

Hepatit C Virus Enfeksiyonunda Aile İçi Geçiş

Dr. A. K. GÜRBÜZ, Dr. K. DAĞALP, Dr. M. GÜLŞEN, Dr. A. BARUT, Dr. S. BAĞCI
Dr. N. KARAEREN, Dr. A. ALPER, Dr. A. HACIBEKTAŞOĞLU

Özet: Bu çalışmanın amacı hepatit C virus (HCV) enfeksiyonlu vakaların aile fertlerindeki HCV sıklığını tesbit ederek HCV'unun aile içi geçiş oranını incelemektir.

2. Jenerasyon ELISA (Abbott) testi ile teşhis ve 2. jenerasyon RIBA (Chiron) testi ile teyid edilmiş HCV enfeksiyonlu 29 hasta indeks vaka grubu olarak belirlendi. Bu indeks vakalara ait 91 aile ferdinden (eş, çocuk, kardeş, ebeveyn, diğer) alınan serum örnekleri ise 2. jenerasyon ELISA (Abbott) testine tabi tutularak bu gruptaki HCV enfeksiyonunun oranı tesbit edilmeye çalışıldı. Sağlıklı Türk popülasyonundan randomize olarak seçilmiş kontrollerdeki HCV prevalansı (2. jenerasyon ELISA) %1,8 (19/1020) düzeyinde bulundu. HCV enfeksiyonlu indeks vakaların aile fertlerindeki HCV prevalansı sağlıklı Türk popülasyonuna oranla aşağıda gösterildiği üzere anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$).

	HCV(+)	HCV(-)
Aile Fertleri	8	83
Sağlıklı Kontroller	19	1001

Bu sonuç HCV enfeksiyonunun aile içi bulaşla yayılabildiğini ve bu bulaş yolunun da ağırlıklı olarak seksual ilişki ile mümkün olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit c virus, aile içi geçiş

Son senelerde teşhis imkanlarındaki artışla birlikte hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun karaciğer hastalıklarının etyolojisinde giderek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi- Gastroenteroloji, B.D. Ankara.

Bu çalışma ERKİM firmasının katkılarıyla gerçekleştirilmiştir

Summary: INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS

The purpose of this study was to evaluate the rate of transmission of hepatitis C virus (HCV) within families by determining the frequency of HCV in household contacts of index cases with HCV.

29 index cases were diagnosed with HCV by serum testing with a second generation ELISA (2nd ELISA-Abbott) and confirmed by RIBA (2nd RIBA-Chiron) testing. The serum of 91 family members (spouses, children, siblings, parents, others) of these index patients were also tested using 2nd ELISA as shown below.

The prevalence of HCV (2nd ELISA) in healthy, randomly-selected, Turkish subjects from the general population was 1.8% (19/1020). HCV positivity was significantly higher in household contacts of index cases compared to healthy Turkish population controls ($p<0,01$) as shown below.

	HCV(+)	HCV(-)
Household Contacts	8	83
Healthy Controls	19	1001

These data suggest that HCV is transmitted by an intrafamilial route and intrafamilial transmission appears to be primarily through sexual contact.

Key Words: Hepatitis C virus, intrafamilial transmission

artan bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır. HCV'u non-A, non-B enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olup vakaların yarısında kronik karaciğer hastalığına sebep olmaktadır. Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonundan farklı olarak, kronikleşmesi halinde büyük oranda kronik

aktif hepatite ilerlemekte, vakaların daha büyük bir kısmında asemptomatik klinik tabloya rağmen histopatolojik bozulma devam etmektedir (1).

Kronik HCV enfeksiyonlu vakaların % 25-50'de siroz ortaya çıkmakta ve sirotik vakaların dörtte biri ise karaciğer yetmezliği ile kaybedilmektedir. Ayrıca son yıllardaki çalışmalar hepatosellüler kanser etyolojisinde HCV'ye ait payın gidecek artmakta olduğunu ortaya koymaktadır (2).

HCV enfeksiyonunun alfa-interferon ile baskılanması mevcut yegane tedavi biçimi olmakla beraber remisyon oranı HBV enfeksiyonundakinden düşük, nüks ise çok daha çabuk ve sık gözlenmektedir. Ancak %10-20 oranında bir hasta grubunda hastalığın progresyonu uzun vadede engellenebilmektedir. Şu ana dek immünizasyon sağlayacak bir aşı henüz geliştirilememiştir. Dolayısı ile tedavinin kısıtlı ve immün profilaksininse halen imkansız olduğu bu safhada HCV enfeksiyonuna karşı verilecek mücadelede virusun transmisyonunu araştıran çalışmalar önem kazanmaktadır.

