

DİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT C İNFEKSİYONU OLUŞUMUNDA DOKU ANTİJENLERİNİN ROLÜ

THE ROLE OF TISSUE ANTIGENS IN HEPATITIS C INFECTION THE OCCURENCE OF IN DIALYSIS PATIENTS

İ. Süleymanlar, T. Sezer, M. Sarıkaya, M. Tuncer, F.F. Ersoy, F. İsttan, O. Yeğın,
M Gültekin, G. Yakupođlu, G. Süleymanlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi-ANTALYA

ÖZET

Bu çalışmada, diyaliz hastalarında HCV infeksiyonu ile doku antijenleri (HLA) arasındaki olası ilişki araştırılmıştır.

Çalışma, merkezimizde diyalize giren 66 sı erkek, 43 ü kadın ve yaş ortalaması 37 (15-70) olan 109 kronik böbrek yetmezlikli hastada yapılmıştır. Seksen ikisi (%75) hemodiyaliz (HD), 27 si (%25) kronik periton diyalizi (SAPD) yapılan bu hastaların diyaliz süresi, ortalama 49 (3-160) ay idi. HCV antikor prevalansı, genel olarak diyaliz hastalarında %48.6 idi., HD hastalanndaki HCV antikor pozitifliği oram(%59.7), SAPD hastalarına (%14.8) göre anlamlı derecede yüksekti (p:0.0000). HCV antikoruna saptanan hastalarda diyaliz süresinin (61.9±4.9 ay) HCV negatif hastalara (36.9±3.2 ay) göre anlamlı şekilde uzun olduğu saptandı (p:0.0000). ALT yüksekliği, HCV antikoruna pozitif hastalarda (%64.2) negatif olan hastalara (%12.5) göre anlamlı derecede yüksekti (p.0.0000). HCV antikoruna ile HLA-A, B, C ve DR antijenlerinin sıklığı arasında ilişki araştırıldığında (Ki-Kare) HCV antikor varlığı ile HLA A28 (p:0.057), DR52 (p:0.047) arasında anlamlı ters ilişki bulundu. HCV antikoruna saptanan hastalarda, ALT yüksekliği ile HLA antijenleri arasında ilişki incelendiğinde ALT si yüksek olan olgularda HLA A3 (p:0.03), A30 (p:0.079), B22 (p:0.079) sıklığınının daha fazla olduğu dikkati çekti.

Sonuçlarımız, diyaliz hastalanndaki HCV infeksiyonu oluşumunda, diyaliz tipi ve süresinin çok önemli risk faktörleri olduğunu vurgulamaktadır. Bunun yanısıra bazı doku antijenlerinin varlığının ve/veya yokluğunun, konağın immün yanıtını değiştirerek HCV infeksiyonu ve buna bağlı kronik karaciğer hastalığına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, HCV infeksiyonu, Doku antijenleri

SUMMARY

The possible role of HLA antigens in the occurrence and the chronicity of Hepatitis C Infection (HCV) in dialysis patients is investigated in this study.

The study was performed on a total of 109 patients, 66 of whom were male and 43 were female, and the mean age was 37 (15-70). Eighty-two (75%) were on hemodialysis(HD), twenty seven were on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD); and the mean duration of dialysis was 49 (3-160) months. Prevalence of anti-HCV was 48.6% in the whole group of patients. The prevalence of anti-HCV in the HD group was significantly higher than that of CAPD patients (59.7% and 14.8% respectively; p.0.0000). The duration of dialysis in patients with anti-HCV (61.9±4.9 months) was significantly longer than that of anti-HCV negative patients (36.93.2 monthsj. (p.0.0000). The prevalence of ALT elevations in anti-HCV positive patients (64.2%) was significantly higher than that of anti-HCV negative patients (12.5%), (p:0.0000). When the relations between anti-HCV and the frequency of HLA-A, B, C and DR antigens were assessed, an inverse relationship between the presence of anti-HCV antibody and HLA-A28 (p:0.057), DR52 (p:0.047) was found. When the relation between the ALT levels and HLA antigens was investigated the frequency of HLA-A 3 (p:0.03), A30 (p:0.079) and B22 (p:0.079) was significantly high in anti-HCV positive patients.

