

Kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikör görölme sıklığı

Prevalence of autoantibody in patients with chronic hepatitis B and C

Yüksel Seçkin, Melih Karıncaoğlu, Melda Cömert, Fehmi Ateş, İrem Pembegül Yiğit, Oğuzhan Yıldırım, Halil Toktaş

Gastroenteroloji Bilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. Y. Seçkin, Doç. Dr. M. Karıncaoğlu, Dr. O. Yıldırım), İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Dr. M. Cömert, Dr. H. Toktaş) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-44315 Malatya; Nefroloji Bilim Dalı (Dr. İ. P. Yiğit), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-23119 Elazığ; İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı (Dr. F. Ateş), Malatya Devlet Hastanesi TR- 44300 Malatya

Özet

Amaç. Bu çalışmada kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikör sıklığının retrospektif olarak araştırılması amaçlandı. **Yöntem.** Bu çalışmaya Nisan 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında Hepatoloji Polikliniğine başvuran, kronik hepatit C tanısı konulan 30 hasta ve kronik hepatit B tanısı konulan 33 olmak üzere toplam 63 hasta alındı. Kronik hepatit B grubuna HBsAg'si 6 aydan daha uzun süre pozitif olan, serum alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri normalin 2 katından daha yüksek olan ve HBV DNA'sı pozitif olan hastalar alındı. Kronik hepatit C grubuna ise anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri daha önce antiviral ilaç ya da interferon-alfa (İNF-alfa) tedavisi almamıştı. Her iki hasta grubunda dosyalarından anti nükleer antikör (ANA), romatoid faktör (RF), anti mitokondrial antikör (AMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru (Anti LKM), düz kas antikoru (SMA) ve anti double stranded DNA (anti dsDNA) düzeyleri araştırıldı. **Bulgular.** Kronik hepatit C grubunda 9(%30) hastada RF pozitif saptanırken, ANA 3(%10) hastada, AMA 2(%6.7) hastada pozitif saptandı. LKM, ASMA, anti dsDNA pozitifliği ise hiçbir olguda saptanmadı. Kronik hepatit B grubunda 8(%24.2) hastada RF pozitif saptanırken, 1(%3) hastada ANA pozitif saptandı. AMA, LKM, SMA, anti dsDNA tüm hastalarda negatif saptandı. **Sonuçlar.** Kronik hepatit B ve C'de otoantikörlerin sıklığını araştırılan tüm çalışmalarda hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsünün (HCV) antikör oluşumunu indüklediği görülmüştür. Antiviral ilaçlar ve interferon kullanımının otoantikör oluşumunu artırdığı da yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle yeni tanı alan kronik hepatit B ve C hastalarında tedavi öncesi otoantikör bakılması ortaya çıkabilecek otoimmün olaylar ve ekstrahepatik bulgular açısından yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit B, kronik hepatit C, otoantikör

Abstract

Aim. The aim of this study is to investigate retrospectively the prevalence of autoantibody positivity in patients with chronic hepatitis B and C. **Methods.** 63 patients (30 patients with hepatitis C and 33 patients with hepatitis B) who applied to the hepatology clinic between April–August 2008 were included in the study. HbsAg positivity for more than 6 months, elevated alanine aminotransferase (ALT) levels of at least double fold and a positive HBV DNA serology were the inclusion criteria for hepatitis B patients. Anti HCV and HCV RNA positivity were the inclusion criteria for hepatitis C patients. None of the included patients had ever received antiviral or interferon-alpha (INF-alpha) therapy. Antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), antimitochondrial antibodies (AMA), liver/kidney microsomal antibody (LKM), smooth muscle antibodies (SMA) and anti double stranded DNA (anti dsDNA) levels of the both groups were investigated from their reports. **Results.** RF was found to be positive in 9(30%) of chronic hepatitis C patients while these numbers were 3(%10) for ANA and 2(%6.7) for AMA. None of the cases had LKM, SMA or anti dsDNA positivity. RF was positive in 8(24.2%) and ANA was positive in 1(3%) of patients with chronic hepatitis B. AMA, LKM, SMA, anti dsDNA were negative in all patients with hepatitis B. **Conclusions.** It was observed in all studies regarding chronic hepatitis B and C that Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C viruses (HCV) induce

autoantibody production. It was also noted in all studies that antiviral drugs and interferon therapy also affect autoantibody production. For this reason autoantibodies should be investigated in chronic hepatitis B and C patients to prevent autoimmune events and extrahepatic manifestations.

