

## Multipl sklerozlu hastalarda HBsAg ve anti HCV prevalansı

The prevalence of HBsAg and anti HCV in patients with Multiple sclerosis

Necati YENİCE<sup>1</sup>, Fazlı MUTLU<sup>1</sup>, Celale DURGUT<sup>1</sup>, Nurten ARICAN<sup>1</sup>, Nevzat AKSOY<sup>1</sup>, Alaattin AVCUL<sup>1</sup>,  
Jale AĞAOĞLU<sup>2</sup>

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği<sup>1</sup> ve Nöroloji Kliniği<sup>2</sup>, İstanbul

**Giriş ve amaç:** Multipl skleroz daha çok genç adultlarda, MSS beyaz cevherde inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial sklerozla karakterize kronik bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonlar demiyelinizasyonda rol oynayabilirler. Hepatit B virusu ve özellikle Hepatit C virusunun Hashimoto tiroiditi, Tip II ve Tip III kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit, Sjögren sendromu, diabetes mellitus, idiyopatik pulmoner fibrozis, poliarteritis nodosa v.b otoimmün hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir. **Gereç ve yöntem:** Biz Ağustos 2000 - Eylül 2001 tarihleri arasında hastanemizde Multipl skleroz tanısı ile takip edilen 84 hastada anti Hepatit C virusu anti HBsAg ve HBsAg seropozitifliğine baktık. Ölçümlerde üçüncü jenerasyon ELİSA kiti kullanıldı. **Bulgular:** Bizim çalışmamızda Multipl skleroz'li hastalarda anti Hepatit C virusu, anti HBsAg ve HBsAg pozitifliği kontrol grubu ve de Türkiyedeki genel popülasyona göre daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak fark yoktu ( $P>0.05$ ). **Sonuç:** Bizim sonuçlarımız Multipl skleroz patogenezinde Hepatit C virusu veya Hepatit B virusu'nin rolünü desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, HBsAg, anti HBsAg, anti HCV.

**Background and aims:** Multiple sclerosis is a chronic disease that most commonly affects young adults and is characterized pathologically by multiple areas of central nervous system white matter inflammation, demyelination and glial sclerosis. The cause of multiple sclerosis is unknown. Genetic susceptibility, autoimmune mechanisms and viral infections may play a pathogenic role in demyelination. Hepatitis B virus and especially Hepatitis C virus has been associated with immunological disorders such as Hashimoto's thyroiditis, type II and type III cryoglobulinaemia, membranoproliferative glomerulonephritis, Sjögren's syndrome, diabetes mellitus, idiopathic pulmonary fibrosis and polyarteritis nodosa. **Materials and methods:** Sera from 84 consecutive patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis seen at our hospital between August 2000 and September 2001 was tested for anti Hepatitis C virus, anti HBsAg and HBsAg, using third generation enzyme linked immunosorbent assays. **Results:** The prevalence of anti hepatitis C virus anti HBsAg and HBsAg was no higher patients with multiple sclerosis than in controls or in the general population in Turkey. **Conclusions:** The findings of the present study do not support a role for hepatitis C virus or hepatitis B infection in the pathogenesis of multiple sclerosis.

**Key words:** Multiple sclerosis, HBsAg, anti HBsAg, anti HCV.

Hepatotrop viruslar olarak bilinen hepatit A, B, C, D, E, ...G v.b virusların farklı mekanizmalar ile ekstrahepatik semptom ve lezyonlara neden olduğu son 30 yıldan beri bilinmektedir. Bu virusların ekstrahepatik lezyonlarının patogenezini immunolojik mekanizmalarla indirek veya virusun direk sitopatik etkisiyle olduğu kabul edilmektedir (1-3).

Multipl skleroz bugün için nedeni bilinmeyen santral sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viruslar demiyelinizasyonda rol oynayabilirler. Özellikle ÜSYE olmak üzere bazı viral enfeksiyonları takiben MS'li hastalarda klinik relaps riski önemli oranda artar. Bu relapslara neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Belki de viral enfeksiyonlar

moleküler benzerlik ve immun modifikasyon ile relapsları stümüle etmektedir (4).

