 (n: 7)
Anti-HCV (%)	48 (n:25)	0	0
Anti-HCV(+) + HBsag(+)	6 (n:3)	0	0
Anti-HIV (%)	0	0	0

HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu da benzer ulaşma karakteri nedeniyle yukarıda bildirilen risk gruplarında yaygındır (10,11). Biz bu çalışmada, hemodializ hastalarında ve onların aile bireylerinde, her üç virusa ait göstergelerin yaygınlığını sağlıklı kan donörleriyle kıyaslayarak, aile içi horizontal geçişin derecesini saptamaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar: Çalışmaya, 1991 ile 1995 yılları arasında Dicle Üniversitesi Nefroloji Kliniği Hemodializ Ünitesinde düzenli ya da geçici olarak hemodializ uygulanan, yaşları 15 ile 65 arasında değişen 33'ü kadın 19'u erkek toplam 52 son dönem böbrek yetmezliği hastası ile, onlarla aynı evi paylaşan yaşları 3 ile 52 arasında değişen 68 kişi ve kontrol grubu olarak 33 sağlıklı kan vericisi alındı. Hemodializ hastalarında dializ seansı öncesi olmak üzere, her üç gruptan da alınan 10 ml'lik venöz kan örnekleri derhal santrifüje edilerek serumlarından ayrıldı ve test edilinceye kadar -20°C'de muhafaza edildiler. Antijen ve antikor araştırmasında serumlar, ABBOTT firması tarafından imal edilerek piyasaya verilen ticari kitler kullanılarak, ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Her hasta, o ana kadar uygulanan kan transfüzyon miktarı, dializ yaşı, sarılık hikayesi açısından sorgulanarak yanıtları kaydedildi. Birer aylık intervallerle transaminaz ve bilirübin seviyelerine bakıldı. Asemptomatik hepatitis B ve C taşıyıcılarında ultrasonografik olarak karaciğer parankim yapısı değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde iki oranı karşılaştıran student t testi kullanıldı, P<0.05 önemli kabul edildi.

BULGULAR

Hemodializ grubunda 9 (%17), aile üyelerinden 8 (%11.8), kontrol grubundan 2 kişide (%6.6)

HBsAg pozitifliği saptandı. Anti-HBs antikor, hemodializ hastaları, aile üyeleri ve kontrol grubunda sırası ile; %36.5 (n: 19), %34(n:23), %21 (n:7) oranlarında idi. Hastaların %33 (n:17), aile üyelerinin %30 (n:21) ve kontrol grubunun %24'ünde (n:8) IgG anti HBc antikoruna sahipti. Hemodializ grubundan 2 kişi, aile üyelerinden 3 kişi geçmişinde sarılık tanımlarken kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı kan donörlerinden hiçbirinde sarılık öyküsü yoktu. 52 hastanın 25'inde (%48) anti-HCV antikoruna pozitif iken hasta yakınlarından ve sağlıklı donörlerden hiçbirisinde söz konusu antikor saptanmadı. Anti-HCV antikoruna pozitif 25 hastanın ve HBs antijeni pozitif 9 hastanın dialize alındığı süre içerisindeki biokimyasal takiplerinde, zaman zaman normalin 2-5 katına varan enzim yükselmeleri olduğu klinik kayıtlardan anlaşıldı. 3 hastada koenfeksiyon (anti-HCV ve HBsAg birlikteliği) saptandı. HBsAg'ni pozitif olan 9 hemodializ hastasına ait 9 ailede HBsAg'i pozitif kişi sayısı 0 ile 2 arasında değişiyordu. Toplam 21 aile üyesinden 9'unda HBsAg pozitifliği mevcuttu. Bunlardan 2'si eş, 3'ü kardeş, 2'si anne, biri baba ve diğer 1'i de aynı evi paylaşan akraba idi. Aile üyeleri, kontrol grubu ve hasta grubundan hiçbirinde anti-HIV antikoruna saptanmadı. Hasta, hasta yakınları ve sağlıklı kan donörlerindeki serolojik işaretler Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBc antikoruna birlikteliği tartışmasız HB virusu ile temas anlamını taşıırken, anti-HBs antikoruna tek başına aktif veya pasif bağışıklama ile ilgili olabilir. Tek başına IgG anti-HBc antikor pozitifliği ise, kan transfüzyonu sayesinde pasif olarak transferi, ya da tespit edilemeyecek kadar düşük anti-HBs antikor titresiyle birlikte, geçirilmiş B hepatitini işaret eder. Bizim çalışmamızda, hasta

