

Hemodiyaliz Hastalarında HLA II Genlerinin Kronik C Hepatitinin İnterferon ile Tedavisinde Yanıt Etkisi

Dinç Dinçer¹, Fatih Beşışık¹, Fatma Oğuz², Mehmet Ş. Sever³, Sabahattin Kaymakoglu¹, Yılmaz Çakaloğlu¹, Kadir Demir¹, Salih Türkoğlu⁴, Mahmut Çarin², Atilla Ökten¹

Özet: Ülkemizde hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu insidansının en sık olduğu grup hemodiyaliz hastalarıdır. Kronik C hepatitinin interferon- α -2b (IFN- α 2b) tedavisine verdiği yanıt virusa ve konağa ait özellikler ile de ilgilidir. Kronik C hepatitli hemodiyaliz hastalarında IFN- α 2b tedavisine olan cevaba HLA II genlerinin etkisini araştırmak amacıyla altı ay süre ile haftada üç kez üç milyon ünite IFN- α 2b SC uygulanan kronik C hepatitli hemodiyaliz hastaları, altı ay sonunda HCV-RNA'sı pozitif kalan ve negatifleşen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda HLA II genleri "PCR-SSP low resolution" yöntemi uygulanarak bakıldı. Anti-HCV, ELISA II ile; HCV-RNA ise "reverse transcriptase nested PCR" ile araştırıldı. HLA DRB1*13, tedaviye cevapsız sekiz (dört kadın, dört erkek; yaş 28.8 ± 11.9 yıl) hastada % 50; tedaviye cevap veren 14 (beş kadın, dokuz erkek; yaş 32.2 ± 7.8 yıl) hastada ise % 7 oranında bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubu (altı kadın, sekiz erkek, yaş 29.5 ± 12.8 yıl) ile hasta grubu (dokuz kadın, 13 erkek, yaş 31.0 ± 9.3 yıl) karşılaştırıldığında HLA II genleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak kronik C hepatitinde interferona verilen cevapta kişisel genetik özelliklerin etkin olduğu; kesin bir kaniya varmak için çalışmadaki hasta sayısının artırılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, hemodiyaliz, interferon, HLA.

Summary: Impact of HLA II genes on the response to the treatment with interferon for chronic C hepatitis in hemodialysis patients. The prevalence of anti-HCV among patients on dialysis is consistently higher than those in the healthy population, indicating that dialysis patients are at the risk of acquiring HCV infection. The response to interferon- α -2b (IFN- α 2b) therapy in chronic C hepatitis depends on viral and host factors. We treated 22 uremic chronic C hepatitis patients with IFN- α 2b (3 MU three times a week) and compared interferon responsive and unresponsive patients with regard to HLA II genes. HLA II genes were investigated with PCR-SSP low resolution method. Anti-HCV was investigated with ELISA II and, HCV-RNA with reverse transcriptase nested PCR. HLA DRB1*13 is 50% positive in nonresponder group (four women, four men, mean age 28.8 ± 11.9 years), and 7% in responder group (five women, nine men, mean age 32.2 ± 7.8 years) ($p < 0.05$). There was no difference with respect to HLA genes between controls (six women, eight men, mean age 29.5 ± 12.8 years) and patients (nine women, 13 men, mean age 31.0 ± 9.3 years) (HLA DRB1*13 is 28% and 22% positive, respectively). We conclude that major histocompatibility complex class II genes influence the outcome of chronic C hepatitis treatment with IFN- α 2b.

Key Words: Chronic hepatitis C, hemodialysis, interferon, HLA.

Giriş

Ülkemizde hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu insidansının en sık olduğu grup hemodiyaliz hastalarıdır. Normal popülasyonda anti-HCV sıklığı % 0.3-1.8 iken, hemodiyaliz hastalarında bu oran % 50 civarındadır (1,2). Böbrek naklinden sonra kronik C hepatitli diyaliz hastalarında karaciğer hastalığına bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır (3-5). Nakil sonrası kullanılan immünoşüpresif tedavinin kronik C hepatitinin progresyonuna yol açtığı düşünülmektedir (6,7). İnterferon tedavisinin allograft böbrek fonksiyonlarında önemli bozulmalara yol açtığı bilindiğinden, bu tedavinin hastalar

hemodiyaliz programındayken uygulanması uygun görülmektedir (8,9). Bilindiği üzere kronik C hepatitinin interferon- α 2b (IFN- α 2b) tedavisine verdiği cevap, virusun genotipine, viral yüke ve histolojik aktivasyona bağlı olduğu gibi, konağa ait özellikler ile de ilgilidir.

