

KRONİK HEPATİT B VİRUS TAŞIYICILARINDA HEPATİT D VİRUS ENFEKSİYON İNSİDANSI

INCIDENCE OF HEPATITIS D VIRUS INFECTION IN CHRONIC HEPATITIS B VIRUS CARRIERS

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU*, Altuğ BARUT**, Ali İNAL**

Özet: Kronik Hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarında Hepatit D virus (HDV) enfeksiyon insidansı 72 (% 61.5)'si erkek, 45 (% 38.5)'i kadın olmak üzere 117 olguda (Yaş ort: 34.8) araştırıldı. Kronik HBsAg taşıyıcıların 26'sı (% 22.2) asemptomatik taşıyıcı idi. Diğer kronik HBsAg taşıyıcılarının 29'unda (% 24.7) kronik persistan hepatit, 20'sinde (% 17.0) kronik lobuler hepatit, 23'ünde (19.6) kronik aktif hepatit ve 19'unda (% 16.2) posthepatitik siroz saptandı. 117 olgunun 19'unda (% 16.2) HDV serolojik markerları pozitif bulundu.

Summary: In carriers of HBsAg (Hepatitis B virus surface antigen) the incidence of Hepatitis D virus infection was studied in 72 (% 61.3) males and 45 (% 38.5) females, totally in 117 cases with a mean age of 34.8 years. There were 26 (% 22.2) asymptomatic carriers of HBsAg where in other chronic carriers the diagnosis were as follows; 29 (% 24.7) chronic persistant hepatitis, 20 (% 17.0) chronic lobular hepatitis, 23 (% 19.6) chronic active hepatitis and 19 (16.2) posthepatitic cirrhosis. The incidence of HDV serologic markers were found to be positive in 19 (% 16.2) out of 117 cases.

G İ R İ Ő

Hepatit D virusu (HDV), bulaşabilmesi ve replike olabilmesi için Hepatit B virus (HBV) una gereksinimi olan defektif bir RNA virusudur (1, 2). İlk kez 1977 yılında Rizetto ve ark. tarafından HBsAg taşıyıcısı bir olguda hepatosit çekirdeğinde delta antijeni olarak isimlendirilen bir antijen ile bu antijene karşı gelişmiş antikolar tanımlanmıştır (3). HDV enfeksiyonu, zemindeki HBV enfeksiyonuna bağlı olarak farklı klinik formlar oluşturur. Bu formlar akut HBV/HDV ko-enfeksiyonu ile HBsAg taşıyıcılarında

* Doç. Dr., GATA Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

** Dr., GATA Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

görülen akut ve kronik HDV süperenfeksiyonudur (4). Kronik HBsAg taşıyıcılarında HDV süperenfeksiyonu, mevcut hepatit tablosunun ağırlaşmasına ve hızla siroza ilerlemesine yol açar (5, 6). Akut HBV/HDV ko-enfeksiyonu genellikle fulminan hepatit tablosu oluşturur (5, 7).

