

Hepatit C Virusu ve Aile İçi Bulaş

HEPATITIS C VIRUS AND INTRAFAMILY TRANSMISSION

Özlem KANDEMİR*, Elif ŞAHİN**, Handan ÇAMDEVİREN****, Ali KAYA***

* Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

** Asis.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

**** Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, MERSİN

Özet

Amaç: Hepatit C virusunun aile içi bulaşı ile ilgili risk faktörlerini değerlendirmek için Ocak 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında 75 kronik hepatit C enfeksiyonlu indeks olgu ile bunların 272 aile teması değerlendirildi. Aynı zamanda kontrol grubu olarak 248 sağlıklı kan donöründe anti-HCV sıklığı araştırıldı.

Materyal Method: HCV antikorunu (anti-HCV) enzim immünosay (EIA) metodu ile (Abbott-AXSYM sistem rekombinant c200,c22-3HC 34, HC3 Texas, USA) ve hepatit C virus RNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR, Roche Diagnostic Systems, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: İndeks olgular dışında bu çalışmaya 68 eş, 52 anne, 4 baba, 12 kardeş, 183 çocuk dahil edildi. Anti-HCV sıklığı eşlerde %4.4 ve diğer aile bireylerinde %0.5 olarak saptandı. Anti-HCV pozitif eşlerin indeks olgu ile birlikte süreleri anti-HCV negatif eşlerden anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p=0,0338$, OR: 0,8455), indeks olgunun tüm aile bireylerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı sağlıklı kan donörlerinden yüksek değildi (%1.5, %0.04 sırayla $p=0.216$).

Sonuç: HCV'nin aile içi bulaş oranı sağlıklı kan donörlerindeki bulaş oranından farklı değildir. Fakat anti-HCV pozitif indeks olgular ile temas süresi hastalığın aile içi geçişinde önemli bir faktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virusu (HCV), Aile içi bulaş, Horizontal bulaş

T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon 2003, 2:6-11

Summary

Objective: To evaluate risk factors associated with intrafamilial transmission of hepatitis C virus 75 index subjects with chronic hepatitis C infection and their 272 family contacts were studied from January 2000- to December 2001. We also investigated the presence of anti-HCV in 248 healthy blood donor as control group.

Method: Antibody to HCV (anti-HCV) was detected by enzyme immunoassay (EIA) method (Abbott-AXSYM system recombinant c200,c22-3HC 34, HC3 Texas, USA) and hepatitis C virus RNA by the polymerase chain reaction (Roche Diagnostic Systems, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland).

Results: The subjects, except index patients, included in this study 68 spouses, 52 mother, 4 father, 12 siblings, 183 children. The prevalence of anti-HCV was 4.4% in spouses and 0.5% other relatives. The mean duration of marital status of anti-HCV positive sexual partners was significantly higher than anti-HCV negative sexual partners ($p=0,0338$, OR: 0,8455). The prevalence of anti-HCV in the all family members of index patients was not significantly higher than in the healthy blood donor (1.5%, 0.04% respectively $p=0.216$).

Conclusion: We concluded that the intrafamilial transmission of HCV isn't higher than healthy blood donor. But the duration of contacts with anti-HCV positive index patients may be an important factor for the transmission of the disease in the family members.

Key Words: Hepatitis C virus (HCV), Intrafamily transmission, Horizontal transmission

T Klin J Microbiol-Infec 2003, 2:6-11

Hepatit C virusunun neden olduğu viral hepatit başlıca sağlık problemlerinden biridir. Dünyada 200 milyon insan hepatit C virusu (HCV) ile enfektedir. HCV enfeksiyonu kronik viral hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilir (1). Virus ile infekte hastaların %50-

60'ında kronik hepatit geliştiği ve bunların da %20'sinde siroz geliştiği bilinmektedir (2).

Epidemiolojik çalışmalarda hastalığın en önemli geçiş yolunun parenteral yol (kan veya kan ürünleri transfüzyonu, intravenöz ilaç kullanımı, mesleki olarak iğne ile yaralanma, hemodiyaliz ve

organ transplantasyonu) olduğu belirtilmektedir (3). Bununla birlikte HCV ile infekte olguların %30-40'ında geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir (3). Bu nedenle HCV'nin başka yollarla geçişi ihtimali üzerinde durulmaktadır. Vertikal seksüel veya horizontal geçişin bu konudan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (2).