Our results suggest that, the type and duration of dialysis were important risk factors in the occurrence of HCV infection. Besides this, the presence or absence of some tissue antigens may play role in the development of chronic liver disease by modulating the immune response of the host.

Key Words: Hemodialysis, HCV infection, Tissue antigens

GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV) infeksiyonu diyaliz hastalarındaki kronik karaciğer hastalığının en sık rastlanan nedenidir (1,2,3). HCV infeksiyonunun epidemiyolojik geçiş şekli ne olursa olsun, akut C hepatitli olguların %50-60'ı kronikleşmektedir; bu olguların %20 sinde 10-15 yıl içinde siroz gelişirken 20 yıl aşan olgularda da hepatosellüler karsinom oluşma olasılığı artmaktadır (4). Kronik HCV infeksiyonunda karaciğer (KC) zedelenmesine yolaçan mekanizmalar açık değildir. HCV na bağlı KC zedelenmesinde virüsün direkt sitopatik etkisi yanısıra konakçının immün yanıtının rol oynadığını düşündüren yayınlar vardır (4,5,7). Kronik HCV infeksiyonunun oluşumunda doku antijenlerinin (HLA) nın yeri ise belirsizdir. HCV infeksiyonunda bazı Klas II HLA antijenlerinin (DR3, DR4, DR5, DQ3 ve gibi) varlığının KC hastalığının ilerlemesine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (8-10).

Bu çalışmada, HCV infeksiyonu açısından yüksek bir risk grubu olan diyaliz hastalarında, HCV infeksiyonu ve karaciğer hastalığının doku antijenleri (HLA) ile olan olası ilişkileri araştırılmıştır.

MATERYAL / METOD

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Nefroloji BD Diyaliz ünitesinde kronik diyaliz tedavisi gören 109 kronik böbrek yetmezlikli hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 66 sı erkek, 43 kadın olup yaş ortalaması 37 yıl (15-70) idi. Seksen ikisi hemodiyaliz, 27 si kronik periton diyalizi (SAPD) yapılan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların ortalama diyaliz süresi 49 (3-160) ay idi (Tablo 1). Hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta sayısı:	109
Cinsiyet (E/K):	66/43
Yaş:	37(15-70)
Diyaliz tipi (HD/SAPD):	82/27
Diyaliz süresi, ay (HD/SAPD):	61.94.9/36.93.2

HCV Serolojisi : HCV antikorunu 3 aylık periyotlarla ELISA III yöntemi (UBI HCV EIA 4.0, Organon Teknika, Netherlans) ile araştırıldı.

Karaciğer hastalığı: ALT düzeyleri aylık olarak otoanalizör ile standart teknikte ölçüldü. Limitasyonlarına rağmen ALT yüksekliği, KC hastalığının göstergesi olarak kullanıldı. En az iki

ölçümde normalin 1.5 katını aşan değerler pozitif kabul edildi.

Doku antijenlerinin (HLA) analizi: HLA-A, B, C, DR antijenlerinin analizi periferik kan lenfositlerinde standart mikrolenfositoksite yöntemi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz: Sonuçlar aritmetik ortalama± standard hata olarak tanımlandı. Verilerin istatistiksel analizinde değişkenlerin sürekli veya kesikli olmasına ve normal dağılım özelliklerine uyup uymamasına göre t-testi ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Anlamlılık için sınır $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