Kronik HDV enfeksiyonunun tanısı, serumda HDV'ye karşı gelişmiş antikorların (Anti-HD) ve karaciğer biyopsi örneklerinde Delta antijeninin (HD-Ag) gösterilmesi ile konulur (8). Günümüzde yaygın-olarak kullanıma girmiş olan Anti-HD IgM ve IgG serolojik markerlarını kullanarak akut ko-enfeksiyonu ile süperenfeksiyonu ve kronik HDV enfeksiyonunu ayırt etmek mümkündür (9). Ancak serolojik tanının, enfeksiyonun gerçek durumunu yansıtmadığı olgularda, serum HDV-RNA düzeyinin ölçülmeside gerekli olabilir (10). HDV enfeksiyonu Akdeniz ülkelerinde (Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Doğu), Batı Afrika da, Amazon bölgesinde (Güney Amerika), Batı Pasifik Adalarında ve Uzak Doğuda endemiktir (5). Batı Avrupa Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletlerinde HDV enfeksiyon prevalansı yüksektir. Ancak bu non-endemik bölgelerde bazı risk faktörleri, damar içi ilaç bağımlılığı (9), multiple transfüzyon yapılan olgular (11), erkek homoseksüeller (5.6) ve Human İmmundeficiency virus (HIV) ile enfekte olgular (12) HDV enfeksiyon insidansını artırmaktadır. HDV prevalansı HBV prevalansı ile paralellik gösterdiği için HBV taşıyıcılığının yüksek olduğu toplumlarda HDV insidansı genellikle yüksek bulunmaktadır (13). Bu çalışma, kronik HBsAg taşıyıcılarında HDV enfeksiyonunun sıklığı ve serolojik özelliklerini araştırmak için yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1989-1991 yılları arasında kliniğimizde damar içi ilaç kullanım hikayesi olmayan ve en az 6 aydır HBsAg pozitifliği olan 117 olguda karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Karaciğer iğne biyopsisinin yanısıra tüm olgularda serum transaminaz düzeyleri, HBV ve HDV serolojik markerları araştırıldı.

Çalışma, 72 (% 61.5) erkek, 45 (% 38.5) kadın olmak üzere kronik HBsAg pozitifliği saptanan 117 olgu üzerinde yapıldı. Olguların yaş ortalaması 34.8 (20-54) olarak bulundu. Olgular 4 ay ile 2 yıl arasında değişen sürelerde takip edildi (ortalama 14 ay). Transaminaz düzeyleri normal olan 26 asemptomatik HBsAg taşıyıcısı dışındaki 91 olguya karaciğer biyopsisi yapıldı.

HBV ve HDV serolojik markerlarına serum örneklerinde bakıldı. Antekübital venden alınan kan örnekleri, serumlar santrifüje edilip ayırdıktan sonra çalışana kadar -20 °C'de deep-frezer'da saklandı. Olguların

tümünde; HBsAg, HBcAg, Anti-HBe, Anti-HBc total, Anti-HBc IgM, Anti-HBs, Anti-HD IgM ve IgG ile HD Antijenine (HD-Ag) bakıldı. Serolojik çalışmaların tümü mikroenzim immunoassay yöntemi ile ve Welcome (Dartford, İngiltere) kitleri kullanılarak GATA İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı.

İstatistik çalışmaları CDC (Centers for Disease Control)'nin Epidemio-
lojik information-(epi-info) paket programı kullanılarak, X (Yates düzeltilmiş değerleri) ve 0.95 güvenirlilik sınırları içinde P değerleri hesaplanarak yapıldı.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan kronik HBsAg taşıyıcısı 117 olgunun 19'unda (% 16.2) Anti-HD IgG ve/veya Anti-HDIgM pozitifliği saptandı. Karaciğer iğne biyopsisi ile olguların 26'sı (% 22.2) asemptomatik HBsAg taşıyıcısı, 29'u (% 24.7) kronik persistant hepatit (KPH), 20'si (% 17.0) kronik lobuler hepatit (KLH), 23'ü (% 19.6) kronik aktif hepatit (KAH) ve 19'u (% 16.2) posthepatitik siroz (PHS) olarak değerlendirildi. Olgularımızın 4'ünden alınan ilk serum örneğinde Anti-HD IgM düzeyleri pozitif bulunurken, bu olguların Anti-HD IgG düzeyleri negatif olarak bulundu. Ancak serolojik olarak Anti-HD IgM serum düzeylerinin titremetrik olarak giderek arttığı ve bu olguların daha sonra tekrarlanan Anti-HD IgG ölçümlerinin pozitif olduğu saptandı. 19 olgunun 7'sinde (% 36.8) hem Anti-HD IgM hemde IgG düzeyi birlikte pozitif iken, 12 olguda (% 63.2) tek başına Anti-HD IgG pozitifliği bulundu. 12 olgunun 1 tanesi (asemptomatik HBsAg taşıyıcısı) dışında tüm olgularda serum ALT düzeyi normalden 3-12 kat yüksekti. Tablo 1'de sonuçların karaciğer histopatolojilerine göre dağılımı yer almaktadır.

