

## SAĞLIKLI ANNE VE YENİDOĞANLARINDA HEPATİT C VİRUS TAŞIYICILIĞI VE VERTİKAL GEÇİŞİN ARAŞTIRILMASI

Masum KOŞAL<sup>1</sup>, Yasemin AKIN EKMEKÇİOĞLU<sup>1</sup>, Gülnur TOKUÇ<sup>1</sup>, Ayça VİTRİNEL<sup>1</sup>, Serdar ÖZER<sup>2</sup>, Nur BENZONANA<sup>2</sup>

Bu çalışmada, anti-HCV pozitif annelerin, HCV enfeksiyonunu ve/veya antikorunu vertikal yolla yenidoğanlarına ne derece geçirebildiklerini araştırdık. Anti-HCV pozitifliğini baz alarak, gebelerde HCV insidansını saptamayı da amaçladık. HCV taşıyıcılığını ve vertikal geçişini izlemek amacı ile hastahanemiz Kadın Doğum Kliniğine başvurup doğum için yatırılan sağlıklı 1005 gebede anti-HCV pozitifliğini araştırdık ve dört gebede anti-HCV'i pozitifliği saptadık (% 0.39). Bu pozitif annelerde ve yenidoğanlarında ayrıca anti-HIV, antiHCV (IgM) ve HCV-RNA çalıştık. Dört anti-HCV (+) annenin dördü de HIV (-) ve anti-HCV (IgM) (-) bulundu. Yalnız bir oğuda HCV-RNA pozitif bulundu. Bu annenin ve HCV-RNA negatif üç anneden birinin yenidoğanında yani toplam iki yenidoğanda anti-HCV pozitif olarak saptandı. Bu pozitif dört annenin dört yenidoğanında da anti-HIV, anti-HCV (IgM) ve HCV-RNA negatif olarak bulundu. Bu antikorların plasentadan geçen Ig G tipinde pasif antikorlar olabileceğini düşündük. Çalışmamızda, tüm dünyadaki HCV taşıyıcılığının HBV'den daha düşük ve vertikal geçişinin daha seyrek olduğu yönündeki diğer çalışmalara uygunluk gösterdiğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak HCV'nin tüm gebelerde rutin olarak taranmasına gerek yoktur. Riskli anne ve yenidoğanların taraması yeterlidir.

*Anahtar kelimeler: HCV, Anti-HCV, Vertikal Geçiş.*

### THE HCV CARRIER STATE OF THE HEALTHY MOTHERS AND PERINATAL TRANSFUSION OF HCV TO THEIR NEWBORNS

The aim of this study is to determine the HCV prevalence of pregnant women in our county and to assess the vertical transmission of HCV infection and/or HCV antibody to their newborns. 1005 healthy looking pregnant women who had been admitted into our hospital between December 1997 and July 1998 were screened for HCV antibody. Four of 1005 were found to be anti-HCV positive (0.39 %). All of the four anti-HCV positive mothers and their newborns were screened for anti-HIV, anti-HCV (Ig M) and HCV-RNA by Elisa and PCR respectively, and liver function tests were also evaluated. All of the four anti-HCV positive mothers were found to be anti-HIV and anti-HCV(IgM) negative, only one was found to be HCV-RNA positive. Among the newborns of four anti-HCV positive mothers, only two were found to be anti-HCV positive (50%) and one of them was born from a HCV-RNA positive mother. The HCV antibodies found in these two newborns were likely to be due to the passive transfer of antibodies (Ig G) through the placenta. Anti-HCV, anti-HIV and HCV-RNA were found to be negative in all of these four newborns.. As a conclusion, our study showed that HCV antibody positivity is 0.39 % among pregnant women and routine screening for HCV antibody during pregnancy is not cost effective for our county.

*Key words: HCV, Anti-HCV, Vertical Transmission.*

Yeryüzünde yaklaşık 200 milyon kişinin HCV seropozitif olduğu düşünülmektedir. Hepatit C virüsü (HCV), transfüzyon sonrası hepatitlerin % 80'inden sorumlu, kronikleşmeye eğilimli, siroz ve karsinoma yol açabilen, toplumsal insidansı %0.2-2 arasında değişen bir virüstur<sup>1</sup>. Anti HCV'nin vertikal geçişi ile ilgili günümüze dek yapılan çalışmalarda, yüksek titrelerde enfeksiyonun infanta geçebileceği iddia edilmiştir. HCV-RNA (+) olan annelerin bebeklerinin daha yüksek riske sahip oldukları da öne sürülmüştür<sup>2,3,4,5,6,7</sup>. Çalışmamızda, anti-HCV (+) annelerin, HCV enfeksiyonunu ve/veya antikorunu vertikal yolla infantlarına ne derece geçirebileceklerini araştırdık. Anti-HCV (+)'liğini baz alarak gebelerde HCV insidansını saptamayı da amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 10.12.97 ve 10.7.98 tarihleri arasında