Post-transfüzyon hepatitlerinin %90'ından sorumlu olan HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu parenteral olup (3), Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD)'ki vakaların %40'ı da intravenöz (IV) ilaç alışkanlığı mevcuttur. Kan nakli ile HCV enfeksiyonunun transmisyonu son yıllarda uygulanan tedbirlerle giderek seyrekleşmektedir (3,4). Parenteral geçişin daha seyrek sebepleri ise sağlık personelinin meslek içi, plazmaferez yahut hemodiyaliz hastalarının ise nazokomial kontamirasyonu şeklindedir (5).

Ancak HCV enfeksiyonlu varaların yarısında, geçmişe ait bir parenteral temas öyküsü saptanamamaktadır (1). Öte yandan transfüzyon veya IV ilaç bağımlılığı gibi risk faktörleri bulunmayan non-A, non-B hepatitli olguların %50'sinde anti-HCV pozitif bulunmuştur (3,6). Dolayısı ile kriptojenik HCV enfeksiyonlu pek çok vakanın mevcudiyeti bu virus enfeksiyonunun non-parenteral bir geçiş biçiminde bulunması gerektiğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda literatürde HCV enfeksiyonlu

vakal evi paylaşılan aile fertlerinde artmış bir HCV seroprevalansından bahseden sayılı çalışmaya karşınbunun tersini iddia eden çok daha sısıtlı sayıda araştırmada rapor edilmiş bulunmaktadır. Biz bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu indeks vakaların oranlara aynı evi paylaşan aile fertlerindeki seroprevalansı ortaya koymak ve bu seroprevalansı tamamen rastgele seçilmiş çok daha fazla sayıdaki sağlıklı kontrol grubunda bulmuş olduğumuz değerle kıyaslamayı amaçladık. Ayrıca şayet sapatabilirse, eşler arası geçiş oranını eş ilişkisi dışı aile içi geçiş oranı ile kıyaslayarak aile içi geçişin ağırlıkla seksüelmiyoksa non-seksüelmi olduğunu belirlemeyi hedefledik.

MATERYAL ve METOD

19'u toplam 29 kronik HCV enfeksiyonlu hasta indeks vaka grubu olarak belirlendi. Yaş ortalaması erkek hastalarda 49.4±8.7, kadın hastalarda ise 52.6±9.8 idi. Bu vakaların çoğunda histopatolojik olarak teyid edilmiş karaciğer hastalığı mevcuttu. (Kronik persistent hepatit (n:4), konik aktif hepatit (n:11), siroz (n:4), siroz+hepatosellüler sanser (n:1). Geri kalan 9 vakada ise histopatolojik tanı mevcut değildi. 29 indeks vakanın hiç birinde eşlik eden HBV enfeksiyonu, alkolizm, IV ilaç alışkanlığı, veya otoimmün karaciğer hastalığı mevcut değildi. 12 indeks vakada geçmişe ait kan transfüzyonu öyküsü mevcut olup geri kalan vakalarda HCV enfeksiyonunu açıklayan bir neden tesbit edilemedi.

HCV enfeksiyonu indeks vakalarda 1. jenerasyon anti-HCV ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)'dan daha sensitif olan 2. jenerasyon anti-HCV ELISA (Abbott Laboratories) ve 2. jenerasyon anti-HCV RIBA (recombinant immunoblot assay) (Chiron) testleri kullanılarak teşhis edildi. Bu indeks vakalara ait 91 aile fertinde ise HCV enfeksiyonunun teşhisi için RIBA-II nin yüksek maliyetinden dolayı sadece 2. jenerasyon anti-HCV ELISA testi kullanıldı. İndeks vakalara ait aile fertlerinin yaşları 4 ile 82 arasında değişiyordu. Tüm aile fertlerinden kan transfüzyonu öyküsü, alkolizm ve IV ilaç alışkanlığı hususunda bilgi edinildi.

