

Hepatit C Virus Enfeksiyonunun Aile İçi Bulaşması

Dr. Sedat ERTEM, Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Ekin ERTEM, Dr. Yücel BATUR

Özet: Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun aile üyeleri arasındaki bulaşmasını belirlemek amacı ile HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmekte olan 35 hastanın 81 aile üyesinde anti-HCV antikorları araştırılmıştır. Karaciğer biyopsisi yapılarak tanı konulmuş 31 olgu (21 kronik aktif hepatit, 2 kronik persistan hepatit, 8 karaciğer sirozu) ve histolojik tanısı mevcut olmayan ancak klinik ve görüntüleme yöntemleri aracılığı ile tanı konulmuş olan 4 olgu olmak üzere toplam 35 indeks olgusunun, 26 eş, 46 çocuk ve 9 diğer yakınları olmak üzere toplam 81 aile üyesi çalışmaya alınmıştır. İndeks olgulardan ve aile bireylerinden alınan serum örnekleri ikinci jenerasyon Abbott HCV EIA kiti kullanılarak anti-HCV antikorları yönünden araştırılmıştır. İndeks olguların ikisinin eşinde ve ikisinin de çocuklarında olmak üzere toplam 4 (%4.9) aile üyesinde anti-HCV prevalansının anlamlı şekilde ($p<0.05$) yüksek olduğu saptanmıştır. Buna göre kronik HCV enfeksiyonlu hastaların eşleri ve çocukları artmış bulaşma riski altındadır.

Summary: INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION

In order to determine Intrafamilial transmission rate of HCV infection, anti-HCV antibodies were investigated in 35 patients who were diagnosed as chronic liver disease due to HCV infection and their 81 family members. Among the 35 subject 31 were diagnosed by the use of liver biopsy (21 chronic active hepatitis, 2 chronic persistant hepatitis, 8 liver cirrhosis) and 4 with the hep of their clinical manifestations and the ultrasound technique. Thirty five subjects and their 81 family members (26 spouses, 46 children and 9 other members) were included in the study. Serum samples obtained from the index cases and their family members were investigated for the presence of anti-HCV antibodies by using a second generation Abbott HCV EIA kit. As a total, 4 (4.9%) family members (2 spouses and 2 children) were found positive for anti-HCV antibodies. This result when compared with the result obtained from 192 healthy blood donors, prevalence of anti-HCV was found significantly high both in the subjects with chronic HCV infection and their family members. As a result this study suggest that the spouses and the children patients with chronic HCV infection are at a higher risk of acquiring HCV infection.

Anahtar kelimeler: Akut viral hepatit.

Key words: Acute viral hepatitis.

Ülkemizde olduğu kadar tüm dünyada da çok önemli bir sağlık sorunu olan kronik viral karaciğer hastalıklarının en önemli etyolojik sebeplerinden birini hepatitis C virüs (HCV) enfeksiyonu oluşturmaktadır. Hepatitis B virusuna oranla daha az bulaşıcılığa sahip olan HCV'nin hafif ve yavaş seyirli fakat kronikleşme eğilimli fazla olan bir enfeksiyona neden olduğu, enfek-

siyonu geçirenlerin yaklaşık %50'sinde kronik hepatit, %20'sinde de siroz gelişebileceği bilinmektedir (1-2). Bu nedenle enfekte bireyler erken dönemde yakalanıp tedavi edilmelidir. Enfekte bireyin tedavi edilmesi enfeksiyonun durdurulmasını ve kişinin iyileşmesini sağlamakla birlikte rezervuarı insan olan bu enfeksiyonun çevreye yayılmasını da kısmen önleyebilir. Ancak herhangi bir enfeksiyonun çevreye yayılmasını önlemek için gösterilecek çabaların

başarılı olması enfeksiyonun bulaş yollarının bilinmesi ile olanaklıdır. HCV enfeksiyonun bulaş yolları halen kesin olarak bilinmemektedir. Gerek epidemiyolojik, gerekse deneysel çalışmalar sonunda HCV'nin bulaşmasının kan ile direkt temas sonucu olduğu açık olarak gösterilmiştir (3). Günümüzde genel kabul gören görüşe göre; kan ve kan ürünleri alan, parenteral ilaç kullananlar, sağlık personeli ve hemodiyaliz hastaları enfeksiyon yönünden en önemli risk gruplarını oluşturmaktadır (3,4). ABD'den bildirilen hepatit C vakalarının yaklaşık yarısı bu risk gruplarından birine aittir, diğer yarısında ise belirgin bir risk faktörü tanımlanamamaktadır (3).

