

Bölgemizdeki Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virusü Enfeksiyonunun Sıklığı ve Epidemiyolojik Özellikleri

Frequency and Epidemiologic Characteristics of Hepatitis C Virus Infection in Patients Receiving Hemodialysis in Our Region

İlkay Bozkurt¹, Bilgehan Aygen¹, Orhan Yıldız¹, Selma Gökahmetoğlu²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Hepatit C virusu (HCV) hemodiyalize giren hasta popülasyonunda sık görülen bir enfeksiyon etkenidir. Çalışmada bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun sıklığının ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya rutin olarak hemodiyalize giren 16 yaşın üzerindeki kronik böbrek yetmezliği olan 100 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, HCV için olası bulaşma yolları, hemodiyalize giriş yolu, hemodiyaliz süresi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit göstergeleri ve HCV RNA sonuçları araştırıldı. Hepatit göstergeleri "enzyme immunoassay" (EIA, Abbott Architect, Almanya) ile test edildi. Plazmada HCV RNA "real time" polimeraz zincir reaksiyonu (PZR, COBAS TaqMan Roche, Almanya) ile araştırıldı. PZR testinin ölçüm aralığı 25-3.91x10⁸ İÜ/ml, duyarlılığı ise 25 İÜ/ml idi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 58.6±13.9 yıldır ve %56'si erkekti. Ortalama diyaliz süresi 4.8±3.9 (1-19) yıl bulundu. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerleri ortalaması sırasıyla 17±1.1 İÜ/lt ve 16.1±7.2 İÜ/lt idi. En sık bulaşma yolu cerrahi girişim, ikinci sıklıkla kan transfüzyonu olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 16'sında anti-HCV ve HCV RNA testlerinden en az biri pozitif idi. Hastalardan 10'unda anti-HCV pozitifliği, 11'inde HCV RNA pozitifliği belirlendi. Anti-HCV'si pozitif olan 10 hastadan 5'inin HCV RNA'sı pozitif bulundu. Anti-HCV'si negatif olan 90 hastanın 6 (%6.7)'sinde HCV RNA pozitif idi. Bu hastaların HCV RNA değerleri 75-338 İÜ/lt arasındaydı.

Sonuçlar: Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun sessiz seyretmesi hastalığın ilerlemesi ve virusun yayılması açısından önemli bir risk oluşturur. Tanıda moleküler testlerin kullanılması enfeksiyonun gerçek sıklığını saptamaya ve bulaşmanın kontrolüne katkı sağlayacaktır. *Klinik Dergisi 2011; 24(3): 167-72.*

Anahtar Sözcükler: Hepatit C, hemodiyaliz.

Abstract

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is a common cause of infection in patients receiving hemodialysis. In this study, we aimed to determine frequency and epidemiological characteristics of HCV infection in hemodialysis patients.

Methods: One hundred patients with end-stage renal disease, over 16 years old, receiving hemodialysis were enrolled in this study. Demographic data, possible routes of transmission, type of vascular access, duration of hemodialysis, liver function tests, markers of hepatitis and HCV RNA were all evaluated. Serological markers were tested with enzyme immunoassay (EIA, Abbott Architect, Germany). HCV RNA was studied by using real-time polymerase chain reaction (PCR, COBAS TaqMan Roche, Germany). Measurement range of the PCR test was 25-3.91x10⁸ IU/mL and the sensitivity of the test was 25 IU/mL.

Results: The mean age of the patients was 58.5±13.9 years and 56% were male. The average duration of dialysis was 4.8±3.9 (1-19) years. The mean levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were 17±1.1 IU/L and 16.1±7.2 IU/L, respectively. Surgical procedures and blood transfusion were the most common route of transmission. Of the 100 patients, 16 were positive for at least one of anti-HCV and HCV RNA. 10 out of 100 patients were positive for anti-HCV and 11 were positive for plasma HCV RNA. Five of the 10 patients whose anti-HCV results were positive were also found to be positive for HCV RNA. Six (6.7%) out of 90 anti-HCV-negative patients were positive for HCV RNA. Their RNA levels were between 75-338 IU/mL.

