

HBV İNFEKSİYONUNDA AİLE İÇİ BULAŞMA

Ö. Kandemir, A. Kaya, A. Kanık*, E. Şahin

ÖZET

Hepatit B virusunun aile içi bulaş oranını ve bu oranı etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla HBV taşıyıcısı ve kronik hepatit B'li 150 hasta ile bunların ulaşılabilen 549 aile bireyi olmak üzere toplam 699 kişi çalışma kapsamına alındı. 150 indeks olgunun 50'si (%33,3) kadın, 100'ü (%66,7) erkekti. Yaş ortalamaları 36 ± 1 idi ve 116'sı (%77,3) evliydi. 99 olgu (%66) taşıyıcı, 51 olgu (%34) kronik hepatit B enfeksiyonlu idi. Olguların 22'sinde (%14,7) HbeAg pozitif, 128'inde (%85,3) negatifti.

Değerlendirme iki aşamada yapıldı. İlk aşamada tüm olgular (n=699), ikinci aşamada genel popülasyonu daha iyi yansıttığı düşünülen, birey sayısı daha eşit dağılılan olgular (n=489) incelendi.

Bulaşma oranı infekte birey sayısının ailedeki birey sayısına oranı olarak belirlendi. Genel popülasyonda (n=699) bu oran %49 olarak saptanırken, gerçek popülasyonu yansıtan (n=489) aile birey sayısının eşit olduğu grupta ise (116 indeks olgu ve bunların aile bireyleri) oran %46,5 olarak bulundu. Bu oranları her iki grupta da ailenin annesi olma, kronik hepatitli olma ve HbeAg'nin (+) olması etkilemekteydi ($p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$). Ayrıca ailedeki birey sayısının artması ile infekte birey sayısının doğru orantılı olarak arttığı da gösterildi. Ancak bunun bulaşma oranına etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak HBV enfeksiyonunda aile içi bulaş hastalığın yayılmasında önemli bir geçiş yoludur. Bu nedenle HBV taşıyıcılarının sağlıklı aile bireylerinin aşılanarak korunmaları sağlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Hepatit B virus enfeksiyonu, aile içi bulaş.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF INFECTION RATE IN FAMILY MEMBERS OF CASES INFECTED WITH HBV

A total of 150 HBV carrier state and chronic hepatitis B patients and their 549 family members were studied in order to establish the familial spread ratio of HBV and the parameters that influence this ratio. 50 of the 150 index subjects were female and 100 were male. Average age was 36 ± 1 and 116 of them were married. 99 subjects (%66) were carriers where 51 had chronic hepatitis B infection. HbeAg was positive in 22(%14,7) where 128 subjects (%85,3) were HbeAg negative. Evaluation concerned two levels; in the first level overall population and the in second level with equal family sizes reflecting the general population were evaluated. Familial spread ratio was defined as the ratio of the number of infected family members to the actual family size. Where the spread ratio was 49% among the overall population, in the group with the equal family sizes and that reflecting the real population (116 index subjects and their family members) the ratio was found 46,5%. Main determinants influencing this ratio were being the mother of the family, having chronic hepatitis and being HbeAg positive ($p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$). The number of infected members increased linearly with the increasing family size, although this did not influence the spread ratio. As a result, familial spread is major route of transmission in HBV infection and healthy family members must be vaccinated for appropriate protection.

Key words: HBV infection, intrafamily transmission.

Giriş

Hepatit B virusunun neden olduğu akut hepatitlerin yaklaşık %5'i kronikleşir. Bugün dünyada 400-500 milyon hepatit B taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastalığın bulaşmasında taşıyıcılar, ayrıca kronik ve akut enfeksiyonlular rol oynar. Hastalık parenteral (perkutan), cinsel, perinatal-vertikal (infekte anneden yeni doğana) ve horizontal yollarla bulaşır(1). Horizontal bulaş, gösterilebilir parenteral, cinsel, perinatal temasın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaş şeklidir; orta endemisite bölgelerinde HBV'nin en önemli bulaş yollarından biridir. Ülkemiz orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır(2).

