

Nevşehir Sulusaray'da hepatit C prevalansı ve olası risk faktörleri

Prevalance of hepatitis C virus infection and possible risk factors in Sulusaray, Nevşehir

Mevlüt Başkol¹, Mümtaz Mazıcıoğlu², Ahmet Öztürk³, Ali Zaimoğlu², Ömer Özbakır¹, Mehmet Yücesoy¹

Özet

Amaç: Hepatit C enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık, virüse maruz kalanların %80'inde kronikleşir, en az %30'unda da kronik karaciğer hastalığına yol açar. Hastalar genellikle rutin kontrollerde tesadüfen belirlenir. Bu çalışma, HCV'nin toplumdaki homojen olmayan dağılımını göstermek amacıyla tasarlanmıştır.

Yöntem: Orta Anadolu'nun Nevşehir ili Sulusaray beldesinde yaşayan 954 erişkin gönüllüde anti-HCV arandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 556 kadın ve 398 erkeğin yaş ortalamaları sırasıyla 42.9±16.0 ve 42.8±17.0 idi. Olguların 108'inde (11.3%) anti-HCV pozitif bulundu; bu olguların 89'u (%82.4) kadın, 19'u erkekti (%17.6). Anti-HCV pozitif olgular, anti-HCV negatif olanlardan daha yaşlıydı. Kan nakli, diş çekimi ve/ya da protezi yapdırma anti-HCV pozitifliği açısından önemli risk faktörleri idi. Anti-HCV pozitif kadınlarda doğum ve düşük sayısı önemli bir risk faktörü idi.

Sonuç: Yüksek riskli bölgeler belirlenmelidir. Böylece yüksek riskli bireyler belirlenebilir ve HCV hastalığı olanlar tedavi edilebilir. Yüksek risk altında olanlar, henüz aşısı bulunmayan hastalıktan ancak eğitimle korunabilir.

Anahtar sözcükler: HCV, prevalans, Orta Anadolu.

Summary

Objective: Hepatitis C virus infection is a major public health problem. Of those exposed to HCV, 80% become chronically infected, and at least 30% of carriers develop chronic liver disease. Patients are generally detected randomly during routine controls. This study was designed to reveal the non-homogenous prevalence of HCV.

Methods: 954 adult volunteers living in the village of Sulusaray at Nevşehir in central Anatolia, were screened for anti-HCV positivity.

Results: The mean age of the 556 female and 398 male volunteers was 42.9±16.0 and 42.8±17.0, respectively. Anti-HCV screening test was positive in 108 cases (11.3%); 89 of them (82.4%) were female and 19 were male (17.6%). Anti-HCV positive cases were older than anti-HCV negative cases. History of blood transfusion and tooth extraction and/or dental prosthesis were found to be significant factors for anti-HCV positivity. The number of births and abortus were significant factors in anti-HCV positive females.

Conclusions: High-risk areas have to be revealed. This will allow the treatment of chronic HCV patients and the protection of high-risk individuals. The education of people at high risk is the unique way to prevent the infection; since there is no yet specific vaccination for HCV.

Key words: HCV, prevalence, Central Anatolia.

Dünyada hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olan 170 milyondan fazla insana, her yıl 3-4 milyon kişi eklenmektedir.¹ HCV, akut hepatite karaciğer hastalığına ve siroza yol açabilen önemli bir hastalık etkenidir. En sık kan yolu ile bulaşır. En yaygın bulaşma nedenleri HCV taraması yapılmamış kanın nakli, sterilize edilmeden yeniden kullanılan iğne ve şırıngalardır.²

HCV aşısı henüz üretilmemiştir. Kronik C hepatiti-nin tedavisi pahalıdır: Küresel hepatit C yükünü azaltmak için yapılabilecek en önemli girişim, kan yoluyla bulaşmayı, parenteral uyuşturucu kullanımını azaltmaktır.