Bilindiği gibi hepatit B virusu (HBV) esas olarak kan yolu ile bulaşmasına rağmen aynı zamanda çeşitli vücut sekresyonları ve yakın temasla da bulaşabilmektedir (5). Son yıllarda HCV'nin de HBV'ye benzer şekilde parenteral yol dışında da bulaşabileceği konusunda çok sayıda sonuç bildirilmeye başlanmıştır (6-8). Çeşitli ülkelerin yanında ülkemizde de HCV enfeksiyonlu olgularla aile üyelerinde HCV seroprevalansının arttığını rapor eden çalışmalar bildirilmiştir (6/12). Bizde bu çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde izlenmekte olan HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı saptanan indeks olguların aile üyelerinde anti-HCV sıklığını araştırdık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda EÜTF Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak tetkik edilen ve HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı saptanan 35 indeks olgu ve bunların 81 aile bireyinin serumları anti-HCV antikorları yönünden incelenmiştir. Otuzbeş indeks olgunun (20 erkek, 15 kadın; ortalama yaş 49.8±12.3) 31'ine karaciğer biyopsisi ve/veya laparoskopi yapılarak, 21'inde kronik aktif hepatit, 2'sinde kronik persistan hepatit ve 8'inde karaciğer sirozu (5 Child A, 3 Child C) tanısı kesinleştirilmiştir. Hemorajik diatez testlerindeki bozukluk nedeni ile biopsi yapılamayan 4 hastaya ise tanı, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri yardımı ile konulmuştur. Anti-HCV antikorları yönünden taranan seksenbir kişi; 26 eş, 46 çocuk, 2 kardeş ve 7 torundan oluşuyordu. Kontrol grubunu ise hastanemiz kan

merkezinine başvuran sağlıklı kan donörlerinden rastgele seçilen ve daha önceki bir çalışmamızda (13) kontrol grubu olarak değerlendirilen 192 kişi oluşturmuyordu. Hastalardan ve bunların aile bireylerinden kan transfüzyonu, diş çekimi ve operasyon öyküsü yönünden ayarıntılı bilgi edinildi. Ayrıca hastaların cinsel yönden aktif olup olmadıkları, evlilik süresi ve bireylerin kaç yıldır aynı evde yaşadıkları sorularak kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalar ile aile üyeleri arasında homoseksüel, uyuşturucu bağımlısı, beş yaşından küçük çocuk yoktu. Aile bireyleri arasında herhangi bir nedenle kan transfüzyonu öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların, aile üyelerinin ve kontrol grubunun serum örnekleri ikinci jenerasyon Abbott C-100-3 HCV EIA kiti kullanılarak anti-HCV antikorları yönünden araştırılmıştır. Anti-HCV pozitif aile üyelerinin serum aminotransferaz, kan proteinleri, alkalen fosfataz ve bilirubin tayinleri yapılmış olup, aile üyeleri ve kan donörlerinde saptanan anti-HCV oranları Fisher Exact testi ile değerlendirilmiştir, p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Otuzbeş indeks olguda HCV bulaşını açıklayacak şu özellikler saptandı; %31'inde kan transfüzyonu, %25'inde geçirilmiş operasyon ve %14'ünde diş çekimi öyküsü mevcuttu, %30'unda ise HCV enfeksiyon bulaşını açıklayacak risk faktörü bulunamadı. Yirmialtı eşin 2'sinde ve 46 çocuğun 2'sinde anti-HCV olumlu bulundu. Anti HCV pozitifliği hastaların eşlerinde %7.6, çocuklarında %4.3 tüm aile üyelerinde ise %4.9 idi (Tablo 1). Hastaların eşlerindeki ve tüm aile üyelerindeki anti-HCV prevalansı kan donörlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Anti HCV olumlu aile üyelerinin karaciğer fonksiyon testleri Tablo II'de gösterilmiştir. Anti-HCV olumlu bulunan iki eşin cinsel yönden aktif oldukları, ayrıca HCV bulaşması açısından indeks hasta ile ilişkileri dışında başka risk faktörü bulunmadığı öğrenildi. Eşleri seropozitif olan iki olgu ile seronegatif olan 24 indeks olgunun evlilik süreleri sırası ile 29.3±11.6 ve 18.9±7.4 yıl olarak saptandı (p<0.05).

Tablo I : HCV Enfeksiyonlu karaciğer hastalarının aile üyelerinde anti-HCV sıklığı.