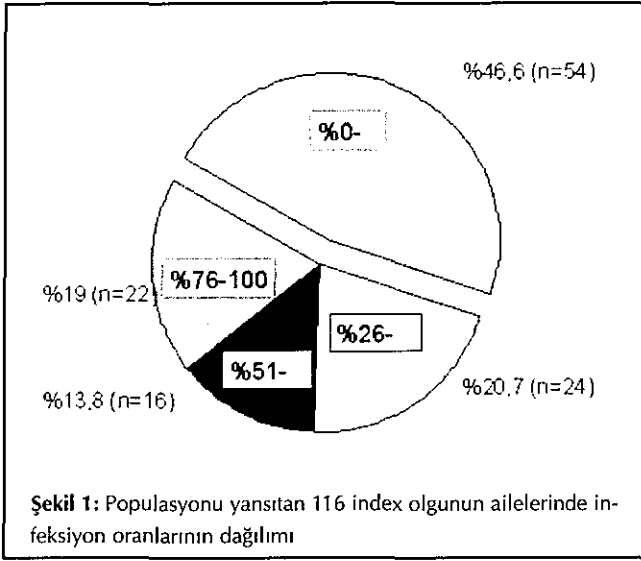
Bu çalışmada kronik B hepatitli ve hepatit B virus taşıyıcısı olan bireylerin aile içi enfeksiyon oranları ve bu oranlara etki eden faktörler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

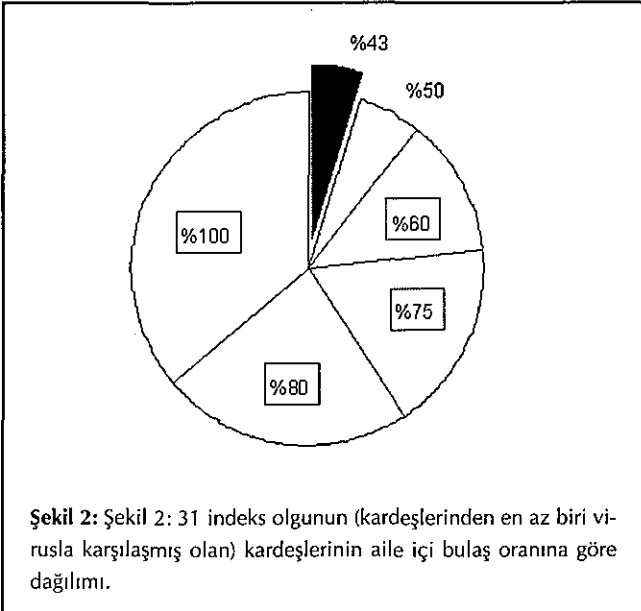
Ağustos 1999-Temmuz 2000 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen asemptomatik HBV taşıyıcısı ve kronik B hepatitli 150 olgu ile bunların ulaşılabilen 549 aile bireyi olmak üzere toplam 699 kişi ça-

Manisa Üni. Tıp Fak. Klinik Bakteriyoloji ve İnf. Hast. Anabilim Dalı

* Mersin Üni. Tıp Fak. Biyoistatistik Anabilim Dalı



Şekil 1: Populasyonu yansıtan 116 index olgunun ailelerinde infeksiyon oranlarının dağılımı



Şekil 2: Şekil 2: 31 indeks olgunun (kardeşlerinden en az biri virüsle karşılaşmış olan) kardeşlerinin aile içi bulaş oranına göre dağılımı.

İşleme kapsamına alındı. Hastalara kronik hepatit tanısı en az 6 ay süreyle HBsAg pozitifliğinin olması ve bu süre içinde ALT ve AST değerlerinde normalin en az 1,5-2 katı kadar yükseklik saptanmış olması, HBV-DNA'nın pozitif olması ve karaciğer biyopsisi yapılabilen hastalarda histopatolojik inceleme yapılarak konuldu. Hepatit B taşıyıcılığı tanısı ise başka hiçbir bulgu olmaksızın sadece HBsAg pozitifliğinin saptanması ile konuldu. Çalışmaya alınan kişilerin indeks olguya yakınlığı saptandı. Aile bireyleri B hepatit göstergelerine göre herhangi bir gösterge pozitif olan bireyler (aşılanmış olanlar hariç) seropozitif (bulaşmış), tüm göstergeler negatif veya aşılanmış olanlar seronegatif (bulaşmamış) olarak tanımlandı. Hepatit belirleyicileri (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgG ve anti-HBcIgM) ELISA yöntemi

ile çalışıldı. Değerlendirmeler çalışma grubunun tümü (n=699) ve populasyonu daha sağlıklı yansıtan, aile birey sayısının daha eşit dağıldığı grup (n=489) bazında iki aşamada yapıldı. Anneler üç kategoride değerlendirildi ve babaların bulaşmaya etkisiyle karşılaştırıldı: 1-indeks olgu ailenin annesi ise diğer bireylere bulaşta etkisi, 2-indeks olgu erkek ise eşinin infekte olmasının diğer aile bireyelerine bulaşta etkisi, 3-indeks olgunun annesinin infekte olmasının aile içi bulaşa etkisi.

