

HEPATİT C VIRUS ENFEKSİYONUNDA AİLE İÇİ GEÇİŞ

Ayşegül H.ÖZAKYOL*, Hasan YAVUZ*, Tülay SARIÇAM*, Eser VARDARELİ*, Zafer GÜLBAŞ*, Esat ERENOĞLU*

ÖZET

HCV enfeksiyonu posttransfüzyon hepatitlerin % 50-75'inden sorumlu tutulmakta ve % 40-60 oranında kronikleşerek ciddi bir sağlık sorununa yol açmaktadır. Ancak HCV'ye bağlı kronik karaciğer parankim hastalarının % 30-50'sinde HCV için bilinen bulaş yolları bulunmamaktadır. Çalışmamızda HCV'nin aile içi geçişinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmaya HCV'ye bağlı 40 kronik karaciğer hastası (26 kadın, 14 erkek, 22-76 yaş aralığında, yaş ortalaması: 55±7) indeks grubu ve hastalarla aynı evde yaşayan 92 aile bireyi (26 eş, 55 çocuk, 11 diğer) araştırma grubu olarak alınmıştır. Hastanemiz kan bankasına başvuran 23.500 kan donörü (18-60 yaş arası, ortalama yaş: 40±8) ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Anti-HCV II. Jenerasyon ELISA yöntemiyle, HCV-RNA PCR yöntemiyle çalışılmıştır. Doksaniki araştırma olgusunda 2 HCV seropozitifliği saptanmış (1 eş ve 1 çocuk), ancak bu iki olgunun öyküsünde kan transfüzyonu olması nedeniyle, HCV seropozitifliği aile bulaşı olarak kabul edilmemiştir. Çalışmamızda araştırma grubunda anti-HCV pozitifliği saptanmamış, kontrol grubunda ise % 1.1 oranında (290/23.500) anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Araştırma grubu ile kontrol grubu arasında HCV seropozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak; çalışmamızda HCV'nin aile içi bulaşının olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatitis C virüsü, HCV, aile içi geçiş.

SUMMARY

INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION

HCV infection is responsible from 50-75% of posttransfusion hepatitis and becomes very serious chronic health threat at a rate of 40-60%. However, %30-50 of HCV induced chronic liver disease patients don't show any known transmission routes of HCV infection. In our study, we chose to analyze intrafamilial transmission of HCV. Our index group was formed by 40 chronic liver diseased patients (26 female, 14 male, aged between 22-76, mean age: 55±7). Study group was formed by 92 family subject index group (26 spouse, 55 children, 11 others). Twentythree thousand and five hundred blood donors were used as control group. Anti-HCV was studied via second generation ELISA method, and HCV-RNA by PCR method. We found only two anti-HCV-seropositivity (1 spouse, 1 son) out of 92 study group members. But both of them had a history of blood transfusion, therefore their case was not considered as intrafamilial transmission. No anti-HCV seropositivity was found in other family members. Anti-HCV was found in 290 blood donors, at a rate of 1.2%. No significant difference was found between study and control group. In conclusion, intrafamilial transmission of HCV is very unlikely.

Key words: Hepatitis C Virus, HCV, intrafamilial transmission.

Giriş

Akut hepatit C virüsü (HCV) hepatiti, akut viral hepatitlerin % 21'ini oluşturmaktadır ve % 40-60 oranında kronikleşerek ciddi bir sağlık problemi yaratmaktadır (1). Akut HCV enfeksiyonu, özellikle post-transfüzyon non-A non-B hepatitlerinin % 50-75 gibi büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır (2). 1986 yılına kadar posttransfüzyon hepatiti % 5-13 oranında görülmekte olup, bu olguların çoğunun akut C hepatitine bağlı olduğunun anlaşılmıştır. Bu nedenle, batı ülkelerinde kan donörlerinde anti-HCV rutin olarak taramaya girilmiş ve posttransfüzyon hepatiti oranı % 1.5-9 düzeyine düşmüştür (3). HCV seroprevalansı toplumlara

