

Romatolojik şikayetleri olan hastalarda antinükleer antikor varlığının HBV enfeksiyonu ile ilişkisi (*)

Relationship of anti-nuclear autoantibodies with HBV infection in patients with rheumatological complaints

Ayşen Bayram, Ebru Sözen, Fahriye Ekşi, Tekin Karşılıgil, İclal Balcı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

İletişim / Correspondence: Ayşen Bayram Adres / Address: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 27070, Gaziantep Tel: 0342 3606060-77541 Faks: 0342 3603928 E-mail: aysenbayram@hotmail.com

ÖZET

Hepatit B virusuna (HBV) bağlı hepatit, yüksek oranda kronikleşmeye eğilimli olması ve siroz, hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların gelişebilmesi nedeni ile önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmada, çeşitli romatolojik şikayetlerle hastaneye başvuran ve çalışmaya alınan 84 olgu arasında, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği bulunanlarda hepatit B seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

İncelenen serum örneklerinde ANA indirek floresan antikor (IFA) yöntemi ile, HBsAg ve anti-HBc IgG enzim immünoassay (EIA) yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda toplam 84 hastanın 46'sında (%54.7) ANA pozitif olarak saptanmıştır. ANA pozitif hastaların %17.4'ü (8/46), ANA negatif hastaların %23.7'si (9/38) olmak üzere çalışma grubunun toplam %20.2'sinde (17/84) HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda HBV ile karşılaşma oranı ANA'sı pozitif ve negatif gruplar arasında farklı olmayıp, toplamda normal populasyona göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu sonucun, seçilen gruptaki hastaların kemoterapi velveya tanı amaçlı olarak sık invazif girişimlere maruz kalmaları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: HBV, ANA

SUMMARY

Hepatitis caused by hepatitis B virus (HBV) is an important health problem because of its tendency to become a chronic infection and its complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In some group of patients HBV exists at higher rates than normal population. The aim of this study was to determine the seroprevalance of HBV in 84 patients who applied to the hospital with several rheumatological complaints, according to their anti-nuclear autoantibodies (ANA).

ANA was determined by indirect immunofluorescence assay (IFA) and HBsAg and anti-HBc IgG by enzyme immunoassay (EIA) methods. ANA were positive in 46 (54.7%) of 84 patients. Both HBsAg and anti-HBc IgG were found to be positive in 20.2% (17/84) of the study group which were 17.4% (8/46) ANA positive, and 23.7% (9/38) were ANA negative.

For the patients included in this study, HBsAg and anti-HBc IgG were not different in ANA positive and ANA negative groups, however their HBsAg and anti-HBc IgG were found higher than normal population. We concluded that this result may be associated with frequent exposure of these selected patients to invasive procedures for chemotherapy and/or diagnostic purposes.

Key words: HBV, ANA

(*) Bu çalışma XXXII. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kongresi'nde (Antalya, 16-19 Eylül 2006) sunulmuştur.

GİRİŞ

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Oldukça kısa olan genomu çember şeklinde ve kısmen çift sarmallı olup, 3200 nükleotidden meydana gelir (1). HBV'nun dört ana bulaşma yolu vardır: Enfekte kan yada vücut salgıları ile parenteral bulaşma (perkütan), cinsel yolla bulaşma, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile bulaşma (horizontal). Bunların arasında perkütan bulaş HBV enfeksiyonunun en önemli bulaşma yolu olarak görülmektedir (2). Hepatit B enfeksiyonundan sonra bebeklerin % 90'ında, 1-4 yaş arası çocukların %30-60'ında, daha büyük çocuk ve erişkinlerin %3-10'unda kronik enfeksiyon gelişir. Hepatit B'yi önlemek için tüm bebeklere yaşamın ilk 6 ayı içinde üç doz hepatit B aşısı yapılmalıdır (3).

Tüm dünyada akut ve kronik HBV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Hepatit B virüsü, dünyada yıllık yaklaşık olarak bir milyon kişinin ölümüyle sonuçlanan kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi hastalıkların en sık sebebidir (4). Dünyada ölüm yol açan karsinomlarda ilk sıralarda olan hepatosellüler karsinom tanısında, önümüzdeki yıllarda ciddi artış görülmesi ve 2013'de tepe yapması beklenmektedir (5).

