

Karadeniz Bölgesi'ndeki Hemodiyaliz Merkezlerinde Hemodiyalize Giren Hastalarda Anti-HCV Prevalansı

Dr. Adnan BÜYÜKYAZICI, Dr. Murat GÜNAYDIN,
Dr. Nurok ARIK, Dr. Tekin AKPOLAT

O.M.Ü.Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Son yıllarda hepatit C virusuna (HCV) bağılı enfeksiyonların hemodiyaliz merkezlerinde önemli bir morbidite kaynağı olarak gündeme geldiği bilinmektedir. Bu çalışmada Karadeniz Bölgesi'ndeki 13 hemodiyaliz merkezinde kronik hemodiyaliz programında olan 273 kronik böbrek yetmezlikli hastada, anti-HCV pozitifliği ve anti-HCV pozitifliği ile diyalize giriş süresi, kan transfüzyon sayısı ve serum alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. 273 hastanın 144'ünde (%52.74) anti-HCV(+) idi. Sonuç olarak diyalize giren hastalarda anti-HCV pozitifliği ile diyalize giriş süresi, kan transfüzyon sayısı ve serum ALT yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Anti-HCV antikörleri, Kronik böbrek yetmezliği

PREVALANCE OF ANTI-HCV ANTIBODIES IN HEMODIALYSIS PATIENTS FROM HEMODIALYSIS CENTERS IN BLACKSEA REGION

✓ Hepatitis C virus (HCV) infection has become an important source of morbidity in hemodialysis patients during the last few years. In this multicenter study, we investigated the prevalence of HCV infection among hemodialysis patients as well as the possible correlation between HCV positivity and duration of hemodialysis therapy, elevated serum liver enzymes, and number of blood transfusions. 144 of 273 patients from 13 hemodialysis centers in Blacksea Region were HCV antibody positive, our data also showed a positive correlation between HCV seropositivity and duration on hemodialysis therapy elevated serum liver enzymes and number of blood transfusions.

Key words: Hemodialysis, Anti-HCV antibodies, Chronic renal failure

1980'li yıllarda parenteral yolla bulaşan non-A, non-B (NANB) hepatitlerinin (PT-NANBH) kloroforma duyarlı ve dirençli olmak üzere en azından iki ayrı tip virusla oluştuğu enterik yolla bulaşan NANB hepatiti (ET-NANBH) etkeninin ise büyük olasılıkla caliciviridae ailesinden ayrı bir virus olduğu yollu kanıtlar elde edilmiştir. Bunlardan kloroforma duyarlı olan PT-NANBH etkeni HCV, ET-NANBH etkeni ise hepatit E virus (HEV) adı ile anılmaya başlanmıştır. Her iki virus da klonlanmış ve moleküler özellikleri belirlenmiştir^(1,2). 1989 yılında serolojik olarak HCV antikoru (anti-HCV) tayini gerçekleştirilmiştir⁽³⁾. Anti-HCV'in saptanabilmesinden sonra yapılan çalışmalarda NANB hepatitine %85

oranında HCV'nin neden olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Transfüzyona bağılı NANB hepatitlerinin yaklaşık %90'ından HCV sorumludur^(5,6).

Organ transplantasyonu ile de HCV enfeksiyonunun geçebildiği gösterilmiştir. Transplantasyon sonrası immünosupresyon uygulanması ile HCV'nin seyrinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir^(7,8). Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalar da HCV açısından yüksek riskli gruba girmekte ve %3.1 ile %75 arasında değişen anti-HCV pozitifliği rapor edilmektedir⁽⁹⁻¹¹⁾.

HCV enfeksiyonunun yüksek kronikleşme riski taşıması⁽¹²⁾ ve hastanın olası renal transplantasyon şansını yok edebilmesi, hemodiyalize giren hasta popülasyonunun-

da bir infeksiyonun önemini daha da artırmaktadır.

