

HBsAg Pozitif Ebeveynlerin Çocuklarında Hepatit B Virusu Enfeksiyonu Prevalansı

Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Children of HBsAg Positive Parents

Hüseyin Şener BARUT¹, Özgür GÜNAL¹, Ayfer GÖRAL¹, İlker ETİKAN²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat.

¹ Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat, Turkey.

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Tokat.

² Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Tokat, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 28.09.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.01.2011

ÖZET

Dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biri olan hepatit B virüsü (HBV)'nin bulaşı primer olarak parenteral yol ve cinsel temasla olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde vertikal (enfekte anneden yenidoğana bulaş) ve horizontal (enfekte kişilerle temas) yolla bulaşın da büyük önemi vardır. Bu çalışmada, bölgemizde HBV bulaşında aile içi geçiş riskinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2009 yılı içinde kliniğimize başvuran ve ebeveynleri HBsAg pozitif olan toplam 838 kişi (yaş aralığı: 1-52 yıl; yaş ortalaması: 19.5 yıl) dahil edilmiştir. Olgulardan 389 (%46.4)'unun annesi, 404 (%48.2)'ünün babası, 45 (%5.4)'inin hem annesi hem de babası HBsAg pozitifdir. Annesi ve/veya babası HBsAg pozitif olan bireylerin %14.4 (121/838)'ünün akut olarak enfekte olduğu (HBsAg pozitif, anti-HBs negatif), %38.4 (322/838)'ünün duyarlı kaldığı (HBsAg negatif, anti-HBs negatif) ve %5.3 (44/838)'ünün bağımsız kazanmış olduğu (HBsAg negatif, anti-HBs pozitif) saptanmıştır. HBsAg pozitiflik oranı, annesi HBsAg pozitif olanlarda (%25.2; 98/389), babası HBsAg pozitif olanlara (%2.5; 10/404) göre oldukça yüksek bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.0001$). Benzer olarak, HBV ile enfekte olanların (HBsAg pozitif veya anti-HBs pozitif) oranı da, annesi HBsAg pozitif olanlarda daha yüksek (%30.3) saptanırken, babası HBsAg pozitif olanlarda düşük (%8.2) bulunmuştur ($p<0.001$). Buna göre, annesi HBsAg pozitif olanların, babası HBsAg pozitif olanlara göre HBV ile enfekte olma risklerinin yaklaşık üç kat arttığı hesaplanmıştır (OR= 2.96, %95 CI 2.109-4.156). HBsAg pozitif bireylerin çocuklarında HBsAg pozitifliğinin yaşla birlikte arttığı, < 10 yaş grubunda %10.3 (6/58) olan oranın, 11-20 yaş grubunda %33 (29/88), 21-30 yaş grubunda %47 (31/66) ve > 30 yaş grubunda %65 (26/40)'e ulaştığı izlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, birbirini izleyen yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, < 10 yaş gru-

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Özgür Günal, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 505 254 3167, **E-posta (E-mail):** ozgurkop@yahoo.com

bu ile > 30 yaş grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p= 0.0001$). Çalışmada ayrıca, 0-10 yaş grubunda HBV ile enfekte olma açısından anne ya da babanın HBsAg pozitif olmasının bir etkisi olmadığı; ancak 11-20 yaş ve > 21 yaş grupları arasında annenin HBsAg pozitif olmasının HBV enfeksiyon oranını babaya göre önemli oranda artırdığı belirlenmiştir (sırasıyla; $p= 0.001$ ve $p= 0.0001$). Sonuç olarak, bölgemizde HBV enfeksiyonunun aile içi geçiş oranının yüksek olduğu ve özellikle annelerin bulaştırıcılıkta önemli rol oynadığı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Hepatit B virusü; HBsAg; aile içi bulaş.

