

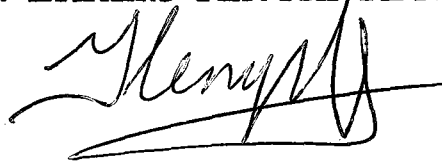
40041

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HEPATİT C VİRUS ENFEKSİYONUNDA AİLE İÇİ GEÇİŞ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. EKREM CENGİZ SEYHAN



40041

İstanbul- 1996

T.C. YÖK
DOKÜMANI T.C. YÖK

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve becerilerimin artmasına katkıda bulunan öğretim üyeleri adına Rektör Prof. Dr. Bülend BERKARDA ve iç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur ÜLKÜ'ye saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Tez konusunu veren ve her aşamada bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hakan ŞENTÜRK' e ve tezin yazılmasında görüşlerini aldığım Uz.Dr. Ali MERT ' e, ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistanlara, laboratuvar çalışanlarına, personele ve hastalara teşekkür ederim.

Dr. Ekrem Cengiz SEYHAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	35
ÖZET.....	42
KAYNAKLAR.....	44

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda teşhis imkanlarındaki artışla birlikte hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun karaciğer hastalıklarının etyolojisinde giderek artan bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Hepatit B virusuna oranla daha az bulaştırıcılığa sahip olan HCV ' nin hafif ve yavaş seyirli fakat kronikleşme eğilimi fazla olan bir enfeksiyona neden olduğu, enfeksiyonu geçirenlerin yaklaşık % 90 ' ının kronikleştiği ve kronik hepatit C ' lilerin % 35 - 65 kadarında siroz geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca son yıllardaki çalışmalar hepatosellüler kanser (HSK) etyolojisinde HCV ' ye ait payın giderek artmakta olduğunu ortaya koymaktadır (1). Yıllık siroz gelişme hızı % 1.93, HSK gelişim hızı ise % 1.75 olarak hesaplanmaktadır.

Anti - HCV antikor taramaları yapılmadan gerçekleştirilen transfüzyonlardan sonra gelişen hepatitlerin % 90 ' ından sorumlu olan HCV enfeksiyonunun primer bulaşma yolu parenteral olup, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ' ki vakaların % 40 ' ında intravenöz (IV) ilaç alışkanlığı mevcuttur. Kan nakli ile HCV enfeksiyonunun transmisyonu son yıllarda uygulanan tedbirlerle giderek seyrekleşmektedir (2). Parenteral

geçişin daha seyrek sebepleri ise sağlık personelinin meslek içi, hemodializ hastalarının ise nosokomial kontaminasyonu şeklindedir. HCV ' nin cinsel ilişkiyle bulaşması konusunda çelişkili veriler vardır. Ancak HCV enfeksiyonlu vakaların bir kısmında geçmişe ait bir parenteral temas öyküsü saptanamamaktadır. Bununla birlikte transfüzyon veya I.V. ilaç bağımlılığı gibi risk faktörleri bulunmayan NANB hepatit olgularının % 50 ' sinde Anti HCV pozitif bulunmuştur. Bu bulgular HCV ' nin parenteral olmayan bir yoldan da bulaşabileceğini düşündürmekte ise de, HCV enfeksiyonunun bulaşma yolları halen kesin olarak bilinmemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonlu hastalarla aynı evi paylaşan aile bireylerinde HCV seroprevalansında artma bildirilmiştir (1, 3 - 11).

Biz bu çalışmada; (1) HCV enfeksiyonlu indeks vakalarla aynı evi paylaşan aile bireylerindeki HCV seroprevalansını belirlemeyi ve bu seroprevalansı sağlıklı kontrol grubunda bulunmuş değerle kıyaslamayı, (2) indeks vakalarla evli olanlarında ki anti HCV pozitifliği ile, eş dışındakilerin anti HCV pozitifliği kıyaslanarak aile içi geçişin seksüel mi, yoksa non-seksüel mi olduğunu belirlemeyi, (3) aile içi geçiş saptanan vakalardan C virus genotipi bakılarak geçişin aynı genotipte virusla olup olmadığını bulmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT C VIRUSUNUN BULUNUŞU

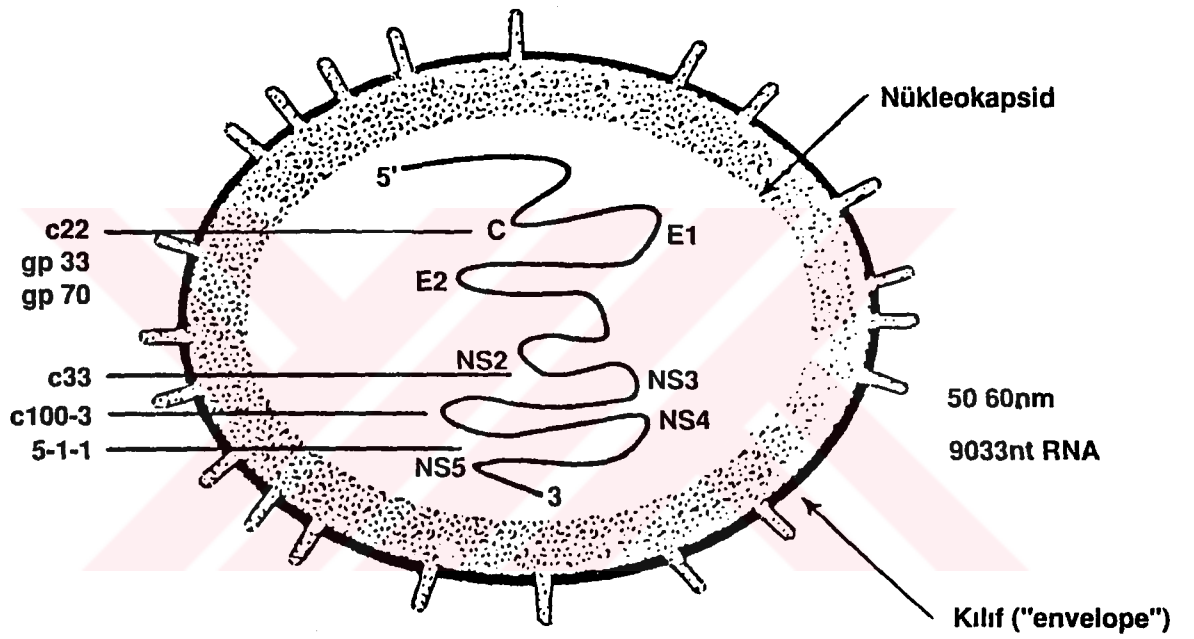
NANB hepatiti ilk kez 1975 yılında Feinstone ve ark. tarafından tanımlanmıştır (3). 1989 ' da rekombinant moleküler teknolojideki gelişmeler sonunda HCV adı verilen bir RNA virüsü bulunmuş ve aynı yıl serolojik olarak HCV antikoru (Anti - HCV) tayini gerçekleştirilmiştir (3).

HCV : ÖZELLİKLERİ, YAPISI VE GENOM ORGANİZASYONU

HCV ' nin (Şekil 1) moleküler yapısı, bulaşma şekli ,serolojik tanı testleri, klinik sonuçları ve tedavisi konusunda kısa sürede çok önemli gelişmeler olmuştur.

HCV, bir RNA virüsü olup lipid bir zarfla çevrilidir ve 30 - 80 nm büyüklüğünde olup, Flaviviridae ailesindedir (12).

Henüz elektron mikroskopisi ile gösterilememiş olan HCV genomunun tüm sekansları belirlenmiştir. Genom tek, geniş bir open reading frame (ORF) içeren 9500



Şekil 1. Hepatit C virüsünün şematik görünümü (viral partikül, genomik bölgeler): C: Nükleokapsid proteinini kodlayan genomik bölge E: "envelope" proteinini kodlayan kısım, NS: Yapısal olmayan

nukleotidli pozitif sarmallı tek iplikli bir RNA 'dır. ORF 3011 amino asidlik geniş bir viral polipeptidi kodlamaktadır. Bu ORF öncesinde 324 - 341 nukleotidden oluşan bir 5 ' terminali bulunur. HCV genomunun şematik düzeni Şekil 2 'de gösterilmiştir.

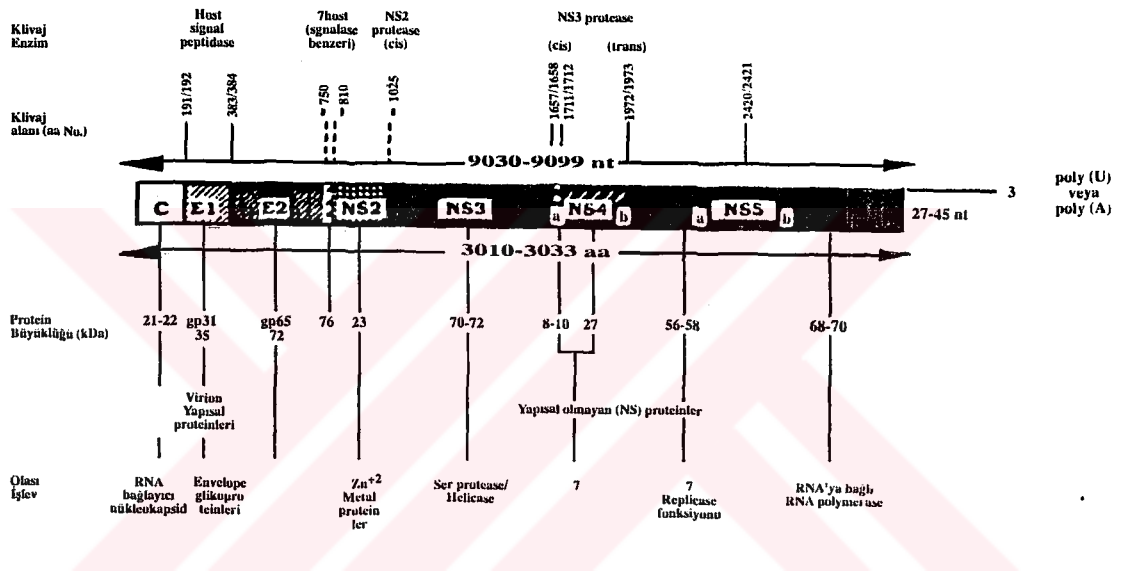
HCV poliprotein 'in 3 strüktürel, 6 tane de nonstrüktürel proteine parçalandığı düşünülmektedir (13). Nonstrüktürel proteinler enfekte hücreler içerisinde genomun replikasyonunu düzenlerken strüktürel proteinler de dış ortamda genomun bütünlüğünün korunmasını sağlarlar.

Strüktürel proteinler N - terminal (5') bölgesinden itibaren HCV poliprotein prekürsörden türerler : Bazik özellikli bir nükleokapsid polipeptid (C, 21 - 22 kDa) ve bunu izleyen iki glikoproteinden (E1 :gp 31 kDa ve -E2 : gp 68 - 72 kDa) ibarettirler. Nükleokapsid (C, core) proteini iki ayrı işleve sahiptir. Birincisi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini gerçekleştirmek, ikincisi ise nükleus bağlantılı hücre fonksiyonunu değiştirmektedir.

Öte yandan E1 / E2 kompleksinin Beta lipoproteinlerine ve özellikle LDL ile VLDL 'ye bağlandığı gösterilmiştir (14). Bu bulgu HCV 'nin lipoproteinler tarafından maskelenebileceğini göstermektedir. Yine bu ilişkiden kalkarak, HCV 'nin LDL reseptörünü kullandığını öngören bir görüş ileri sürülmüştür.

