

KRONİK HCV İNFEKSİYONU OLAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA ANTI-HCV IgM'İN VİREMİ (HCV-RNA) İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTI-HCV IgM AND VIREMIA (HCV-RNA) IN THE HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION.

H.Zeki Tonbul, Yılmaz Selçuk, Mehmet Taşyaran, Ayla San, İlyas Çapoğlu, Ramazan Çetinkaya

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Bu çalışmada en az 6 aydan beri anti-HCV'si pozitif (ELISA -II Abbott) olan 30 hemodiyaliz hastasında (16 K, 14 E) anti-HCV IgM (EIA, Abbott), HCV-RNA (PCR) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri tayin edilerek, anti-HCV IgM'in viremi ve ALT düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Anti-HCV'si pozitif olan 30 hastanın 13'ünde (%43.33) anti-HCV IgM, 17'sinde de (%56.56) HCV-RNA pozitif bulundu. Olguların 11'inde (%36.36) ALT yüksekliği mevcuttu. Anti-HCV IgM'i pozitif olan ve olmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, ALT düzeyi ve viremi yönünden önemli bir farklılık yoktu. Karaciğer biyopsisi yapılan 8 hastanın 6'sında kronik aktif hepatit (KAH), 2'sinde ise kronik persistan hepatit mevcuttu. KAH'i olan 6 olgunun 3'ünde anti-HCV IgM pozitif iken, diğer 3'ünde ise negatif bulundu.

Sonuç olarak, kronik olgularda anti-HCV IgM pozitifliğinin uzun süre devam ettiği; ancak ALT düzeyleri, histopatolojik tanı ve viremi ile ilişkisinin olmadığı tesbit edilmiştir. Bu yüzden anti-HCV IgM'in tanıya ilave katkı sağlamadığı ve anti-HCV (ELISA-II) testine üstünlüğü olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik HCV İnfeksiyonu, Anti-HCV IgM, Viremi (HCV-RNA), Alanin aminotransferaz düzeyi.

GİRİŞ

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV-RNA analizi gerek HCV enfeksiyonu gerekse vireminin gösterilmesi bakımından en duyarlı ve spesifik testtir. Ancak rutin kullanıma uygun olmayıp belirli merkezlerde yapılabilmektedir 1).

Halen HCV enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak 2. jenerasyon ELISA testleri kullanılmaktadır. Anti-HCV tayini için kullanılan bu kitler sadece IgG sınıfı antikorları tesbit edebilmektedir(2). Bazı kronik

SUMMARY

In the present study, anti-HCV IgM (EIA, Abbott), HCV-RNA by PCR and alanine aminotransferase (ALT) levels were determined in 30 hemodialysis patients (16 F, 14 M) detected for anti-HCV positivity (ELISA-II, Abbott) at least for 6 months, and the relationship among anti-HCV IgM, HCV RNA and ALT levels were investigated.

Anti-HCV IgM in 13 patients (43%) and HCV-RNA in 17 patients (56%) were found to be positive. High ALT levels were present in 11 patients. There was no difference between anti-HCV positive and negative patients in respect to age, sex, ALT levels and viremia. Histopathological findings of 8 liver biopsies showed chronic active hepatitis (CAH) in 6 patients and chronic persistent hepatitis in 2 patients. Anti-HCV IgM was positive in 3 of 6 patients with CAH and negative in the others.

Finally we found that, in chronic HCV infection anti-HCV IgM positivity persisted for a long time, but there was no association between anti-HCV IgM positivity and ALT levels, histopathological patterns and viremia. Therefore, we believe that anti-HCV IgM test does not provide additional contribution to the diagnosis and does not superior to the anti-HCV (ELISA -II) test.

Key Words: Chronic HCV infection, Anti HCV IgM, Viremia (HCV-RNA), Alanine aminotransferase level.

viral enfeksiyonlarda IgM sınıfı antikorların uzun süre sebat ettiği gösterilmiş ve bu antikorların aktif viral replikasyonla birlikte olduğu tespit edilmiştir(3,4).

Son yıllarda tanı ve vireminin gösterilmesinde anti-HCV IgM testinin önemini araştıran çalışmalar mevcuttur(5-7). Ancak kronik HCV enfeksiyonunda bu antikorun önemi açık değildir. Kronik olgularda anti-HCV IgM pozitifliğinin yüksek düzeyde viremi ile birlikte olduğu ileri sürülmektedir(8). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda anti-HCV IgM

pozitifliği ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcut olup sonuçları da çelişkilidir(2,9).

Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında anti-HCV IgM, HCV-RNA (PCR) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri tayin edilerek anti-HCV IgM'in viremi ve ALT düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya en az 6 aydan beri anti-HCV'si pozitif (ELISA II, Abbott) olan kronik hemodiyaliz programındaki 30 hasta (16 K, 14 E) alındı. Hastaların yaşları 20-66 (44 ± 12 yıl) arasında değişmekte olup, ortalama diyaliz süresi 30 ± 18 (10-96) ay idi.

Hastaların serumlarında anti-HCV IgM, HCV-RNA ve ALT düzeyleri tayin edildi. Anti-HCV IgM testi (Abbott HCV IgM EIA) kit prosedürüne uygun olarak yapıldı ve core antijenine karşı IgM antikoruna arandı. HCV-RNA analizleri için serum örnekleri uygun şartlarda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ankara-Düzen laboratuvarına gönderilerek ve reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmede student's-t testi (unpaired), ki-kare testi ve regresyon korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Anti-HCV pozitif olan 30 hastanın 13'ünde (%43.33) anti-HCV IgM, 17'sinde de (%56.56) HCV-RNA pozitif bulundu. Olguların 11'inde (%36.66) ALT yüksekliği (>40 Ü/L) mevcuttu. Anti-HCV IgM'i pozitif olan ve olmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, ALT düzeyi ve viremi (HCV-RNA) yönünden anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak anti-HCV Ig M'i negatif olan grupta ortalama diyaliz süresi daha uzundu (**Tablo 1**).

Tablo 1. Anti-HCV IgM'i pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması

Anti-HCV IgM'i pozitif 13 olgunun ELISA absorbans değerleri ile ALT düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($r = -0.37$, $p > 0.05$), (**Tablo 2**). HCV-RNA ALT'si yüksek olan 11 hastanın 10'unda (%90.9) pozitif iken, ALT'si normal olan 19 hastanın sadece 7'sinde (%36.84) pozitif idi. HCV-RNA'sı pozitif olan 17 olgunun 8'inde (%47) anti HCV IgM de pozitif bulundu.

Tablo 2: Anti-HCV IgM'i pozitif 13 olgunun ELISA absorbans değerleri ve ALT düzeyleri

Olgu No:	Anti-HCV IgM (Cut-off 0.245)	ALT (U/L)
1	0.254	20
2	0.521	28
3	0.352	155
4	>2	21
5	0.458	22
6	>2	26
7	0.448	95
8	0.658	185
9	0.363	18
10	1.039	20
11	0.432	139
12	0.849	25
13	0.267	140

HCV-RNA'sı pozitif, ALT düzeyi de yüksek olan 10 hastanın 8'ine karaciğer biyopsisi **yapıldı**. Bu olguların 6'sında kronik aktif hepatit (KAH), 2'sinde ise kronik persistan hepatit (KPH) mevcuttu. KAH'i olan 6 olgunun 3'ünde anti-HCV IgM pozitif iken, diğer 3'ünde ise negatif bulundu.

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonlarında anti-HCV IgM'in uzun süre sebat ettiğinin gösterilmesi bu testin değeri konusunda ilgiye yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda kronik C hepatitli hastalarda anti-HCV IgM pozitifliği %44-66 arasında bulunmuştur. Bu çalışmaların bir kısmında C 100-3 antijenine karşı IgM cevabı araştırılırken, bazılarında da çalışmamızda olduğu gibi core antijenine IgM antikoruna saptanmıştır (5-7).

Çalışmamızda anti-HCV IgM pozitifliği %43 olarak bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre nisbeten düşük olan bu oran diyaliz hastalarındaki yetersiz immün yanıtla ilişkili olabilir. Fabrizi ve arkadaşları ise kronik HCV enfeksiyonu olan 66 kronik hemodiyaliz hastasında anti-HCV IgM

prevalansını %14 olarak tesbit etmişlerdir(2). Çalışmamıza göre daha da düşük olan bu oran hastaların ortalama diyaliz süresinin, dolayısıyla da muhtemel infeksiyon sürelerinin bizim hastalarımıza göre yaklaşık iki kat daha uzun olmasına bağlı olabilir. Zira çalışmamızda anti-HCV IgM'i negatif olan grupta ortalama diyaliz süresi pozitif olan gruba göre önemli derecede daha uzun bulunmuştur. IgM titrelerinin zamanla saptanabilir değerlerin altına inebileceği bildirilmektedir(7).

