

Doğrulanmış hiv pozitif olgularda hepatit virüsler ve torch grubu mikroorganizmaların serolojik profillerinin incelenmesi*

Investigation of the serological profiles of hepatitis viruses and torch group microorganisms in confirmed HIV positive cases*

Salih Maçın, Uğur Arslan, Duygu Fındık

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Salih Maçın orcid.org/ 0000-0002-1871-3629

Uğur Arslan orcid.org/ 0000-0002-0342-0364

Duygu Fındık orcid.org/ 0000-0001-6974-9173

Öz

Amaç: HIV virüsü, immün sistem yetmezliğine neden olarak, virüs, mantar ve protozoon kaynaklı enfeksiyonlara yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada; HIV pozitif hastalarda, Hepatitvirüsler (Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit C) ve TORCH grubu (Toxoplasma gondii, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simplex Virüs (HSV)) mikroorganizmaların serolojik profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2017-2018 yıllarında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran HIV şüpheli olgular (n:75) retrospektif olarak incelenmiştir. Anti-HIV testi istemi olan serumlardan Architect i1000sr (Abbott Diagnostics, Almanya) cihazıyla "HIV-1/2Ag/Ab Combo" testi çalışılmıştır. Pozitif serum örnekleri doğrulama için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Referans Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Doğrulanmış pozitif serum örnekleri olan hastalar, laboratuvarımızda HIV-RNA testi ile takip edilmiştir.

Bulgular: HIV pozitif hasta serumlarının 53'ünde Anti-HCV çalışılmış ve sadece birinde (%1.9) pozitif saptanmıştır. Anti-HAV IgG ise 26 örneğin 16'sında (%61.5) pozitif olarak saptanmıştır. Toxoplasma IgG (n:49), RubellaIgG (n:35), RubellaIgM (n:21), CMV IgG (n:40) ve HSV2 IgG (n:33) sırasıyla; %20.4, %97.1, %4.8, %92.5 ve %10 pozitif bulunmuştur.

Sonuç: Çalışılan hasta grubunda akut enfeksiyon göstergelerinden sadece Rubella IgM (%4.8) pozitif bulunmuştur, zamanla farklı enfeksiyonların da gelişebileceği düşünülmektedir. Günümüzde artan HIV sıklığı göz önüne alındığında, hastaların bu konuda daha fazla bilgilendirilmesi ve HIV pozitif hastaların serolojik profillerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: HIV, hepatit, seroloji, TORCH

Abstract

Objective: HIV virus increases the risk of infections caused by viruses, fungi and protozoa by causing immune system insufficiency. The aim of this study was to determine the frequency of hepatitis viruses (Hepatitis A, Hepatitis B and Hepatitis C) and TORCH group (Toxoplasma gondii, Rubella, Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) microorganisms' serologic profiles in HIV positive patients.

Material and Methods: HIV suspected patients (n:75) that admitted to Selçuk University Medical Faculty Hospital between 2017-2018 were examined retrospectively. "HIV-1 / 2Ag / Ab Combo" tests have been studied with the Architect i1000sr (Abbott Diagnostics, Germany) device from the sera that have requested anti-HIV test. Positive serum samples were sent to the Public Health Authority Reference Laboratory for verification. Patients with confirmed positive serum samples were followed by HIV-RNA test in our laboratory.

Results: Anti-HCV was studied in 53 of the HIV positive patient sera and was positive in only one (1.9%). Anti-HAV IgG was positive in 16 (61.5%) of 26 samples. Toxoplasma IgG (n:49), Rubella IgG (n:35), Rubella IgM (n:21), CMV IgG (n:40) and HSV 2 IgG (n:33) were found positive; 20.4%, 97.1%, 4.8%, 92.5% and 10% respectively.

Conclusion: Only Rubella IgM (4.8%) was found to be positive for acute infection in the study group. It is thought that different infections may develop in time. Considering the increasing frequency of HIV, it is necessary to inform the public more about this issue and to investigate the serologic profiles in HIV positive patients.

