ANTİ-HCV POZİTİF OLGULARDA OTOANTİKORLAR*

AUTOANTIBODIES IN ANTI-HEPATITIS C VIRUS (HCV) POSITIVE CASES

Dilek ÇOLAK, Meral GÜLTEKİN**, Ahmet BAŞUSTAOĞLU*****
Gözde ÖNGÜT, Dilek DEMİRGİLLER**, Mehmet BAYSALLAR*****

Özet: Son zamanlarda kronik C-hepatitli olgularda çeşitli otoimmün hastalıkların geliştiği belirtilmektedir.

Bu çalışmada, Hepatit C Virus (HCV) enfeksiyonu ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile akut veya kronik hepatitli, anti-HCV pozitif 53 olguda ve sağlıklı kişilerden oluşan 40 kişilik kontrol grubunda anti-nükleer antikor ve anti-tiroid antikorların varlığı araştırılmıştır. Anti-nükleer antikor çalışma grubunda bir olguda pozitif bulunurken, kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. Anti-tiroid antikor ise, çalışma grubunda 12 (% 22.64), kontrol grubunda 2 (% 5) olguda pozitif bulunmuştur (p<0.05).

C hepatiti olgularında yüksek oranda anti tiroid antikorlarının saptanması, HCV enfeksiyonu ile otoimmun tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virusu, anti-nükleer antikor, anti-tiroid antikor.

Summary: Recently, it has been reported that various autoimmune diseases occurred in cases of chronic C hepatitis.

In this study, the presence of anti-nuclear and anti-thyroid autoantibodies was investigated in 53 anti-HCV positive cases with acute or chronic hepatitis and in a group of 40 healthy individuals as control in order to investigate the relation between HCV infection and autoimmunity. While one case in the study group was positive for anti-nuclear antibody, no positive result was found in the control group. Anti-thyroid autoantibodies were found in 12 (22.64%) and in 2 (5%) cases of study and control groups, respectively (p<0.05).

---

* II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumunda sunulmuştur. 3-4 Kasım 1994, Ankara.

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.
*** GATA Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Geliş Tarihi: 12.12.1994 Kabul Ediliş Tarihi: 6.4.1995

The high rate of anti-thyroid autoantibodies in cases of hepatitis C, suggests that there would be a relation between HCV infection and autoimmune thyroid diseases.

Key words: Hepatitis C virus, anti-nuclear antibody, anti-thyroid antibody.

GİRİŞ

Parenteral yolla bulaşan Non-A Non-B hepatit etkeni olan Hepatit C Virusunun (HCV) genomunun klonlanması ile insan serumunda HCV antikorlarının saptanması mümkün olabilmiştir[1,2].

HCV antikorlarının serolojik olarak bakılabilmesi ile birlikte çeşitli otoimmün hastalıklarda anti-HCV pozitifliği saptanmış[3,4,5] ve HCV ile hepatik[6,7] ve ekstra hepatik[8,9,10] otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki incelenmeye başlanmıştır.

Kronik C hepatiti olgularında interferon (IFN) tedavisinin bir yan etkisi olarak otoimmün tiroidit gelişebilmektedir[11]. Ancak bazı çalışmalarda IFN tedavisinden önce de yüksek titrelerde anti-tiroid antikor (ATA) varlığının saptandığı belirtilmiştir[12,13].

Bu çalışmada, HCV enfeksiyonu ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile C hepatitli olgularda anti-nükleer antikor (ANA)'lar ve ATA'ların varlığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu: Anti-HCV pozitif, Hepatit B Virus (HBV) serolojisi, Hepatit A Virus (HAV) IgM, Cytomegalovirus (CMV) IgM, Ebstein-Barr Virus (EBV) IgM ve Herpes Simplex Virus (HSV) Tip-1,2 IgM negatif, serum alanin amino transferazları normalden yüksek olan ve IFN tedavisi uygulanmayan 53 olgu (32 kadın ve 21 erkek, ortalama yaş 33.7 ± 5) çalışma grubu olarak alındı. Olgularda akut veya kronik hepatit ayrımı yapılmadı.

Kontrol grubu: Anti-HCV, HBV serolojisi ve diğer viral hepatit etkenlerinin IgM antikorları negatif olan sağlıklı 40 olgu (23 kadın, 17 erkek, ortalama yaş 34.8 ± 4.7) kontrol grubu olarak alındı.

Serolojik testler: Serumlarda anti HCV (ikinci jenerasyon ELISA, Abbott), HAV IgM (ELFA, BioMerieux), CMV IgM (ELFA, BioMerieux), EBV (ELISA, Virotech) ve HSV IgM Tip-1,2 (ELISA, Virotech) kitleri kullanılarak firmaların önerdiği yöntemlere uygun olarak araştırıldı.