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup> İntaniye Kliniği ve Mikrobiyoloji Labarotuarı,

doğum yapan, sağlıklı görünümde 1005 anne ve yenidoğanını içermektedir. 1005 annenin serumlarına hastanemiz ELİSA laboratuvarında anti-HCV testi uygulandı. Teste pozitif sonuç veren anneler ve onların yenidoğan bebekleri daha ayrıntılı bir incelemeye alındı. Bu bebeklerde, HCV enfeksiyonunun ve/veya antikorunun vertikal geçişi araştırıldı.

Kanları alınan 1005 gebenin hepsinin, yaşı, doğum yeri, kaçınıcı gebelikten, kaçınıcı çocuk olduğu ve doğum şekli anamnezi alındı. Anti-HCV pozitif çıkan anneler ve eşlerinde öykü derinleştirildi. Bunlara ayrıca yukardaki parametrelere ek olarak, bebek doğum ağırlığı, maturitesi, cinsiyeti, ailedeki kişi ve çocuk sayısı, ailenin aylık geliri ve sosyal durumu, kaç yıldır İstanbul'da oturdukları, tahsil durumları ve meslekleri soruldu. Anneler ve eşlerinde tek tek operasyon, küçük cerrahi girişim, transfüzyon, kan verme, enjeksiyon, diş hekimine gitme, yaralanma, iş ve trafik kazası öyküsü de sorgulandı Soygeçmişte de sarılık, kronik karaciğer hastalığı (siroz) ve karsinom öyküsü alındı.



1005 gebenin serumlarına anti HCV testi uygulandı. Anti-HCV pozitif bulunan annelerde ve yeni doğanlarında ayrıca anti-HCV (Ig M), anti-HIV, HCV-RNA ve karaciğer fonksiyon testleri (ALT,AST,ALP, gamma GT) çalışıldı. Bu pozitif annelerin eşlerinde de anti HCV ve anti-HIV bakıldı.

Hastahanemiz Elisa laboratuvarında; anti-HCV testi için 3. jenerasyon bir kit olan UBI-HCV EIA 4.0 (United Biomedical Inc.USA) kullanıldı. Anti-HCV (Ig M) ise "Epitope M" (Bio-D Italy) kiti ile çalışıldı. Anti-HIV için ise Vironsitika HIV Uni-form II kiti kullanıldı. HCV-RNA ise PCR yöntemi ile İstanbul'daki iki ayrı üniversite hastanesinde çalışıldı (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü).

### BULGULAR

Çalışmamızda, tüm annelerin yaş ortalaması 25.6 (15-44 yaş), pozitif bulunan annelerin yaş ortalaması ise 26 (22-28 yaş) idi. Tüm gebelerde ortalama gebelik ve çocuk sayısı sırası ile 2.42 ve 2.12 iken, pozitif olgularımızda sırası ile her iki değerinde 2 olarak bulundu. Toplam olarak 835 gebe normal doğum yapmışken (%83), 170 gebeye çeşitli nedenler ile sezaryen uygulanmıştı (% 16.9).

1005 annenin serumlarından 3. jenerasyon Elisa kitleri ile yapılan çalışma sonucu yalnız 4 gebede anti-HCV testi pozitif bulundu (%0.39). Bu olguların hiçbirinde sarılık öyküsü yoktu. Ayrıntılı öz ve soygeçmişlerinde önemli bir özellik saptanmadı. Bu 4 olguda anti-HCV pozitifliğinin yanında, anti-HIV ve anti-HCV(IgM) sonuçları negatif bulundu. Hepsinin karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içinde idi. Dördünün de eşlerinde anti-HCV ve anti HIV negatif bulundu. Yalnız bir olgumuzda HCV-RNA pozitif, diğer üçünde ise negatif olarak değerlendirildi. Bu pozitif annenin bir yıl önce kan vermiş olduğu öğrenildi.

