

Gebelerde HBsAg Taşıyıcılığı Sıklığı

Ümit Kuru¹, Özhan Turan¹, Yavuz Ceylan¹, Metin Nurluoğlu¹, Canan Önür¹, Ali Ağaçfidan², Dilek Biçici¹, Gül El Deisi¹

Özet: Hastanemizde antenatal polikliniğimize başvuran gebelerden alınan kan örneklerinde ELISA yöntemi ile HBsAg tarandı. 2207 gebe kadından 113 tanesinin serumunda HBsAg antijeni pozitif bulundu (% 5.12). Bunların eşleri ve daha evvelki çocukları aile içi bulaşıcılık yönünden araştırıldı, HBsAg ve anti-HBs'den herhangi birinin pozitifliği sırasıyla % 62.2 ve % 37 olarak bulundu. Maliyet-yarar ilişkisi ile tarama ve aşılamanın, ülkemiz için hastalananlara yapılacak harcama yanında önemsiz olduğu gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B virusu, gebelik, aile içi bulaşıcılık.

Summary: Incidence of HBsAg positivity in pregnancy. We have searched for HBsAg positivity in the pregnant women who came for antenatal care to our hospital. Of the 2207 pregnant women, 113 were HBsAg-positive (5.12%). When we looked their partners and children for positivity of either HBsAg or anti-HBs, we found the percentages as 62.2% and 37%. The costs of screenings and vaccinations for pregnant women and newborns are not important when we compare with the costs for treatment of patients.

Key Words: Hepatitis B virus, pregnancy, intrafamilial transmission.

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu dünyada giderek yayılan ana sağlık problemlerinden birisi olmaktadır. Etkeni olan HBV'nun bugün dünyada sayıları 210 000 000'u bulan taşıyıcının kanında bulunduğu, bunlardan da 170 000 000'unun Asya ülkelerinde yaşadığı tahmin edilmektedir (1). Bazı ülkelerde taşıyıcılık oranı % 15-20 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde de bu konuda farklı yöntemlerle, farklı bölgelerden çeşitli sonuçlar bildirilmiştir (3). Gebeler üzerinde geniş sayıda vaka çalışarak yapılan çalışmaların sayısı ise azdır.

Senede yaklaşık 20 000 doğumun olduğu hastanemizde, sağlıklı taşıyıcı bir annenin 3 aylık bebeğinin hastanemize fulminan hepatit bulguları ile interne edilmesi ve hepatik koma nedeni ile kaybedilmesi bizi geniş sayıda vaka üzerinde bir çalışma yapmaya yöneltti.

Halen devam eden çalışmamızın amaçları olarak şunlar belirlendi: HBV taşıyıcılığının sıklığını belirlemek, sosyoekonomik ilişkiyi göstermek, bu tip annelerden doğan bebeklerin farklı doz ve aşılarla aşılanarak aşılama şekillerini bebeklerin uzun dönemde takibini yaparak karşılaştırmak. Çalışmamızın son bölümü, çalışma ve takipler halen devam ettiği için ileride yayınlanacaktır.

Yöntemler

Çalışma antenatal polikliniğimize başvuran gebe kadınlar üzerinde, gebelik dönemine bakılmaksızın, çalışmayı kabul edenler üzerinde yapıldı. Gebelerden kan almadan önce gebeliklerinin sayısı, abortus ve kürtaj durum-

Tablo 1 . HBsAg-pozitif Vakalarla HBsAg-negatif Olanların Karşılaştırılması

	HBsAg-pozitif	HBsAg-negatif
Gebelerin yaş ortalaması	25.0	24.9 (P>0.1)
Gestasyon sayısı	2.1	2.0 (P>0.1)
Gelir dağılımı		
<750 000 TL	83 (% 73)	1410 (% 67.3)
>750 000 TL	30 (% 26.54)	684 (% 32.6) (P>0.1)
Eğitim durumu		
okuma bilmiyor	5 (% 4.38)	133 (% 6.35)
ilkokul	84 (% 73.6)	1473 (% 70.34)
orta	23 (% 20.3)	437 (% 20.8)
yüksek	1 (% 0.8)	51 (% 2.43) (P>0.1)
Abortus	16 (% 14.1)	282 (% 13.4) (P>0.4)
Kürtaj	13 (% 11)	262 (% 12.6) (P>0.4)
IV injeksiyon/kan transfüzyonu	45 (% 39.8)	931 (% 44.4) (P>0.2)
Sarılık anamnezi	9 (% 7.96)	105 (% 5) (P>0.2)