Conclusions: Silent progression of HCV infection may cause progression of the disease and could be a potential risk for spread of the virus. The use of molecular diagnostic tests might help to find the true incidence of the infection and to control its transmission. *Klinik Dergisi 2011; 24(3): 167-72.*

Key Words: Hepatitis C, hemodialysis.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel./Phone: +90 352 437 49 01 Faks/Fax: +90 352 222 44 41 E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr

(Geliş / Received: 23 Kasım / November 2011; Kabul / Accepted: 24 Aralık / December 2011)

doi:10.5152/kd.2011.41

Giriş

Hepatit C virusu (HCV) tüm dünyada yaygın olarak görülen bir infeksiyon etkenidir. Dünya Sağlık Örgütü dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün HCV ile infekte olduğunu bildirmektedir. Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise sıklık %1-2.4 arasında bildirilmiştir. HCV'nin en sık görüldüğü popülasyon hemodiyaliz hastalarıdır (1-4). Hemodiyaliz hastalarındaki anti-HCV sıklığı son yıllarda azalmakla beraber ülkeler arasında fark (%4-70) göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde %5'in altında iken Japonya'da %30-50 sıklığında bildirilmektedir (1,5). Diyaliz hastalarında sıklığın normal popülasyona göre fazla olması çeşitli risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Bunlar, diyaliz süresi, diyaliz tipi, diyaliz ünitesindeki HCV infeksiyonu prevalansı ve kan transfüzyonu sıklığıdır. Asıl sorun ise hemodiyaliz ünitelerinde infeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanmasından kaynaklanmaktadır (6-8).

Virusla yeni temas durumunda ve anti-HCV antikoru gelişmeyen kronik, ancak teması devam eden hemodiyaliz hastalarında HCV infeksiyonunun tanısında tek başına antikor saptayan testlerin kullanılmaması gerekir (9). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle HCV RNA tespit edilebilir ve bu uygulama tanı konmasının yanı sıra kaynak kontrolüne de olanak sağlayabilir. Bulaşma sonrası spontan olarak iyileşen, ancak anti-HCV pozitifliği devam eden hemodiyaliz hastaları HCV infeksiyonu olanlara ayrılmış diyaliz makinelerinde diyalize alınırlarsa reinfeksiyon riskine sahip olurlar. Periferik kandaki mononükleer hücrelerde (PKMNH) viral RNA replikasyonu devam eden gizli ("occult") HCV infeksiyonu olan hastalar transfüzyon veya hemodiyaliz uygulamaları sırasında virüsün yayılması açısından potansiyel risk oluştururlar (10,11).

Bu çalışmada bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında anti-HCV ve HCV RNA testleri kullanılarak HCV infeksiyonunun sıklığının saptanması ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmamız Mayıs 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi'nde ve iki özel diyaliz merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmayla ilgili Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Karar no. 09/219) ve yazılı hasta onayı alındı. Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya rutin olarak hemodiyalize giren 16 yaşın üzerindeki kronik böbrek yetmezliği olan 100 hasta alındı.

Hastalarla ilgili verilerin tümü çalışma takip formlarına kaydedildi. Bu formlara hastaların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmişleri, etkenin olası bulaşma yolları, hemodiyalize giriş yolu, hemodiyaliz süresi, haftalık hemodiyaliz günü kaydedildi. Hastaların aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), total ve direkt bilirübin, trigliserid, kolesterol düzeyleri, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total), anti-HCV göstergeleri ve plazmada bakılan HCV RNA sonuçları takip formlarına kaydedildi. Biyokimyasal ve serolojik testler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Bu testler için her hastadan iki ayrı jelli biyokimya tüpüne ikişer ml kan alındı.

Biyokimyasal testler otomatik cihaz (Abbott Architect, Almanya) ile çalışıldı. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total), anti-HCV testleri "enzyme immunoassay" (EIA, Abbott Architect, Almanya) yöntemiyle çalışıldı. Testin duyarlılığı %96.7-99.8, özgüllüğü %99.4-99.7 ve yalancı pozitiflik oranı %0.29 idi. HCV RNA için "real time" PZR testi (COBAS TaqMan HCV Test v2.0 for Use with the High Pure System, HCV HPS V2 kiti, Roche, Almanya) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda yapıldı. PZR testinin ölçüm aralığı 25-3.91x10⁸ İÜ/ml, duyarlılığı ise 25 İÜ/ml idi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanı testleri arasındaki uyuma Cohen kappa analiziyle, farklarına ise McNemar testleri ile bakıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi'nden 13, iki özel diyaliz merkezinden ise 87 hasta olmak üzere toplam 100 hemodiyaliz hastası değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 56'sı erkek, 44'ü kadındı ve yaş ortalaması 58.6±13.9 yıl idi. Olguların %93'ü Kayseri, %7'si Yozgat, Nevşehir ve Mersin gibi çevre şehirlerde yaşamaktaydı.

