

Akut HCV Hepatitli Anneden Doğan Çocukta Perinatal Geçişin Olmadığı Bir Vakanın Sunumu

Dr. Y. AKCAN, Dr. IN. KAPUSUZÖĞLU, Dr. B. KAYHAN

Özet: 09.09.93'te Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine kanlı ve mukuslu ishal şikayeti ile başvuran 26 yaşında, yirmialtı haftalık gebe hasta iv. Metranidazol tedavisi uygulanması için hastaneye yatırıldı. Gebeliğin 34. Haftasında akut HCV Hepatiti bulgularının saptanması ve 35 haftalık sağlıklı bir bebek doğurması nedeniyle sunuyoruz. Bebeğe labaratuvar ve klinik olarak geçiş olmadığı görülmüştür.

Summary: ACUTE HCV HEPATITIS IN PREGNANCY: NO PERINATAL TRANSMISSION DOCUMENTED

In september 1993, a 26 years-old woman was admitted to the Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology polyclinic because of bloody mucous dianhea. She was pregnant and hospitalized for iv. Metranidazol therapy. It has been understood that she had acute HCV hepatitis while the pregnancy was in the 34th week and she had a healthy newborn at 35th week. In our evaluation, the newborn has been found not to be affected.

Anahtar kelimeler: Akut HCV Hepatitisi, perinatal geçiş.

Key words: Acute HCV hepatitis, perinatal transmission.

HCV yaklaşık 10.000 nükleotid içeren, tek sarmallı, zarflı bir RNA virüsüdür(1). Transfüzyon sonrası hepatitlerin yaklaşık olarak %90'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir(2). HCV enfeksiyonunun bugün için kabul edilen en sık ve en önemli geçiş yolu kan ve kan ürünleri transfüzyonuyla olmaktadır. HCV enfeksiyonunun perinatal geçişi ile ilgili literature rağmen akut ve kronik HCV hepatitli vakalarda vireminin şiddeti hakkında yerleşmiş bir bilgi olmadığı gibi hangisinde daha fazla perinatal geçiş olduğunu açıklayabilecek yeterli yayın yoktur.

OLGU SUNUMU

26 yaşında bayan hasta, ilk defa Nisan 93'te günde 10-15 defa olan kanlı ve mukuslu ishal şikayetleri başlamış. Hastanemize başvurduğu 09.09.93'te aynı zamanda 26 haftalık gebe olduğunda Kadın-Doğum Bölümünde yapılan ultrasonografi(USG)'de karaciğer ve dalak normal bulundu. Kan biokimyasında ALT: 37, AST: 25, ALP: 55 U/L, Total bilirubin: 0.1 mg/dl, 14.09.1993'teki serolojik markerlarında HBs-Ag:(-), ANTI-HBs: (+), HBe-Ag:(-), anti-HBcIg M:(-), anti-Rubella Ig M:(-), HCV-Ab:(-) olarak

saptanmıştı. Gastroenteroloji bölümüne hastaya amibik kolit tanısı konarak 3 kür 10'ar gün IV Anaerobex (Metranidazol) uygulandı. Hastaya iv metranidazol ve Gyne-tardiferon almaya devam ederken, 5.11.93 te preterm eylem nedeniyle ayrıca prepar 3x1, nidilat 6x20 mg oral olarak başlandı. Hastaya, bebeğin akciğer maturasyonu açısından bir kez seleston uygulandı. Total protein ve albumin düzeyi düşük olan hastaya Denizli'de erkek kardeşinden yapılan kan transfüzyonu dışında hastanemizdeki tedavisi sırasında 6 ünite plasma ve 2 ünite tam kan verilmişti.

Hasta genel durumu iyi, bulantı ve iştahsızlık dışında şikayetsiz, semptomsuz olarak izlenirken 08.11.1993'te AST: 333 ALT: 1153 GGT: 127 ALP: 117 U/L bulundu; ardından klinik olarak sarılığı başlayan hastada total/direkt bib: 3.5/2.5 mg/dl olarak bulundu. PTZ nin normal sınırlarda olduğu, periferik yaymada trombositopeni ve hemoliz lehine kırmızı küre morfolojisinde bozulma olmadığı görüldü. Kanama zamanı: 10 dakika, pıhtılaşma zamanı: 3.5 dakika bulundu. 09.11.1993'te yapılan USG'de karaciğer parankim ekojenitesi normal, karaciğer vertikal uzunluğu 16 cm (hepatomegali ile uyumlu) bulundu.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Kl.