Verilerin analizi bilgisayar ortamında SPSS Inc 10.0 kullanılarak yapıldı. Bulaşma oranı: İnfekte birey sayısı/ailedeki birey sayısı şeklinde hesaplandı. Bu oranı etkileyen faktörler "general lineer modal" kullanılarak analiz edildi. Bulaşma oranları kodlanarak sınıflandırılmış oranlara dönüştürülüp ki kare testi ile diğer değişkenlerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular

Kliniğimize başvuran 150 indeks olgunun 50(%33,3)'si kadın, 100(%66,7)'ü erkek; yaş ortalamaları 36,4±13,5 ve 116 (%77,3)'ü evliydi. Olguların 99(%66)'ü taşıyıcı, 51(%34)'i kronik B hepatit infeksiyonlu idi. HBeAg 22 (%14,7) olguda pozitif, 128(%85,3) olguda negatif idi.

En az bir çocuğu olan 40 kadın indeks olgunun toplam 88 çocuğu vardı ve bunların 24(%27,3)'ü hepatit B virüsü ile karşılaşmıştı. Yine aynı grupta 40 annenin eşlerinin 16(%41)'isinin HBV ile karşılaşmıştı. Bu olguların toplam 179 aile bireyinin 86(%48)'i HBV ile karşılaşmıştı. Annelerin 36'sı HBeAg negatif, 4'ü HBeAg pozitif idi. Olguların 26'sı asemptomatik taşıyıcı, 14'ü kronik hepatit idi. Annelerin kronik hepatitli olmasının hastalığın bulaş riskini genelde 5 kat (%95 CI=0,9-24, p<0,05); eşi bulaş riskini 10 kat artırdığı (%95 CI=1,9-47, p<0,01) saptandı. HBeAg pozitifliği riski artırıyor görünmekle birlikte HBeAg pozitif olgu sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

İndeks olgu en az bir çocuğu olup eşi de HBV ile karşılaşmış erkek olan gruptaki çocuk sayısı 48'di ve bunların 14'ü (%29) HBV ile karşılaşmıştı. Diğer değişkenlere bakılmaksızın sadece eşin (annenin) seropozitif olmasının hastalığın çocuklara bulaşma oranını 4,8 kat artırdığı gözlemlendi (%95CI=1,1-20,6 p<0,05).

İndeks olgunun annesinin seropozitifliği durumunda kardeşlere bulaş oranı %70 olarak bulundu. Babaya bulaş olduğu halde anne seronegatif olan grupta sadece bir olgu vardı.

Toplam 150 indeks olgunun ailelerine hastalığı bulaştırma oranı %49 olarak bulundu. İnfeksiyonu bulaştırma oranı üzerine sadece cinsiyetin etkisi olduğu görüldü. Kadınlar (%54) erkeklerden (%46) daha bulaştırıcı idi (p<0,05).

Değerlendirmelerimizin ikinci aşamasında aile birey sayısı iki ve altında olan altı aile (%4) ve altı ve daha fazla olan 27 (%18) aile çalışma dışı bırakıldı. Tüm çalışma grubunun %78'ini oluşturan bu 116 ailede (n=489) ortalama bulaş oranı %46,5 bulundu. Ancak dağılım simetrik değildi. Bulaş oranı olguların %50'sinde %33'ün altında, kalan

%50'sinde %33'ün üzerindeydi. Bu heterojen dağılıma etkili olan faktörleri tespit edebilmek için populasyon bulaş oranına göre gruplandırıldı: Bulaş oranı % 0-25: 1.grup, %26-50: 2.grup, %51-75: 3.grup, %76-100: 4.grup. Her gruba düşen birey sayısı şekil 1'de gösterildi. Bu oranlara indeks olgunun kronik hepatit olup olmaması, HBeAg pozitifliği ve cinsiyetin etkisi incelendi.

