

Hepatit C Virusunun Aile İçi Bulaşması

Sabahattin Kaymakoğlu¹, Atilla Ökten¹, Yılmaz Çakaloğlu¹, Selim Badur²,
Fatih Beşışık¹, Arif Acar¹, Celal Ulaşoğlu¹, Levent Erdem¹, Süleyman Yalçın¹

Özet: Hepatit C virusu (HCV)'nin aile içi bulaşıcılığını değerlendirmek için, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarının aile üyelerindeki HCV antikoru (anti-HCV) sıklığını araştırdık. Çalışmaya, 43 hastanın (22 kronik hepatit, 21 karaciğer sirozu) 92 aile üyesi (39 eş, 42 çocuk, 6 ebeveyn ve 5 kardeş) dahil edildi. Hem hastalarda hem de aile üyelerinde anti-HCV, ikinci kuşak ELISA ile "Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay" kiti kullanılarak test edildi; pozitif sonuçlar RIBA ile "Chiron RIBA HCV test system-second generation assay" kiti kullanılarak doğrulandı. Anti-HCV, üç (% 3.3) aile üyesinde pozitif bulundu, bu vakaların tümü hastaların eşleriydi. HCV'nin aile içi bulaşıcılığının düşük olduğu, enfekte hastaların eşlerinin bulaşıcılık yönünden artmış bir risk altında buldukları kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C virusu, aile içi bulaşma.

Summary: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. To evaluate the frequency of intrafamilial transmission of hepatitis C virus (HCV), we studied the rate of anti-HCV positivity in family members of patients with HCV-related chronic liver disease. Ninety-two family members (39 spouses, 42 offspring, 6 parent and 5 siblings) of 43 patients (22 with chronic hepatitis, 21 with liver cirrhosis) were included in this study. Anti-HCV was tested by using second generation ELISA ("Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay" kits) in both patients and family members. Positive results were confirmed by using second generation RIBA ("Chiron RIBA HCV test system-second generation assay" kits). Anti-HCV was found positive in three (3.3 %) of family members and all of them were spouses of patients. These data have suggested that the risk of intrafamilial transmission of HCV is low and sexual partners of infected patients appear to be at increased risk.

Key Words: Hepatitis C virus, intrafamilial transmission.

Giriş

Hepatit C virusu (HCV), "nonenterik" non-A, non-B hepatitinin asıl etkenidir ve HCV enfeksiyonu hastaların yaklaşık yarısında kronikleştiği için, toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (1). HCV, esas olarak kan transfüzyonlarıyla bulaşmasına rağmen, bu geçiş şekli toplumda görülen akut C hepatitli vakaların ancak küçük bir kısmında rol oynamaktadır (2). Hastaların çoğunda, enfeksiyonun kaynağı belirlenmemektedir. HCV'nin transfüzyon dışı bulaşma yolları arasında perkütan (3), perinatal (4), seksüel (5) ve aile içi (6) bulaşıcılık gösterilmektedir.

HCV'nin aile içi bulaşıcılığını değerlendirmek için, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan vakaların aile üyelerinde anti-HCV sıklığını araştırdık.

Yöntemler

Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı tarafından HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısıyla izlenmekte olan 43 vakanın aile üyelerinde yürütüldü. İkinci kuşak ELISA ve RIBA (recombinant immunoblot assay) ile anti-HCV pozitifliği dışında başka bir sebebin bulunmadığı bu hastalarda, kronik karaciğer hastalığının HCV'ye bağlı olduğu kabul edildi. Karaciğer biyopsisi veya laparoskopi ile tanısı kesinleştirilmiş 22 kronik hepatit (17 kronik aktif hepatit, beş kronik persistan hepatit) ve 21 karaciğer sirozlu (altı Child A, 11 Child B, dört Child C) hastanın en az iki yıldır aynı evde oturan 92 aile üyesi çalışmaya katıldı. Bunlardan 39'u hastaların eşi, 42'si çocuğu, 6'sı ebeveyni ve 5'i kardeşi idi. Aile üyeleri arasında iki yaşından küçük çocuk, damar içi uyuşturucu bağımlısı, multipl kan

transfüzyonu yapılan ve homoseksüel yoktu.