Biz de bölgemizdeki hemodiyaliz merkezlerinde HCV infeksiyonu sorununun boyutlarını ortaya koymak amacıyla, Karadeniz Bölgesi'ndeki 13 hemodiyaliz merkezinde kronik hemodiyaliz programında olan 273 hastada anti-HCV sıklığı ve anti-HCV (+)'liği ile diyalize giriş süresi kan transfüzyon sayısı ve serum ALT düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirledik.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Karadeniz Bölgesi'ndeki 13 hemodiyaliz merkezinde Kasım 1993 tarihinde diyaliz programında olan 273 kronik böbrek yetmezlikli hasta alındı. Hastaların 150'si (%54.9) erkek, 123'ü (%45.1) kadındı. Ortalama yaşları 44.19 ± 1.04 yıldır (dağılım 11-81 yıl). Erkekler için ortalama yaş 44.27 ± 1.39 yıl, kadınlar için ise 44.09 ± 1.56

yıldı. Acil şartlarda veya geçici olarak o merkezde hemodiyalize giren hastalar ve HBsAg(+) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca hemodiyalizde görevli 45 hemşire, 4 teknisyen ve 9 hastabakıcıdan da anti-HCV için kan örnekleri alındı.

Hastaların hemodiyaliz giriş süreleri ve kan transfüzyon sayıları saptandı. Hemodiyalize giriş süreleri 1 ay ile 230 ay arasında değişiyordu (Ort.: 31.5 ay).

Steril enjektörle alınan kanlardan serumlar ayrıldı ve soğuk zincir takip edilerek fakültemiz merkez laboratuvarında HCV antikorunu ELİSA-2 (Abbott laboratories) ile ölçüldü. Karaciğer fonksiyon testleri standard yöntemlerle çalışıldı.

Anit-HCV pozitifliğinin hemodiyaliz süresi, kan transfüzyon sayısı ve serum ALT düzeyi ile ilişkisi χ^2 (ki kare) testi kullanılarak belirlendi.

Tablo-I: Karadeniz Bölgesi'ndeki Hemodiyaliz Merkezleri'ndeki Anti-HCV Prevalansı

Hemodiyaliz Merkez adı	Anti-HCV Bakılan Hasta Sayısı	Anti-HCV(+) Hasta Sayısı	Anti-HCV(+) Hasta %'si
Samsun O.M.Ü. Tıp Fak.	38	22	57.89
Samsun SSK Hastanesi	22	7	31.80
Samsun Devlet Hastanesi	30	12	40.00
Tokat Devlet Hastanesi	22	17	77.17
Amasya Devlet Hastanesi	12	6	50.00
Sinop Devlet Hastanesi	7	3	42.85
Bafra Devlet Hastanesi	8	5	62.50
Ordu Devlet Hastanesi	11	6	54.50
Giresun Devlet Hastanesi	19	4	21.02
Trabzon Numune Hastanesi	37	30	81.08
Trabzon SSK Hastanesi	34	10	29.40
Rize Devlet Hastanesi	16	9	56.25
Pazar Devlet Hastanesi	17	13	76.47
Toplam	273	144	52.74

BULGULAR

Çalışmada 273 hastanın 144'ünde (%52.74) anti-HCV pozitif bulundu. Tablo I'de hemodiyaliz merkezleri ile o merkezde diyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anti-HCV (+) olanların yüzdesi gösterilmiştir. Buna göre en düşük oran %21.02, en yüksek oran ise %81.08 olarak saptandı.

Tablo II'de anti-HCV pozitifliğinin hemodiyaliz süresiyle ilişkisi gösterilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma amacıyla hemodiyalize giriş süreleri 0-6 ay, 7-12 ay, 13-60 ay ve 60 aydan yukarı olmak üzere 4 grup altında incelendi. Hemodiyalize giriş süresi 0-6 ay ve 7-12 ay olan hastalarda diyalize giriş süresiyle anti-HCV (+)'liği arasındaki ilişki, gerek birbirleri arasında, gerekse 13-60 ay veya 60 ayın üzerinde diyalize giren hastalarla aralarındaki anti-HCV (+)'liği oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Fakat 13-60 ay ile 60 ayın üzerinde diyalize girenler arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo-II: Anti-HCV Pozitifliğinin Hemodiyaliz Süresiyle İlişkisi

