

Hepatit B Virüsünün Aile İçi Geçişi

Dr. İffet PALABIYIKOĞLU, Dr. Aysel KOCAGÜL,
Dr. Nuray ÖZTÜRK DURMAZ, Dr. Nilgün ACAR, Dr. Orhan ERBAŞ

Özet: Hepatit B virüsü (HBV)'nün aile fertleri arasındaki geçişini araştırmak amacı ile sağlıklı HBsAg taşıyıcısı olduğu tesbit edilen 19 kişinin aileleri tarandı.

Ondokuz ailenin toplam 70 bireyinde HBV göstergelelerine ELISA yöntemi ile bakıldı. Kontrol grubu olarak seçilen 95 sağlıklı kan bankası donöründe HBsAg ve antiHBs pozitifliği araştırıldı.

İndeks olguların aile bireylerinde HBsAg taşıyıcılığı %19.6, seropozitivite %47 bulunurken, kontrol grubunda HBsAg taşıyıcılığı %4.2, seropozitivite %37.8 bulundu.

Çalışma grubunda HBsAg ve seropozitivite prevalansının normal popülasyondan fazla olduğu ve yaşla arttığı saptandı.

Taşıyıcı eşlerinde diğer aile bireylerine göre, eşler dışındaki aile bireylerinde ise normal popülasyona göre tüm göstergelerin prevalansı yüksek bulundu.

Sonuçlar aile içi bulaşta vertikal, seksüel ve parenteral geçiş dışında horizontal geçişin de dikkatle gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüsü, aile içi yayılım.

Akut hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin ve asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının aile bireylerinde HBsAg'nin görülme sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu bildirilmiştir(1,2). HBV'nün aile içi yoğunluğunu sadece vertikal geçiş veya eşler arasındaki cinsel ilişki ile açıklamak mümkün olmadığından, horizontal geçişin önemine dikkat çekilmektedir. Burada gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlar arasında HBsAg taşıyıcılığı açısından görülen farklılıklar vurgulanmalıdır. Gelişmiş ülkelerde %0.1-0.5 dolaylarında olan HBV taşıyıcılığı, sırasıyla heteroseksüel ilişki (%36), İV ilaç kullanımı (%13), homoseksüel aktivite (%11), aile içi temas (%3) ve sağlık personeli olma (%2) gibi yollarla çoğunlukla genç erişkin çağda kazanılmaktadır (3,4).

Etimesgut Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı.

Summary: INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS

Families of 19 asymptomatic (HBV) carriers were investigated in order to highlight the possible way of transmission among the members of their families.

Totally 70 individuals of 19 families were evaluated for the HBV markers by ELISA method. Control group was composed of 95 healthy blood donors whose serum samples were detected for HBsAg and antiHBs.

The percentage of carrier-state in the families of index individuals was 19.6 and seropositivity was 47 whereas in the control group the results were 4.2 and 37.8 respectively.

The prevalence of HBsAg and seropositivity in the study group was higher than the normal population and seropositivity was observed to increase by age.

Prevalences of all the markers were higher in the partners of the carriers than other members of the families. Besides the prevalences in the other members of the index individuals were also totally higher than the normal population.

Results suggest that horizontal transmission should be carefully taken into account as well as vertical, sexual and parenteral ways in intrafamilial transmission of HBV.

Key words: Hepatitis B virus, intrafamilial transmission.

Oysa gelişmekte olan toplumlarda %15'in üzerine çıkabilen HBV taşıyıcılığı, vertikal veya horizontal yollarla erken çocukluk çağında gerçekleşmektedir(5-7). Horizontal geçiş, perinatal geçişle ilgisi olmayan, parenteral ve seksüel geçişlerin uzaklaştırıldığı geçiştir.

Yöresel farklılıklar olmakla birlikte ülkemizde HBsAg taşıyıcılık oranı %5-9, antiHBs pozitifliği ise %40-50 olarak kabul edilmektedir(8-12). Yurdumuzda HBV'nün vertikal geçişinin incelendiği çalışmaları horizontal geçişe yönelik oranları izlemektedir (6, 13-20).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Şubat 1993-Nisan 1994 tarihleri arasında Etimesgut Devlet Hastanesine başvuran ve HBsAg(+) bulunan 19 indeks olgunun aile bireyleri tarandı. Ondokuz ailenin toplam

Tablo I: Çalışma ve kontrol gruplarında HBV göstergeleri.

	n	HBsAg (+) (%)	AntiHBs (+) (%)	Seropozitivite (%)
Çalışma grubu	51	10 (19.6)	14 (27.4)	24 (47)
Kontrol grubu	95	4 (4.2)	32 (33.6)	36 (37.8)

70 bireyinden kan örnekleri alındı, serumları ayrılarak -30°C'ta saklandı. Daha sonra bu serumlarda ELISA yöntemi ile HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe pozitifliği araştırıldı.