HCV ile enfekte hastaların karaciğer ekstraktlarında yapılan bir çalışmada ise E2 bölgesinin bir ürünü olan 44 kDa ağırlığındaki bir protein sıklıkla kronik aktif hepatitli hastalarda gözlenmiş ve bu proteinin hepatitin kronikleşmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

HCV 'nin yapısal olmayan (nonstrüktürel) proteinleri NS2 (23 kDa), NS3 (70 - 72 - kDa) NS4a (8 - 10 kDa), NS4b (27 kDa), NS5a (56 - 58 kDa) ve NS5b (68 - 70 kDa) '



Şekil 2. HCV genomunun şematik düzeni ve virüs proteinleri

den ibarettir. NS5b ' nin RNA ' ya bağımlı bir RNA polimeraz aktivitesi içerdiği düşünülmektedir.

HCV FARKLILIKLARI, GENOTİPLER VE SUBTİPLER

Polimerase chain reaction (PCR) yönteminin uygulamada yaygın kullanılmaya başlamasıyla çeşitli ülkelerde elde edilen HCV ' ler arasında genomun değişik bölgelerinde nukleotid ve aminoasit sekansları bakımından önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır.

RNA viruslarının fazlaca mutasyon yapabilme özelliği vardır. Yaklaşık olarak yılda genom başına 1 / 10 ile 1 / 10.000 baz değişimi olabilir.

Okamoto ve ark. (15) 4 ayrı tipin varlığını önermiş ve bunlar romen rakamlarıyla gösterilmiştir. Tip I, II, III ve IV. 5 ' NCR, dört tip içerisinde en iyi korunmuş bölgedir ki farklı tipler arasındaki homoloji % 92 - 100 olarak ileri derecede yüksektir. Buna karşın 3 ' NCR tipler arasında belli ölçüde farklılık gösterir.

Simmonds ve ark. (16) 6 majör tip genotipin varlığına işaret etmişlerdir (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a). Purcell ve ark. (17) 12 ayrı fenotipin varlığını belirtmişlerdir. Henüz üzerinde tam bir anlaşmaya varılmamış olmasına karşın Simmonds adlandırması en yaygın kullanılanıdır. Bu adlandırmaya göre genotipler Arap rakamlarıyla, subtipler ise küçük harflerle gösterilmektedir. HCV günümüzde 9 genotip ve 24 subtip olarak belirlenmiştir (1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 6a, 7a, 7b, 8a, 8b, 9a.). Değişik coğrafi bölgelerden yeni tip ve subtiplerin tanımlanması olasıdır (13).

Batı Avrupa ve Avustralya ' da genotip 1, 2 ve 3, Japonya ' da 1 ve 2, Afrika ve Hindistan ' da 4 prevalandır.

Genel olarak 1b tipi en yaygın bulunan subtipdir ve " wild " tip a, olarak isimlendirilmesi önerilmektedir. ABD ' de subtip 1a ve 1b yaygın bulunmaktadır (13). Ülkemizde egemen tipin 1b olduğu (% 94.5), daha az sıklıkta ise 3 a (% 5.5) bulunduğu belirlenmiştir (12).

HCV enfeksiyonunda hem aynı zaman kesitinde hem de enfeksiyon sürecinin farklı kesitlerinde aynı hastadan elde edilen virus klonlarında farklılıklar saptanabilmektedir.

Farklı HCV tipi ile oluşan enfeksiyonların klinik olarak farklı gidişlere sahip olup olmadığını araştırmak üzere çalışmalar yapılmaktadır.

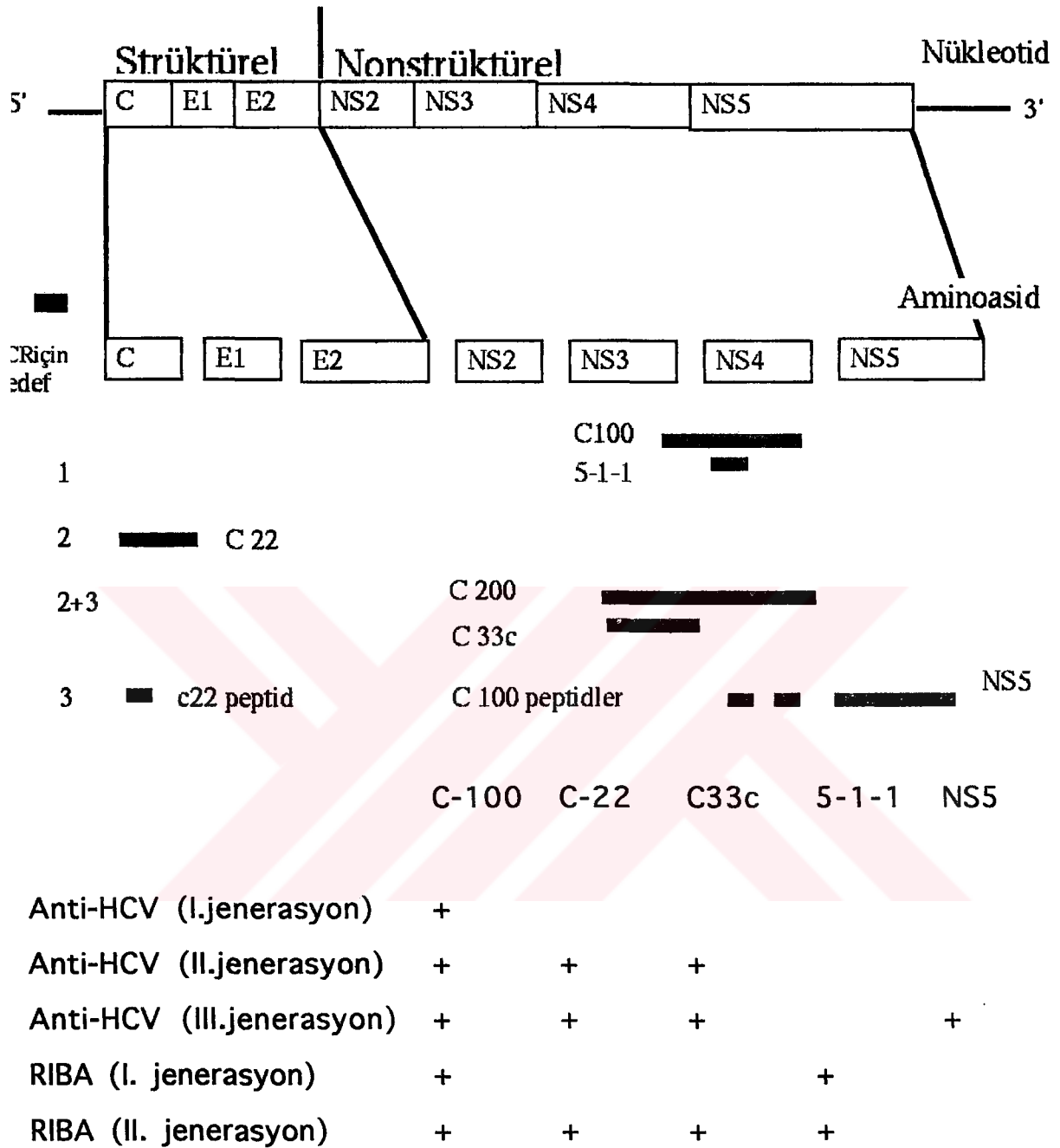
Mc Omish ve ark. (18) HCV tip 3 ile enfekte olanların HCV tip 1 ve 2 ile enfekte olanlara göre daha yüksek oranda karaciğer fonksiyon bozukluklarına sahip olduğunu saptamışlardır. Japon araştırmacılar IFN - alfa tedavisine tip 1 b ' nin diğer tiplere göre daha az yanıt verdiğini ve birden fazla genotiple enfekte olmuş olmanın da IFN tedavisi sonuçlarını olumsuz etkilediği bildirilmişlerdir (12).

SEROLOJİK TANI:

HCV İÇİN TESTLER (Şekil 3)

Birinci Jenerasyon ELISA

NS3 ve NS4 bölgelerinin içerisinde bulunan bir nonstrüktürel proteine (C - 100) yönelik antikoranı saptamaktadır. Birinci jenerasyon ELISA testinin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı bulunmuştur. Yine alkolik karaciğer hastalarında ve otoimmün kronik aktif hepatitlerde yanlış pozitiflik oranı ileri derecede yüksekti. Bunun nedeninde hipergamaglobulinemi yada otoimmün hepatitle ilişkili dolaşan immün kompleksler olduğu ileri sürülmüştür. Birinci jenerasyon Anti - HCV ELISA test sonucunun doğru



Şekil 3. HCV tanı testlerinde kullanılan rekombinan / peptid antijenlerin HCV genomu / proteinleri ile ilişkisi.

değerlendirilebilmesi için serumun anti - SMA, anti LKM - 1 gibi otoantikörler açısından negatif olması ve destekleyici testlerden biri ile (RIBA) test edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Birinci jenerasyon ELISA testleri ile akut hepatit C ' li hastalarda Anti - HCV genellikle semptomların başlamasından sonra 4 -24 ' üncü haftalarda saptanabilmektedir.

İkinci Jenerasyon Testler

Birinci jenerasyonda bulunan C - 100 antijenine ilave olarak C22 ve C33c antijenleri de bulundurmaktadır.

İkinci jenerasyon ELISA testleriyle, birinci jenerasyon ELISA ' ya göre % 5 - 40 oranında daha fazla gerçek pozitiflik saptanabilmektedir.

Üçüncü Kuşak ELISA Testleri

İkinci jenerasyon testlerde bulunan antijenik yapılara ek olarak NS5 bölgesine ait antijenik yapıları içermektedir. 3. jenerasyon testlerin birinci ve ikinci jenerasyon testlerin aksine gerek otoimmün hepatitlerde gerekse primer bilyer sirozda yanlış pozitifliğe neden olmadığı ve serumların, saklanma sürelerinin uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir.

DESTEKLEYİCİ TESTLER

RIBA - 1 (Birinci jenerasyon rekombinan immunoblot test) C - 100 - 3 ve S - 1 - 1

RIBA - 2 (İkinci jenerasyon rekombinan immunoblot test) C - 100 , C - 22 , C - 33 c, S - 1 - 1 antijenlerine karşı gelişen antikörleri içerir.

DİĞER SEROLOJİK TESTLER

Anti - HCV IgM (C - 100 - 3 rekombinan proteinine karşı gelişmiş IgM antikorlar) akut hepatitli hastaların çoğunda geçici olarak ortaya çıktığı ve hepatiti iyileşmeyen düzelmeyen hastalarda kalıcılığını sürdürdüğü iddia edilmiştir (12).

HCV RNA ' NIN GÖSTERİLMESİ

Antikor aranmasına dayanan testler süregelen infeksiyonla iyileşen infeksiyonu birbirinden ayırmaktan yoksundur. Bu nedenle hem tanı hemde tarama açısından HCV - RNA ' nın saptanması önemlidir. Serumda HCV - RNA ' nın gösterilmesinin HCV replikasyonunu yansıttığı ve IFN tedavisi sonrası RNA 'nın kaybolmasının kronik hepatit remisyonu bakımından güvenilir bir gösterge olabileceği saptanmıştır.

HCV RNA 'nın gösterilmesinde komplementer (copy) DNA - polimeraz zincir reaksiyonu (C DNA PCR) virusa özgü nukleik asit amplifikasyonu için en yaygın kullanılan yöntemdir.

PCR : Örnekte varolan DNA 'nın bir enzim (polimeraz) yardımıyla sayısının artırılması ve saptanabilir hale getirilmesi temeline dayanır.

Serumda HCV RNA 'nin elde edilmesinin HCV enfeksiyonun tanımlanmasında, taşıyıcılık durumun ve enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan kan ürünlerinin belirlenmesinde, transfüzyon, transplant sonuçlarının alıcıda izlenmesinde, HCV 'nin genotiplendirilmesinde ve anti-viral tedavinin izlenmesinde önemi vardır.

PCR yönteminde kontaminasyona bağlı yanlış pozitiflikler olabilir. Yanlış negatiflikler ise viral RNA sequensi ile kullanılan PCR primer arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanabilir.