Tüm ilaçları stoplandı. 10.11.1993 tarihli hepatit markerları HCV Ab(+), HAVIgM:(-) HBs Ag: (-), ANTI-HBs: (+), ANTI-HBc Ig M:(-) olarak bulundu.

13.11.93 te hasta 35 haftalık 10 apgarlı bir kız çocuk dünyaya getirdi. Pediatri Yenidoğan Ünitesinin önerisi ile bebeğe anne sütü verilmedi. 19.11.93 te kolit semptomları düzelen ve karaciğer enzimleri 2 misline kadar düşen, PTZ'si 13 olan hasta konvelasans dönemde aktif HCV hepatiti kabul edilerek taburcu edildi.

Hastanın en son yapılan hepatit marker kontrollerinde: HCV Ab:+, HAV Ig M: -, HBs Ag: -, ANTI-HBs: +, ANTI-HBc Ig G: +, ANTI-HBc Ig M:-, HBe Ag:-, ANTI-DELTA:- olarak bulundu. Hastanın aktif HCV hepatiti olduğunu teyit amacıyla yapılan PCR çalışmasında annenin kanında HCV PCR(+), sütte HCV PCR(-), çocuğun kanında HCV PCR(-) olarak bulundu. Aynı zamanda çocukta klinik ve biokimyasal olarakda hepatit lehine bir bulgu saptanmadı.

TARTIŞMA

Hastamızda klinik olarak ikter başlamadan önce ani karaciğer enzimleri yükselmesi ve hepatomegali saptanması üzerine hepatit marker sonuçları beklenirken önce HELLP (Hepatomegali, Elevated liver enzyme, Low platelet count) sendromu ile toksik hepatit üzerinde duruldu. İlaçları arasında bu tür ilaç olmasada tüm ilaçları kesildi. Periferik yayma ve CBC kontrollerinde trombositopeni görülmedi. Kan transfuzyonu öyküsü, serolojik olarak HCV-Ab nin pozitifleşmesi, kanda HCV PCR ın pozitif bulunması, karaciğer biyopsisinin aktif HCV hepatiti ile uyumlu olması başka bir nedene yer bırakmamaktadır. Bu vakada henüz izlemimiz 4 ay olmasına karşın, literatürdeki anneden çocuğa geçişin nadir olduğuna dair yayınları destekleyecek tarzda bir sonuç almış görünüyoruz. Literatürdeki yayınlar HCV Ab (+), yerleşmiş kronik karaciğer hastalığı olan anneden çocuğa geçiş konu almaktadır. Ancak bizim vakamızda gebeliğinin son trimesterinde akut HCV hepatiti geçiren bir anne ve çocuğu söz konusudur. Anne ve bebeğin uzun süreli izlemi planlanmaktadır.

Lau jy ve arkadaşları kronik hcv hepatitinde bulaşma yolunun kantitatif viremiyi etkilediğini,

kantitatif vireminin en çok kan yoluyla bulaşmada olduğunu tesbit ettiklerini yayınlamışlardır(3). Ancak akut ve kronik HCV hepatitli vakalarda vireminin şiddeti hakkında yerleşmiş bir bilgi olmadığı gibi akutda mı yoksa kronik hcv infeksiyonunda mı daha fazla perinatal geçiş vardır bunu açıklayabilecek yeterli yayın da yoktur. Tong ve ark. 12 adet akut non-A non-B hepatitli gebe kadını araştırdıklarında 2. Trimesterdeki 2 infannda perinatal geçişin olmadığını, 3. trimesterdeki 9 infannda 6'sında ise ilk 4-8 haftada transaminaz seviyelerinin yükseldiğini görmüşler. Bunlardan iki tanesinde 6 ay kadar hafif transaminaz yüksekliği sürmüştür. Bu yayın 1981 de yapılmış ve hcv yönünden serolojik çalışma eşlik etmemiştir(4).