Hastaların 81'i (%81) arteriyo-venöz fistülden diyalize girmektedir. Diğer hastalara ise subklavyen veya femoral venle-

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	n (%)
Yaş (yıl, $\bar{x} \pm SS^*$)	58.6±13.9
Cinsiyet (kadın/erkek)	44/56
Yerleşim yeri	
Kayseri	93 (93)
Çevre şehirler	7 (7)
Altta yatan hastalık	73 (73)
Hemodiyalize giriş yolu	
Arteriyovenöz fistül	81 (81)
Hemodiyaliz kateteri	19 (19)
Hemodiyaliz süresi (yıl, $\bar{x} \pm SS$)	4.8±3.9
Haftalık hemodiyaliz günü (gün, $\bar{x} \pm SS$)	2.9±0.3
Biyokimyasal testler	
ALT [†] (İÜ/lt) ($\bar{x} \pm SS$)	17±1.1
AST [‡] (İÜ/lt) ($\bar{x} \pm SS$)	16.1±7.2
GGT [§] (İÜ/lt) ($\bar{x} \pm SS$)	43.6±4.4
Trigliserid (mg/dl) (ortanca, minimum-maksimum)	161 (28-867)
Total kolesterol [¶] (mg/dl) (ortanca, minimum-maksimum)	189 (90-326)

* $\bar{x} \pm SS$: aritmetik ortalama±standard sapma, [†]ALT: alanin aminotransferaz (normal değeri: 0-55 İÜ/lt), [‡]AST: aspartat aminotransferaz (normal değeri: 0-40 İÜ/lt), [§]GGT: γ -glutamil transferaz (normal değeri: 0-73 İÜ/lt), ^{||}trigliserid normal değeri: 35-150 mg/dl, [¶]total kolesterol normal değeri: 160-200 mg/dl.

re takılan hemodiyaliz kateterlerinden diyaliz uygulanıyordu. Ortalama diyaliz süresi 4.8 ± 3.9 (1-19) yıl bulundu. Hastalar haftada ortalama 2.9 ± 0.3 (2-4) gün diyalize girmekteydiler.

Çalışmaya alınan hastaların AST, ALT, GGT, total ve direkt bilirubin, trigliserid, kolesterol sonuçları değerlendirildi. ALT değerleri ortalaması 17 ± 1.1 İÜ/lit, AST değerleri ortalaması 16.1 ± 7.2 İÜ/lit, GGT değerleri ortalaması 43.6 ± 4.4 İÜ/lit, bilirubin değerleri ortalaması 0.6 ± 0.6 mg/dl idi. Hastaların %54'ünün trigliserid, %35'inin kolesterol seviyesi normalden yüksekti.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 16'sında HCV tanısalları olarak kullanılan anti-HCV ve HCV RNA testlerinden en az biri pozitif. Hastalardan 10 (%10)'unda anti-HCV pozitifliği ve 11'inde (%11) HCV RNA pozitifliği belirlendi.

Hastaların anti-HCV ve HCV RNA sonuçları Tablo 2'de detaylı olarak gösterilmiştir. Anti-HCV'si pozitif olan 10 hastadan 5 (%50)'inin HCV RNA'sı pozitif bulundu. Bu gruptaki hastaların HCV RNA değerleri $211-3.91 \times 10^6$ İÜ/lit arasında belirlendi. Anti-HCV'si negatif olan 90 hastanın 6 (%6.7) 'sında HCV RNA pozitif. Bu hastaların plazma HCV RNA değerleri $75-338$ İÜ/lit arasında olup, anti-HCV ve HCV RNA'sı birlikte pozitif olan hastalarda saptanan HCV RNA değerlerinden belirgin olarak düşüktü.

Viral göstergeleri pozitif olan hastaların hiçbirisinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmadı. Tanısal testler McNemar testiyle karşılaştırıldı ve anti-HCV ile HCV RNA testleri arasında istatistiksel olarak orta derecede uyum görüldü (Tablo 3).

