

Hepatit B virus enfeksiyonunun aile içi geçişinin araştırılması

Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Derya AKIN, Dr. Sedat ERTEM, Dr. Oktay TEKEŞİN, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

ÖZET

Kronik karaciğer hastalıklı olguların aile bireylerinde HBV enfeksiyonu yaygınlığını ve geçiş örneğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan 55 indeks olgu ile bu olguların birlikte yaşadıkları 147 aile üyesi alınmıştır. HBs Ag pozitif, klinik ve diğer laboratuvar incelemeleri normal bireyler "asemptomatik HBV taşıyıcısı" veya "HBs Ag pozitif", HBV göstergelerinden herhangi biri pozitif olanlar "seropozitif" olarak tanımlanmıştır. İndeks olgular, 3-82 yaşları arasında (38.6 ± 16.3 yıl) ve 25'i kadın, 30'u erkektir. 147 aile üyesinin yaşları 7 ay -75 yıl arasında değişmektedir (26.2 ± 16.8 yıl). Doksanüç aile bireyi (%63) seropozitif bulunmuştur. Kadın indeks olguların çocukları, erkek indeks olguların çocuklarına göre anlamlı olarak daha fazla HBs Ag taşıyıcısı ve seropozitif (p<0.05 ve p<0.05). İndeks olguların eşlerindeki seropozitivite oranı, evlilik süresi ile ilgili bulunmamıştır. İleri yaşlarda HBs Ag pozitifliğinin azaldığı, seropozitivitenin artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı bulunan bir indeks olgunun aile bireylerinde yüksek bir HBV prevalansı vardır ve özellikle hasta eşleriyle kadın hastaların çocukları yüksek derecede risk altındadır.

Anahtar kelimeler: **Kronik karaciğer hastalığı, hepatit B virusu, aile içi geçiş**

HEPATİT B virusu (HBV), insanda akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi önemli hastalıkların nedenidir. HBV'ünü alan kişilerin yaklaşık %10'unda, genellikle subklinik bir enfeksiyonu izleyerek, kronik HBV enfeksiyonu gelişmektedir (1,2). Bunların da bir kısmında, kronik hepatit ve siroz oluşurken çoğunluğu, asemptomatik kalmaktadır.

HBV'nun en yoğun bulunduğu vücut sıvılarının, sırasıyla, kan, semen ve vajinal sekresyonlar olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, tükürük, ter, göz yaşı, nazofaringeal sıvılar ve asit sıvısı da enfeksiyöz olabilir (3-6). Bu nedenle, HBV bulaşının incelenmesinde sağlık personeli, mahkumlar, askeri birlikler, paranteral ilaç alıkanlığı olanlar, erkek eş cinseller ve hayat kadınları, diş çekimi ve ope-

SUMMARY: Intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection

In the present study we aimed to investigate the rate and transmission pattern of HBV infection in family members of patients with chronic liver disease. The study group consisted of 55 index subjects with chronic liver disease due to HBV and 147 family members in close contact with the index cases. Subjects who were only HBs Ag positive (other clinical and laboratory examinations were normal) were named as "asymptomatic HBV carriers" or "HBs Ag positive cases". Subjects who had one of the positive HBV markers were called "seropositive". The index patients were between the ages of 3 and 82 years (38.6 ± 16.3 yr.) and this group comprised 25 female and 30 male subjects. 147 family members were between the ages of 7 months and 75 years (26.2 ± 16.8 yr.). Among those, 93 subject (%63) were found seropositive. The rate of HBs Ag carriage and seropositivity, respectively, in children of the female index subjects were significantly higher than the rate found in children of the male subjects (p<0.05 and <0.05). There was no correlation between the seropositivity rate in spouses and the marriage period. It was observed that the HBs Ag positivity decreased by age where as the seropositivity increased. In conclusion, HBV prevalence is high in family members of patients with chronic liver disease due to HBV and especially spouses and children of those subjects are at high risk of infection.