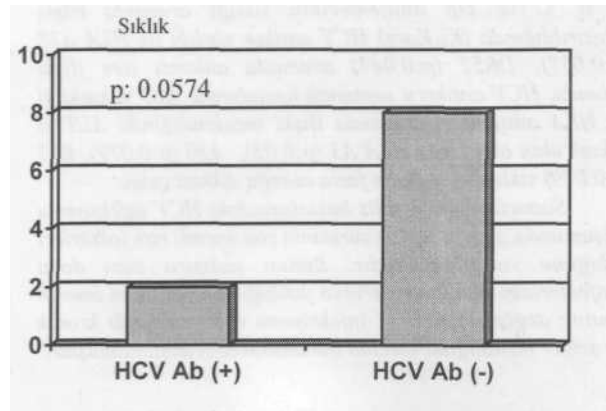
Yüz dokuz diyaliz hastasının 53 (%48.6)'ünde HCV antikorunu pozitif bulundu. HCV antikorunu, 82 HD hastasının 49(%59.7) unda, 27 SAPD hastasının 4 (%14.8) 'ünde pozitif. Aradaki fark anlamlı idi ($p=0.00005$). HCV antikorunu ile diyaliz tipi arasında da anlamlı korelasyon ($r: 0.38, p=0.000$) vardı.

HCV antikorunu pozitif ve negatif olan iki grubun yaş ortalamaları (35 ± 1.9 e karşı 38.8 ± 1.8) ve cinsiyet oranları (E/K; 32/21 e karşı 34/22) arasında anlamlı fark yoktu.

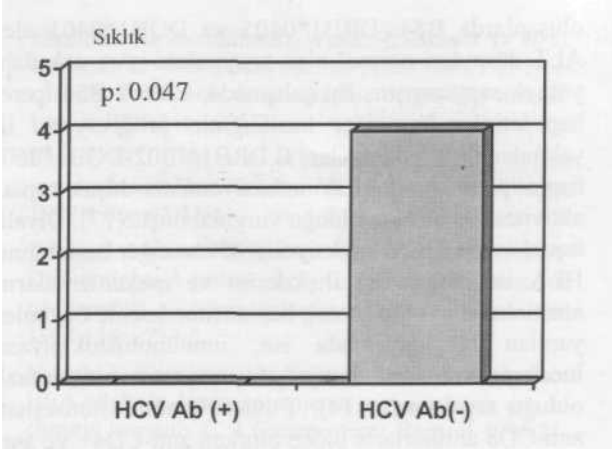
HCV antikorunu pozitif hastaların diyaliz süreleri anlamlı şekilde daha uzun bulundu (61.9 ± 4.9 aya karşı 36.9 ± 3.2 ay).

ALT, HCV antikorunu pozitif hastaların 34' ünde (%82.9), HCV negatif hastaların ancak 19' unda (%28.9) yüksek bulundu ($p:0.0000$).

HCV antikorunu ile Class I ve II HLA antijenlerinin sıklığı arasındaki ilişki araştırıldığında (Ki-Kare) HCV antikor (+) olan hasta grubunda HLA A28 ($p:0.057$) (Şekil 1) ve DR52 ($p:0.047$) (Şekil 2) sıklıkları düşük, B5 ($p:0.09$) sıklığı ise yüksek bulundu (Şekil 1).

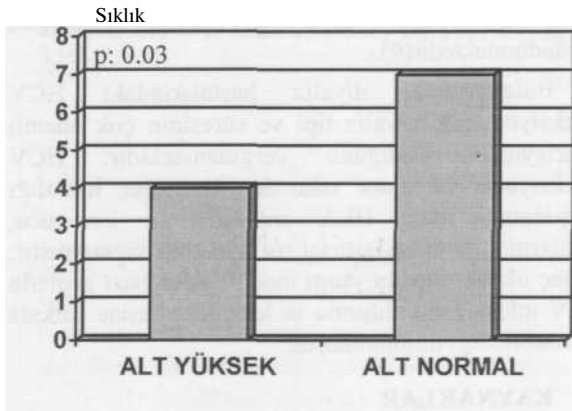


Şekil 1: HCV antikor prevalansı ile HLA-A28 arasındaki ilişki ($p=0.0574$)