Literatürde kronik C hepatitinde IFN- α 2b tedavisine olan cevaba HLA II etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda kronik C hepatitli hemodiyaliz hastalarında IFN- α 2b tedavisine olan cevaba HLA II'nin etkisi araştırılmıştır.

Yöntemler

Altı ay süre ile haftada üç kez üç milyon ünite IFN- α 2b SC uygulanan 24 kronik C hepatitli hemodiyaliz hastası, altı ay sonunda HCV-RNA'sı pozitif kalan ve negatifleşen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda HLA II (HLA DRB1 ve DQB1) tiplerini "diziye özgü primerler ile PCR amplifikasyonu (PCR-SSP low resolution)" yöntemi uygulanarak yapıldı. DRB1 gen bölgesindeki DR1-DR18 alellerini belirlemek amacıyla 21 primer karışımı, DRB3, -B4, -B5 gen bölgelerinde bulunan DR52, DR53, DR51 gruplarını belirlemek amacıyla 3 primer karışımı kullanıldı. DQB1

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

(4) İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

15. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi (12-16 Eylül 1998, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

gen bölgesindeki DQ2-DQ9 alellerinin belirlenmesi için ise 8 primer karışımı kullanıldı. Amplifiye olmuş PCR ürünü % 2'lik agaroz jel elektroferezinde yürütüldü. UV ışığı altında incelenerek çoğaltılmış olan hedef bölge, kontrol bandlarının önünde görüldü ve fotoğraf çekimi yapıldı. Anti-HCV ELISA II ile, HCV-RNA ise "reverse transcriptase nested PCR" ile araştırıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı 14 kişi çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak elde edildi.

Sonuçlar

HLA DRB1*04, *11, *14, *15, *16, *17 ve DQB1*02, *05, *06, *07, *08, alellerinin sıklığı yönünden tedaviye cevaplı ve cevapsız gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, HLA DRB1*13 tedaviye cevapsız sekiz (dört kadın, dört erkek; yaş 28.8 ± 11.9 yıl) hastada, tedaviye cevap veren 14 (beş kadın, dokuz erkek; yaş 32.2 ± 7.8 yıl) hastaya oranla anlamlı olarak daha sık oranda bulundu (sırası ile % 50 ve % 7, $p < 0.05$). Kontrol grubu (altı kadın, sekiz erkek, yaş: 29.5 ± 12.8 yıl) ile hasta grubu (dokuz kadın, 13 erkek, yaş: 31.0 ± 9.3 yıl) karşılaştırıldığında HLA II genleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

İrdeleme

HCV, ülkemizde hemodiyaliz hastalarında karaciğer hastalığının majör sebebidir. Diyaliz hastalarımızın yaklaşık yarısı HCV ile infektidir. Hemodiyalizde kalma süresi, nozokomiyal bulaşma, kan ve kan ürünleri transfüzyonları en önemli risk faktörleridir.

Hemodiyaliz hastalarında viremi ile serum ALT düzeyleri veya karaciğer hastalığının düzeyi paralellik göstermemektedir. HCV ile infekte hemodiyaliz hastalarında karaciğer histolojisi ise sıklıkla değişik derecelerde kronik hepatit ile uyumludur. Siroz ise seyrek bir bulgudur. Hastalığın ağırlığı belirleyen ise kısmen kişinin immünojenik yanıtıdır. Yapılan bir çalışmada DRB1*1101 ve DQB1*0301 alellerinin varlığı ile HCV'nin spontan klirensi arasında bağlantı bulunmuştur (10). Bu çalışmada geçici enfeksiyon olgularının % 84'ü DQB10301 iken, persistan enfeksiyonlu olgularda bu oran % 30.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise interferon tedavisine yanıtılık açısından DQB1 lokusu ile anlamlı bir ilişki saptanmaz iken HLA DRB1*13 alelinin tedaviye yanıtısız olgularda daha sık olduğu izlenmiştir. Tibbs ve arkadaşları (11) ise kronik HCV hepatitli olgularda sağlıklı kontrollere göre DQA1*03 ve DQB1*0302 prevalansını azalmış olarak tespit etmişlerdir. Tüm bu çalışmalar HCV enfeksiyonunun spontan veya interferon tedavisi ile klirensinde MHC Sınıf II genlerinin önemine işaret etmektedir. Buna karşılık hemodiyaliz hastalarında HLA antijenleri ile histopatoloji arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12).