Keywords: Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, autoantibody

Geliş tarihi/Received: 25 Ağustos 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 10 Ekim 2009

İletişim adresi:

Dr. Yüksel Seçkin, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-44315 Malatya. Email: yuksel_seckin@hotmail.com

Giriş

Hepatit B (HBV) ve C virüs (HCV) enfeksiyonuna immunolojik ve ekstrahepatik sendromların sık olarak eşlik ettiği gösterilmiştir. Hepatit C virusu kriyoglobulin yapımını tetikleyerek, en sık görülen ekstrahepatik bulgulardan biri olan esansiyel mikst kriyoglobulinemi'ye sebep olabilir [1,2]. Hepatit C ile ilişkili diğer bozukluklar ise nefropati, sicca sendromu, idiopatik pulmoner fibrozis, lichen planus, diabet, kronik poliartrit, porfira cutena tarda, ve tiroidit'dir [3-6]. Klinik olarak bu ekstrahepatik bulgular az görülsede önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilirler. HCV'de ekstrahepatik manifestasyonların gelişiminde etkili en önemli risk faktörleri yaş ve karaciğer fibrozunun yaygınlığıdır [7].

Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık olarak %20-40'ında organa özgün olmayan otoantikörler serumda saptanabilir. Bu vakalar genellikle kadındır ve yüksek aminotransferaz düzeyleri ile seyrederek [1]. Bu antikörlerin saptanması ve klinik önemi tedavide interferon kullanımı ile yakından ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada otoimmün hepatitli hastalara interferon verilmesi ile klinik seyrin bozulduğu gösterilmiştir. Kronik hepatit B ve C seyrinde yükselebilen otoantikörlerin varlığında, var olan karaciğer hasarının, otoimmüniteye mi yoksa viral nedenlere mi bağlı olduğunun bilinmesi çok önemlidir. Çünkü iki durumun tedavileri birbirinden farklıdır [8]. Bu çalışmada ise kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikör sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmaya Nisan 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Araştırma Hastanesi Hepatoloji Polikliniğine başvuran, kronik hepatit C tanısı konulan 30 ve kronik hepatit B tanısı konulan 33 hasta alındı. Kronik hepatit B grubuna HBs Ag'si 6 aydan daha uzun süre pozitif olan, serum alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri normalin 2 katından daha yüksek olan ve HBV DNA'sı pozitif olan hastalar alındı. Kronik hepatit C grubuna ise anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri daha önce antiviral ilaç ya da interferon tedavisi almamıştı. HCV RNA ve HBV DNA negatif hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca daha önce kronik karaciğer tanısı almış ya da takiplerinde laboratuvar ve histopatolojik olarak karaciğer sirozu tanısı konulan hastalar ile hepatosellüler kanser tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kronik hepatit B ve C tanısı alan olgulardan ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedilerek, tetkikleri istendi. Her iki gruptaki olgulardan hemogram, protrombin zamanı (PTZ), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), billurubinler, total protein, albumin, glukoz, üre, kreatinin, HBs Ag, Anti HCV, HBe Ag, Anti HBe Ag, HBV DNA, HCV RNA istendi. Ayrıca ANA, RF, AMA, LKM, SMA, anti dsDNA bakıldı. Hastalara üst abdominal ultrasonografi yapıldı. Tetkik sonuçlarına göre kronik hepatit B ve C düşünülen hastalara karaciğer biopsisi yapıldı.

