

## Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Anti-HDV ve HDAg prevalansı

### *Prevalence of anti-HDV and HDAg in patients with chronic hepatitis B*

Mustafa Doğan<sup>1</sup>, Hayati Güneş<sup>2</sup>, Rafet Mete<sup>3</sup>, Tekin Taş<sup>4</sup>, Fırat Zafer Mengeloğlu<sup>4</sup>,  
Abdulkadir Küçükbaşrak<sup>5</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Ağrı ilinde kronik hepatit B enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastaların anti-HDV ve HDAg test sonuçlarının korelasyonunun irdelenmesi ve HDV epidemiyolojisine ait veri toplaması amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Ağrı Devlet Hastanesi Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları tarafından kronik hepatit B tanısıyla takip edilen hastaların anti-HDV, HDAg sonuçları ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi. HBs Ag, Anti-HBc IgM tetkikleri makroeliza, anti-HDV ve HDAg tetkikleri ise mikroeliza yöntemiyle çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 315'i (%40,0) kadın, 472'si (%60,0) erkek olmak üzere toplam 787 hasta dahil edildi. Hastaların tamamında HBs Ag pozitif ve anti HBc IgM negatif olarak saptandı. Bu hastalardan 55'inde (%7,0) sadece Anti-HDV, 19(%2,4)'unda sadece HDAg pozitif olarak saptandı. İki (%0,3) olguda ise Anti-HDV ve HDAg birlikte saptandı. Toplam 76(%9,7) hastada HDV lehine pozitif bulgu saptandı. HDV pozitif hastaların yaş ortalaması 42,1±15,2 (11-77 yaş) olarak tespit edildi. Bunların 36'sı (%47,4) kadın, 40'ı (%52,6) erkekti.

**Sonuç:** Kronik viral hepatit hastalarında HDV enfeksiyonu hala önemini korumaktadır. Çalışmamızda HDV enfeksiyon oranı %9,7 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, aynı bölgeden daha önce bildirilen çalışmalardan daha düşük olmasına rağmen ülke ortalamasının üzerindedir.

**Anahtar kelimeler:** HDV, HDAg, delta antijeni, anti-HDV, kronik hepatit B, ağrı

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, it is aimed to evaluate the correlation of the test results of anti-HDV and HDAg in patients with chronic HBV infection and to collect data concerning HDV epidemiology.

**Materials and methods:** Anti-HDV and HDAg test results and demographic data of the patients with chronic HBV infection by gastroenterology and infectious diseases in Agri State Hospital between January 2009-May 2012 were analyzed retrospectively. HBsAg and Anti-HBc IgM tests were performed with macroelisa, anti-HDV and HDAg were tested with microelisa.

**Results:** A total of 787 patients constituting 315(40.0%) females and 472(60.0%) males were included in the study. All the patients were HBsAg positive and Anti-HBc IgM negative. Of these patients, 55(7.0%) cases were only anti-HDV positive; 19(2.4%) were only HDAg positive and two cases were both anti-HDV and HDAg positive. A total of 76(9.7%) patients had positive findings of HDV infection. The mean age of HDV-positive patients was 42.1±15.2 (11-77 years); of these 36(47.4) were female and 40(52.6) were male.

**Conclusion:** In patients with chronic viral hepatitis, HDV infection still remains significant. In our study HDV infection rate was detected as 9.7%. Although this rate is lower than the earlier reports of the same region, it is above the national average.

**Key words:** HDV, HDAg, delta antigen, anti-HDV, chronic hepatitis B, pain

<sup>1</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tekirdağ, Türkiye

<sup>4</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bolu, Türkiye

<sup>5</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Mustafa Doğan,

Namık Kemal Üniv. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye Email: mustafado-gaan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.09.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 23.12.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Hepatit D Virüsü (HDV) inkomplet ve deforme bir RNA virüsüdür. İlk kez Rizzetto ve arkadaşları tarafından 1977 yılında HBsAg pozitif hastaların serumunda farklı bir nükleer antijen olarak varlığı gösterilmiştir. İlerleyen süreçte konakta hastalık oluşturabilmek için Hepatit B virüsüne gereksinim duyan, subviral satellit bir virüs olduğu anlaşılmıştır.<sup>1,2</sup> Tüm dünyada 18-20 milyon kişinin hepatit D virüsü ile de enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayı, tüm hepatit B virüsü taşıyıcılarının yaklaşık %5'idir.<sup>3</sup> HDV hepatit B virüsü ile eş zamanlı (ko-enfeksiyon) ya da hepatit B virüsü ile enfekte kişilerde (süperenfeksiyon) bulaşa neden olabilmektedir.<sup>4</sup> Akdeniz havzası ve Uzakdoğu gibi HDV'nin yüksek endemik olduğu alanlarda en yaygın bulaş yolları birden fazla eş ile heteroseksüel ilişki ve kişisel malzemelerin ortak kullanımıdır. HDV prevelansının düşük olduğu sanayileşmiş ülkelerde ise bulaş, daha çok intravenöz (i.v) ilaç kullanımı ile ilişkilidir.<sup>5,6</sup> Anti-HDV'nin geç pozitifleşmesi nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı değerinin yetersizliği ve hasta serumunda delta antijen (HDAg)'nin her zaman gösterilememesi HDV enfeksiyonu tanısındaki sorunlardır.<sup>7</sup>