İmmun sistemi baskılanmış dializ hastaları veya AIDS hastaları ve transplantasyon yapılmış şahıslarda HCV antikörleri olmayabilir. Fakat PCR ile virus gösterilebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Posttransfüzyon hepatitli hastaların saklanmış serum örnekleri ile yapılan ilk çalışmalar, HCV ' na karşı antikorun (1. jenerasyon Anti - HCV) % 50 - 80 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir. Daha duyarlı serolojik testlerle bu oran % 90 ' ın üzerinde bulunmuştur (19).

Dünya üzerinde yaklaşık 300 milyon kişinin HCV ile enfekte (HCV seropozitif) olduğu ileri sürülmektedir (20). Normal popülasyondaki HCV enfeksiyonu prevalansı, büyük çoğunlukla ücretsiz kan vericilerinde yapılan anti - HCV taramaları ile belirlenmiştir (Tablo - 1).

Tablo . 1. Dünyada HCV enfeksiyonu seroprevalansı
(Donör veya sağlıklı kişilerde yapılan taramalar) (12)

	Sayı	Anti - HCV (+) %
A.B.D.	22.445	% 0.5 - % 1.4
İNGİLTERE	2220	% 0.2 - % 0.6
ALMANYA	3133	% 0.2 - % 0.8
JAPONYA	4335	% 1.0 - % 1.5
TÜRKİYE	3365	% 0.3 - % 1.8

Kıtalararası,  lkelerarası veya aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar görülebilmesine rağmen anti - HCV pozitiflik oranları % 0.2 ile % 6.0 arasında değişmektedir (21 - 23). Ortalama olarak dünyadaki anti - HCV pozitifliği % 0.5 - 1.0 arasındadır denilebilir. Türkiye ' de ise bu oran % 0.3 - % 1.8 arasında değişmektedir. Ortalama olarak % 1.0 ' lık bir HCV enfeksiyonu prevalansı söz konusudur (24, 25).

Önceleri Posttransfüzyon NANB hepatitinin en önemli etkeni olan HCV 'nin başta transfüzyon olmak üzere başlıca parenteral yolla (intravenöz ilaç bağımlılığı, transplantasyon, hemodializ, infekte iğne batması v.b.) bulaştığı düşünülmüştür. Parenteral temas öyküsü olmayan çok sayıda kişide anti - HCV pozitifliğinin tespiti nonparenteral bulaşma Şekillerinin varlığını ortaya koymuştur. ABD 'de, vakaların ancak % 60 'ında parenteral bir kaynak veya bulaşmada risk faktörü olabilecek diğer nedenler belirlenirken, hastaların % 40 'ında parenteral bulaşmayı düşündürecek bir risk faktörü söz konusu değildir (2). Benzer Şekilde,  lkemizde de anti - HCV pozitif bulunan kriptojeniki

kronik hepatit veya siroz olarak tanı konmuş hastaların ancak % 40 ' ının geçmişinde parenteral bulaşmayı düşündürecek bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (26). Yine ülkemizde bir başka çalışmada ise bu oran % 44 olarak bildirilmiştir (27).

Türkiye gibi intravenöz ilaç alışkanlığının ve Posttransfüzyon NANB hepatitinin sık olmadığı ülkelerde HCV enfeksiyonun parenteral yol dışında bulaşması daha önemli olabilir.

Bulaşma şeklinin farklılığına göre HCV enfeksiyonu 2 ana grupta ele alınır.

1. Transfüzyonla yolla bulaşan HCV enfeksiyonu
2. Sporadik HCV enfeksiyonu

PARENTERAL BULAŞMA

İnfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu HCV enfeksiyonu için en iyi bilinen bulaşma şeklidir. En az 5 ünite transfüzyon yapılan hastaların % 2 - 15 'inde posttransfüzyon NANB hepatiti gelişmekte, bunların % 60 -80 ' inden HCV sorumlu tutulmaktadır (27). Çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyonu riski daha da artar. Bir diğer önemli faktör transfüze edilen kan ürünlerinin cinsidir. Faktör VIII ' ün en riskli ürün olduğu saptanmıştır. Hemofililerde % 60 - 100 oranında anti - HCV pozitifliği bunu gösterir.

Damar içi ilaç bağımlılarında % 48 - 92 oranında HCV seroprevalansı bildirilmiştir (27).

HCV ile infekte donör organlarının kullanılması sonucu alıcıların % 28 - 48 ' inde posttransplant HCV enfeksiyonu gelişir. Böbrek transplant alıcılarında hemodializ ve / veya transfüzyonlara bağlı olarak HCV enfeksiyonu (anti - HCV pozitifliği % 6 ile % 50

arasında) oldukça sıktır. HCV ' na bağılı ciddi karaciğer hastalığı olmayanlarda tek başına anti - HCV pozitifliği böbrek transplantasyonu için kontrendikasyon değildir (27).

Hemodializ hastalarında, hastalığın süresine ve transfüzyon miktarının fazlalığına paralel olarak artan bir sıklıkta anti - HCV pozitifliği belirtilmiştir. Literatürdeki oranlar % 2.4 ile % 47.2 arasında değişmektedir (28 - 30).

Kontamine iğne batması sonucu HCV enfeksiyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (27). Diş hekimlerinde anti - HCV prevalansı yüksek (% 1.75) bulunmuştur. HCV - RNA pozitif kan ile kontamine iğne batması sonucu HCV geçiş riski % 10 ' un altındadır. Sağlık personelinde HCV ile enfeksiyon riski düşük olmakla beraber seyrek olsa da, HCV ile infekte iğnelerin ve diğer kesici aletlerin batmaları sonucu bulaşma olabilmektedir. Bu durumda profilaktik gamaglobulin tedavisinin yararlı olmadığı düşünülmektedir. Özetle sağlık personelinde HCV seroprevalansı, normal toplum seroprevalansından istatistiki olarak farklı değildir (% 0.20).

NONPARENTERAL BULAŞMA:

HCV enfeksiyonu, bilinen parenteral bulaşmanın söz konusu olmadığı kişilerde görülmektedir.

Seksüel bulaşma:

HCV ' nin cinsel temasla bulaşabildiği birçok araştırma ile gösterilmiştir. Bunların ilkinde 140 NANB hepatitli hastadan, belirgin bir parenteral bulaşma öyküsü olmayan 74 ' ünün (% 53) kontrol popülasyonu ile mukayesesi sonucunda multipl seksüel partneri olanlarda 11 kat, NANB hepatitli hasta ile seksüel veya aile içi teması olanlarda ise 6 kat daha fazla NANB hepatiti riski olduğu belirtilmiştir. Multipl partnerli heteroseksül veya

homoseksüel erkeklerde, hayat kadınlarında, IV ilaç bağımlıları veya HIV ile infekte kişilerle cinsel teması olanlarda ve cinsel temasla bulaşan hastalıklar kliniklerine başvuranlarda anti HCV pozitifliği % 4 - 16 arasında bulunmuştur (27).

İlk araştırmalarda, eşlerden birisinin anti - HCV pozitif olduğu ailelerde cinsel temasla bulaşmanın az olduğu (% 1.3 - % 3.6 arasında anti - HCV pozitifliği) belirtilirken, son çalışmalar daha yüksek bulaşma riskini (anti - HCV pozitifliği % 20 civarında) iddia etmektedirler (27).

Parenteral yolla bulaşan HCV enfeksiyonu için risk faktörü ve evlilik dışı cinsel temas şüphesi olanların dahil edilmediği bir çalışmada evlilik süresinin uzaması ile eşlerde HCV enfeksiyonunun arttığı, 10 yıldan az bir süredir evli olan 7 eşte anti HCV negatif iken, 50 yıldan uzun süredir evli olan 5 çiftin üçünün (%60) hasta olmayan eşlerinde anti - HCV pozitif bulunması ile gösterilmiştir. Bu sonuçlarla anti - HCV pozitif hastaların eşlerinin yılda 2 kez anti - HCV testi ile taranması önerilmiştir.

HCV, HBV ' ye oranla daha az sıklıkla seksüel yoldan bulaşmaktadır. Bulaşma, kaynak olan kişide virus yüksek titrelere ise daha kolay olmaktadır. Bu husus HBV ' de, HCV ' ye oranla daha belirgindir.

HIV pozitif olan HCV ile infekte şahısların bulaştırıcılığının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (31). Bu durum, HIV enfeksiyonuna bağlı immun yetmezlik zemininde HCV ' nin daha hızlı çoğalması ve yüksek titrelere ulaşması ile ilgili olabilir.

Vertikal Bulaşma:

Bir çok çalışma ile anneden yenidoğana HCV enfeksiyonunun bulaşmasının mümkün olabileceği gösterilmiştir (32). Bu tip bulaşma "In utero" plasenta aracılığı ile, doğum esnasında servikal sekresyon veya kan vasıtasıyla veya doğum sonrasında anne sütü ile

beslenme sonucu olabilir. Hepatit C 'li annelerin yeni doğanlarında anti - HCV pozitifliği, anne kanındaki antikorların pasif transferine de bağlı olabilir. HCV - RNA pozitifliği ve hepatit bulgularının olması aktif enfeksiyonu gösterir.

Horizontal Bulaşma

Bulaşma şekli ve riskli gruplar arasındaki benzerlik yüzünden, HBV enfeksiyonu prevalansı yüksek populasyonlarda anti - HCV taraması yapılmış ve seksüel ilişki olmaksızın, yakın temasın söz konusu olduğu ortamlarda (HCV enfeksiyonu bulunan aileler, mental özürlülerin eğitim kurumları gibi) anti - HCV pozitifliğinin sık olduğu gözlenmiştir.

Yaygın olan görüş, aile içi bulaşmanın eşler arası (birisini HCV ile infekte) seksüel temasa bağlı olduğu şeklindedir. Ancak çocuklarda ve seksüel temasın söz konusu olmadığı diğer aile bireylerinde de HCV enfeksiyonu riskinin yüksek olduğunu belirten yayınlar vardır. Nishiguici ve ark. (8) anti - HCV pozitif anne - babaya sahip çocukların % 21 'inde anti - HCV pozitifliği saptarken, anti - HCV negatif anne - babaların çocuklarının tamamında anti - HCV ' yi negatif bulmuşlardır. Diğer taraftan HBV enfeksiyonunun hiperendemik olduğu bir bölgede, çocuklarda anti HCV sıklığının % 6 gibi yüksek bulunması, perinatal bulaşma yanısıra horizontal (aile içi) bulaşmanın da, en azından bazı bölgelerde HCV enfeksiyonunun bulaşmasında rol oynadığını düşündürür.

Mental özürlülerin bulunduğu 2 ayrı enstitüde anti - HCV prevalansının, HBV enfeksiyonu prevalansına paralel olarak (sırayla % 11-3 ve % 80-10) yüksek bulunması ve yüksek HBV ve HCV enfeksiyonları prevalansına sahip enstitüde % 8.3 oranında birlikte HBV ve HCV seropozitifliğinin olması bulaşmada benzer mekanizmaların (horizontal bulaşma) rolünü düşündüren seroepidemiolojik bulgulardır.

Horizontal bulaşmayı gösteren epidemiyolojik bulgulara karşın, bu bulaşmanın nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yakın temas, vücut sekresyonları ve ortak kullanılan eşyalar (jilet, diş fırçası gibi) ,yüzeysel yaralarla (kanlı) temas rol oynayabilir.

Hsu ve ark. serumlarında HCV RNA pozitif olan 19 hastanın vücut salgılarında (tükürük, semen, idrar, dışkı ve vaginal sekresyon) PCR ile HCV RNA tespit edememişlerdir. Nedeni viremi düzeyinin düşüklüğü veya sıvılardaki HCV - RNA titresinin çok düşük olması (< 1 - 4 PCR u / ml) olabilir. Çünkü daha sonraki araştırmalarda tükürük, idrar, semen ve asit sıvısında HCV RNA bulunduğu gösterilmiştir (27). Viremi düzeyi ne kadar yüksek ise vücut sıvılarında HCV RNA bulunması olasılığı o derece artar. Bütün bu bilgiler vücut sıvılarının HCV enfeksiyonu bulaşmasındaki potansiyel rolünü gösterir.