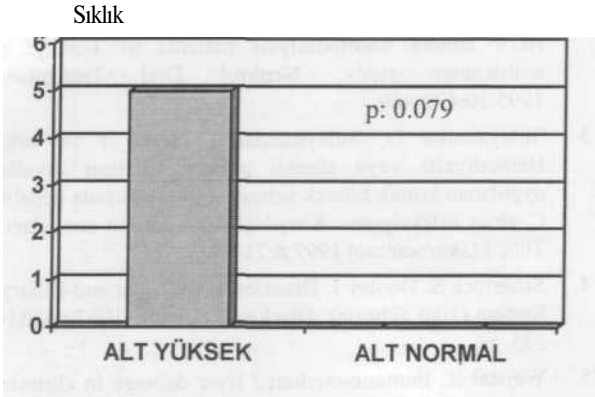


Şekil 2: HCV antikor prevalansı ile HLA-DR52 arasındaki ilişki (p0.047)

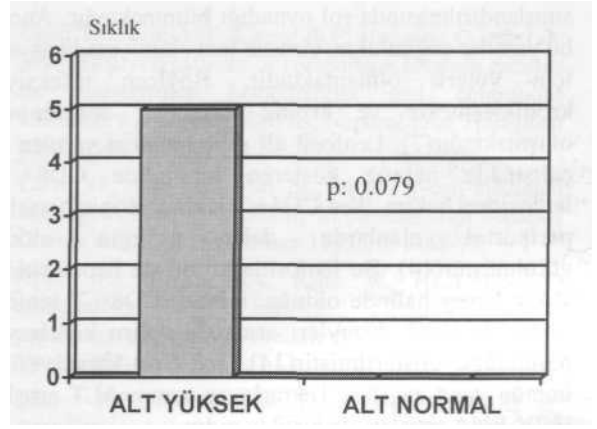
HCV antikorlu saptanan hastalarda ALT si yüksekliği olan olgularda, HLA A3 (p:0.0308) (Şekil 3) sıklığının düşük, A30 (p:0.079) (Şekil 4) ve B22 (p:0.079) (Şekil 5) sıklığınının daha fazla olduğu dikkati çekti.



Şekil 3: HCV antikorlu pozitif hastalarda karaciğer hastalığı ile HLA-A3 arasındaki ilişki (p:0.03)



Şekil 4- HCV antikorlu pozitif hastalarda karaciğer hastalığı ile HLA-A30 arasındaki ilişki (p:0.079)



Şekil 5: HCV antikorlu pozitif hastalarda karaciğer hastalığı ile HLA-B22 arasındaki ilişki (p:0.079)

TARTIŞMA

Diyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki karaciğer hastalığının en sık rastlanan nedeni, HCV enfeksiyonudur(1-3). HCV enfeksiyonunun yaygınlığı, merkezler arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Seçilen tanı aracı (Seroloji, PCR gibi), diyaliz tipi, kan transfüzyonu sayısı, diyaliz süresi ve nozokomial etkenler, HCV enfeksiyon sıklığını etkileyen önemli faktörlerdir(10-13). Ülkemizde çeşitli HD merkezlerindeki anti-HCV antikor prevalansı %14.4-62.7 arasında değişmektedir(3). Bin yüz on dört HD hastasını kapsayan çok merkezli bir çalışmada antikor prevalansı (ELISA-2), %49.4 bulunmuştur(2). Bizim çalışmamızda da HCV antikorlu (ELISA-3), HD hastalarının %59.7 unda, SAPD hastalarının %14.8 inde pozitif bulundu. Bu oranlar, HD tedavisinin SAPD e göre daha büyük bir risk oluşturduğunu vurgulamaktadır. Çalışmamızda, HCV antikorlu **pozitif** hastaların diyaliz süresinin anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı. Diyaliz süresi uzadıkça, HCV antikor prevalansının arttığını gösteren literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir(9).