Serolojik göstergelerden anti HCV antikör, HbsAg, ANA, anti dsDNA ELİSA yöntemi

ile, LKM, SMA, AMA indirekt floresan antikor (Medizinische Labordiagnostika AG) yöntemi ile, RF serolojik yöntem ile (Dode Behring Maburg GmbH), HCVRNA ve HBVDNA ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi (QIAGEN Eppendorf-Netheter-Hinz GmbH) ile çalışıldı.

İstatiksel Yöntem

Sonuçlar SPSS 13 programına kaydedilerek ortalamalar ve oranlar hesaplandı. İki grup arasındaki karşılaştırma ise Student t testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya kronik hepatit C tanısı konulan 30 ve kronik hepatit B tanısı konulan 33 olmak üzere toplam 63 hasta alındı. Çalışmaya alınan 30 kronik hepatit C hastasının 16'sı (%53) kadın, 14'ü (%47) erkek olup yaş ortalamaları 50.9 ± 12.0 (24-76) idi. Çalışmaya alınan 33 kronik hepatit B hastasının 12'si (%36) kadın, 21'i (%64) erkek olup yaş ortalamaları 42.2 ± 15.5 (20-79) idi.

Kronik hepatit C grubunda ortalama hemoglobin 14.5 ± 1.1 gr/dL (13.6-17.2 gr/dL), protrombin zamanı 12.4 ± 0.4 sn (10-14 sn), AST 55 ± 12.3 U/L (5-34 U/L), ALT 73 ± 15.6 U/L (0-55 U/L), albumin 3.7 ± 0.7 gr/dL saptandı. Kronik hepatit B grubunda ortalama hemoglobin 14.2 ± 1.1 gr/dL, protrombin zamanı 12.8 ± 0.6 sn, AST 58 ± 12.1 U/L, ALT 76 ± 16.6 U/L, albumin 3.6 ± 0.7 gr/dL saptandı.

Kronik hepatit C grubunda 9 (%30) hastada RF pozitif saptanırken, ANA 3(%10) hastada, AMA 2(%6.7) hastada pozitif saptandı (Tablo 1). LKM, ASMA, anti dsDNA pozitifliği ise hiçbir olguda saptanmadı (Tablo 1). Kronik hepatit B grubunda 8(%24.2) hastada RF pozitif saptanırken, 1(%3) hastada ANA pozitif saptandı. AMA, LKM, ASMA, anti dsDNA tüm hastalarda negatif saptandı (Tablo 1). İstatistiksel açıdan karşılaştırıldığında otoantikor sıklığı bakımından hepatit B ve hepatit C grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo1. Hepatit B ve C olgularında otoantikor sıklığı

Otoantikor	Hepatit B n (%)	Hepatit C n (%)
ANA	1 (3)	3 (10)
AMA	0	2 (6,7)
SMA	0	0
RF	8 (2,2)	9 (30)
LKM	0	0
Anti-dsDNA	0	0

Tartışma

Kronik HBV ve kronik HCV enfeksiyonlarının ekstrahepatik bulgulara, otoantikor oluşumuna ve otoimmün hastalıklara neden olabileceğine ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hepatit C ile enfekte bireylerde değişik oranlarda otoantikor sıklığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ise HBV DNA ve HCV RNA'sı pozitif olan ve tedavi almamış olan kronik hepatit C ve B hastalarında otoantikor prevalansı araştırıldı. Kronik hepatit C hastalarında RF %30, ANA %10, AMA %6.7 olarak saptanırken, kronik hepatit B hastalarında RF %24.2 , ANA %3 bulunmuştur. LKM, SMA, anti dsDNA her iki hasta grubunda da saptanmadı.