Tablo 1: HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Fertlerinde Anti-HCV Seroprevalansı

	Toplam	Eş	Çocuk	Kardeş	Diğer
Test edilen vaka sayısı	91	23 (16 E) (7 K)	49	8	11
2. jenerasyon	8	7 (2 E) (5 K)	0	1	0
ELISA + (%)	(%8,8)	(%30,4)	(%0)	(%12,5)	(%0)

E: Erkek, K: Kadın

Ayrıca son bir yıldır epidemiyolojik araştırma amacıyla tamamen rastgele seçilmiş 1020 sağlıklı kontrolden toplanarak -20°C'da saklanan kan örnekleri de 2. jenerasyon ELISA anti-HCV testine tabi tutuldu. Bu son grup ülkemizin her coğrafi bölgesinden ve her yaşta bireylerden oluştuğu için hem ülkemizdeki HCV enfeksiyonu prevalansı için bir gösterge hem de bu çalışmamızda kontrol grubu olarak kabul edildi.

İstatistiki yöntem olarak "chi-square" ve "Mann-Whitney rank sum" testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Yirmidokuz indeks vakanın aile fertlerindeki anti-HCV seropozitifliği %8,8 (8/91) olarak saptandı (Tablo-1). 1020 randomize sağlıklı kontrolün ise 19'unda (%1,8) anti-HCV(+) bulundu ($p<0.01$). Seropozitiflik saptanan 8 aile fertinin biri hariç tamamı indeks vakalarla evli kişilerdi. Aile fertlerinden indeks vakalarla evli olanların oranı tüm çalışma grubunda %25 (23/91), anti-HCV(+) bulunan grupta ise %87,5 (7/8) idi ($p<0.05$).

Anti-HCV pozitiflik oranı, karıları indeks vaka olan kocalar arasında %12,5 (2/16) iken kocaları indeks vaka olan kadınlar arasında % 71,4 (5/7) oranında saptandı ($p<0.01$). Seropozitiflik saptanan aile fertlerinin hiçbirinde kan transfüzyonu öyküsü mevcut değildi.

Eşleri seropozitif (n:7) ve seronegatif (n:16) bulunan indeks vakaların yaş ortalamaları sırasıyla $62,2\pm 10,4$ ve $49,8\pm 7,6$ yıl ($p<0.05$), evlilik süresi ortalamaları ise sırasıyla $30,2\pm 7,6$ ve $19,6\pm 5,4$ yıl olarak tesbit edildi ($p<0.05$).

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonunun aile içi geçişini araştıran çalışmalar ABD başta olmak üzere İspanya, Suudi Arabistan, Japonya, Taiwan gibi muhtelif ülkelerde yapılmış ve literatürde rapor edilmiştir. ABD'de yapılan iki çalışmada bu tip geçişin konfirme edilmediği bildirilmiştir (7,8). Ancak hemofiliak hastaların eşlerinde veya multipl seksüel partner ile ilişkisi bulunanlarda artmış bir anti-HCV müsbetliği rapor edilmiştir(9). İspanya'dan bildirilen bir çalışmada IV ilaç tutkunlarının heteroseksüel partnerlerindeki anti-HCV müsbetliği %6 olarak belirtilmiş (10), diğer bir raporda ise venereal hastalıklar kiliniğince takip edilen homoseksüellerin kanlarında C virus RNA'sı anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (11). Keza muhtelif yaş gruplarını göz önüne alan serolojik çalışmalarda 16 yaşa kadarki çocuklarda HCV antikörlerinin gösterilememiş olması da virusun seksüel transmisyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir.

HCV enfeksiyonunda aile içi geçişini araştıran çalışmalardan bir kısmı indeks vakaların aile fertlerinde saptanan anti-HCV müsbetliğinin o ülkedeki genel popülasyon yahut kan donörlerindeki oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtirken (12,13,14), sadece bir çalışmada anti-HCV(+) ve (-) indeks vakaların aile fertlerindeki anti-HCV seroprevalansının farklı olduğu ($p<0,05$) rapor edilmiştir (13). İndeks vaka ile ilişkinin seksüel yahut non-seksüel olmasının enfeksiyonun aile içi geçişinde bir fark yaratmadığı bir çalışmada rapor edilmesine (4) karşın, en yüksek seroprevalansı eşlerde saptanarak (%21, %23) bunun tersini savunan çalışmalarda mevcuttur (12,15). Bu konuda daha da ileri gidilerek her iki ferdide anti-HCV(+) olan 4 çiftte HCV-RNA yapısı çalışılmış ve 3 çiftte bu yapının nükleotid seviyesinde tamamen aynı olduğu diğer bir çiftte ise %96 homology gösterdiği saptanmıştır (12). Ayrıca HCV enfeksiyonunun eşler arası geçişinde indeks vaka ile birliktelik süresi ve yaş iki önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (12).