göre farklılık göstermekte olup, Japonya gibi ülkelerde % 30'lara varan seroprevalansla endemik olarak seyretmektedir. Batı ülkelerinde ise bu oran % 0.5-2 arasındadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık akut C hepatiti insidansı 1995'de 15/100.000 olup, 1985 yılından sonra HCV enfeksiyonu için risk grubu olan intravenöz ilaç bağımlılarının daha steril şartlarda iğne kullanımı ile birlikte % 50 azalma göstermiştir (4). HCV hepatiti her kesimde aynı oranda olmayıp, belli risk taşıyan gruplarda daha yüksek oranda gözlenmektedir. HCV bulaşında en önemli yolların kan ve kan ürünleri transfüzyonu, intra venöz

Osmangazi Üni. Tıp Fak. *Gastroenteroloji BD, **Hematoloji BD

ilaç bağımlılığı, hemodializ ünitesi olduğu bilinmektedir. Ayrıca perkütan bulaşa maruz kalabilme nedeniyle sağlık personelinde HCV enfeksiyonunun genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı ve/veya hepatosellüler kanseri olanların % 30-50'sinin öyküsünde HCV enfeksiyonu için bilinen bulaş yolları bulunmamaktadır (4). Bu nedenle HCV enfeksiyonunda bilinen yolları dışında, aile içi geçiş gibi başka yolların da olabileceği düşünülmektedir. Aile içi bulaşını inceleyen araştırmalarda ise farklı oranlar ve çelişkili veriler bulunmaktadır.

Araştırmamızda HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen hastaların eş ve aynı evde yaşayan diğer aile bireylerinde HCV seroprevalansı, seksüel ve non-seksüel bulaş sıklığının araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamızda klinik ve laboratuvar HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı alan 40 hasta (26 kadın, 14 erkek) indeks grubu olarak belirlenmiştir. İndeks hastalarının yaşı 22-76 arasında olup, genel yaş ortalaması: 55 ± 7 , kadın hastalardaki yaş ortalaması: 59 ± 4 , erkek hastalardaki yaş ortalaması: 50 ± 7 'dir. İndeks olgularında 34 (%85) hastaya karaciğer biyopsisi yapılarak, kronik karaciğer hastalığı tanısı histopatolojik olarak da desteklenmiştir. Karaciğer biyopsisinde 23 hastada kronik aktif hepatit, 11 hastada siroz saptanmıştır. Portal hipertansiyon varlığı açısından değerlendirildiğinde 17 hastada (%43) portal hipertansiyon saptanmıştır.

İndeks hastalarıyla aynı evde yaşayan yaşı 3-68 arasında değişen, 26 eşi (17 erkek, 9 kadın), 55 çocuk ve 11 diğer yakınlarından oluşan 92 aile bireyi araştırma grubu olarak belirlenmiştir. Aile bireyleri HCV bulaşı açısından risk oluşturabilecek; kan transfüzyonu, i.v. ilaç bağımlılığı gibi faktörler açısından sorgulanmışlardır.

1996-1998 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Kan Bankası'na başvuran 23.500 kan donorü (18-60 yaş arası, yaş ortalaması 42 ± 9) kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

İndeks ve araştırma olgularının tamamında anti-HCV II. Jenerasyon ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Abbott firmasına ait kit ile çalışılmıştır. Kontrol olgularında anti-HCV II. Jenerasyon ELISA yöntemiyle Organon firmasına ait kit ile çalışılmıştır. Kırk indeks olgusunun 24 tanesinde (%60) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV-RNA çalışılmıştır.

Bulgular

Araştırma grubundaki genel yaş ortalaması: 31 ± 14 'dir. Eşlerdeki genel yaş ortalaması: 54 ± 7 , kadınlarda (eşlerde) yaş ortalaması: 49 ± 9 , erkeklerdeki (eşlerde) yaş ortalaması ise 62 ± 6 olarak bulunmuştur. Ortalama evlilik süresi 28 ± 7 yıldır. İndeks olgularının çocuklarındaki yaş ortalaması 19 ± 11 'dir.