Kan ve kan ürünleri transfuzyonu bilinen en önemli geçiş yoludur. Almanya'da yapılan bir çalışmada hemofili hastalarında HCV-antikor prevalansı %78 olarak bulunmuştur(5). Tayvanda yapılan bir çalışma kan transfuzyonu dışında parenteral yolun önemini göstermek açısından kayda değerdir. Bu çalışmada dövme yaptıranlarda HCV antikor prevalansı %12.6 bulunurken yaptırmayanlarda %2.4 bulunmuştur(6). Sekresyonların bulaştırıcılığı her ne kadar kesin kabul edilmiyorsada bazı çalışmalarda enfekte hastaların tükürüğünde PCR ile HCV varlığı gösterilmiştir(7,8). Ogasawara S ve ark. 10 tane HCV pozitif annenin sütünde ve tükürüğünde PCR ile HCV RNA bakarak yaptıkları çalışmada tükürükte HCV-RNA pozitif bulduklarını ancak sütte bulamadıklarını bildiriyorlar(9). Organ nakli sonrasında HCV infeksiyonun geliştiği gösterilmiştir(10). HCV enfeksiyonunun hemodializ hastalarında daha fazla olduğu görülmektedir(5,11). Mental retarde hastalarda, bakıma muhtaç kimselerde ve bunlara bakanlarda da HCV prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur(12,13). Cinsel yoldan bulaşma kesin olmakla birlikte mümkün görünmektedir. ANTI-HIV antikor(-) olanlarda HCV prtevalansı %2 iken bu oran ANTI-HIV antikor(+) olanlarda %26 ya kadar yükseldiği tesbit edilmiştir(12). Fakat bunun karşısında olan yayınlar da mevcuttur(14). Aile içi bulaşıcılık, değişik çalışmalarda değişik oranlarda tesbit edilmiştir. Bunun her ne kadar nasıl olduğu tam olarak açıklanamasada vireminin fazla olduğu akut hepatit durumunda veya HIV infeksiyonu ile birlikte, peri-

natal geçişin önemli olduğu söylenmektedir(15). Çalışmalarda görülen değişik sonuçların sebebi HCV nin en az 4 variantının olması, kullanılan tekniklerde farklılıklar ve uygulamada farklılıklar olabilmemesi ve vaka sayılarının genelde azlığı olabilir.

Klinik olarak akut hepatit C'nin inkubasyon periyodu 6-14 hafta arasında değişir. Hastaların %40-75'i asemptomatik iken yalnızca %10-25'de sarılık gözükür. Kronikleşme hastaların yarısında olurken bunlarında %20'ye yakın siroza ilerler. Genelde akut vakaların 6 ay kadar izlemle kronikleştigiğine karar verilir. Hepatosellüler karsinoma olgularında da HCV prevalansı %35-70 arasında değişmekte karsinoma gelişiminde katkısı olduğunu düşündürmektedir(15).

Tanısında çeşitli serolojik testler kullanılmaktadır. ELISA-1 ile bakılan C 100-3 antijenine karşı oluşan antikorlar kanda dolaşan globulinlerle etkileşebildiğinden sensitif bir yöntem değildir. Anti-C 100-3 en erken 4 en geç 32. haftalarda pozitifleşir. Bununla birlikte PCR tekniği ile yapılan HCV RNA tesbiti ile teşhise gitmek ise ilk bir iki haftada mümkün olabilmektedir (15,16). 1991 yılında Farci ve arkadaşları çalışmalarında HCV enfeksiyonunun erken döneminde aylar süren bir sero negativite olduğunu, bu devrede enfeksiyon varlığının yalnızca PCR ile HCV RNA'sını göstererek kanıtlanabileceğini bildirdiler. Ayrıca PCR ile HCV RNA'nın kaybolduğunun görülmesi enfeksiyonun geçtiğini, sebat etmesinin ise enfeksiyonun kronikleştigiğini gösterdiğini bildirdiler. Bununla beraber kronik hepatitlerde her zaman anti-HCV pozitifliğinin olmadığını duyurdular(17).

