

Aile İçinde Hepatit B Virusunun Geçiş Yolları

Dr. K. Bahri ATEŞ, Dr. M. Enver DOLAR, Dr. Mehmet KARAHAN, Dr. Emin CANER,

Özet: HBV'nin aile içi muhtemel geçiş yollarını araştırmak amacı ile en az bir HBsAg(+) birey bulunan aileler tarandı. Altmışbeş ailenin toplam 267 bireyinde HBV belirleyicilerine bakıldı. Kontrol grubu olarak nonspesifik yakınmalarla başvuran 260 kişide HBsAg sıklığı araştırıldı. Kontrol grubunda HBsAg pozitifliği %6.5 iken, en az bir HBsAg(+) birey olan ailelerde %12.3 olarak bulundu. Anne ve babanın ikisinin de HBsAg(+) olması veya indeks olgunun HBeAg(+) olması durumunda aile içi yayılım çok yüksek bulundu. Sonuçlar, aile içinde anneden çocuğa vertikal geçiş yanında horizontal nonparenteral geçişin olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virusu, aile içi yayılım.

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu geçiren ve asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının aile bireylerinde HBsAg'nın görülme sıklığının normal popülasyona göre fazla olduğu bilinmektedir. (1-5). HBV'nün aile bireyleri arasında yayılımının eşler arasında cinsel ilişki ve anneden çocuğa vertikal yolla olduğu ileri sürülmüş ise de bu, aile içi yoğunluğu tam olarak izah edememektedir (1,4-7). Vertikal geçiş dışında horizontal geçiş yollarının da olabileceği bildirilmiştir (5,8,9).

Biz bu çalışmamızda Türk toplumunda HBsAg sıklığını ve içinde en az bir HBsAg pozitif birey bulunan ailelerde, aile içi geçişin muhtemel yollarını saptamaya çalıştık.

Summary: TRANSMISSION of HEPATITIS B VIRUS WITHIN FAMILY UNIT

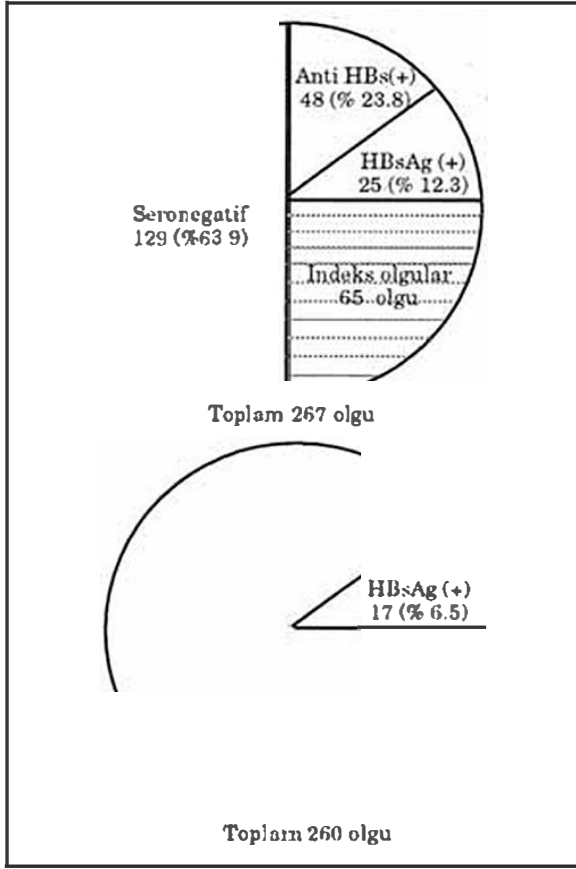
To determine possible routes of HBV transmission within family unit, we investigated families with at least one HBsAg carrier. HBV markers were tested in 267 members of 65 families. The frequency of HBsAg was investigated in 260 person with nonspecific complaints, as a control group. While the prevalence of HBsAg was 6.5 percent in control group, it was found as 12.3 percent in the families with at least one HBsAg(+) person. Transmission of HBV within family unit was very high in case both of the parents were HBsAg(+) or index patient was HBeAg(+). The results supported that there was horizontal nonparenteral transmission of HBV, as well as vertical transmission from mother to child.

Key words: Hepatitis B Virus, transmission within family unit.

