

Hepatit C virusu enfeksiyonunun aile içi geçişi

Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection

Dr. Ali HAFTA¹, Dr. Salih ÇOLAKOĞLU¹, Dr. Ender SERİN¹, Dr. Fügen YARKIN²,
Dr. Hikmet AKKIZ¹, Dr. Yılmaz ERGÜN¹, Dr. Macit SANDIKÇI¹, Dr. Fatih KÖKSAL²,
Dr. İsmail ŞAHİN³

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı²,
Adana Tarsus Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği³, Tarsus

ÖZET: Bu çalışmada hepatit C virusu (HCV)'nin aile içi geçişi araştırıldı. Bu amaçla HCV etyolojili kronik karaciğer hastalığı nedeniyle izlenen 140 indeks hasta ile bu hastaların yakınları olan 105 eş, 246 çocuk, 43 kardeş ve 102 diğer yakınlar olmak üzere toplam 496 aile yakınına ait serum örneklerinde anti HCV antikorları ikinci kuşak ELISA testi kullanılarak tayin edildi. Serum örnekleri HCV RNA yönünden de PCR metodu ile araştırıldı. Kontrol grubu 324 sağlıklı hamile kadından oluşmaktaydı. İndeks olguların aile yakınlarındaki anti HCV seroprevalansı %4.2 olarak bulunurken kontrol grubunda ise %0.3 olarak saptandı ($p<0.01$). İndeks olguların eş, çocuk, kardeş ve diğer yakınlarındaki anti HCV seropozitifliği sırasıyla %7.6, %3.6, %2.3 ve %2.9 olarak bulundu. HCV RNA pozitif 108 indeks olgunun aile yakınlarının 21'inde anti HCV pozitif bulunurken, HCV RNA negatif 32 indeks olgunun aile yakınlarının hiç birisinde anti HCV pozitifliği saptanmadı. Bu çalışmanın sonuçları HCV'nin aile içi geçişinin öncelikle seksüel yol ile gerçekleştiğini ve indeks olgunun HCV RNA'sının pozitif olmasının HCV'nin bulaşmasında önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: **HCV, aile içi geçiş**

SUMMARY: In this study, the intrafamilial transmission of hepatitis C virus (HCV) was investigated. For this aim, the serum samples from 496 family members consisting of 105 spouses, 246 children, 43 sublings and 102 other relatives and 140 index patients with chronic liver disease caused by HCV were screened for anti HCV antibodies by second generation ELISA test. The serum samples were also analyzed for HCV RNA by PCR method. Control group comprised 324 healthy pregnant women. Anti HCV seroprevalence was found to be 4.2% in the family members of index patients, whereas, 0.3% in control group ($p<0.01$). The anti HCV prevalences in spouses, children, siblings and other contacts of the index patients were 7.6%, 3.6%, 2.3% and 2.9% respectively. Anti HCV positivity was found in 21 of family members of HCV RNA positive 108 index cases where as anti HCV positivity was not detected in any of family member of HCV RNA negative 32 index cases. The results of this study suggest that the intrafamilial transmission of HCV primarily occurs by sexual transmission and the HCV RNA of the index patients being positive is important for the spread of HCV.

Key Words: **HCV, intrafamilial transmission**

DÜNYADA ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan hepatit C virusu (HCV), 1989 yılında rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Non-A Non-B (NANB) hepatitlerine neden olan etkenlerden biri olarak tanımlanmıştır (1). HCV'nin başlıca parenteral yolla bulaştığı bilinmektedir (2,3). Ancak sporadik NANB hepatitlerinin yaklaşık %25-50'sinden HCV'nin sorumlu olduğunun bulunmasından sonra parenteral yol dışında da HCV'nin bulaşabileceği düşünülmüştür.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarla vücut sekresyonlarıyla bulaşma konusunda önemli bilgiler sağlanmıştır. HCV enfeksiyonu olan bazı olguların tükürük, idrar, semen ve asit mayi örneklerinde po-

limeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak HCV RNA pozitif bulunmuştur (4-6). HCV'nin seksüel geçişi henüz gizemini korumaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar HCV'nin parenteral yol dışında; cinsel temas, aile içi ilişki, ya da henüz iyi tanımlanamayan yollarla bulaşmasının mümkün olduğunu göstermektedir.