ları, öğrenim ve gelir durumları, sarılık geçirip geçirmediği, intravenöz injeksiyon, kan ve/veya kan ürünleri uygulanıp uygulanmadığı soruldu. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak derin dondurucuda saklandı ve en geç 10 gün içinde ELISA metodu ile HBsAg çalışıldı. HBsAg'nin pozitif olduğu vakalarda HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs gibi HBV'nun diğer serolojik markerleri çalışıldı. Çalışmada Wellcome Diagnostic Foundation'nun Wellcozyme adlı kitleri kullanıldı. Hastaların serolojik durumları belirlendi. HBsAg-pozitif vakaların adreslerine mektup yazılarak durumları bildirildi ve eşleri, varsa daha önceki çocukları hastaneye davet edildi. Bunlarda HBsAg ve anti-HBs çalışıldı. Bu gebelerin gebelikleri takip edilerek, doğumlarının hastanemizde yapılması sağlandı. Doğum yaptıktan sonra da bebekler en kısa zamanda görülerek gestasyon yaşı değerlendirildi, HBIG ve Hevac B 0.5 veya 1 ml ya da Engerix B 0.5 ml intramüsküler olarak yapıldı. Bebekler 15 aylık takibe alındı. HBsAg-negatif olanlarla pozitif olanlar gelir ve öğrenim durumları, IV injeksiyon, kan transfüzyonu, sarılık anamnezleri açısından karşılaştırıldı.

(1) SSK Bakırköy Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Bakırköy-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

Tablo 2 . HBsAg-pozitif Vakaların Serolojik Profili

	Vaka Sayısı	(%)
Sağlıklı taşıyıcılık	103	(91)
Kronik hepatit	6	(5.3)
Akut hepatit	1	(0.8)
Yakında geçirilmiş infeksiyon	3	(2.6)
HBeAg-pozitif vakalar	7	(6.11)

Maliyet-yarar ilişkisi tarama ve aşılama için yapılacak harcamaya ile, böyle bir tarama yapılmasa ve bulduğumuz orana göre akut veya kronik hasta olmasını beklediğimiz vakalar için yapılacak harcamayı, iş gücü ve mortaliteyi, hayat kalitesindeki düşmeleri ve topluma etkeni yaymaları ile olan maliyeti göz önüne almadan çıkartılmaya çalışıldı.

Tablo 4 . HBsAg-pozitif Vakaların Eş ve Çocuklarının Tarama Sonuçları

	Sayı	(%)
Taranan eş sayısı	62	(54.8)
HBsAg-pozitif eş sayısı	11	(18)
Anti-HBs bakılan eş sayısı	54	(47.8)
Anti-HBs-pozitif eş sayısı	21	(39)
Eşlerden hem HBsAg hem de anti-HBs çalışılanlar	53	(47)
Herhangi birinin pozitifliği	33	(62.2)
Taranan çocuk sayısı	32	(57)
HBsAg-pozitif çocuk sayısı	7	(21)
Çocuklardan hem HBsAg hem de anti-HBs çalışılanlar	27	(84)
Herhangi birinin pozitifliği	10	(37)

Sonuçlar

1991 yılının Şubat ayında başlayan çalışmamızın, Eylül ayı ortalarına kadar elde edilen sonuçları değerlendirildi. Bu süre zarfında 2207 gebe kadından kan alındı. Bu vakalardan 113 tanesi HBsAg-pozitif olarak bulundu (% 5.12). HBsAg-pozitif vakalarla, negatif olanlar anamnez bilgilerine göre karşılaştırıldığında Tablo 1'deki bulgular elde edildi. HBsAg-pozitif vakalarla HBsAg-negatif olanların gestasyon sayısı, gelir dağılımı, eğitim durumu, abortus ve kürtaj açısından aralarında istatistiksel farklılığın olmadığı görüldü. Karşımızda gelir ve eğitim durumu düşük olan bir grup vardı. İntravenöz injeksiyon, kan/kan ürünleri uygulanması açısından HBsAg-negatif olan vakaların, yüzde olarak HBsAg-pozitif olan vakalardan daha yüksek bir yüzdeye sahip olduğu görüldü, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ol-