İndeks olgularından HCV-RNA çalışılan 24 hastanın tama-

mında HCV-RNA pozitif olarak bulunmuştur. Kırk indeks olgunun HCV seropozitifliği araştırılan 92 aile bireyinde, 1 eş (erkek) ve 1 çocuk (babası indeks olgusu olan 22 yaşındaki bir erkek) olmak üzere 2 kişide anti-HCV pozitifliği tespit edilmiş, fakat anti-HCV'si pozitif saptanan eşin öyküsünde massif kan transfüzyonu olması ve 22 yaşındaki diğer olgunun öyküsünde de babasından (indeks hasta) kendisine kan transfüzyonu olması nedeniyle seropozitiflikler aile içi bulaş göstergesi olarak kabul edilmemiştir. Araştırma grubunda aile içi geçiş kabul edilebilecek HCV seropozitifliği saptanmamıştır.

Kontrol grubu olarak kullanılan 23.500 kan donöründe 290 (%1.2) anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Araştırma grubu ile kontrol grubu arasında HCV seropozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,127$, $p>0.05$).

Tartışma

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995'de yıllık 28.000 yeni HCV enfeksiyonu rapor edilmiştir (1,4). Non-A Non-B hepatitlerinin büyük bir kısmı HCV hepatiti olup % 53'ünde bilinen bir parenteral enfeksiyon kaynağı saptanmamaktadır (2). Hepatit C virüsü her ikisi de seksüel yolla bulaşabilen HBV ve HIV ile epidemiyolojik karakteristikler göstermektedir. Literatürde HCV'nin seksüel ve non-seksüel aile içi bulaşını gösteren araştırmalarda çelişkili sonuçlar ve saptanan oranlarda geniş farklılıklar bulunmaktadır (5-11). Aile içi seropozitifliğin % 39'lara ulaştığı, oranın en yüksek olduğu seriler HCV'nin endemik olduğu bölgelerden bildirilmektedir. HCV'nin endemik olduğu bölgelerde aile içi bulaş olmaması halinde dahi, toplumdakine paralel olarak aile bireylerinde de HCV seropozitifliği yüksek oranda bulunmaktadır. Nakashima ve ark. (12) indeks olgularının eşlerindeki anti-HCV oranını % 38.6 olarak bulmuşlardır. Ancak Japonya'da o yörede HCV'nin endemik olması, indeks grubunun eşleri ile toplumdaki aynı yaşdaki bireylerde anti-HCV pozitiflik oranında fark olmaması ve indeks grubu ile anti-HCV pozitif saptanan eşlerdeki HCV genotipinin aynı olmaması nedeniyle, eşlerdeki HCV pozitifliğinin indeks hasta olan eşinden değil toplumdaki bulaştığı kararına varılmıştır (12). Seksüel geçişi inceleyen diğer araştırmalarda ise bu oran % 0-14 arasında değişiklik göstermektedir (1,6,8,9,13-15). Seksüel yolla bulaş olasılığı nedeniyle vücut sekresyonlarında, özellikle tükürük ve ejakülatta HCV varlığı araştırılmıştır. Tükürük ve ejakülatta HCV'nin varlığını gösteren az sayıda araştırmaya karşın, vücut sekresyonlarında HCV-RNA'nın bulunmadığını gösteren araştırmalar çoğunluktadır (16-19). Bizim araştırmamızda sadece 1 eşde HCV seropozitifliği saptanmış ancak bu kişinin öyküsünde massif kan transfüzyonu olması nedeniyle seksüel bulaş olduğu söylenememiştir. Geriye kalan 25 eşin hiçbirinde HCV seropozitifliği bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda HCV'nin seksüel yolla bulaşında çeşitli faktörlerin bulaş riskini arttırdığı gözlenmiştir. Bu faktörler; HCV enfeksiyonuna HIV pozitifliğinin eşlik etmesi, i.v. madde bağımlılığı, venereal hastalık varlığı, seksüel aktivitenin