Key words: HIV, Hepatitis, Serology, TORCH

Giriş

İnsan İmmün Yetmezlik Virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV) enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılık durumundan, mortalitesi yüksek hastalıklara kadar değişen geniş ve ciddi bir tabloda seyredabilmekte ve toplum sağlığını tehdit etmektedir. AIDS (Acquired Immunity Deficiency Syndrome) ise başta pulmoner tüberküloz olmak üzere viral, bakteriyel, parazitik enfeksiyonlar ve Kaposi sarkomu veya non-Hodgkin lenfoma gibi kanserlerle seyredabilmektedir (1).

HIV virüsü de, Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonlarına benzer olarak perinatal yolla, parenteral enfekte kişilerle yakın temasla ve cinsel ilişki yoluyla bulaşmaktadır. Viral hepatit etkenleri, bireylerde kısa zamanda önlem alınması gereken önemli hastalık tablolarının meydana gelmesine neden olabildiği gibi, enfekte kişiler de bu hastalıkların toplum içinde yayılması açısından bir risk faktörü oluşturabilmektedir (2).

Toksoplazmoz, Kızamıkçık, Sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes enfeksiyonunu içeren TORCH grubu mikroorganizmalar, birlikte gruplanırlar. Bu gruptaki mikroorganizmalar benzer klinik ve patolojik belirtilere neden olabilir ve bağışıklık sistemi zarar gördüğünde enfeksiyonlara ve nükslere yol açabilir (3).

HIV pozitif hastalarda erken tanı ve etkin tedavi hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızda; ilk kez tanı konmuş HIV pozitif hastalarda, Hepatit virüsler (HAV, HBV, HCV) ve TORCH (Toxoplasma gondii, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simplex Virüs (HSV)) grubu mikroorganizmaların serolojik profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2017-2018 yıllarında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran HIV şüpheli olgular retrospektif olarak incelenmiştir. İlk kez tanı konan 75 HIV pozitif hastanın demografik verileri ve serolojik profilleri değerlendirilmiştir.

İncelenen olguların HIV şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen ve Anti-HIV testi istemi olan serumlardan Architect i1000 sr (Abbott Diagnostics, Almanya) cihazıyla "HIV-1/2Ag/Ab Combo" testi çalışılmıştır. Pozitif serum örnekleri doğrulama için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Referans Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Doğrulanmış pozitif serum örnekleri olan hastalar, laboratuvarımızda HIV-RNA testi (HI Virus-1 RT-PCR, Rotor Gene, QIA-GEN, Almanya) ile takip edilmiştir.

HIV enfeksiyonu şüpheli hastalarda Hepatit virüsler (Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit C) ve TORCH grubu mikroorganizmaların (Toxoplasma gondii, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV)) tanısı Architect i1000 sr (Abbott Diagnostics, Almanya) cihazıyla çalışılmıştır. Herpes Simplex Virüs (HSV) tanısı ise ELISA yöntemiyle (Dia-Pro Diagnostic, İtalya) çalışılmıştır. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu gözetilerek gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

İlk tanısı laboratuvarımızda konmuş olan 75 HIV pozitif hasta, demografik özelliklerine göre incelendiğinde, hastaların 64'ünün (%85.3) Konya'da ikamet ettiği, 11'inin (%14.6) Konya dışında ikamet ettiği belirlenmiştir. HIV pozitif olguların %77.3'lük bir oranla erkek hastalar olduğu saptanmıştır. Yaş aralığı değerlendirmesinde; 75 HIV pozitif hastanın 26'sının (%34.6) 20-30 yaş aralığında olduğu gözlemlenmiştir. Sırasıyla 30-40, 40-50, 50-60 yaş aralıklarında %25.3, %17.3 ve %10.6'lık oranlar saptanmıştır. 20 yaş altında ise sadece 4 hastada HIV pozitifliği saptanmıştır.