HCV'nin seksüel temasla geçişine dair oldukça çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar anti-HCV pozitif olan olguların seksüel partnerlerinde HCV seropozitifliğinin kan donör popülasyonundan daha fazla olduğunu bildirirken (4), diğerleri bu prevalansın kan donörlerinden daha düşük olduğunu savunmaktadırlar (5,6).

Benzer ilişkiler HCV'nin vertikal ve horizontal geçişinde de ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, HCV ile infekte indeks vakaların seksüel temaslıları ile nonseksüel temaslı aile bireyleri arasında HCV virusunun yayılma oralarını saptamak, ayrıca normal popülasyonla aile içi HCV bulaş oranlarını karşılaştırmaktır.

Materyal Metod

Çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları bölümüne başvuran anti-HCV pozitif 75 indeks vaka ve bunların 272 aile üyesi dahil edildi. İndeks olguların 44'ü (%58.7) kadın yaş ortalaması 49.41±13.46, 31'i (%41.3) erkek ve yaş ortalaması 50.52±9.85 idi. Çalışmada öncelikle anti-HCV pozitif indeks olgularda hastalığa yakalanma yönünden spesifik risk faktörleri (kan transfüzyonu, tatuaj veya diğer parenteral işlemler, intravenöz ilaç kullanımı, cerrahi müdahale, diş tedavisi, daha önce hepatit geçirme öyküsü, meslek) araştırıldı. Hastalara kronik hepatit tanısı en az 6 ay süre ile karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış kaydedilmesi ve anti-HCV pozitifliğinin saptanması ile konuldu. Ayrıca tüm hastaların serum HCV RNA'larına da bakıldı. Karaciğerin histopatolojik değerlendirmesi 29 indeks ve bir temaslı olgudan ince iğne biopsisi ile alınan doku örneklerinde yapıldı. Alınan karaciğer dokusu hepatik aktivite indeksine (0'dan 18'e kadar) ve fibrotik indekse (0'dan 4'e kadar)

göre skorlandı. Bu skorlamada Knodell ve ark'larının tanımladıkları klasifikasyon sistemi kullanıldı (7). Daha sonra örnekler üç büyük gruba ayrıldı. Buna göre; 1. Knodell skoru 0-12 olanlar hafif- orta şiddetli karaciğer hastalığı, 2.Knodell skoru 12'nin üstünde olanlar şiddetli karaciğer hastalığı ve 3.Siroz olarak değerlendirildi.

İndeks olguların toplam 272 aile temaslı yaş, cinsiyet, indeks olguya yakınlık derecesi, ve muhtemel risk faktörleri yönünden sorgulandı. Hastalığı kazanma açısından risk faktörü olan bireyler çalışma dışı bırakıldı (daha önce geçirilmiş operasyon ve kan transfüzyon öyküsünün varlığı gibi).

Kontrol grubu olarak karaciğer fonksiyon testleri normal olan 248 sağlıklı kan donörü alındı. Bu grubun 243'ü (%98) erkek ve yaş ortalamaları 33.14±8.92, 5'i (%2) kadın ve yaş ortalamaları 36.0±11.38 idi.

Anti-HCV'yi saptamada 3. jenerasyon EIA kiti (Abbott-AXSYM system recombinant c200,c22-3HC 34, HC3 Texas, USA) kullanıldı. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) tüm hastalarda bakıldı ve serumda kalitatif HCV RNA amplicor HCV protokolü (Roche Diagnostic Systems, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) ile belirlendi.