Clifford ve ark. [9] tarafından 117 kronik hepatit C hastası ile yapılan çalışmada ANA sıklığı %14, AMA sıklığı %2, ASMA sıklığı %66 saptandı. Cacoub ve ark. [10] tarafından 1614 kronik hepatit C hastası ile yapılan çalışmada kriyoglobulin sıklığı %40, ANA sıklığı %10, ASMA sıklığı ise %7 bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise 71 Anti-HCV pozitif hasta ve 142 kişiden oluşan kontrol grubunda otoantikorlar sıklığı karşılaştırılmış ve kronik HCV hastalarında ANA sıklığı %9.8, SMA sıklığı %11, AMA ve SMA'nın ikisinin birden pozitif olma ise sıklığı %5 bulunmuştur. Bu oranlar kontrol

grubuna göre yüksek oranlardadır[11]. Lenzi ve ark. [12] yaptığı bir çalışmada ise hepatit C ve B pozitif olgularda organa özgün olmayan antikor sıklığı karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 226 Anti-HCV pozitifliği saptanan hasta, 87 HbsAg pozitifliği saptanan hasta ve 226 sağlıklı bireyde ANA, SMA, AMA sıklığını araştırdılar. Organa özgün olmayan antikor sıklığını Anti-HCV pozitif grupta %25, hepatit B grubunda %6 ve kontrol grubunda %7 olarak tespit ettiler. ANA sıklığı %16, SMA sıklığı %10 ve LKM1 sıklığı %1,3 olarak rapor edildi.

Türkiye’de ise kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikor sıklığını araştıran çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiştir. Bayraktar ve arkadaşları 162 kronik hepatit C hastası ile 41 otoimmün kronik hepatit hastasını karşılaştırdı. Kronik hepatit C hastalarında ANA sıklığını %63, AMA sıklığını %4 ve SMA sıklığını %65 olarak tesbit ettiler ve bu sonuçların otoimmün hepatitli hastaların sonuçlarına yakın olduğunu saptadılar [13]. Bayraktar [13] ve Clifford [9]’un sonuçlarındaki benzerlik dikkat çekmektedir. Her iki çalışmada da ve diğer çalışmalarda bizim çalışmamızdan çok yüksek oranda otoantikor prevalansı bildirilmiştir. Bunda hastaların bir kısmında interferon tedavisinin uygulanmış olması tetikleyici bir faktör olarak düşünül. Afşar ve ark. [14] kronik HCV enfeksiyonlu 98 hastada ANA sıklığını %65.3, AMA %3, SMA %7 ve LKM sıklığını %1 olarak tesbit ederken, kronik HBV enfeksiyonlu 102 hastada ise ANA sıklığı %66.6, SMA %12.6, sağlıklı kontrol grubunda ise otoantikor sıklığı %14.4 oranında saptandı. Küçükbaş ve ark. [15] tarafından HCV’nin karaciğerde meydana getirdiği hasarı kriyoglobulinemi ile açıklamanın mümkün olup olamayacağını araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada kriyoglobulin prevalansı araştırılmıştır. 25 kronik hepatit C hastası ve 15 HbsAg (+) kontrol grubu alınmış, iki grup arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır. Türk toplumunda kronik hepatit C’nin batılı toplumlarda olduğu gibi kriyoglobulinemi ile seyretmediği sonucuna varılmıştır. Şahan ve ark. [16] tarafından yapılan çalışmaya 25 kronik hepatit C hastası alınarak hastaların hepatit aktivite indeksi karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiştir. Hastalara antikardiyolipin antikor immünglobulin M (ACA IgM) bakılmıştır. Hastaların %20’sinde antikardiyolipin antikor pozitif bulunurken, ACA Ig M pozitifliği ile hepatit aktivite indeksi yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yüksek titrede ACA saptanan HCV hastalarında, hipergamaglobulinemi, ANA pozitifliği ve viremi gibi kronik inflamatuvar durumlar daha sıktır. İlerleyici HCV enfeksiyonu, ACA oluşumunu sağlayan hücre yüzey fosfolipidlerini ve proinflamatuvar sitokinleri artırarak endotel ve karaciğer hasarına yol açar [17]. Mert ve ark. [18] tarafından yapılan bir çalışmada kronik hepatit C’li vakalarda otoantikor ve otoimmün hastalığı olanlarda anti-HCV prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmaya 35 kronik hepatit C, 27 otoimmün endokrin hastalıklı (16 Hashimoto, 8 Graves, 2 Addison, 1 Otoimmün hipoparatiroidi) ve 19 Sjögren sendromlu olmak üzere toplam 81 hasta alınmıştır. Kronik hepatit C’li hastaların %23’ünde ANA, %36’sında SMA, %4,5’inde anti-LKM-1, %6’sında tiroid antikorları ve %6’sında AMA pozitif saptanırken, otoimmün kökenli hastalıklarda Anti-HCV pozitifliğine rastlanmamıştır. Bu çalışmada kronik hepatit C’li hastalarda otoantikorlara rastlanırken, otoimmün hastalıklarda anti-HCV antikorlarına rastlanmaması HCV’nin manifest otoimmün hastalık oluşturma potansiyelinin kuşku ile karşılanmasına yol açmıştır.