Biz Çukurova bölgesinde hepatit C virus enfeksiyonu olguların aile yakınlarındaki HCV enfeksiyon sıklığını, muhtemel bulaşma yollarını, eşler arası geçişin diğer bulaşma yollarına göre oranını saptamak ve hijyenik şartların bulaşma etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 1993 - Nisan 1995 tarihleri

Tablo 1. İndeks olguların histopatolojik sonuçları

Histopatolojik tanı	Sayı	Yüzde (%)
Kronik Persistan Hepatit	8	5.7
Kronik Aktif Hepatit	34	24.2
Siroz	72	51.4
Histopatolojik tanısı olmayanlar	26	18.5

arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yatarak tedavi gören veya polikliniklere çeşitli yakınmalar nedeniyle başvuran hepatit C virus etyolojili kronik karaciğer hastalığı olan 140 indeks olgu ile bu olguların aynı evde oturan eş, çocuk, kardeş ve diğer yakınları olmak üzere toplam 496 aile üyesinde anti HCV antikorları araştırıldı.

Tüm indeks olguların serum örnekleri önce anti HCV antikorları yönünden ikinci jenerasyon ELISA (Abbott) kiti kullanılarak çalışıldı. Daha sonra iki aşamalı "nested" PCR yöntemi kullanılarak bu olguların serum örneklerinde HCV RNA araştırıldı.

Anti HCV pozitif 140 indeks olgunun 96'sı (%68.5) erkek olup, ortalama yaşları 50.8 ± 13.6 yıl, 44'ü (%31.5) ise kadın olup ortalama yaşları 53.9 ± 13.4 yıl idi. Her iki cinsiyet grubunda yaş dağılımı, 14-80 arasında olup, ortalama yaş 50.3 ± 13.4 olarak saptandı.

İndeks olgular histopatolojik tanılarına göre kronik persistan hepatit (KPH), kronik aktif hepatit (KAH), siroz (S) ve histopatolojik tanıları belirlemeyenler olarak gruplandırıldı. İndeks olgular da alkol ve otoimmün karaciğer hastalığı öyküsü bulunmuyordu. İndeks olgular ve aynı evde oturan aile yakınlarıyla yapılan sorgulamada; kan transfüzyon öyküsü, evde ortak kullanımı muhtemel olan havlu, jilet, cımbız, tırnak makası ve enjektörlerin kullanım öyküsü, ailelerin hijyenik koşulları, geçmişte operasyon öyküsü, sarılık öyküsü, hemodiyaliz öyküsü, intravenöz ilaç bağımlılığı öyküsü, indeks olguların evlilik süresi, evlilik dışı ilişkinin olup olmadığı, ailelerin sosyo-ekonomik durumu ve alkolizm öyküsü olup olmadıkları araştırıldı. Anti HCV pozitif indeks olgu yakınlarındaki HCV enfeksiyonunun tanısı için ikinci jenerasyon anti HCV ELISA (Abbott) kiti kullanıldı. Pozitif bulunan vakaların serum örneklerinde iki aşamalı "nested" PCR uygulanarak HCV RNA araştırıldı.

Kontrol grubu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran 324 sağ-

Tablo 2. Hepatit C'ye bağlı kronik karaciğer hastalarının aile üyelerinde anti HCV sıklığı

	Eş	Çocuk	Kardeş	Diğer	Toplam
İndeks olgu yakınları	105	246	43	102	496
Anti HCV pozitifliği	8 % (7.6)	9 % (3.6)	1 % (2.3)	3 % (2.9)	21 % (4.2)

lıklı hamile kadından oluşmaktaydı. Bu vakaların ortalama yaşı 26.7 ± 7.3 yıl idi.

İndeks olguların aile yakınları ve kontrol grubunda saptanan anti HCV oranları Fisher Exact testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma kapsamına alınan HCV etyolojili kronik karaciğer hastalığı olan indeks olguların 114'üne (%81.4) perkütan ya da peritonoskopik yöntemle karaciğer biyopsisi yapıldı. Olguların 26 (%18.6)'sına hematolojik testlerin uygun olmayışı ya da olguların biyopsiyi kabul etmemeleri nedeniyle biyopsi yapılamadı. Olgularımızın histopatolojik sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Biyopsi yapılamayan olgularda klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle tanı konulmuştur.

