

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA anti-HCV PREVALANSI THE PREVALENCE OF ANTI-HCV IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. t. Halil ÖZEROL Dr. Mehdi YEKSAN Dr. Numan TAMER, Dr. Süleyman TÜRK,
Dr. Ahmet SANIÇ, Dr. Mahmut BAYKAN, Dr. Bülent BAYSAL, Dr. Yusuf ERDOĞAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hemodiyaliz Merkezi, KONYA

ÖZET

Hemodiyaliz ünitemizdeki hastalarda anti-HCV antikorlarını tesbit etmek amacıyla enzim immünoassay testi uygulandı. 60 hastalık grupta anti-HCV prevalansı %48 idi. Anti-HCVprevalansı, artan hemodiyaliz süresi ($p<0.01$), kan transfüzyonu sayısı ($p<0.01$) ve anti-HBc seropozitifliği ($p<0.01$) ile ilişkili fakat yaş, cinsiyet, hepatit B durumu veya serum ALT seviyesi ile ilişkisiz bulundu. Bu nedenle, hemodiyaliz ünitelerinde kesin enfeksiyon kontrol uygulamaları yanında HCV enfeksiyonunu tesbite ve korunmaya yönelik ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Anti-HCV, Hemodiyaliz

GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV), posttransfüzyon hepatitle-rinin önemli bir kısmının etyolojik ajanıdır. Önceleri non-A, non-B (NANB) hepatit ajanları arasında sınıflandırılmakta iken, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ve şempanzeler üzerinde yapılan çapraz karşılaştırılmalı deneylere göre, hepatit A virus (HAV) ve hepatit B virus (HBV) dan serolojik testlerle ayrılan en az iki NANB hepatit ajanı olduğu anlaşılmış son yıllarda bu etkenlerden biri HCV olarak idantifiye edilmiştir (1,2). HCV, flavivirus olarak sınıflandırılan bir pozitif zincirli RNA virüsüdür (3,4).

HCV enfeksiyonunun toplumdaki insidensi genellikle %3'ün altında iken özellikle kan transfüzyonları yapılan; koagulopatilerde %60, hemodiyaliz hastalarında %32-56, hematoloji hastalarında %14, hastahane personelinde %9.8-19.1 ve kan donörlerinde %0.6-1.82 dir (5-22).

Hemodiyaliz hastalarının immün sisteminin baskılanmış olması, sık sık transfüzyona gereksinim duymaları, birbiri ile yakın temasta bulunmaları ve teçhizatın ortak kullanılması sonucu hemodiyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonu insidensi yüksektir. Hemodiyaliz ünitelerinde hastaların takip edilmesi ve diğer hastalardan soyutlanması, immünglobulin veya hepatit B immünglobülin profilaksisi, hepatit B aşısı ve dezenfeksiyon

SUMMARY

An enzyme immunoassay was used to detect antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) in patients in our hemodialysis unit. The prevalence of anti-HCV antibody in the group of 60 patients was 48%. The prevalence of anti-HCV increased significantly with increasing duration of hemodialysis ($p < 0.01$), number of blood transfusions ($p < 0.01$) and seropositivity of anti-HBc ($p < 0.01$), but was not related to age, sex, hepatitis B status, or serum alanine aminotransferase (ALT) levels. Besides strict infection control measures, further studies are needed to determine the incidence of HCV infection and its prevention in the hemodialysis unit.

Key words: Anti-HCV, Hemodialysis

tan girişimler neticesinde viral hepatit enfeksiyonu insidensi azaltılabilir. Rekombinan DNA teknolojisi kullanılarak, mayalardan HCV komplemanter DNA (cDNA) klonlarının oluşturulmasıyla HCV'ye karşı gelişen antikorları tesbit edebilen bir serolojik test geliştirilmiş, eskiden NANB posttransfüzyon hepatiti olarak teşhis edilen hastaların en az %50' sinde anti-HCV pozitif olduğu ve özellikle kronik karaciğer hastalığı gelişen posttransfüzyon hepatitlerinde bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu tespit edilmiştir (23-26).