Türkiye'de, kronik hepatite ve karaciğer sirozuna yol açan kan ve kan ürünü kaynaklı en önemli patojen

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Uzmanı, Dr., Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Dr., Kayseri

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Biyoistatistik Uzmanı, Dr., Kayseri

HCVdir. Erişkinlerin %1'i HCV antikoru taşırlar; bu taşıyıcıların %25'inde kronik enfeksiyon gelişir.³ Antiviral tedavi, virüs çoğalmasını %52-84 oranında azaltabilir; anti-HCV seropozitivitesinin belirlenmesi bu nedenle önemlidir.⁴

Nevşehir, Erciyes Üniversitesi'nin hasta kabul ardalanında (hinterland) yer alır. Bu ilden gelen hastalarda büyük oranda kronik HCV enfeksiyonu görülmesi, ildeki meslektaşlarımızın da bu gözlemi doğrulamaları üzerine bu çalışma planlandı. Ön çalışma, Nevşehir ilinin Sulusaray beldesinin, HCV enfeksiyonu açısından en riskli bölge olduğu ortaya koydu. Üniversite hastanemize gelen HCV pozitif hastalar özellikle bu beldeden geliyordu; bölgedeki enfeksiyon hastalıkları uzmanları, sağlık ocakları personeli ve Nevşehir Sağlık Müdürlüğü yetkilileri de burada HCV'nin yaygın olduğunu bildiriyorlardı. Bununla birlikte hastalığın yaygınlığının nedeni henüz açıklığa kavuşmamıştı. Böylece, çalışmamızda hastalığın prevalansının belirlenmesini ve risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

En az bir yıldır Nevşehir Sulusaray'da oturan, 18 yaş üzeri kişilerin tamamı (1.486) çalışma evreni olarak kabul edildi. Bu kişilerin tamamı Sulusaray Sağlık Ocağı'na çağırıldı. Gelmeyenler ikişer kez daha çağırıldı, çalışmaya katılan 1.286 kişi ile yüz yüze görüşülerek demografik veriler, HCV bulaşmasındaki risk faktörlerini içeren soru formları dolduruldu. Soru formları doldurulanların, kan örneği vermek için iki hafta içinde sağlık ocağına gelmeleri istendi: 1.286 erişkinden 954'ü (74.2%) kan örneği verdi. Tarama testinin uygunluğunu belirlemek için duyarlılık, özgüllük ve pozitif öngörü değerini tartan doğrulama testi uygulandı. Soru formu doldurulan 332 kişi (%25.8) kan örneği vermedi.

Tarama için, çift antijen tabakalı immunoassay (tek kasette anti-HCV testi: Aide Bio-Tech Development Co. Ltd), doğrulama için mikropartiküllü enzim immunoassay testi (AxSYM HCV version 3.0 Abbott UK) kullanıldı. Tarama testi pozitif sonuç veren örneklerin HCV-RNA genotip ve serotipinin PCR ile belirlenmesi planlansa da, finansman sağlanamadığından yapılamadı.

Venöz kan örnekleri antekubital venden 9 ml'lik tüplü vakumlu düzenekle (Terumo® venoject) alındı. Örnekler 3.000 devirde 10 dakika santrifüje edildi. Santrifüj sonrası toplanan serumlar tarama testi yapılana kadar -80°C'de iki ay saklandı. Tarama testi sonrası anti-HCV pozitif örneklerle doğrulama testi uygulandı.

