

**Derleme**

# Hepatitis C Virusunun Vertikal Geçişi ve Anne Sütüyle Besleme

Neslihan TEKİN, Arif AKŞİT  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı - ESKİŞEHİR

**H**epatit C virusu (HCV) tek sarmal RNA virusudur ve akut hepatit olgularının %20'sinden sorumludur. Primer geçiş yolu parenteral ve subkutan (tatuaj) yoldur (1). Geleneksel olarak kan ve kan ürünleri en sık infeksiyon kaynağı iken gelecekte anneden bebeğe geçiş HCV infeksiyonunun esas geçiş yolu haline gelecektir. Çünkü 1989'da virusun tanımlanmasıyla 1990'lı yılların başında donör kanlarının HCV açısından taranmaya başlaması bulaşmanın önüne geçerken, vertikal infeksiyonu önleyecek etkili bir yöntem halen mevcut değildir (1). Ülkemizdeki prevalansı %1.8'dir (2,3).

Akut HCV çoğu zaman subklinik seyirlidir. Semptomatik olan kişilerde hafif bir klinik gidiş gösterir (4). Akut olguların büyük kısmı hücrel ve humoral immün cevaba karşın aktif viral replikasyonun ısrarlı olmasıyla birlikte %60-70 oranında kronikleşir (1,4). Kronik infeksiyonu olan kişilerin tümünde karaciğer hastalığının sürdüğüne ilişkin histolojik bulgular mevcuttur ve biyopsi yapılanların %10-20'sinde histolojik olarak siroz bulguları tanımlanmıştır (5). Kronik HCV infeksiyonu son dönem karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine yol açabilir (4,5). HBV ile koinfeksiyon prognozu kötüleştirir.

## VERTİKAL GEÇİŞ

Çalışmalar infekte annelerin bu virusu bebeklerine geçirebildiğini göstermiştir. ELISA testi ile anti-HCV saptanmasına dayalı testlerle gebe kadınlar arasında anti-HCV prevalansı %0.1 ile %4.5 arasında değişmektedir (6-10). Bu kadınlar da seropozitif olmayı etkileyen risk faktörleri olarak, daha önce transfüzyon yapılmış olmak, eski ya da halen IV ilaç bağımlısı ya da intravenöz ilaç bağımlısının seksüel partneri olmak yer almaktadır.

HCV infekte annelerden doğan bebeklerde in-

feksiyon oranları %2.3'den %26 ya kadar değişen değerlerde bildirilmektedir (11-19) (Tablo 1). Oranlar çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Bu fark çalışma yapılan kişilerin farklı toplumlardan olmaları ve geçiş için mevcut risklerin değişkenliğine bağlıdır.

Transmisyonu arttıranların başında annenin HIV ile koinfeksiyonu ve HCV virusunun serumda bulunan PCR ya da benzeri bir test ile saptanması gelmektedir. Eğer anne HIV ile koinfekte ise geçiş oranı %20, HIV (-) ise %8.9'dur. Eğer anne HCV viremik ise geçiş %12.6, viremik değilse geçiş %1.5 olarak bildirilmiş, 4 çalışmada viremik annelerden geçiş dolaşımında bulunan RNA düzeyi ile korelasyon göstermiştir (8,10,20-22). Doğumun şekli ile geçişin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda tam bir birlik sağlanamamıştır. Membran rüptürü öncesi elektif sezaryene alınan olgularda vajinal doğumlara göre geçişin az olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi her iki doğum şekli arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (11,23,24).

Geçiş hızının yüksek olarak bildirildiği bir çalışmada anneler muhtemelen yüksek düzeyde vireminin eşlik ettiği kronik karaciğer hastalığına sahiptirler (25). Çalışmalar virusun hem intrauterin hem intrapartum transmisyonu olabileceğini desteklemektedir. Bazı olgularda yenidoğan döneminde alınan venöz kan örneğinde viremi gösterilirken (26), bildirilen vakaların çoğunda HCV RNA doğumdan ancak birkaç hafta ya da ay içinde saptanmıştır (11-18). Eldeki verilere göre geçiş, en yüksek olduğu intrapartum dönemde saptanmasına rağmen, intrauterin mi yoksa intrapartum mu geçişin daha önemli olduğunu ortaya koyabilmek için iyi planlanmış, yenidoğan döneminde tekrarlayan örneklerle bu durumu tespitiye yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