	Eşler	Çocuklar	Kardeşler	Diğer	Toplam
Toplam aile üyesi	26	46	2	7	46
Anti-HCV pozitif	2 (%7.6)	2 (%4.3)	0	0	4 (%4.9)

TARTIŞMA

Yakın zamana kadar HCV bulaşmasının enfekte kan ya da kan ürünleri aracılığı ile olduğu düşünülmekteydi, ancak son yıllarda HCV'nin parenteral yol dışında da bulaşabileceği konusunda çok sayıda çalışmalar birbiri ardından yayınlanmaya başlamıştır (3,6-12). Uzun yıllar boyunca HBV'nin de sadece parenteral yolla bulaştığı kabul edildiği halde, daha sonra bu virüsün heteroseksüel ilişki ve yakın temasla da bulaşabileceği saptanmıştır (5,8). Bu durum karşısında araştırmacılar haklı olarak HCV'nin de parenteral yol dışında bulaşma olasılığının bulunduğunu düşünmekte ve konu ile ilgili yoğun araştırmalarını sürdürmektedirler.

Hepatit C virüsü'nün kan transfüzyonu dışındaki geçiş yollarının damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı, anneden bebeğe geçiş (vertikal), aile bireyleri arasında geçiş (horizontal) ve seksüel ilişki yolu ile olduğu düşünülmektedir (8,9,14,15). Bizim indeks olgu olarak aldığımız 35 kronik karaciğer hastamızda %31 oranında

kan transfüzyon öyküsü saptanmış, %39'unda diş çekimi ve geçirilmiş operasyon öyküsü öğrenilmiş, geri kalan %30'unda ise bugüne kadar tanımlanmış bir risk faktörü belirlenememiştir.

Farklı seksüel davranış gösteren gruplar arasında anti-HCV prevalansı araştırılmış, bunlardan "seksüel yolla bulaşan hastalıklar" kliniğine başvuran homoseksüellerde belirgin artmış anti-HCV prevalansı saptanmıştır (14). Çok eşli heteroseksüellerde ise homoseksüeller kadar olmasa da yine kontrol grubu olarak alınan kan vericilerine göre artmış HCV prevalansı bildirilmiştir (14,16). HCV'nin aile içi bulaşını araştıran çalışmalar içerisinde en geniş seriye sahip olan, Barbacini ve arkadaşları (17) 563 indeks olgunun 1184 aile üyesini anti-HCV antikorları yönünden araştırmışlar ve aile üyelerinde %8.4 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Bu çalışmada indeks olgular 60 yaş'ın altı ve üstü olarak, ayrıca HIV enfeksiyonu yönünden riskli olanlarda HIV testi pozitif olanlar ve negatif olanlar olarak sınıflandırılmış, hastalar toplam dört alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplarından hastaların

Tablo II : Hepatit C ye bağlı karaciğer hastalarının anti - HCV olumlu bulunan eş ve çocuklarının klinik ve laboratuvar bulguları.

Hastalar				Eşleri						
Hasta no	Yaş	Cins	Tanı	Cins	Yaş	AST	ALT	AF	ALB	T. BİL.
1	57	K	KAH	E	58	25	27	12	4.2	0.8
2	42	E	KAH	K	42	19	20	7	4.2	0.7
				Çocukları						
3	44	K	KAH	E	18	24	28	9	4.6	0.4
4	47	K	KAH	K	10	32	26	10	3.8	0.6

KAH : Kronik aktif hepatit, AST : aspartat aminotransferaz (RFÜ), ALT : alanin transferaz (RFÜ, AF : alkalen fosfataz (KAÜ), T. BİL : total bilirubin. (mg/dl), ALB : albümin (g/dl).

Tablo III: HCV enfeksiyonlu olguların aile bireylerinde anti-HCV prevalansına ilişkin araştırmaların sonuçları.