Key words: **Chronic liver disease, hepatitis B virus, intrafamilial transmission**

rasyon geçirenler, multipl transfüzyon yapılanlar, intravenöz uyuşturucu bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, mental özürlüler en çok konu edilen risk grupları olmuştur. Bunların yanı sıra, seropozitif kişilerin eş ve çocukları ile aynı evi paylaştığı diğer kişiler de artmış bir risk altındadır ve yurdumuzda aile içi HBV geçişi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, kronik karaciğer hastalıklı indeks olguların aile bireylerinde HBV enfeksiyonu yaygınlığını ve geçiş örneğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULAR

Çalışmaya, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan 55 indeks olgu ile bu olguların birlikte yaşadıkları 147 aile üyesi alınmıştır. Kronik ka-

Tablo 1. İndeks olguya akrabalık durumuna göre, HBV seropozitivitesi.

İndeks Olguya Akrabalık	Akraba sayısı	HBs Ag (+)	Seropozitivite
Çocuk	67	17 (%25)	33 (%49)
Eş	44	6 (%14)	33 (%75)
Kardeş	20	8 (%40)	16 (%80)
Anne	8	1 (%13)	6 (%75)
Baba	8		5 (%63)
Toplam	147	0 (%0)	93 (%63)

raciğer hastalığı tanısı, klinik, biyokimyasal bulgular ile karaciğer biyopsisi ve/veya laparoskopiyile konmuştur. Kronik karaciğer hastalığı dağılımı şöyledir: 34'ü kronik aktif hepatit, 13'ü karaciğer sirozu, 8'i kronik persistan hepatit.

YÖNTEMLER

Aile bireylerine, sistemik fizik muayene uygulanmış, rutin biyokimyasal incelemeleri yapılarak, hepatit virus göstergeleri (HBs Ag, HBe Ag, anti-HBe, anti-HBc İgM, anti-HBc anti-HBs, anti-D, anti-HCV) ELIZA yöntemiyle ticari kitlerle (Abbot Laboratories, USA) araştırılmıştır.

Aile nüfusu, eşlerde evlilik sayısı, sarılık, enjeksiyon, kan transfüzyonu ve cerrahi öyküsü soruşturulmuştur. Aile bireylerinden endikasyon olanlara karaciğer biyopsisi yapılmıştır. HBs Ag pozitif, klinik ve diğer laboratuvar incelemeleri normal bireyler "asemptomatik HBV taşıyıcısı" veya "HBs Ag pozitif", HBV göstergelerinden herhangi biri pozitif olanlar "seropozitif" olarak tanımlanmıştır.

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur. Farklı gruplardaki parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, sayım verilerinin karşılaştırılmasında khi kare veya kesin fisher testleri uygulanmıştır.

BULGULAR

İNDEKS OLGULAR

3-82 yaşları arasında (38.56 ± 16.27 yıl) ve 25'i kadın, 30'u erkektir. Karaciğer hastalığı süresi 16.6 ± 17.1 ay'dır. 36'sı şehirde yaşamakta, 19'u kırsal kesimde oturmaktadır. 26'sında sarılık, 18'inde enjeksiyon, 8'inde cerrahi operasyon öyküsü vardır.

İndeks olguların 53'ünde HBs Ag (%96) pozitifdir. Seropozitif ve biyopsi ile karaciğer sirozu tanısı konmuş 2 olguda HBs Ag negatif bulunmuştur. HBs Ag negatif bu iki olgunun birinde HBe Ag negatif, diğerinde pozitifdir; anti-HBs ikisinde de pozitifdir. Sadece HBs Ag pozitif, diğer tüm göstergeleri negatif olan yalnızca bir olgu vardır. Sadece bir olguda anti-HBc İgM ve anti-HBc Total birlikte pozitif bulunmuştur.

HBs Ag pozitif 53 olgunun 26'sında HBe Ag,

Tablo 2. İndeks olguların cinsiyetlerine göre, çocuklarındaki HBs Ag taşıyıcılığı ve seropozitiflik oranları.

İndeks Olgu	Çocuk Yaşı	Çocuk Sayısı	HBs Ag (+)	Seropozitif
Erkek	>10	26	5 (%19)	11 (%42)
	<11	19	1 (%5)	5 (%26)
	Toplam	45	6 (%13)	16 (%36)
Kadın	>10	15	7 (%47)	10 (%67)
	<11	7	4 (%57)*	7 (%100)*
	Toplam	22	11 (%50)*	17 (%77)*
Toplam		67	17 (%25)	33 (%49)

* Erkek indeks olgu çocuklarına göre, $p < 0.05$.