İndeks olgunun HBeAg (-) olduğu ailelerin (n=113) %50'sinde bulaşma oranı %25'in altında (grup 1), %15'inde ise bulaş oranı %75'in üstünde (grup 4), HBeAg (+) ailelerin (n=13) %30,8'inde bulaş oranı %25'in (grup 1) altında, %46,2'sinde ise %75'in (grup 4) üzerinde bulundu. Bu değerler HBeAg pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulaş oranını artırdığını gösterdi ($p < 0,05$).

116 aileden oluşan bu popülasyonda asemptomatik taşıyıcı olan 78 hastanın %51,3'i birinci grupta yer aldı. Taşıyıcı hasta sayısı, bulaş oranı arttıkça doğrusal olarak azalmaktaydı ($p < 0,05$). Kronik hepatitli olan 38 hasta gruplara eşit bir şekilde dağıldı.

Çocuk indeks olguların (n=30) 21'inin annesi de seropozitif. Annesi seropozitif indeks olguların %62'si 4. grupta bulunurken, seronegatif 9 olgunun %89'u 1. grupta yer aldı ($p = 0,001$).

İndeks vaka anne ve asemptomatik taşıyıcı ise bunların %50'si 1. gruptaydı ve oran giderek doğrusal olarak azalmaktaydı. Anne kronik hepatitli ise %38,5'u 4. gruptaydı ($p = 0,029$).

Asemptomatik taşıyıcı ve anne indeks olguların %50'si 1. gruptaydı ve oranın doğrusal olarak azaldığı gözlemlendi. Kronik hepatitli anne indeks olguların ise %38,5'u 4. gruptaydı ($p < 0,05$).

İndeks olgunun çocuk olduğu 31 ailede kardeşler arası bulaş oranı %75 olarak bulundu. Bu olguların %85'i aile içi bulaş oranı %50 ve daha üzerinde olan dilimde yer aldı (şekil 2) ($p = < 0,001$). Ayrıca indeks olgunun kronik hepatitli olması, asemptomatik taşıyıcı olmasına göre diğer kardeşlerin seropozitifliğini ortalama 20 kat artırdı (%95CI=1,5-254, $p < 0,05$).

Tartışma

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Hastalığın prevalansına göre dünya düşük, orta ve yüksek endemisine bölgelerine ayrılmıştır. Ülkemiz orta endemisine bölgesinde yer almakta olup bu grupta HbsAg (+)'liği %2-10, anti-HBs (+)'liği %20-60'tır. Enfeksiyonu alma yaşı yeni doğan, çocukluk veya erişkin dönemi, başlıca bulaş yolu perinatal veya horizontal olarak belirlenmiştir(3). Horizontal yolla bulaş aile içi bulaştıktan başka zeka özürflü çocukların bakımevleri, ana okulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapishane gibi yerlerde de önemli bulaş şeklidir. Bu nedenle kalabalık yaşam koşulları, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü hijyen gibi nedenler HBV'nun bulaşma oranını artırır (6).

Horizontal geçişte cilt lezyonları, diş fırçası, traş bıçağı, tırnak makası gibi kanla kontamine olabilecek araçlar veya ısırık (tükrük yoluyla) önemli rol oynar. Bununla birlikte bugün artık bilinen horizontal geçişin parenteral ve seksüel geçişe göre daha zor olduğu ve bu tür bulaş için uzun zaman gerektiğidir (7,8).

Yapılan çalışmalarda anne olmanın aile içi bulaşta baba olmaya göre daha önemli olduğu gösterilmiştir(4,9). Anne olmanın evde yaşayan diğer aile bireyleri dışında sadece çocuklara enfeksiyonu bulaştırmada oldukça etkili olduğu Dhorje ve arkadaşları (10) tarafından gösterilmiştir. Çalışmada anneden çocuğa vertikal geçiş değil horizontal geçişin daha önemli olduğu vurgulanmış; neden olarak anne ve çocuk arasındaki temasın babadan daha fazla olması olarak ileri sürülmüştür. Bulgularımız bu çalışmalara benzer şekilde annenin bulaştırıcılığını öne çıkarmıştır.