Verilerin istatistiksel analizinde, oranlar arası farka ait Z testi ve Binary Logistic Regression testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya indeks vaka ve bunlarla temaslı aile bireyleri ile birlikte toplam 347 kişi ve 248 sağlıklı kan donörü dahil edildi. Yetmişbeş indeks vakanın hastalığı kazanma yönünden risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir. Olguların 33'ünde bir tek risk faktörü saptanırken, 40'ında birden fazla risk saptanmış, 2'sinde herhangi bir risk belirlenmemiştir. Temaslı aile bireylerinden 68'i eş, 5'i anne, 4'ü baba, 12'si kardeş, 183'ü çocuğu. Temaslıların 120'si kadın, 152'si erkekti ve yaş ortalamaları 31.94±17.15 (6-75) idi. İndeks vaka ile temaslı aile bireylerinden sadece dördünde anti HCV pozitif bulundu. Bir ailede indeks olgunun hem eşi hem de

Tablo 1. İndeks olgularda belirlenebilen risk faktörleri ve bunların oranları

Risk faktörü	N=İndeks hastalar	%
Cerrahi müdahale	18	24
Kan transfüzyonu	2	2.7
Biyopsi, tatuaj vb işlemler	3	4
IV ilaç kullanımı	2	2.7
Meslek	2	2.7
Hepatit öyküsü	6	8
Nedeni bilinmeyen	2	2.7
Birden fazla	40	53.3

çocuğu pozitif, diğer iki indeks olgunun ise sadece eşleri anti-HCV pozitif. İnfekte aile bireylerinden eş olanlarda enfeksiyonun geçiş yoluna ait başka herhangi bir risk faktörü (kan ve kan ürünü almış olmak, operasyon geçirmiş olmak, IV ilaç kullanımı vb) saptanamazken, anti-HCV pozitif çocuk olan aile bireyinin enfeksiyonu kazanma yönünden riskli meslek grubunda yer aldığı belirlendi (laboratuvar teknisyeni). İnfekte çocuğun annesi indeks olgulardan biriydi ve babası da anti-HCV pozitif. İndeks olguların üçü de kadındı. İnfekte çocuk ise erkekti. İnfekte temaslılar ve

indeks olguların laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 2 ve 3'de sırayla verilmiştir.

Ailelerdeki tüm temaslılar ele alındığında bulaş oranı %1.5 (4/272) olarak saptanırken, temaslıların indeks olgunun eşi olması durumunda enfekte olma olasılığı %4.4 (3/68) olarak saptandı. Anti-HCV pozitif temaslı eşlerin birlikte yaşam süreleri ortalama 42 ± 2.65 (40-45) yıl, anti-HCV negatif diğer eşlerin ise birliktelik süreleri ortalama 26.89 ± 9.96 (4-55) yıl idi. İnfekte eşlerin indeks olgu ile birlikte yaşam süreleri, enfekte olmayan eşlerden anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p=0.0338$, OR[enfekte olmayan / enfekte olan]:0.8455). Odds oranına bakıldığında (OR), enfekte olan eşlerin birlikte yaşam süresinin enfekte olmayan eşlere göre 1.18 ($1/OR = 1/0,8455$) kat daha uzun olduğu görüldü. Ayrıca tüm temaslı aile bireyleri göz önüne alındığında temaslı enfekte olanların indeks olguyla birlikte yaşam süreleri (42 ± 1.53 yıl (35.4-48.8)) enfekte olmayan temaslılardan (26.89 ± 1.24 yıl (24.4-29.3)) anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0.0075$, OR:0.8657). Buradaki OR değeri incelendiğinde ise, tüm temaslı enfekte bireylerin indeks olgularla birlikte yaşam süresinin, enfekte olmayan diğer tüm temaslılardan 1.16 ($1/OR = 1/0,8657$) kat

Tablo 2. İnfekte temaslı aile bireylerinin özellikleri

	1.temaslı	2. temaslı	3. temaslı	4. temaslı
İndeks vakaya yakınlık derecesi	Eş	Eş	Eş	Çocuk
Yaş	64	65	68	35
Cinsiyet	E	E	E	E
ALT	32	52	24	28
HCV RNA	(-)	(+)	(-)	(-)
Karaciğer patolojisi	-	Hafif-orta derece	-	-

Tablo 3. Ailesinde enfekte birey bulunan indeks olguların özellikleri.