HIV pozitif 75 hasta serumunun 53'ünde Anti-HCV çalışılmış ve sadece birinde (%1.9) pozitif saptanmıştır. Anti-HAV IgG ise 26 örneğin 16'sında (%61.5) pozitif olarak saptanmıştır. Anti-HAV IgM varlığı 4 hasta serumunda, HBsAg varlığı ise 49 hasta serumunda araştırılmış olup hiç bir hastada pozitif olarak saptanmamıştır. HIV pozitif olgularda, Hepatit virüslerinin serolojik dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Doğrulanmış hiv pozitif olgularda hepatit virüsler ve torch grubu mikroorganizmaların serolojik profillerinin incelenmesi - Maçın S, Arslan U. ve Findik D.

HIV pozitif 75 hasta serumununun 49'unda Toxoplasma IgG, 35'inde RubellaIgG, 21'inde RubellaIgM,40'ında CMV IgG ve 33'ünde HSV2 IgG varlığı araştırılmıştır ve sırasıyla;%20.4, %97.1,%4.8,%92.5 ve%10 pozitif bulunmuştur. HIV pozitif 34 hasta serumunda Toxoplasma IgM,26 serumda CMV IgM ve 27 serumda HSV2 IgM varlığı araştırılmış fakat hiçbirinde pozitif saptanmamıştır. HIV pozitif olgularda, TORCH grubu mikroorganizmaların serolojik dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. HIV pozitif hastalarda Hepatit virüslerin serolojik profili.

Hepatit Paneli (n)	Pozitif	Negatif
HBsAg(49)	0	49(%100)
ANTI-HCV (53)	1(%1.9)	52(%98.1)
ANTI-HAV IgG(26)	16(%61.5)	10(%38.5)
ANTI-HAV IgM(4)	0	4(%100)

Tablo 2. HIV pozitif hastalarda TORCH grubu mikroorganizmaların serolojik profili.

TORCH Paneli (n)	Pozitif	Negatif
Toxoplasma IgM(34)	0	34(%100)
Toxoplasma IgG(49)	10(%20.4)	39(%79.6)
RubellaIgG (35)	34(%97.1)	1(%2.9)
Rubella IgM(21)	1(%4.8)	20(%95.2)
CMV IgM(26)	0	26(%100)
CMV IgG(40)	37(%92.5)	3(%7.5)
HSV 2 IgM(27)	0	27(%100)
HSV 2 IgG(33)	3(%10)	30(%90)

Tartışma

Artan prevalansı ve yüksek mortalite oranları sebebiyle HIV enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ancak son yirmi yılda, etkin tedavilerin kullanımı sebebiyle AIDS ile ilişkili enfeksiyonlarda ve malignite kaynaklı ölümlerde kayda değer bir azalma olmuştur (4). HIV, HBV ve HCV kanla bulaşan virüsler olmasına rağmen enfeksiyon zamanlaması farklılık gösterir. Bununla birlikte, HBV veya HCV ile enfekte olan HIV hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak karaciğer patolojileri öne çıkmaktadır (5). Karak-

teristik olarak HIV enfeksiyonu, hem HBV hem de HCV enfeksiyonunda kronikleşmeye gidişi, karaciğer fibrozunu ve malignite ihtimalini artırır (6,7). Diğer yandan, Hepatit virüsleri de HIV tablosunun daha kötü seyretmesine neden olabilmektedir (8,9).

Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi (Highly-Active AntiretroviralTherapy; HAART) sonrasında, HIV pozitif hastaların sağ kalım oranları belirgin düzeyde artmakla birlikte enfeksiyonlara yatkınlık önemli bir sorun halinde devam etmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada; retrospektif olarak incelenen 180 HIV enfekte olgudan HBsAg pozitif olan olgu sayısı 8 (% 4.4) olarak belirlenmiştir(10). Batı ve Güney Afrika'da HIV pozitif bireylerde, %1.13 ile % 4.2 aralığında değişen oranlarda HBsAg pozitifliği rapor edilmiştir (11,12). Burkino Faso 'da 378 HIV pozitif hasta ile yapılan bir çalışmada, sadece 8 hastada (%2.38) Anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır(13). Çalışmamızda incelenen 53 HIV pozitif hastanın sadece birinde (%1.9) Anti HCV pozitifliği saptanmış, HBsAg pozitifliği ise incelenen 49 HIV pozitif hastanın hiçbirinde saptanmamıştır.