Dövme, kulak delinmesi gibi işlemlerin HCV bulaşmasında rolü olabilir. HCV 'nin Flavivirus ailesine benzerliği sebebiyle artropodlar aracılığı ile de bulaşabileceği düşünülmüştür. Ancak gerek epidemiyolojik gerekse klinik olarak bunu destekleyen bir bulgu yoktur.

Sporadik HCV Enfeksiyonu

Hepatit C için parenteral veya diğer bilinen bulaşma şekillerinin (seksüel, perinatal, mesleki vb) söz konusu olmadığı kişilerde görülen HCV enfeksiyonunu belirtmek için kullanılan bir tanımlamadır. Epidemiyolojik araştırmaların çoğunda, sporadik HCV enfeksiyonu prevalansı % 25 - 50 arasında bildirilmektedir (2). Bunların bir kısmından horizontal bulaşma sorumludur. HCV epidemiyolojisi ve bulaşma şekilleri hakkındaki bilgilerin artması ile sporadik denilen HCV enfeksiyonu sıklığının azalacağı beklenebilir.

Türkiye ' de Riskli Gruplarda HCV Enfeksiyonu Prevalansı:

Anti - HCV pozitifliğinin, özellikle hemodializ (böbrek transplantasyonu yapılmışlar dahil) hastaları (% 14 ile % 61 arasında) ile politransfüzyon yapılan hematoloji hastalarında (% 6 ile % 17.5 arasında) yüksek olduğu dikkati çekmektedir (24, 25, 27). Hemen bütün çalışmalarda hemodializ süresinin uzamasına paralel olarak anti - HCV pozitifliği sıklığının arttığı belirtilmiştir. Sağlık personelinde anti - HCV pozitifliği % 0 ile % 1.6 arasında belirtilmiş olup, normal populasyona göre önemli bir farklılık göstermemektedir(25, 27). Damar içi uyuşturucu kullananlarda anti - HCV pozitifliğini araştıran bir çalışmada ise % 57 gibi bir yüksek prevalans saptanmıştır (1). Buna ilave olarak aile içi HCV enfeksiyonu taramalarında başlıca eşlerde olmak üzere, % 3.3 ve % 8.8 gibi yüksek anti - HCV pozitifliğini tesbiti seksüel bulaşmanın önemini gösterir (1, 3, 4, 6-9).

Kronik Karaciğer Hastalarında HCV Enfeksiyonu

Sebebin bilinmediği, kriptojenik olarak tanımlanan kronik hepatit ve / veya sirozlu hastaların çoğunda anti - HCV pozitifdir. Bu oran yurtdışı yayınlarda % 60 - 82 arasında değişirken, ülkemizdeki araştırmalarda % 24 - 76 arasında bulunmuştur (26, 27). Alkolik karaciğer hastalarında anti - HCV pozitifliğinin sıklığı % 20 - 50 arasında bildirilmiştir (26-27). Bu yüksek prevalansın nedeni, alkoliklerin yaşam tarzı, birlikte parenteral ilaç alışkanlığı ihtimali veya siroz geliştikten sonra transfüzyon gerektiren komplikasyonların olmasıdır.

Kronik B hepatitli hastalarda % 7 ile % 40 arası anti - HCV pozitifliği bildirilmiştir (26, 27). Otoimmün hepatitte de yüksek sıklıkta anti - HCV pozitifliği söz konusudur.

PATOGENEZ

HCV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve HSK ' a kadar değişen farklı patolojilere sebep olabilir. Ayrıca bazı ekstrahepatik hastalık tablolarına da neden olabilir (Kriyoglobulinemi gibi).

HCV ' nin karaciğerde iki mekanizma ile tahribata yol açtığı düşünülmektedir. Bunlardan biri HCV ' nin direk sitopatik etkisi diğeri ise immun sistem aracılığı ile dir.

C hepatitinde dört klinik şeklin varlığı kabul edilmektedir.

1. Akut hepatit ve virusun klirensi.
2. Akut hepatit ve bunu izleyerek kronik HCV enfeksiyonu.
 - 2 a. Karaciğerde patoloji olmaksızın kalıcı HCV enfeksiyonu (Taşıyıcılık).
 - 2 b. Kronik hepatit ile birlikte olan kalıcı bir HCV enfeksiyonu.

Enfeksiyonun bu şekilde farklı seyrinden virus tiplerinin veya konağa ait faktörlerin sorumlu olup olmadıkları incelendiğinde baskın tarafın konağa ait faktörler olduğu kanısına varılmıştır.

HCV ' nin Farklı Genotiplerinin Klinik Önemi

Başlıca 9 farklı HCV genotipi bildirmiştir (13). Farklı genotiplerde nukleotid dizininin farklılığı % 20 ' nin üzerinde, aynı genotip grubundaki virüslerde ise % 10 ' un altındadır. Genel olarak akut HCV enfeksiyonu tek bir HCV tipi ile oluşmakta ve kronikleşme ile beraber genotip farklılıkları (mutasyonlar) meydana gelmektedir. Ülkemizde baskın HCV genotipi 1b ' dir. Mevcut araştırmalar, Tip 1b HCV ' nin diğer genotiplere göre daha yüksek HCV RNA düzeyine (viremi) sahip olduğu ve bunlarda siroz

ve HSK gelişme riskinin yüksek olup interferon tedavisine yanıtın düşük olduğu bildirilmektedir (12).

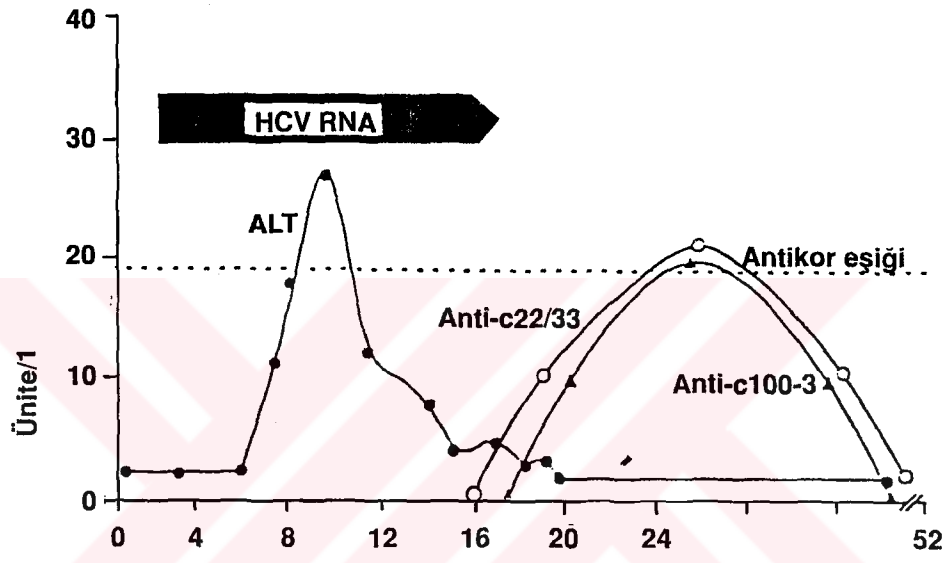
KLİNİK

Akut hepatit C : Klinik ve laboratuvar bulgularının daha siliik olması ve belirgin sarılığı olan klasik ikterik hepatit tablosunun çok seyrek (< % 25 ' i semptomatik, ciddi - ikterik akut hepatit tablosu % 5 - 10) görülmesi başlıca özellikleridir.

En önemli laboratuvar bulgusu transaminazların artışıdır. Hastalığın seyrine ve kronikleşme durumuna göre farklı ALT paternleri tanımlanmıştır; (1) ALT 'de belirgin ve süratli artış ve takiben hızla normale dönüş (daha çok iyileşen vakalarda), (2) ALT düzeyi yükselir ve yüksek kalarak devam eder (kronikleşme), (3) ALT düzeyleri dalgalanmalar gösterir, HCV için en tipik enzim paternidir ve kronikleşme halinde de benzer ALT paterni devam eder.

Akut hepatit C 'de inkübasyon süresi 2 - 25 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 8-10 haftadır. Özellikle faktör VIII konsantreleri ile infekte olan bazı hemofili hastalarda 4 gün ile 4 hafta arasında değişen kısa inkübasyon sürelerinin gözlenmesi "kısa inkübasyon süreli" ve "uzun inkübasyon süreli" 2 ayrı HCV virusunun varlığını düşündürmüştür.

İkinci jenerasyon anti - HCV (ELISA) testi daha duyarlı ve spesifik olmasına karşın, ortalama olarak virusun alınmasından itibaren 4 ay ve ALT 'nin artışından itibaren 7 - 8 hafta içinde pozitifleşir. Akut hepatit C ' de transaminazlarda artış ile anti - HCV pozitifleşmesi arasındaki bu HCV seronegatif döneme " pencere dönemi " denir. Anti HCV IgM akut hepatit C tanısının daha erken konulmasını sağlayabilir (Şekil 4).



Şekil 4. Akut hepatit C'de (iyileşen) serolojik bulgular

Akut hepatit C ' li hastaların % 10 - 20 ' sinde iyileşme oluşur. İyileşen olgularda 6. aydan sonra anti - HCV pozitifliğine karşın, HCV RNA ' nın negatif olması ve normal ALT düzeyi belirlenir. Geri kalan % 80 - 90 vakada ise kronik hepatit C gelişir. Bazen, kronik hepatite rağmen ALT kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde bulunabilir (Şekil 5).

C virus hepatitinde fulminan seyir nadirdir, fakat prognozu daha kötüdür.

Kronik Hepatit

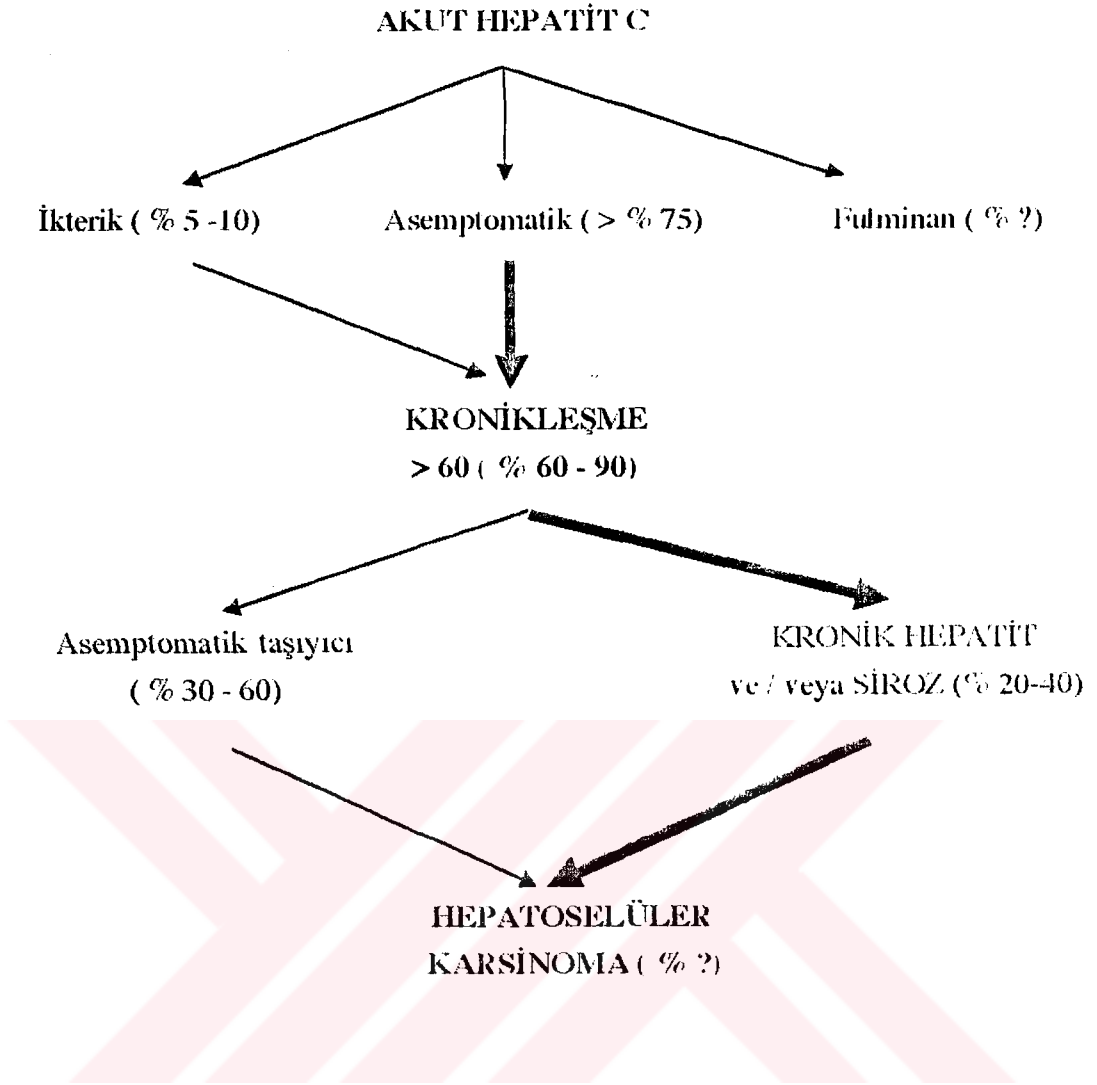
Genel olarak 6 aydan uzun süreli AL T yüksekliği ile birlikte anti - HCV pozitifliği kronik hepatit C tanısı için yeterlidir. En sık olan bioşimik seyir ALT düzeyinin zaman zaman normal değere inebilecek şekilde dalgalanmalar (2 - 20 kat arası) göstermesidir. ALT artışı ile karakterli alevlenme dönemlerinde viremi ve buna paralel olarak hepatosit yıkımı artar.