Ortalama 3275 gr (3000-3600 gr) olarak doğan ve ikisi kız, ikisi erkek olan dört anti-HCV pozitif anne bebeğinin ikisinde anti-HCV pozitif, ikisinde negatif olarak saptandı. Dört yenidoğanında anti-HCV(Ig M), anti-HIV ve HCV-RNA sonuçları negatif olarak bulundu ve karaciğer fonksiyon testleri de normal sınırlar içinde idi. Anti-HCV pozitif olan iki çocuktan biri, HCV-RNA (+) olan annenin çocuğu, diğeri ise HCV-RNA (-) olan üç anneden birinin çocuğu idi. Tüm bu sonuçlara dayanarak, HCV-RNA (-) olan anneler ve çocuklarına altı ay sonra, anti-HCV ve HCV-RNA testlerini tekrar ettirmelerini önerdik. HCV-RNA (+) anneyi ise karaciğer biopsisine yönlendirdik. Bebeğine de altı ay sonra anti-HCV, HCV-RNA önerdik. (Tablo I,II).

Bu sonuçlar ile çalışmamızda,anti-HCV antikorunun pasif olarak vertikal geçişini % 50 oranında saptadık.

**Tablo I.** Anti-HCV Antikor Pozitifliği

	Anti-HCV (+)	Anti-HCV (-)	Total
Anne	4 (% 0,4)	1001 (% 99,6)	1005 (% 100)
Yenidoğan	2 (% 0,2)	1003 (% 99,8)	1005 (% 100)

**Tablo II.** Annelerin ve yenidoğanlarının serolojik bulguları

	Anti-HCV (+)	HCV-RNA	Anti-HCV IgM	Anti-HIV
Anne	4	1	-	-
Yenidoğan	2	-	-	-

### TARTIŞMA

Tüm dünyada anti-HCV pozitifliği için yapılan çalışmalarda, bu oran % 0.2-14.5 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0.3-1.8 arasında bulunmuştur<sup>8</sup>. İtalya'da 1700 gebede pozitif 29 olgu (%1.7) saptanmıştır<sup>9</sup>. Almanya'da 1388 gebeden 36 tanesinde anti-HCV (+) bulunmuştur (%2.6). Yunanistan ve Arnavutluk'taki mülteci gebelerde bu oran %0.6 bulunmuştur<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda, ülkemizdeki donör çalışmaları ve yakın coğrafi çevremizdeki çalışmalarla uyumlu gözükmektedir (%0.39).

HCV enfeksiyonunun ve/veya antikorunun gebeden infanta geçişi ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu bulaşmanın in utero, plasental yolla, doğumda, servikal sekresyon ve kan ile, nadiren de doğumdan sonra anne sütü ile olduğu ortaya konmuştur<sup>11,12,13,14</sup>.

HCV enfeksiyonunun anneden bebeğe bulaşması, annede HCV-RNA yüksek titrede ise ve HIV (+) ise daha sıktır. Vertikal geçiş, çeşitli çalışmalarda % 0-18 arasında ortalama (% 4.8) saptanmış, bunun HBV'den daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir. HIV (+) annelerde ise, genelde HCV-RNA titresi de yüksek düzeyde olduğundan, vertikal geçiş % 6-36 arasında değişir<sup>2,6</sup>. Nippon ve arkadaşlarının<sup>5</sup> çalışmasında, 59 anti HCV (+) annenin 25'inde HCV-RNA pozitif ve bu annelerin yenidoğanlarının 14 tanesinde anti HCV (+), HCV-RNA (-) olarak bulunduğu bildirildi. Pippan çalışmasında<sup>11</sup>, anti-HCV'nin anneden çocuğa büyük bir oranda pasif geçtiğini, çünkü bu yenidoğanlarda doğumda ve bir yaşında HCV-RNA'nın hep negatif olduğunu belirtmiştir. Palombo ve arkadaşları<sup>6</sup>, anti-HCV (+) kadınların çocuklarında vertikal geçişi % 4.8, beraberinde HIV (+)'liği varsa bu oranı % 9.2 olarak bulmuşlar, bunun anlamlı yüksek olduğunu iddia etmişlerdir. Nagata ve arkadaşları<sup>4</sup>, HIV (+) anneler dışında, HCV'nin perinatal transmisyonunun çok nadir olduğunu, anti-HCV (+) anne çocuklarında ilk beş ayda saptanan antikorların anneden infanta geçen