Patogeneze olarak HCV in direkt sitopatik mi yoksa HBV gibi immün mekanizmaları yıkım yaptığı tam açıklanamamıştır. Histopatolojik olarak HCV hepatitinde portal alanlarda ve sinozoidal mesafede kupfer hücreleri hiperplazisi ile fokal yoğun lenfosit agregasyonu gözükür. Bizim olgumuzda da benzer tablo görüldü. Nadir görülmekle birlikte kronikleşmeyi gösteren en önemli bulgu primer biliyer hepatiti andıran safra yolları epitelindeki anormalliktir(18).

Tedavide en önemli gelişme alfa-interferon kullanımıdır. Değişik çalışmalarda %50-60 varan oranlarda cevap alındığı bildirilmektedir(19,20).

Ancak tedavi bitiminden sonra %60-80 varan oranlarda relaps klinisyenleri zor durumda bırakmıştır. Relaps vakalarında da aynı ajan etkili olabilmektedir(21).

Literatürde bu konuda yapılan değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. U.S.A'da yapılan bir çalışmada 599 gebe kadında yapılan serolojik tarama sonucunda ANTI-HCV antikorları vakaların %4.5'unda pozitif bulunmuştur(22). Almanya'da bir seride HCV'nin perinatal transmisyonu %10 dan daha az vakada tanımlanmıştır(23). U.S.A'da yapılan bir başka çalışmada HCV ile infekte bir annede HCV'nin 9 ayrı E2HV varyantı bulunurken yenidoğandaki varyantın bunlara çok yakın, fakat tamamen aynı olmaması geçişin in-utero olduğunu düşündürüyor(24). Bir başka çalışmada anneleri (n=18) ANTI-HCV pozitif infantlarda 24 aya kadar izlemde bütün infantlar ANTI-HCV pozitif olup, 6 ayda bu kaybolmuştur. PCR ile HCV-RNA bakıldığında hiçbir yenidoğanın pozitif olmadığı ve bunun takip eden 24 ay içinde de böyle olduğu görülmüştür(25). Lam JP ve ark. 66 seropozitif anneden doğan bebeklerin ancak 4'ünde enfeksiyon belirtileriyle karşılaştıklarını yayınlamışlardır(26). Taiwan da bir seride 24 ANTI-HCV pozitif annenin 25 çocuğunda in-utero ve postnatal altı aya kadar izlemde tüm bebeklerin kord kanında ANTI-HCV pozitif iken PCR ile sadece bir tanesinin kord kanı pozitif bulunmuştur; onda da post natal olarak PCR negatiftir. Bundan da sonuç olarak şunu çıkarabiliriz ki; yenidoğanlarda ANTI-HCV büyük bir ihtimalle in-utero pasif olarak kazanılmakta ve vertikal geçiş ile gerçek enfeksiyon oldukça nadir olmaktadır(27). İsviçre'den yapılan bir yayında ise 64 tane kronik HCV enfeksiyonu olan anneden doğan 21 çocuktan sadece ikisinde ALT yüksekliği ve bunlardan sadece birinde PCR ile HCV-RNA pozitifleşmesi bildirilmiştir(28). Japonya'da yapılan bir başka çalışmada 9'u pozitif bulunmuştur. Bu vakaların 3'ü hamilelik sırasında PCR ile negatif iken doğum sonrası PCR pozitif olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre hamileliğin HCV'yi aktive ettiği şeklinde bir spekülasyon yapılabileceği belirtiliyor(29).

Genelde perinatal geçişin düşük olduğunu söyleyen yayınların karşısındaki nadir çalışmalardan biri de Thaler ve ark. aittir. PCR pozitif on kadı-

nın bebeklerinin sekizinde HCV RNA pozitif bulunmuş ve bu 2-19 aylık takiplerde sebat etmiştir. Anti-HCV yedi infantta 9 ay kadar sebat etmiş, daha sonra kaybolmuştur. Bu bulguların perinatal HCV enfeksiyonunun sessiz bir hastalık veya taşıyıcılığı başlattığını telkin ettiğini düşünmektedirler(30).