Neonatal immunizasyona rağmen dünyada halen 400 milyon kişi HBV taşıyıcısı konumundadır. Türkiye hepatit enfeksiyonu yönünden orta endemiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup, HBsAg taşıyıcılık oranı %2-7, HBV seropozitifliği ise %20-60 olarak bildirilmektedir (4). HBV'ye ait antijenlerin veya antikorların hasta serumunda saptanmasını sağlayan serolojik testler enfeksiyonun hangi evrede olduğunu belirlemede ve infektivitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda ve atipik serolojik vakalarda tanıya gitmede, antiviral tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonların tespitinde moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, çe-

şitli romatolojik şikayetlerle hastaneye başvuran ve çalışmaya alınan 84 olgu arasında, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği bulunanlarda hepatit B seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Ocak- Mayıs 2006 tarihleri arasında çeşitli romatolojik şikayetlerle başvuran 84 hasta dahil edilmiştir. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ELISA Laboratuvarında yapılmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra, indirek floresan antikor (IFA) yöntemi ile (IMMCO Diagnostics, Inc., ABD) antinükleer antikorlara (ANA) bakılmıştır. Aynı hasta grubunda daha sonra HBsAg (Biokit, S.A., İspanya) ve anti-HBc IgG (DiaSorin s.r.l., İtalya) enzim immunoassay (EIA) tekniği ile araştırılmıştır.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi chi-square analiz yöntemiyle yapılmış ve 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Romatolojik şikayetlerle başvuran 84 hastaya ait serum örneği incelemeye alınmıştır. Çalışma sonucunda toplam 84 hastanın 46'sında (%54.7) ANA pozitif olarak saptanmıştır. ANA pozitif hastaların %17.4'ü (8/46), ANA negatif hastaların %23.7'si (9/38) olmak üzere çalışma grubunun toplam %20.2'sinde HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalarda HBV ile karşılaşma sıklığı yönünden ANA'sı pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Viral hepatitlerin seyri esnasında otoimmün belirtilerin ortaya çıkabileceği veya en azından bazı otoantikorların oluşabileceği bilinmektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan HBV ve HCV enfeksiyon-

lu hastalarda antinükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA) ve anti düz kas antikoru (ASMA) sonuçlarının sunulduğu bir çalışmada, kronik HBV hastalarının %4.8'inde bu üç antikordan en az biri olumlu iken kronik HCV'li hastalarda bu oran %20.9 olarak tespit edilmiştir (6).

Kansu ve ark.'ları (7) tarafından yapılan bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan çocuklarda interferon (IFN) tedavisi öncesi ve tedavi bitiminden 12 ay sonra otoantikor düzeylerine bakılmıştır. Otoantikor pozitifliği tedavi öncesi %16.3 iken, tedavi bitiminde %54 olmuş, tedavinin kesiminden 12 ay sonra ise tüm otoantikorlar negatifleşmiştir. Bu sonuçlar kronik hepatit B enfeksiyonunun gidişi sırasında yada IFN tedavisi ile otoantikor gelişiminin olabileceğini, ancak bu durumun ciddi otoimmün hastalıklara yol açmadığını göstermiştir.

Ünal ve ark.'ları (8) kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda immunomodulator ve antiviral tedavi öncesi sellüler ve hümorale immün parametreler ile otoantikorların prevalansını değerlendirdikleri bir çalışmada, ANA pozitifliğini %18.2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmanın verilerine göre ANA oluşumu, kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyirinin bir parçasıdır ve otoimmün hastalıklara olan eğilim ile klinik takibin önemini gösterebilir.

Michalska ve ark.'larının (9) yaptığı bir çalışmaya göre HBV ve HCV ile infekte hastalar, otoimmün hastalıkların klinik özelliklerini açıkça gösterebilir, bu nedenle gerekli tedavinin seçiminde dikkatli olmak gerekir.

Panasiuk ve ark.'ları (10) kronik karaciğer hastalığı olan ve hepatotropik virüslerle (HBV, HCV) infekte hastalar arasında IFA yöntemi ile bakılan otoantikorların (ANA, AMA, ASMA) oranını %23-28 olarak bulmuşlardır. Non-infeksiyöz kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde ise bu oran %25 olarak tespit edilmiştir.