Hemodiyaliz Süresi (Ay)	Anti-HCV(+) (%)	Anti-HCV(-) (%)
0-6	4.4	95.6
7-12	30.0	70.0
13-60	69.2	30.8
>60	80.0	20.0

Tablo III'de anti-HCV pozitifliğinin kan transfüzyon sayısı ile ilişkisi gösterilmiştir. Hastalar kan transfüzyon sayıları yönünden, hiç kan almıyanlar, 1-

5Ü, 6-10 Ü ve 10 Ü'den fazla kan alanlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Buna göre hiç kan almıyanlarla, 1-5 Ü kan alanların gerek birbirleriyle, gerekse 6-10 Ü veya 10 Ü'den fazla kan alanlarla aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Fakat 6-10 Ü ile 10 Ü'nin üzerinde kan alanların ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0.05$).

Tablo-III: Anti-HCV Pozitifliğinin Kan Transfüzyon Sayısıyla İlişkisi

Kan Transfüzyonu (Ü)	Anti-HCV(+) (%)	Anti-HCV(-) (%)
0	24.2	75.8
1-5	43.9	56.1
6-10	67.3	32.7
>10	63.0	37.0

Tablo IV'de anti-HCV (+)'liğinin serum ALT düzeyi ile ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre serum ALT düzeyi yüksek olan hastalardaki anti-HCV pozitifliği ile serum ALT düzeyi normal olan gruptaki anti-HCV pozitifliği arasındaki oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$).

Ayrıca hemodiyalizde görevli 45 hemşire, 4 teknisyen ve 9 hastabakıcının hiçbirinde anti-HCV pozitifliği saptanmadı.

Tablo-IV: Anti-HCV Pozitifliğinin Serum ALT Düzeyi İle İlişkisi

Serum ALT	Anti-HCV(+) (%)	Anti-HCV(-) (%)
Yüksek	67.3	32.7
Normal	40.0	60.0

TARTIŞMA

Hemodiyaliz ünitelerinde viral hepatit insidansı son 20 yılda uygun infeksiyon kontrol stratejileri, hastanın yakın takibi ve aşılama çalışmaları ve dezenfektan prosedürlere bağlı olarak azalmıştır⁽¹³⁾. Buna rağmen hemodiyaliz hastalarının bir kısmında serum transaminazlarında geçici veya devamlı yükselmeler gözlenmektedir. Hemodiyaliz ünitelerindeki hepatitin major nedeni NANB hepatitidir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarındaki anti-HCV prevalansı %3.1 ile %75 arasında rapor edilmiştir (9,10,1,14,15). Bu çok farklı rakamlar değişik ülkelerin bu infeksiyona yaklaşımlarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir (13). Ülkemizde diğer bazı bölgelerde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı %14.3 ile %60.6^(16,17) arasında rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Karadeniz Bölgesi'ndeki hemodiyaliz merkezlerinde diyalize giren hastalardaki anti-HCV sıklığı ortalama %52.74 olarak saptandı. Bu oran HCV infeksiyonunun hemodiyaliz hasta grubunda bölgemizde de önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bölgemizdeki hemodiyaliz merkezlerinde %21.02 den-%80.08'e varan farklı oranlar tesbit edilmiştir. Dağılımdaki bu farklılığın diyaliz merkezlerinin yaşlarının farklı olmasının katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Anti-HCV (+) olan hemodiyaliz hastalarının ortalama serum ALT düzeyinin anti-HCV (-) olan gruptan daha yüksek olduğu ve bu hastalarda serum ALT düzeylerinde dalgalanmalar şeklinde yükselmelerin olduğu bildirilmiştir^(18,19). Bizim çalışmamızda da anti-HCV (+) olan hastaların ortalama serum ALT düzeyi, anti-HCV (-) olan gruptan daha yüksekti ($p<0.05$). Anti-HCV (+) olan hastalarımızın

%32.67'sinde, anti-HCV (-) olan hastalarımızın ise yalnızca %15.55'inde serum ALT düzeyleri normalin üstündeydi. Ulaştığımız bu değerler yorumlanır iken bizim tek ALT ölçüm değerini dikkate aldığımız ve HCV infeksiyonunda ALT düzeylerinin dalgalanmalar gösterebileceği unutulmamalıdır. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalardaki serum ALT düzeylerinde olan yükselmelerin en önemli nedeninin HCV infeksiyonu olduğu literatürde de belirtilmiştir⁽¹⁹⁾.