Araştırmacı	İndeks olgu sayısı	Seropozitif aile bireyleri	Eş	Diğer aile üyeleri	Yıl
Kamitsukasa H et al.	13	3/34	2/13	1/21	1989
Perez M et al.	89	7/220 (%3.2)	5/71 (%7)	2/149 (%1.3)	1990
Nishiguchi S et al.	37	26/104	12/37	14/67	1992
Oshita M et al.	83	21/188(%11)	14/61 (%23)	5/127 (%3.9)	1992
Barbacini IG et al.	563	100/118 (%8.4)	65/431 (%22.5)	21/750 (%2.8)	1993
Kaymakoglu S ve ark.	43	3/92 (%3.3)	3/39 (%7.7)	53	1992
Gurbuz A ve ark.	29	8/91 (%8.8)	7/23 (%30.4)	1/68 (%1.4)	1993
Ertem S ve ark.	35	4/81 (%4.9)	2/26 (%7.6)	2/55 (%4.3)	1993

eşlerine ve aile bireyelerine en yüksek oranda (%40) geçiş HIV testi olumlu bulunan grupta saptanmıştır. Peano ve arkadaşları (18) heteroseksüel ilişkinin HCV bulaşmasında önemini vurgulamışlar ve indeks olgularda histopatolojik olarak kronik karaciğer hastalığının saptanması ile eş ve diğer aile üyelerine geçiş riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim de eşlerinde ve çocuklarında anti-HCV pozitifliği saptadığımız indeks olguların hepsinde karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış kronik aktif hepatit tanısı mevcuttu. Ancak bizim çalışmamızda Peano grubundan farklı olarak karaciğer histopatolojisi normal, serum transaminaz düzeyi yüksek bir alt grup mevcut değildi. Bizim sonuçlarımızın adı geçen çalışma (18) ile uyumlu olduğu söylenebilir. Gurbuz ve arkadaşları (12) HCV ye bağlı karaciğer hastalığı saptadıkları olguların eşlerinde %30.4 oranında anti-HCV pozitifliği saptamışlar ve kocaları indeks olgu olan kadınlar arasında anti-HCV seroprevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum kendilerinin de belirttiği gibi daha büyük sayıda olgu gruplarında doğrulanabilirse ilginç olabilir. Fakat Barbacini grubu (17) geniş hasta serilerinde böyle bir sonuca varamamışlardır. Kaymakoglu ve arkadaşları (11) ise HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastaların eşlerinde %7.7 anti-HCV pozitifliği belirlemişlerdir. Bizim sonuçlarımız (%7.6) İstanbul grubunun sonuçlarına yakındır. Gurbuz ve arkadaşları (12) seropozitif bulunan eşlerde ortalama evlilik süresini seronegatif eşlerin bulunduğu

gruba göre anlamlı şekilde uzun bulmuşlardır. Bizde aynı durumu gözledik. Bu durum eşler arasındaki uzun süreli seksüel yaşam ile açıklanabilir. Ancak bu konuda kesin yorum yapmak için başka çalışmalara gereksinme vardır. Bizim olgularımızın hiçbirisi uzun süreli kondom kullanmamıştır. HCV enfeksiyonun eşler arası geçişinde indeks olgu ile birlikte bulunma süresi önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmektedir. Hatta çiftler arasındaki HCV RNA nükleotid yapısının %100 ile %96 oranında benzerlik gösterdiği aynı çalışmada bildirilmektedir (19). Bizim daha önce yapmış olduğumuz bir araştırmada, İzmir'de genel kadınlarda anti-HCV seroprevalansı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sonuçlar HCV enfeksiyonunun seksüel yolla bulaştığı yönünde yorumlanmıştır (13). Tüm bunlara karşın yakınlarda yapılan bir çalışmada HCV virüsünün cinsel yolla bulaşmadığı yayınlanmıştır(20).

Gerek bizim bulgularımız gerekse yukarıda özetlenen diğer araştırmacıların sonuçları HCV'nin aile içi yayılmasında cinsel yolun daha ön planda rol oynadığını düşündürmesine rağmen, özellikle çocuklar gibi aile bireyelerinin, HCV enfeksiyonu yönünden artmış risk altında oldukları gösterilmiştir (10,14,21). Aile içi geçişte ortak kullanılan diş fırçaları, banyo malzemesi, kan ve diğer vücut sekresyonlarının, deri ve mukoza bütünlüğünün hasar gördüğü yerlere temas etmesi sorumlu tutulmaktadır (16,21). Fakat HCV enfeksiyonlu hastaların vücut sekresyonlarında