MATERYAL ve METOD

Ocak-ekim 1991 tarihleri arasında TYİH Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve HBsAg pozitif bulunan 65 indeks olgunun aile bireyleri tarandı. Altmışbeş ailenin toplam 267 bireyinden kan örnekleri alındı, serumları ayrılarak -30° C ta saklandı. Daha sonra bu serumlarda ELISA yöntemi ile HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg ve anti-HBe çalışıldı. İndeks olguları ve aile bireylerinde ortalama yaş 27(0-67) ve kadın erkek oranı 1.2/1 idi.

Ayrıca fonksiyonel yakınmalar ile polikliniğe müracaat eden 260 kişi kontrol grubu olarak alındı ve ELISA yöntemi ile HBsAg sıklığı araştırıldı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 37(13-80) ve kadın erkek oranı 1.1 idi.



Şekil 1: İndeks olguların aile bireylerinde ve kontrol grubunda HBsAg pozitifliği.

Çalışmaya alınan bireylerden hiç biri risk grubuna dahil değildi (homoseksüalite, ilaç ve uyuşturucu bağımlılığı, profesyonel donör, hemofili, dializ hastası ve mahkum gibi).

SONUÇLAR

Bu çalışmaya alınan 65 ailenin 267 bireyinde HBV belirleyicileri ve kontrol grubunda HBsAg dağılımı şekil 1'de görülmektedir. İndeks olgular dışındaki 202 aile bireyinin 25 (%12.3)'ü HBsAg (+), 73 (%36.1)'ü seropozitifliği.

Kontrol grubu olarak alınan 260 kişiden 17 (%6.5)'inde HBsAg pozitif bulundu. İndeks olguların aile bireyleri ile kontrol grubu arasındaki HBsAg prevalans farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

HBsAg sıklığı yaş gruplarına ve ailelere göre çeşitlilik gösteriyordu. Altmışbeş ailenin top-

Tablo I: İndeks olgu ve aile bireylerinde HBV belirleyicilerinin yaşlara göre dağılımı.

| Yaş (Yılı) | Birey sayısı | HBsAg (+) (%) | Anti-HBs (+) (%) | Seropozitiflik oranı (%) |
|---------------|--------------|---------------|------------------|--------------------------|
| 0-9 | 68 | 4.4 | 7.3 | 11.7 |
| 10-19 | 32 | 28.1 | 21.8 | 50.0 |
| 20-29 | 45 | 26.7 | 26.7 | 55.5 |
| 30-39 | 38 | 63.1 | 21.1 | 84.2 |
| 40-49 | 55 | 45.4 | 21.8 | 67.2 |
| 50-59 | 27 | 59.3 | 14.8 | 74.1 |
| 60+ | 2 | 50.0 | 0.0 | 50.0 |
| Toplam | 267 | 33.7 | 17.9 | 61.6 |

Tablo II: Aile içinde HBV belirleyicilerinin dağılımı.

| Ebeveyn | Aile sayısı | İndeks olgu dışında HBsAg (+) çocuk olan aile sayısı | İndeks olgu HBsAg (+) aile sayısı |
|-------------------------------|-------------|--|-----------------------------------|
| Anne HBsAg(+) / Baba HBsAg(-) | 16 | 6 (%37.5) | 5 (%31.3) |
| Anne HBsAg(-) / Baba HBsAg(+) | 34 | 2 (%5.8) | 2 (%5.8) |
| Anne HBsAg(+) / Baba HBsAg(+) | 9 | 6 (%100) | 5 (%55.5) |
| Anne HBsAg(-) / Baba HBsAg(-) | | 0 | 1 (%16.6) |

* Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)

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

| Ebeveyn | n | ÇOCUKLAR | | | | |
|----------------|-----------|------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| | | Toplam | HBsAg (+) | Anti-HBs (+)* | Anti-HBc (+) | Seronegatif |
| Anne HBsAg (+) | 25 | 58 | 11** (%18.9) | 10 (%21.2) | 21 (%36.2) | 37 (%63.8) |
| Baba HBsAg (+) | 43 | 79 | 5** (%6.3) | 8 (%10.8) | 13 (%16.4) | 66 (%83.5) |
| Toplam | 68 | 137 | 16 (%11.6) | 18 (14.8) | 34 (%24.8) | 103 (%75.1) |

* HBsAg(-) çocuklarda

** İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

lam 267 bireyinde yaş gruplarına göre HBV belirleyicilerinin dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

Anne HBsAg(+), baba HBsAg(-) olan 16 ailenin 6(%37.5)'sında; baba HBsAg(+), anne HBsAg(-) olan 34 ailenin 2(%5.8)'sinde çocuklardan en az birinde HBsAg(+) bulundu. HBsAg(+) annelerin 5(%31.3)'ünün, babaların 2(%5.8)'sinin HBsAg pozitifliği. Anne ve baba birlikte HBsAg(+) olan 9 ailenin 6

(%66.6)'sında çocuklardan en az birinin HBsAg(+) idi. Bu 9 aileden 5'inde eşlerden en az birinde HBeAg(+) idi. Çocuklardan biri HBsAg(+) olan 6 ailenin diğer bireylerinin tümünde HBsAg(-) olup, bu 6 çocuktan sadece 1'inde HBeAg pozitif bulundu. (Tablo II).