Bu çalışmada, Hemodiyaliz ünitemizde anti-HCV antikor prevalansını ve bunun kan transfüzyonu, hepatit markerleri ve alanine aminotransferase (ALT) seviyesi ile ilişkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz ünitesinde kronik hemodiyaliz programındaki yaşlan 21-60 (ort. 41.4 ± 19.6) arasında 35 kadın ve 25 erkek hastadan i.v 10 ml kan numuneleri alınarak serumlara ayrıldı. **İlnci** jenerasyon bir enzim immünoassay olan ve HCV'nin strüktürel antijenlerine karşı oluşan total antikorları tesbit edebilen Hepanostica C microelisa system (Organon Teknika B.V. Boxtel Holland.) ile HCV antikorları araştırıldı. 4 pozitif ve 4 negatif

Tablo I: Vakaların gruplandırılması ve anti -HCV anti-HBC ilişkisi

	Ort. dializ süresi(ay)	Ortalama transfüzyon miktarı(U/yıl)	Cinsiyet		HBsAg		anti-HCV	
			K	E	(+)	(-)	(+)	(-)
anti-HCV (+)	36.1+8.3	5.1+5.5	17	12	1	28	26	3
anti-HCV (-)	29.2+6.8	3.8+4.1	18	13	0	31	7	24

$p > 0.05$ $p > 0.05$ $p > 0.01$

kontrol kullanılarak kit işleminde belirtilen şekilde cut off değerleri hesaplandı. Cut-off değerinden büyük bulunan sonuçlar pozitif kabul edildi. Hastaların dializ süreleri (ay), transfüze edilen kan (ünite/yıl), hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), bu antijene karşı oluşan antikor (anti-HBs), hepatit B core antijenine karşı oluşan antikor (anti-HBc) ve ALT seviyeleri (IU/L) tesbit edildi. İstatistik değerlendirmelerde x2 testinden yararlandı.

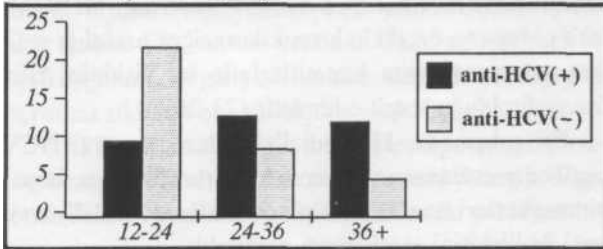
BULGULAR

60 hastanın 29'unda (%48) anti-HCV antikorları ve 6'sında (%10) yüksek ALT seviyesi saptandı. Anti-HCV pozitifliğinin anti-HBC (Tablo I), dializ süresi Tablo II, Grafik 1) ve transfüzyon sayısı (Tablo III, Grafik 2) ile ilişkili anlamlı; cinsiyet, HBsAg (Tablo I) ve ALT seviyesi (Tablo IV, Grafik 3) ile ilişkisinin anlamsız olduğu saptandı.

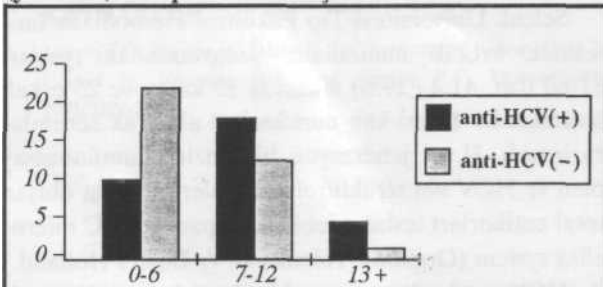
Tablo II: Diyaliz süresi ile anti-HCV (+)'liği ilişkisi

Dializ süresi (ay)	Anti-HCV antikorları		Toplam
	Pozitif	Negatif	
12-24	8 (%13)	21 (%35)	29
24-36	11 (%18)	7 (%12)	18
36+	10 (%17)	3 (%5)	13
Toplam	29 (%48)	31 (%52)	60

Grafik 1: Diyaliz sayısı (x-ekseni) ile anti-HCV seroprevalansı (y-ekseni) ilişkisi



Grafik 2: Transfüzyon sayısı (x-ekseni) ile anti-HCV (y-ekseni) seroprevalansı ilişkisi



TARTIŞMA

HCV, posttransfüzyon hepatitlerinin %90'ından fazlasının etkenidir. Bu nedenle sık sık kan transfüzyonları yapılan hemodiyaliz hastalarını tehdit etmekte, yerli ve yabancı pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir.