Anne sütü HCV'nin anneden bebeğe geçişinde önemli bir rol oynamıyor gibi görünmektedir. 3 çalışmada araştırmacılar HCV RNA'yı PCR metodu ile

**Tablo 1. Çeşitli Ülkelerde HCV (+) Annelerden Doğan Bebeklerde Virusun Transmisyonu**

Çalışmanın yapıldığı ülke ve yıl	Araştırmacı	HCV (+) saptanan anneler	Bu annelerden doğan bebeklerin sayısı	Perinatal transmisyon oranı
Japonya 2001	Tajiri H, et al	141	147	%7.8
İngiltere 2000	Gibb DM, et al	441	441	%6.7
Mısır 2000	Kassom AS, et al	HCV RNA+19	5	%26.0
İrlanda 2000	Jabeen T, et al	36	-	%2.3
İspanya 2000	Ruiz-Extremera A, et al	63	73	%11.9
Avustralya 1998	Garland SM, et al	HCV RNA + 83	91	%3.0
İspanya 1997	Casanovas lax J, et al	59	50	%12.0
Almanya 1997	Polywka S, et al	HCV RNA + 120	120	%5.0
Yeni Zelanda 1997	Crosson M, et al	HCV RNA + 54	60	%6.6

anne sütünde göstermeye çalışmışlardır (27-29). Bir çalışmada 15 örneğin 6'sında pozitif sonuç elde edilmiştir. Anne sütündeki saptanan RNA düzeyleri eş serum örneklerinden  $10^3$  ve  $10^7$  kez daha düşük bulunmuştur. HCV pozitif 48 anneden doğan bebekte anne sütü ile beslenme HCV pozitifliğine yol açmamıştır. Mevcut veriler düşük geçiş hızının olmadığını dışlayamamaktadır.

#### **Tüm gebe kadınlar HCV enfeksiyonu bakımından sistemli olarak taranmalıdırlar?**

Herhangi bir tıbbi durumun taranmasının koşulları vardır. Hastalığın şiddeti, sıklığı, ucuz maliyeti olan testlerin varlığı, hastanın testi kabulü ve sonucusu ve hiç de azımsanmayacak olan etkili tedavi ya da korunmanın olup olmayacağıdır. Şanssızlık ki terapötik abortus dışında HCV'nin vertikal transmisyonunun önleyecek başka bir yöntem yoktur. Yenidoğana human Ig verilmesi HCV'nin geçişini önlemez. 1990 yılından başlayarak kan ünitelerinin sistemik taranmasından beri kan ve kan ürünlerinde anti HCV antikorları bulunmamaktadır. Bu nedenle tüm kadınların HCV yönünden sistemli olarak taranması önerilmemektedir. Bununla beraber birçok yüksek riske sahip kadın kendi genel tıbbi değerlendirilmeleri sırasında taranmakta ve pozitif olarak bulunmaktadırlar.

#### **Yüksek riske sahip ve taranması gereken kadınlar için risk faktörleri:**

- \* İntravenöz yolla önceden ilaç kullanmış ya da halen kullanıyor olanlar
- \* Kan bankalarında anti-HCV taraması başlamadan önce kan transfüzyonu yapılmış olanlar
- \* Sürekli transfüzyon desteğine gereksinimi olan hastalar
- \* ALT düzeyleri anormal olanlar
- \* Tarama yapılmamış donörden organ ya da doku transplantasyonu yapılmış olanlar

#### **HCV pozitif gebe kadınlara nasıl danışma veril-**

#### **melidir?**

Gebe kalan HCV enfekte kadınlar enfekte bir bebek doğurabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidirler, eğer annede HIV koinfeksiyonu da varsa geçiş riskinin daha yüksek olduğu anlatılmalıdır. Annenin kan örneğinde HCV RNA bakılması danışma verebilme açısından yararlı olabilir çünkü HCV RNA negatif annelerin bebeklerine enfeksiyonu geçirebilme riski düşüktür. Her ne kadar yenidoğan döneminde kazanılan enfeksiyonların doğal seyrini gösterecek daha çok çalışmanın tamamlanmış olmasına gereksinim varsa da annelere ayrıca vertikal geçiş gösteren enfeksiyonların çoğunun kronikleşebileceği de anlatılmalıdır.