Tablo 2. Hastalarda HBsAg ve anti-HCV antikorunun bazı değişkenlerle ilişkisi

	Hastalar (n: 52)			
	HBsAg (+) (n : 9)	HBsAg (-) (n : 43)	Anti-HCV(+) (n : 25)	Anti-HCV(-) (n : 27)
Yaş (yıl)	35.5±18	30±15	38±13	36+/-18
Dializ yaş ort. (ay)	18±14	19±15	20±12	17+/-13
Cinsiyet (K/E oranı)	5/4	28/15	16/9	18/9
Kan transf. ort (ünite)	5	4	5 Ü	4 Ü
Hiç transf. yok (hasta sayısı)	2	8	4	7

grubunda 4 hastada, IgG Anti-HBc'nin tek başına varlığı bu iki mekanizmadan birisi ile ilgili olabilir. Eğer konağın immün yanıtı zayıf ise, HB virüsü normal karaciğer fonksiyonları varlığında replikasyonunu sürdürür. Ancak bunlar, kronik karaciğer hastalığı gelişsin ya da gelişmesin normal bireylerden 100-390 kat daha fazla hepatosellüler kansere yakalanma riskine sahiptirler (2,14). Aynı risk, hepatitis C virus taşıyıcıları için de mevcuttur (15). Virüsle temas hakkında muhtemelen eksik bilgi vermesine rağmen, serumlarında anti-HCV bulunduran bireylerin karaciğer biyopsilerinde, değişik oranda histopatolojik değişiklikler gösterilmiştir. Bunların, taşıyıcı yerine kronik hepatit olarak kabul edilmesi yanlış olmayacaktır (12,13). İmmün sistemlerinin değişik seviyelerinde defektler olan üremik hastalar bulaşma yollarından birisiyle enfeksiyon etkenlerine maruz kaldıklarında, virus determinantları ve bunları taşıyan hücreleri temizlemede yetersizlik göstermekte, %20'ler seviyesinde düşük serokonversiyon (3,16) ile yüksek oranda kronikleşme (17) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, Özgür ve ark.nın (18) çalışmasında olduğu gibi, normal popülasyondan yüksek HBsAg pozitiflik oranı olsa da serokonversiyon oranı çok düşük değildi. Bu hastalarda viral hepatit genellikle subklinik seyretmiş olması ve ancak hastaların %22'sinde (n: 3) iktar öyküsünün bulunmasından dolayı, HBs antijenemi ve anti-HCV antikor pozitifliği süresini tam olarak belirleyemedik.

Bölgemizde sağlıklı kan donörlerinde anti-HCV sıklığı, Canoruç ve ark. (19) tarafından %1 olarak bildirilmişti. Bizim çalışmamızda, hemodializ hastalarımızda %48 oranda anti-HCV antikor po-

zitifliği saptamamıza rağmen bunların birlikte yaşadığı bireylerin hiçbirinde anti-HCV antikor pozitifliği bulunamadı ki bu durum kontrol grubundan farksızdı (%0). Genelde, transfüzyon geçişli olan HCV'nun hemodializ hastalarındaki yaygınlığı konusunda, Türkiye'de %18-79 arası oranlar (20,21), gelişmiş ülkelerde ise %10-30 gibi (22,23) oranlar bildirilmektedir. Sağlıklı kişilere transfüzyon dışı yollardan bulaşabileceği vurgulanmasına rağmen (21,25) bizim çalışmamızda, HCV ile ilgili aile içi geçiş yok gibi görünüyordu. Bunun nedeni hasta ile sağlıklı kişilerin zayıf aile içi ilişkisi ve ortak kullandıkları çok fazla eşyanın yokluğu olabilir. Ancak, Anti-HCV pozitif hastaların yaklaşık %20'sinde kan transfüzyonu öyküsü bulunmuyordu. Bu durum, kronik böbrek yetmezliği zemininde ve hemodializ işlemi sırasında kontaminasyonu akla getirmektedir. Hemodializ hastaları normal bireylerden çok fazla perkutan girişime maruz kalmaktadır. Şüphesiz bu virus alınımına neden olabilecek bir faktördür. Ancak, dializ süresi, yaş, ve kan transfüzyon sayısı konusunda, HBsAg(+) ve (-) bireyler ile anti-HCV (+) ve (-) gruplarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulamadık. Aile üyelerindeki istatistiksel olarak önemsiz ancak, nispeten yüksek HBsAg taşıyıcılığının, aile içi kontaminasyonla ilgili olduğunu düşünüyoruz. Muhtemelen, yayılımında, vertikal geçiş yanında, horizontal geçiş de önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda, hastalar ve aile üyelerindeki HBs antijen pozitifliğine bakıldığında 3 ailede horizontal ve 2 ailede de vertikal geçiş akla geliyordu. Bu 2 hastanın anneleri ve birer kardeşi HB yüzey antijeni taşıyıcısıydılar. Geri kalan 2 HBsAg'i pozitif hastanın aile üyelerinde

HBV ile temasa ait herhangi bir serolojik işaret yoktu.