homoseksüel şekilde gerçekleşmesi, sık seksüel aktivite, bulaştırıcının erkek olması ve indeks grubunda sadece biyokimyasal bozukluk değil, kronik karaciğer hastalığı kliniği bulunmasıdır (6,10,11,14,20). Bizim araştırmamızda indeks grubumuzun tamamı kronik karaciğer hastalarından oluşmasına rağmen eşlerde bulaş saptanmamıştır. HCV'nin seksüel yolla bulaşını yüksek saptayan araştırmalarda, bu risk faktörlerinden bir veya birkaçının varlığı dikkat çekmektedir. Bizim indeks grubumuz ve eşlerinde diğer risk faktörlerinin bulunmaması, hastalardaki ortalama yaşın yüksekliği nedeniyle seksüel aktivitenin seyrekliği ve indeks eşlerin çoğunun kadın olması nedeniyle, seksüel yolla bulaşın gerçekleşmediği düşünülmektedir. Seksüel bulaşta evlilik süresi uzunluğu üzerinde de durulmaktadır. Araştırmamızda evlilik süresi 28±7 yıl olarak saptanmasına rağmen, indeks hastalarının evliliğin kaçınıcı yılında HCV enfeksiyonuna yakalandığı, dolayısıyla eşlerin ne kadar süre HCV'ye maruz kaldıkları bilinmemektedir. Ancak kronik karaciğer hastalığının uzunluğunun bir göstergesi olarak indeks grubunda 17 hastada (%42) portal hipertansiyon saptanmış olması, hastalığın olgularımızda uzun seyirli olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen araştırmamızda evlilik ve hastalık süresinin uzunluğundan etkilenmeksizin eşlerde HCV seropozitifliği bulunmamıştır.

Araştırmamızda non-seksüel aile içi geçiş saptanmamıştır. Çeşitli araştırmalarda non-seksüel aile içi geçişte ortalama oran % 2-5 arasındadır ve aile içi geçişin nadir veya toplum ortalamasından farksız olduğu belirtilmektedir (14,15,21,22). Bir araştırmada ise 97 aile bireyinde (eş dışındaki bireyler) HCV seropozitifliği saptanmamıştır (9). Türkiye'deki araştırmalarda da non-seksüel geçiş için % 4.2 ve % 1.4 oranları verilmektedir (10,11). Non-seksüel bulaşta anne-çocuk (özellikle anne-infant) bulaş, ikili arasındaki yakın ilişki nedeniyle en sık görülen bulaş şeklidir. Bizim olgularımızda anne-çocuk bulaş saptanmamıştır. Literatürde bu konudaki en yüksek oranlardan biri anne-çocuk geçişini % 25 (2 çocuk/8 anne) oranında saptamıştır, ancak bu araştırmada olgu sayısının azlığı dikkat çekmektedir (15). Anne-infant bulaşında diğer araştırmalarda ortalama belirtilen oran ise % 10 düzeyindedir (1). Bulaş nadiren maternal şekilde, daha sıklıkla doğum sırasında veya sonraki dönemlerde oluşabilmektedir. Maternal bulaş için en önemli faktörün anne serumundaki virüs titrasyonu olduğu gösterilmiş, 10⁶ ve üzerinde titrasyonlarda bulaş olasılığının arttığı belirlenmiştir (23). Doğumdan sonra gelişen bulaşta, titrasyona paralel olarak nadir de olsa virüsün anne sütüne geçebileceği gösterildiği için emzirmenin de bir bulaş yolu olabileceği düşünülmektedir. Bizim araştırmamızda yirmidört kadın hastanın çoğunluğu doğurganlık çağında olmayıp, kadın hastalardaki ortalama yaş 57±4 ve en küçük çocuk 3 yaşındadır. Araştırma olgularımızda infant olmaması, hatta çocukların çoğunun anneye ilişkilerinin azaldığı erişkin yaşda olması (yaş ort. 23±11) nedeniyle anne-çocuk bulaş saptanmadığı düşünülmektedir. Bir diğer neden de indeks annelerdeki virüs titrasyonunun düşük olması olabilir.

