

Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda Hepatit B seroprevalansının araştırılması

Investigation of Hepatitis B virus seroprevalence in Hepatitis C infected patients

Fatma YILMAZ-KARADAĞ¹

ÖZET

Amaç: Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarının neden olduğu kronik karaciğer hastalığı, tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu çalışmanın amacı enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HCV ile enfekte hastalarda HBV serolojilerinin belirlenmesi ve seronegatif olanların bağışıklanmasıdır.

Yöntem: Ocak 2005 - Haziran 2010 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde kronik hepatit C tanısı ile takip edilen hastalardan, hepatit B enfeksiyon belirteçlerinden HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG araştırılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, intravenöz madde kullanımı ve alkol kullanma alışkanlıkları, kronik böbrek yetmezliği, malignite gibi eşlik eden komorbite faktörler, kanamalı dış çekimi, organ nakli, diyalize girme, kan transfüzyonu ve kadın hastalarda kürtaj öyküsü olup olmadığı dosya kayıtlarından incelenmiştir. Hepatit B ve C serolojik profilleri kemilüminesans yönteminin kullanıldığı otomatik makro ELISA cihazı ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya HCV ile enfekte 34 (%37)'ü erkek ve 58 (%63)'i kadın olmak üzere toplam 92 hasta alınmıştır. Kadınların yaş ortalaması 54,1±14,5 (20-78), erkeklerin ise 53,9±14,6 (19-85) olarak belirlenmiştir. Olguların

ABSTRACT

Objective: Chronic liver disease caused by hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections is one of the major public health issues in the world. The aim of the study is to determine the HBV serology of HCV infected patients who is monitored in infectious diseases clinic retrospectively and immunize the seronegative individuals.

Methods: Among patients HCV infected attendees of outpatient clinic of Infectious Diseases, patients with determined serologies of HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG were included in the study between January 2005 and June 2010. Demographic data of the patients, intravenous use of drug and alcohol consumption habits, accompanying comorbidities such as chronic renal failure, organ transplantation, dialysis and malignancies, tooth extraction and abortion stories in female patients were obtained from the medical records. Hepatit B and serologic profiles were determined with chemiluminescence method by an automated macro- ELISA device.

Results: A total of 92 patients infected with HCV were enrolled in the study including 34 (37%) male patients and 58 (63%) female patient. The mean age of female patient was 54.1 ± 14.5 and male patient was 53.9 ± 14.6 years. 36 (39.1%) cases have encountered with HBV, while it was

¹İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik. Kliniği, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Fatma YILMAZ-KARADAĞ

Armağanı Mah. Sırt Sok. Atapol Residence A5 Daire 31, Ümraniye 34100 İstanbul - Türkiye
Tel : +90 532 494 73 29 E-posta / E-mail : dr_fatma@hotmail.com]

Geliş Tarihi / Received : 19.11.2015
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.32748

Yılmaz-Karadağ F. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda Hepatit B seroprevalansının araştırılması.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(4): 287-292

36 (%39,1)'sının HBV ile karşılaştıkları tespit edilirken bunların 27 (%29,3)'ünde doğal bağışıklık, dördünde (%4,3) kronik inaktif taşıyıcılık ve beşinde (%5,4) ise izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanmıştır. İzole anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda okkült hepatit B enfeksiyonu ekarte edilememiştir. Hastaların 80 (%86,9)'ünde kan transfüzyonu, kanamalı diş çekimi, operasyon ve kürtaj gibi risk faktörlerinden en az birisi mevcuttur. Risk faktörü olan kişiler ile olmayanlar karşılaştırıldığı zaman hepatit B bulaşması konusunda iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir ($p=0,53$). Hastalar tarafından kronik böbrek yetmezliği, diyaliz tedavisi, organ nakli, malignite öyküsü ve intravenöz madde kullanımı belirtilmemiştir.

Sonuç: Hepatit B açısından seronegatif olan kişilerin aşılması olası HBV koenfeksiyonlarının hepatit C klinik seyrini olumsuz etkilemesini engelleyecektir. Bu nedenle HCV ile enfekte hastalarda HBV için serolojik inceleme yapılması ve seronegatif olan kişilerin aşılması gerekliliği bir kez dahabu makalede vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virüsü, hepatit B virüsü, seroprevalans, bağışıklama

detected that 27 (29.3%) had natural immunity, 5 (5.4%) had isolated anti- HBc IgG positivity and 4 (4.3%) were chronic inactive carriers. Occult hepatitis B infection could not be ruled out in patients with isolated anti-HBc IgG positivity. At least one of the risk factors such as blood transfusion, bleeding tooth extraction, operation and abortion were present in 86.9% of the patients. There was no statistical significance difference between the two groups in the risks of Hepatitis B infection when it was compared to patients who did or did not have a risk factor ($p=0,53$). None of the patients reported history of chronic renal failure, dialysis, organ transplantation, malignancy and drug abuse.