İstatistik Analiz

Demografik veriler ki-kare ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Anti-HCV pozitif olguların risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tarama ve doğrulama testleri ROC analizi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Kan örneği alınan 954 kişiden 556'sı kadın, 398'i erkekti (yaş ortalaması sırasıyla 42.9±16.0 ve 42.8±17.0, p>0.05). Çalışma grubuna ait özellikler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Anti-HCV tarama testi 108 kişide pozitif sonuç verdi. Bunlardan 89'u kadın (%82.4), 19'u (%17.6) erkekti (**Şekil 1**). Anti-HCV pozitif olanlar negatif olanlardan daha yaşlıydı (t=10.376, p=0.000). Anti-HCV pozitif olanların yaş ortalaması 55.5±13.0 anti-HCV negatif olanların yaş ortalaması 41.37±16.1 idi. Anti-HCV pozitifliği [18-40] yaşlarında %3.7 (n=17), [41-59] yaşlarında %13.4 (n=42), 60 yaş ve üzerinde ise %27.7 (n=49) idi (X²=75.675, p=0.000) (**Tablo 1**). Tarama testi, 556 kadından 89'unda (%16), 398 erkekten 19'unda (%4.8) pozitif sonuç verdi. Kronik aktif hepatit nedeniyle tedavi gören 6 hastaya doğrulama testi yapılmadı. Rastgele seçilen 90 kişi ve tarama testinde anti-HCV pozitif olan 102 kişiye doğrulama testi uygulandı. Anti-HCV negatif olan 90 kişiden 10'unda (%11.1) ve anti-HCV pozitif olan 102 kişinin 4'ünde (%3.9) doğrulama testi negatif sonuç verdi. Tarama testinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %90.7 ve %95.2 idi. Tarama testinin pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %96.1 ve %88.9 idi. Tarama ve doğrulama testlerinin karşılaştırıldığı ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0.930'du (p<0.0001).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, eğitim durumu, diş çekimi ve/ya da protezi, damar ya da kas içi enjeksiyon, cerrahi operasyon, önceki kan

Tablo 1. Çalışma gurubunun karakteristik özellikleri

Kişisel Özellikler	HCV + Ortalama±SD Ortanca (Minimum-maksimum)	HCV – Ortalama±SD Ortanca (Minimum-maksimum)	Z	P*
Yaş**	55.46±12.98	41.21±16.18	8.5	<0.001
	56.5 (23–80)	40.0 (18-47)		
18-40 yaş	36.0±4.83	28.53±6.90	4.24	<0.001
	38.0 (23–40)	28.0 (18-40)		
41-59 yaş	49.47±5.50	48.98±5.14	0.51	0.610
	50.0 (41–59)	49.0 (41-59)		
60 yaş ve üzeri	67.35±5.70	69.02±6.71	1.50	0.140
	67.0 (60–80)	70.0 (60-87)		
Cinsiyet** sayı (%)				
Erkek	19 (17–6)	379 (%44.8)	29.16	<0.001
Kadın	89 (82–4)	467 (%55.2)		
Bölgede ikamet** (yıl)	52.32±14.12	37.84±16.63	8.77	<0.001
	53.0 (18–79)	35.5 (1-96)		
Erkek	50.16±16.08	37.84±16.63	3.09	0.002
Kadın	49.0 (22–76)	36.09 (1-96)		
Kadın	52.77±13.72	36.09±17.50	8.19	<0.001
Kadın	56.0 (18–79)	38.0 (1-96)		
Eğitim düzeyi sayı (%)				
Okuryazar değil	27 (25.0)	90 (10.6)	29.33	<0.001
5 yıl	75 (69.4)	569 (67.3)		
8 yıl	4 (3.7)	94 (11.1)		
>9 yıl	2 (1.2)	93 (11.0)		
Dış tedavileri sayı (%)				
Evet	63 (58.3)	349 (41.3)	11.39	0.001
Hayır	45 (41.7)	497 (58.7)		
Kas içi enjeksiyon sayı (%)				
Evet	92 (85.2)	651 (77.0)	3.31	0.007
Hayır	16 (14.8)	195 (23)		
Cerrahi operasyon sayı (%)				
Evet	28 (25.9)	177 (20.9)	1.14	0.290
Hayır	80 (74.1)	669 (79.1)		
Kan nakli sayı (%)				
Evet	16 (14.8)	43 (5.1)	14.002	<0.001
Hayır	92 (85.2)	803 (94.9)		
Doğum***				
	4.17±2.44	2.94±2.25	4.77	<0.001
	4.0 (0–10)	3.0 (0-12)		
Düşük***				
	0.56±1.11	0.37±0.73	1.36	0.170
	0.0 (0–6)	0.0 (0-5)		
Kürtaj***				
	0.29±0.59	0.25±0.58	0.77	0.440
	0.0 (0-2)	0.0 (0-4)		
Rahim içi araç***				
	0.51±0.79	0.62±0.94	1.07	0.280
	0.0 (0-3)	0.0 (0-5)		