TORCHgrubu mikroorganizmalarının seroprevalansı ülkeden ülkeye büyük ölçüde değişiklik gösterir. TORCH grubu mikroorganizmalara karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının saptanmasıbu enfeksiyonların tanımlanmasındaki en iyi yaklaşımdır. Tanı amacıyla ayrıca moleküler teknikler de kullanılabilir. HIV enfekte hastalarda T. gondiiIgGseroprevalansları %5.4- 42.10 arasında, ToxoplasmaIgM pozitiflik oranları ise %0 ile 19.4 aralığında gösterilmiştir (14-17). Çalışmamızda ise ToxoplasmaIgG pozitiflik oranı 49 HIV pozitif hastada %20.4 olarak saptanırken,ToxoplasmaIgM ise hiçbir hastada saptanmamıştır. Günümüzde HIV/AIDS hastalarında T. gondiienfeksiyonu, etkin tedavi sayesinde azalmış olmasına rağmen, halen önemli enfeksiyonlar arasındaki yerini korumaktadır. T. gondii, genelde latentenfeksiyonunreaktivasyonu sonucu immünsuprese hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle HIV/AIDS gibi immünsuprese hastalarda T. gondii varlığı araştırılmalıdır (18).

Araştırmalar özellikle doğurganlık çağındaki kadınların büyük bir bölümünün Rubellaenfeksiyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir. Rubellaenfeksiyonlarını önlemek için riskli grupların serolojik profillerinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır (19). Çalışmamızda RubellaIgM (n:21)

% 4.8, RubellaIgG (n:35) ise %97.1 olarak bulunmuştur. Col ve ark. yaptıkları çalışmada, RubellaIgM'yi çalışmamızdan daha yüksek (%8.02), RubellaIgG'yi ise daha düşük (%38.8) olarak bulmuşlardır (3).

HIV ile enfekte hastalarda HSV'ye bağlı sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilmektedir. HSV pozitifliği AIDS hastalığını tanımlayan bir belirteç olarak Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) kriterlerine dahil edilmiştir (20). Literatürde HIV pozitif hastalarda HSV IgM seropozitifliği %0 ile 33.5 aralığında değişmekteyken HSV IgG seropozitifliği ise %7.5 ile %33.58 aralığında gösterilmiştir (3,15,16). Çalışmamızda 33 hasta serumunun 3'ünde (%10) HSV IgG seropozitifliği saptanmış olup, HSV IgM seropozitifliği ise saptanmamıştır. Sgaier ve ark. yaptıkları çalışmada 2456 hasta serumu incelenmiş, 248 hastada (%10.1) HSV IgG seropozitifliğini çalışmamızla uyumlu şekilde saptanmışlardır (21).

İmmünsüpre hastalarda CMV; başta göz, gastrointestinal sistem ve pulmoner sistem olmak üzere vücudun hemen hemen bölgesinde çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Çalışmamızda CMV IgG seropozitifliği 40 serumun 37'sinde (%92.5) saptanırken, CMV IgM pozitifliği ise saptanmamıştır. Hindistan'da yapılan çalışmalarda, CMV IgG seropozitifliği %91.05 olarak saptanırken, CMV IgM pozitifliği ise %34.7 oranında saptanmıştır (15, 16).

Hepatit virüsleri ve TORCH grubu mikroorganizmalar ile HIV enfeksiyon birlikteliği gittikçe artan küresel bir problemdir. Son Avrupa ve Amerikan kılavuzları yeni tanı almış tüm HIV hastalarının viral hepatitler açısından taranmasını önermektedir (22,23). Buna rağmen bazı endemik bölgelerde bile tarama henüz tam olarak uygulanamamaktadır (24). HIV, HBV ve HCV enfeksiyonu risklerinin azaltılması, eğitim, kondom sağlama, kan ürünlerinin taranması, HBV aşılama, cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların tedavisi ve dikey bulaşmayı azaltmak için kapsamlı programlar dahil olmak üzere bir dizi önlem uygulamasına bağlıdır (25). HIV pozitif hastaların izleminde Hepatit A, Hepatit B veya kızamıkçık gibi hastalıkların sıklığının ortaya konması, daha önce bu enfeksiyonları geçirmeyen hastaların aşılama planlanabilmesi için de hayati önem arz etmektedir.