Volchkova ve ark.'larının (11) yaptığı ve akut viral hepatitlerde otoimmün parametrelere bakıldığı bir çalışmada akut viral hepatit A, B ve C'li has-

talarda SMA ve ANA diagnostik olarak anlamlı titrelerde bulunmuştur. Codes ve ark'ları (12) akut viral hepatitli hastalarda ANA ve ASMA otoantikorlarını araştırmışlar ve otoantikorların akut viral hepatitlerde bulunabileceği fakat prognostik öneminin olmadığını tespit etmişlerdir.

Tage-Jensen ve ark.'ları (13) tarafından yapılan bir çalışmada LMA, SMA, ANA ve AMA gibi dolaşan otoantikorlar arasında ANA'nın kronik karaciğer hastalığına daha geç ilerleyen hastaların akut-faz serumlarında baskın olarak bulunduğunu göstermişler. Yüksek düzeyde HBV DNA saptanan hastalarda ANA, AMA, ASMA ve anti-karaciğer, böbrek mikrozom antikoru (anti-LKM) gibi otoantikorların araştırıldığı bir çalışmada en fazla ANA pozitifliğine rastlandığı tespit edilmiştir (14).

Bizim çalışmamızda HBV ile karşılaşma oranı ANA'sı pozitif ve negatif gruplarda farklı olmayıp, normal populasyona göre yüksek olarak tespit edilmiştir (%20.2). Bölgemiz, HBsAg pozitifliği yönünden orta endemik bir bölgede bulunmaktadır (15). Her ne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda otoantikorların HBV enfeksiyonunun kendisine ve yapılan IFN tedavisinin etkisine bağlı olarak yükselebileceği belirtilse de, hastaların kemoterapi ve/veya tanı amaçlı olarak hastaneye daha sık gelmelerinin ve invazif girişimlere maruz kalmalarının da otoantikorların oluşumuna etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Badur S. Viral Hepatitler. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S(eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji.Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 2004:186.
2. Taşyaran M.A. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Kılıçturğay K, Badur S(eds), Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara, 2001:121.
3. Çavuşoğlu H. Çocuklarda Hepatit B'nin Yönetimi. C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2002; 6:2.
4. Özbilge H, Zeyrek F.Y, Mızraklı A.U, Tümçaya B Hepatit B virüs DNA pozitifliği ve serolojik testler, Erciyes Top Dergisi 2005; 27(1):17-21.
5. Şentürk H. Hepatit B. J Int Med Sci 2006; 2(16):9-16.

6. Ersöz G, Akarca U.S, Topalak Ö, Batur Y, Yılmaz F, Başdemir G, Erensoy S. Kronik Viral Hepatitlerde Otoantikörler. *J Gastroenterohepatol* 1997; 8:31-35.
7. Kansu A, Kuloğlu Z, Demirçeken F, Girgin N. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda otoimmün antikor pozitifliği ve interferon alfa tedavisinin etkisi. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15:213-218.
8. Ünal F, Genel F, Özgenç F, Aksu G, Aydoğdu S, Küçüköler N, Yağcı RV. Immune status and autoantibody formation in children with chronic hepatitis B infection. *Panminerva Med* 2002; 44(4):353-357.
9. Michalska Z, Stalke P, Witczak-Malinowska K, Lakomy EA, Sikorska K, Radowska D, Stolarezyk J, Trocha H. Autoimmune reactions in HBV and HCV. *Med Sci Monit* 2001; 7 (1):175-180.
10. Panasiuk A. Autoantibodies in chronic liver diseases. *Rocz Akad Med Białymst* 2001;46:106-12.
11. Volchkova EV, Allenov MN, Umbetova KT, Ivanova IV. Autoimmune manifestations in acute viral hepatitis. *Ter Arkh* 2003; 75(11):11-14.
12. Codes L, de Jesus RS, Cunha S, Cruz M, Parana R. Frequency and implications of autoantibodies in acute viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(5):465-469.
13. Tage-Jensen U, Permin H, Hardt F, Juhl E, Mathiesen LR, Nielsen JO, Ranek L. Circulating autoantibodies in patients with acute viral hepatitis. Relation to etiology and clinical course. *Scand J Gastroenterol* 1980; 5(2):229-235.
14. Afşar İ, Şener A.G, Oğuz R, Kurultay N, Türker M. Yüksek Düzeyde HBV DNA Saptanan Hastalarda Otoantikörlerin Araştırılması. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 12-16 Eylül 2006, Antalya. Kongre Kitabı, 2006:463.
15. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (ed). *Viral Hepatit* 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara,1998:14.