Yüz kırk indeks olgunun 105'i (70 erkek, 35 kadın) evli olup ortalama evlilik süresi 28.5 ± 10.7 yıl idi. İndeks olguyla evli anti HCV pozitif eşlerin (8 eş) ortalama evlilik süresi 27.2 ± 10.2 yıl olarak bulunurken, indeks olguyla evli anti HCV negatif eşlerin (97 eş) ortalama evlilik süresi 28.7 ± 10.8 yıldır ($p > 0.05$). İndeks olgu akrabalarının ortalama yaşları 50.8 ± 13.6 yıl idi. Bunlardan anti HCV pozitif 21 akrabanın ortalama yaşı 51.1 ± 13.9 , anti HCV negatif 475 akrabanın ortalama yaşı 50.5 ± 13.7 yıl olarak bulundu ($p > 0.05$).

İndeks olguların aile yakınlarındaki anti HCV seropozitifliği %4.2 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise bu oran %0.3 olarak bulundu. Sonuçlar

Tablo 3. İndeks vakaların hijyenik durumu

Sayı	İndeks olguların hijyenik durumu	Anti HCV -pozitifliği (akrabada)
24	İyi	1 (%4.1)
76	Orta	12 (%15.7)
40	Kötü	8 (%20.0)

Tablo 4. İndeks olguların aile üyelerinde cinsel temas dışındaki muhtemel bulaşma yolları.

	<i>Aile içi kan transfüzyonu</i>	<i>Kan transfüzyonu</i>	<i>Operasyon</i>	<i>IV ilaç bağımlı</i>	<i>Diyaliz</i>	<i>Dişle ilgili girişim</i>	<i>Ortak eşya kullanımı</i>
HCV(+) (21 olgu)	0	1 (%4.7)	2 (%9.5)	0	0	7 (%33.3)	18 (%85.7)
HCV(-) (475 olgu)	0	13 (%2.7)	24 (%5.0)	0	0	97 (%20.4)	340 (%71.5)

istatistiki olarak karşılaştırıldığında indeks olguların aile üyelerindeki anti HCV seroprevelansı ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.01$).

Yüzbeş eşin 8'inde (%7.6), 246 çocuğun 9'unda (%3.6), 43 kardeşin 1'inde (%2.3) ve 102 diğer yakınların (Amca, teyze, hala, torun v.s.) 3'ünde (%2.9) anti HCV pozitif bulundu (Tablo 2).

Hijyenik koşulları orta ve kötü olan indeks olguların aile üyelerinde anti HCV seropozitiflik oranı hijyenik koşulları iyi olanlara göre yüksek bulundu ($p<0.01$) (Tablo 3).

İndeks olguların anti HCV pozitif ve anti HCV negatif yakınları arasında cinsel temas dışındaki diğer muhtemel bulaşma yolları yönünden istatistiki olarak bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

İndeks olgularda ve anti HCV pozitif aile üyelerindeki PCR sonuçları Tablo 5'te görülmektedir.

İndeks olgularda ve anti HCV pozitif aile üyelerindeki PCR sonuçları Tablo 5'te, HCV-RNA pozitif olan ve olmayan indeks olguların aile yakınlarındaki anti HCV sonuçları Tablo VI'da görülmektedir. Tablo 4'de görüldüğü gibi HCV RNA negatif indeks olguların aile yakınlarının hiç birisinde anti HCV seropozitifliği bulunmadı.

TARTIŞMA

Hepatit C virusu bulaşımının esas olarak parenteral yolla olduğu ve enfeksiyon kaynaklarının başında da hepatit-B virusunda (HBV) olduğu gibi enfekte kan ve kan ürünlerinin rol aldığı bilinmektedir. Ancak yakın zamanlarda HCV'nin parenteral yol dışında da bulaşabileceği konusunda çok

sayıda çalışma bildirilmiştir (7,9). Biz çalışmaya dahil ettiğimiz 140 indeks olgunun anti HCV pozitif 21 aile üyesinin 1'inde (%4.7) kan transfüzyonu, 7'sinde (%33.3) dişle ilgili girişim, 2'sinde (%9.5) operasyon öyküsü saptadık. 11 olguda (%52.3) önceden tanımlanan bir risk faktörü belirleyemedik.