Conclusion: Vaccination of seronegative individuals for hepatitis B will prevent possible negative influence of co-infection with HBV on clinical course of hepatitis C. Thus, the necessity of serologic examination for HBV infection in HCV infected patients and vaccinating the seronegative individuals has been re-emphasized in this article.

Key Words: Hepatitis C virus, hepatitis B virus, seroprevalence, immunization

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsüne (HCV) bağlı gelişen enfeksiyonların neden olduğu kronik karaciğer hastalığı, ülkemizde ve dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir. Dünyada yaklaşık 170 milyon kişi HCV ile enfektedir. HCV'ye bağlı kronik hepatit prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte dünyadaki ortalama %2-3'dür (1). Afrika ve Asya kıtası yüksek endemik, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ise düşük endemik bölgelerdir (1). Türkiye'de anti-HCV pozitifliği ise %1-2,4'dür (2).

Hepatit C enfeksiyonu oldukça yavaş ilerleyen bir hastalık olup; %20'si spontan iyileşirken %80'i

kronikleşmektedir (3). Kronikleşen hastalarda ise enfeksiyon genellikle asemptomatik seyrlidir. Ancak kronikleşen hastaların %20'sinde 10-20 yıl içerisinde siroz gelişmektedir (3). Enfeksiyon süresi, ileri yaş, erkek cinsiyeti, alkol kullanımı, HBV veya HIV ile koenfeksiyon, obezite, HCV genotip ve transfüzyon sonucu gelişen HCV enfeksiyonu siroz gelişmesini hızlandıran faktörlerdir (4). Siroz saptanan hastalarda ise yıllık hepatoselüler karsinom gelişme insidansı %1-3 arasında değişmektedir (5,6). Japonya'da yapılan bir çalışmada hepatoselüler karsinom gelişen hastaların %3'ünde tek başına HCV, %2'sinde HBV enfeksiyonu ve %12'sinde ise HCV/HBV koenfeksiyonu olduğu belirtilmiştir (7).

HBV enfeksiyonunun varlığı, HCV ile enfekte olan hastalarda klinik tablonun daha ciddi olmasına yol açmaktadır. Bulaşmanın önlenmesinde HCV'ye karşı henüz etkili bir aşı yokken HBV'ye karşı koruyucu aşı mevcuttur. Bu nedenle hepatit C ile enfekte hastaların, hepatit B yönünden taranması ve enfekte olmayan kişilere profilaktik amaçlı aşı uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde düzenli olarak takip edilen HCV ile enfekte hastalarda retrospektif olarak HBV seroprevalansının saptanması ve seronegatif kişilerin aşılınması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2005-Haziran 2010 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran ve kronik hepatit C tanısı konulan hastaların dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Hepatit B enfeksiyon belirteçlerinden hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve hepatit B kor antikorunun (anti-HBc IgG) araştırıldığı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, intravenöz madde kullanımı ve alkol kullanma alışkanlıkları, kronik böbrek yetmezliği, malignite gibi eşlik eden komorbite faktörler, kanamalı dış çekimi, organ nakli, diyalize girme, kan transfüzyonu ve kadın hastalarda ise kürtaj öyküsü olup olmadığı dosya kayıtlarından incelenmiştir.

Hepatit B ve C profilleri kemilüminesans yönteminin kullanıldığı otomatik makro ELISA cihazı ile araştırılmıştır. HbsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HBc IgG negatif saptanan hastalar aşıli kabul edilmiştir. HBsAg ve anti-HBs negatif saptanan tüm hastaların ücretsiz aşı olmaları için aile hekimlerine başvurması önerilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler NCSS 2010 versiyon 07.1.14 programı kullanılarak yapılmıştır. Yaş gibi sayısal sürekli değişkenler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi ve normal dağılım

gösteren değişkenler student t testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler değerlendirilirken Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Grup karşılaştırmalarında iki yönlü hipotez kurulmuş ve anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 34 (%37) erkek ve 58 (%63) kadın olmak üzere HCV ile enfekte toplam 92 hasta alınmıştır. Kadınların yaş ortalaması $54,1 \pm 14,5$ (20-78), erkeklerin ise $53,9 \pm 14,6$ (19-85) olarak belirlenmiştir. İki cinsiyet arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hepatit C olgularının 36 (%39,1)'sının HBV ile karşılaştıkları tespit edilmiştir. HbsAg pozitif olan hastaların tümünde HbeAg negatif ve HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml altında saptanmıştır. Kronik inaktif hepatit B taşıyıcı olarak takip edilen hastaların sayısı dört (%4,3)'dür.