Sonuç olarak HCV enfeksiyonunun nadir olarak

perinatal geçiş gösterdiğine dair yayınlar ağırlıktadır. Vakamızın kısa süreli takibi bu yayınlara paraleldir. Fakat HCV hepatitlerinin %40-50 sinde parenteral maruz kalma öyküsü alınmadığı ve sporadic vakalar da gözönüne alınınca diğer geçiş yollarının özellikle vertikal geçişin daha sıkı bir şekilde araştırılması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, et al: Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 40: 423-42, 1990.
2. Seef LB, et al: Transfusion-associated non-A non-B hepatitis. Where do we go from here? *Gastroenterology* 95: 530-533, 1988.
3. Lau JY, et al; Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet (ENGLAND)* Jun 12 1993 341(8859) p1501-4.
4. Tong MJ et al; Studies on the maternal-infant transmission of viruses which causes acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 999-1004.
5. Roggendorf M, et al: Antibodies to Hepatit C virus. *Lancet*, letter 5.8.89.
6. Ko YC, et al: Tattooing as a risk of Hepatit C virus infection. *J Med Virology* 38: 288-91, 1992.
7. Abe Klinik, et al: Transmission of Hepatit C virus by saliva. *Lancet* 337: 248, 1991.
8. Abe K, et al: Experimentel transmission of non-A, non-B hepatitis by saliva. *J Infect Dis* 155: 1078-79, 1987.
9. Ogasawara S et al; Hepatitis c virus rna in saliva and breastmilk of hepatitis c carrier mothers: *The Lancet* vol 341; feb 27, 1993: 561.
10. Pereira BJG, et al: Transmission of Hepatit C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 325(7): 545-460, 1991.
11. Esteban JJ, et al: Hepatit C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* ii: 294, 1989.
12. Mortimer pp, et al: Hepatit C virus antibody. *Lancet*, letter 30.9.1989.
13. Guadagnio V, et al: Prevalance and incidence of hepatit C virus infection in institutionalised psychiatric patients and in staff members. *J Hepatol* 17: 1-29, 1992.
14. Fried MW et al; Absence of hepatitis c virus in saliva and semen: *Gastroenterology* 1992; 102: 1306-1308.
15. Genesca J, et al: Blood borne non-A non-B hepatitis: Hepatitis C. *Semin Liver Disease* 11(2): 147-164, 1991.
16. Alter hj, et al: Detection of antibody to Hepatit C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321: 22, 1494-1500, 1989.
17. Farci P, et al: A long term study of Hepatitis c virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 325: 98-104, 1991.
18. Underwood JC: Hepatit C virus and transfusion transmitted liver disease. *Rev J Clin Pathol* 43: 445-47, 1990.
19. Magrin S, et al: Serum hcv rna and response to α -interferon in anti HCV positive chronic hepatitis. *J Med Virology* 38: 200-6, 1992.
20. Yamamoto H, et al: Interferon therapy for non-A non-B hepatitis: A pilot study and review of the literature. *Hepatology* 39: 377-80, 1992.
21. Davis GL, et al: Treatment of chronic hepatitis with recombinant α -interferon: A multicentered randomized controlled trial. *N Engl J Med* 321: 1502-06, 1989.
22. Silverman NS, et al: Hepatitis C virus in pregnancy; seroprevalence and risk factors for infection. *Am J obstetrics gynecology*: 169(3): 583-7, sep 1993.
23. Wirsing Von König CH, Hepatitis c virus and pregnancy. *Immun-Infekt* 1993 feb; 21(1), 16-9.
24. Weiner Aj et al; A unique, predominant hepatitis c virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *Viol.* 1993 jul; 67(7): 4365-8.
25. Roudor Thoraval F et al; Lack of mother to infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative woman: A prospective study with hepatitis C virus with RNA testing. *Hepatology* 1993 May; 17(5); 772-7.
26. Lam jp et al, Infrequent transmission of hepatitis C virus; *J Infect Dis*; 1993 Mar; 167(3); 572-6.
27. Reinius JF et al Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus; *Ann Intern Med*; 1992 dec, 1; 117(11): 967-9.
28. Wejstal R et al; Mother to infant transmission of hepatitis C virus; *Ann Intern Med*; 1992 Dec, 1; 117(11): 887-90.
29. Ogasawara M et al; The positive rate of hepatitis C virus antibody detected by second generation method in pregnant women and influence of pregnancy and delivery on HCV infection; *nippon sanko fujinka gakkai zasshi*. 1992 Oct; 44(10): 1255-60.
30. Thaler M et al; Vertical transmission of hepatitis C virus; *Lancet* 1991 july 6; 338(8756):17-8.