HBeAg (+)'liği replikasyon göstergesidir ve bu dönemde enfeksiyonu bulaştırma riski çok daha yüksektir. HBeAg (+) kişilerin yaşadığı ailelerde hem HbsAg (+)'liği hem de seropozitiflik yüksek bulunmuştur(11). Sonuçlarımız da HBeAg (+)'liğinin enfeksiyonun aile içi bulaşında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Aristegui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12) 50 indeks olgunun 143 aile bireyine enfeksiyonun bulaştırılmasında hastalığın kronik olmasının asemptomatik taşıyıcılıktan daha önemli olduğu belirtilmiştir. Biz de araştırma grubumuzda indeks vakanın kronik hepatit olmasının, asemptomatik taşıyıcılardan daha bulaştırıcı olduğunu gözledik ($p < 0,005$).

Aile içi bulaşta etkili olan bir diğer faktör ailedeki birey sayısı olarak belirtilmiştir. Ailedeki birey sayısının artması ile bulaş oranının arttığı bazı çalışmalarda vurgulanmıştır(9,13). Çalışmamızda aile kalabalıklaştıkça infekte birey sayısı da doğal olarak artmıştı ancak bu bulaş oranını etkilemedi.

Hsu ve arkadaşları (14) çocuklar arasında HBV'nin horizontal geçiş üzerine yaptıkları çalışmada taşıyıcı çocukların kardeşleri arasındaki bulaşın sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da kardeşler arası bulaşın %85'inin en sık aile içi bulaşın %50 ve üzerinde olan grupta gözlenmesi bir anlamda aile içi bulaşta kardeşin infekte olmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bunlara ek olarak çalışma grubumuzda cinsiyetin de aile içi bulaşta önemli olduğu, kadın olmanın enfeksiyon bulaş riskini anlamlı ölçüde artırdığı gözlemlendi. Bunun nedeni muhtemelen kadın indeks vakalarımızın çoğunun (%80) bulaşta önemli rol oynayan anneler olmasıdır.

Sonuç olarak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde HBV enfeksiyonunun yayılmasında aile içi bulaş önemli bir yoldur. Infekte kişilerin ailelerinin taranması, sağlıklı aile bireylerinin aşılama programına alınarak korunmaları enfeksiyonun kontrol altına alınmasına önemli bir katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Taşyaran MA: HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi, "Kılıçturgay K (ed), Viral Hepatit ' 98" 1. baskı kitabında s 94-100, 1998,Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul

2. Yenen OŞ: Viral Hepatitler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed),İnfeksiyon Hastalıkları kitabı s641-700-XVI , Nobel Tıp Kitabevi

3. Robinson WS: hepatitis B virus and Hepatitis D virus. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition, NewYork, Churchill Livingstone, 2000:1652-1685
4. Balık İ: Hepatit B epidemiyolojisi." Kılıçturgay K (ed) Viral Hepatit '94, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 1994, s91-101
5. Karagöz K, Felek S, Kalkan A, Akbulut A: Hepatit B virusunun horizontal yolla geçişinin araştırılması. Viral Hepatit Dergisi, 1997, 2:100-105
6. Değertekin H: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması. "VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi" kongre özet kitabından, 1996 , İzmir.
7. Shapion CN: Transmission of hepatitis B virus. Ann Intern Med, 1994, 12:82-84
8. Davis LG: Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1989, 22:889-893
9. Arıbaş ET, Yılmaz A, Erayman İ, Özcan M, Bitirgen M: Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonunun aile içi geçişinin araştırılması. Viral Hepatit Dergisi, 2000 (11): 33-35
10. Dhorje SP, Pauri KM, Prasad SR, Sehgal A, Phule DM: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection in household contacts. Pune India Journal of medical virology,1985,16,183-189.
11. Mıstık R: Yetişkin akut viral hepatitinde bulaşma yolları. Viral Hepatit Dergisi ,1995, 1: 20-40.
12. Aristegui J, Perez A, Cisterna R, Suarez D, Delgado A: Characteristics of intrafamilial transmission of hepatitis B virus: a case load contribution and review of the literature. Enferm Infec Microbiol Clin,1989, 7(1): 18-22
13. Toukan AU,Sharoika ZK, Abu Hassan H: The epidemiology of hepatitis B virus family in the Middle East . Am J Epidemiol, 1990, 132: 220-232.
14. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY: Horizontal transmission of hepatitis B virus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr,1993,17(3): 346-347.