Koenfeksiyon bulunan hastaların hiçbirinde siroz, karaciğer yetmezliği yada hepatoselüler karsinom bulgularına rastlanmamıştır. HbsAg negatif, anti-HBc IgG ve anti-HBs pozitif saptanmış olan hastalar, doğal bağışık olarak kabul edilmiştir. Doğal bağışık olan hastaların sayısı 27 (%40) ve izole anti-HBc IgG pozitif olan hasta sayısı ise beş (%5,4) olarak saptanmış ancak bu hastalarda okkült hepatit B enfeksiyonunu ekarte etmek için serum HBV DNA tayini yapılamamıştır. HBV serolojik testleri negatif saptanan 56 (%60,9) hastanın hepsine hepatit B aşısı önerilmiştir ve aile hekimleri tarafından ücretsiz aşı uygulanması sağlanmıştır.

HBV ile enfekte hastalarda gözlenen klinik tabloların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir (Tablo1). Cinsiyete göre hepatit B virüsü ile temas etmek arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,12$).

Tablo 1. Klinik özelliklerine göre 101 hastanın dağılımı

Klinik Tablo	Erkek (n:17/ 34)		Kadın (n:19/58)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik B hepatit	2	11,76	2	10,53
Doğal bağışık	3	17,65	2	10,53
İzole anti-HBc IgG pozitifliği	12	70,59	15	78,94

*Yüzde ler sütun yüzde leridir.

Hastaların 80 (%86,9)'inde hepatit B enfeksiyonu bulaşmasında rol oynayan risk faktörlerinden en az birinin mevcut olduğu belirlenmiştir. Hastalar, risk faktörleri açısından değerlendirildikleri zaman olguların 16 (%17,4)'sında kan transfüzyonu yapıldığı, 60 (%65,2)'ında diş hekimi tarafından dişe kanamalı müdahale uygulandığı, 54 (%58,7)'ünde operasyon öyküsü ve kadın hastaların 6 (%10,3)'sında kürtaj öyküsü olduğu saptanmıştır. En az bir risk faktörü bulunan 80 hastanın 30 (%37,5)'unda HBV ile temas

öyküsü mevcuttu. Risk faktörü bulunmayan 12 hastanın altısında da HBV ile temas öyküsü tespit edilmiştir. Risk faktörü olan kişiler ile olmayanlar karşılaştırılmış ve hepatit B bulaşması konusunda iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir ($p=0,53$). Hastalar tarafından kronik böbrek yetmezliği, diyaliz tedavisi, organ nakli, malignite öyküsü ve intravenöz madde kullanımı belirtilmemiştir. HBV ile temas edilmesinde rol oynayan risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Klinik özelliklerine göre 101 hastanın dağılımı

Risk Faktörleri	Hepatit B Virusu ile Temas Öyküsü				Toplam
	Evet n: 36		Hayır n: 56		Toplam n: 92
	n	%	n	%	n (%)
Operasyon öyküsü	22	61,1	32	57,1	54 (58,7)
Kan transfüzyonu	5	13,9	11	19,6	16 (17,4)
Diş çekimi	22	61,1	38	67,9	60 (65,2)
Kürtaj öyküsü *	1	5,3	5	12,9	6 (10,3)

*Kadın hastaların sayısı:19

TARTIŞMA

Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgede yer almaktadır. Yüksek ve orta endemik olan bölgelerde HBV/HCV koenfeksiyonu görülme olasılığı yüksektir. Bunun sebebi her iki virüsün bulaşma yolunun ortak olmasıdır. HCV enfeksiyonu olan kişilerde HBsAg taşıyıcılığı genel popülasyon ile benzerlik göstermektedir.

Dünyada HBV/HCV koenfeksiyonu ile ilgili geniş çaplı araştırmaların yapılmaması nedeniyle koenfeksiyonun prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada HBV ile karşılaşan kişilerde HCV ile karşılaşma oranı düşük bulunurken kronik C hepatit olgularında ise HBV ile karşılaşma olasılığının yüksek olduğu vurgulanmıştır (8). Başka bir çalışmada ise anti HCV pozitif olan hastaların %2-10'unda HBV enfeksiyon belirteçlerinin pozitif olduğu gösterilmiştir (9). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise koenfeksiyon oranı %5,9 olarak bildirilmiştir (10).