117 olgunun 52'sinde (% 44.4) HBeAg pozitif, 63'ünde (% 53.8) Anti-HBe pozitif ve 2 olguda HBeAg/Anti-HBe negatif bulundu. HDV serolojik markerları pozitif bulunan olguların 6'sında (% 31.5) HBeAg pozitif bulundu. Buna karşılık 13 olguda (% 68.5) Anti-HBe pozitif idi. Tablo 2'de Anti-HD IgG ve Anti-HD IgM pozitif olguların HBV serolojik markerları ile olan ilişkisi görülmektedir.

HDV serolojik markerları ile HBV serolojik markerlarının karaciğer histolojisi ile ilişkileri de araştırıldı (Tablo 3). Kronik aktif hepatitli 5 (% 21.7) olguda, sirozlu 2 olguda (% 10.5) Anti-HBe pozitif bulundu.

HDV antikorlarının pozitif bulunduğu olguların tümünde serum HDAg'nin ölçülebilir sınırdan olmadığını bulduk.

Tablo 1
Kronik HBV Enfeksiyonunda Anti-HD Sıklığı

Karaciğer Histolojisi			Anti-HDIgM		Anti-HDIgG		Toplam		P
	Sayı	%	n	%	n	%	n	%	
Asemptomatik taşıyıcı	26	22.2	-	-	1	3.8	1	3.8	>0.1
Kronik persistant	29	24.7	-	-	2	6.8	2	6.8	>0.2
Kronik lobuler	20	17.3	1	5	3	15.0	4	20	>0.5
Kronik aktif	23	19.6	4	17.3	3	13.0	7	30.4	>0.05
Siroz	19	16.2	2	10.5	3	15.8	5	26.3	>0.05
Toplam	117	100	7	36.8	12	63.1	19	100	-

Tablo 2
HDV Serolojik Markerları ile HBV Serolojik Markerları Arasındaki İlişki

HD Serolojisi	HBV Serolojisi				
	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBcIgM
Anti-HD IgM/G	7	-	2	5	-
Anti-HD IgG	12	-	4	8	4
Toplam	19	-	6	12	4

Tablo 3
HDV ve HBV Serolojik Markerları ile Karaciğer
Histopatolojisi Arasındaki İlişki

Karaciğer Histolojisi	Anti-HDIgG/IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBeIgM
Asemptomatik taşıyıcı	1	-	1	-
Kronik persistant	2	-	2	-
Kronik lobuler	4	1	3	1
Kronik aktif	7	2	5	2
Siroz	5	3	2	1
Toplam	19	6	13	4

Olguların yaş gruplarına göre dağılımları ve HDV serolojik marker pozitifliği incelendiğinde, 3'üncü dekattaki olgularda Anti-HD pozitifliği % 20.9, 4'üncü dekattaki olguda % 18.75 olarak bulundu. Bu değerler 2'inci dekatta % 11.7, 5'inci dekatta % 6.6 idi (Tablo 4).

Tablo 4
Yaş Gruplarına Göre HDV Serolojik Özellikleri

Yaş	HBsAg (+)	Anti-HD (+)	%	P
20-29	27	3	11.7	>0.1
30-39	43	9	20.9	>0.5
40-49	32	6	18.75	>0.5
50-54	15	1	6.6	>0.2

T A R T I Ş M A

Yüzonyedi kronik HBsAg taşıyıcısında, HDV serolojik marker pozitiflik oranını % 16.2 olarak bulduk. Olgularımızın hiçbirinde HDV enfeksiyonu için bilinen risk faktörleri yoktu.