Dört (%4) hastada HBsAg pozitifliği, 47 (%47) hastada anti-HBc ve 53 (%53) hastada anti-HBs pozitifliği vardı. Anti-HCV- ve/veya HCV RNA-pozitif olguların hiçbirinde HBsAg pozitifliğine rastlanmazken, anti-HCV-pozitif hastalardan birinde anti-HBc, yedisinde anti-HBs pozitifliği belirlendi. HCV RNA'sı pozitif olguların ise ikisinde anti-HBc, altısında anti-HBs pozitifliği vardı.

Anti-HCV ve/veya plazma HCV RNA pozitifliği saptanan hastaların olası HCV bulaşma yolları Tablo 4'te gösterilmiştir. En sık bulaşma yolları cerrahi girişim, kan transfüzyonu ve dış tedavisi idi. Hastalardan birinin annesinde kronik C hepatiti vardı ve kendisinde de anti-HCV pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada intravenöz ilaç kullanımı ve dövme yaptırma öyküsü yoktu.

İrdeleme

HCV enfeksiyonu kronikleşme oranının yüksek olması, siroz ve hepatoselüler kansere yol açması, sağlık personeli için risk oluşturması, virusa karşı etkin hiperimmün globülin ve aşının henüz üretilmemiş olması gibi nedenlerle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (4,12). ABD'de HCV'nin yol açtığı karaciğer hastalıkları yılda 8000-13 000 kişinin ölümüne yol açmaktadır (13). Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün, ülkemizde ise %1-2.4'ünün HCV ile infekte olduğu bilinmektedir (1,2).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda artan diyaliz oranları bu hasta grubunda HCV enfeksiyonunu önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Yıllar içinde oran düşmekle beraber, diyaliz ünitelerinde HCV bulaşması halen önemli bir problemdir (1,8,14,15). Yapılan çalışmalar diyaliz hastalarında HCV seroprevalansının normal popülasyona göre

Tablo 2. Hastaların Anti-HCV ve HCV RNA Sonuçları

Hastalar	n	(%)
Anti-HCV-pozitif	10	(10)
HCV RNA-pozitif	5	(50)
HCV RNA-negatif	5	(50)
HCV RNA-pozitif	11	(11)
Anti-HCV-pozitif	5	(45.4)
Anti-HCV-negatif	6	(54.6)

Tablo 3. Tanısal Testlerin Karşılaştırılması

Plazma HCV RNA	Anti-HCV		p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Negatif	84 (94)	5 (6)	1.000
Pozitif	6 (55)	5 (45)	

Tablo 4. HCV İnfeksiyonlu Olgularda Olası Bulaşma Yolları*

Bulaşma Yolu	n (%)
Kan transfüzyonu + dış tedavisi + cerrahi girişim	5 (31.3)
Dış tedavisi + cerrahi girişim	5 (31.3)
Kan transfüzyonu + dış tedavisi + cerrahi girişim + ailede hepatit öyküsü	2 (12.5)
Kan transfüzyonu + cerrahi girişim	1 (6.3)
Kan transfüzyonu	1 (6.3)
Dış tedavisi	1 (6.3)
Ailede hepatit öyküsü	1 (6.3)
İntravenöz ilaç kullanımı	0 (0)
Dövme yaptırma öyküsü	0 (0)

*Anti HCV- ve/veya HCV RNA-pozitif 16 olgu.

2-10 kat fazla olduğunu göstermiştir (16). Hemodiyalize giren hastalarda HCV seroprevalansı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre 2000'li yıllarda Mısır'da %80, Suudi Arabistan'da %57, Fransa'da %16.3, Atlanta'da %8.9 olarak belirlenmiştir (17). Türk Nefroloji Derneği'nin 659 diyaliz merkezinden, 37 955 kronik hemodiyaliz hastasının hepatit göstergelerinin değerlendirildiği raporunda, ülkemizde 2009 yılı sonu itibarıyla HCV seroprevalansı %9.8 olarak bildirilmiştir. Aynı raporda hastaların %4.4'ünde HBsAg ve %0.6'sında ise hem HBsAg hem anti-HCV pozitifliği olduğu vurgulanmıştır (18). Çalışmamızda da tanı testi olarak anti-HCV kullanıldığında, hemodiyalize giren hasta grubunda %10 gibi benzer bir oran bulunmuştur. Değerlendirmeye alınan hastaların %4'ünde HBsAg, %47'sinde anti-HBc ve %53'ünde anti-HBs pozitifliği saptandı. Anti-HCV-pozitif 10 hastanın hiçbirinde HBsAg pozitifliğine rastlanmazken, birinde anti-HBc, yedisinde anti-HBs pozitifliği vardı. Sırmatel ve arkadaşları (19)'nın çalışmasında hemodiyalize giren 289 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %8.7'sinde HBsAg, %14.9'unda anti-HCV testinin pozitif olduğu rapor edilmiştir.