	1. indeks olgu	2. indeks olgu	3. indeks olgu
Yaş	62	60	65
Cinsiyet	K	K	K
ALT	53	194	71
HCV RNA	(+)	(+)	(+)
Karaciğer patolojisi	Hafif-orta derecede	Şiddetli derecede	Hafif-orta derecede

daha uzun olduğu gözlemlendi. Temaslı eşlerde infeksiyona yakalanma oranı ile kan donörlerindeki infeksiyon görülme sıklığı arasındaki farkı göstermede kullanılan Z testi sonucuna göre indeks olguların eşlerinde infekte olma olasılığı kan donörlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0092$). Ancak tüm temaslılar ele alındığında bunların infekte olma oranı (%1.5) ile sağlıklı kan donörlerindeki infeksiyon görülme oranı (%0.4) arasındaki fark anlamlı değildi. ($p=0,216$).

İndeks olguların sadece 29'una karaciğer iğne biyopsisi yapılmış olup bunlardan 27'si hafif-orta derecede kronik hepatit, biri şiddetli derecede kronik hepatit ve biri de sirozlu idi. Diğer indeks olgulara biyopsi yapılamadı. Ailesinde infekte birey bulunan indeks olguların ise ikisinin hafif-orta derecede, birinin de şiddetli derecede kronik hepatit olduğu belirlendi. Temaslı infekte olan olgulardan sadece birine biyopsi yapılmış olup bu olgu şiddetli derecede karaciğer hastalığı olan indeks vakasının eşiydi. Bunun karaciğer histopatolojisi ise hafif-orta derecede kronik hepatit olarak saptandı. İndeks olguların 36'sında (%48) HCV RNA pozitif, 39'unda (%52) negatif bulunurken, infekte temaslıların sadece birinde HCV RNA pozitif, diğer üçünde negatifti.

Tartışma

Bu çalışmada anti-HCV pozitif kronik hepatitli indeks olguların aile bireylerine infeksiyonun bulaş oranı %1.5 olarak saptanmış olup, oran benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi (5,6) sağlıklı kan donörlerinde gözlenenenden anlamlı derecede yüksek değildir.

HCV'nin aile içi geçişine yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu konuda sonuçlar çelişkilidir (8). Bu farklılığın olgu sayısının az olmasından, anti-HCV pozitifliğinin diğer hastalıklarla birlikte olduğu (HIV) durumlarda aile içi bulaşın araştırılmasından ve HCV RNA düzeylerinin hastalığın geçişinde önemli bir rol oynamasından dolayı olduğu düşünülmektedir (9).

HCV'nin aile içi geçişinden seksüel, vertikal veya horizontal yolun sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Virus ile infekte bireylerin seksüel veya aile içi diğer kontaklılarını araştıran çalışma-

larda eşlerde HCV infeksiyon oranının non-seksüel kontaklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10,11). Bunlar ve benzer daha birçok çalışma sonuçlarında seksüel partnerlere infeksiyon geçiş oranları %4.7-33.3 arasında bildirilmiştir (12,13). Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise eşlerde bulaş oranları %7.6-7.8 bildirilmektedir (14-16). Diago ve ark'ları indeks olgunun temaslı eşlerinde hastalık prevalansını %7.6 bulurlarken, seksüel olmayan temaslılarda oranı %3.3 olarak saptamışlardır (9). Çalışmamızda indeks olgunun eşi olma durumunda infekte olan ve olmayan tüm eşler arasında bulaş oranını %4.4 olarak saptadık. Bu oran Amerikan Halk Sağlığı Servisinin (United States Public Health Service) HCV'nin seksüel temasta geçişi için verdiği %5 oranına yakındır (17) Aynı zamanda çalışmamızda eşler hariç tutulduğunda ise diğer aile bireylerine bulaş oranı %0.5 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda eş olmanın aile içi bulaşta etkili bir faktör olup olamadığı olgu sayımızın yetersizliği nedeniyle tam olarak değerlendirilememiştir. Ancak aile bireylerinden sadece dördünün infekte olması ve bunların da üçünün eş olması indeks olgunun eşi olmanın infeksiyon riskini arttıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Evlilik süresi uzadıkça HCV infeksiyonlu indeks olgulardan eşlerine infeksiyonu bulaştırma oranının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmalarda eşler için HCV infeksiyon riskinin 15 yıllık beraberlikten sonra arttığı ortak sonucuna varılmış, 15 yılın altında evli olanlarda infeksiyon geçişi için daha yüksek risk bulunmamıştır (18,19). Bu bulgular HCV infeksiyonunun kendi doğasından kaynaklanıyor olabilir. Hepatit B virusunun aksine HCV virusunun serumdaki titresi düşüktür ve sadece PZR yöntemi kullanılarak yapılan amplifikasyon işlemi sonrasında belirlenebilir. Tükürük, semen, vajinal sıvı ve idrar gibi bulaşa neden olabilecek vücut sıvılarında da HCV RNA titresi oldukça düşüktür ve HCV infeksiyonu seyri süresince bu titrelere büyük dalgalanmalar görülmektedir (20). Bu nedenle HCV'nin aile içi geçişini saptayabilmek için infekte olgu ile birlikte yaşayanların uzun süreli beraberliklerinin gerektiği düşünülmektedir. Çünkü sadece viral