Tüm bilgilerin ışığı altında, çalışmamızda, Türk sağlıklı popülasyonuna örnek teşkil edebilecek

1020 kontrolden oluşan gruba oranla anti-HCV (+) indeks vakaların aile fertlerinde saptadığımız yüksek seroprevalansın, HCV enfeksiyon için anlamlı derecede bir aile içi geçişe işaret ettiğini söyleyebiliriz. Aile fertlerinde saptanan yüksek seroprevalansın % 87,5 (7/8) oranında eş ilişkisi zemininde geliştiği göz önüne alındığında seksüel ilişkinin aile içi bulaşta primer yol olduğu sonucuna varılmaktadır. Bununla beraber eşler arasında saptanan bu yüksek 2 eşin ev içi yaşamdaki malzemelerin ortak kullanımı yahut non-seksüel yakın ilişki ile meydana gelmesi ihtimalini ekarte etmek mümkün değildir. Önemli bir diğer nokta ise, çalışmamızda HCV'nun ağır-

lıkla erkek cinsinden bayan cinsine geçtiğinin saptanmış olmasıdır. Bu husus, daha büyük vaka gruplarında da teyid edildiği taktirde HCV'nun horizontal transmisyonunu engelleyecek çabalarda yol gösterebilecek bir faktör haline gelebilir. İndeks vakalar arasında eşleri seropozitif olanların seronegatif olanlara oranla daha yaşlı ($p<0,05$) ve buna paralel olarak daha uzun süredir evli olmaları ($p<0,05$) hususu ise literatürde rapor edildiği üzere indeks vaka ile birliktelik süresinin aile içi HC tarmsiyonundaki en önemli faktörlerden biri olduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. L Lambiase, GL Davis.: Treatment of Chronic Hepatitis. Gastroenterology Clinics of North America 1992; 21(3): 659-677.
2. F Hasan., LJ Jeffers., M De Medina., et al : Hepatitis-C Associated Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 1990; 12: 589.
3. MJ Alter., SC Hadler., FN Judson., et al.: Risk Factors for Acute Non-A, Non-B Hepatitis in the United States and Association with Hepatitis C Virus Infection. JAMA 1990; 264: 2231.
4. MJ Alter., RE Sampliner: Hepatitis C: And Miles to go Before We Sleep. N. Eng. Journal Med. 1989; 321:1538.
5. JL Dienstag.: Non-A, Non-B Hepatitis. I. Recognition, Epidemiology, and Clinical Features. Gastroenterology 1983; 85: 439.
6. F. Bortolotti., A Tagger., P Cadrobbi.: Antibodies to Hepatitis C Virus in Community-Acquired Acute Non-A, Non-B Hepatitis. J. Hepatol. 1991; 12: 176.
7. JE Everhart., AM DI Bisceghe., LM Murray., et al.: Risk for Non-A, Non-B (type C) Hepatitis Through Sexual or House-Hold Contact with Chronic Carriers. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 544.
8. M Silva., A Findor., K Roach., et al.: Prevalence of HCV Infection in Stable Sexual Partners of Patients with Chronic Hepatitis C(CAH-C). Gastroenterology 1991; 100 797 (abstr.)
9. MJ Alter., PC Coleman., WJ Alexander., et al.: Importance of Heterosexual Activity in the Transmission of Hepatitis B and Non-A, Non-B Hepatitis. JAMA 1989; 262:1201.
10. JI Esteban., R Esteban., L Viladomiu., et al.: Hepatitis C Virus Antibodies Among Risk Groups in Spain. Lancet 1989; 2: 294.
11. RS Tedder., RJC Gilson., M Briggs., et al.: Hepatitis C Virus: Evidence for Sexual Transmission. Br. Med. Journal 1991; 302: 1299.
12. JH Kao., PJ Chen., PM Yang., et al.: Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus: the Important Role, of Infections Between Spouses. J. Infect-Disease 1992; 166(4): 900-903.
13. MN Nasser.: Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus (HCV): A Major Mode of Spread in the Saudi Arabia Population. Ann-Trop-Paediatr 1992; 12(2): 211-215.
14. MS Rietra., GM Rodriguez., SR Sanchez., et al.: Intrafamilial Spread of Hepatitis C Virus. Infection 1991; 19(6): 431-433.
15. M Oshita., N Hayashi., A Kashara., N Yuki., T Takehara., et al.: Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus. International Association for the Study of the Liver. Biennial Scientific Meeting, Brighton, UK- June 3-6, 1992: 341 (oral poster presentation 34).