

Gebe popülasyonunda hepatit B, C, D virus infeksiyonu sıklığı ve hepatit C virusunun perinatal yolla geçiş oranı

The frequencies of Hepatitis B, C, D virus infection in the pregnant population and the rate of perinatal transmission of Hepatitis C virus

Çetin KARACA¹, Nilay KARACA², Taner USTA², Kadir DEMİR¹, Sabahattin KAYMAKOĞLU¹, Fatih BEŞİŞİK¹, Bilhan SIDAL², Atilla ÖKTEN¹

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı¹, SSK Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği², İstanbul

Giriş ve amaç: Bu çalışmanın amacı, gebe popülasyonunda hepatit B, C ve D virus infeksiyon sıklığının, anti-HCV seropozitif annelerin bebeklerinde ise HCV-RNA pozitifliğinin araştırılmasıdır. **Gereç ve yöntem:** Çalışma kapsamına, antenatal takip amacıyla başvuran 460 gebe kadın alındı. Gebelerin tümünde HBsAg ve anti-HCV bakıldı. HBsAg pozitif vakalarda anti delta total antikor (anti-HDV total), anti-HCV pozitif vakalarda ise HCV-RNA tetkik edildi. Anti-HCV seropozitif annelerden doğan bebeklerde ise 6. ayda HCV-RNA bakıldı. **Bulgular:** Yaş ortalaması 26.3±4.9 yıl (19-38 yıl) idi. HBsAg 22 (%4.7), anti-HCV 6 (%1.3) gebe kadında pozitif saptandı. Anti-HCV pozitif 6 gebenin 3'ünde (%50) HCV-RNA pozitif. HBsAg pozitif 22 gebenin hiçbirinde anti-HDV seropozitifliği saptanmadı. Doğum sonrası, anti-HCV pozitif, HCV-RNA negatif annelerin bebeklerinin tümünde 6. ayda HCV-RNA negatif. **Sonuç:** Gebe kadınlardaki HBsAg ve anti-HCV seropozitifliği genel popülasyondaki ile benzerdir. Vaka grubumuzda anti-HDV pozitifliği ve perinatal HCV geçişi saptanmamıştır. Gebe popülasyondaki HDV sıklığı ve HCV'nin perinatal geçişiyle ilgili geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, HBV, HCV, HDV, perinatal bulaşma

Background and aims: The aim of this study was to determine the frequencies of hepatitis B, C, D virus infection in a pregnant population and the rate of perinatal transmission of hepatitis C virus. **Material and methods:** Four hundred and sixty pregnant subjects who were admitted for antenatal follow-up with an average age of 26.3±4.9 (19-38) years were included in the study. HBsAg and anti-HCV were determined in all cases. Anti-HDV was tested in subjects who were HBsAg positive. HCV-RNA was detected in anti-HCV seropositive pregnant subjects and their babies at the 6th postnatal follow-up. **Results:** HBsAg was positive in 22 (4.7%). None was positive for anti-HDV. Anti-HCV was positive in 6 (1.3%) cases. Three of these cases (50%) were HCV-RNA positive. The babies of anti-HCV positive and HCV-RNA negative women were HCV-RNA negative at the 6th month of postnatal follow-up. The babies of two HCV-RNA positive women were HCV-RNA negative at the 6th month of postnatal follow-up. **Conclusions:** HBsAg and anti-HCV seropositivity in the pregnant population was similar to that of the general population. We did not detect any anti-HDV seropositivity and perinatal transmission in our group. More detailed studies should be performed to determine the frequencies of HDV in the pregnant population and the perinatal transmission of HCV.

Key words: Pregnancy, HBV, HCV, HDV, perinatal transmission

GİRİŞ

Siroz ve hepatosellüler karsinomanın en sık nedeni olan hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) infeksiyonu, dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık problemlerindedir. Her iki virus da anneden yenidoğana vertikal olarak bulaşabilir. Kronik HBV infeksiyonu olan annenin perinatal dönemde bu infeksiyonu bebeğine bulaştırma riski %40-50 oranındadır ve bu dönemde kazanılan HBV infeksiyonu %90 gibi yüksek oranda kronikleşmektedir. Bu durum annedeki HBV virusunun replikatif olup olmadığına bağlıdır (1, 2). Yenidoğanın, bu infeksiyonun risklerinden korunabil-

mesi için gebelerdeki kronik HBV infeksiyonunun sıklığının bilinmesi önem kazanmaktadır. Ayrıca infeksiyon oluşturabilmesi için HBV'ye ihtiyaç duyan, çok düşük oranlarda vertikal olarak bulaşabilen (3) hepatit D virus (HDV)'unun da kronik HBV infeksiyonlu gebelerdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

HCV perinatal yolla bulaşabilir; ancak bunun hangi oranda olduğu bilinmemektedir. HCV'nin perinatal bulaşının HBV'ye göre düşük oranda olduğu kesindir (4-6). Bu çalışmadaki amaç; gebe

popülasyonunda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit C antikoru (anti-HCV) seropozitiflik oranlarının saptanması, ayrıca HBsAg seropozitif gebelerde HDV enfeksiyonu sıklığının, anti-HCV seropozitif annelerin bebeklerinde ise anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına, SSK Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine antenatal takip amacıyla başvuran 460 gebe kadın alındı. Gebelerin tümünde HBsAg ve anti-HCV bakıldı. HBsAg pozitif vakalarda anti delta total antikoru (anti-HDV total), anti-HCV pozitif vakalarda ise HCV-RNA (PCR ile) tetkik edildi. Anti-HCV seropozitif annelerden doğan bebeklerde ise 6. ayda HCV-RNA bakıldı.