Tablo 3 . HBsAg-pozitif Gebelerin Bebeklerine Ait Bilgiler

Sayı	(%)
Doğum yapanların sayısı	75 (66.3)
Bebeklerin gestasyon yaşları	
Prematüre bebek	3 (4)
Postmatüre bebek	1 (1.33)
Miadında bebek	71 (94.4)
AGA bebek	72 (96)
LGA Bebek	3 (4)
Doğumda HBsAg-pozitif bebekler	3 (4)
Bebeklerin aşılama saatleri	
İlk 4 saat içinde	27 (36)
4-24 saat içinde	22 (29.3)
24 saatten sonra	23 (30.7)
Aşılınmayan bebek sayısı	3 (4)

madığı görüldü. Sarılık anamnezi ise HBsAg-pozitif vakalarda HBsAg-negatif olanlara göre daha yüksek bir yüzde oranına sahip olarak bulundu, ancak aradaki farklılık istatistiksel anlamda sahip değildi. HBsAg-pozitif vakaların serolojik profili ise Tablo 2'deki gibi bulundu. Görüldüğü gibi vakaların % 91'lik kısmı sağlıklı taşıyıcı olarak bulundu. Vakalardan 7 tanesi HBeAg-pozitif bulundu (% 6.11). Vakalardan şu ana kadar 75 tanesi doğum yaptı (% 66.3). Bu doğumlardan 65 tanesi normal spontan doğum ile (% 86.6), 10 tanesi sectio cesarea ile (% 13.3) oldu. Bebeklerden 45 tanesi kız (% 60), 30 tanesi erkek (% 40) çocuğu olarak doğdu. Bebeklerin gestasyon yaşları Ballard metodu, doğumdan sonra hemen görülemeyen vakalarda son adet tarihleri göz önüne alınarak tayin edildi. Buna göre bulunan sonuçlar Tablo 3'te toplandı. Vakalarımızda prematüre doğum sadece % 4 vakada vardı. Vakalardan 3 tanesi doğumda

Tablo 5 . HBV İnfeksiyonunun Seyrinde Karşılaşılan Durumlar

* HBeAg-pozitif anneden doğan bebekte infeksiyon gelişme olasılığı	% 70-90
* Anti-HBe-pozitif sağlıklı taşıyıcıdan doğan bebekte infeksiyon	% 25
* Perinatal dönemde infeksiyonu alan bebekte sağlıklı taşıyıcılık	% 90
* Bu bebeklerden yaşla azalmakla birlikte taşıyıcılığın devam ettiği vakaların oranı	% 23-46
* Perinatal dönemde akut fulminan hepatit geçirebilecekler	% 1-2
* Fulminan hepatitlerde tedaviye rağmen eksitus olasılığı	% 60-90
* Kronik taşıyıcı olacak bebeklerde kronik aktif hepatit, siroz, hepatoselüler karsinoma gelişme olasılığı	% 25
* Hepatoselüler karsinomada cerrahi olarak tümör rezekt edilebilse dahi eksitus olasılığı	% 67

Tablo 6 . Maliyet-Yarar İlişkisi**Tarama ve Aşılama İçin Yapılan Harcamalar**

Yıllık doğum sayısı	20 000
HBsAg taşıyıcılığı prevalansı	% 5.1
Hepatitli gebe sayısı	1020
Tarama harcamaları	
HBsAg için	200 000 000 TL
Diğer markerler için	132 000 000 TL
Aşı (Hevac B)	119 340 000 TL
HBIG	255 000 000 TL
Toplam harcama	706 940 000 TL
Taranan hasta başına	35 347 TL

Tarama ve Aşılama Uygulanmasaydı Hasta Olabilecekler İçin Yapılacak Harcamalar

Perinatal dönemde infekte olabileceklerin sayısı	⇒	302
Erken infant döneminde hasta olabileceklerin sayısı	⇒	6
Akut fulminan hepatitle ölebileceklerin sayısı	⇒	4-5
Sağlıklı taşıyıcı olacakların sayısı	⇒	272
Bunlardan taşıyıcılıkları devam edebilecek olanlar	⇒	62-124
Kronik aktif hepatit (KAH), siroz, hepatoselüler karsinoma (HCC) geliştirebilecek olanların sayısı	⇒	16-32
Sonunculardan ölebileceklerin sayısı	⇒	9-18
Toplam ölebilecek olan hasta sayısı	⇒	13-23
Erken infant döneminde hospitalize edilebilecek 6 hasta için yapılacak harcama (hastanede destekleyici tedavi, tetkik için)	⇒	12-15 000 000 TL
Bu hastalardan akut fulminan hepatit geçiren 4-5 vakaya karaciğer transplantasyonu yapılmak istenirse	⇒	2-2 500 000 000 TL
KAH, siroz, HCC geçiren 16-32 hastanın hospitalizasyonu, tetkik, destekleyici tedavisi	⇒	40-80 000 000 TL
Bu vakalara karaciğer transplantasyonu yapılsa	⇒	8-16 000 000 000 TL
KAH vakalarında interferon tedavisi uygulansa (3-6 aylık tedavi için)	⇒	160-320 000 000 TL
Karaciğer transplantasyonu, interferon dahil toplam harcama	⇒	11 212 000 000 - 19 415 000 000 TL
Karaciğer transplantasyonu ve interferon hariç	⇒	52-95 000 000 TL
302 hasta başına en az harcama	⇒	172 185-37 125 827 TL
302 hasta başına en çok harcama	⇒	314 569-64 288 079 TL