Anti-HCV IgM'in viremi (HCV-RNA) ile ilişkisi konusunda ise çelişkili raporlar mevcuttur. Fabrizi ve arkadaşları tarafından kronik HCV infeksiyonu olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada viremi ile anti-HCV IgM pozitifliği arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu tesbit edilmiştir. Anti-HCV IgM'in viremi için sensitivitesi düşük (%33) iken, spesifitesi oldukça yüksek (%94) bulunmuştur. Bu nedenle anti-HCV IgM pozitifliğinin sürmekte olan HCV replikasyonunu gösterebileceği ileri sürülmektedir(2).

Yuki ve arkadaşları da kronik HCV infeksiyonu olan hastalarda kantitatif PCR ile HCV-RNA analizi yapmışlar ve anti-HCV IgM pozitifliğinin yüksek düzeyde viremi ile birlikte olduğunu tesbit etmişlerdir(8).

Navarro ve ark. ise hemodiyaliz hastalarında anti-HCV IgM'in klinik olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir(9). Çalışmamızda anti-HCV IgM pozitifliği ile viremi arasında herhangi bir ilişki tesbit edilememiştir. Erdem ve ark. da HCV-RNA'sı pozitif olan kronik C hepatitli hastaların ancak %44'ünde anti-HCV IgM'i pozitif olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da hastaların yaşı ve cinsiyeti ile anti-HCV IgM pozitifliği arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır(7).

Çalışmamızda olduğu gibi yapılan çalışmaların çoğunda da hastalık aktivitesi (ALT düzeyi ve histopatolojik tanı) ile anti-HCV IgM pozitifliği arasında ilişki tesbit edilememiştir(2,7,8). Brillanti ve ark. ise kronik hepatit C'li hastalarda anti-HCV IgM ile hastalık aktivitesi arasında pozitif ilişki tesbit etmişlerdir(6). Anti-HCV IgM pozitif olan hastaların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiği de ileri sürülmektedir(10).

Sonuç olarak, kronik olgularda anti-HCV IgM'in %43 oranında pozitif olarak devam ettiği ancak ALT düzeyleri, histopatolojik tanı ve viremi ile ilişkisinin olmadığı tesbit edilmiştir. Bu yüzden anti-HCV IgM'in klinik açıdan önemli olmadığı, tanıya ilave katkı sağlamadığı ve anti-HCV (ELISAI) testine üstünlüğü bulunmadığı kanaatindeyiz. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Cristiano K, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH, Felstone SM. Hepatitis C viral RNA in serum of with chronic Non-A, Non-B hepatitis: Detection by the polymerase chain reaction using multiple primer sets. *Hepatology* 1991; 14:51-55.
- 2- Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I et.al. IgM antibody response to hepatitis C virus in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 314-318.
- 3- Sjogren M, Hoofnagle JH. Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 252-258.
- 4- Buti M, Esteban R, Esteban JI, Ailende H, Jardi R, Guardia J. Anti-HD IgM as a marker of chronic delta infection. *J Hepatol* 1987; 4: 62-65.
- 5- Quiroga JA, Campillo ML, Catillo I et al. IgM antibody to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C. *Hepatology* 1991; 14:38-43.
- 6- Brillanti S, Masci C, Ricci P et al. Significance of IgM antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 998-1001
- 7- Erdem LK, Ökten A, Badur S ve ark. Kronik C hepatitli hastalarda anti-HCV (ELISA II), anti-HCV IgM ve HCV-RNA (PCR) arasındaki ilişki. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1:13-19.
- 8- Yuki N, Hayashi N, Hagiwara H et al. Ig G and IgM core antibodies and viral replication in hepatitis C virus carriers. *J Hepatol* 1994; 21: 110-114.
- 9- Navarro JF, Teruel J, Mateos M, Ortuno J. Ig M antibodies to hepatitis C virus and hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 12:10-11.
- 10- Quiroga JA, Bosch O, Gonzales R et.al. Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 103: 1285-89.