Vakaların serumlarında anti-HCV, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ikinci kuşak ELISA ile "Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay" kitleri kullanılarak test edildi. Pozitif sonuçlar, "Chiron RIBA HCV test system-second generation assay" kitleri ve ikinci kuşak RIBA ile doğrulandı. Anti-HCV pozitif aile üyelerinde fizik muayene ve karaciğer fonksiyon testleri (aminotransferazlar, alkalen fosfataz, total bilirübin, protein elektroforezi) yapıldı. Hastalarda ve anti-HCV pozitif aile üyelerinde enfeksiyonun muhtemel bulaşma yolları (transfüzyon, enjeksiyon, diş tedavisi, operasyon) soruşturuldu. Aile üyelerindeki ve daha önce yapılan bir çalışmada tespit edilen kan donörlerindeki (7) anti-HCV oranı, χ^2 yöntemi ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Anti-HCV, ikinci kuşak ELISA ile dört eşte pozitif bulundu. İkinci kuşak RIBA ile, eşlerden üçündeki anti-HCV pozitifliği doğrulandı; RIBA ile negatif bulunan vakanın ELISA sonucu, yalancı pozitif kabul edildi. Böylece anti-HCV sık-

Tablo 1. Hepatit C Virusuna Bağlı Kronik Karaciğer Hastalarının Aile Üyelerinde ve Kan Donörlerindeki Anti-HCV Sıklığı

	Anti-HCV +/n	(%)
Toplam aile üyesi	3/92	(3.3)
Eşler	3/39	(7.7)
Çocuklar	-/42	(0)
Ebeveynler	-/6	(0)
Kardeşler	-/5	(0)
Kan donörleri	5/1476	(0.3)

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

Tablo 2. Anti-HCV Pozitif Bulunan Aile Üyelerinin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Sıra	Hastalar			Eşleri							
	Cins	Yaş	Tanı	Cins	Yaş	AST RFÜ	ALT RFÜ	AF BLÜ	T.bil. mg/dl	Albümin gr/dl	Gamma globülin gr/dl
1	K	45	KAH	E	50	22	26	1.9	0.5	3.6	1.2
2	E	62	KAH	K	60	25	20	1.7	0.6	3.7	1.25
3	E	63	KS	K	51	21	22	1.8	0.5	3.6	1.2

KAH: Kronik aktif hepatit, KS: karaciğer sirozu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, AF: alkalen fosfataz, T.bil: total bilirubin

lığı, hastaların eşlerinde % 7.7, tüm aile üyelerinde ise % 3.3 olarak saptandı (Tablo 1). Aile üyelerindeki anti-HCV oranı, kan donörlerinden anlamlı derecede yüksekti ($P<0.01$). Anti-HCV pozitif hasta eşlerinin fizik muayeneleri ve biyokimik bulguları normaldi (Tablo 2).

Hastalar HCV'nin muhtemel bulaşma yolları yönünden soruşturulduklarında, karaciğer hastalığının belirti ve bulguları ortaya çıkmadan önce % 35'inde operasyon, % 9'unda multipl injeksiyon, % 7'sinde hemodiyaliz, % 5'inde transfüzyon ve % 5'inde de diş tedavisi anamnezi saptandı. Hastaların % 39'unda, bulaşma yolları itibariyle net bir risk faktörü tespit edilmedi. Eşlerden biri, 10 yıldır semptomatik karaciğer sirozlu bir hastanın karısıydı, son bir yıldır aktif cinsel yaşamı sona ermişti ve 30 yıl önce bir damar operasyonu geçirmişti. Diğerlerinde herhangi bir risk faktörü yoktu ve aktif cinsel yaşamları devam ediyordu.