25'inde anti-HBe, 4'ünde anti-HBc İgM, 44'ünde anti-HBc total, 2'sinde anti-HBs, pozitif olarak saptanmıştır. HBs Ag pozitif olgulardan birinde anti-D, birinde anti-HCV pozitifdir.

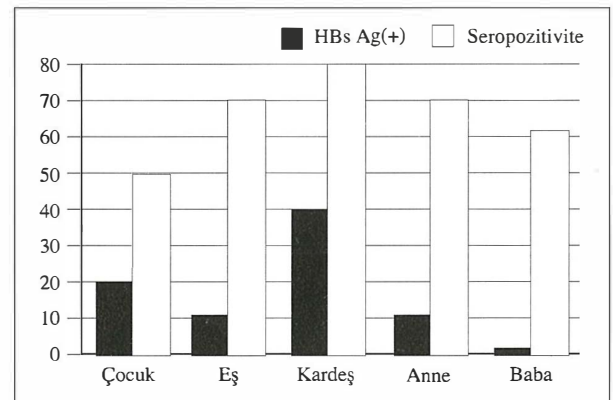
AİLE BİREYLERİ

147 aile üyesinin yaşları 7 ay -75 yıl arasında değişmektedir (26.2 ± 16.8 yıl). Bu kişilerin 67'si çocuk, 44'ü hasta eşi, 20'si hasta kardeşi, 8'i hasta annesi, 8'i hasta babasıdır. Evli bireyler, evlilik dışı cinsel ilişkilerinin olmadığını beyan etmişlerdir.

Doksanüç aile bireyi (%63) seropozitif bulunmuştur. Pozitif viral hepatit göstergelerinin dağılımı şöyledir: HBs Ag 32 (%22) olgu, HBe Ag 17 (%12) olgu, anti-HBe 33 (%22) olgu, anti HBc İgM 4(%3) olgu, anti HBc total 65(%44) olgu, anti-HBs 59 (%40) olgu, anti-HCV bir olgu. Hem HBs Ag, hem de anti-HCV birlikte pozitif olgu saptanmamıştır.

HBs Ag pozitif olan 32 olgunun 17'sinde (%53) HBe Ag, 14'ünde (%44) anti-HBe, 4'ünde (%13) anti-HBc İgM, 30'unda (%94) anti-HBc total, birinde (%3) anti-HBs pozitif saptanmıştır.

HBV seropozitivitesi yönlerinden aile fertlerinin indeks olguya akrabalık durumları (Tablo 1) ve Grafik 1'de sunulmuştur. Aile bireyleri arasında,

**Grafik 1.** Kronik karaciğer hastalıklı indeks olgunun aile bireylerinde, akrabalık durumuna göre, HBV serolojisi.

Tablo 3. İndeks olgu eşinin de seropozitif olmasının çocuk serolojisine etkisi.

İndeks olgunun:	Çocuk Sayısı	Çocuklarda Seropozitivite
Eşi de seropozitif (n= 26)	52	27 (%52)
Eşi seronegatif (n= 7)	12	3 (%25)*

* Farklılaşma anlamlı değil.