Transfüzyon sonrası oluşan kronik HCV enfeksiyonunun doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Yapılan iki çalışmada transfüzyon sonrası kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma gelişmesinin ortalama süreleri sırasıyla 10.0, 20.6 ve 21.2 , 28.3 ve 29.0 yıl olarak bildirilmiştir (33, 34).

Hepatit C Virusu ve Hepatosellüler Karsinoma

Dünyanın değişik yörelerinde HSK ' lu hastalarda anti - HCV pozitifliği % 10 - 80 arasında değişmektedir.

Alkolün HCV ile birlikte hepatokarsinogenezde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Kronik hepatit C ' li (özellikle sirotik) hastalar, muhtemelen bir HSK 'un erken tanısı için



Şekil 5. Akut hepatit C 'nin doğal seyri ve sebep olduğu hastalık tabloları

izlenmelidir. Bunun için en az yılda bir kez serumda alfa - f3toprotein d3zeyinin 3lç3lmesi ve karaciğerin ultrasonografik muayenesi yeterlidir.

Hepatit C Virusu ve Otoimmunit3

Birinci jenerasyon ELISA testi ile yapılan 3alışmalarda otoimmun hepatitte y3ksek oranlarda (% 33 - % 86 arasında) anti - HCV pozitifliği bildirilmiştir. Daha spesifik anti - HCV testleri ve/veya HCV RNA tayini ile tip 2 otoimmun hepatit (Anti - LKM 1 pozitif) ve HCV infeksiyonu arasında 3nemli bir birliktelik olduğu anlaşılmıştır.

Kronik hepatit C ' li hastalarda değişik immunolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bunlardan en sık olanı serumda romatoid fakt3r ve bazı antik3rlerin bulunmasıdır (anti - LKM1). Ayrıca bazı spesifik hastalıklar bulunur. Bunlar esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranproliferatif glomerulonefrit, Sj3gren sendromu, Popfiriea cutanea tarda 'dır.

TEDAVI

Pek 3ok 3alışmada alfa - interferonun kronik tip C hepatitli hastalarda yararlı olabileceği g3sterilmiştir. Bug3n i3in klinikte kullanılan başlıca 3 tip IFN - alfa preparatı vardır. 1) IFN - alfa 2a 2)IFN - alfa 2b 3) "Human lymphoblastoid" IFN - alfa n1.

Belirtilen interferonlar anti - viral ve immunomod3lat3r etkili maddelerdir.

IFN - alfa tedavisi i3in tipik indikasyon HCV 'na bağlı kronik hepatittir (Tablo 2).

Tedavi indikasyonu konusunda tartışmalı olan 2 konu vardır. Birincisi, kronik persistan hepatitli hastaların tedavi edilip edilmeyeceğidir. Burada ALT y3ksek ve HCV -

Tablo 2. Tipik - Klasik İndikasyon

Kronik hepatit C

- ALT yüksek (normalin üst sınırı x 1.5)
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit
- Anti - HCV pozitif (HCV RNA pozitif)*

Atipik indikasyonları

- Akut hepatit C
- HCV 'na bağlı siroz
- Immunosüpresif hastalar
- Kronik hepatit C 'li çocuklar
- Atipik serolojili (anti - HCV negatif) hastalar **
- HCV 'na bağlı ekstrahepatik patolojiler
 - Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
 - Membranoproliferatif glomerulonefrit

* Tedavi endikasyonu için HCV RNA tayini şartı değildir.

** HCV RNA tayini ile tanı konulabilir.

RNA pozitifliği tedavi için yol göstericidir. ikincisi, karaciğer sirozudur. Kompanse sirozlu hastalarda IFN - alfa tedavisi kontrendike olmamakla beraber terapötik değeri ve hastalığın doğal seyrine olumlu bir etkisinin olup olmadığı tam bilinmemektedir.

Tedavide 6 ay süre ile haftada 3 gün 2 - 5 milyon (ortalama 3 milyon) deri altı IFN - alfa tedavisi ile hastaların % 50 - 60 ' ında tedaviye yanıt alındığı (ALT düzeyinde normale gelme ve karaciğer histolojisinde düzelme) bildirilmiştir. Interferona yanıt veren vakalar arasında tedavi sonunda rekürens oranı % 50 veya daha fazladır. Tek bir interferon tedavi kürünün uygulanışından 3-4 yıl sonra hastaların sadece % 15 ' inde kalıcı yanıt elde edilir.

Tam cevap alınan hastalar tedavi sonrası belirli aralarla izlenmelidir. Bu hem nüksün tesbitini hem de uzun süreli cevap alınan hastaların belirlenmesini sağlar. Nüks gelişen hastalarda yeniden aynı protokolle tedavi önerilmektedir.

Karciğerin sirotik olması, tedavi öncesi viremi düzeyinin yüksekliği ve HCV genotipi interferon tedavisine alınan yanıt oranını etkiler.

IFn - alfa ile Ribavirin (1000- 1200 mg/ gün, 12 - 24 hafta) kombinasyonuyla kalıcı yanıt oranının arttığı iddia edilmektedir.

KORUNMA

Bugün için hepatit C virusuna karşı spesifik immunglobulin (pasif korunma için) veya aşı (aktif korunma için) yoktur. İnfeksiyonlu kişilerde oluşan antikorların (anti-HCV) koruyucu olmaması, yani nötralizan antikorların tam bilinmemesi ve HCV ' nin farklı genomik tiplerinin varlığı aşı geliştirilmesi konusunda en önemli engeller olarak görölmektedir.

Günümüzde HCV ile ilgili korunma, bulaşma kaynaklarına ve bulaşma yollarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır.

Karaciğer Transplantasyonu

Son döneme gelmiş (ağır dekompanse siroz) HCV ' na bağlı karaciğer hastalığı olanlarda tek tedavi seçeneği transplantasyondur. Diğer bir indikasyon da akut NANB hepatitine bağlı fulminan karaciğer yetersizliğidir.



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hepatoloji Bilim Dalı ile Nefroloji Bilim Dalına bağlı Dializ ve Transplantasyon Unitelerinde izlenen, HCV enfeksiyonu saptanan 122 indeks olgu ve bunların 309 aile bireyi Şubat - 1995 / Nisan 1996 tarihleri arasında incelemeye alındı. Bu indeks vakalar serolojik göstergelerine göre 3 gruba ayrıldı.

1. Grup - Anti HCV ve HCV RNA 'sı pozitif olan indeks vaka grubu.

Bu grupta toplam 107 hasta indeks vaka olarak belirlendi. Olguların 60 ' ı (% 56) kadın, 47 ' si (% 43) erkek olup, ortalama yaş 45.7 ± 14 (yaş sınırları 17 - 74) idi.

Bu vakaların çoğunda histopatolojik olarak gösterilmiş kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (10 kronik persistan hepatit, 42 kronik aktif hepatit, 36 siroz ve 1 siroz + hepatosellüler karsinom). Geri kalan 17 vakada histopatolojik tanı ölüm, hemorajik diatez, dialize girme gibi nedenlerden dolayı gerçekleştirilemedi.

Bu vakaların hiç birinde HBV enfeksiyonu, alkolizm, i.V. ilaç alışkanlığı veya otoimmün karaciğer hastalığı mevcut değildi. İndeks olguların 18 ' i (% 16.8) böbrek transplant hastası, 9 ' u (% 8,4) dializ hastası idi ve 47 ' si (% 44) kan transfüzyonu, 36 ' sı (% 33) diş çekimi, 1 ' i (% 0.9) C virus ile kontamine iğne batması ve 2 ' si (% 1.8) C tipi AVH geçirme öyküsü tanımlıyordu. Geri kalan 32 indeks vakada (%29.2) HCV enfeksiyonunu açıklayan bir neden tespit edilemedi (Tablo III).

Tablo III. 1. Vaka Grubunun Yapısı

	n - 107	(%)
ERKEK/KADIN	47/60	(43 / 56)
HİSTOLOJİ		
KPH	10	(9.3)
KAH	42	(39)
SİROZ	36	(33)
SİROZ + HSK	1	(0.9)
NORMAL	1	(0.9)
BİOPSİ YOK	17	(15)
KANTOMİNASYON KAYNAĞI		
KAN TRANSFÜZYONU	47	(44)
DIŞ ÇEKİMİ	24	(22)
DİALİZ	9	(8)
AKUT C HEPATİT	2	(1.8)
TRANSPLANT	18	(16.8)
İĞNE BATMASI	1	(0.9)
CERRAHİ OPERASYON	36	(34)
AKUT C HEPATİT	2	(1.8)
HBV	0	(0)
ALKOL	0	(0)
OTOİMMÜNİTE	0	(0)

HCV enfeksiyonu, indeks vakalarda 2. jenerasyon anti - HCV ELISA (enzyme - linked immunosorbend assay) testi ile arandı. Pozitif çıkanların HCV RNA ' ları PCR yöntemi ile arandı.

Bu indeks vakalara ait 268 aile bireyinde (83 eş, 140 çocuk, 17 ana-baba, 16 torun ve 12 kardeş) 2. jenerasyon anti -HCV ELISA testi kullanıldı. İndeks vakalara ait aile fertlerinin yaşları 1 ile 75 arasında değişiyordu. Bu aile fertlerinin 1 ' inde geçirilmiş cerrahi girişim öyküsü vardı. Diğerlerinden hiç birinde kan transfüzyonu, geçirilmiş cerrahi girişim, IV ilaç bağımlılığı, alkolizm ve şüpheli cinsel ilişki saptanamadı (Tablo IV).