Anti-HCV, rekombinan HCV antijenlerine karşı ortaya çıkan nötralizan olmayan antikorların belirlenmesi amacıyla kulla-

nılır. Anti-HCV'nin pozitif bulunması her zaman HCV RNA'nın pozitif olduğu anlamına gelmez. Anti-HCV pozitif bulunan diyaliz hastalarının ancak %52-93'ünde HCV RNA belirlenmektedir (20). Yapılan bir araştırmada anti-HCV'si pozitif 189 hastanın %36.5'inde HCV RNA pozitif bulunmuştur (21). Anti-HCV pozitifken HCV RNA'nın negatif olması durumunda bazı olasılıklar değerlendirilmelidir. Bunlar, HCV'nin kan dolaşımı dışında PKMNH veya karaciğer gibi başka bir yerde sekestre olması, vireminin intermitan vasıfta olması dolayısıyla test esnasında HCV RNA'nın plazmada bulunmaması, HCV RNA'nın test için belirlenmiş olan sınır değerinin altında olması, virüsle infekte olduktan sonra plazmada viral RNA kaybolmasına rağmen anti-HCV varlığının uzun süre devam etmesi veya anti-HCV'nin pasif olarak kan transfüzyonu sırasında kazanılabilesidir (22-25). Bu konuyla ilgili yapılan bir araştırmada HCV ile infekte diyaliz hastalarının %35'inde vireminin dalgalı bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir (26). Anti-HCV'nin kan transfüzyonuyla alınması halinde, yarılma ömrü doğrultusunda sonraki birkaç hafta içinde kaybolması beklenir. Bunların yanı sıra diyaliz sırasında rutin olarak kullanılan heparin PZR ile etkileşmekte ve yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PZR çalışılacak kan örneğinin diyaliz öncesinde alınması önerilmektedir (27). Çalışmamızda kullanılan tüm kan örnekleri hastaya diyaliz uygulanmadan hemen önce alınmıştır. Anti-HCV'si pozitif olan 10 hastadan beşinin HCV RNA'sı negatif bulunmuştur. Bu sonuç vireminin dalgalı seyretmesi veya HCV RNA düzeyinin test sınırının altında olmasıyla açıklanabilir. Viremiyi saptamak için periyodik olarak HCV RNA takibi yapmak uygun bir yöntem olabilir.

HCV enfeksiyonu varlığında hastaların %90'dan fazlasında anti-HCV pozitifdir (28). Anti-HCV negatif olsa da HCV RNA pozitifliği saptanabilir. Bunun olası nedenlerinden biri anti-HCV testinin antikor tayini için yeterli duyarlılığa sahip olmamasıdır. Antikor titresi düşük olabilir veya testte kullanılan antijen uygun değildir. Bazı hastalıklar, bağışıklığı baskılayan ilaçlar anti-HCV yanıtını etkileyebilmektedir (28-30). Diyaliz hastalarında azalmış immün yanıt HCV'ye karşı antikor yanıtının da yetersiz olmasına yol açabilir. Özellikle HCV enfeksiyonu tanısı için birinci kuşak EIA testleri kullanıldığında hastaların ancak yarısında seropozitiflik saptanmaktadır. İkinci ve üçüncü kuşak EIA testleri daha gelişmiş olsa da, yapılan bir araştırmada ikinci kuşak testlerle seronegatif bulunan diyaliz hastalarının %28'inde HCV RNA pozitif bulunmuştur (31). HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bir bölgede yapılan çalışmada hemodiyaliz hastalarının %28'inde üçüncü kuşak EIA ile bakılan anti-HCV sonuçları negatif olmasına rağmen, HCV RNA test sonuçları pozitif bulunmuştur (29). Anti-HCV negatif olmasına rağmen HCV RNA'nın pozitif bulunmasının bir diğer olası nedeni de hastanın enfeksiyonun pencere döneminde olmasından kaynaklanabilir. Kırk üç diyaliz merkezinden 2796 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada HCV enfeksiyonu prevalansı (antikor ve/veya plazma HCV RNA pozitif) %7 olarak belirlenmiştir. HCV RNA'sı pozitif olan 111 hastanın 24'ünde (%21.6) ise anti-HCV negatif bulunmuştur (32). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hemodiyalize giren anti-HCV'si negatif sekiz hastanın yedisinde HCV RNA pozitif bulunmuştur (33). Bazı araştırmacılar diyaliz hastalarında