HBsAg(+) 25 annenin çocuklarından 11 (%18.9)'inde HBsAg(+), 10(%21.2)'ununda anti-HBs ve 21(%36.2)'inde anti-HBc pozitif bulundu. 37(%63.7) çocuk seronegatifdi. HBsAg(+) 43 babanın çocuklarından 5(%6.3)'inde HBsAg(+), 8(%10.8)'inde anti-HBs ve 13 (%16.4)'ünde de anti-HBc pozitif bulundu. 66 (%83.5) çocuk seronegatif idi (Tablo III).

TARTIŞMA

Aile içinde teorik olarak 6 muhtemel HBV geçişi olabilir; eşten eşe, anneden çocuğa, çocuktan anneye, babadan çocuğa, çocuktan babaya ve çocuktan çocuğa (1).

Çalışmamızda 9 (%16.1) eşin her ikisinin HBsAg leri pozitif, %69.6'sı seropozitif. Ancak amacımız aile içinde cinsel ilişki dışında geçiş yollarını değerlendirmek olduğundan ve eşlerin evlenmeden önceki HBV belirleyicileri bilinmediğinden eşler arasındaki geçiş değerlendirilmeye alınmadı.

Aile içi HBV enfeksiyonunun yayılımı anne ve babanın HBsAg pozitifliğine göre farklı özellikler gösteriyordu. Anneden çocuğa 6(%37.5), babadan çocuğa 2(%5.8) ailede muhtemel geçiş görüldü. Eğer anne ve baba her ikisi de HBsAg(+) ise geçiş oranı %66.6'ya yükselmektedir. Bu üç grup arasında çocukların HBsAg pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$). Bu sonuç anneden çocuğa vertikal geçiş dışında aile içinde horizontal geçişin varlığını destekleyen bir bulgudur. Tablo III'deki sonuçlara bakıldığında annenin HBsAg(+) olduğu durumda çocukların %18.9'u, babanın HBsAg(+) olduğu durumda ise %6.3'ü HBsAg pozitifdir. Babaları HBsAg(+) olan çocuklardaki HBsAg sıklığı normal popülasyon düzeyindedir. Bu da HBV'nün aile içi yayılımında annenin rolünün daha fazla olduğunu göstermektedir. Literatürde de aile

içinde anneden çocuğa geçişin en sık görüldüğü ve HBsAg(+) anneden doğan çocukların büyük risk altında olduğu bildirilmiştir (5-7,10,11).

Tablo I'de 0-9 yaş grubundaki çocukların HBsAg pozitifliğinin normal popülasyondan daha az olduğu görülmektedir. Daha önce İstanbul'da yapılan bir çalışmada da HBsAg taşıyıcılarının 3-10 yaş grubu çocuklarında hiç HBsAg pozitifliği saptanamamıştır (12). Anne çocuk ilişkisinin en yoğun olduğu bu dönemde çocuklarda normal popülasyondan daha fazla HBsAg pozitifliği beklenirdi. Bu durum temas süresinin uzaması ile geçiş sıklığının arttığı şeklinde yorumlanabilir ki, bu da anneden çocuğa nonvertikal horizontal geçişin göstergesi olarak kabul edilebilir.

Babadan çocuğa geçiş önemsiz görülmeyle beraber babanın HBeAg (+) olması geçiş sıklığını arttırmaktadır (5-8).

Anne HBsAg ve HBeAg pozitif olan 5 ailenin hepsinde, HBsAg (+) ve HBeAg (-) olan 11 aileden 2(%18)'sinde çocukların en az birinin HBsAg pozitifdir. Baba HBsAg ve HBeAg pozitif olan 2 ailenin 2'sinde; anne ve baba HBsAg(+) ve en az birinde HBeAg (+) olan 5 ailenin hepsinde en az bir çocuğun HBsAg(+) bulunmuştur. Baba HBsAg (+) ve HBeAg (-) olan 32 ailenin diğer bireylerinin tümü HBsAg negatiftir. Bu göstermektedir ki HBsAg pozitifliği yanında HBeAg pozitifliği de varsa geçiş daha fazladır. Kronik HBsAg taşıyıcılarında HBeAg (+) olması infektiviteyi arttırmaktadır (11, 13, 14).