Sonuç

Hepatit virüsleri ve TORCH grubu mikroorganizmaların

HIV / AIDS vakalarındaki analizleri, takip sırasındaki genel morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bu nedenle HIV ile enfekte hastalarda Hepatit virüsleri ve TORCH grubu mikroorganizmaların serolojik profillerinin bilinmesi, bu enfeksiyonların tanısında ve tedavilerinin planlanmasında oldukça yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004;18:2039-45.
2. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection on natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:478-82.
3. Col LS, Col SM, Prasanna S, Col MC. Seroprevalence of TORCH infections in antenatal and HIV positive patient populations. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: 135-8.
4. Lukhwani A, Burnett RJ, Selabe SG, Mzileni MO, Mphahlele MJ. Increased detection of HBV DNA in HBsAg-positive and HBsAg-negative South African HIV/AIDS patients enrolling for highly active antiretroviral therapy at a Tertiary Hospital. *J Med Virol* 2009; 81: 406-12.
5. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013;57:249-57.
6. Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-HBV coinfection - a global challenge. *N Engl J Med* 2012;366:1749-52.
7. Stabinski L, Reynolds SJ, Ocama P, et al. High prevalence of liver fibrosis associated with HIV infection: a study in rural Rakai, Uganda. *Antivir Ther* 2011;16:405-11.
8. Attia KA, Eholie S, Messou E, et al. Prevalence and virological profiles of hepatitis B infection in human immunodeficiency virus patients. *World J Hepatol* 2012;4:218-23.
9. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1763-71.
10. İnci A, Fincancı M, Soysal F. HIV/HBV koenfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 439-42.
11. - Tounkara A, Sarro YS, Kristensen S, et al. Seroprevalence of HIV/HBV coinfection in Malian blood donors. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009;8:47-51.
12. Eke AC, Eke UA, Okafor CI, Ezebialu IU, Ogbuagu C. Prevalence, correlates and pattern of hepatitis B surface antigen in a low resource setting. *Virol J* 2011;8:12.
13. Zeba MT, Karou SD, Sagna T, et al. HCV prevalence and co-infection with HIV among pregnant women in Saint Camille Medical Centre, Ouagadougou. *Trop Med Int Health* 2011;16: 1392-6.

14. Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Korkusuz R, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında Toxoplasma gondii IgG Seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2011; 35: 65-7.
15. Turbadkar D, Mathur M, Rele M. Seroprevalence of torchinfection in badobstetrichistory. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21: 108-10.
16. Rathore S, Jamwal A, Gupta V. Herpes simplex virus type 2: seroprevalence in antenatal women. *Indian J Sex Transm Dis* 2010; 31: 11-5.
17. Sen MR, Shukla BN, Tuhina B. Prevalence of serum antibodies to TORCH infection in and around Varanasi, Northern India. *J Clin Diagn Res* 2012; 9: 1483-5.
18. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier 2010; 3495-526.
19. Singla N, Jindal N, Aggarwal A. The seroepidemiology of Rubella in Amritsar (Punjab). *Indian J Med Microbiol* 2004; 22: 61-6.
20. CDC 1993 Revised Classification System for human immunodeficiency virus infection and expanded surveillance, case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;(RR-12):1-19.
21. Sgaier SK, Mony P, Jayakumar S, et al. Prevalence and correlates of Herpes Simplex Virus-2 and syphilis infections in the general population in India. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 94-100.
22. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207.
23. Brook G, Main J, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med* 2010;11:1-30.
24. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, et al. Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol* 2010;48:3223-30.
25. Matthews PC, Geretti AM, Goulder PJ, Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. *J Clin Virol* 2014; 61: 20-33.