replikasyonun pik yaptığı dönemlerde bulaş mümkün olabilmektedir. Bu da indeks olguların aile bireylerinde HCV'nin aile içi geçişinin düşük oranda olmasını açıklayabilmektedir.

Bu çalışmada indeks olgunun infekte eşleriyle, infekte olmayan eşler arasında birliktelik süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı zamanda tüm aile bireyleri göz önüne alındığında ise infekte olan ve olmayanlar arasında birlikte yaşam süresi yönünden fark yine anlamlı gözlenmiştir. Buna göre aile bireylerinin birliktelik süreleri arttıkça infekte olma oranları da artıyordu.

Literatürlerde HCV enfeksiyonunun aile içi bulaşına etkili diğer bir faktörün indeks olgunun karaciğer hastalığının şiddetinin derecesi olduğu, hastalık şiddeti arttıkça enfeksiyonun bulaş riskinin de o oranda arttığı belirtilmektedir (18,21). Karaciğer iğne biyopsisi yapılan 29 indeks olgumuzun sadece birinde şiddetli derecede karaciğer hastalığı ve birinde siroz gözlenmiştir. Şiddetli karaciğer hastalığı olan olgunun infekte eşine de biyopsi yapılmış olup hafif derecede karaciğer hastalığı saptanmıştır. Sirozlu indeks olguda aile içi geçiş saptanmamıştır. Diğer iki indeks olgumuzun histopatolojik değerlendirmeleri hafif-orta şiddette karaciğer hastalığı şeklindeydi ve bunların eşlerine HCV RNA'ları negatif, serum ALT ve AST değerleri normal olduğu için biyopsi yapılmamıştı. Şiddetli derecede karaciğer hasarı olan olgu sayımız yetersiz olduğundan (sadece bir olgu) bu konuda yorum yapabilmemiz oldukça güçtür.

Vertikal yolla bulaş HCV'nin aile içi geçişinde üzerinde durulan diğer bir bulaş yoludur. Birçok çalışmada anneden bebeğe geçişin sadece annenin HCV RNA'sının pozitif olduğu durumlarda mümkün olabildiği, fakat bu oranın da düşük olduğu belirtilmektedir (22,23). Ancak bu tür bulaşın yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (24). Bu nedenle anneleri viremik olan bebeklerin doğumda HCV RNA'larına mutlaka bakılmalıdır. Enfeksiyonun bu yolla geçişi ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda gösterilememiştir (14,16). Bizim çalışmamızda infekte aile bireylerinden bir tanesi indeks olgu olan kadın hastanın 35 yaşındaki oğlu idi. Bu birey evli değildi ve ailesi ile birlikte

yaşıyordu. Bu temasının mesleki riski ile annesinin ve babasının kronik HCV enfeksiyonlu olması enfeksiyonu kazanma yönünden risk faktörleriydi. Çocuğun enfeksiyonu annesinden çok mesleğine bağlı olarak kazandığı düşünüldü.