Kronik hepatit B ve C’de otoantikorların sıklığını araştıran tüm çalışmalarda HBV ve HCV’nin antikor oluşumunu indüklediği görülmüştür. Yapılacak ileri araştırmalar ile bu antikorların hastalığın kronikleşmesinde ve aktivasyonunda oynadığı rol açıklığa kavuşturulabilir. Antiviral ilaçlar ve interferon kullanımının otoantikor oluşumunu artırdığı da yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle yeni tanı alan kronik hepatit B ve C hastalarında tedavi öncesi otoantikor bakılması hastalığın ilerlemesi ve ortaya çıkabilecek otoimmün olaylar ve ekstrahepatik bulgular açısından fikir verebilir.

Kaynaklar

1. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach.

- Dig Liver Dis 2007; 39: 2-17.
2. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.
 3. Poljacki M, Gajinov Z, Ivkov M, Matić M, Golusin Z. Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med Pregl* 2000; 53: 141-5.
 4. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 48-55.
 5. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 8: 321-3.
 6. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiro E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine* 2005;84: 81-9.
 7. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000; 79: 47-56.
 8. Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Autoimmunity and hepatitis C. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 322-31.
 9. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-9.
 10. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12.
 11. Floreani A, Betterle C, Carderi I, Presotto F, Pedini B, Moscon A, Andrea O, Chiamonte M. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J Viral Hepat* 2006; 13: 272-7.
 12. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, Cassani F, Bianchi FB, Tiribelli C. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999; 45: 328-9.
 13. Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A, Hassanein TI, Van Thiel DH. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 417-25.
 14. Afşar İ, Şener AG, Kurultay N, Türker M. Kronik HBV ve HCV hastalarında otoantikör prevalansı. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi* 2007; 27: 649-53
 15. Küçükbaş S, Parlak E, Şaşmaz N, Oğuz P, Koşar Y. Kronik hepatit C ve kriyoglobulinemi. *Gastroenteroloji Dergisi* 1996; 7: 32.
 16. Şahan C, Özbek M, Karaman B, Boydak AP, Yıldız M, Gün MO, Sağlam S. Hepatit C virüsüne bağlı kronik hepatitte antikardiyolipin antikorları ve histolojik biyokimyasal aktiviteyle ve trombositopeniyle ilişkileri. *Gastroenteroloji Dergisi* 1996;7: 73.
 17. Sthoeger ZM, Fogel M, Smirov A, Ergas D, Lurie Y, Bass DD, Geltner D, Malnick SD. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 483-6.
 18. Mert A, Kadioğlu P, Tunç R, Akdoğan M, Kurtoğlu E, Tabak F, Gürel N, Şentürk H. Hepatit C virüsü ve otoimmünite. *Türkiye klinikleri J Gastroenterohepatol* 1996;7: 172-4.