Kontrol grubu olarak seçilen 95 sağlıklı kan bankası donöründe ELISA yöntemi ile HBsAg ve antiHBs sıklığı araştırıldı.

Çalışmaya alınan bireyler bilinen risk gruplarından herhangi birine dahil değildi. İndeks vakalar ve diğer aile bireylerinin tümünün karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Çalışma grubunda ort. yaş 22.5 (1-57) ve K/E oranı 1.1/1 idi.

Sonuçlar ki-kare ve Fisher-Exact testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 19 ailenin indeks olgular dışında kalan 51 bireyinde ve kontrol grubunda HBsAg, antiHBs ve seropozitivite dağılımı Tablo I'de görülmektedir. İndeks olguların aile bireyleri ve kontrol grubu arasındaki anti-HBs prevalansı farklı değilken ($p>0.05$), HBsAg (+)'liği ($p<0.01$) ve seropozitivite ($p<0.05$) prevalans farkları anlamlı bulundu (Tablo I).

Ondokuz ailenin toplam 70 bireyinde yaş gruplarına göre HBV göstergelerinin dağılımı Tablo II'de görülmektedir. Bu tabloda seropozitivitenin yaşla arttığı dikkati çekmektedir. Ancak 0-9 ve 10-20 yaş grupları ile kontrol grubu arasında ve bu iki grubun kendi aralarında seropozitivite bakımından istatistiksel olarak fark yoktur. Seksüel bulaş devreye girdiğinden diğer yaş gruplarının istatistikleri yapılmadı (Tablo II).

HBsAg(+) anne ve babaların çocuklarındaki

HBV göstergelerinin dağılımı Tablo III'de görülmektedir. Anne veya babanın HBsAg(+) olmasına göre çocuklarda HBsAg pozitifliği, antiHBs pozitifliği ve seronegativite bakımından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo III).

Aile içi geçişte seksüel temasın rolünü belirlemek amacı ile taşıyıcı eşleri ve diğer aile bireyleri ayrı ayrı değerlendirildi. Taşıyıcı eşleri ve diğer aile bireyleri arasında HBsAg pozitifliği bakımından fark olmamasına ($p>0.05$) rağmen antiHBs pozitifliği ($p<0.01$) ve seropozitiflik ($p<0.05$) taşıyıcı eşlerinde fazladır. Diğer aile bireyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aile bireylerinde tüm göstergelerin prevalansı kontrol grubuna göre yüksektir. (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$) (Tablo IV).

HBeAg(+) bulunan sadece 3 indeks olgu olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı ancak bu olguların aile bireylerindeki HBV göstergeleri Tablo V'de görülmektedir.

TARTIŞMA

HBV'nin aile içi yoğunluğunu araştırmaya yönelik çalışmamızda, indeks vakalar dışındaki aile bireylerinde kontrol grubuna göre HBsAg pozitifliği yüksek bulundu; antiHBs oranları arasında ise fark saptanmadı. HBsAg pozitifliğinin ilk yaşlarda toplum ortalamasından pek farklı olmadığı veya düşük olduğu; aile içi, çocuk yuvası ve okul-hatta askerlik yıllarındaki horizontal geçişe ilave olarak 20-30 yaşlar dolayında seksüel aktiviteye paralel arttığı, bu yıllardan itibaren ise serokonversiyona bağlı olarak azalmaya başladığı bildirilmiştir (5, 6, 16-21). Çalışmamızda indeks olgular dışındaki aile bireylerinin yaş ortalaması 20'dir, kontrol grubu ise erişkinlerden oluşmaktadır. Bu durumda, henüz seksüel aktivitenin belirgin olmadığı bir yaş ortalamasına sahip çalışma grubumuzda HBsAg pozitifliğinin yüksek olması aile içi horizontal geçişle, antiHBs pozitifliğinin kontrol grubundan farklı olmaması ise henüz serokonversiyonu başlanamamış olması ile açıklanabilir.