Garcia-Bengoechea ve ark. (10) 161 indeks olgunun 401 aile üyesini anti HCV antikorları yönünden değerlendirdikleri çalışmada indeks olgu eşlerinde bu oran %4.7 iken eş dışı diğer aile bireylerinde %2.5 oranında anti HCV pozitif bulunmuştur. Tüm aile üyelerinde ise %3.2 oranında anti HCV seropozitifliği bulunmuştur.

Kronik karaciğer hastalarının aynı evde oturan aile yakınlarındaki anti HCV sıklığı değişik çalışmalarda % 8-10 oranında bulunmuştur (2,11). İtalya'da yapılan bir çalışmada anti HCV pozitif sirotik olguların aile bireylerinde anti HCV prevalansı %29 olarak saptanmıştır (12). Ülkemizde aile içi bulaşım ile ilgili Ertem ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (13) aile bireylerinde %4.9, eşlerde %7.6 ve diğer aile üyelerinde ise %4.3 anti HCV seropozitifliği tesbit edilmiştir. Gürbüz ve ark. (14) 29 indeks vakanın tüm aile bireylerinde %8.8, eşlerde %30.4 ve diğer aile bireylerinde %1.4 anti HCV seropozitifliği bulmuşlardır. Kaymakoglu ve ark. 43 Hepatit C Virusuna bağlı kronik karaciğer hastalarının 92 aile üyesinde yaptıkları çalışmada eşler arası anti HCV pozitifliğini %7.7 ve toplam aile üyelerinde ise %3.3 olarak bulmuşlardır (15).

Çalışmamızda ise 140 indeks olgunun 496 aile üyesi arasında 21 (%4.2) olguda anti HCV seropozitifliği saptandı. Anti HCV pozitifliği eşlerde %7.6'lık oranla eş dışı diğer aile yakınlarında

Tablo 5. PCR sonuçları

	<i>anti HCV pozitifliği</i>	<i>HCV RNA pozitifliği</i>	<i>HCV RNA negatifliği</i>
İndeks olgular	140	108 (%77.7)	32 (%23.3)
İndeks olgu yakınları	21	13 (%61.9)	8 (%38.1)

Tablo 6. HCV RNA(+) ve HCV RNA(-) indeks olgularda aile yakınlarındaki anti HCV sonuçları.

108 HCV RNA (+) indeks olguların aile yakınları			32 HCV RNA (-) indeks olguların aile yakınları	
Anti HCV pozitifliği	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
	21	%19	0	0

%3.3'lük orandan yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Literatür bulguları da bizim sonucumuza benzer şekilde HCV'nin aile içi geçişinin en çok seksüel yolla olduğunu göstermektedir (11-14).

Çocuklarda ve seksüel temasın söz konusu olmadığı diğer aile üyelerinin HCV enfeksiyonu yönünden risk altında olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (16,17). Nishiguci ve ark. (15) anti HCV pozitif anne babaya sahip çocukların %21'inde anti HCV pozitifliği bulurken, anti HCV negatif anne baba çocuklarının tamamında anti HCV'yi negatif bulmuşlardır.

Aile içi bulaşmayı gösteren epidemiyolojik bulgulara rağmen, bu bulaşmanın nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yakın temas, vücut sekresyonları, ortak kullanılan eşyaların (Jilet, cımbız, diş fırçası, enjektör, banyo malzemesi) deri ve mukoza bütünlüğünün hasar gördüğü yüzeysel yara ve sıyrıklara teması rol oynayabilir. Hsu ve ark. (18) serumda HCV RNA pozitif olan 19 hastanın vücut salgılarında PCR ile HCV RNA tesbit edememişlerdir. Bunun en muhtemel nedeni viremi düzeyinin düşüklüğü veya vücut sıvılarındaki HCV RNA titresinin çok düşük olması olabilir. Çünkü sonraki bazı çalışmalarda, tükürük, idrar, semen ve asit sıvısında HVC RNA bulunduğu gösterilmiştir (4). HCV ile enfekte insan tarafından ısırlan bir vakada HCV enfeksiyonunun oluşması tükürük ile bulaşmayı düşündürür (19). Viremi düzeyi ne kadar

yüksekse vücut sıvılarında HCV RNA bulunması o kadar artar. Bu bilgiler anti HCV enfeksiyonunun bulaşmasında vücut sıvılarının potansiyel rolünü gösterir.