HCV RNA testinin rutin olarak çalışılmasını önermektedir. Ancak bu önemli bir maliyeti de beraberinde getirmektedir (31). Söz konusu görüşün tersini savunan çalışmalardan birinde 2576 hastanın sadece altısı HCV için seronegatifken, PZR ile plazma HCV RNA sonuçları pozitif bulunmuştur (34). Üçüncü kuşak EIA yöntemiyle anti-HCV'nin tanısal doğruluk oranının daha iyi olduğunu gösteren diğer bir çalışma serisinde ise diyalize giren 81 hastanın hiçbirisinde yalancı negatiflik bulunmamıştır (35). Bu çalışmalar hemodiyaliz hasta grubunda rutin PZR tetkikinin gerekli olmadığını vurgulamaktadır. Çalışmamızda anti-HCV'si negatif olan 90 hastanın 6'sında (%6.7) HCV RNA pozitifliği. Anti-HCV negatif olup HCV RNA'sı pozitif olan hastaların HCV RNA değerleri 75-338 IU/lt arasındaydı. Bu grupta viral yükün düşük olması anti-HCV'nin pozitif saptanmasını engellemiş olabilir. Yapılan araştırmalarda HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan testlerle ilgili değişik sonuçların alınmasının, konağa ve kullanılan tanı yöntemine bağlı birçok faktörden kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Son yıllarda farklı HCV türümsülerinin neden olduğu enfeksiyonların bu sonuçlara yol açtığı görüşü ağırlık kazanmıştır (36).

Çalışmamızda HCV enfeksiyonu tanısı konan hastaların tümünde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. HCV ile infekte olgularda karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. Kronik HCV enfeksiyonunda transaminazların dalgalı bir seyir gösterdiği bilinmektedir. Hemodiyalize giren 394 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %22.3'ünde serolojik veya virolojik olarak HCV enfeksiyonu bulgusuna rastlandığı, ancak pozitiflik saptanan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin normal olduğu bildirilmiştir (37).

HCV enfeksiyonu için başlıca bulaşma yolları intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, hemodiyaliz uygulaması ve infekte anneden doğum sırasında çocuğa bulaşma şeklindedir (12,38-40). HCV bulaşmasında paranteral yol vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur (1). Amerika'da akut HCV enfeksiyonlu olguların çoğunluğundan intravenöz uyuşturucu kullanımı sorumludur. Bir yıl ve daha kısa süreli intravenöz uyuşturucu kullanan 716 kişinin incelendiği bir çalışmada hastaların %64.7'sinde anti-HCV pozitifliği belirlenmiştir (41). Ülkemizde yapılan iki seroepidemiolojik araştırmada diş tedavisinin HCV'nin bulaşmasında önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (19,42). Nozokomiyal bulaşma virusun geçişindeki bir diğer önemli yoldur. Noble ve arkadaşları (43) HCV'nin nozokomiyal yolla bulaştığını filogenetik bir çalışmayla kanıtlamış ve aynı diyaliz ünitelerinde benzer suşların etken olduğunu göstermişlerdir. Nozokomiyal bulaşma oranı hastanın yattığı servise, cerrahi veya invazif girişim geçirip geçirmediğine göre değişir. Daha önce hastanede yatış öyküsü olan hastalarda HCV seropozitifliği %2-20 arasındadır (1). Çalışmamızda ise cerrahi girişim, kan transfüzyonu ve diş tedavisi en sık saptanan olası bulaşma yolları idi. HCV enfeksiyonunun orta derecede endemik olduğu bölgelerde aile içi bulaşma önemlidir. Riestra Menendez ve arkadaşları (44) anti-HCV-pozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde HCV enfeksiyonu sıklığını araştırmış ve %4.9 oranında anti-HCV pozitifliği bulmuşlardır. Seroprevalans, indeks vakayla temasın süresi ve HCV bulaşması için geçen süreyle ilişkili bulunmuştur. Ülkemizde ise aile içi HCV bulaşma oranı %0-4.2 arasında değişmektedir (45,46). Çalış-

mamızdaki bir hastanın annesinde kronik HCV enfeksiyonu vardı ve kendisinde de anti-HCV pozitifliği saptandı.

Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığının normal popülasyona göre fazla olması diyaliz süresi, diyaliz tipi, diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonu prevalansı, kan transfüzyonu sıklığı, cerrahi girişim gereksinimi gibi birçok risk faktörüne bağlıdır. Asıl sorun ise hemodiyaliz ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanmasıdır (6-8). Yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların HCV enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri kan transfüzyonu sayısı ile diyalize girme süresi olarak belirlenmiştir (32). Fransa'dan yapılan bir çalışmada ise en önemli risk faktörleri hemodiyaliz süresi, kan transfüzyonu sayısı, daha önce periton diyalizi programına dahil olma ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün varlığı olarak belirlenmiştir (47). Çalışmamızdaki hastaların %56.3'üne en az bir defa kan transfüzyonu yapılmıştı. Çok sık olarak kan ve kan ürünü alan hastalarda virusların inaktivasyonunda yetersiz tekniklerin kullanıldığı yıllarda HCV enfeksiyonu prevalansı %100'e varırken, günümüzde bu rakam %0'a yaklaşmıştır (39).

Genel popülasyonda olduğu gibi HCV enfeksiyonu diyaliz hastalarında da uzun yıllar asemptomatik seyrederek, ancak bu hastalarda normal popülasyona göre komorbid durumların varlığı daha yüksek mortalite ve morbiditeye yol açar (16,48,49). Gelişmiş tarama prosedürlerine rağmen anti-HCV antikörleri saptanamayan hemodiyaliz hastalarında yeni tarama stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliği açıktır. HCV enfeksiyonunun patogenezi araştıran çalışmalar HCV'nin ekstrahepatik alanda replike olduğunu ve gizli enfeksiyon yaptığını kanıtlamıştır (10,11,23). Özellikle HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındaki hemodiyaliz hastalarında yapılacak olan kapsamlı araştırmalar, bu hasta grubunda gerçek HCV enfeksiyonu prevalansının saptanmasına olanak sağlayacağı gibi moleküler testlerin rutin kullanıma girmesi, diyaliz makinelerinin ortak kullanımı konusundaki tartışmalara yol gösterecek ve tedavi indikasyonlarının net olarak belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve serolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 208-19.
2. Hepatitis C: Surveillance and Control [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 16 Eylül 2011]. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003>.
3. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*. 2006; 2(16): 21-33.
4. Aygen B. Kronik hepatit C'de tedavi ve izlem. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 223-33.
5. Wregheitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units-a review. *Rev Med Virol*. 1999; 9(2): 101-9. [CrossRef]
6. Wasmuth JC. Hepatitis C. Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology. A Clinical Textbook*. Köln: Flying Publisher, 2009: 37-41.
7. Alter MJ, Faverio MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1989. *ASAIO Trans*. 1991; 37(2): 97-109.
8. Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane enfeksiyonu kontrolü. *Hastane İnfeksiyon Dergisi*. 2006; 10(1): 52-62.
9. Kaygusuz S. Kronik böbrek yetmezliği ve viral hepatitler. *Klimik Dergisi*. 2004; 17(2): 72-81.
10. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev Med Virol*. 2008; 18(3): 139-57. [CrossRef]
11. Feld JJ, Liang TJ. HCV persistence: cure is still a four letter word. *Hepatology*. 2005; 41(1): 23-5. [CrossRef]
12. Akhan S. Hepatit C virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1911-28.
13. Centers for Diseases Control (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(SS-2): 1-24.
14. Karkar A. Hepatitis C in dialysis units: the Saudi experience. *Hemodial Int*. 2007; 11(3): 354-67. [CrossRef]
15. Aygen B, Utaş C, Özbakır Ö, Düşünsel R, Doğanay M, Yücesoy M. Prevalence of HCV antibody in hemodialysis patients: correlation with ALT and hepatitis B serological markers [Abstract]. In: *FEMS Symposium on the Hepatitis C Virus and Its Infection* (29 June-01 July 1993, İstanbul, Turkey) Abstracts. İstanbul: Turkish Microbiological Society, 1993: 40.
16. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005; 18(1): 52-61. [CrossRef]
17. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50(RR-5): 1-43.
18. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, eds. *Türkiye 2009 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu*. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2010: 1-88.
19. Sırmatel F, Sırmatel Ö, Usalan C, et al. Hemodiyaliz hastalarında viral hepatit B ve C seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*. 2008; 22(1): 23-8.
20. Dentico P, Sacco R, Buongiorno R, et al. Hepatitis C virus-RNA, immunoglobulin M anti-HCV and risk factors in haemodialysis patients. *Microbios*. 1999; 99(392): 55-62.
21. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy Ş, Artan C, Özbal Y, Patıroğlu T. Anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA varlığının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2002; (1): 444-6.
22. Pham TN, King D, MacParland SA, et al. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology*. 2008; 134(3): 812-22. [CrossRef]
23. Barril G, Castillo I, Arenas MD, et al. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(12): 2288-92. [CrossRef]
24. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*. 1997; 51(4): 981-99. [CrossRef]
25. Galán F, Pérez-Gracia MT, Lozano A, Benavides B, Fernandez-Ruiz E, Rodríguez-Iglesias MA. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(5): 1211-4. [CrossRef]
26. Umlauf F, Gruenewald K, Weiss G, et al. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(1): 73-8.
27. Weston SR, Martin P. Serological and molecular testing in viral hepatitis: an update. *Can J Gastroenterol*. 2001; 15(3): 177-84.
28. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*. 1992; 327(27): 1899-905. [CrossRef]