Tablo II: İndeks olgu ve aile bireylerinde HBV göstergelerinin yaşlara göre dağılımı.

Yaş	Birey sayısı	HBsAg (+) (%)	AntiHBs (+) (%)	Seropozitivite (%)
0-9	16	2 (12.5)	3 (18.7)	5 (31.2)
10-19	13	4 (30.7)	1 (7.7)	5 (38.4)
20-29	13	8 (61.5)	1 (7.7)	9 (69.2)
30↑	28	15 (53.5)	9 (32.1)	24 (85.7)
Toplam	70	29 (41.4)	14 (20)	43 (61.4)

Tablo III: Anne ve babanın HBsAg pozitifliğine göre çocuklardaki HBV göstergelerinin dağılımı.

Ebeveyn	Toplam Çocuk	HBsAg (+)	AntiHBs (+)	Seronegatif
Anne HBsAg (+)	21	4	4	13
Baba HBsAg (+)	18	5	-	13
Toplam	39	9	4	26

HBV'nün akut ve kronik enfekte kişilerin kan ve eksuda (cilt lezyonları)nda yüksek; serum, vajinal sekresyon, tükürüklerinde orta titrede bulunduğu; idrar ve feçeste ise olmadığı bilinmektedir. Aile içi horizontal geçiş ekzema, impetigo gibi cilt lezyonlarıyla, diş fırçası, traş bıçağı gibi potansiyel olarak kanla kontamine materyal aracılığıyla veya insan ısırgı ile olabilir. Tükürükle bulaş sadece ülser veya erozyon varlığında gerçekleşir ancak tekrarlayan temas gerekir. Burada son yıllarda anne ve babaların çocuklarını dudaklarından öpme gibi bir alışkanlık geliştirmekte oldukları vurgulanmalıdır. Nitekim çalışma grubumuzdaki 3 ailede bu tür bir alışkanlığın olduğu tesbit edilmiştir. Müzik aletleri ve resüsitasyon cihazları ile bulaştığı gösterilememiştir. Genellikle kabul edilen görüş, horizontal geçişin seksüel ve parenteral geçişe göre daha zor olduğu ve daha uzun bir temas gerektirdiğidir(4,5).

Çin, Hawaii, İran, Taiwan, Yeni Gine, Mısır, Singapur, Güney Afrika, Meksika, Pasifik adalarında yapılan çalışmalarda horizontal geçişin önemi vurgulanmış, tek başına veya vertikal geçişe ilave olduğunda HBV bulaşından ağırlıklı olarak sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda aile içi bulaştıran başka çocuk yuvaları ve okullarda da horizontal geçişin olduğu ve yıllarla bunun arttığı vurgulanmıştır(22-31). ABD ve Batı Avrupa'da toplumdaki taşıyıcılığa paralel olarak sınıflarda HBsAg(+) çocuk sayısının çok düşük olduğu, ancak taşıyıcı çocuk başına bulaştırıcılık oranının diğer toplumlardan farklı olmadığı bildirilmiştir(5).

Son yıllarda toplumlardaki klasik epidemiyolojik özelliklerin değişiklik gösterebildiğine dikkat çekilmektedir. ABD'de son 10 yılda Akut B hepatitlerinin yaklaşık yarısının risk faktörü taşımayan ancak sosyoekonomik düzeyi düşük, küçük yerleşim birimlerinde yaşayan bireylerde görülmekte olması, bu bölgelerde HBsAg taşıyıcılığının ve horizontal geçişin artmakla olduğuna işaret etmektedir(32). Japonya'da ise düzelen yaşam şartları nedeniyle horizontal bulaştırmada azalma olduğu, 60'lı yıllardan sonra perinatal geçişin baskın hale geldiği bildirilmiştir(33).

Tablo IV: Taşıyıcı eşleri ve diğer aile bireylerinin HBV göstergeleri.

	n	HBsAg (+)	AntiHBs (+)	Seropozitif
Taşıyıcı eşleri	19	3	10	13
Diğer aile bireyleri	32	7	4	11

Aile içi geçiş araştırmasına yönelik yurdumuzda yapılan çalışmalar horizontal geçişin önemini desteklemektedir. Aile içinde hijyenik şartların yetersizliği, bireyler arasında yakın temas, bazı eşyaların ortak kullanılması, aynı evde çok sayıda bireyin yaşamasıyla, bireylerin eğitim seviyesinde düşüklük aile içinde HBsAg pozitifliği prevalansını artırmaktadır(6,17-20).