Kronik C hepatitinde, karaciğer (KC) zedelenmesine yolaçan mekanizma (lar) açık değildir. Viral genotip ve viremi düzeyi gibi viral faktörlerin hastalığın klinik seyrini ve davranışını etkilediği bilinmektedir(5,6). HCV na bağlı KC zedelenmesinde virüsün direkt sitopatik etkisi yanısıra konakçının immün yanıtının önemli rol oynadığını düşündüren kanıtlar vardır(4-7). HCV karşı verilen immün yanıt poliklonal ve multispesifiktir. Akut HCV enfeksiyonundan sonra iyileşen olgularda kronikleşen olgulara göre CD4+ proliferatif yanıtının çok daha kuvvetli olduğu görülmüştür. CD8+ yanıt bazı teknik zorluklar nedeniyle iyi karakterize edilememiştir. CD8+ lenfositlerin viral replikasyonun

sınırlandırılmasında rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, bu yanıtlar çoğunlukla, virüsün tam olarak eradikasyonu için yeterli olmamaktadır. Böylece enfeksiyon kronikleşmekte ve kronik karaciğer zedelenmesi oluşmaktadır(7). Lenfosit alt grubu analizi yapılan bir çalışmada nekroz gösteren lobüllerde CD8+ T lenfositleri hakim iken CD4+ T lenfositlerinin portal ve periportal alanlarda daha belirgin olduğu görülmüştür(14). Bu lenfositlerin infekte hepatositlerle yakın temas halinde olduğu, lobüler CD8+ T lenfosit sayısı ile ALT düzeyleri arasında doğru korelasyon bulunduğu gösterilmiştir(14). HCV'na karşı verilen immün yanıt zayıftır. Tekrarlayan serum ALT artışları HCV-RNA artışları ile birlikte gider.

Major histokompatibilite kompleksindeki polimorfizmlerin, immün yanıtı etkilediği bilinmektedir. Bazı viral enfeksiyonlarda, belirli HLA ların koruyucu veya kolaylaştırıcı rol oynadığı gösterilmiştir(15,16). HLA antijenleri ile hepatit B virusuna karşı verilen immün yanıt arasında ilişki olduğu bilinmektedir(16). Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer hastalığının başlangıcı ve/veya progresyonu ile HLA arasında ilişki olup olmadığı açık değildir. Verdon ve arkadaşları, HD hastalarında viral hepatitlerin kronikleşmesi ile HLA antijenleri arasında ilişki olmadığını ifade etmesine rağmen (18) bizim çalışmamızda, HCV antikoru saptanan hastalarda, HLA-A28, DR52 gibi antijenlerin sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu, HLA-B5 in ise daha yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgular, HLA-A28 ve DR52 nin koruyucu, B5 ise kolaylaştırıcı etki yaptığını düşündürmektedir. Diğer taraftan, çalışmamızda HCV'na sekonder hepatit gelişen hastalarda HLA A3 sıklığının daha düşük olmasına karşın HLA-A30 ve B22 gibi antijenlerin daha sık olduğu dikkati çekti. Bu durum, HCV de kronik karaciğer hastalığı oluşumunda HLA-A3 ün koruyucu, HLA-A30 ve B22 antijenlerinin ise kolaylaştırıcı rol oynadığını desteklemektedir. Bir çalışmada, HLA DR5 nin oranı, asemptomatik anti-HCV pozitif hastalarda %52.8, kronik KC hastalığı olanlarda ise %13.7 bulunmuştur(8). Ayrıca, HLA DR5 sıklığı ile KC hastalığının şiddeti arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. HLA DR5 varlığının, kronik enfeksiyonuna karşı koruyucu bir faktör olduğu ileri sürülmüştür(8). Benzer ilişki, DR3, DR4 ve DQ3 gibi diğer bazı Class II HLA antijenlerinde bildirilmiştir(9). Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer hastalığının başlangıcı veya progresyonu ile HLA polimorfizmi arasında ilişkiyi ele alan bir başka çalışmada HCV ile infekte hastalarda DRB 1*0405 ve DQB 1*0401 alel sıklıkları infekte olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. İnfekte olanlar arasında karaciğer hastalığı