#### **HCV enfekte gebe kadınlarda interferon tedavisinin rolü nedir?**

Halen interferon tedavisinin HCV enfeksiyonunun vertikal geçişini azalttığına dair mevcut veriler yoktur. HCV'nin vertikal geçişini önlemede rol oynayacak interferonun ve diğer antiviral ajanlar için uygun şekilde düzenlenmiş klinik çalışmalara gereksinim vardır.

#### **HCV enfekte anneden doğan bebekler emzirilmeli midir?**

Her ne kadar emzirilmez diye sınırlama yoksa da, mevcut bilgilerin varlığında anne sütüyle beslenmenin güvenli oluşu tam olarak ortaya konamamıştır. Anneler bu konuda bilgilendirilerek, emzirmeyi seçme konusunda karar verebilmeleri sağlanmalıdır.

#### **İnfekte bir anneden doğan bebeğin uygun izlemi nasıl olmalıdır?**

Yenidoğan kliniğinde yatarken bebek için özel alınması gereken tedbir yoktur. Tüm hastalar için alınması gereken evrensel önlemler yeterlidir. İdrar ya da dışkı yoluyla virusun yayılımı yoktur.

İnfeksiyonun çocuğa geçip geçmediğinin saptanması enfekte çocukların uygun medikal izlemelerini yapabilmek için yararlı olacaktır. Fakat ne ya-

zık ki bebeklik döneminde antikor saptanması güvenilir değildir çünkü anneden geçen antikolar doğumdan sonra 10 aya kadar saptanabilir (30). Bu nedenle enfeksiyonun erken tanısı uygun zamanda alınan örneklerde HCV RNA saptanmasına dayanmaktadır. Literatürde hem erken (doğumda) hem geç (12 aydan sonra) HCV RNA çalışmaları bildirilmiştir. Bununla beraber tüm enfekte çocuklar 3 aylıktan itibaren pozitif test göstermişler, HCV enfeksiyonunun geç olarak belirdiği bildirilen çalışmalarda postnatal geçiş ekarte edilememiştir. Enfekte olan çocukların hepsi olmasa da çoğunda ALT düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bebeklerde ALT yorumlamakta güçtür çünkü bu yaş grubunda büyük değişkenlik gösterebilmektedir.

Halen mevcut veriler standart bir değerlendirme protokolu oluşturmak için yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyon tanısı için antikor testi 12. ayda yapılabilir. Bu zamandan önce tanı gerekli ise ya ailenin endişesi ya da semptomatik enfeksiyon nedeni olabilir, daha erken PCR ya da diğer gen amplifikasyon testleri ile yapılabilir. Asemptomatik enfeksiyonun ilk 1 yaşta tanımlanması herhangi bir medikal yaklaşımı gerektirmemektedir. HCV enfekte anneden doğan bebeklere ilk 1 ayda Hepatit B aşısı başlanmalıdır çünkü enfeksiyon için yüksek risk altında olabilirler, ve HCV enfeksiyonu varlığında hepatit B çok daha ciddi olabilir. Hepatit A aşısı da aynı nedenle HCV enfekte çocuklara 2 yaşındayken yapılmalıdır.

Erişkin olgularda olduğu gibi enfeksiyonun vertikal geçiş gösterdiği çocukların büyük kısmında enfeksiyon kronikleşir. Neonatal enfeksiyonun seyri büyük oranda bilinmemektedir, çünkü enfekte çocuklarda uzun dönem çalışmaların verileri yeterli değildir. HCV enfekte çocukların tedavi yaklaşımı pediatrik hepatolog ve bu konuda uzman kişilere danışılmalıdır.

Çocuklarda HCV enfeksiyonu bulaşıcı değildir. Enfekte çocuklar çevreleri için risk oluşturmazlar. Bu nedenle rutin aktiviteleri kreşe katılım spor ve okulda aktiviteleri kısıtlanmamalıdır. Çocuğun enfeksiyonu konusunda okul idarecilerine uyarı gereksizdir.

İnterferon-alfa kronik HCV için en uygun tedavi yaklaşımı olmakla beraber 18 yaşından küçükler için kullanımı onaylanmamıştır.