Kronik Hemodializ hastalarındaki %36'lık anti-HBs oranı, HBs antijenemi oranları ile kıyaslandığında kontrol grubuna göre nispeten düşük bulundu. Anti-HBs/HBsAg pozitif hasta oranı, hasta grubunda 2.1 (19/9), kontrol grubunda 4 (8/2) idi. Özgür ve ark. (18) hemodializ hastalarında anti-HBs oranını %56 olarak bildirmektedir. Bu yüksek oran aktif bağışıklanmış hastalarla ilgili olabilir. Aile üyeleri, kontrol grubu ve hasta grubundan hiçbir kişide anti-HIV antikoruna belirlenmedi. 1980'li yıllarda kan ve kan ürünleri bağımlısı hastalarda, transfüzyon riskleri arasında HIV işaret edilmekteyken (24) bugün artık, bu ürünlerin rutin kontrol işlemleri sayesinde bu yolla geçiş önemini kaybetmiş, enfeksiyonun yayılma-

sında taşıyıcı homoseksüel veya heteroseksüel kontrolsüz ilişkiyle yayılım ön plana çıkmıştır (10,25). Ancak, bu tür yayılım için Türkiye'de birçok bölgede olduğu gibi Diyarbakır bölgesinde de uygun ortam ve taşıyıcıların bulunmaması sevindiricidir.

Sonuç olarak, HBs antijeni ve anti-HBs antikorunun hasta ve ailesinde kontrol grubundan yüksek oranda olması, aile içi geçişi desteklemektedir. HCV enfeksiyonu, kronik üremik zeminde hayat bulmakta, aile içi sağlıklı bireylere bulaştırılması zor gözükmemektedir. Yüksek orandaki anti-HCV taşıyıcılığının nedeni, hemodializ ortamı veya kan satışını bir geçim kaynağı olarak gören taşıyıcı donörler olabilir. HIV enfeksiyonu ise, bölgemiz ve hemodializ programındaki hastalar için henüz bir risk olmaktan uzaktır.

KAYNAKLAR

1. Dienstag JL, Non A, non-B hepatitis. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology*, 1983; 85:439-462.
2. Beasley R.P.: Hepatitis B virus, The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1988; 61:1942-46.
3. Kiyosawa K, Akahune A, Nagata A, Furuta S. Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Am J Gastroenterology*, 1984; 79:777-781.
4. Lam KC, Lai CL, Ng Rp, Trepo C, Wu PC, Deleterious effect of prednisolone in HBsAg positive chronic active hepatitis. *N Eng J Med*.
5. La Quaglia MP, Tolkof-Rubin NE, Dienstag JL, et al. Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation*. 1981; 32:504-507.
6. Braun WE: Nephrology forum: Long term implications of renal plantation. *Kidney int*. 1990; 37:1363-1378.
7. Heathcote J, Cameron CH, Dahe DS, Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet*: 1984; 1:71.
8. Giovanni M, Tagger A, Ribero ML, et al. Maternal infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet*. 1990; 335:1166.
9. Alter JM, Hadler J, Margdi S, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. *Jama*: 1990; 263:1218-1222.
10. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HV, Curran JV: Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion associated infections. *JAMA*, 1988; 259:55.
11. WHO report No. 20: AIDS surveillance in Europe. *AIDS Forschung*, 1989; 6:307.
12. Hagivara H, Hayashi N, Mita E, et al. Quantation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 17:545-550.
13. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, et al: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *New Engl J Med*. 1989; 10,30:1494-1500.
14. Obata H, Hatashi N, Motoike Y, et al. A prospective study on the development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B infection. *Int J Cancer*, 1980; 25: 741-747.
15. Hadziyannis SJ, Giannoulis G, Hadziyannis E, Kaklamani E, et al: Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J of Hepatology*, 1993; 17:(3), 72-77. 1993; 16. Rao KV, Anderson WR, Transplantation for the nephrologist. *Liver Disease after renal transplantation*. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(5), 496-501.
17. London WT, Drew JS, Lustbader ED, Wermer BG, Blumberg BS, Host responses to hepatitis B infection in patients in a dialysis unit. *Kidney Int*. 1977; 12; 5-58.
18. Özgür O, Özdoğan M, Boyacıoğlu S, Turan M, et al. Hemodializ hastalarında Hepatitis E ile hepatitis C, ve hepatitis B seroprevalansı ve aralarındaki ilişki. *Dial Transplant ve Yanık*, 1994; 7:34-37.
19. Canoruç F, Muallaoglu S, Yenice N, Değertekin H, et al. Gönüllü kan donörlerinde anti-HCV sıklığı, *T Klin Gastroenterohepatoloji*, 1993; (4):130-132.
20. Sindel Ş, Tuncer M, Bali M, Boztepe Ü, et al. Hepatitis C frequency in patients of hemodialysis. *Gazi Medical Journal*, 1994; 5:77-80.
21. Ertem S, Özütemiz Ö, İşler M, Ertem E, Batur Y; Hepatitis C virus enfeksiyonunun aile içi bulaşması. *T. Klin Gastroenteroloji*, 1994; C:5:508-512.
22. Hayashi J, Nakashima K, Kajiyama W, Noguchi A et al, Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *AJ of Epidemiology*, 1991; Vol: 134, n: 6,
23. Schlipkötter U, Roggendorf M, Ernst G, Hematitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet*, 1990; 335:1409.
24. Church JA, Transfusion associated acquired immune deficiency syndrome in infants. *J Pediatr*, 1984; 105(5):731-37.
25. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzaki A, Goedert JJ, heterosexual co-transmission of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med*, 1991; 115:764-768.