oluşanlarda B54, DRB 1*0405 ve DQB 1*0401 aleli ALT düzeyleri normal olan taşıyıcılara göre çok daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada, Class I B54 içeren haplotipler karaciğer hastalığının progresyonu ile yakından ilişkili iken Class II DRB 1 * 1302-DQB1 *0604 haplotipleri kronik HCV enfeksiyonunda düşük hepatit aktivitesi ile birlikte olduğu vurgulanmıştır(17). Diyaliz hastalarında, HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığının HLA ile olan olası ilişkilerini ve mekanizmalarını araştıran ve in vitro otolog hepatositotoksiste ölçümleri yapılan bir çalışmada ise, immünohistokimyasal incelemelerde Klas I antijen ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır(14). T hücre aracılı sitotoksiste anti-CD8 antikorlarla bloke olurken anti-CD4+ ve anti-HLAII monoklonal antikorları ile değişiklik olmamıştır. Bu bulgular, HLA I kısıtlı CD8+ T lenfosit (CTL) aracılı hepatotoksistenin kronik HCV enfeksiyonlarında önemli patogenetik bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (14). HCV'e sekonder siroz gelişen bir grup Japon hasta da kontrollere göre HLA- B61, C3, DR4 DQB 1*0401 ve DQB 1*0402 sıklıkları yüksek, HLA-DR9, DQB 1*0301 ve DQB 1*0303 sıklıkları düşük bulunmuştur. Bu bulgular, kronik HCV ye karşı HLA ile ilgili duyarlılık genleri varlığını düşündürmektedir(9).

Bulgularımız, diyaliz hastalarındaki HCV enfeksiyonunda, diyaliz tipi ve süresinin çok önemli belirleyiciler olduğunu vurgulamaktadır. HCV enfeksiyonu ve buna sekonder karaciğer hastalığı oluşumunda bazı HLA antijenlerinin koruyucu, bazılarının da kolaylaştırıcı rol oynadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, immün yanıtı modüle eden bazı genlerin HCV enfeksiyonu oluşumu ve kronikleşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Biugera M, Vidal L Sanchez-Tapias JM, et al. Incidence and faetures of liver disease in patients on chronic hemodialysis. J Clin Gastroenterol 1990;2:298-302.
2. Akpolat T, Arık N, Günaydın M et al. Prevalance anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey: a multicenter study. Nephrol Dial Transplant 1995;10:479-480.
3. Süleymanlar G, Süleymanlar İ, Sezer T ve ark. Hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında hepatit C virus enfeksiyonu: Karşılaştırmalı analiz sonuçları. Türk J Gastroenterol 1997;8:21-27.
4. Scherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System (10th Edition). Blackwell Science 1997;pp303-335.
5. Wejstal R. Immune-mediated liver damage in chronic hepatitis C. Scand J Gastroenterol 1995;30:609-613.

6. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Lancet* 1995;346:1006-7.
7. Koziel MJ. The role of immune response in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4Suppl2:31-41.
8. Peano G, Menardi G, Ponzetto A, Fenoglio LM. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C virus infection ? *Arch Intern Med* 1994;154:2733-6.
9. Higashi Y, Kamikawaji N, Suko H, Ando M. Analysis of HLA alleles in Japanese patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* **1996; 11**: 241-6.
10. Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical course of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998;27:240-244.
11. Miiller GY, Zabaleta ME, Arminio A et al. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992;41:1055-1058.
12. Knudsen F, Wanthin P, Rasmussen K et al. Hepatitis C in Dialysis Patients: Relationship to Blood Transfusions, Dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993;43:1353-1356
13. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Hepatitis C infection among dialysis patients: A comparison between patients on maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:944-947.
14. Laiw YF, Lee CS, Tsai SL, et al. T-cell-mediated autologous hepatocytotoxicity in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1995;22: 1368-73.
15. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nature Genet* 1994;6:157-62.
16. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CEM, et al. Association between an MHC class II allele and clearance of the hepatitis B virus in Gambia. *N Engl J Med* 1995;332:1065-9.
17. Kuzushita N; Hayashi N, Moribe T et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical course of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998;27:240-244.
18. Verdon R, Pol S, Landais P, et al. Absence of association between HLA antigens and chronicity of viral hepatitis in hemodialyzed patients. *J Hepatol* 1994;21:388-93.