Tablo IV. 1. Çalışma Grubunun Yapısı

	n - 268	(%)
Yaş sınırları	1 - 75	
Eşler	83	(30)
Ana-baba	17	(6)
Çocuk	140	(52)
Kardeş	12	(4.4)
Torun	16	(5.9)
Kan transfüzyonu hikayesi	0	0
Cerrahi girişim	1	(0.3)

2. Grup - Anti HCV pozitif, HCV RNA negatif ve RIBA pozitif olan vakalar.

Bu grupta toplam 11 hasta indeks vaka grubu olarak belirlendi. Olguların 5 ' i (% 45) kadın, 6 ' sı (%55) erkek olup, ortalama yaş 48.5 ± 14.8 (yaş sınırları 22 - 64) idi.

Bu vakaların karaciğer biyopsilerinde; 4 kronik persistan hepatit, 3 kronik aktif hepatit ve 1 siroz saptandı. 3 hastada biyopsi yapılamadı.

Bu hastaların hiçbirinde HBV enfeksiyonu, alkolizm, İV ilaç alışkanlığı veya otoimmün karaciğer hastalığı mevcut değildi. İndeks olguların 5 ' i (% 45) böbrek transplantasyonu yapılan, 3 ' ü (%27) dializ hastası idi ve 6 ' sı (% 54) geçirilmiş cerrahi girişim, 10 ' u (% 90) kan transfüzyonu öyküsü tanımlıyordu(Tablo V).

Tablo V. 2. Vaka Grubu Yapısı

	n - 11	%
ERKEK / KADIN	6 / 5	(55 / 45)
HISTOLOJİ		
KPH	4	(36)
KAH	3	(27)
SIROZ	1	(9)
BIOPSİ YOK	3	(27)
KONTAMINASYON KAYNAĞI		
TRANSFUZYON	10	(90)
DİALİZ HASTASI	3	(27)
TRANSPLANT HASTASI	5	(45)
CERRAHİ OPERASYON	6	(54)
DIŞ ÇEKİMİ	6	(54)
HBV	0	(0)
ALKOL	0	(0)
OTOİMMÜNİTE	0	(0)

HCV enfeksiyonu, indeks vakalarda 2. jenerasyon anti - HCV ELISA testi ile arandı, müsbet çıkanlarda daha sonra PCR yöntemi ile HCV RNA arandı. Bu grupta HCV

- RNA ' lar negatif çıktığı için, anti - HCV pozitifliğini doğrulamak için RIBA II testi uygulandı.

Bu indeks vakalara ait 27 aile bireyinde 2. jenerasyon anti -HCV ELISA testi kullanıldı. Aile bireylerinin 8 ' ini eşler, 14 ' ünü çocuklar, 3 ' ünü ana- babalar ve 2 'sini kardeşler oluşturuyordu. Bu bireylerin yaşları 12 ile 69 arasında değişiyordu. Bu aile bireylerin hiç birinde HCV enfeksiyonu için risk faktörü saptanamadı (Tablo VI).

Tablo VI. 2. Çalışma Grubunun Yapısı

	n-27	(%)
Yaş sınırları	12-69	
Eş	8	(29)
Ana- baba	3	(11)
Çocuk	14	(51)
Kardeş	2	(7)
Transfüzyon hikayesi	0	(0)
Cerrahi girişim	0	(0)

3. Grup - Anti - HCV negatif, HCV RNA pozitif olan vaka grubu.

Bu grupta toplam 4 hasta indeks vaka grubu olarak belirlendi. 4 ' ü de erkekti. Yaş ortalamaları 34.5 ± 9.8 (yaş sınırları 20 - 42) idi. Bu vakaların tümünde histopatolojik olarak gösterilmiş kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (2 kronik persistan hepatit , 2 kronik aktif hepatit).

Hastaların 1 ' inde HBsAg pozitif, HBV DNA negatif idi. Hiç birinde alkolizm, IV ilaç alışkanlığı veya otoimmün karaciğer hastalığı mevcut değildi (Tablo VII).

Tablo VII. 3. Vaka Grubunun Yapısı

	n-4	(%)
ERKEK / KADIN	4/0	(100 / 0)
HISTOLOJİ		
KPH	2	(50)
KAH	2	(50)
KONTAMINASYON KAYNAĞI		
TRANSFUZYON	0	0
DİALİZ	0	0
TRANSPLANT	0	0
CERRAHİ OPERASYON	0	0
DIŞ ÇEKİMİ	0	0
HBV	1	(25)
ALKOL	0	0
OTOİMMUNİTE	0	0

Bu grupta HCV enfeksiyonlu indeks vakalarda anti - HCV negatifti. Bu hastalar ' da 2 defa P.C.R. yöntemi ile HCV RNA saptanarak HCV enfeksiyonu doğrulandı.

Bu indeks vakalara ait 14 aile bireyinde hem 2. jenerasyon anti - HCV testi yapıldı. PCR yöntemi ile HCV -RNA arandı. Aile bireylerin 2 ' sini eşler, 2 'sini ana-babalar ve 10'unu çocuklar oluşturuyordu ve yaşları 5 ile 52 arasında değişiyordu. Bu aile bireylerinin hiç birinde HCV enfeksiyonu için risk faktörü saptanamadı (Tablo VIII).

Tablo VIII 3. Çalışma grubunun yapısı

	n-14	(%)
YAŞ SINIRLARI	5 - 52	
EŞ	2	(14)
ÇOCUK	10	(71)
ANA- BABA	2	(14)
CERRAHİ GİRİŞİM	0	(0)
TRANSFUZYON	0	(0)

Bu 3 gruptan anti HCV pozitif çıkan aile bireylerinin ve ilgili indeks vakaların serumlarından C virus genotiplenmesi yapılarak aile içi geçişin aynı virusla olup olmadığı araştırıldı.

Otağ ve ark. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezinde yaptıkları çalışmada; 24.4.1995 ile 24.4.1996 tarihleri arasında kan bağışında bulunan 9488 donör kanında anti - HCV pozitifliğini % 0.78 (74/9488) bulmuşlardır (yayınlanmamış bulgu). Bu veriler çalışmamızda kontrol olarak alındı.

Bu çalışmanın sonuçları "Chi-Square" testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Grup (Anti - HCV ve HCV RNA 'sı pozitif olan indeks vaka grubu): 107 hastanın 268 aile bireyinden 5 'inde anti - HCV pozitif bulundu (%1.86).

83 eşin 1 'inde (%1.2), 140 çocuktan 2 'sinde (%1.4), 17 ana-babadan 1 'inde (%5.8) ve 12 kardeşten 1 'inde (%8.3) anti - HCV pozitif bulundu (Tablo IX).

Tablo IX. HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Bireylerinde Anti - HCV Seroprevalansı

	n	Anti - HCV	%
EŞ	83	1	1.2
ÇOCUK	140	2	1.4
ANA-BABA	17	1	5.8
KARDEŞ	12	1	8.3
TORUN	16	0	0
TOPLAM	268	5	1.86

• Hastaların aile bireylerinde (%1.86) anti - HCV prevalansı kan donörlerinden (% 0.78) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$, $X^2 = 2.61$).

• Anti - HCV pozitif çıkan aile bireylerinin hepsinde HCV - RNA pozitif idi ve histopatolojik olarak doğrulanmış kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (2 KAH, 3 siroz).

• Anti HCV pozitif çıkan aile üyelerinin serumlarında bakılan C virus genotipi ilgili indeks olgularla aynı bulundu (Bu grupta 2 hastaya C genotiplemesi hastaların kaybedilmesi nedeni ile yapılamadı) Tablo X .

Tablo X. Anti - HCV Pozitif Çıkan Aile Bireylerinin C Virus Genotip Sonuçları

	Yaş	HCV-RNA	Genotip
no - 1/1	30 / 32	+ / +	1b / 1b
no- 2/2	74 / 32	+ / +	1b / 1b
no- 3/3	43 / 31	+ / +	1b / 1b
no- 4/4	50 / 76	+ / +	? / ?
no- 5/5	58 / 60	+ / ?	? / ?

2. Grup (Anti HCV pozitif, HCV RNA negatif ve RIBA pozitif olan indeks vaka grubu): 11 hastanın 27 aile bireyinden hiçbirinde anti - HCV pozitifliği saptanamadı (Tablo XI).

Tablo XI. HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Bireylerinde Anti - HCV Seroprevalansı

	n	Anti - HCV	%
Eş	8	0	0
Çocuklar	14	0	0
Ana-baba	3	0	0
Kardeşler	2	0	0
Toplam	27	0	0

3. Grup (Anti - HCV negatif, HCV RNA pozitif olan indeks vaka grubu): 4 hastanın 14 aile bireyinin hiç birinde anti - HCV pozitifliği saptanamadı (Tablo XII) .

Tablo XII. HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Bireylerinde Anti - HCV Seroprevalansı

	n	Anti - HCV	% 0
Eş	2	0	0
Çocuklar	10	0	0
Ana-baba	2	0	0
Toplam	14	0	0

Tüm Grupta - 122 hastanın 309 aile bireyinden 5 'inde anti - HCV pozitifliği bulundu (% 1.6). 93 eşin 1 'inde (%1.07), 164 çocuktan 2 'sinde (% 1.21), 22 ana-babadan 1 'inde (%4.5) ve 14 kardeşten 1 'inde (% 7.1) anti HCV pozitif bulundu (Tablo XIII).

Tablo XIII. HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Bireylerinde Anti - HCV

Seroprevalansı			
	n	Anti - HCV	%
Eş	93	1	1.07
Çocuk	164	2	1.21
Ana-baba	22	1	4.5
Kardeş	14	1	7.1
Torun	16	0	0
Toplam	309	5	1.6

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde aile bireylerindeki (% 1.6) anti - HCV prevalansı kan donörlerinden (% 0.78) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$; $X^2 = 1.72$). İndeks vakaların eşlerindeki anti - HCV pozitifliği % 1.07 (1 / 93) iken eş dışı aile bireylerindeki pozitiflik oranı % 1.8 (4 / 216) idi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV. HCV Enfeksiyonlu Vakaların Aile Bireylerinde Anti - HCV Seroprevalansı

	Anti - HCV (+)	Anti - HCV (-)	Toplam
Eş	1	92	93
Diğer aile bireyleri (ana, baba,kardeş, çocuk,turun)	4	212	216
Toplam	5	304	309

TARTIŞMA

Yakın zamana kadar HCV bulaşmasının sadece enfekte kan yada kan ürünleri aracılığı ile olduğu düşünölmekteydi, ancak son yıllarda HCV ' nin transfüzyon - dışı yollarla da bulaşabileceği konusunda çok sayıda çalışmalar birbiri ardından yayınlanmaya başlamıştır (1, 3 -11).

HBV enfeksiyonu günümüzde geliştirilen aşılarla kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Ancak HCV enfeksiyonu için halen koruyucu önlemler oldukça kısıtlıdır. Enfeksiyon hastalığı ile savaşımında enfeksiyon zincirinin tam bilinmesi ve bu zincirin kırılması temeldir. Bu nedenle HCV ' nin tüm bulaşma yollarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Öyküsünde kan ve kan ürünleriyle karşılaşmanın olmadığı olgularda geçiş yolu tartışmalıdır. Cinsel ilişki, anneden bebeğe vertikal geçiş, aynı evi paylaşma bulaşmadan sorumlu tutulmuşsa da aydınlatılmamış bir çok yönler vardır (1, 3- 12, 35-39). Bizim indeks olgu olarak aldığımız 122 C enfeksiyonlu hastamızın % 46 'sından kan transfüzyonu,

% 42 ' sinden diş çekimi, % 12 ' sinden geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü elde edildi. Geri kalan % 53 ' ünde ise bugüne kadar tanımlanmış bir risk faktörü belirlenemedi.

Farklı seksüel davranış gösteren gruplar arasında anti - HCV prevalansı araştırılmış, bunlardan "seksüel yolla bulaşan hastalıklar " kliniğine başvuran homoseksüellerde artmış anti - HCV prevalans saptanmıştır (5). Çok eşli heteroseksüellerde ise homoseksüeller kadar olmasa da yine kontrol grubu olarak alınan kan vericilerine göre artmış HCV seroprevalansı bildirilmiştir (5). Keza değişik yaş gruplarını göz önüne alan serolojik çalışmalarda, 16 yaşa kadar olan çocuklarda HCV antikorü gösterilmemiş olması da virusun seksüel transmisyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir.