İrdeleme

HCV, başlıca kontamine kan ve kan ürünleriyle bulaşmaktaysa da son zamanlarda sporadik ve toplumda kazanılmış HCV enfeksiyonlarının da önemli bir oranda bulunduğu dikkati çekmiştir (8). Hatta bu nedenle bazı yazarlar, akut C hepatitine posttransfüzyonel akut hepatit denmesinin doğru olmadığını ileri sürmüşlerdir (2). Akut C hepatitlerinin % 40'ında (9), kronik HCV enfeksiyonlarının da % 51-61'inde (10) herhangi bir parenteral temas tespit edilememiştir. Nitekim, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarımızın % 39'unda parenteral bulaşma söz konusu değildir.

HCV enfeksiyonu için yüksek risk altında bulunan gruplar arasında çok transfüzyon yapılanlar, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptırılanlar, hemodiyaliz hastaları, çok eşli heteroseksüeller, homoseksüeller, hayat kadınları, alkolikler, anti-HCV pozitif anneden doğanlar, HCV ile enfekte kişinin aile üyeleri ve sosyo-ekonomik seviyesi düşük olanlar yer almaktadır (11,12). Sağlık personelinde anti-HCV sıklığı düşük (% 0.2) bulunmakla beraber (13), kontamine iğne batanlar ele alındığında oran % 10'a yükselmektedir (14). Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu açısından endemik bir bölge sayılan ülkemizde, anti-HCV sıklığı kan donörlerinde % 0.3-0.8 gibi düşük seviyelerde saptanmıştır (7,15). Risk gruplarında yapılan çalışmalarda ise anti-HCV seroprevalansı hemodiyaliz hastalarında % 24.7-56 (16,17), talasemiklerde % 9 (15), hemofiliklerde % 6.3 (7) ve hayat kadınlarında % 5.7 (18) olmak üzere, kan donörlerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda da, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarının aile üyelerindeki anti-HCV sıklığı, kan donörlerinden anlamlı derecede yüksektir. Sporadik HCV enfeksiyonlarında, virusun bulaşma yolları tam olarak bilinmemekte beraber perinatal, seksüel ve aile içi geçiş üzerinde

durulmaktadır. HCV ile enfekte anneden bebeğe vertikal geçişin, "human immunodeficiency virus" enfeksiyonu eşlik etmiyorsa nadir olduğu bildirilmiştir (19). Çeşitli çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonlu hastaların aile üyelerindeki anti-HCV seroprevalansı (% 3.2-19), içinde yaşadıkları toplumun genel ortalamasının üzerinde bulunmuştur (6,20-23). Bu çalışmalardan dördünde, hastaların eşlerindeki anti-HCV oranının, diğer aile üyelerinden daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (6,20-22). Evli olmayan anti-HCV pozitif hastaların seksüel partnerlerinde de, HCV enfeksiyonu daha sıktır (24,25).

Bu bulgular HCV'nin aile içi yayılmasında cinsel yolun daha ön planda rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda da anti-HCV pozitif bulunan aile üyelerinin tümünün hastaların eşleri olması (vakalardan biri yıllar önce operasyon geçirdiği için bulaşma şekli kesin olmamakla beraber), bu düşünceyi desteklemektedir. Aile içi geçişte suçlanan diğer yollar arasında tıraş makinesi, tırnak makası, tarak ve diş fırçalarının ortak kullanımı ile kan veya diğer vücut sekresyonlarının deri-mukoza bütünlüğünün bozulduğu bölgelere teması yer almaktadır (6,24).

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların semen, idrar, dışkı, süt ve tükürük gibi mukozal sekresyonlarında HCV-RNA'nın araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. İki araştırmada sekresyonlarda HCV-RNA saptanmazken (26,27), birinde hastaların % 62'sinin tükürüklerinde HCV-RNA tespit edilmiştir (28). Bu bulgular, kan dışındaki diğer vücut sekresyonları yoluyla HCV'nin bulaşabilirliğini tereddütlü bırakmakla birlikte, klinik çalışmalar özellikle cinsel yolla bulaşmanın mümkün olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, HCV'nin aile içi yayılımı düşük oranda olmakla beraber, özellikle kronik HCV enfeksiyonlu hastaların eşleri topluma göre daha yüksek bir bulaşma riski ile karşı karşıyadır. HCV'nin henüz bir aşısı bulunmadığı için, eşler cinsel ilişki sırasında kondom ile korunmalıdır.