HCV'nin horizontal yolla geçişinden aile içinde ortak kullanılan eşyalar (tırnak makası, diş fırçası, traş bıçağı vb) ile ciltteki açık yaraların infekte bireyin sekresyonları ile teması sorumlu tutulmaktadır (13). Biz eşler dışında bir tek temaslı aile bireyinde anti-HCV'yi pozitif olarak saptadık ve bu olgunun her ne kadar laboratuvar teknisyeni olması infekte olması için bir risk faktörü olarak düşünüldüyse de anne ve babasının infekte olması ve uzun yıllar bunlarla birlikte yaşamaları horizontal geçiş yolunu ekarte ettirememektedir.

Sonuç olarak HCV enfeksiyonu anti-HCV pozitif olguların aile içi temaslılarına bulaşabilmekle birlikte seksüel temaslılar ve temas süresi uzun olanlar dışındaki aile bireylerine enfeksiyonun bulaş oranı sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Ayrıca HCV'li indeks olguların aile bireyleri, hastalık genellikle asemptomatik olduğundan, viremi dönemleri dalgalanmalar gösterdiğinden, aile içi geçiş yolu tam olarak belirlenemediğinden ve hastalığın immünizasyonu olmadığından risk altındadırlar. Bu nedenle geçiş sıklığını ve yolunu belirlemek enfeksiyonun endemik olduğu alanlarda yayılımını önlemeye yönelik tedbirlerin alınması açısından önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *New Eng J Med* 1995; 332:1463-6.
2. Yenen Ş. Hepatitis C virus. İn: Wilke TA, Söyletir G, Doanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp, 1996: 700-4.
3. Alter MJ. Transmission of hepatitis C virus: Route, dose, and titre. *New Eng J Med* 1994; 330:784-6.
4. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Inter Med* 1991; 115:764-8.
5. Everhart JE, Di Bisceglie AMA, Murray LM et al. Risk for non A non B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Inter Med* 1990; 112:54-5.

6. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C infected hemophilic males. *Blood* 1992;80 :540-3.
7. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer P. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
8. Guadagnino V, Stroffolini T, Alfredo F et al. Hepatitis C virus infection in family setting. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:229-32.
9. Diago M, Zapater R, Tuset C, et al. Intrafamily transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 1996; 25:125-8.
10. Peano GM, Fnogli LM, Menardi G. Heterosexual transmission of hepatitis C virus in family groups without risk factors. *Br Med J* 1992; 305:1473-4.
11. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases Clinics in Baltimore. An analysis of 309 sex partnership. *J Infect Dis* 1995; 171:768-75.
12. Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA* 1995;274:1459-61.
13. Riestra S, Suares A, Radrigo L. Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990; 113: 411-2.
14. Kaymakoğlu S, Ökten A, Çakaloğlu Y. HCV'nin aile içi bulaşı. *Klinik Dergisi* 1992;3:1-3.
15. Ertem S, Özütemiz Ö, İşler M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Turkish J Gastroenterology* 1994; 5: 508-11.
16. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dündar IH. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: Intrafamilial transmission of HCV. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:225-8.
17. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:66-70.
18. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepatitis* 2000;7:93-103.
19. Kao JH, Hwang YT, Jhen PJ. Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2087-90.
20. Ackerman Z, Paltiel O, Glikberg F, Ackerman E. Hepatitis C virus in various human body fluids: a systematic review. *Hepatol Res* 1998;11: 26-40.
21. Peano GM, Fenogli LM, Menardi G, Balbo R, Marenchino D, Fenoglio S. Heterosexual transmission of hepatitis C virus in family groups without risk factors. *Br Med J* 1992; 305:1473-4.
22. Lam JPH, MacOmish F, Burns SM. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993;7:572-6.
23. Reesing HW, Wong VCW, Ip HMH. Mother to infant transmission and hepatitis C virus. *Lancet* 1990; 335:1217.
24. Thaler MM, Park CK, Landers DV. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338:17-8.

Geliş Tarihi: 28.03.2002

Yazışma Adresi: Dr Özlem KANDEMİR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları AD,
33070 MERSİN
kandemirege@hotmail.com