Gerek ülkemizde^(20,21) ve gerekse dünyanın çeşitli yerlerinde^(10,22) yapılan birçok çalışmada anti-HCV (+) prevalansı ile kan transfüzyon sayısı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Nadir bazı çalışmalarda ise^(23,24) transfüzyonların sayısı ile anti-HCV antikor prevalansı arasında ilişki tesbit edilememiştir. Bizim çalışmamızda hiç kan almıyanlarla 6-10 Ü ve 10 Ü'den fazla kan alan anti-HCV (+) hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Fakat 6-10 Ü'den fazla kan alanlar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu sonuçlar genel anlamda bize anti-HCV pozitifliği ile kan transfüzyon miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Öte yandan hiç transfüzyon yapılmayan hasta grubunda HCV prevalansının %24.2 bulunuşu, kan transfüzyonu dışında ünite içi buluş yollarının varlığını göstermektedir.

Gerek ülkemizde^(17,25), gerekse dünyanın çeşitli yerlerinde^(15,22-24) hemodiyalize giriş süreleriyle anti-HCV (+)'liği arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hemodiyalize giriş süresi 0-6 ay ile 7-12 ay arasında olan anti-HCV (+) hastaların gerek birbirleri arasında, gerekse 13-60 ay ve 60 aydan fazla süredir diyalize giren hastalar arasındaki oran istatis-

tiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Fakat 13-60 ay ile 60 aydan fazla süredir diyalize girenler arasında ise istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p > 0.05$). Bu da bize anti-HCV pozitifliği ile diyalize giriş süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Hemodiyaliz merkezlerinde diyalize giren hastalarda anti-HCV prevalansı yüksekliğine rağmen, sevindirici olarak diyaliz personeline anti-HCV prevalansı düşüktür. Japonya'da 152 diyaliz personeline yapılan bir çalışmada anti-HCV prevalansı %0.7 bulunmuştur⁽²⁶⁾. Ülkemizde ise bu oran %0(25) ile %1.94⁽²⁷⁾ arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise 58 diyaliz personelinin hiçbirinde anti-HCV (+) bulunmamıştır. Bu sonuç bize HCV'nin direk temasla bulaşmasının güç olduğunu göstermektedir. İnfekte olmuş hastanın kanıyla bulaşmış iğnenin diyaliz personelinin eline batmasıyla geçişin (ki Japonya'da yapılan bir çalışmada tek bir sefer iğne batmasından sonra kanda HCV RNA pozitifliği %10 bulunmuştur⁽²⁸⁾). Daha önceki çalışmalarda bu oran %4'dü veya kanla direkt temasla geçişin az oranda olduğu da bilinmektedir.

Bugünkü bilgilerimizin ışığında nefroloji pratiğinde çok ciddi bir sorun olarak gündemde olan hemodiyalizde HCV infeksiyonları ile ilgili olarak aşağıda belirtilen stratejinin uygulanması önerilebilir:

1. Diyaliz tedavisine alınacak tüm hastalarda HCV infeksiyonunun serolojik profili belirlenmelidir.

2. İnfekte hastaların odası ve diyaliz makinaları diğer hastalarinkinden ayrılmalı ve bu hastaların serokonversiyonunun negatifleşmesine çalışılmalıdır.