Sonuç olarak; eğer anne son trimesterde enfekte olursa bebeğe geçiş ihtimali yüksektir. Immunglobulin profilaksisi önerilmemektedir. Anti-HCV pozitif anneden doğan bebeklere anti-HCV testi 12 aylıkken yapılmalıdır. Virusun anne sütüyle geçebileceği annelere aktarılmalıdır fakat emzirme için kontrendike bir durum olarak görünmemektedir. Bebek, Hepatit A ve B ye karşı yukarıda bildirilen nedenlerden ötürü aşılanmalıdırlar (31).

## KAYNAKLAR

- Gomella TL. Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 4th ed, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1999, 427
- Yenice N, Çolakoğlu E, Gül K, Canoruç F. Diyarbakır'da kan donörlerinde hepatit C virus antikor prevalansı. Gastroenteroloji 1993; 4:41-2
- Dolar ME, Acar Y, Ateş KB, Caner ME, Şahin B. Kronik karaciğer hastalıklarında ve bazı risk gruplarında hepatit C virus antikor prevalansı. Gastroenteroloji 1992; 3:643-6
- Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. Blood 1995; 85: 1681-95
- Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back at the second decade. Ann Intern Med 1993; 119: 110-5
- Floreani A, Paternoster D, Zappala F, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:325-9
- Bohman VR, Stettler W, Little BB, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus antibody in pregnancy. Obstet Gynecol 1992; 80: 609-13
- Ohta H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl Med 1994; 330:744-50
- Moriya T, Sasaki F, Mizui M. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: Its frequency and risk factors revisited. Biomed Pharmacother 1995; 49:59-64
- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lancet 1995; 345:289-91
- Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Pediatr Infect Dis 2001; 20:10-4
- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. Lancet 2000; 356:904-7
- Kassem AS, el-Nawawy AA, Massoud MN, el-Nazar SY, Sobhi EM. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and its vertical transmission in Egyptian pregnant women and their newborns. J Trop Pediatr 2000; 46:231-3
- Jabeen T, Cannon B, Hogan J, Crowley M, Devereux C, Fanning L, Kenny-Walsh E, Shanahan F, Whelton MJ. QJM 2000; 93:597-601
- Ruiz-Extremera A, Salmeron J, Torres C, De Rueda PM, Gimenez F, Rob Miranda MT. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding transmission. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 511-6
- Garland SM, Tabrizi S, Robinson P, Hughes C, Markman L, Devenish W, Kliman L. Hepatitis C-role of perinatal transmission. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38: 424-7
- Casanovas Lax J, Silva Garcia G, Vargas Romero J, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. An Esp Pediatr 1997; 47:627-32
- Polywka S, Feucht H, Zollner B, Laufs R. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 121-4
- Crosson M, Couper A, Voss L, Groves D, Gunn T. Vertical transmission of hepatitis C virus in New Zealand. N Z Med J 1997; 110: 165-7
- Moriya T, Sasaki F, Mizui M. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: Its frequency and risk factors revisited. Biomed Pharmacother 1995; 49:59-64
- Matsubara T, Sumazaki R, Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A prospective study. Eur J Pediatr 1995; 154:973-8
- Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high titer maternal viraemia in perinatal transmission of hepatitis C virus. J Infect Dis 1994; 169:638-41
- Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:195-9

24. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000; 160:3365-73
25. Kuroki T, Nishiguchi S, Fukudo K, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers with chronic hepatitis C without human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166:1192
26. Novati R, Thiers V, d'Arminio Monforte A, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chainreaction. *J Infect Di* 1992; 165:720-3
27. Ogasawara S, Kage M, Kosai KI, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breast milk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341:561
28. Grayson ML, Braniff KM, Bowden DS, Turnidge JD. Breast-feeding and the risk of vertical transmission of hepatitis C virus. *Med J Aust* 1995; 163:107
29. Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126:589-91
30. Ercilla MG, Fortuny C, Roca A, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus B ñ a prospective study. In: Nishioka K, Suzuki H, Mishihiro S, Oda T, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Tokyo: Springer-Verlag, 1994: 474
31. Canadian Paediatric Society. Vertical transmission of the hepatitis C virus: Current knowledge and issues. *Paediatric Child Health* 1997; 2: 227-31