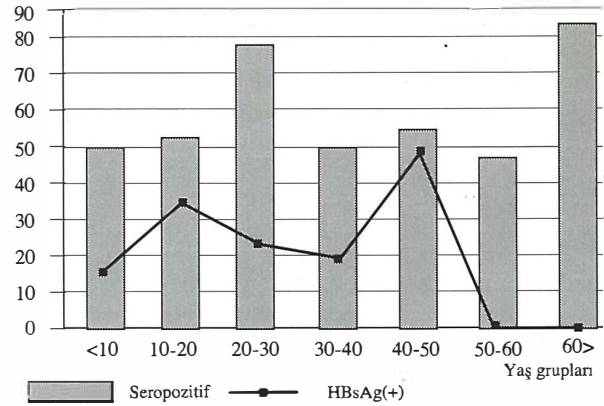
injeksiyon ve/veya transfüzyon ve/veya cerrahi operasyon öyküsü olan toplam 18 olgu vardır. Bunların 8'i seronegatif, 10'u seropozitif (p>0.05). Seropozitif aile üyelerinin (n=93) ortalama aile nüfusu 4.51 ± 1.85 olmasına karşın, seronegatif olanların (n=54) 4.37 ± 1.67 'dir (p>0.05). Aile bireylerinin 82'si kentli, 65'i kırsal kesimdenir. HBs Ag pozitiflik oranı kentlilerde %18, kırsal kesim aile bireylerinde %26 (p>0.05); seropozitiflik oranı ise, kentlilerde %65, kırsal kesimden gelenlerde %62'dir (p>0.05).

İndeks olgu erkekse, eşlerinin (n= 32 hanım) 4'ü (%12.5) HBs Ag pozitif, 24'ü (%75) seropozitif; indeks olgu kadınsa, eşlerinin (n=12 koca) 2'si (%17) HBs Ag pozitif, 9'u (%75) seropozitif (p>0.05). Kadın indeks olguların çocukları, erkek indeks olguların çocuklarına göre anlamlı olarak daha fazla HBs Ag taşıyıcısı ve seropozitif bulunmuştur (p<0.05 ve p<0.05). Sadece 11 yaşın altındaki çocuklar dikkate alındığı zaman, erkek indeks olguların çocuklarının %26'sı seropozitif iken, kadın indeks olguların bu yaş dilimindeki çocuklarının tümünün seropozitif olduğu gözlenmiştir (p<0.05) (Tablo 2).

Ötüz üç indeks olgunun eşi hayatta ve eşiyle birlikte yaşamaktadır. Bu ailelerin çocuk sayısı 64'dür. Anne ve babası birlikte seropozitif olan çocuklardaki seropozitivite oranı, sadece biri seropozitif olanlardakinden daha yüksek olarak gözlenmiş, -muhtemelen olgu sayısı azlığı nedeni ile-, bu yükseklik istatistik önemde bulunmamıştır ($X^2=2.84$, p>0.05) (Tablo 3). İndeks olguların eşlerindeki seropozitivite oranı, evlilik süresi ile ilgili bulunmamıştır (Tablo 4). Tüm aile bireylerinin yaş ortalaması 26.19 ± 16.81 yıldır. Seropozitif olanların yaş ortalaması 28.16 ± 16.56 yıl bulunmasına karşın, seronegatiflerin 22.83 ± 16.81 yıl olarak hesaplanmıştır; ancak, farklılaşma "önemli" değildir (t=1.84, p>0.05). Aile üyelerinin serolojik durumlarının yaş dilimlerine göre dağılımı

Tablo 4. İndeks olguların eşlerinde HBV seropozitivitesinin evlilik süresi ile ilişkisi.

Evlilik Süresi	Evli çift sayısı	HBs Ag (+)	Seropozitif
< 6 yıl	9	3	6 (%66)
5-10 yıl	7	2	7 (%100)
10-15 yıl	10	-	7 (%70)
15-20 yıl	7	-	3 (%42)
20-25 yıl	5	1	5 (%100)
25-30 yıl	1	-	1 (%100)
30 yıl>	5	-	4 (%80)

**Grafik 2.** Aile bireyleri arasında, yaş dağılımına göre, taşıyıcı ve seropozitivite oranları.

Grafik 2'de sunulmuştur. İndeks olguya akrabalık durumu dikkate alınmadan yapılan bu değerlendirmede, yaş dilimleri arasında seropozitivite yönünden anlamlı farklılaşma saptanmamış, fakat ileri yaşlarda HBs Ag pozitifliğinin azaldığı, seropozitivitenin artma eğiliminde olduğu görülmüştür.

HBe Ag pozitif indeks olguların aile üyelerinin %70'i seropozitif iken, HBe Ag negatif olanların aile bireylerinde bu oran %56'dır (P>0.05) (Tablo 5).

