

Çeşitli Gruplarda Hepatit C Virus Antikorlarının Prevelansı

Yard. Doç. Dr. İsmail BALIK, Prof. Dr. Melahat ONUL, Prof. Dr. Semih KANDİLCİ,
Prof. Dr. Emin TEKELİ, Dr. Semra TUNÇBİLEK

Ankara Ü. Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Paraneteral non-A, non-B hepatitine (NANBH) neden olan ve hepatit C virusu (HCV) adı verilen bir vims tesbit edilmiştir.

Türkiye'de HCV infeksiyonunun prevelansını tahmin etmek için çeşitli gruplardan 290 serum örneğinde HCV antikorları (anti-HCV) araştırıldı. Bu amaçla Abbott Diagnostics'ten teinin edilen anti-HCVELA kullanıldı.

Anti-HCV antikorları risk gruplarından (hemodializ hastaları ve hemofili, talasemili, maligniteli veya kalp ameliyatı geçirmiş politransfüze hastalar) 140 vakanın 16'sında (% 11.4), 127 random kan donörünün 1'inde (% 0.78) ve 11 NANBH'nin 7'sinde (% 63) tesbit edildi.

Sonuç olarak HCV'nin Türkiye'de ve Dünya'da muhtemelen benzer oranlarda yayılmış olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler. Non-A, non-B hepatiti, Hepatit C virusu, Anti-HCV.

SUMMARY

PREVELANCE OF HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN DIFFERENT GROUPS

A virus causing parenterally transmitted non-A, non-B hepatitis (NANBH) has been reported recently, and the name hepatitis C Virus (HCV) has been suggested.

To estimate the prevalence of HCV infection in Turkey. We have investigated HCV antibodies (anti-HCV) in 290 serum samples from different groups. For this reason, we used an anti-HCV EIA kindly provided by Abbott Diagnostics.

Anti-HCV antibodies were detected in 16 of 140 (11.4 %) risk groups (hemodialysis patients and polytransfused patients with hemophilia, thalasemia, malignancy and patients of heart surgery), 1 of 127 (0.78 %) random blood donors and 7 of 11 (63 %) with non-A, non-B hepatitis.

As a result, we conclude that HCV is probably responsible for a similar proportion of all cases in Turkey and world wide.

Key Words: Non-A, non-B hepatitis, Hepatitis C Virus, anti-HCV.

1970'li yıllarda viral hepatit etkenlerinin tanımlanması ve serolojik belirleyicilerinin kullanılmaya başlamasıyla Hepatit A ve B viruslarından (HAV, HBV) başka viruslarında hepatit oluşturduğu anlaşılmıştır. Non-A, non-B hepatiti (NANBH) adı verilen bu hepatitlerin, etkenleri dışında çeşitli özellikleri ortaya konmuş

ve birçok yönden A hepatitine benzeyen, enteral yolla bulaşan tipi ile B hepatitine benzeyen parenteral tipi ayrılmıştır. Donör kanlarının HBsAg yönünden taranmaya başlanmasından sonra da önemli oranda (sadece ABD'de yılda 200.000 vaka) posttransfüzyon hepatitlerin görülmesi, bunların % 90'dan fazlasının NANBH'i olması ve vakaların yaklaşık yarısının kronikleşmesi dikkatlerin NANBH'e toplanmasına neden olmuştur (3,5,10). Yoğun çalışmalara rağmen ancak 15 yıl kadar sonra paranteral NANBH'den sorumlu olduğu anlaşılan bir virus tanımlanabilmiştir (5). Hepatit C virusu (HCV) adı verilen, 80 nm'den

Geliş Tarihi: 18.2.1990

Kabul Tarihi: 25.3.1990

Yazışma Adresi: Dr. İsmail BALIK
A. Ü. Tıp Fak. İbni Sina Hast.
Kİ. Bakt. İnf. Hast. ABD
ANKARA

The Turkish Journal of GASTROENTEROHEPATOLOGY Volume 1, Number 1, 1990

daha küçük, lipit zarfı bu virüsün, tek sarmallı bir RNA içerdiği ve Flavivirus veya Togavirus ailesinden olduğu belirtilmektedir. HCV'a ait ilk önemli bulgular ABD'de Chiron şirketi araştırmacılarından Choo ve ark. tarafından gösterilmiş ve 1989'da yayınlanmıştır (2). Araştırmacılar, paranteral NANBH'u içeren infeksiyöz bir plazmadan komplementer DNA türetmişlerdir. Paranteral NANBH vakalarının serumlarıyla reaksiyon veren HCVa ait bir antijen (C 100-3)'in rekombinant teknolojiyle üretimi başarılıdır. Bu antijen kullanılarak HCV antikorlarının (Anti-HCV) tayini için serolojik test sistemleri geliştirilmiştir (6). Dünyada henüz birkaç çalışmada kullanılabilmiş olan anti-HCV testi ile alınan ilk sonuçlar ümit verici olmuştur.