HBsAg-pozitif bulundu (% 4). Bebeklerin 3 tanesinin annesi HBeAg-pozitif olarak, bir tanesi ise anti-HBc IgM-pozitif bulunmuştu. 7 tane HBeAg-pozitif vakamızın, 7 tanesi de doğurdu ve 3 tanesinin bebeği doğumda HBsAg-pozitif (% 42). Bebeklerin % 75'lik kısmı ilk 24 saat içinde aktif ve pasif olarak bağışıklanabildi. Bebekler halen izlenmektedir.

HBsAg-pozitif vakaların eşleri ve daha önceki çocuklarını HBsAg ve anti-HBs yönünden incelediğimiz zaman ise çok dikkat çekici sonuçlar bulduk. Buna göre hem anti-HBs, hem de HBsAg bakabildiğimiz eş veya daha önceki çocuklardan, herhangi birisinin pozitif olduğu vaka oranı sırasıyla % 62.2 ve % 37 olarak bulundu. Buna ait sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Maliyet-yarar ilişkisi tarama ve aşılama için yapılan harcamalarla, eğer böyle bir tarama ve aşılama programı uygulanmasa hastalanacaklar için yapılacak harcamalar karşılaştırılarak çıkartıldı. Bu hesaplamalara iş gücü

kayıpları, bu hastaların topluma etkeni yaymaları ile olan yeni hastalar için yapılacak harcamalar, hastaların yaşam kalitesindeki düşmeler katılmamıştır.

Senede 20 000 doğumun olduğu hastanemizde çalışmamızdaki bulduğumuz oranları göz önüne alırsak, HBsAg-pozitifliği % 5.12 olduğuna göre, bir senede hastanemize doğuma gelen kadınlar içinde 1020 tanesi HBsAg olacaktır. Taradığımız her hastanın HBsAg'sine kullandığımız testin maliyeti, hasta başına 10 000 TL'ye gelmektedir. 1020 vaka içinse HBV infeksiyonunun diğer serolojik markerleri için ortalama 130 000 TL harcama gerekir. Çocukların aşılmasında Hevac B kullanılmış olup taşıyıcı annelerden doğacak bebek başına aşı maliyeti 117 000 TL'dir. Hepatit B immün globülininin (HBIG) bebek başına maliyeti ise 250 000 TL'dir. Dolayısıyla 20 000 hastanın taraması, HBsAg anneden doğan bebeğin HBIG ve aşı ile aşılama sonucu taranan hasta başına yaklaşık olarak 35 347 TL para harcanacağını bulduk. Bunun yanında HBV ile ilgili klasik bilgilerimizi Tablo 5'te olduğu gibi hatırlayarak (4,5) ve bu klasik bilgileri kullanarak bulduğumuz prevalans oranı ve HBeAg pozitiflik oranını göz önüne alarak, tarama ve aşılama programımız olmasa hasta olabilecekler için yapılacak harcamaları, hasta başına en az 172 185 TL olarak bulduk. Maliyet-yarar ilişkisine ait hesaplamalarımız ayrıntılı olarak Tablo 6'da gösterilmiştir.

İrdeleme

HBV ile ilgili olarak ülkemizde çeşitli yayınlar yapılmış ve infeksiyonun ülkemiz için önemli bir sorun olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu sonuçlardan ELISA gibi hassas ve özgül metodlarla yapılan çalışmalarda ülke genelinde % 5-10'luk bir HBsAg pozitifliğinden bahsedilebilir. Bu oran bazı Güneydoğu Asya, Pasifik ve Afrika ülkelerindekinden düşük, ancak Avrupa ve Amerika'daki oranlardan çok yüksektir. Bu nedenle HBV infeksiyonu ülkemiz için önemli bir sağlık problemidir. Taranan gebelerde bulduğumuz % 5.1'lik oran Badur ve arkadaşlarının (6) İstanbul'da 500 sağlıklı kişide yaptığı bir çalışmada bulunan HBsAg-pozitiflik oranı olan % 5.1'e aynıdır. Dolayısıyla çalıştığımız popülasyonun toplum genelini yansıttığını söyleyebiliriz. Kontrol grubu olarak aldığımız HBsAg-negatif vakalarla, HBsAg-pozitif olan vakalar arasında yaş, gestasyon sayısı, gelir dağılımı,