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) is one of the important causative agents of chronic liver disease in the world. Since HBV transmission is mainly by parenteral way and sexual contact, vertical (from infected mother to newborn) and horizontal (contact with infected subjects) transmission ways play important roles. The aim of this study was to retrospectively evaluate the intrafamilial transmission risk of HBV in our region. A total of 838 subjects (age range: 1-52 years; mean age: 19.5 years) whose parents were HBsAg positive and were admitted to our outpatient clinics in 2009, have been included to the study. Of them 389 (46.4%) had HBsAg positive mothers, 404 (48.2%) had HBsAg positive fathers and 45 (5.4%) cases had both parents as HBsAg positive. The rate of acutely infected subjects (HBsAg positive, anti-HBs negative) with HBsAg positive parents was 14.4% (121/838), the rate of non-infected susceptible subjects (HBsAg negative, anti-HBs negative) was 38.4% (322/838), and the rate of subjects who developed immunity (HBsAg negative, anti-HBs positive) was 5.3% (44/838). HBsAg positivity rate was found to be high in subjects whose mothers were HBsAg positive (25.2%; 98/389), than those whose fathers were HBsAg positive (2.5%; 10/404) and the difference was found statistically significant ($p= 0.0001$). Similarly the rate of HBV infection (HBsAg positive or anti-HBs positive subjects) among the offsprings whose mothers were HBsAg positive was determined to be higher (30.3%) than those whose fathers were HBsAg positive (8.2%) ($p< 0.001$). According to these data, the risk of HBV transmission was estimated to be three fold higher in subjects whose mothers were HBsAg positive than those whose fathers were HBsAg positive (OR= 2.96, 95% CI 2.109-4.156). In our study it was also detected that the rate of HBsAg positivity increased with age, being 10.3% (6/58) in children below 10 years old and increasing to 33% (29/88) in 11-20 years, 47% (31/66) in 21-30 years and 65% (26/40) in > 30 years age groups. There was no significant difference between consecutive age groups, however the difference between < 10 years and > 30 years age groups was found statistically significant ($p= 0.0001$). In addition having HBsAg positive mother or father did not affect HBV infection rate at 0-10 years age group, however, having HBsAg positive mother significantly increased the infection rate more than HBsAg positive father in 11-20 years and over 21 years age groups ($p= 0.001$ and $p= 0.0001$, respectively). In conclusion, the transmission rate of HBV infection among the family members was found high in our region and especially mothers played an important role for the transmission of the virus to their offsprings.

Key words: Hepatitis B virus; HBsAg; intrafamilial transmission.

GİRİŞ

Global bir sağlık sorunu olan hepatit B virusü (HBV) enfeksiyonları, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişim riski nedeniyle halen önemini korumaktadır. Dünya üzerinde iki milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu, 350 milyon kişinin de kronik olarak virüsü taşıdığı tahmin edilmektedir¹. HBV enfeksiyonu gelişmiş ülkelerde genellikle erişkin yaş grubunda görülürken, geri kalmış ve gelişmekte olan ülke-

lerde öncelikle bebek, çocuk ve genç erişkinleri etkilemekte ve bu durum da ileri yaşlarda siroz ve HSK oluşma riskini artırmaktadır^{2,3}.

Virusun bulaşı temel olarak parenteral ve seksüel yolla olmakla birlikte, Uzakdoğu ve Afrika ülkelerinde vertikal yol (enfekte anneden yenidoğana bulaş), Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde ise horizontal yol (enfekte kişilerle temas) bulaşmada önemli bir yer tutmaktadır^{4,5}. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde kronik enfeksiyon genellikle immün toleran fazda seyretmekte ve bu faz birkaç yıldan 30 yıla kadar uzayabilmektedir⁶⁻⁹. HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde ise ilk altı ayda enfeksiyon riski %70-90 arasında olup, bunların %90'ı kronikleşmektedir⁴. Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşı özellikle horizontal yolla olmakta, ancak vertikal bulaşın da önemli olduğu düşünülmektedir¹⁰. Bu çalışmada, bölgemizde HBV bulaşında vertikal ve horizontal geçiş riskinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2009 yılı içinde enfeksiyon hastalıkları polikliniğine ardı sıra başvuran en az bir çocuklu aileler dahil edildi; annesi ve/veya babası HBsAg pozitif olan toplam 838 kişinin (yaş aralığı: 1-52 yıl; yaş ortalaması: 19.5 yıl) verileri değerlendirildi. Ebeveynleri HBsAg pozitif olan bireylerden "HBsAg pozitif, anti-HBs negatif" olanlar akut olarak enfekte; "HBsAg negatif, anti-HBs negatif" olanlar duyarlı, "HBsAg negatif, anti-HBs pozitif" olanlar bağışıklık kazanmış grup olarak kabul edildi.

Hepatit belirleyicileri (HBsAg, anti-HBs) ticari bir enzim temelli immünolojik yöntemle (Beckman Coulter, Access, ABD) çalışıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve istatistiksel analiz paket program (SPSS ver. 18.0, Chicago, ABD) ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada irdelenen olguların 389'unun annesi, 404'ünün babası, 45'inin hem annesi hem de babası HBsAg pozitif olup, bu grupların verileri Tablo I'de görülmektedir. Çalışmaya alınan bireylerden 351'inin ise serolojik profili bilinmemektedir (Tablo I).