*Gruplar cinsiyet, eğitim, cerrahi dış operasyonları, kas içi enjeksiyon, cerrahi operasyon ve kan nakli açısından ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Mann Whitney U testi yaş ve bireylerin ikametleri için yapılmıştır, **Üstte ortalama ve standart sapma, altta ortanca ile minimum ve maksimum değerler verilmiştir, ***Bu değişkenler yalnızca kadınlarda hesaplanmıştır.

nakillerinin, HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü oldukları belirlendi (Tablo 2). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise yaş, kadın olmak, diş çekimi ve/ya da protezi yaptırmak, daha önce kan nakli yapılmış olması HCV enfeksiyonu yönünden istatistiki olarak önemli risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 2). Çok değişkenli modelde en güçlü risk faktörleri önceden geçirilen cer-

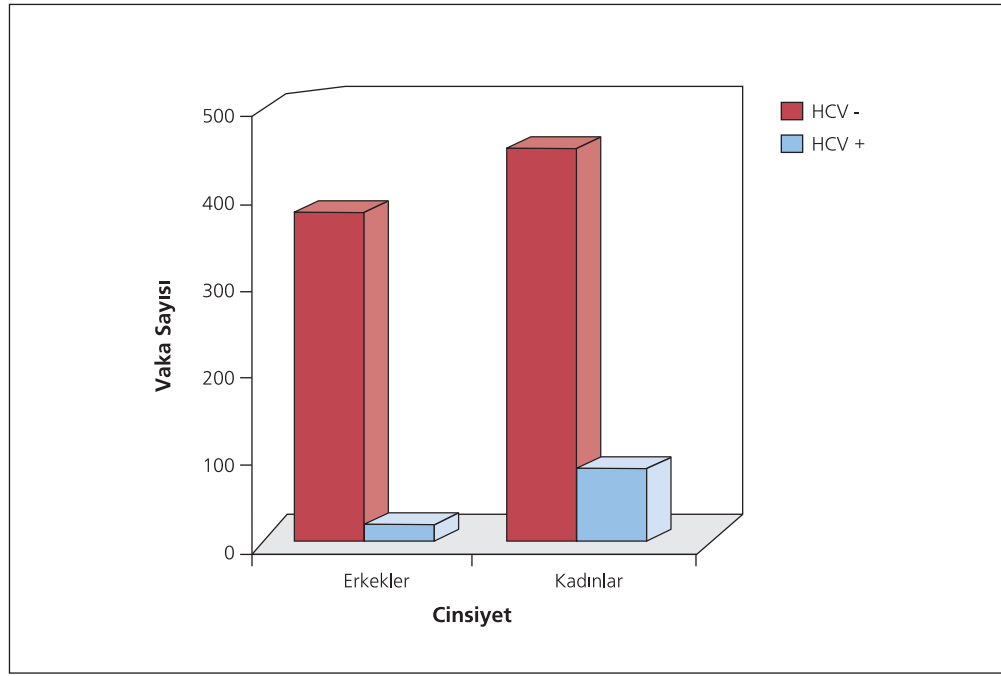
rahi operasyon ve kan nakli olarak belirlenmesine rağmen bu iki değişken arasında güçlü korelasyon bulunması nedeniyle önceden geçirilen cerrahi operasyonlar modelden çıkarıldı.

Kadınlar önceki doğum, düşük, intrauterin araç kullanımı, kürtaj sayıları açısından anti-HCV pozitif olup olmamaları açısından da değerlendirildi.