HBV TAŞIYICILARINDA HDV İNSİDANSI

Kronik HDV süper-enfeksiyonu, yapılan pekçok çalışmada, bölgenin coğrafi özellikleri, risk faktörleri göz önüne alınarak prevalansı değerlendirildiğinde çok farklı sonuçlar vermektedir. İsviçre'de bu oran % 2.4, New York'da % 3, Yunanistan'da % 14'dür (7). Araştırılan olguların % 88'inin damar içi ilaç bağımlısı olduğu bir çalışmada, süper-enfeksiyonunun prevalansı % 42 oranında bulunmuştur (14). Güney İtalya'da HDV enfeksiyonuna yakalanma oranı % 13.7-22 arasında değişmektedir. Süper-enfeksiyon oranı ise tüm HDV olgularının % 84'ünü oluşturmaktadır (13). Batı Almanya'da yapılan ve risk grupları dışında yer alan kronik HBsAg taşıyıcılarında Anti-HD pozitifliği % 44.1 bulunmuştur (15). Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada HDV süper-enfeksiyonu % 8.6 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada, kronik HDV enfeksiyonu bulunan olguların % 15.5'inde kronik aktif hepatit (KAH) olduğu bildirilmiştir (16). Irak'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise kronik HBsAg taşıyıcılarında HDV süper-enfeksiyon oranı % 30.8 bulunmuştur. Bu olguların % 11.5'inde HBcAg pozitif, % 57.7'sinde Anti-HBc pozitif bulunmuştur (17). Bu sonuçlar ile Türkiye'de kronik HDV enfeksiyon prevalansının, enfeksiyonun endemik olduğu Orta Doğu ile Doğu Avrupa Ülkelerinde enfeksiyon prevalansı arasında kaldığı ve geçiş bölgesi özelliğinde olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda asemptomatik HBsAg taşıyıcısı 1 olguda Anti-HD IgG pozitifliği bulduk (% 3.8). Bu oranı Ökten ve ark. % 2.4 (18), Badur ve ark. % 2.18 (19), Rassam ve ark. (Irak) % 4.7, Gmelin ve ark. (Batı Almanya) % 0.02 (15), Rizetto ve ark. % 5.6 (20), Sagnelli ve ark. (A.B.D.) % 7.2 (6) olarak bildirmişlerdir.

Biyopsi ile kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit tanısı konulmuş olgularda Anti-HD pozitifliği, yurdumuzda yapılan çalışmalarda sırası ile % 20-% 30 (18), % 8-% 41 (19) ve yalnız kronik aktif hepatit için bir başka çalışmada % 42 (21) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kronik persistan hepatitde HDV enfeksiyonu % 6.8, kronik aktif hepatitde ise % 30.4 oranında saptandı. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bu oran farklılıklar göstermektedir. Pilleri ve ark., KPH'de % 3.6, KAH'de % 23.9 oranında Anti-HD pozitifliği bulduklarını bildirmişlerdir (7). Rizetto ve ark. İtalya'da yaptıkları bir çalışmada bu oranı KAH için % 29.2 (20), Govindarajan ve ark. A.B.D.'de yaptıkları bir çalışmada % 31.5 olarak bildirilmiştir (22). Sagnelli ve ark., KAH'lı 40 olgunun 16'sında HDV enfeksiyonu saptamışlardır (% 40) (6).

Çeşitli çalışma gruplarında sirozlu olgularda HDV prevalansına ait farklı sonuçlar elde edilmiştir. HBsAg pozitif sirotik olguların % 17-25'inde HDV süper-enfeksiyonu saptanmıştır (6, 16). Bizim çalışmamızda bu oran % 26.3

bulundu. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran % 22-30 arasında değişmektedir (18, 19, 21).