eğitim durumu arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu bize eğitim ve gelir durumunun, çalıştığımız popülasyondaki homojenizasyon nedeniyle, HBV infeksiyonunda primer önemde olmadığını düşündürdü. Ancak bu durum, infeksiyonun daha az sıklıkta görüldüğü gelir ve eğitim durumunun yüksek olduğu gelişmiş ülkelere göre, ülkemizde neden daha yüksek bir oranda görüldüğünü açıklayabilir. Sarılık anamnezi; HBsAg-pozitif vakalarda oran olarak daha yüksek görülmesine karşılık, aradaki fark istatistiki anlama sahip değildi. İlginç ve dikkati çeken diğer bir konu da istatistiki bir anlama sahip olmamasına rağmen, HBsAg-negatif vakalarda İV injeksiyon, kan/kan ürünleri uygulamasının HBsAg-negatif vakalara göre yüksek oranda bulunmasıydı. Bilindiği gibi İV injeksiyon, kan/kan ürünleri uygulanması etkenin bulaşmasında en önemli yoldur. Ancak çalıştığımız gebelerde bunun görülmemesi, bulaşmada bu yoldan daha başka yolların ön planda olduğunu düşündürmektedir. HBsAg-pozitif vakalarımızın eş ve çocuklarını tarayarak bulduğumuz değerler, Badur ve arkadaşlarının (6) İstanbul'da buldukları anti-HBs-pozitiflik oranı olan % 20'den yüksektir. Bu nedenle aile içi temasla bulaşımın ve HBsAg-pozitif olanlarla cinsel ilişkinin HBV bulaşımında en önemli yol olduğunu düşünüyoruz. Aynı zamanda daha önceki çocuklarda bulunan yüksek pozitiflik oranları da vertikal veya horizontal yolla aneden çocuğuna bulaşımın da ülkemiz için çok önemli olduğunu düşündürmektedir ki bu literatüre uygun ve beklenen bir sonuçtur. Bu bulaşım zincirinin bir yerinden kırılması ülkemiz için zorunludur. Bu zincirin kırılması için portörlüğün en aza indirilmesi veya ortadan kaldırılması, bulaşma yollarının engellenmesi ve risk altındaki kişilerin aşılınması önemlidir. Portörlük oranının % 1'den yüksek olduğu ülkelerde gebelikte tarama testlerinin yapılması önerilmektedir. Hatta taşıyıcılık oranının % 0.1-0.4 olduğu Amerika'da dahi Centers for Disease Control tüm gebelerin gebelikte HBsAg yönünden taranmasını önermektedir (7). Bu durumda tarama ve aşılama için yapılacak harcamaların, hasta

olacak kişiler için yapılacak harcamalardan çok daha düşük olacağı, insan ve iş gücü kazancı olacağı literatürde bildirilmiştir. Gerçekten biz de çalışmamızda pozitif bir maliyet-yarar ilişkisi bulduk.

Sonuç olarak, HBV infeksiyonu ülkemiz için çok önemli bir halk sağlığı problemidir. Tarama ve aşılamayı zorunlu hale getirecek sağlık politikalarının bir an evvel uygulanmaya geçirilmesinde ülkemiz için sonsuz fayda vardır. Tarama ve aşılama için harcanacak para, kaybedilecek veya hasta olacaklar için yapılacak harcamaların yanında çok önemsizdir.

Kaynaklar

1. Szmuness W, Harley EJ, Ikram H, Stevens CE. Sociodemographic aspects of epidemiology of hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978: 297-320.
2. Tong MJ, Sun SC, Schaeffer BT, Chang NK, Lo KJ, Peters RL. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann Intern Med* 1971; 75: 687-591.
3. Fındık D, Tuncer İ, Günaydın M. Sağlıklı kan donörlerinde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) araştırması. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1989; 19: 47-51.
4. West DJ, Colandra GB, Ellis RW. Vaccination of infants and children against hepatitis B. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 585-603.
5. Balistreri WF. Viral hepatitis. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 375-409.
6. Badur S, Çetin E T, Töreci K. Relative occurrence of hepatitis A, B and NANB infections among viral hepatitis cases in Istanbul [abstract]. In: *International Congress for Infectious Diseases* (20-24 April 1985, Cairo, Egypt) *Abstract Book*, p.5.
7. Centers for Disease Control Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. Recommendation of the Immunization Advisory Committee. *MMWR* 1988; 37: 341-6, 351.