Beş olguda klinik kuşku nedeni ile karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. 2'sinde kronik aktif hepatit, birinde karaciğer sirozu saptanmış, üçü normal olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kronik karaciğer hastalıklı olgularımızın aile bireylerinin %22'sinde HBs Ag, %40'ında anti-HBs pozitif olarak bulunmuş, %63'ü HBV yönünden seropozitif olarak değerlendirilmiştir. Aileden 3 olguda (%2) biyopsi ile kanıtlanmış ciddi karaciğer hastalığı saptanmıştır.

Risk grupları arasında sağlık personeli, HBV serolojisi yönünden yoğun olarak incelenmiş bir gruptur. Hastane personelinde HBs Ag taşıyıcılığı %3.5-16.4, anti-HBs pozitifliği %11.4-52.9 oranları arasında bildirilmiştir (7-15). Badur ve ark (11), taşıyıcılık ve seropozitifliği sırasıyla, 475 erkek eşcinselde %8.2-%53.7, 2105 hayat kadınında ise, %7.8-%52.1 bulmuştur. Bir başka çalışmada (10) 100 hayat kadınında, taşıyıcılık %13

Tablo 5. İndeks olgudaki HBe Ag pozitifliğinin, aile bireylerindeki seropozitivite oranına etkisi.

	Aile Üyelerinde	
	Seropozitivite	Seronegativite
İndeks olguda: HBe Ag(+)	53 (%70)	23 (%30)
HBe Ag(-)	40 (%56)*	31 (%44)

* Farklılaşma anlamlı değil.

oranında bildirilmiştir. Genel olarak risk grubu olarak kabul edilen askeri birliklerle ilgili iki ayrı araştırmada yalnızca HBs Ag pozitifliği araştırılmış; Değertekin ve ark (16), 5412 askerin 471'inde (%8.7), Palabıyıkoglu (13) ise, 500 askerin 69'unda (%13.8) taşıyıcılık tespit etmişlerdir. Bizim bulgularımıza göre, kronik karaciğer hastalıklı olguların aile bireylerindeki taşıyıcılık oranı (%22), söz konusu diğer risk gruplarındaki oranlardan hemen hemen 2.5 kat yüksektir ve seropozitivite de diğer risk gruplarında bildirilenlerden daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu veriler, belki de en önemli risk kaynağının aile içindeki bir ferden HBV seropozitif bulunması olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, HBe Ag pozitif indeks olguların aile bireylerinde istatistik önemde bulunmamakla birlikte daha fazla seropozitif kişi bulunması HBe Ag pozitifliğinin ek bir risk olduğuna işaret etmektedir.

Seronegatif ve seropozitif aile üyeleri arasında, aile nüfusu ve kentsel-kırsal yerleşim biriminden olma açılarından anlamlı farklılaşma gözlemedik. Bunda, hem HBV'nin aile içi geçişte kaçınılmaz zorlayıcı etkinliğinin, hem de kentte yaşamının her zaman kentsel bir yaşam biçimi sunmamasının rolü olsa gerekir.

İndeks olgu erkek veya kadın olsun eşlerinin %75'i seropozitif ve eşi HBV geçirmede cinsiyet faktörünü önemli bulmadık. İndeks olgunun çocuklarında, eşi de seropozitif ise, %52; eşi seronegatif ise, %25 seropozitivite gözledik. İndeks olgunun cinsiyeti açısından değerlendirildiğinde, hastanın kadın olması halinde bu kişilerin çocuklarında, -erkek indeks olgularda saptanana göre- anlamlı

olarak daha fazla HBs Ag taşıyıcılığı ve daha fazla seropozitivite saptadık. Özellikle, 11 yaşın altındaki çocuklar dikkate alındığı zaman, kadın indeks olguların çocuklarının tümü seropozitif olmasına karşın, erkek indeks olguların bu yaş dilimindeki çocuklarının sadece %26'sının seropozitif olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2). Bu gözlemler, aile içi bulaşta, vertikal geçiş modelinin önemini vurgulamaktadır. Öte yandan, istatistik önemde bulunmamakla birlikte, aile içinde seropozitiflerin yaşlarının, seronegatiflerden daha yüksek olması ve yanı sıra, indeks olguların kardeşlerinde %80, eş ve annelerinde %75, babalarında %63 seropozitivite prevalansı, horizontal geçiş modelinin de aile içi bulaşta etkin olduğunu göstermektedir.