HBsAg, anti-HDV total, anti-HCV, SSK Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gruba Eğitim Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda, HCV-RNA ise İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda tetkik edildi.

HBsAg, tek basamaklı "sandwich enzyme immunoassay" tekniğine dayanan ikinci kuşak Monolisa Ag HBs (Sanofi Pasteur) kiti, anti-HCV; ikinci ve üçüncü kuşak UBI HCV EIA 4.0 (Organon Technica) kiti, HCV-RNA (PCR) Cobas Amplicor HCV (Roche Diagnostic) kiti, anti-delta total, "competitive sandwich-inhibition" tekniğine dayanan Hepanostika HDV (Organon Teknika) kiti kullanılarak çalışılmıştır.

Bulgular, SPSS istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 460 hastanın yaş ortalaması 26.3±4.9 yıl (19-38 yıl) idi. HBsAg 22 (%4.7), anti-HCV 6 (%1.3) gebe kadında pozitif saptandı. Anti-HCV pozitif 6 gebenin 3'ünde (%50) HCV-RNA pozitif, 3'ünde de (%50) negatifti. HBsAg pozitif 22 gebenin hiçbirinde anti-HDV seropozitifliği saptanmadı (Tablo 1). Doğum sonrası, anti-HCV pozitif, HCV-RNA negatif annelerin bebeklerinin tümünde 6. ayda HCV-RNA negatifti. Takibe gelen 2 HCV-RNA pozitif annenin bebeğinde 6. ayda da HCV-RNA negatifti.

Tablo 1. Hastaların virolojik özellikleri

	N	%
HBsAg	22	4.7
Anti-HCV	6	1.3
Anti-HDV	0	0

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu olan gebe annelerin yarısına yakını bu enfeksiyonu perinatal dönemde yeni doğanlarına bulaştırmaktadırlar (1, 2). Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğum sonrasında oluşabilen deri ve mukozaya sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş esnasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle olmaktadır (7). Kordon kanında anti-HBc Ig'nin bulunmaması, enfeksiyonun intrauterin değil, travay sırasında veya doğumdan sonraki günlerde kazanıldığını göstermektedir (8). Perinatal dönemde "e" antijeni pozitif anneden kazanılan HBV enfeksiyonu %90 oranında kronikleşmektedir (2). İmmunoproflaksi ile önlenemez bir enfeksiyon olan HBV'nin gebe annelerdeki sıklığının bilinmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada; hasta grubumuzda %4.7 oranında HBsAg seropozitifliği tespit edilmiştir. Ülkemiz; HBV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgede bulunmaktadır ve genel popülasyonda HBsAg seropozitiflik oranı %4-10 arasında değişmekte olup ortalama sıklığı %7'dir (9, 10). Gebe popülasyonunda saptadığımız oran ülke ortalamasının biraz atındadır. HBV enfeksiyonunun erkeklerde daha sık görülmesi, genel popülasyonda hem erkek hem de kadınların bulunması bu farklılığı açıklayabilir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda; gebelerdeki HBsAg seropozitiflik oranı %1.9 ile %8.4 arasında değişmekte olup ortalama %4.4'tür (11). Bizim sonucumuz ülkemizdeki gebe popülasyondaki ortalama ile benzerdir. Çalışmamızda HBsAg seropozitif gebelerin hiçbirinde anti-HDV pozitifliği tespit edilmedi. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının %5'inde anti-HDV pozitifliği saptanmaktadır ancak bölgesel farklılıklar söz konusudur (11, 12). HBV ile benzer şekilde HDV erkeklerde daha sık görülmektedir. Ayrıca yüksek oranda kronik karaciğer hastalığına neden olduğundan, bu döneme gelmiş kadın hastalarda hipogonadizm ve anovulatuvar sikluslar nedeniyle gebelik pek mümkün olmamaktadır

(13). Çalışma grubumuzda HDV seropozitifliğinin saptanmamasının nedenleri, popülasyonun kadın hastalardan oluşması, vaka sayısının azlığı ve bölgesel farklılıktan kaynaklanabilir. Ayrıca HDV enfeksiyonu sıklığının tüm dünyada ve ülkemizde giderek azalması da bir diğer faktör olabilir (14).