Çalışmamızda kronik HDV enfeksiyonu saptanan olguların 6'sında HBeAg pozitif (% 31.5), 13'ünde Anti-HBe pozitif (% 68.5) bulundu. Yapılan pek çok çalışmada HBeAg/Anti-HBe pozitifliği konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. HBeAg pozitif olan olgularımızda Anti-HD IgM serum konsantrasyonunun yüksek olduğunu gördük. Bu bulgu, HBeAg pozitif olgularda kronik enfeksiyonun, HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu ile düzelebileceğini gösteren çalışmalar ile uyumludur (6, 7, 8, 14). Bu çalışmalarda da, HBeAg/HBe pozitiflikleri sırası ile % 10-26 ile % 53-77 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (17, 18, 20, 22, 15). HDV gelişen bu olgularda elde edilen HBeAg/Anti-HBe sonuçları ile, HBV enfeksiyonunun doğal seyrine HDV süper-enfeksiyonunun fazlaca etkisi olmadığı söylenebilir (7). Delta antijenemisi, akut ko-enfeksiyonda antikör cevabı oluşmadan veya akut süper-enfeksiyonun akut veya preakut döneminde saptanabilir. Çalışmamızda, HDV enfeksiyonu gösteren 19 olgunun hiçbirinde HD-Ag'ni serumda saptayamadık. Bu konuda literatürdeki bulgular da çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (8).

Kronik HDV enfeksiyonu insidansının yaş ve seks ile bağlantısının arandığı çalışmalarda, bu iki parametre ile HDV enfeksiyon insidansı arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir (3). Ancak risk grupları göz önüne alındığında HDV enfeksiyonunun, yaşamın 2, 3 ve 4'üncü dekatlarında daha çok rastlanabildiğini gösterir sonuçlar vardır (3, 8, 23). Çalışmamızda HDV enfeksiyonunun 3. ve 4. dekatta daha yüksek oranda ortaya çıktığı görülmesine rağmen, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($P > 0.5$).