Yapılan çalışmalar kronik HCV hepatitinde interferona cevabın, yaş, cins, obezite, enfeksiyonun süresi, diğer hepatotrop viruslar ile koinfeksiyon, immünoşüpresyon, alkol ve uyuşturucu kullanımı, ALT ve GGT düzeyleri, karaciğer demir düzeyi, histolojik aktivite ve evre ile ilgili bulunmuştur (13). Çalışmamızın azından hemodiyaliz hastalarında konağın HLA yapısının önemine de işaret etmektedir. Virusa ait faktörler içerisinde ise, viral yük, genotip ve viral değişkenlik önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda altı aylık interferon tedavisi sonundaki HCV-RNA negatifleşme oranı % 67 bulunmuştur. Bu oran literatür ile de uyumludur. Örneğin Huraib ve arkadaşları (14)'nın 17 hastaya 1 yıl süre ile haftada 3 kez 3 milyon ünite IFN- α uyguladığı tedavi ile 12. haftada % 76, 12. ayda % 88 hastada HCV klirensi sağlanmış; kalıcı yanıt ise hastaların % 60'ında elde edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında interferon tedavisine yanıtın, nonüremik popülasyona göre çok daha iyi olması pek çok faktöre bağlı olabilir. Interferon te-

davisine bu grup hastalarda erken başlanması, hastaların genellikle genç hastalar olması, histolojik olarak genellikle erken evre hastalar olmaları, muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda üremik hastalarda interferon farmakokinetiğinin değiştiği de gösterilmiştir (15). Üremik hastalarda interferonun klirensi azalmış olduğundan, daha uzun süre, daha yüksek dozlarda vücutta kalır. Ayrıca, interferonun molekül ağırlığı 16 000'in üzerinde olduğundan hemodiyaliz ile anlamlı bir klirensi de söz konusu değildir (16). Diğer önemli bir faktör ise HCV enfeksiyonlu hemodiyaliz hastalarında, nonüremik HCV enfeksiyonlu popülasyona göre viremi düzeylerinin daha düşük olmasıdır (17).

Sonuç olarak kronik C hepatitinde interferona verilen yanıtta, konağa ait faktörler içerisinde, hemodiyaliz hastalarında kişinin HLA yapısının da önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalar, bu konuda yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Ereke E, Ataman R, Dalmak S, Apaydın S. *Türkiye'de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon 1991*. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları No 5, 1992
2. Beşışık FS, Ökten A, Sever M, et al. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. *Klimik Derg* 1993; 6:31-4
3. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1991; 40: 748-51
4. Roth D. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 3-16
5. Morales JM, Campistol JM, Castellano G. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-40
6. Reinke P, David H, Scholz D. The significance of liver changes as the cause of death in kidney transplant patients: an analysis of 689 autopsy cases. *Zentralbl Allg Pathol* 1987; 133: 447-52
7. Pol S, Debure A, Degott C. Chronic hepatitis in allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-80
8. Kramer P, Ten Kate FWJ, Bijnen AB, Jeekal J, Weimar W. Recombinant leucocyte interferon alpha induces steroid-resistant acute vascular rejection episodes in renal transplant recipients. *Lancet* 1984; 1: 989-90
9. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Ng IOL, Chan KW. Chronic hepatitis C after renal transplantation: treatment with alpha interferon. *Transplantation* 1993; 56: 1095-8
10. Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP. Genes of the major histocompatibility complex Class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 1675-81
11. Tibbs C, Donaldson P, Underhill J, Thomson L, Manabe K, Williams R. Evidence that the HLA DQA1*03 allele confers protection from chronic HCV infection in Northern European Caucasoids. *Hepatology* 1996; 24: 1342-5
12. Verdon R, Pol S, Landais P, Mattlinger B, Carnot F, Brechot C, Busson M, Kreiss H. Absence of association between HLA antigens and chronicity of viral hepatitis in haemodialyzed patients. *J Hepatol* 1994; 21: 388-93
13. Serfaty L, Giral P, Loria A, et al. Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21: 12
14. Huraib S, Tanimu P, Romeh SA, et al. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 55-60
15. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, et al. Pharmacokinetics of alpha IFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2344-8
16. Hirsch M, Tolkooff-Rubin N, Kelliy A, Rubin R. Pharmacokinetics of human and recombinant leucocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 1983; 148:335-8
17. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Quantitative assessment of HCV load in chronic hemodialysis patients: a cross sectional survey. *Nephron* 1998;80: 428-33