Öte yandan, indeks olguların eşlerindeki seropozitivite oranının evlilik süresi ile ilgili bulunmayışı ise, HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının güç olmadığı ve bulaşın uzun yıllar gerektirmediğinin göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak bu bulgular, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı bulunan bir indeks olgunun aile bireylerinde normal ve risk grubu sayılan topluluklardakinden açık derecede yüksek bir HBV prevalansını ve hasta eşlerinin, özellikle kadın hastaların çocuklarının yüksek derecede risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı alan her olgunun tüm aile bireylerinin serolojik durumu araştırılmalı, profilaktik gerekler yerine getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JH, Schafer DF: Serological markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 1-11.
2. Sherlock SB: The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl): 7-11.
3. Blumberg BS: Sex related aspects of Hepatitis B infection and its consequences. In Piot P, Andre FE (eds). *Hepatitis B*, Elsevier Sci Publ. 1990, pp 3-7.
4. Hollinger FB, Melnick JL: Features of viral hepatitis. Part II-Epidemiology. In Fields BN, et al. (eds). *Virology*, new York, Raven Press, 1985, pp 1434-60.
5. Kane MA: Transmission of the hepatitis B virus in areas of Low endemicity. In Piot P, Andre FE (eds). *Hepatitis B*, Elsevier Sci Publ. 1990, pp 9-13.
6. Periollo RP: Hepatitis B: Transmission and natural history. *Viral Hepatitis Management Symp.* 21-23 May 1992, Cannes, Abstract Book, p 17.
7. Kumdalı A, Mutlu G: Kan donörlerinde, hemodiyaliz hastalarında, sağlık personelinde, hepatit öntanılı hastalarda, ve diğer gruplarda HBs Ag'nin ELISA ile araştırılması. I. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 20-23 Nisan 1987, İzmir, Bildiri Kitabı, p 251.
8. Soylu K, Paykoç Z, Uzunlimalıoğlu Ö: Hastane personelinde HBV enfeksiyonunun durumu. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 22-25 Ekim 1985, İzmir, Bildiri Kitabı, p 335.
9. Dinçaç E, Kapıcıoğlu S, ve ark: 19 Mayıs Ü Tıp Fak Hastanesi personelinde HBs Ag insidensi. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 22-25 Ekim 1985, İzmir, Bildiri Kitabı, p 339.
10. Turhanoglu M, Arıkan E: Güneydoğu Anadolu Bölgesinde HBs Ag ve anti-HBs insidensi. VII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 25-28 Ekim 1987, Diyarbakır, Bildiri Kitabı, p 106.
11. Badur S, Çetin ET, Akış N, ve ark: İstanbul'da hayat kadınları, eşcinseller ve hastane çalışanlarında Hepatit B ve HTV enfeksiyonu prevalansı. *Türk Mikrob Cem Der* 1986; 16: 135-46.
12. Kurt H, Balık İ, Özkan MŞ, Tekeli E: Gebelerde HBs Ag prevalansı ve Hepatit B virusunu taşıyan annelerden yeni doğana geçişi. II: Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-7 Eylül 1989, İstanbul, Bildiri Kitabı, p 36.
13. Palabıyıkoglu E: Toplum sağlığında akut viral hepatitin önemi. *Klinik* 1988; 1: 38-43.
14. Ökten A, Badur S, Çetin ET ve ark: İstanbul Tıp Fakültesi personelinde Hepatit B virusu enfeksiyonu ve aşılannmaya immün cevap. VIII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, 24-28 Ekim 1989, Samsun, Bildiri Kitabı, p 116.
15. Kuru Ü, Turan Ö, Kuru N, ve ark: Hastane çalışanlarında hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1994; 5: 182-187.
16. Değertekin H, Canoruç F, Kastellioğlu F: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBs Ag taraması. VI. Türk Gastroenteroloji kongresi, 22-25 Ekim 1985, İzmir, Bildiri Kitabı, p 336.