Zeldis ve arkadaşları (27), ilk jenerasyon ELA olan Chiron/Ortho anti-HCV testi ile araştırdıkları 102 hemodiyaliz hastasında %15.7 oranında anti-HCV antikor pozitifliği ve %16.7'sinde yüksek ALT seviyesi tespit etmişlerdir. ALT seviyesi yüksek hastalarda anti-HCV pozitifliğini %18 olarak bulmuşlardır.

Fujiyama ve ark (5), ELISA ile araştırdıkları 489 hemodiyaliz ve 152 hastane personeline HCV'nin non-strüktürel proteinlerinden anti-C100, anti-KCL-163, ve anti-JCC'yi araştırmışlar ve belirtilen sıraya göre; hemodiyaliz hastalarında %20.4, %21.9 ve %34.4 hastane personeline %0.7, %2.6 ve %8.6 oranlarında pozitiflik bulmuşlardır. Yüksek ALT seviyesinin %12.5 ve bunlardan %77'sinin anti-HCV (+) olduğunu bildirmişlerdir.

Illes ve ark (6), Abbott ve Ortho ELISA testleri kullanarak 155 hemodiyaliz hastasını, 147 hastane per-

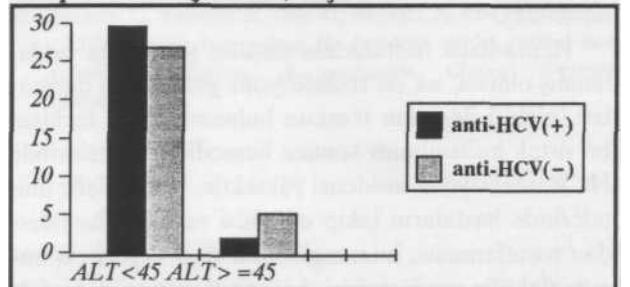
Tablo III: Kan transfüzyonu ve anti-HCV (+)'liği ilişkisi

Transfüzyon sayısı	anti-HCV antikorları		Toplam
	Pozitif	Negatif	
0-6	9	21	30
7-12	17	10	27
13+	3	0	3
Toplam	29	31	60

Tablo IV: Alanin aminotransferaz ve anti-HCV (+)'liği ilişkisi

	Alanin transferaz seviyesi		Toplam
	<45 IU/L	≥ 45 IU/L	
anti-HCV (+)	28	1	29
anti-HCV (-)	26	5	31
Toplam	54	6	60

Grafik 3: ALT seviyesi (x-ekseni) ile anti-HCV seroprevalansı (y-ekseni) ilişkisi



sonelini ve 345 kan donörünü+ 366 mahkûmu hepatit C yönünden araştırmışlar ve sırasıyla %41.29, %19.1 ve %1.44 pozitiflik tespit etmişler, anti-HBc, ALT ve transfüzyon sıklığı ile anti-HCV arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak kan donörlerinin anti-HCV, anti-HBc yönünden taranması gerektiğini vurgulamışlardır. Nemeth ve ark (7), Abbott ve Ortho anti-HCV ELISA kitlerini karşılaştırmak amacı ile 173 kronik karaciğer hastası ve 17 hemodializ hastasında Abbott kiti ile %43, Ortho kiti ile %30 pozitiflik bulmuşlar ve Abbott kitinin daha hassas olduğunu bildirmişlerdir.

Lin ve ark (28), hemodializ ünitelerindeki 261 hastada ve 69 personelde anti-HCV prevalansını araştırmışlar ve sırasıyla %46.7 ye %2.9 pozitiflik tesbit etmişler, hemodializ süresi ile anti-HCV arasında ilişki olduğunu yaş, cinsiyet, kan transfüzyonu, hepatit A veya B infeksiyonu ve serum ALT seviyeleri arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

Hemodializ hastalarında yapılan diğer bazı araştırmalarda: Hejjas ve ark (8), %32; Sheu ve ark (12), %47.2; Yap ve ark (14), %20, Mondelli ve ark (29), %24, Carrera ve ark (30), %34.2 anti-HCV pozitifliği bulmuşlardır.

Ülkemizde de bu alanda yapılan araştırmalarda: Orak ve ark (31), %35.93; Bozfakıoğlu ve ark (32), %41; Ataman ve ark (33), %30; Ok ve ark (34), %24.7; Arınsoy ve ark (16), %56, Akdiş ve ark (35), %53 oranında anti-HCV pozitifliği ve kan transfüzyon sıklığı ile ilişkisini bildirmişlerdir.