Epidemiyolojik veriler çevresel faktörlere maruz kalmanın rolünü desteklemektedir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, coronavirus, parainfluenza, herpes simpleks, human herpes virus-6, Epstein barr virusu, aşılama ve human T cell lenfotropik tip I virusların tümü ve hatta klamidya pnömoniye ait antikorlar ve diğer virus antikor serobros spinal sıvı (BOS)'da ve MS'li hastaların santral nöral dokudaki lezyonlarında virus genomları PCR ile tespit edilmiştir. Bazı araştırmacılar akut MS plağı çevresinde artmış viral aktivite saptamışlardır (5-11). Amacımız MS'de demiyelinizasyonda hepatotropik viruslar olarak bilinen HBV ve HCV'nin rolü olup olmadığını tespit etmektir.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ağustos 2000- Eylül 2001 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Nöroloji servisinde yatarak tedavi gören toplam 84 multipl sklerozlu hastada anti HCV, anti HBsAg ve HBsAg pozitifliğine baktık. Kontrol grubu olarak, dahiliye polikliniğimize nonspesifik yakınmalarla başvuran, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubumuza benzer özellikteki, daha önce kan transfüzyonu yapılmamış ve cerrahi operasyon geçirmemiş 100 kişi alındı. Ölçümlerde TECAN microanalyser cihazında III. Jenerasyon EQUIPAR diagnostici ELISA kiti kullanıldı. Sonuçların istatistiksel analizi için ki-kare testi uygulandı.

## BULGULAR

Toplam 84 MS'li hastanın 55'i kadın (%65.4), 29'u erkekti (%34.5).Yaş dağılımı 18-58 yıldır. Yaş ortalaması  $33.19 \pm 8.36$  idi. Kontrol grubu yaş ortalaması  $34.78 \pm 9.65$  yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak yaş farkı yoktu ( $P>0.05$ ). Çalışmamızda MS'li hastalarda anti HCV %0, HBsAg %1.19 ve anti HBsAg %13.09 oranlarında pozitif saptandı. Kontrol grubunda ise sırasıyla %0.9, %4.9 ve %12.8 olarak tespit edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ( $P>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çeşitli hayvan ve insan virusları demiyelinizasyona neden olabilir(12). Sander VJ, ve ark. PCR tekniği kullanılarak kontrol grubu ve multipl sklerozlu hastaların postmortem beyin dokularından alınan örneklerde herpes viruslarının varlığını test etmişler. MS'lu hastalarda HSV, HHV-6, VZV kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamsız değerlendirilmiştir (6,11). Akut multipl skleroz tanısı alan ve demiyelinizasyon nedeniyle kaybedilen genç bir kadın hastanın santral sinir sistemi doku analizinde immunositokimyasal tekniklerle aktif HHV-6 infeksiyonunu tespit edilmiştir (6). Ancak çocukluk dönemi süresince popülasyonun %80'den fazlası Roseola Infantum (6.hastalık)'un etkeni olan HHV-6 infeksiyonuna maruz kalmaktadır. Bu durumda HHV-6 infeksiyonunun nadir bir komplikasyonu olarak MS gelişebileceği düşünülebilir. Bir çok araştırmada MS'un gelişimi ve progresyonunda virusların rol oynadığına inanılmakta ise de, bu

gün için MS'de virusların rolü spekülatif kalmaktadır. Eger MS'in nedeni direk viruslarsa interferon (IFN) tedavisi ile virus efektif olarak kontrol altına alınmakta ve buna bağlı olarak MS'de relapslarda belirgin azalmalar gözlenmesi gerekirdi. Ancak IFN-b'nin non-viral hayvan modeli MS'li hastalarda da etkili olması MS'den spesifik bir virusun sorumlu olabileceği görüşünü zayıflatıyor. Henüz IFN-b çalışmalarının erken dönemde yetersiz olması nedeniyle viral infeksiyonun tedavisi ile relapsların azaldığını açıklamak da zordur. Belki de MS'de relapsların azalmasında IFN-b'nin antiviral etkilerinden ziyade henüz bilemediğimiz immun regülasyon mekanizmaları sorumludur. Ancak günümüzde tüm teknik imkanların, söz konusu etkenin izolasyonu için yetersiz kalabileceği ve bu başarısızlıkların infeksiyon kuramını reddetmeyeceği de savunulmaktadır.

Hepatotrop olarak bilinen viruslardan HBV ve özellikle HCV'nin Sjögren sendromu, İdiyopatik trombositopeni, otoimmün tiroidit, diabetes mellitus, liken planus v.b bazı otoimmün hastalıklarda ve nedeni bilinmeyen Tip II ve Tip III kriyoglobulinemi, PAN, idiyopatik pulmoner fibrozis v.b hastalıkların patogeneğinde suçlanmış olup normal popülasyondan yüksek oranda hepatit B ve/veya hepatit C seropozitifliği saptanmıştır (1-3,13,14). Hepatotrop virusların ekstrahepatik manifestasyonlara immunolojik reaksiyonları bozarak sebep olabileceği moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. MS'da bugün için nedeni bilinmeyen etiolojisinde viral infeksiyonların tetikleyici rolünden kuvvetle şüphelenilen MSS'nin demiyelinizan bir hastalığıdır.