Sonuç olarak; indeks grubunun aile bireylerinde HCV seropozitifliği saptanmamıştır. Araştırmamızda seropozitiflik saptanmamasının, HCV'nin seksüel bulaşında risk oluşturan yandaş faktörlerin olmaması, aile bireylerinin dağılımındaki özellikler ve toplumumuzda HCV'nin endemik olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda HCV'nin aile içi bulaş göstermediği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Alter MJ: Epidemiology of Hepatitis C in the West, Mansell MB, Locarni SA: Epidemiology of Hepatitis C in the East. Rothchild MA (ed), Seminars in liver Disease: Hepatitis C'1995, 15: 5-32.
- Alter MJ, Margolis HS, Kracynski K, et al: The Natural History of community-acquired hepatitis C in the United States. N Engl J Med, 1992, 327: 1899-1905.
- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, et al: Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a transfusion associated hepatitis. N Engl J Med, 1990, 323: 1107-1112.
- Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C infection. JAMA, 1990, 264: 2231-2235.
- Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al: The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C infected males: An international, multicenter study. Blood, 1992, 80: 540-543.
- Peano GM, Fenoglio LK, Menardi G, et al: Heterosexual transmission of hepatitis C virus in family groups without risk factors. BMJ, 1992, 305: 1473-1474.
- Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, et al: Lack of Evidence for Heterosexual Transmission of Hepatitis C. Am J Gastroenterol, 1992, 87: 1849-1851.
- Osella AR, Massa MA, Joeekes S, et al: Hepatitis B and C Virus Sexual Transmission Among Homosexual Men. Am J Gastroenterol, 1998, 93 (1): 49-52.
- Arif M, Al-Swayeh M, al Faleh FZ: Risk of Hepatitis C virus infection among household contact of Saudi patients with chronic liver disease. J Viral Hepatit, 1996, 3: 97-101.
- Gürbüz AK, Dağalp K, Gülşen M ve ark.: Hepatit C virus Enfeksiyonunda Aile İçi Geçiş. Gastroenteroloji, 1993, 4: 405-408.
- Hafta A, Çolakoglu, Akkız H ve ark.: Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Derg, 1996, 1: 46-49.
- Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, et al: Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus Among the Population of an Endemic Area of Japan. JAMA, 1995, 274: 1459-1461.
- Tajima K, Shimotoho K, Oki S: Natural horizontal transmission of hepatitis C in microepidemic town in Japan. Lancet, 1991, 337: 1410-1411.
- Noguchi S, Sata M, Suzuki H, et al: Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. Scand J Infect Dis, 1997, 29: 23-28.
- Goto M, Fujiyama S, Kawano S, et al: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. J Gastroenterol Hepatol, 1994, 9: 13-18.
- Takamatsu K, Koyanagi Y, Okita K, et al: Hepatitis C virus in saliva (letter). Lancet, 1996, 336: 1515.
- Wang JT, Wang TH, Lin JT, et al: Hepatitis C virus RNA in saliva of patients of patients with posttransfusion Hepatitis C infection (letter). Lancet, 1991, 337: 48.
- Fried MW, Shindo M, Fong T-L, et al: Absence of Hepatitis C virus viral RNA from Saliva and Semen of Patients With Chronic Hepatitis C. Gastroenterology, 1992, 102: 1306-1308.
- Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al: Failure to detect Hepatitis C virus genome in human secretions with polimerase chain reaction. Hepatology, 1991, 14: 763-767.
- Tedder RS, Gilson RJC, Briggs M, et al: Hepatitis C virus: Evidence for sexual transmission. BMJ, 1991, 302: 1299-1302.
- Garcia-Bengoecha M, Cortes A, Lopez P, et al: Intrafamilial spread of Hepatitis C virus infection. Scand J Infect Dis, 1994, 26: 15-18.
- Hou CH, Chen WY, Kao JH, et al: Intrafamilial transmission of Hepatitis C virus in hemodialysis patients. J Med Virol, 1995, 45: 381-385.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al: Transmission of Hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med, 1994, 330: 744-750.