Kaynaklar

1. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 9th ed. Oxford: Blackwell, 1993: 283-6.
2. Alter MJ. Non-A, Non-B hepatitis: sorting through a diagnosis of exclusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 583-5.
3. van den Hoek JAR, van Haastrecht HJA, Goudsmit J, DeWolf F, Coutinho RA. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990; 162: 823-6.
4. Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990; 330: 1166.
5. Sanchez-Quijano A, Rey C, Aguado I, et al. Hepatitis C virus in

- fection in sexually promiscuous groups. *Eur J Clin Microbiol* 1990; 9: 610-4.
6. Perez-Romero M, Sanchez-Quijano A, Lissen E. Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990; 113: 411.
 7. Badur S. Hepatit C virus infeksiyonlarının serolojik tanısı. *Klimik Derg* 1990; 30: 58-62.
 8. Czaja AJ. Chronic hepatitis C virus infection. A disease in waiting? *N Engl J Med* 1992; 327: 1949-50.
 9. Bertolotti F, Tagger A, Cardrobbi P, et al. Antibodies to hepatitis C virus in community-acquired acute non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1991; 12: 176-80.
 10. Kiyosawa K, Furuta S. Review of hepatitis C in Japan. *Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 383-91.
 11. Alter MJ. Inapparent transmission of hepatitis C: footprints in the sand [editorial]. *Hepatology* 1992; 14: 389-91.
 12. 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: 2231-5.
 13. Beşışık F, Ökten A, Kaymakoğlu S, Badur S, Yalçın S, Ağaçağlıdan A. Sağlık personeli olmak HCV infeksiyonu açısından risk faktörü mü? Asemptomatik sağlık personelinde HCV seroprevalansı. *Türk Klin Gastroenterohepatol* 1992; 3: 169-71.
 14. Mitsui K, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
 15. Balık İ, Onul M, Kandilci S, Tekelci E, Tunçbilek S. Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikor prevalansı. *Türk Klin Gastroenterohepatol* 1990; 1: 49-53.
 16. Ok E, Töz H, Yönetçi N, Başçı A, Batur Y, Çavuşoğlu H. Hemodiyaliz ünitesinde HCV antikorları prevalansı. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 297-301.
 17. Arınsoy T, Şimşek T, Arık N, et al. Hemodiyaliz hastalarında hepatitis C virus antikorları prevalansı. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 647-50.
 18. Turgut H, Turhanoğlu M, Aydın K, Arıkan E, Değertekin H, Arıtürk S. Değişik gruplarda anti-HCV seropozitifliği. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 640-2.
 19. Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 881-6.
 20. Riestra S, Suarez A, Rodrigo L. Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990; 113: 411-2.
 21. Bellobuono A, Petrini G, Mozzi F, Melotti S, Zonella A, Sirchia G. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1990; 11 (suppl 2): S6.
 22. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 16: 581 (A270).
 23. Chiamonte M, Delaito M, Fabris P, et al. Household transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1990; 11 (suppl 2): S81.
 24. Gordon SC, Patel AH, Barnes RE, Meyer RA. Hepatitis C transmission risk factors among partners of sexually active young adults with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1328 (A152).
 25. Fenoglio LM, Pcano GM, Menardi G, et al. Sexual relations: a possible way of HCV transmission. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1247 (A130).
 26. Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Is hepatitis C virus in human secretions. *Gastroenterology* 1991; A754.
 27. Fried MW, Shindo M, Fong T-L, et al. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 102: 1306-9.
 28. Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H. Detection of virus C RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 102: A795.