Literatürde kardeşler arasında geçişin olduğu belirtilmesine karşın biz kardeşler arasında geçiş saptamadık(1,9). Anne ve baba HBsAg(-) olan 6 ailenin toplam 14 çocuğundan yalnızca indeks olguları olan 6 çocuğunda HBsAg (+), diğerlerinde negatif idi. HBsAg (+) 6 çocuktan 1'inde HBeAg (+) idi. Bu gruptaki olgu sayısının azlığı yanında HBeAg'nin çoğunda negatif olması böyle bir sonucun nedeni olabilir.

Aile içinde horizontal nonparantral geçişte en önemli yol yakın temastır. Primatlarda

tükrük, ter, semen ve dış salgılarla HBV'nün bulaştığı bilinmektedir ve insanlarda oral sekresyon ve kontamine sakız ile HBV'nün geçtiği gösterilmiştir (9,15,17).

Aile içinde hijyenik şartların yetersizliği, bireyler arasındaki yakın temas, bazı ev eşyalarının ortak kullanılması ve ortak bir çevrede bulunma gibi faktörler aile içinde HBsAg pozitifliği prevalansını arttırmaktadır.

Türkiye'de donörler dışındaki popülasyonda HBsAg prevalansı ortalama % 5-10 (19), bizim kontrol grubumuzda % 6.5 iken, HBsAg(+) en az bir bireyin bulunduğu aillerde % 12.3'tür.

KAYNAKLAR

1. Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, et al. Transmission of hepatitis B virus among siblings. *Am J Epidemiol*. 1984; 120: 617-25.
2. Irwin GR, Allen AM, Bancroft WH, et al. Hepatitis B antigen and antibody. Occurrence in families of asymptomatic HBsAg carriers. *JAMA*. 1974; 227:1042-3.
3. Bernier RH, Sampliner R, Gerety R, et al. Hepatitis B infection in household of chronic carriers of hepatitis B surface antigen. Factors associated with prevalence of infection. *Am J Epidemiol*, 1982; 116: 199-211.
4. Tong MJ, Thurshy MW, Lin JH, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog Med Virol*, 1981; 27: 137-47.
5. Szmuness W, Price AM, Hirsch RL, et al. Familial clustering of hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1973; 289: 1162-6.
6. Okado K, Yamada T, Miyakawa Y, et al. Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr*, 1975; 87: 360-3.
7. Stevens LE, Beasley RP, Tsni MSJ, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*, 1975; 292:771-4.
8. Pastore G, Fera G, Dentico P, et al. Clustering of HBsAg in a family. *Digestion*, 1978; 17: 428-36.
9. Leichter AM, Leclair J, Goldman DA, et al. Horizontal, nonparenteral spread of hepatitis B among children. *Ann Intern Med*, 1981;94: 346-9
10. Bancroft WH, Warkel RL, Talbot AA. et al. Family with hepatitis-associated antigen: spectrum of liver pathology. *JAMA*, 1971; 217:1817-20.
11. Williams SJ, Craig PI, Liddle C, et al. Hepatitis B in Australia: Determinants of intrafamily spread. *Aus NZJ Med*, 1987; 17:220-27.
12. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S ve Ark. HBsAg taşıyıcılarının aile üyelerinde HBV enfeksiyonunun sıklığı. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongre Kitabı, 1989, s. 95.
13. Okuda K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*, 1976; 294:746-9.
14. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol*, 1979;3:237-41.
15. Vernon TM, Wright RA, Kohler PF, et al. Hepatitis A and B in the family unit. *JAMA*, 1976; 235:2829-31.
16. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis*, 1977; 135:79-85.
17. Karayiannis P, Novick DM, Lok ASF, et al. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine and seminal fluid of carriers of hepatitis Be antigen. *Brit Med J*, 1985; 290: 1853-5.
18. Szmuness W, Much I, Price AM, et al. On the role of sexual behaviour in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern Med*, 1975; 83: 489-91.
19. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virus enfeksiyonu seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *Gastroenterohepatoloji*. 1990; 1:49-53.