Gebelerde, %1.3 oranında anti-HCV seropozitifliği saptadık. Ülkemizdeki genel popülasyondaki anti-HCV seropozitifliği %0.5 ile %1.8 arasında değişmektedir (10, 14). Gebe popülasyonunda saptadığımız oran, ülke ortalaması ile benzerdir. HCV vertikal olarak anneden yeni doğana bulaşabilir ancak bu bulaş şekli HBV'ye kıyasla oldukça düşük (%5-6) oranlarda bildirilmektedir (16). Anti-HCV seropozitif annelerden doğan 17 bebeğin yalnızca 1'inde anti-HCV pozitif saptanmıştır. Buna karşılık HCV seronegatif 217 anneden doğan bebekler arasında, 6 bebekte anti-HCV pozitif bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (16). Anneden bebeğe pasif olarak maternal antikolar geçmektedir ve bu antikolar 6 ay içinde kaybolmaktadır. Bu nedenle HCV-RNA pozitifliği tanıda daha çok anlam kazanmaktadır. Anti-HCV seropozitif anneden doğan 13 bebekte maternal antikor tespit edilmiş ve 6 aylık takip sonunda antikor kaybolmuştur. Bu bebeklerin 11'inde HCV-RNA pozitif saptanmıştır

(5). HCV seropozitif anneden doğan bebeklerde HCV-RNA pozitif bulunsa bile kronikleşme çok düşük oranlardadır (5, 17). Perinatal bulaşma riski ile viral yük arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. Viral yük $>10^6$ ise bulaşma riski artmaktadır (5, 17). Perinatal bulaşma riskini arttıran bir diğer durum HCV-HIV ko-enfeksiyonunun varlığıdır. HIV'in neden olduğu immünsüpresyon HCV'nin replikasyonunun artmasına neden olmaktadır. HIV ko-enfeksiyonlu annelerde HCV viral yükü artmıştır (18). Bizim çalışmamızda; anti-HCV seropozitif 6 hastanın 3'ünde HCV-RNA pozitif. HCV-RNA negatif annelerden doğan bebeklerin tümünde ve HCV-RNA'sı pozitif olup takibe gelen annelerin 2'sinin bebeğinde 6. ayda bakılan HCV-RNA negatif olarak saptandı. Hasta grubumuzda, anti-HCV ve/veya HCV-RNA pozitif hastalarda perinatal geçiş saptamadık. Bu durum vaka sayımızın azlığından kaynaklanabileceği gibi, HIV gibi eşlik eden immünsupressif hastalığın yokluğundan da kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; gebe kadınlardaki HBsAg ve anti-HCV seropozitifliği genel popülasyondaki ile benzerdir. Vaka grubumuzda anti-HDV pozitifliği ve perinatal HCV geçişi saptanmamıştır. Gebe popülasyondaki HDV sıklığı ve HCV'nin perinatal geçişiyle ilgili geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Moradpour D, Wands JR: *Understanding hepatitis B virus infection*. *N Eng J Med* 1995; 322: 1092-1093.
- Robinson WS: *Hepatitis B virus and Hepatitis D virus*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and practice of infectious Diseases, 4th edition*, New York, Churchill Livingstone, 1995: 1406-1439.
- Alter MJ, Mast EE. *The epidemiology of viral hepatitis in the United states*. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437-455.
- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. *Mother-infant hepatitis C transmission; second generation research*. *Hepatology* 1999; 29: 992-993.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. *Transmission of hepatitis C virus from mother to infants*. *N Eng J Med* 1994; 330: 744-750.
- Reesing HW, Wang VCW, van der Poel CL. *Mother-to-infant transmission and hepatitis C virus*. *Lancet* 1990; 335: 1216-1217.
- Taşyaran MA. *HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi*. Kılıçtırgay K, Badur S (Ed). *Viral Hepatit 2001*, İstanbul, 2001; 121-128.
- Milich DR. *Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection*. *J Viral Hepat* 1997; 4 (sup-4): 25-30.
- Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, et al. *Türkiye'de Hepatit B virus enfeksiyonunun seroepidemiyolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı)*. *T Klin Gastroenterohepatol* 1990; 1: 49-51.
- Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, et al: *Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi)*. *T Klin Gastroenterohepatol* 1996; 3: 78-83.
- Mıstık R, Balık İ. *Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi*. Kılıçtırgay K, Badur S (Ed). *Viral Hepatit 2001*, İstanbul, 2001: 10-55.
- Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, et al. *HBV'u enfeksiyonunda delta antikorlu sıklığı ve klinik önemi*. *Klinik Gelişim* 1988; 2: 30-35.
- Kaymakoğlu S, Ökten A, Çakaloğlu Y, et al. *Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis*. *J Gastroenterol* 1995; 30: 745-750.
- Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, et al. *Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı*. *Turk J Gastroenterol* 1998; 9: 113-115.
- Barut G, Hatemi İ, Mert A, et al. *Toplumumuzda Anti-HCV pozitifliği*. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Haziran 2001 İstanbul, Kongre Kitapçığı, S: 118.
- Akkız H. *Hepatit C virus epidemiyolojisi ve korunma*, Kılıçtırgay K, Badur S (eds), *Viral Hepatit 2001*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2001; 193-208.
- Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. *Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus*. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-641.
- Weistal R, Widel A, Manson AS, et al. *Mother to infant transmission of hepatitis C virus*. *Ann Intern Med* 1992; 117: 887-890.