Ülkemizde HCV enfeksiyonu olan hastalarda HBV seroprevalansını araştıran çok az çalışma mevcuttur. Son yıllarda ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada HBV/HCV koenfeksiyon oranının İç Anadolu Bölgesi'nde %34,3, Güneydoğu Bölgesi'nde %31,3, Karadeniz Bölgesi'nde %19,2, Ege Bölgesi'nde %10,1 ve Marmara Bölgesi'nde %5,1 olduğu gösterilmiştir (11). Demirtürk ve ark. yapmış oldukları çalışmada HCV ile enfekte hastalarda HBsAg seropozitifliğini %1,9, anti-HBs seropozitifliğini ise %29,4 olarak bulmuşlardır (12). Başka bir çalışmada ise HBsAg ve anti-HBs seropozitifliği sırasıyla %4,4 ve %39,1

olarak gösterilmiştir (13). Akca ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise kronik HCV hastalarında HBV koenfeksiyon sıklığını %4 olarak bildirmişlerdir (14).

Bizim çalışmamızda ise HBsAg seropozitifliği %4,3, anti-HBs seropozitifliği %29,3 ve koenfeksiyon sıklığı ise %4,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan kişiler HBV immünizasyonu yönünden değerlendirildiği zaman hiçbirinin aşı olmadığı tespit edilmiştir. Anti-HBc IgG ve anti HBs pozitif saptanan kişilerde ise antikor pozitifliğinin daha önce geçirilmiş enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

İntravenöz madde kullanımının yaygın olduğu endemik bölgelerde HBV/HCV koenfeksiyon riski yüksektir (15). Ortak bulaşma yolları koenfeksiyon gelişme olasılığını arttırmaktadır. En sık bulaşma yolu kan ve enfekte kan ürünleridir (16,17). Çalışmamızda koenfeksiyon oranının düşük olmasının sebebi intravenöz madde kullanımı öyküsünün olmaması ile birlikte kan transfüzyonu yapılan hastaların oranının düşük olmasıyla açıklanabilir.

Bu çalışmada en önemli kısıtlayıcı faktör ise değerlendirilen olgu sayısının az olması ve bölgesel verileri içermesi nedeniyle toplumun sadece küçük bir bölümünü yansıttır.

HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG negatifliği olan hastaların aşılınmaları HBV koenfeksiyon gelişmesini engelleyecektir. Sonuç olarak bu çalışmada, HCV ile enfekte erişkin hastaların, HBV serolojisi açısından taranması ve seronegatif bulunan kişilere HBV aşısı uygulanması gerekliliği bir kez daha vurgulanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ . Global epidemiology of hepatitis C virus infections. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5 (9): 558 -67.
2. Sünbül M. HCV İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. In : Tabak F,Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit* 2007. 1st ed. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007: 208-19.
3. Ökten A. Hepatit C Virus İnfeksiyonuna Genel Bakış. In: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit*. 1st ed. İstanbul Tıp Kitabevi, 2003: 184-86.
4. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 1998; 75 (3): 347-54.
5. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007; 132 (7): 2557-76.
6. Blonski W, Reddy KR. Hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 2008; 12 (3): 661-74.
7. Jamma S, Hussain G, Lau D. Current concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep*, 2010; 9 (4): 260- 69.
8. Gltysen, JR Kramer, Z Duan, JA Davila. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients . *Hepatology*, 2013; 58 (2): 538 - 45.
9. Liu Z, Hou J. Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Dual Infection. *Int J Med Sci*, 2006; 3 (2); 57- 62.
10. Saravanan S, Velu V, Nandakumar S, Madhavan V, Shanmugasundaram U, Murugavel KG ve ark. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection among patients with chronic liver disease. *J Microbiol Immunol Infect*, 2009; 42 (2): 122-28.
11. Aygen B, Çelen MK, Köksal İ, Tosun S, Karabay O,Yamazhan T ve ark. The prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2013; 33 (5): 1245-49.
12. Demirtürk N, Demirdal T, Altındış M, Aşçı Z. Hepatit C virüsü ile infekte hastalarda hepatit A ve hepatit B virus serolojileri. *Ege Tıp Dergisi*, 2007; 46 (2); 97-100.
13. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, Özdiş S, Kaymakoglu S, Badur S ve ark. Hepatit C virüs enfeksiyonlu hastalarda hepatit B virüs sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2004; 3 (2): 76- 8.
14. Akça F, Akca SD, Aydemir S,Aktunç E. Kronik hepatit C hastalarında hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşma sıklığı: Geriye dönük bir çalışma. *TAHUD*, 2012; 16 (1): 3-7.
15. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost Bezeaux F ve ark. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol*, 1998; 28 (1): 27-33.
16. Riaz M, Idrees M, Kanwal H, Kabir F. An overview of triple infection with hepatitis B, C and D virüs. *Virology J*, 2011; 8 (1): 368-74.
17. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 23(4): 512-20.