HCV enfeksiyonunda aile içi geçişi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (Tablo XV). Bu çalışmalara göre aile içi geçişte seksüel yolun önemi tartışmalıdır (1, 3-11, 35, 36 - 40)

Akahane ve ark. (41) kronik HCV enfeksiyonlu 154 hastanın eşlerinin 25 'inde (%18) C virusu saptamışlar, Kiyosawa ve ark. (42) HCV 'ye bağlı 107 kronik karaciğer hastasının eşlerinde % 5 oranında anti - HCV pozitifliği bulmuşlar, Buccarini ve ark. (43) 43 anti HCV pozitif indeks hastanın 107 aile bireyini incelemişler ve 34 eşten 5 ' inde (% 14.7) anti HCV pozitifliği bildirmişlerdir.

Gürbüz ve ark.(1) 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. Ayrıca seropozitif olan eşlerde ortalama evlilik süresini seronegatif eşlerin bulunduğu gruba göre anlamlı şekilde uzun bulmuşlardır. Yine Özgür ve ark. (3) 68 indeks hastada yaptıkları çalışmada bu hastaların eşlerinde % 10.93 oranında anti - HCV pozitifliği saptamışlar ve

Tablo XV. HCV Enfeksiyonlu Olguların Aile Bireylerinde Anti - HCV Prevalansına İlişkin Araştırmaların Sonuçları

ARAŞTIRMA	İNDEKS OLGU SAYISI	SEROPOZİTİF AİLE BİREYLERİ (%)	EŞ(%)	DİĞER AİLE BİREYLERİ(%)	YIL
E' DE					
A. VE ARK. ³⁵	71	11/228 (4.8)	7/64 (10.9)	4/1.64 (2.4)	1992
KOĞLU VE ARK. ⁴	43	3/92 (3.3)	3/39 (7.7)	0/53 (0)	1992
O. VE ARK. ³	64	12/124 (9.67)	7/64 (10.93)	5/60 (8.3)	1992
Z A. VE ARK. ¹	29	8/91 (8.8)	7/23 (30.4)	1/68 (1.4)	1993
S. VE ARK. ⁵	35	4/81 (4.9)	2/26 (7.6)	2/55 (4.3)	1993
MAMIZ	122	5/309 (1.6)	1/93 (1.07)	4/216 (1.8)	1996
DIŞI					
SUKASA H. ET.AL. ⁶	13	3/34 (8.8)	2/13 (15)	1/21 (4.7)	1989
E. ET.AL. ⁴⁰	44	0/62 (0)	0/12 (0)	0/20 (0)	1990
M. ET.AL. ⁷	89	7/220 (3.2)	5/71 (7)	2/149 (1.3)	1990
MANN ET. AL. ³⁶	141	1/228 (0.4)	0/54 (0)	1/174 (0)	1991
M. ET. AL. ³⁹	54	2/54 (3.6)	2/54 (3.6)	—	1992
UCHI S. ET. AL. ⁸	37	26/104 (25)	12/37 (32)	14/67 (20)	1992
M. ET. AL. ⁹	83	21/188 (11)	14/61 (28)	5/127 (3.9)	1992
ERS D. ET AL. ³⁷	50	0/50 (0)	0/50 (0)	—	1993
ICINI G. ET. AL. ¹⁰	563	100/1184 (8.14)	79/434 (18)	21/750 (2.8)	1993
REROC ET. AL. ³⁸	27	1/80 (1.25)	—	—	1993
H ET.AL. ¹¹	84	15/186 (5.4)	0/50 (0)	15/136 (11)	1995

seropozitif bulunan eşlerde evlilik süresini seronegatif eşlerin bulunduğu gruba göre anlamlı şekilde uzun bulmuşlardır.

HCV enfeksiyonunun eşler arası geçişinde indeks olgu ile birlikte bulunma süresi önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmektedir. Hatta çiftler arasındaki HCV RNA nükleotid yapısının % 96 ile % 100 oranında benzerlik gösterdiği saptanan bir çalışma da vardır (27).

Yukarıdaki araştırmaların aksine seksüel ilişkinin aile içi geçişte anlamlı olmadığını gösteren çok sayıda çalışma da vardır (11, 36-40, 44). Bresters ve ark.(37) 50 infekte hastanın eşlerinin hiçbirinde Anti-HCV ve HCV - RNA pozitifliği bulamamışlardır James ve ark. (40) da HCV ' ye bağlı karaciğer hastalığı saptadıkları 44 tane olgunun eşlerinde anti HCV pozitifliği saptamamışlardır. Stephan ve ark. (44) 141 anti HCV pozitif hemofili hastanın 73 eşini incelemeye almışlar. 1. jenerasyon' la anti HCV pozitif olan 4, 2. jenerasyon' la anti HCV pozitif olan 1 eş bulmuşlardır. Eşler arasında % 0.4 ' lik bir geçiş oranı saptamışlardır. Silva ve ark. (39) 54 kronik C hepatitli hastanın eşlerinde 2 tane anti - HCV pozitifliği (% 3.6) bulmuşlardır. Koya Nakashima ve ark. (45) Japonya ' nın HCV yönünden endemik bir bölgesinde 359 anne - çocuk, 234 karı-koca çiftinin dahil olduğu 1122 bölge yaşayanını içeren çalışmalarında anti HCV prevalansını % 14.1 bulmuşlardır. Bu çalışmada 234 çift arasında, her ikisinde de anti HCV pozitif olan 17 çift bulunmuştur. Çiftler arası HCV geçiş olasılığını değerlendirilmesi için anti HCV pozitif çiftler, HCV genotipleri için test edilmiştir. Bu 17 çiftten sadece 6 ' sında aynı genotip bulunmuştur (% 35.2).

Ertem ve ark. (5) ise HCV ' ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastaların eşlerinde % 7.6 anti - HCV pozitifliği bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımız, Türkiye ' de şu ana kadar yapılmış olan çalışmaların aksine eşler arası bulaşma oranını oldukça düşük göstermektedir. Çalışmamızda incelenen vaka sayısının, önceki çalışmalardan en fazla sayıda vaka içerenin iki katı olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda

aile bireylerinden indeks vakaların eşlerindeki anti - HCV pozitifliği (% 1.07; 1/93) ile eş-dışı aile bireylerindeki anti - HCV pozitifliği (% 1.8 ; 4 / 216) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$; $X^2 = 0.85$).

Çalışmamız ve yukarıda adı geçen çalışmaların bir kısmı, Türkiye ' de şu ana kadar yapılanların aksine (11, 36-40, 44) HCV ' nin aile içi geçişinde seksüel ilişkinin anlamlı olmadığını göstermektedir. Çalışmamız ve adı geçen diğer çalışmalarda özellikle çocukların HCV enfeksiyonu yönünden artmış risk altında oldukları gösterilmiştir.

Birçok çalışma ile anneden yenidoğana HCV enfeksiyonunun bulaştığı gösterilmiştir. Thaler ve ark. (32) hepatit C ' li 10 gebenin 8 yenidoğanında HCV - RNA 'nın pozitif olduğunu ve 2 - 19 aylık izleme süresinde bu bulgunun devam ettiğini bildirmişlerdir.

Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına karşın Lin ve ark. (46), 15 anti HCV ve HCV -RNA pozitif annenin yeni doğan bebeklerinin sadece 1 ' inde HCV - RNA pozitifliği saptamışlardır. Yine yukarıda sözü edilen çalışmada (32), anti HCV pozitif anneleri olan 54 yenidoğandan 3 ' ünde HCV- RNA 'nın pozitif olduğu bildirilmiş ve vertikal geçişin önemli olmadığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmada ise 1 hastamızda gebe iken HCV enfeksiyonu saptanmış ve çocuğunda HCV - RNA negatif bulunmuştur.

HCV 'nın aile içi bulaşımını araştıran çalışmalar içerisinde en geniş seriye sahip olan, Barbacini ve ark. (10) 563 indeks olgunun 1184 aile üyesini anti - HCV antikoru yönünden araştırmışlar ve aile üyelerinde % 8.4 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Buccarini ve ark. (43) 43 indeks olgunun 107 aile üyesinde % 14.9 oranında, kontrol grubu

olan donörlerde % 1.7 anti HCV pozitifliği bulmuşlardır. James ve ark. (40) 44 indeks hastanın 62 aile üyesinin hiç birinde anti HCV pozitifliği bulamamışlardır.

Özgür ve ark. (3) HCV ' li 68 indeks hastanın 124 aile bireyinde % 9.67 oranında anti HCV pozitifliği bulmuşlardır. Bu çalışmada anti HCV prevalansı eşlerde % 10.93, çocuklarda % 8.77 ve ana-babalarda % 0 olarak bulunmuştur.

Gürbüzve ark. (1) 29 indeks hasta ve 91 aile bireyinden 8 ' inde (% 8.8) anti - HCV (+) bulmuşlardır.

Ertem ve ark. (5) 35 anti HCV pozitif indeks hastanın 81 aile bireyini incelemişlerdir. 26 eşten 2 ' sinde (% 7.6) 46 çocuktan 2 ' sinde (% 4.3) ve toplam 46 aile bireyinden 4 ' ünde (% 4.9) anti - HCV pozitifliği bulmuşlardır. Bu oranlar kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Hafta ve ark. (35) 71 indeks hasta ve 228 aile bireyinden 11 ' inde (% 4.8) anti HCV pozitifliği saptamışlardır. Bu 11 aile bireyinden 7 ' sini eşler teşkil etmekteydi (% 10.9).

Porto ve ark. (47) 58 anti HCV pozitif kronik hemodializ hastasının 104 aile bireyini incelemişler ve % 1.9 oranında anti HCV potitifliği bulmuşlardır.

Camarero ve ark. (38) 27 indeks hastanın 80 aile bireyini incelemişler ve bu 27 hastanın 16 ' sında HCV - RNA ' yı pozitif bulmuşlardır (% 59). 48 ana baba ve 32 kardeşten oluşan aile bireylerinde % 1.2 oranında anti-HCV pozitifliği bulunmuştur.

Çalışmamızda ise anti - HCV pozitif indeks hastaların eşlerinde % 1.07 oranında, çocuklarında % 1.2, ana-babalarında %4.5 ve kardeşlerinde %7.1 oranında anti - HCV pozitifliği saptadık.

Kontrol grubuna göre, indeks vakaların aile bireylerinde saptadığımız yüksek seroprevalansın, HCV enfeksiyonu için anlamlı derecede bir aile içi geçişe işaret ettiğini söyleyebiliriz. Ancak görüldüğü gibi hafifçe artmış bir risk (% 0.78 vs % 1.86) söz konusudur ve ülkemizde şu ana kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçları bu riski çok abartılı olarak göstermektedirler.

Gerek bizim bulgularımız, gerekse yukarıda özetlenen diğer çalışmaların sonuçları na göre HCV 'nin aile içi yayılmasında cinsel yolun önemli olup olmadığı tartışmalıdır (11, 36-40, 44). Ancak total olarak değerlendirildiğinde aile bireyleri hafifçe artmış bir risk altındadır (1, 3-10, 35, 38, 48).

Aile içi geçişte ortak kullanılan diş fırçaları, banyo malzemesi, kan ve diğer vücut sekresyonlarının, deri ve mukoza bütünlüğünün hasar gördüğü yerlere temas etmesi, tekrar kullanılan şırıngalar sorumlu tutulmaktadır. Fakat HCV enfeksiyonlu hastaların vücut sekresyonlarında HCV - RNA 'nın araştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Fried ve ark. (48) semen ve tükürükte HCV - RNA saptayamamışlardır. Fakat sonraki araştırmalarda tükürük, idrar, semen ve asit sıvısında HCV RNA bulunduğu bildirilmiştir (5). HCV RNA ile infekte insan tarafından ısırılan bir vakada HCV enfeksiyonu oluşması tükürük ile bulaşmayı düşündürmektedir (27). Dövme ve kulak delinmesi gibi işlemlerin de HCV bulaşmasında rolü olabilir.