Bu araştırmalarla karşılaştırılınca; kullanılan test metodu, testin duyarlılık derecesi, kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresine bağlı olarak bulduğumuz %48'lik anti-HCV prevalansı, üstteki çalışmalara uygundur. Hemodializ süresi ve hastaya verilen kan ünitesindeki artmaya bağlı olarak anti-HCV prevalansındaki artış, anti-HCV'nin pozitif bulunması gibi bulgular diğer çalışmalarda da tesbit edilmiştir. Gerek bizde gerekse diğer merkezlerde anti-HCV prevalansının yüksek oluşundan yukardaki faktörler yanında genel infeksiyondan korunma kurallarına yeterli uygulanmayışı da etkilidir.

Hemodializ merkezleride sık sık kan transfüzyonlarına başvurulması ve serolojik değerlendirmenin genellikle kronik olgularla sınırlanması nedeniyle, HCV'nin neden olduğu akut hepatit oranı gerçekte olduğundan daha yüksek olabilir (19). Ayrıca;

1) kullanılan testin duyarlılığının az olması(36),

2) bazı hastalarda anti-HCV cevabının geçici olması veya serum alındığı sırada antikorların henüz oluşmamış olması ve,

3) antikor cevabını baskılayan kortikosteroid türü ilaç kullanılması sonucu hepatit C insidansı düşük tesbit edilebilir. Bazı hastalıklarda anti-HCV testlerinin

yanlış pozitif sonuçlar verdiği ve hatırdaki tutulmalıdır (4,37,38).

Karaciğer ve plasmada HCV'yi tesbit etmeye yönelik testler gelişim aşamasındadır. Bu testler, cDNA temelli polimeraz zincirleme reaksiyonuyla HCV RNA'yı tesbit etme esasına dayanır (39-41). Böylece daha hastalığın erken devrelerinde bulunan ve anti-HCV negatif olan hastalarda HCV RNA'nın pozitif olarak tesbit edilebilecektir.

Hemodializ üniteleride hepatit C infeksiyonundan korunmak amacıyla;

1) donör kanları anti-HCV ve alanine aminotransferase (ALT) seviyesi bakımından araştırılması (39-43),

2) kan transfüzyonu ihtiyacını azaltan eritropoietin kullanımının yaygınlaştırılması (19) ve

3) anti-HCV pozitif hastalar ayrı diyaliz makinalarına alınması tavsiye edilmekte ve ileri ülkelerde her bir milyon kişi başına yılda 40 yeni diyaliz makinesi ayrılması öngörülmektedir (44).

KAYNAKLAR

1. Hilfenhaus J, Krupha U, Nowak T, Cummins LB, Fuchs K, Roggendorf M. Follow-up of hepatitis C virus infection in chimpanzees: determination of viraemia and specific humoral immune response. *J Gen Virol* 73:1015-1019,1992.
2. Shindo M, Di Bisceglie AM, Biswas R, Mihalik K, Feinstone SM: Hepatitis C virus replication during acute infection in the chimpanzee, *J Infect Dis.* 166(2):424-427,1992.
3. Takacs M, Berencsi G, Mezey I, Muranyine Brojnas J, Barcsay E, Ferenczi E. et al: Transfusion-associated non-A, non-B, non-C hepatitis caused by flaviviruses. *Orv Hetil.* 133 Suppl 1:37-39,1992.
4. Shirai M, Akatsuka T, Pendleton CD, Houghten R, Wychowski C, Mihalik K. et al. Induction of cytotoxic T cells to a cross-reactive epitope in the hepatitis C virus nonstructural RNA polymerase-like protein. *J Virol.* 66(7):4098-4106,1992.
5. Fujiyama S, Kawano S, Sato S, Tanaka M, Goto M, Taura Y. et al: Prevalence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients and dialysis staff. *Hepatogastroenterology.* 39(2):161-165,1992.
6. Hies M, Szontagh L, Gal G: Hepatitis B virus markers and anti-HCV antibodies in hemodialyzed patients. *Orv Hetil.* 133 Suppl 1:27-30,1992.
7. Nemeth J, Hejjas M, Buki B, Takacs M, Schaff Z, Mako J. et al: Determination of hepatitis C antibodies, using the Abbott and the Ortho anti-HCV EIA kits, in chronic liver diseases and patients under hemodialysis for chronic renal failure. *Orv Hetil.* 133 Suppl 1: 24-7,1992.
8. Hejjas M, Medgyesi G, Hajnal A: Reactivity of hepatitis C virus (HCV) antibody among blood donors in Hungary. *Orv Hetil.* 133 Suppl 1:21-24,1992.
9. Rapisetta M, Attili AF, Mele A, De santis A, Chionne P, Cristiano K. et al: Prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus-RNA in an urban population. *J Med Virol.* 37(2):87-92,1992.
10. Lai JY, Tarn JS, Lam LY, Leung NW: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in HBsAg-negative chronic liver disease in Hong Kong using different assays. *J Med Virol.* 37(2): 158-160,1992.
11. Hyams KG, Philips IA, Moran AY, Tejada A, Wignall FS.