HBsAg pozitiflik oranı, annesi HBsAg pozitif olanlarda (%25.2), babası HBsAg pozitif olanlara (%2.5) göre oldukça yüksek bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$). Benzer olarak, HBV ile enfekte olanların (HBsAg pozitif veya bağışıklı) oranı da, annesi HBsAg pozitif olanlarda daha yüksek (118/389; %30.3) saptanırken babası HBsAg pozitif olanlarda düşük (33/404; %8.2) bulunmuştur ($p<0.001$). Buna göre, annesi HBsAg pozitif olanların, babası HBsAg pozitif olanlara göre HBV ile enfekte olma risklerinin yaklaşık üç kat arttığı hesaplanmıştır [$p=0.0001$; OR (Odds Ratio)= 2.961; %95 CI (Confidence interval): 2.109-4.156].

Ebeveyni HBsAg pozitif olan bireylerde HBsAg pozitifliğinin yaşla birlikte arttığı; < 10 yaş grubunda %10.3 (6/58) olan oranın, 11-20 yaş grubunda %33 (29/88), 21-30 yaş grubunda %47 (31/66) ve > 30 yaş grubunda %65 (26/40)'e ulaştığı izlenmiştir. İstatistiksel

Tablo 1. Ebeveyni HBsAg Pozitif Olan Olguların HBV Enfeksiyonu Durumları

Olgu grubu	Annesi HBsAg pozitif Sayı	%	Babası HBsAg pozitif Sayı	%	Anne ve babası HBsAg pozitif Sayı	%	Toplam Sayı	%
Enfekte (HBsAg pozitif, anti-HBs negatif)	98	25.2	10	2.5	13	28.9	121	14.4
Duyarlı (HBsAg negatif, anti-HBs negatif)	132	33.9	174	43.1	16	35.6	322	38.4
Bağışık (HBsAg negatif, anti-HBs pozitif)	20	5.1	23	5.7	1	2.2	44	5.3
Bilinmeyen	139	35.7	197	48.8	15	33.3	351	41.9
Toplam	389	100	404	100	45	100	838	100

değerlendirmede, birbirini izleyen yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, < 10 yaş grubu ile > 30 yaş grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p= 0.0001$).

Annesi veya babası HBsAg pozitif olan bireylerin yaş gruplarına göre HBV ile enfekte olma oranları incelendiğinde; 0-10 yaş grubunda HBV ile enfekte olma açısından anne ya da babanın HBsAg pozitif olmasının bir etkisi olmadığı ($p= 0.178$); ancak 11-20 yaş ve > 21 yaş grupları arasında annenin HBsAg pozitif olmasının HBV enfeksiyon oranını babaya göre önemli oranda artırdığı belirlenmiştir (sırasıyla; %52 ve %15; $p= 0.001$ ve %64 ve %0; $p= 0.0001$).

TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu açısından orta endemik bölgede yer alan Türkiye’de, genel popülasyonda HBsAg taşıyıcılığı %4-9; HBV seroprevalansı ise %20-60 arasında bildirilmektedir^{11,12}. Orta-yüksek endemik bölgelerde horizontal bulaş, çocuk ve genç erişkinler arasında en önemli yayılma yoludur. Horizontal bulaşın mekanizması tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, kan, tükürük ve seröz sıvıların hasarlı deri ve mukoz membranlarla teması sonucu olduğu kabul edilmekte; bu nedenle de özellikle HBsAg pozitif kişilerle aynı evde yaşayanların risk altında olduğu düşünülmektedir¹. Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de, özellikle kırsal bölgelerde HBV bulaşı daha ziyade horizontal ve vertikal yolla olmaktadır^{13,14}. HBsAg pozitif hastaların aile bireylerinde yapılan çalışmalarda, ülkemizde %16.5-30.5, Hindistan’da %19.7, Bosna-Hersek’te %12.2 ve Yunanistan’da %15.8 oranlarında HBsAg pozitifliği bulunmuştur¹⁵.