Sonuç olarak, endemik kuşakta yer alan ülkemizde HDV süper-enfeksiyonunun, HBsAg taşıyıcılığının % 5.5 (Prof. Dr. Özden Uzunaliçoğlu, III. Hepatoloji Kongresi 5-9 Kasım 1991, Nevşehir, kişisel konuşması) civarında olduğu da düşünülecek olursa önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca KAH, siroz gibi ağır karaciğer hasarlarında Anti-HD sıklığının yüksek olarak görülmesi nedeniyle, süper-enfeksiyonun prognozunun kötü olduğu ve sonuçları bakımından HBV enfeksiyonundan daha olumsuz etkileri olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Liaw YF, Chu CM, Sheen Is, Huang MJ: Heterosexual transmission of Hepatitis delta virus in the general population of an area endemic for Hepatitis B virus infection: A prospective study. *J Inf Dis*, 162: 1170-1172, 1990.
2. Lange WR, Cone EJ, Snyder FR: The association of Hepatitis delta virus and Hepatitis B virus in parenteral drug abusers. *Arch Intern Med*, 150: 365-8, 1990.
3. Masihi KN, Langei W: Infection with delta virus in West Berlin. In Ed. Zuckermann AJ, *Viral Hepatitis and liver disease*. Alan R Liss, Inc, 430-432, 1988.
4. Govindarajan S, Valnluick B, Bakkar GL: Evaluation of a commercial Anti-delta EIA Kit for detection of Antibodies to Hepatitis delta virus. *J Exp Imm*, 64: 1012-1017, 1990.
5. Gerken G, Meyerzum Büschenfelde KH: Chronic Hepatitis delta virus (HDV) infection. *Hepato Gastroenterol*, 38: 29-32, 1991.
6. Sagnelli E, Feloco FM, Rapicetta M, Stroffolini T, FetruzzIELLO A, Annella T, Chionne P, Pasquale G, Filippini P, Peinnetti P, Aprea L, Sarrecchia B, Piccinino F, Giustu G: Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg Chronic Carriers. *Infection* 19 (3): 741-54, 1991.
7. Pilleri G, Faa G, Liguori C, Goffi C, Goffi C, Lai E: Hepatic expression of Hepatitis B and delta virus antigens in patients with acute and chronic hepatitis. *J Inf Dis*, 157: 403-11, 1985.
8. Farci P, Gerin JL, Aragonda M, Lindseu L, Crivelli O, Balestrieri A, Thomas HC, Rizetto M: Diagnostic and prognostic significance of the IgM Antibody to the Hepatitis delta virus. *JAMA*, 255: 1443-6, 1986.
9. Pol S, Dubois Fiyor Moingeard P, Zignego L, Housset C, Brechot C, Goudeau A, Berthelot Pl: Hepatitis delta virus infection in French male HBsAg positive homosexuals. *Hepatology*, 10 (3): 342, 1989.
10. Govindarajan S, Gupta S, Valinluick B, Redeker AG: Correlation of IgM Anti-Hepatitis delta virus (HDV) to HDV RNA in sera of Chronic HDV. *Hepatology*, 10 (1): 34-35, 1989.
11. Rizetto M, Morello C, Mannueei PM, Goche DJ, Spero JA, Lewis JH, Van Thiel DH, Seufoni C, Peyretti F: Delta infection and liver disease in Hemophilic carriers of Hepatitis B surface antigen. *J Inf Dis*, 162 (4): 1470-76, 1990.
12. Bailly D, Dervau A, Servant D, Parguet PJ: Prevalence of Hepatitis B virus, delta agent and human immunodeficiency virus infection in drug addicts. *Biomed Pharmacother*, 4343: 431-437, 1989.
13. Rizetto M, Ponzetto A, Bonino F, Smedile A: Hepatitis delta virus infection: Clinical and Epidemiological aspects In Ed. Zuckermann AJ. *viral Hepatitis and liver disease*, Alan R. Liss. Inc NY, pp: 389-394, 1988.
14. Krogsgaard K, Aldershvile J, Kryfer P, Andersson P, Neilsen JD, Hasson BG: Hepatitis B virus DNA, HBeAg and delta infection during the cours from acute to Chronic Hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 5 (5): 778-782, 1985.
15. Gmelin RK, The Ilman NL, Roggendorf M, Wolf P, Schlipkötter U, Czygan PY, Kammerell B, Deinhardt F: Höufigkeit Von Delta infektionen in Heidelberg. *Khn Wochenschr*, 63: 164-167, 1985.
16. Naoumov NV, Gueorgiev A, Agnyanov MB, Maleev A: Infection with Hepatitis delta virus in patients with Fulminant Hepatitis B and Chronic HBsAg Carriers and Bulgaria. *Hepato Gastroenterol*, 33: 40-51, 1989.
17. Rassam SW, Omar AR, Niazi MM: Delta virus infection in asymptomatic HBV Carriers and in patients with Chronic liver disease in Iraq. In Ed. Zuckermann AJ. *Viral Hepatitis and liver disease*, Alan R. Liss. NY, 421-424, 1988.

18. Öktem A, Çalakoğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET: Hepatit B virusu enfeksiyonunda delta Antikoru (Anti-HD) sıklığı ve Klinik önemi. Klinik Gelişim, 2: 30-33, 1988.
19. Badur Y, İlter T, Çavuşoğlu H ve ark: Kronik HBV enfeksiyonunda delta antikoru. 5. Türk Gastroenteroloji Kongresi 22-25 Ekim, İzmir Kongre Kitabı, 342, 1985.
20. Rizetto M, Verme G, Recchia S and et al: Chronic HBsAg Hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen: An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. Ann Int Med, 98: 437-41, 1983.
21. Gürakar M, Rizetto M, Ponzetto A ve ark: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi HBsAg pozitif olgularda Anti delta sıklığı. Uluslararası 5. Karaciğer Hastahkları Sempozyumu 25-26 Mayıs, İstanbul. Aktüel Hepatoloji, 35: 77-83: 1984.
22. Govindarajan S, Kanel GC, Peters RI: Prevalence of delta antibody among Chronic HBV infected patients in the Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. Gastroenterology, 85: 160-62, 1983.
23. Dimitrakakis M, Gust I: Prevalence of delta infection in Australia and the Western Pacific Region. In Ed. Zukermann AJ. Viral Hepatitis and liver disease, Alan R. Liss. Inc. NY, 433-435, 1988.