- Escamilla J: Seroprevalence of hepatitis C antibody in Peru. *J Med Virol.* 37(2): 127-131,1992.
12. Sheu JC. Lee SH. Wang JT. Shin LN. Wang TH. Chen DS: Prevalence of anti-HCV and HCV vircmia in hemodialysis patients in Taiwan. *J Med Virol.* 37(2):108-112,1992.
 13. Smith D. Delaney S. Allain JP. Vallari D. Lee H: A comparison of two supplemental procedures for confirmation of antibody to hepatitis C virus cOO-3 antigen in Louisiana blood donors. *Transfusion.* 32(5):415-419,1992.
 14. Yap I. Guan R. Kang JY. Tay HH. Lee E. Choong L. et al: Seroprevalence of antibodies to the hepatitis C virus in Singapore. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 22(4):581-585,1991.
 15. Leslie DE. Rann S. Nicholson S. Fairley CK. Gust ID: Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with clotting disorders in Victoria. Relationship with other blood borne viruses and liver disease. *Med J Aust.* 156(11):789-792,1992.
 16. Arınsoy T. Arık N. Sungur C. Yasavul Ü. Turgan Ç. Çağlar Ş: Hemodializ hastalarında hepatit C virus antikorları. XIX. Ulusal nefroloji kong. Kong.Kitabı.Kuşadası. 85,1990.
 17. Par A: Antibody to hepatitis C virus in Hungary. *Lancet.* 336:123,1990.
 18. Van Der Poel CL. Reesink HW.Lelie PN. Exel Oehlers P. Winkel I. Schaasberg W. et al: Anti-HCV and transaminase testing of blood donors. *Lancet.* 336:187-88,1990.
 19. Gilli P. Moretti M. Soffritti S. Menini C: Anti-HCV positive patients in dialysis units. *Lancet* 336:243-244,1990.
 20. Wongs DC. Diwan AR. Rosen I. Gerin JL. Johnson RG. Polito A. et al: Non-specificity of anti-HCV test for seroepidemiological analysis. *Lancet.* 336:750-751,1990.
 21. Vagelli G. Calabrese G. Guaschino R. Gonella M: Effect of HCV+patients isolation on HCV infection incidence in a dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant.* 7(10): 1070,1992.
 22. Fest T. Viel JF. Agis F. Coffe C. Dupond JL. Herve P: Risk factors associated with hepatitis B or C markes or elevated alanine aminotransferase level among blood donors on a tropical island: the Guadeloupe experience. *Transfusion.* 32(8): 760-763,1992.
 23. Mathiesen UL. Ekermo B. Foberg U. Franzen L. Fryden A. Norlin R. et al: Anti-hepatitis C virus screening will reduce the incidence of post-tarnsfusion hepatitis C also in low-risk areas. *Scand J Gastroenterol.* 27(6):443-448,1992.
 24. Chen PJ. Wahg JT. Hwang LH. Yang YH. Hsieh CL. Kao JH. et al: Transient immunoglobulin M antibody response to hepatitis C virus capsid antigen in posttransfusion hepatitis C: putative serological marker for acute viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89(13):5971-5975,1992.
 25. Chou WH. Sheu L. Cheng SF. Sheu SH. Lu CF. Saito L et al: Molecular cloning of cDNA of hepatitis C virus (HCV) genome from a healthy carrier in an aboriginal community in Taiwan with high prevalence of HCV infection.*Jpn J Med Sci Biol.* 44(4): 147-157,1991.
 26. Burt MJ. Hann DJ. Schousboe MI. Wilkinson ID. Chapman Ba: The prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patents with chronic liver disease. *NZ Med J.* 105(934): 195-196,1992.