Tablo 2. Risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	β	p	Odds oranı	%95 GA*
Tek değişkenli analiz				
Yaş	0.053	<0.001	1.054	1.040-1.068
Cinsiyet				
Erkek			1	2.275-6.353
Kadın	1.335	<0.001	3.802	
Eğitim düzeyi				
Okuryazar değil			1	
5 yıl	-0.822	<0.001	0.439	0.268-0.719
8 yıl	-1.953	<0.001	0.142	0.049-0.422
>9 yıl	-2.635	<0.001	0.072	0.017-0.310
Diş tedavisi				
Evet			1	0.334-0.753
Hayır	-0.690	0.001	0.502	
Kas içi enjeksiyon				
Evet			1	0.333-1.011
Hayır	-0.544	0.055	0.581	
Cerrahi operasyon				
Evet			1	0.477-1.199
Hayır	-0.280	0.234	0.756	
Kan nakli				
Evet			1	0.167-0.568
Hayır	-1.178	<0.001	0.030	
Çok değişkenli analiz				
Yaş	0.056	<0.001	1.058	1.042-1.073
Cinsiyet				
Erkek			1	2.877-8.863
Kadın	1.619	<0.001	5.050	
Diş tedavisi				
Evet			1	0.393-0.973
Hayır	-0.450	0.038	0.619	
Kan nakli				
Evet			1	0.170-0.658
Hayır	-1.094	<0.001	0.335	

*Güven aralığı (GA)



Şekil 1. Cinsiyete göre anti-HCV pozitifliği.

Daha önceki doğum ve düşük sayıları anti-HCV pozitif olmaları açısından önemli bulundu (Tablo 3). Çok değişkenli regresyon analizi ise sadece doğum sayısını önemli bir risk faktörü olarak belirledi (Tablo 3).

Tartışma

Çoğu Avrupa ülkesinde, anti-HCV seropozitifliği %0.5-2 arasındadır.⁵⁻⁷ Anti-HCV pozitifliği İtalya'da %5 dolayında olup, ülkenin bazı bölgelerinde %12.6'ya ulaş-

maktadır.⁸ Akdeniz havzasında HCV prevalansı genel olarak yüksektir.⁵ Mısır'daki oran %20'ye ulaşmaktadır.⁸

Türk toplumunda, erişkinlerde saptanan en yüksek anti-HCV prevalansı %1.7'dir.⁹ Hastalığın ülkemizde daha önce belirlenen prevalansı, Avrupa'dakine yakındı; ne var ki çalışmamız, Sulusaray beldesindeki prevalansın %11.3 olduğunu gösterdi. Çalışmamızı, beldedeki sağlık çalışanlarının (enfeksiyon ve iç hastalıkları uzmanları, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları) hastalığın yaygınlığına ilişkin bildirimleri nedeniyle planlamıştık. Böylece

Tablo 3. Kadınlarda risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	β	p	Odds oranı	%95 GA*
Tek değişkenli analiz				
Doğum	0.211	<0.001	1.235	1.126-1.356
Düşük	0.246	0.047	1.279	1.003-1.631
Kürtaj	0.116	0.537	1.123	0.777-1.623
Rahim içi araç	-0.157	0.254	0.855	0.653-1.119
Çok değişkenli analiz				
Doğum	0.211	<0.001	1.235	1.126-1.356

*Güven aralığı (GA)

söz konusu bildirimler doğrulanmış oldu. Bu ilk çalışma, ülkemizdeki HCV prevalansı yüksek bölgelerin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Bulgularımıza göre başlıca risk faktörleri kan nakli ile diş çekimi ve protezidir. Bu bölgede ve Anadolu'nun değişik yerlerinde diş dolgusu, çekimi ve protezini diş teknisyenleri yapmaktadırlar. Son zamanlarda bu kişilerce yapılan diş ile ilgili işlemlerin azalmasıyla bulaşma oranının düştüğünü düşünmekteyiz. Bu çıkarım, çalışma evrenimizdeki gençlerde prevalansın daha düşük olması ile uyumludur.