29. al Meshari K, al Ahdal M, Alfurayh O, Ali A, De Vol E, Kessie G. New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients: the implications. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(4): 572-8. **[CrossRef]**
30. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(2): 290-300. **[CrossRef]**
31. Caramelo C, Bartolomé J, Albalade M, et al. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int.* 1996; 50(6): 2027-31. **[CrossRef]**
32. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut.* 2002; 51(3): 429-33. **[CrossRef]**
33. Delice S, Gökahmetoğlu S, Koçyigit İ, Bozkurt İ, Tokgöz B. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus antijeni ve HCV RNA araştırılması [Özet]. In: Çelik G, Us D, Sayiner A, eds. *Uluslararası Katılımlı 4. Ulusal Viroloji Kongresi* (23-26 Haziran 2011, İstanbul) Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, 2011: 192.
34. Dalekos GN, Boumba DS, Katopodis K, et al. Absence of HCV viraemia in anti-HCV negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(7): 1804-6. **[CrossRef]**
35. Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W, et al. Hepatitis C virus infection in dialysis centers in the Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(6): 1711-5.
36. Roque Afonso AM, Jiang J, Penin F, et al. Nonrandom distribution of hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Virol.* 1999; 73(11): 9213-21.
37. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(4): 647-54. **[CrossRef]**
38. Aygen B. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar. In: Doğanay M, Ünal S, eds. *Hastane Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 855-74.
39. Aygen B. Yoğun bakım biriminde çalışanlarda kan ve vücut sıvıları ile bulaşan enfeksiyonlardan korunma. In: Akalın H, Aygen B, Yalçın AN, eds. *İnfeksiyon Hastalıklarında Güncel Durum*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2009: 141-51.
40. Aygen B, Şentürk H. Hepatit C enfeksiyonunda tanı ve tedavi. In: *II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı* (10 Kasım 2007, Antalya) Raporu. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 21-32.
41. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet.* 1998; 351(9099): 351-5. **[CrossRef]**
42. Barut Ş, Erkorkmaz Ü, Yüce S, Üyetürk Ü. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(4): 675-80.
43. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, Roeckel I. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA.* 1984; 252(19): 2711-5. **[CrossRef]**
44. Riestra Menéndez S, Rodríguez García M, Sánchez San Román F, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection.* 1991; 19(6): 431-3. **[CrossRef]**
45. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit 94*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 191-235.
46. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H, et al. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 1996; 1: 46-9.
47. Leão JR, Pace FH, Chebli JM. Infection by hepatitis C virus in patients on hemodialysis: prevalence and risk factors. *Arq Gastroenterol.* 2010; 47(1): 28-34.
48. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(10): 1896-902.
49. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Ailment Pharmacol Ther.* 2004; 20(11-12): 1271-7. **[CrossRef]**