 27. Zeldis JB;Depner TA; Kuramoto BS; Gish RG; Holland PV: The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *An In Med.* 112:958-960,1990.
 28. Lin HH. Huang CC. Sheen IS. Lin DY. Liaw YF: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol.* 11(3):192-194,1991.
 29. Mondelli MU. Christina G. Filice G. Rondanelli EG. Piazza. V. Barbieri C: Anti-HCV positive patients in dialysis units. *Lancet.* 336:244-245,1990.
 30. Carrera F. Silva JG. Pires C. Oliveria C: Prevalence of non-A non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in a Portuguese dialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 7(9):913-916,1992.
 31. Orak E. Karakullukçu F. Müderrisoğlu C: Hemodializ servisi hasta ve pesoneline anti-HCV sıklığı: XIX. Ulusal nefroloji kong.Kong.Kitabı.Kuşadası.79,1990.
 32. Bozfakioğlu S.Ark E. Ökten A. Aysuna N. Sever MS. Badur S. et al: Hemodializ hastalarında anti-HCV prevalansı ve önemi. XIX. Ulusal nefroloji kong.Kong.Kitabı.Kuşadası.79,1990.
 33. Ataman R. Sonsuz A. Ayaz M. Dalmak S. Serdengeçti K. Ereğ E. et al: Hemodializ hastalarında anti-HCV prevalansı. XIX. Ulusal nefroloji kong.Kong. Kitabı: Kuşadası. 61,1990.
 34. Ok E. Töz H. Yönetçi N. Başçı A. Batur Y. Çavuşoğlu H: Hemodializ ünitesinde hepatit C virus antikorları prevalansı. XIX. Ulusal nefroloji kon.Kong.Kitabı.Kuşadası.57,1990.
 35. Akdiş C. Dilek K. Helvacı S. Mistik R. Güllülü M. Yavuz M. et al: Kronik hemodiyaliz olgularında parental buluşan viral enfeksiyonlar ile kan transfüzyon sayısı ve diyaliz süresi ilişkisi. *Türk Nefrol Dial ve Transp Derg.* (2):83-87,1992.
 36. Rochlani M. Lewis JH. Ramsmeijer GE. Bontempo FA. Shah G. Bowmann RA. et al: Hepatitis C tisting. Comparison of Ortho's EIA and RIBA II tests in 1,182 patients undergoing primary liver transplantation. *Am J Clin Pathol.* 98(1):8-12,1992.
 37. Boudart D. Lucas JC. Muller JY. Carrer DL. Planchon B. Harousseau JL: False-positive hepatitis C virus antibody tests in paraproteinemia. *Lancet.* 336:63,1990.
 38. Aceti A. Taliani G. De Bac C. Sebastiani A:Anti-HCV false positivity in malaria. *Lancet*,336:1442-1443,1990.
 39. Busch MP. Wilber JC. Johnson P. Tobler L. Evans CS: Impact of specimen handling and storage on detection of hepatitis C virus RNA. *Tnasion.* 32(5):420-425,1992.
 40. Clewley JP: Detection of hepatitis C virus in serum. *Lancet.* 336:309-310,1990.
 41. Laurent F. Li JS. Vitvitski L. Berby F. Lamelin JP. Alonso C. et al. Importance of PCR in the diagnosis of hepatitis C. *Rew FrTransfus Hemobiol.* 35(3):211-224,1992.
 42. Van Der Poel CL. Reesink HW. Cuyper HThM. Lelie PN. Schaasberg W: Is anti-HCV blood donor screening useful. *Lancet.* 336:1193,1990.
 43. Donahue JG. Munoz A. Ness PM. Brown DE Jr. Yawn DH. McAllister HA Jr. et al: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 327(6): 369-373,1992.
 44. Ippolito E. Aterini S. Salvadori M. D'Elia D. Amato M: Do hemodialysed patients contribute to the spread of HCV infection. *Nephro.* 62(2):248,1992.