3. Eritropoetin kullanımı yaygınlaştırılarak kan transfüzyon gereksinimi minimuma indirilmelidir.

4. Her diyalizden sonra diyaliz makinaları %4'lük hipochlorite solusyonu ile yeniden disinfekte edilmelidir.

5. Venöz basınç monitör membranlarının yapısının permeable polietrafloretillen (PTPFE)'den, impermeable polivinilklorür (PVC)'ye dönüşümü sağlanmalıdır.

Geliş Tarihi: 23.06.1994

Yayına Kabul Tarihi: 29.09.1994

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AS et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
2. Reyes FR, Purdy MA, Kim JP et al. Isolation hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-1339.
3. Kuo G, Choo QL, Alter HJ et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
4. Estaban JI, Estaban R, Viladomiv L et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-297.
5. Alter HJ, Hadler SC, Judson F et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-2235.
6. Aech RD, Stevens CE, Hollinger FB et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N.Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
7. Pereira BJJ, Milford EL, Kirkman RL. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-460.

8. Lunel F, Cadranel JF, Moussalli J et al. Hepatitis B and C are more frequent and more often chronic in heart-transplanted (HT) patients than in immunocompetent blood recipients *J Hepatol* 1992; 18: 54.
9. Raine AEG, Margreiter R et al. Report on management of renal failure in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1991; 12 (suppl 2): 7-35.
10. Al Nasser MN, Al Mugeiren MA, Assuhaimi SA et al. Seropositivity to hepatitis C virus in Saudi hemodialysis patients. *Vox Sang* 1992; 62(2): 94-97.
11. Ha SK, Park JH, Choi WC et al. Hepatitis C infection in hemodialysis units. *Korean J Intern Med* 1990; 5(2) 83-89.
12. Feinman S, Berris B, Bojarski S. Post-transfusion hepatitis in Toronto, Canada. *Gastroenterology* 1988; 95: 464-469.
13. Alter MJ, Favero MS, Maynoud JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986; 153: 1149-1151.
14. Lin HH, Huang CC, Sheen IS et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991; 11: 192-194.
15. Jiroh M, Kazunori Y et al. High incidence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 60: 117-118.
16. Çolakoğlu S, Sağlıker Y ve ark. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV sıklığı. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim 1993; Bursa, Bildiri No: 157.
17. Dinç A, Mas MR ve ark. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV antikorları. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim 1993; Bursa, Bildiri No: 161.
18. Kallinowski B, Theilmann L, Gmelin K et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis patients. *Nephron*, 1991; 59: 236-238.
19. Mondelli MV, Smedile V, Piazza V et al. Abnormal alanine aminotransferase activity reflects exposure to hepatitis C virus hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1991; 60: 480-483.
20. Ok E, Töz H, Yönetici N ve ark. Hemodiyaliz ünitesinde HCV antikorları prevalansı. *Gastroenteroloji*, 1992; 3 (2): 297-301.
21. Durupınar B, Özkuyumcu C, Koçak H ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatitis C virus antikorlarının prevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 1991; 2(3-4): 331-334.
22. Mondelli MU, Cristino G, Filice Ge et al. Anti-HCV pozitif hastaların diyaliz ünitesinde. *Ann Intern Med* 1990; 336: 243-244.
23. Raccosta G, Merletti MG, Lisi E et al. Prevalence of hepatitis in our hemodialyzed population. *Nephron* 1992; 61 (3): 300-301.
24. İlles M, Szontogh L, Gal G et al. Hepatitis B virus markers and anti-HCV antibodies in hemodialyzed patients. *Orv Hetil*, 1992; 153 (suppl 5): 27-30.
25. Sarıtaş Ü, Boran M, Yılmaz Ü ve ark. Hemodiyaliz ünitesinde hepatitis C virüs antikorları prevalansı. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim 1994; Bursa, Bildiri No: 155.
26. Fusiyaama S, Kavamo S, Sato S et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients and dialysis staff. *Hepato Gastroenterol* 1992; 39: 161-165.
27. Yemen OS, Bodur S. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and risk groups in İstanbul, Turkey. *Eur J Clin Mikrobiol Infect Dis* 1991; 10: 93-94.
28. Mitsui, Iwano K, Masuko K et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16(5): 1109-1114.