Alter ve ark. (20) belirgin bir parenteral bulaşma öyküsü olmayan anti HCV pozitif olguların çoğunun düşük sosyo-ekonomik statüde olduğunu ve dolayısıyla hijyenik koşulların yetersiz olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda hijyenik koşulları orta ve kötü olan indeks olguların aile üyelerindeki seropozitiflik oranını hijyenik koşulları iyi olanlara göre yüksek saptadık ($p<0.01$). Bu durum belki de HCV'nin hasar görmüş deri ve mukozalar aracılığı ile bulaştırmayı kolaylaştırmaktadır.

Aile içi HCV enfeksiyonunun araştırılmasında bugün için en değerli tanı, PCR metodu ile HCV RNA'nın araştırılması ve gerek indeks olgularda gerekse aile bireylerinde genotip tayinlerinin yapılması, böylece bireylerin aynı genotip HCV ile enfekte olup olmadığını saptanmasıdır. Biz çalışmamızda indeks vaka yakını anti HCV pozitif 21 olguda PCR ile HCV RNA varlığını araştırdığımızda 13'ünde (%61.9) HCV RNA tesbit ettik. Ancak bu olgularda genotip tayini yapılmamıştır. HCV RNA negatif indeks olguların aile yakınlarının hiç birisinde anti HCV seropozitifliği bulunmadı. Bu sonuç, kanda HCV RNA'nın pozitif bulunmasının aile içi geçişte önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
2. 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 virus infection. *JAMA* 1990; 264:2231-2235.
3. Alter HJ, Margolis HS, Krawczynski, et al. Clinical outcome and risk factors associated with hepatitis C in the United States. *Hepatology* 1989;10:581.
4. Liou TC, Change TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992; 37:192-207.
5. Couzigou P, Richard L, Dumas F. Detection of virus HCV RNA in saliva of patient with chronic hepatitis (Abstract). *Gastroenterology* 1992; 102: A 795.
6. Abe K, Inchauspe G, Transmission of hepatitis C by Saliva. *Lancet* 1991; 337:248.
7. Oshita M, Hayashi N, Kosahara A et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus (Abstract). *Hepatology* 1992; 16:581 (A270).
8. Riesra S, Souarez A, Rodrigo L, Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990; 113:411-412.
9. Thaler M, Park CK, Landers DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338:17-18.
10. Garcia-Bengoechea-M, Cortas A, Lopez P, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:15-18.
11. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Intrafamilial

- transmission of hepatitis C virus in Japan. *J Med Virol* 1991; 33:114-116.
12. Mondello P, Patti S, Vitale MG, et al. Anti HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of the Liver: preliminary result. *Infection* 1992; 20:51-22.
13. Ertem S, Özütemiz Ö, İşler M, et al. Hepatit C virus enfeksiyonun aile içi bulaşması. *Gastroenteroloji* 1994;3:508-512.
14. Gürbüz A, Dağalp K, Gülşen M, Barut A. Hepatit C enfeksiyonunda aile içi geçiş. *Gastroenteroloji* 1993;3:404-408.
15. Kaymakoglu S, Ökten A, Çakaloğlu Y, et al. Hepatit C virüsünün aile içi bulaşması. *Klinik Derg.* 1992; 5:180-182.
16. Nishiguchi S, Fukuda K, Shrom S, et al. Familial clustering of HCV. *Lancet* 1992; 339:1486.
17. Perez M, Sanchez A, Lissen E. Transmission of Hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990;113:411.
18. Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14:763-767.
19. Dusheiko GM, Smith M, Schever PJ. Hepatitis C transmitted by a human bite. *Lancet* 1990; 336:503-504.
20. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327:1899-1905.