Sunulan bu çalışmada, ebeveynleri HBsAg pozitif olan bireylerin %14.4 (121/838)’ünde HBsAg pozitifliği saptanmış; bu oranın annesi HBsAg pozitif olanlar için %25.2, babası HBsAg pozitif olanlar için %2.5, her iki ebeveyni HBsAg pozitif olanlar için %28.9 olduğu belirlenmiştir. Bu veriler, annesi HBsAg pozitif olanların HBV ile enfekte olma riskinin, babası HBsAg pozitif olanlara göre yaklaşık üç kat fazla olduğunu işaret etmektedir (Tablo II). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer olarak, annenin HBsAg pozitif olduğu ailelerde çocuklardaki HBsAg pozitiflik oranı, babanın pozitif olduğu ailelerin çocuklarına göre daha yüksek bulunmuştur^{10,11,16,17}. Bu durumun, ülkemizde annelerin çocuklarıyla daha uzun süre ve daha yakın temas halinde bulunmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir¹¹. Buna karşın Erol ve arkadaşları¹⁸ Erzurum’da yaptıkları çalışmada, çocuklardaki HBV enfeksiyon oranlarının anne veya babanın HBsAg pozitif olmasına göre fark göstermediğini bildirmişlerdir. Bunun nedeni, bölgelere göre değişen aile yaşam koşulları veya çalışmaya katılan olgu sayısının farklı olması olabilir. Yine de bu araştırmacılar, bulgularımıza paralel olarak horizontal geçişi destekleyen veriler elde etmişler ve HBsAg pozitif olan bireylerin çocuklarında yaş ilerledikçe HBsAg pozitiflik oranının arttığını belirtmişlerdir¹⁸.

Çalışmamızda, HBsAg pozitif ebeveyne sahip bireylerde HBsAg pozitifliğinin yaşla birlikte arttığı, 10 yaş öncesi grupta %10.3 olan oranın, 11-20 yaş grubunda %33’e yükseldiği görülmüştür ($p= 0.0001$). Bu durumun, Uçmak ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasında

vurguladığı üzere, son 10 yıldır ülkemizde hepatit B aşısının rutin uygulanmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, yaş ilerledikçe HBsAg pozitiflik oranının artması, horizontal geçişin yanı sıra genç erişkin/erişkin dönemlerinde cinsel yolla HBV bulaşının devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda yine, Uçmak ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasıyla uyumlu olarak; 0-10 yaş grubunda HBV ile enfekte olma açısından anne ya da babanın HBsAg pozitif olmasının bir etkisi olmadığı, ancak 11-20 yaş ve > 21 yaş gruplarında annenin HBsAg pozitif olmasının HBV enfeksiyon oranını babaya göre önemli oranda artırdığı belirlenmiştir. Bunun nedeni, geleneksel olarak annenin çocuğuyla daha fazla zaman geçirmesi, babanın ise genellikle ev dışında olması ve çocuğuyla yakın temasının olmaması olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri, ülkemizde HBV enfeksiyonunun aile içi geçiş oranının yüksek olduğunu ve özellikle annelerin bulaştırıcılıkta önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle hastalıktan korunma yollarıyla ilgili eğitim çalışmalarında horizontal/vertikal bulaşın öneminin vurgulanması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere titizlikle uyulması gereği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis B. Fact Sheet No. 204 (Revised August 2008). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Tosun S. Ulusal hepatit B aşılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11(3): 117-25.
3. Üstün C, Basugay E, Deveci U. Çocuk cerrahi polikliniğine başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Nobel Medicus* 2009; 5(1): 4-9.
4. Borkowsky W, Krugman S. Viral Hepatitis: A, B, C, D, E and newer hepatitis agents, pp: 157-87. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds), *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 1998, 10th ed. Mosby-Year Book Inc, St.Louis.
5. Degertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* 2008; 122(12): 1315-7.
6. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4): 1056-75.
7. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1828-53.
8. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1452-57.
9. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46(2): 395-401.
10. Günal Ö, Barut HŞ, Erkorkmaz Ü, Göral A. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesine başvuran HBsAg pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Viral Hepatit Dergisi* 2008; 13(3): 111-4.
11. Ucmak H, Faruk Kokoglu O, Celik M, Ergun UG. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect* 2007; 135(8): 1338-43.
12. Tasyaran MA. Hepatit B epidemiyolojisi, s: 121-8. Kılıçtırgay K, Badur S (ed), *Viral Hepatit 2003*. 2003, 1. baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, İstanbul.
13. Mistik R, Balık Ü. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi, s: 10-55. Kılıçtırgay K, Badur S (ed), *Viral Hepatitler 2001*. 2001, 1. baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, Ankara.

14. Pahsa A, Özsoy FM, Altunay H, Koçak N, Erken Y, Çavuşlu Ş. İstanbul'da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999; 41(3): 325-30.
15. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepatit Dergisi* 2007; 12(3): 128-32.
16. Ersoy Y, Sönmez E, Çetin C, Durmaz R. Aile içinde hepatit B virusunun geçişi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1997; 4(3): 430-3.
17. Dikici N, Ural O. Hepatit B virüsünün aile içi geçişi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8(2): 82-7.
18. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(4): 345-9.