pasif antikorlar olduğunu, vireminin en iyi göstergesinin HCV-RNA ile yapılabileceğini göstermişlerdir. Reinus ve arkadaşları<sup>15</sup>, anti-HCV (+) olan anne çocuklarının kordon kanlarını incelemişler, ölçülebilir düzeyde antikor olduğunu ve bunun da zamanla azalıp kaybolduğunu, hiçbir infantın aktif antikor oluşturmadığını, sadece bir infantın kordon kanında HCV-RNA (+) olduğunu bunun da zamanla kaybolduğunu gözlemlemişlerdir. Jules'in yaptığı çalışmada<sup>16</sup>, yalnız anti-HCV (+) anne infantlarında vertikal geçiş % 6, HCV-RNA da (+) ise bu oran % 10, ayrıca HIV'da (+) ise oran % 18'dir. Wejstal'a<sup>7</sup> göre, HIV negatif, anti-HCV pozitif annelerin çocuklarında anti-HCV pozitifliği (pasif antikorlar) %44 saptanmış, infantların yalnız %4.8'inde HCV-RNA(+) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, anti-HCV (+), HIV (-) anne çocuklarında anti HCV (+)'liğini (pasif antikorlar) % 50 olarak saptadık. Tüm infantlarda HIV (-) ve HCV-RNA (-) idi. Anti-HCV (+) dört annenin yalnızca birinde HCV-RNA pozitif idi. Ona da karaciğer biopsisi önerildi. Anti-HCV pozitif olan iki infantın, bu antikorlarının anneden geçen Ig G tipindeki pasif antikorlar olabileceğini düşündük. Çünkü, bu infantlarda da tıpkı diğer anti-HCV negatif olan iki yenidoğan gibi, anti-HCV (IgM) ve daha önemlisi viremiyi gösteren HCV-RNA sonuçları negatif idi ve bilindiği gibi dört infantın da serum ALT düzeyleri normal sınırlarda idi. Bu sonuçlar da bizi tüm anti-HCV pozitif anne çocuklarında, akut enfeksiyondan ve aktif viremiden uzaklaştırdı.

Çalışmamız, Nippon, Pippan, Nagata, Reinus ve özellikle de Wejstal'ın çalışmaları ile sonuç açısından paralellik göstermektedir. Bu çalışmadan ve literatürden çıkardığımız sonuca göre, HCV prevalansının HBV kadar sık olmadığını ve vertikal geçişin önemi olmadığını gözlemledik. Bu nedenle en azından bölgemizde doğum için enterne ettiğimiz

gebelerin HBV gibi rutin olarak HCV taramasının yapılmasına gerek olmadığı kanısındayız. Riskli anne ve yenidoğanların taranması yeterlidir.

## KAYNAKLAR

1. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: Epidemiology and Transmission. *Hepatology*, 1997, 26:521-26.
2. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology*, 1997, 26(suppl):667-70.
3. Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K et al. Vertical transmission of HCV detected by HCV-RNA analysis. *Gut*. 1993, 34:552-53.
4. Nagata I, Tanaka Y, Tanimoto K et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr*, 1992, 120:432-34.
5. Nippon, Sanka, Fujinka et al. Mother to infant transmission of HCV. *J Pediatr*, 1994, 46(12):1322-28.
6. Palambo E, Manzini P, Flammengo P et al. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 1996, 23:47-50.
7. Wejstal R, Widdell A, Mansson AS et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Annals of internal medicine*, 1992, 117:887-90.
8. Kılıçturgay K, Babacan F, Badur S ve ark. HCV enfeksiyonu: HCV'nin moleküler özellikleri ve serolojik tanı. *Viral Hepatit 94*, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1994, s.133-235.
9. Floreani A, Zappala F, Bombi B, Grella P et al. Hepatitis C virus in infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(4):325-29.
10. Mittal SK, Rao S, Rastogi A et al. Diagnosis of HCV. *Eur J Epidemiol*, 1996, 12(3):297-301.
11. Pipan C, Amici S, Astori G et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in low-risk pregnant woman. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, 15(2) :116-20.
12. Wejstal R, Norkrans G, Hermosson S, Iwarson S et al. Mother to infant transmission of HCV. *J Med Virol*, 1990, 178-80.
13. Weiner AJ, Thaler MM et al. The pathology of HCV. *J Virol*, 1993, 67(7):4365-68.
14. Stevens CE, Taylor PE. Perinatal and sexual transmission of hepatitis C virus infection by new antigen RIBA. *Lancet*, 1991, 337:317-19.
15. Reinus JF, Leinkin EL, Alter HJ et al. Failure to detect vertical transmission HCV. *Ann Intern Med*, 1992, 117(11):881-86.
16. Jules LD. NonA-nonB hepatitis. *Hepatology*, 1997, Suppl 1: 65-69.