Ülkemizde A ve B hepatitlerinin epidemiyolojileri önemli ölçüde belirlenmiş, NANBH'lerininki ise henüz bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda yeni geliştirilen HCV testini kullanarak, paranteral NANBH'nin epidemiyolojisinin belirlenebilmesine katkıda bulunmak amacıyla, çeşitli gruplarda anti-HCV insidansını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda çeşitli gruplardan oluşturulan toplam 290 vakanın serumlarında anti-HCV araştırıldı. Serumların büyük çoğunluğu hastanemizin çeşitli kliniklerinden, kan merkezinden ve kliniğimiz ELISA laboratuvarına tetkik amacıyla gönderilen vakalardan, az bir kısmı da Ankara'daki diğer hastanelerden toplandı. Vakaların 139'u sağlıklı bireylerden (127'si random kan donörü, 12'si kanla en çok teması olan laboratuvar personeli), 140'ı ise paranteral NANBH' için riskli çeşitli hasta gruplarından (59'u kronik

hemodializ hastası, 81'i politransfüze hasta: 31'i Talasemi, 5'i Hemofili, 39'u Onkoloji hastası, 6'sı kalp ameliyatı olmuş hasta) ve 6'sı akut, 5'i kronik 11 NANBH'li hastadan oluştu.

Akut NANBH'li 6 vakanın tanısında klinik ve laboratuvar bulguların uygunluğu yanında akut hepatitin non-viral nedenleri ile HBV, HAV, CMV ve EBV infeksiyonları ekarte edildi. Akut vakalarda anti-HCV tayini için ikinci aydan sonra alınan serum örnekleri kullanıldı. Tanıları biyopsi ile de teyid edilen 5 kronik NANBH vakalarının (1'i siroz, 4'ü kronik hepatit) tümünde HBV markerleri negatif bulundu.

Anti-HCV ve diğer hepatit viruslarının markerlerinin tayini için EIA (Abbott kitleri) kullanıldı. Tüm serumlar, çalışma yapılana kadar -20°C'de saklandı. Anti-HCV testinde (Abbott HCV EIA), rekombinant HCV C100-3 antijeni kullanılmaktadır, bu antijenle kaplanmış polystyrene boncuklar, hasta serumu ve enzim işaretli anti-Human IgG ile reaksiyona sokulmaktadır. Eğer serumda anti-HCV antikorları varsa, yıkamayla ortamdan uzaklaşmayan boncuğa bağlı enzim işaretli kompleks, substrat ilavesiyle renklenmekte ve spektrofotometre ile okunmaktadır. 3 negatif ve 3 pozitif kontrolden hesaplanan cut-off değerinin üzerinde bulunan sonuçlar anti-HCV için pozitif kabul edilmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Anti-HCV insidansı, NANBH tanılı vakalarda riskli veya politransfüze hastalara göre (P

Tablo 1. Çeşitli gruplarda anti-HCV insidansı

	Grup	No	Anti-HCV pozitif (%)	
Sağlıklı bireyler	Donörler	127	1(0.78)	1/139
	Labr.pers.	12	0	(0.72)
Riskli plitransfüze hastalar	Hemodializ	59	11 (18.6)	
	Hemofili	5	2	16/140
	Talasemi	31	3(9.6)	(11-4)
	Onkoloji	39	0	
NANBH	Kardiyak oper	6	0	
	Akut	6	3	7/11
	Kronik	5	4	(63)

0001) bunlarda da sağlıklı bireylere göre (P 0.01) anlamlı ölçüde (Ttesti ile) yüksek bulundu.

Toplam olarak 290 vakanın 24'ünde (% 8.2) anti-HCV pozitif bulundu. 24 serum örneği ikinci tekrarda da pozitif idi. Akut NANBH tanılı anti-HCV (+) 3 vakanın 1'inde, 4 kronik vakanında 3'ünde posttrünsfüzyon hepatitanamnezi mevcuttu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, anti-HCV insidansı sağlıklı donörlerde % 0.78 (1/127), riskli vakalarda % 11.4 (16/140) ve NANBH tanısı alan hastalarda ise % 63 (7/11) olarak tesbit edilmiştir.