Çalışmamızda yaş gruplarına göre HBV göstergelerinin dağılımı incelendiğinde, HBsAg'nin 30 yaşa kadar, antiHBs'nin ise 30 yaştan sonra arttığı görülmektedir. Bu durum tartışmanın başında vurgulanan bilgilerle uyumludur.

Aile içi geçişin zamanını araştırmak üzere 0-9 ve 10-19 yaş grupları irdelendiğinde, bu yaş grupları ile kontrol grubu arasında ve bu iki grubun kendi aralarında seropozitivite bakımından istatistiksel fark olmadığı görülmektedir. Bu durum çalışma grubumuzun sınırlı sayıda olmasıyla ilgili olabilir. Ancak yine de HBsAg pozitifliğinin 0-9 yaş grubunda %12.5 ve 10-19 yaş grubunda %30.7 olması (sayılar düşük olduğundan istatistik değerlendirmeden kaçınıldı) dikkati çekmektedir. İlk dekattaki yüksekliğin perinatal mı horizontal mi olduğunun ayrımı mümkün değildir; ancak ikinci dekattaki %30.7 oranı aile bireyleri arasındaki horizontal geçiş desteklemektedir.

Çalışmamızda anne veya babanın HBsAg(+) olmasına göre çocuklarda HBV göstergeleri bakımından farklılık bulunmadı. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda HBV'nin aile içi yayılımında annenin rolünün daha fazla olduğu gösterilmiştir(17,18).

Tablo V: HBeAg(+) olan indeks olguların aile bireylerindeki HBV göstergeleri.

HBeAg(+) olan indeks olgu	Diğer aile bireylerinin HBV göstergeleri
Baba	Anne: antiHBs (+) Çocuk: HBsAg (+) HBeAg (+)
Çocuk	Anne: HBsAg (+) HBeAg (+)
Anne	Baba: antiHBs (+) Baba: antiHBs (+) 1. çocuk: antiHBs (+) 2. çocuk: tüm göstergeler negatif

Taşıyıcı eşleri ve diğer aile bireylerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, seksüel bulaşın önemini, ancak bunun söz konusu olmadığı aile üyelerinde de HBV enfeksiyonunun normal popülasyona göre oldukça fazla olduğunu gösterdi.

Ondokuz indeks vakanın sadece 3'ünde HBeAg (+) bulundu; ancak bunların ailelerindeki ikiye bireyde HBV enfeksiyonu söz konusu idi.