Literatürde ise MS'lu hasta grubunda anti HCV %3 - 3.3, kontrol grubunda ise %0.8 - 5.6 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (15,16). HBsAg ve anti HBsAg seropozitifliğine ait çalışmaya rastlamadık. Türkiyede genel popülasyonda ise ; anti HCV: % 0.3 - 1.3, HBsAg: %3.9 - 12.5, anti HBsAg: %15.8 - 41.2 olarak pozitif saptanmıştır (17,18). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile MS hasta grubu arasında anti HCV, HBsAg ve anti HBsAg pozitifliği kontrol grubu ve de Türkiyedeki genel popülasyona göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı ( $P> 0.05$ ). Bizim sonuçlarımız MS patogeneğinde HCV ve HBV'nin rolünü desteklememektedir.

Literatürde özellikle Fransa'da olmak üzere hepatit B aşısının MS'e neden olduğunu öne

süren çok sayıda yayın mevcut (19-21). Ancak bu görüşler takiben yapılan çok merkezli – kontrollü geniş çaplı araştırmalar ile kesin olarak reddedilmiştir (22-25). Biz çalışmamızda HBV ve HCV enfeksiyonu ile multipl skleroz arasında bir ilişki bulmadık.

Sonuç olarak HBV, HCV enfeksiyonu MS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla değildir.

Çalışmamızda MS'li hastalarda saptadığımız Türkiye ortalamasının altındaki anti HCV pozitifliği ve HBsAg pozitifliği büyük ölçüde vaka sayısındaki azlığa bağlı olabileceği gibi, MS'in HBV ve HCV enfeksiyonuna karşı rezistans bir faktör olabileceği de düşünülmelidir. Bu nedenle MS ile hepatotrop viruslar arasındaki ters ilişkinin araştırılmasına yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Miller JR. Multiple sclerosis. Ed: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th edition, Philadelphia 2000: 773-92.
2. Martin C, Enbom M, et al. Herpes virus implicated in multiple sclerosis pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 1997; 95 : 280-3.
3. Carrigan DR, Harrington D, Knox KK. Subacute Leukoencephalitis Caused by Human Herpes Virus-6 Manifesting AS Acute Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 Jul; 47 : 145-8.
4. Kim J, Lee K, Park J, et al. Detection of Human Herpes Virus-6 variant A in Multiple sclerosis Periferal Blood Mononüklear Cells. *Eur Neurol* 2000 ; 43 : 170-3.
5. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan, et al. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) İnfection in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 490-6.
6. Tsai JC, Gilden DH. Chlamydia Pneumoniae and Multiple Sclerosis: No Significant Association. *Trends Microbiol* 2001; 9: 152-4.
7. Yucesan C, Sriram S. Chlamydia Pneumoniae İnfection of the Central Nervous System. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 355-9.
8. Sanders VJ, Felisan S, Waddell A, et al. Herpes Viridae Detected in Multiple Sclerosis & Controls. *J Neuroviol* 1996; 2: 249-58.
9. Terrance J, Claude B. The Role of Viruses im Multiple Sklerosis- An Overview. *MS management* 1996; 3:2.
10. Çakaloğlu Y. Hepatit C Virus İnfeksiyonu kliniği. Edt: Bodur S. Viral hepatitler sayısı Aktüel Tıp dergisi 1997; 2: 156-4.
11. Uzunalımoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Edt: Kılıçturgay K, Badur S. Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını 2001: 298-302.
12. Cacoub P, Lunel F, Musset L, et al. Hepatitis C virus and Cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993; 2: 1121.
13. Cabsas CW, Conn D, Cjaza AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to HCV in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-9.
14. Uzunalımoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, et al. Behçet hastalığı ve hepatit C virusu arasında bir ilişki var mı? *Turkish J Gastroenterology* 1998; 9: 10-13.
15. Heinzlef O, Rouillet E, et al. Prevalence or serum antibodies to hepatitis C virus is not increased in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996; 61: 655-6.
16. Mert A, Altıntaş A, et al. Prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 364.
17. Yenice N, Çolakoğlu E, Gül K, et al. Diyarbakır'da Kan Donörlerinde Hepatit C Virüs Antikoru Prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993; 4 : 41-2.
18. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Edt: Kılıçturgay K, Badur S. Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001,1: 121-8.
19. Tourbah A, Gout O, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination: Recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 1999; 53: 396-401.
20. Renard JL, Guillamo JS, et al. Acut transverse cervikal myelitis following hepatitis B vaccination. Evolution of anti-HBs antibodies. *Presse Med.* 1999; 28:1290-2.
21. Erlinger S. Vaccination against hepatitis B. Many more advantages than disadvantages. *Presse Med* 1997; 26: 60-1.
22. Soubeyrand B, Boissard F, Bruel M, et al. Central nervous system demyelinating disease following hepatitis B vaccination with GenHevac B. Review of ten years of spontaneous notifications (1989-1998). *Presse Med* 2000; 29: 775-80.
23. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 12:355: 549-50.
24. Ascherio A, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-32.
25. Confavreux C, et al. Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26.