ABD, Japonya ve bazı Avrupa ülkelerinin donörlerindeki anti-HCV insidansları da (% 0.2-3.8) bizdekine benzer bulunmuştur (5,6). HCV'nin tanımlanması ve anti-HCV testinin kullanılmaya başlanması donör kanlarının NANBH riskinin azaltılmasında ümit ışığı oluşturmuştur. Bu yönden anti-HCV testinin yararlılığı PT-NANBH'ni azaltmak için önerilen non-spesifik tarama testleriyle (anti-HBc ve yüksek ALT) karşılaştırılarak gösterilmiştir, iki çalışmada, yüksek ALT ve anti-HBc(+) bulunan donör kanlarının % 44 ve % 60'ında, buna karşılık hem ALT normal hem de anti-HBc(-) bulunan donör kanlarının ise sadece % 0.5 ve %0.98'inde anti-HCV tesbit edilmiştir (5).

Van Der Pool ve ark. anti-HCV testinin infektif NANBH'u taşıyan donör kanını tesbit etmedeki duyarlılığını % 67 olarak hesap etmişlerdir (9). Fakat bu sınırlı sensitiviteye rağmen, halihazırdaki anti-HCV testinin spesifitesinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. Anti-HCV'nin bir infektivite markeri olduğu gösterilmiştir. Sadece anti-HCV sıklığına bakılarak HCV enfeksiyonu prevelansının tahmin edilebileceği belirtilmektedir (3,10).

Parenteral NANBH sıklığı, kan ve kan ürünleri transfüzyonunun devamlı ve fazla sayıda yapılmasıyla paralel olarak riskli vakalarda artmaktadır. Bu durum çalışmamızda da gözlenmiş, riskli politransfüze hastalarda anti-HCV sıklığı (% 11.4), sağlıklı bireylere göre (%0.72) fazla bulunmuştur (P<0.01). NANBH için riskli vakalar içinde en yüksek anti-HCV oranı (% 18.6) kronik hemodializli vakalarımızda tesbit edilmiştir. Bu oran İspanya'da % 20 (8/42). Almanya'da % 5.5 (8/146) bulunmuştur (4,8).

Risk grubundaki diğer vakalardan, 5 hemofili hastasının 2'sinde, 31 talasemiliinin 3(% 9.6)'da anti-HCV tesbit edilmesine karşın 39 onkoloji hastası ve 6 kardiyak operasyon geçiren hastanın hiçbirinde anti-HCV saptanamamıştır. Bu farklılık anti-HCV bulunmayan son iki gruptaki hastaların, hemofili ve talasemilere

göre daha az sayı ve sıklıkta transfüzyona maruz kalmalarıyla açıklanabilir. Periyodik olarak, uzun süredir kan ve kan ürünleri verilen hastalar, transfüzyonla geçen tüm enfeksiyonlarda (HBV, HIV, CMV vs.) olduğu gibi NANBH'İ içinde en yüksek riske sahiptirler. Nitekim hemofiliklerde anti-HCV insidansı İspanya'da % 64 (62/72) Almanya'da % 78 (165/211) bulunmuştur (4,8). Daha fazla vaka tarayabildiğimizde bizdeki hemofili vakalarındaki anti-HCV insidansının bu oranlara yakın bulunabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda en yüksek anti-HCV insidansı NANBH tanısı alan vakalarda (% 63, 7/11) bulunmuştur. Bu oran, hem risk grubu (% 11.4) hem de donörlerde (% 0.78) elde edilen oranlardan anlamlı ölçüde yüksektir (P<0.001). Diğer ülkelerde de anti-HCV insidansının özellikle kronik NANBH'U hastalarda yüksek (% 67-85) bulunması, bu markerin NANBH'nin bir göstergesi olduğunu teyid etmektedir. NANBH'İ, anti-HCV(+) 7 vakanın 4'ünde posttransfüzyon hepatit anamnezi olması dikkat çekicidir.