Geçmişte, kan ve kan ürünleri alanlar da HCV enfeksiyonu riski altındaydılar. Son 25 yılda kan ve kan nakli öncesinde HCV taraması uygulamaya girmiştir. Türkiye'de 1990'da steril tek kullanımlık enjektör, 1995'te ameliyat öncesi HCV taraması zorunlu kılınmıştır.

Bu çalışmada da HCV seropozitivitesinin, yaşı 40'ın üzerinde olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu kişilerdeki bulaşma yolu, kaynatılarak yeniden kullanılan cam enjektörler, hekim dışı kişilerce yapılan diş tedavileri ve kan nakli olabilir. Sulusaray beldesinde cam enjektör kullanarak enjeksiyon yapan tek sağlık teknisyeninin hepatosellüler kanser nedeniyle vefat ettiğini öğrendik.

Çalışmamızda, kadınlarda saptanan HCV seropozitivitesi erkeklerin yaklaşık 3 katı idi. Bu durum geçirilmiş cerrahi operasyonlar ile açıklanamamıştır. Sağlık ocağı çalışanları ve halktan alınan bilgilere göre, 2000 yılı öncesine kadar, bölgede, sağlık ocağı ve evde yapılan tüm doğumları, bu tarihte emekli olan tek ebe yaptırmıştı. Dolayısıyla kadın/erkek farkının bu durum ve yapılan kan nakilleri ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

HCV enfeksiyonu, cinsel yolla ya da hane halkı arasında da bulaşabilir.¹⁰⁻¹² Anti-HCV pozitif 102 hastamızın

77'sini 22 ailenin farklı kuşaklarının bireyleri oluşturuyordu; bu yığılma, hastalığın ev halkı arasında ya da perinatal geçişle de bulaşabileceğini düşündürmektedir. Evlilerin yalnızca %6'sında her iki eşin de seropozitif olması, cinsel yolla geçişin düşük oranda olabileceğini düşündürmektedir.

HCV enfeksiyonu sinsi seyredir. Saptadığımız enfekte bireylerin çoğu bundan habersizdi. Ülkenin farklı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından farklı ölçüde riskli olabilmektedir. Enfeksiyonun yayılımı açısından benzer özellikler taşıyan bölgelerin saptanmasının yayılımı sınırlandırmakta yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362(9401): 2095-100.
2. Thomson BJ, Finch R.G. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 86-94.
3. Ökten A. Hepatit C virus enfeksiyonu-Genel bakış. *Viral Hepatit 2003'de*. Ed. Tekeli E, Balık İ. 1. Baskı. İstanbul, Deniz Ofset, 2001; 180-2.
4. Hadziyannis S, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
5. World Health Organization. Hepatitis C-global prevalence (updated weekly epidemiological record 1996; 74: 425-7.
6. Viral Hepatitis Prevention Board. Hepatitis A, B & C: defining workers at risk. *Viral Hepatitis* 1995; 3.
7. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
8. Lavanchy D, McMahon B. Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. *Hepatitis C'de*. Ed. Liang TJ, Hoofnagle JH. San Diego, Academic Press, 2000; 185-202.
9. Yousefi AR, Arslantürk A, Bingöl N, Akdenizli MA, Ommety R. Non-donor popülasyonda anti-HCV prevalansı. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre kitabı, Antalya, 1999: 186.
10. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html. adresinden 04/02/2009 tarihinde erişilmiştir.
11. Riestra Menendez S, Rodriguez Garcia M, Sanchez San Roman F ve ark. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991; 19: 431-3.
12. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: 96-100.

Geliş tarihi: 02.01.2009

Kabul tarihi: 05.04.2009

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Dr. M. Mümtaz Mazıcıoğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
38039 Kayseri
e-posta: mazici@erciyes.edu.tr