Bizim çalışmamızda HCV - RNA negatif olan 2 .grupta aile içi geçiş saptayamadık. Bu bulgu aile içi C virus geçişinde vücut sıvılarında HCV - RNA viremisinin olması gerektiğini göstermektedir.

İndeks olgularımızda çocukların % 1.2 ' sinde anti - HCV pozitifliği mevcuttu. Bu oran toplumumuzdaki anti - HCV prevalansından yüksek olup benzer yaş grubunda bir

kontrol grubumuz mevcut olmadđı için sağlıklı bir yorum yapılamamıştır. Daha önce sızü edilen yurdumuzda yapılmış iki çalışmada (1, 35) indeks olguların çocuklarında bulaşma saptanamamıştır.

Yukarıda sızü edilen çalışmada (45) aile içi geçiş saptanan 17 eş çiftinin 6 ' sında, 3 anne - ocuk çiftinden 1 ' inde aynı HCV genotipi bulunmuştur. Bizim çalışmada ise aile içi geçiş saptadığımız 1'i eş, 2 ' si ocuk, 1 ' i ana-baba ve 1 ' i kardeş olan 5 çiftten sadece 3 ' üne genotip bakabildik ve hepsinin ülkemizde en yoğun olan I b genotipinde C virus ile infekte olduğunu saptadık.

Sonuç olarak HCV enfeksiyonlu hastaların aile bireylerinde HCV yününden artmış bulaşma riski sız konusudur. Horizontal bulaşmanın en az seksüel yol kadar etkin olduğu saptanmıştır. HCV enfeksiyonunun aile içi geçişini önlemek için vücut sekresyonları ile bulaşma potansiyeli olan ev içi malzemelerin ortak kullanımının azaltılması uygun bir tedbir olabilir.

ÖZET

Hepatit C virüsünün (HCV) aile içi bulaşması tartışmalıdır. HCV ' nin aile içi bulaşıcılığını değerlendirmek için, HCV ' ne bağlı kronik karaciğer hastalarının aile bireylerindeki anti - HCV antikorlarını araştırdık.

Bu çalışma incelenen indeks hasta ve aile bireylerinin sayısı açısından ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışmadır. Ulaşabildiğimiz uluslararası çalışmalar dikkate alındığında yine aynı bakış açısından ilk üç çalışma arasındadır. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçlarının ülkemizde gitgide hepatit B ' ye ulaşan ölçüde bir sağlık sorunu olan HCV enfeksiyonun, çoğu yönü hala karanlıkta olan bulaşma paterninin ortaya konulması ve hekimin hastaların aile - içi bulaşma sorularına temel yanıtı verebilmesini sağlaması yönünden önemli katkılar yapacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmaya, 122 indeks olgunun (65 ' i kadın ve 57 ' si erkek, ortalama yaş 47.5 ± 14 , yaş sınırları; 17-74) 309 aile bireyi (93 eş, 164 çocuk, 22 ana-baba, 16 torun ve 14 kardeş) alındı. İndeks olgulardan karaciğer biyopsisi mevcut olan 100 olgunun 16 ' sında kronik persistan hepatit, 47 ' sinde kronik aktif hepatit, 37 ' sinde karaciğer sirozu saptandı. 22

hastaya (çoğunluğu dializ hastası) kontrendikasyon veya hastanın reddetmesi nedeni ile biyopsi yapılamadı. Kontrol grubu olarak hastanemizin kan merkezine baş vuran donörler alındı. Hem hastalarda hem de aile bireylerinde anti - HCV 2. kuşak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Pozitif olgularda PCR ile HCV - RNA araştırıldı. İndeks olgulardan HCV - RNA ' sı negatif olan 11 olgunun anti - HCV pozitifliği RIBA ile doğrulandı. Kontrol grubunda ise anti - HCV 3. kuşak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Aile bireylerinden anti - HCV ' si pozitif 5 olgudan 3 ' ünde ve ilgili indeks hastalarda genotipleme yapıldı.

Çalışmamızda tüm aile bireylerindeki anti - HCV pozitifliğinin (5 / 309, % 1.6) kontrol grubuna (74 / 9488, % 0.78) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$). Eşler ile (1 / 93, % 1.07) eş dışındaki diğer aile bireyleri (4 / 216, % 1.8), anti - HCV pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu. 3 aile bireyinde ve ilişkili indeks hastalarda çalışılan genotiplerin 1b olduğu saptandı.

Sonuç olarak HCV enfeksiyonunda aile içi bulaşmanın söz konusu olabileceği, ancak riskin düşük olduğu, bulaşmanın büyük olasılıkla nonseksüel yollarla olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Gürbüz AK, Sağalp K, Gülşen M, Barut A. Hepatit C enfeksiyonunda aile içi geçiş. Gastroenteroloji 1993; 3: 405-8.
2. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute NANB hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA 1990; 264: 2231.
3. zgr O, zdoğan M, Boyacıoğlu S, Kart H, Turan M, Telatar H, Haberal M. Hepatit C virus enfeksiyonunun aile ii bulaması. Diyaliz Transplantasyon ve Yanık Dergisi 1994; 7(3): 38-41.
4. Kaymakoğlu S, kten A, akaloğlu Y, Badur S. Hepatit C virusunun aile ii bulaması. Klinik Dergisi 1992; 3:1-3.
5. Ertem S, ztemiz , Iler M, Ertem E, Batur Y. Hepatit C virusunun aile ii bulaması. Gastroenteroloji 1994; 3: 508-512.

6. Kamitsukasa ., Harada H, Yakura M, Fukuda A, et al: Intrafamilial and sexual transmission of hepatitis C virus. *The Lancet* 1989; 987: 21.
7. Perez M, Sanchez A, Lissen E. Transmission of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113: 411.
8. Nishijuchis, Fukula K, Shom S, et al.: Familial olustering of HCV. *Lancet* 1992; 339: 1486.
9. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A. et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 113: 411-2.
10. Barbacini IG, Bianchi P, Digiulio A, et al. HCV among contacts of patients with chronic HCV hepatitis. *Journal of Hepatology* 1993 ; 18, supplement. 1: 32.
11. Hou CH, Koa JH, Chen DS, Yang Y. et al.: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemodialysis patients. *J Med Virol* 1995;45: 381-5.
12. Yenen OŞ. Hepatit C virusu (HCV) molekül özellikleri ve serolojik tanı "Kılıç Turgay K (Ed): *Viral Hepatit 94*" kitabında. VHSD yayını, İstanbul 1994; 133-190.
13. Yenen OŞ. Viral hepatitler. "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında. Nobel Tıp Kitabevleri Yayını. İstanbul 1996; 641-700.
14. Thomssen R, Bonk S, Heerman KH, J A. Association of hepatitis C virus in human sera with β - lipoprotein. *Med. Microbiol Immunol* 1992; 181: 293-300.

15. Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kural K, Akahane Y, Sugar Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Mayumi M, Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992; 73: 673-679.
16. Simmonds P, Holmes EC, Cha T-A, Chan S-W, Mc Omish F, Irvine B, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS - 5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-2399.
17. Bukh J, Purcell RH, Mille RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected. Worldwide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 8234-8238.
18. Mc Omish F, Chan S- W. Dow BC, Gillon J, Frame WD, Yap BL, Simmonds P. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors. Investigation of type specific differences in serological reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. *Transfusion* 1993; 33: 7-13.
19. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH et al. Clinical and serological analysis of transfusion associated hepatitis. *Lancet* 1975; 2: 838-41.
20. Sherlock S.: Viral hepatitis. *Lancet* 1992; 339:802.
21. Janot C, Courocue AM, Maniez M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989; 2: 796-7.
22. Kühnl P, Seidl S, Stangel W, et al. Antibodies to hepatitis C virus in German blood donors. *Lancet* 1989; 2: 324.

23. Par A. Antibodies to hepatitis C virus in Hungaria. *Lancet* 1990; 3: 58-62
24. Badur S. Hepatit C virus infeksiyonunun serolojik tanısı. *Klinik Drg* 1990; 3: 58 -62
25. Soykan I, Yıldırım İS, Akbulut H, ve ark. Kronik karaciğer hastalarında hepatit C virus antikor sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 402 -4.
26. Şentürk H, Sonsuz A, Özdemir S, Gürakar A, İyigün C, Akın P, Demircan O, Kocabalkan F, Demiröz P, Gürakar M. Çeşitli karaciğer hastalıkları ve yüksek risk gruplarında anti -HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1991; 3: 334 -337.
27. Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu (HVC) epidemiyoloji -patogenez - klinik tedavi "Kılıç Furgay K (Ed). *Viral hepatit 94*" kitabında VHSD Yayını, İstanbul 1994, 191 - 235.
28. Schlipköter U, Roggendorf M, Erenst G, et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
29. Ataman R, Sonsuz A, Serdengeçti K, Erek E, Ülkü U, Önen K. Hemodializ hastalarında anti - HCV prevalansı, 1991 Nefroloji Kongresi (VIII. Böbrek Hastalıkları. Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi).
30. Yamaguchi K, Nishimura Y, Fukuoka N, et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
31. Beşışık F, Kaymakoğlu S, Ökten A. Asemptomatik sağlık personelinde HCV seroprevalansı. *Gastroenterohepatoloji* 1992, 3: 169 - 70.
32. Thaler MM, Park C-K, Landers DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338: 17 -18.

33. Tong MJ, El - Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion - associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med* 1995; 332 (22): 1463-66.
34. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma, analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-5.
35. Hafta A, Çolakoğlu S, Özgür G. ve ark. Hepatit C virus enfeksiyonunun aile içi bulaşımı. VI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 55 nolu sözlü bildiri.
36. Brackmann SA, Gerritzen A, Oldenburg J, Schneeweis KE. Search for intrafamilial of hepatitis C virus in hemophilia patients. *Blood (United States)* 1993; 81 (4): 1077-82.
37. Bresters D, Mauser - Bunschoten EP, Reesink HW, Jansen PLM, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 342:211.
38. Camarero - C, Martos I, Delgade R, Escobar H, Mateos M. et al. Horizontal transmission of hepatitis C virus in households of infected children. *J - Pediatr* 1993 Jul. 123 (1): 98-9.
39. Silva M, Findor A, Roach K, de Medina M. et al. Prevalance of HCV infection in stable sexual partners of patients with chronic hepatitis C. *AASLD*. May / 1991, 797.
40. James E, Everhart MD, Adrian M, Linda M, Harvey J et al. Risk for NANB hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 544.

41. Akahane Y, Kojima M, Sugai Y. et l. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann. Intern. Med* 1994; 120: 748-52.
42. Kiyosawa K, Sodeyama T, et al: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Japan. *Jour. Med. Virol* 1991; 33: 114-116.
43. Buccarini E, Tanzi E, Zanetti AR. at all. High prevalance of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with anti - HCV positive chronic liver disease. *Scland J. Gastroenterol. Apr* 1993; 28: 343-61.
44. Stephan A, Anderas G, Brackman HH, Oldenburg J at all. Search for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemophilia patients. *Blood* 1993; 81, 1077.
45. Nakashima K, Hideyuki I, Hayashi J, Yasuhiro K, Kashiwagi S. at all. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA* 1995; 274:1459-62.
46. Lin H-H, Kao J-H, Hsu HY, et al. Possible role of high - titer maternal viremia iin perinatal transmission of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis* 1994; 169: 638-41.
47. Porto - A., Aclami - A, Susanna F, Calzavara P, Poli - P, Amici GP, Okolicsany L. Hepatitis C virus in dialysis. *Nephron* 1992; 61 (3): 309-10.
48. Friedl 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.