Kronik NANBH'İl vakalarda yüksek oranda (% 67-85), akut NANBH'lilerde ise düşük oranlarda (% 15-25) anti-HCV tesbit edilmiştir (3,4,5,6,9). Bu farklılık, akut HCV enfeksiyonunda anti-HCV serokonversiyonunun değişken ve geç oluşmasına bağlanmıştır. Akut NANBH'İl vakalar uzun süre takip edilip, muhtelif aralıklarla serum örneklen test edildiğinde anti-HCV tesbit etme oranı artmaktadır. Bir çalışmada 34 PTH vakasının 13'ünde transfüzyondan sonraki 6-8. haftada, 19'unda 20-26. haftalarda 2 vakada ise 38. ve 52. haftalarda anti-HCV tesbit edilmiştir (4). Alter MJ ve ark. ise PTH vakalarında 6. aya kadar anti-HCV'i tesbit edemediklerini, buna karşın transfüzyonla ilgisiz sporadik akut NANBH vakalarının yarısında 6. hafta içinde, % 40'ında 6. aya kadar serokonversiyon olduğu belirtmektedirler (1). HCV enfeksiyonunda serokonversiyon geçici olabilir (4). Anti-HCV'nin, enfeksiyonu geçirenlerde 5 yıl içinde kaybolabileceği, kronik vakalarda ise 6.5 yıldan fazla süre ile bulunabileceği belirlenmiştir.

Bu nedenlerle anti-HCV testi ile kronik NANBH vakalarında HCV enfeksiyonu insidansının daha doğru olarak tesbit edilebileceği söylenebilir. Akut Hepatit C şüphesinde ise, anti-HCV testi ile tanı koyabilmek için 6. aya kadar serum örneği almak gerekebilir. Buna rağmen anti-HCV negatif bulunan vakalarda etken, ya bilinmeyen başka bir NANBH'u veya nonviral olabilir. HCV enfeksiyonunun bu testle tesbit edilemeyen bir immun cevap oluşturabileceği ihtimali de düşünülebilir (0,3).

ilginç olarak, non-viral nedenli olduğu düşünülen vakaların bir kısmında da (otoimmün kronik aktif hepatit'te % 44, bilier, kriptojenik veya alkolik sirozlarda % 38) anti-HCV tesbit edilmiştir (4).

Yapılan bu ilk anti-HCV araştırmaları, HCV enfeksiyonunun dünyanın değişik bölgelerine yayılmış olduğunu ve her ne kadar tüm vakalarda anti-HCV tesbit edilemese de paraneteral NANBH'nin primer nedeninin HCV olduğunu göstermiştir. NANBH ile ilgili henüz cevaplanamayan bir çok soru bulunmakla birlikte HCV'nin ortaya konması ve hemen HCV'ye ait bir test sistemi geliştirilmesi çok önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir (3,5). Bu ilk jenerasyon anti-HCV testinin duyarlılığının artırılması, konfirmasyon testlerinin üretilmesi ve HCV'nin yapısının tümüyle tanımlanarak tüm antijen ve antikorlarının tayini için test sistemleri geliştirilmelidir. Bu testlerin yaygın kullanıma girmesi, paraneteral NANBH'nin HCV dışında başka etkeninin olup olmadığının anlaşılmasına katkısı olacaktır. Sonuç olarak çalışmamız, Türkiye'de HCV enfeksiyonunun azımsanmayacak ölçüde ve Batı ülkelerine yakın oranlarda bulunduğunu göstermiştir. Bununla beraber ülkemizde NANBH ve HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinin anlaşılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aletr MJ, Sampliner RE: Hepatitis C N Eng J Med, 321: 1538-40,1989.
2. Choo Q-L, et al: Isolation of a c DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244: 359-61,1989.
3. Editorial: Will the real Hepatitis C stand up? Lancet. II: 307-8,1989.
4. Esteban JI, et al: Hepatitis C virus Antibodies among risk groups in Spain. Lancet II: 294-6,1989.
5. Keroack MA: Non-A, Non-B Hepatitis: The role of Hepatitis C virus and Hepatitis E virus. Infect Dis Pract, 13:1-8,1989.
6. Kuo G, et al: an assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science, 244: 362-4,1989.
7. Kühnl P, et al: Antibody to Hepatitis C Virus in German Blood Donors. Lancet II: 324,1989.
8. Roggendorf M, et al: Antibodies to Hepatitis C Virus. Lancet II: 324-5, 1989.
9. Van Der Poel CL, et al: Anti-Hepatitis C Antibodies and Non-A, Non-B post-transfüzyon hepatitis in the Netherlands. Lancet II: 297-8,1989.
10. Weiner AJ, et al: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet 335:1-3,1990.