KAYNAKLAR

1. Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H et al: Transmission of hepatitis B virus among sublings. *Am J Epidemiol* 1984;120: 617-25.
2. Szmuness W, Price AM, Hirsh RL, et al. Familial clustering of hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1973; 289: 1162-6.
3. Sherlock S: Viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 31(39) Supp. 1986; 122-132.
4. Shapiro CN: Transmission of hepatitis B viruses. *Ann Intern Med* 1994; 120: 82-4.
5. Davis LG, Weber DJ, Stanley ML: Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; 22: 889-93.
6. Özkan M, Yıldız I, Çorbacıoğlu D: Bir çocuk yuvasında hepatit B göstergeleri sıklığı. *Haydarpaşa Numune Hast. Tıp Derg.* 1994; 34: 15-7.
7. Dhorje SP, Pavri KM, Prasad SR, Sehgal A, Phule DM: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection in household contacts, Pune, India. *J Med Virol* 1985; 16(2): 183-9.
8. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S: Türkiye'de hepatit B virüsü enfeksiyonu seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı) *Türk J. Gastroenterohepatoloji* 1990; 1: 17-21.
9. Arıoğlu S: kan donörlerinde HBsAg prevalansı. *İnfeksiyon Derg.* 1987; 1: 289-92.
10. Değertekin H, Canoruç F, Kastellioglu F: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması. VI. Türk Gastroenteroloji Kong. 22-25 Ekim İzmir, Bildiri Kitabı 1985; s.336.
11. Erdoğan Y, Dalkılıç E, Kılıç H: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Bankası donörlerinde HBsAg ve VDRL çalışmaları. I. Ulusal Enfeksiyon Hast Kong. 20-23 Nisan İzmir Bildiri Kitabı 1987; s. 252.
12. Seber E: kan donörlerinde HBsAg taraması. *İnfeksiyon Derg.* 1987; 1:185-91.
13. Güner S, Okuyan M: İzmir yöresinde hepatit B virüsünün perinatal geçiş sıklığı. *İnfeksiyon Derg* 1991; 5(2): 117-20.
14. Özekici U, Ulusoy M, Perk M, Baydaş G: HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde HBsAg pozitiflik oranı. *İnfeksiyon Derg.* 1988; 2(3): 257-259.
15. Tekeli EM, Kurt H, Balık I, Özkan S: Gebelerde HBsAg prevalansı ve hepatit B virüsünün taşıyıcı annelerden yenidoğana geçişi. *İnfeksiyon Derg* 1990; 4(4): 627-32.
16. Değertekin H, Can I: Hepatit B virüs enfeksiyonunun okul öğrencileri arasındaki horizontal bulaşımı. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991; 2: 33-6.
17. Ateş BK, Dolar ME, Karahan M, Caner E: Aile içinde hepatit B virüsünün geçiş yolları. *Gastroenteroloji* 1992; 3(1): 15-8.
18. İşler M, Akın D, Ertem S, Tekeşin O, Batur Y: Hepatit B virüs enfeksiyonunun aile içi geçişinin araştırılması. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji kongresi 6-9 Kasım Antalya Bildiri Kitabı 1994; s. 365.
19. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, Badur S, Çetin ET: HBsAg taşıyıcılarının aile üyelerinde hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kong. 24-28 Ekim Samsun Bildiri Kitabı 1989; s. 95.
20. Mistik R, Töre O, Kılıçturgay K: Bursa yöresindeki hepatit B yüzey antijen pozitifliğinin dağılım özellikleri. *Mikrobiyoloji Bül.* 1991; 25: 167-172.
21. Feret E, Larouze B, Diop B, Sow M, Londa TW, Blumberg SB: Epidemiology of hepatitis B virus infection in the rural community of Tıp, Senegal. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 240-9.
22. Wang Q: Application of HBV gene subtyping method in study on familial transmission. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih (English Abstract)* 1993; 14(4): 199-203.
23. Pon EW, Ren H, Margolis H, Zhao Z, Schatz GC, Diwan A: Hepatitis B virus infection in Honolulu students. *Pediatrics* 1993; 92(4): 574-8.
24. Amini S, Mahmoodi MF, Andalibi S, Solati AA: Seroepidemiology of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus infections in Hamadan province, Iran *J Trop Med Hyg* 1993; 96(5): 277-87.
25. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY: Horizontal transmission of hepatitis B virus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(1): 66-9.
26. Nemba K, Babane DM, Vince JD: Age-specific prevalence of hepatitis B surface antigenemia in hospitalized children at Port-Monessby, Papua New Guinea. *Ann Trop Pediatr* 1993; 13(3): 237-41.
27. Katkat A, Farghaly AG, el-Zaidi AR: Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc* 1990; 65(3-4): 401-10.
28. Tan CC, Guan R, Yap I, Tay HH, Kang JY: Horizontal or vertical transmission of hepatitis B virus? A serological survey in family members of hepatitis B carriers in Singapore. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(5): 656-9.
29. Abdool Karim SS, Thjpal R, Coovadia HM: Household clustering and intrahousehold transmission patterns of hepatitis B virus in South Africa. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 495-503.
30. Alvarez-Munoz T, Bustamante-Culvillo E, et al: Seroepidemiology of hepatitis B and delta in the southeast of Chiapas, Mexico. *Arch Invest Med* 1989; 20(2): 189-95.
31. Taylor R, Montaville B, Levy S: Hepatitis B infection in Vanuatu; age of acquisition of infection and possible routes of transmission. *Asia Pac J Public Health* 1989; 3 (3): 205-12.
32. Alter JM, Hadler JS, Margolis SH: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. *JAMA* 1990; 263: 1218-22.
33. Tanaka T, Nagai M, Yoshiara S, et al: Changing pattern of age-specific prevalence of hepatitis B surface antigen and corresponding antibody in Japan. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 368-71.