ANA ve ATA araştırılması: Serumlarda ANA (Mardx) ve ATA (Scimedx) varlığı indirekt immün floresan yöntemi ile önerilen prosedüre uyularak araştırıldı. Hazırlanan preparatlar floresan mikroskopta (Nikon), önce 20X'lik gerektiğinde 100X'lik objektifte birbirlerinin sonuçlarından habersiz iki araştırıcı tarafından incelendi. Preparatlar pozitif ve negatif olarak değerlendirilerek, her iki araştırıcı tarafından farklı yorumlanan preparatlar negatif kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler: Yates düzeltmeli kikare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunda 12, kontrol grubunda iki olguda mikrozomal tipte ATA varlığı saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). ANA ise yalnız çalışma grubunda bir olguda pozitif idi ($p>0,05$) (Tablo 1). ATA pozitifliği ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 1
Çalışma ve Kontrol Gruplarında ANA ve ATA Görülme Sıklığı

Anti-HCV	n	ANA (%)	ATA (%)
Pozitif	53	1 (1.89)	12 (22.69)
Negatif	40	0	2 (5)
p değeri		p>0,05	p<0,05

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yaptığımız bu çalışmada C hepatitli olgularda % 22.64 oranında ATA varlığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Uzun bir süreden beri otoimmün hastalıkların oluşmasında viral etyolojiden şüphelenilmektedir. Bununla ilgili olarak, insanlardaki Hashimoto tiroiditine benzer bir klinik tablo olan civciv otoimmün tiroiditlerinde ev22 virusunun rolü olabileceği belirtilmiştir[14].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kriyoglobülinemi[8,15], membranoproliferatif glomerulonefrit[9,16] ve Sjögren sendromu[10,17] ile HCV enfeksiyonu birlikteliği çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Tran ve ark[13], interferon tedavisi uygulanmayan kronik C hepatitli olgularda % 12.5 oranında ATA varlığı saptamışlar ve bu oranın kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Pateron ve ark.[12] ise, kronik C hepatitli olgularda interferon tedavisinden önce % 17 oranında ATA pozitifliği saptamışlardır. Bir başka çalışmada Quaranta ve ark.[18], ATA pozitif olan olgularda anti-HCV varlığını araştırmışlar ve % 6.8 oranında pozitiflik bulmuşlardır.

HCV ile antitiroid antikor oluşumu arasındaki ilişki bilinmemektedir. Ancak HCV gibi enfeksiyöz bir ajanın tiroid dokusunun bazı komponentlerine benzerlik göstererek otoimmün tiroid hastalığını başlatabileceği düşünülmektedir[13].

Tiroid otoantikorları ile anti-HCV arasında çapraz reaksiyon olması ve buna bağlı olarak yalancı pozitif sonuçların alınması mümkündür. Ancak Quaranta ve ark.'ları[18] ATA ile anti-HCV arasında çapraz reaksiyon bulunmadığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, HCV ile tiroid ilişkisinin incelenmesinde daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Biz de bu amaçla kronik C hepatitli hasta popülasyonunda serumda

anti-HCV yanında HCV RNA'sını da araştırarak, olguların interferon tedavisi önce ve sonrasında ATA ile birlikte tiroid fonksiyonlarını da inceleyerek çalışmamızı bir adım daha ileriye götürmeyi planlıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989, 244: 359-362.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. Science 1989, 244: 362-364.
3. Cassani F, Ballardini G, Fusconi M. Anti HCV antibodies detected by ELISA in autoimmune and cryptogenic liver disease. J Hepatol 1992, 15: 269-270.
4. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L. Hepatitis C Virus antibodies among risk groups in spain. Lancet 1989, 2: 294-296.
5. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Lancet 1990, 1: 258-259.
6. Magrin S, Craxi A, Fabiano C. Hepatitis C virus replication in autoimmune chronic hepatitis. J Hepatol 1991, 13: 364-367.
7. Nishiguchi S, Kuroki T, Ueda T. Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. Ann Intern Med 1992, 116: 21-25.
8. Lunel F, Musset L, Cacoub P. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: Role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology 1994, 106: 1291-1300.
9. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. N Eng J Med 1993, 328: 465-470.
10. Almasio P, Provenzano G, Scimemi M. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. Lancet 1992, 339: 989-990.
11. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T. The risk factor for the development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1994, 89: 399-403.
12. Pateron D, Augier I, Duclos-Vallee JC. High prevalence of abnormal thyroid tests in patients with chronic hepatitis C (CHC) before alpha interferon (IFN) therapy: Reactions with IFN-induced throid dysfunction. Hepatology 1991, 14: 77A (Abstract no: 119).
13. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. Hepatology 1993, 18: 253-257.
14. Ziemiecki A, Krömer G, Mueller RG. ev22, a new endogenous avian leukosis virus locus in chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis. Arch Virol 1988, 100: 267-271.
15. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. Gastroenterol 1993, 104: 272-277.
16. Sechi LA, Pirisi M, Bartole E. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C infection with no evidence of liver disease. JAMA 1994, 271: 194.
17. Haddad J, Deny, P, Munz-Gotheil C. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992, 339: 321-323.
18. Quaranta JF, Tran A, Regnier D. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti thyroid autoantibodies. J Hepatol 1993, 18: 136-138.