HCV-RNA'nın araştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Fried ve arkadaşları (22) semen ve tükürükte HCV-RNA saptayamamışlardır. Bizim indeks olgularımızın çocuklarının %4.3'ünde anti-HCV pozitifliği mevcuttu, bu oran toplumumuzdaki anti-HCV prevalansından yüksek olup benzer yaş grubunda bir kontrol grubumuz mevcut olmadığı için sağlıklı bir yorum yapılamamıştır. Daha önce sözü edilen yurdumuzda yapılmış olan iki çalışmada (11,12) ise, indeks olguların çocuklarına bulaşma saptanamamıştır. Bu çalışmalarda çocukların yaşları belirtilmemiştir. Bizim anti-HCV olumlu bulduğumuz çocukların yaşları 10 ve 8 olup oldukça

uzun süre indeks olgularla temas etmeleri önemli bir etken olabilir. Hepatit C enfeksiyonu araştırılmasında bugün için bilinen en iyi yöntem revers transkripsiyon-PCR'dır. Kliniğimizde bu yöntem uygulanmadığından gerek indeks olgularda, gerekse aile bireylerinde genotip tayinleri yapılamamış, bireylerin aynı tip HCV ile enfekte olup olmadıkları konusunda çalışmamızda bilgi verilememiştir. Sonuç olarak kronik HCV enfeksiyonlu hastaların aile bireylerinde HCV enfeksiyonu yönünden artmış bulaşma riski söz konusudur, eşler arasında cinsel ilişkide koruyucu önlemlerin alınması, ev içi ortak malzeme kullanımının azaltılması uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Keonark MA. The role of hepatitis C virus and hepatitis E virus. *Infectious Disease Practice* 1989; 13 (2) : 1-8.
2. Gray JJ, Wreghitt T, Friend PJ et al. Differentiation between specific and nonspecific hepatitis C antibodies in chronic liver disease. *Lancet* 1990; 1 : 609.
3. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN et al. Risk factors for acute non B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264, 2231-2235.
4. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW et al. Detection of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non A - non B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321 : 1494-500.
5. Sherlock S : Virus hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 8 th. edition, Blackwell Scientific Pub, Oxford London, 1989; 301-338.
6. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 16 : 581 (A270).
7. Riesra S, Souarez A, Rodrigo L. Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*. 1990; 113 : 411-2.
8. Alter M, Coleman PJ, Aleksander WJ, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non B hepatitis. *JAMA* 1989; 262 : 1201-5.
9. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Japan. *J Med Virol* 1991; 33 : 114-6.
10. Nishiguchi S, Fukuda K, Shiomi S et al. Familial clustering of HCV. *Lancet* 1992; 339 : 1486.
11. Kaymakoglu S, Okten A, Çakaloğlu Y, Badur S. Hepatit C virusunun aile içi bulaşması. *Klinik Dergisi*; 1992; 3 : 1-3.
12. Gürbüz AK, Dağalp K, Gülşen M, Barut A. Hepatit C enfeksiyonunda aile içi geçiş. *Gastroenteroloji* 1993; 3 : 405-8.
13. Ertem S, Özütmez AO, Aydın A, Yönetçi N, Keskin M, Batur Y : Prevalance of HCV Antibodies in Prostitutes in Izmir - Türkiye. *Proceedings of II. United European Gastroenterology Week*, July 19-24; 1993, Barcelona, Espana, A-296 (Abstract).
14. Alter MJ, Inapparent Transmission of Hepatitis C : Footprints in the Sand (Editorial). *Hepatology* 1991; 14 : 389-391.
15. Thaler M, Park CK, Landers DV et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus. *Lancet* 1991; 338 : 17-8.
16. Gordon SC, Patel AH, Barnes RE, Meyer RA. Hepatitis Transmission Risk Factors Among Partners of Sexually Active Young Adults with Chronic Hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1991; 86 : 1328 (A152).
17. Barbacini IG, Bianchi P, Digilio A et al. HCV Ab Among Contacts of Patients with Chronic HCV Hepatitis (HCV CH). *Journal of Hepatology* 1993; 18, supplement 1 : S 32 (Abstract).
18. Peano G, Fenoglio M, Menardi G. Heterosexual Transmission of Hepatitis C virus in Family Groups without Risk Factors. *BMJ* 1992; 305 : 1473-74.
19. Kao JH, Chen PJ, Yang PM et al. Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus, the important Role, of infections Between Spouses. *J. infect Disease* 1992; 166 (4) : 900-903.
20. Bresters D, Mauser E, Reesink HW et al. Sexual transmission of hepatitis C. *Lancet* 1993; 8865 : 210-211.
21. Perez M, Sanchez A, Lissen E. Transmission of Hepatitis C Virus. *Annals of internal Medicine* 1990; 113 : 411.
22. Fried MW, Shindo M et al. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102 : 1306-9.
23. Couzigou P, Richard L, Dumas F. Detection of virus HCV RNA in saliva of patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102 : A795.