Bu çalışmada, Ağrı ilinde kronik hepatit B enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastaların anti-HDV ve HDAg test sonuçlarının korelasyonunun irdelenmesi ve HDV epidemiyolojisine ait veri toplaması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ağrı Devlet Hastanesi Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları tarafından kronik hepatit B tanısıyla takip edilen hastaların anti-HDV, HDAg sonuçları ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi. HBsAg, Anti-HBc IgM tetkikleri Vitros ECIQ (Ortho Clinical Diagnostik, ABD) sisteminde makroeliza yöntemiyle, anti-HDV ve HDAg tetkikleri ise Opisys MR (Dynex, ABD) sisteminde mikroeliza yöntemiyle çalışıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 315'i (%40) kadın, 472'si (%60) erkek olmak üzere toplam 787 hasta alındı. Hastaların tamamında HBs Ag pozitif ve anti HBc IgM negatif

olarak saptandı. Toplam 76 (%9,7) hastada HDV lehine pozitif bulgu saptandı. Bu hastalardan 55'inde (%7) sadece Anti-HDV, 19 (%2,4)'unda sadece HDAg pozitif olarak saptandı. İki (%0,3) olguda ise Anti-HDV ve HDAg birlikte saptandı (Tablo I). Anti-HDV hastaların 57'sinde (%7,3), HDAg ise hastaların 21'inde (%2,7) saptanmış oldu. HDV pozitif hastaların yaş ortalaması 42,1±15,2 (11-77 yaş) olarak tespit edildi. Bunların 36'sı (%47,4) kadın, 40'ı (%52,6) erkekti (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların serolojik dağılımı

| Serum göstergeleri   | Hasta sayısı |      |        |     |      |
|----------------------|--------------|------|--------|-----|------|
|                      | n            | %    | n      | %   |      |
| HD Ag(-) Anti-HDV(+) | 55           | 7,0  | HDV(+) | 76  | 9,7  |
| HD Ag(+)             | 19           | 2,4  | HDV(+) | 76  | 9,7  |
| Anti-HDV(+)          | 2            | 0,3  | HDV(+) | 76  | 9,7  |
| HD Ag(-) Anti-HDV(-) | 711          | 90,3 | HDV(-) | 711 | 90,3 |
| Toplam               | 787          | 100  | 787    | 100 |      |

## TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonunun seyri, HDV enfeksiyonu varlığında daha hızlı ve progresif olabilir. Kronik delta hepatiti, kronik viral hepatitler içinde az görülen ancak en ciddi seyirli formdur. HDV, hepatit B enfeksiyonunun neden olduğu akut ve kronik karaciğer hastalıklarının daha ağır seyretmesine ve kronikleşmede önemli ölçüde artışa neden olmaktadır.<sup>8</sup> Güney Amerika'nın kuzey bölgeleri, Orta Afrika, Orta Doğu ve Akdeniz ülkeleri yüksek endemiktir. Avrupa ülkelerinde HDV sıklığı kademeli olarak azalmasına rağmen Doğu Avrupa'da artmaktadır.<sup>6</sup>

Değertekin ve ark.'nın yapılmış yayınları değerlendirdiği analiz çalışmasında anti-HDV pozitiflik oranları Batı Anadolu'da %14-16,5; Orta Anadolu'da %28; Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %33-38 arasında değerler tespit edilmiştir.<sup>9</sup> Ancak 1980-90 yılları arasında %31 olan anti-HDV pozitiflik oranı 2000-2005 yılları arasında %11'e gerilemiştir.<sup>9</sup>

Türkiye'de HDV sıklığı tedricen azalmaya devam etmekle birlikte azımsanmayacak oranda yüksektir. İzmir'den Gül Yurtsever ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik hepatit B hastalarında anti-HDV pozitiflik oranı %6,3 olarak tespit edilmiş, bir hastada HDAg ile birlikte anti-HDV pozitifliği saptanmış ve cinsiyet-yaş gruplarında belirgin bir dağılım far-

ki tespit edilmemiştir.<sup>10</sup> İzmirli ve ark.'nın yaptığı çalışmada HBsAg pozitif olguların %4,5'inde, kronik hepatit B hastalarının da %4,4'ünde anti-HDV pozitif olarak saptanmıştır.<sup>11</sup> İstanbul'dan bildirilen çalışmada HBsAg pozitif 692 olgunun 49'unda (%7) anti-HDV pozitif saptanmıştır.<sup>12</sup>

Orta Anadolu'da yapılan çalışmalarda anti-HDV pozitiflik oranını Demirdal ve ark. %2,9; Cesur ve ark. %8,8; Altınbaş ve ark. %0,6 olarak saptamıştır.<sup>11,13,15</sup> Çalışma yaptığımız bölgeye benzer sosyokültürel özelliklere sahip olan Van'da yapılan 2 çalışmada kronik hepatit B hastalarında Anti-Delta sıklığını Türkdoğan ve ark. %16; Güdücüoğlu ve ark. %24,8 olarak tespit etmişlerdir.<sup>16,17</sup>

Yurtdışında yapılan çalışmalarda; Kuzey İtalya'da kronik hepatit B hastalarında %6,3 anti-HDV pozitif saptanmış, bu olguların bir tanesinde (%0,2) serumda HDAg tespit edilmiştir.<sup>18</sup> İran'da yapılan 2 çalışmada kronik hepatit B hastalarında anti-HDV pozitiflik oranı %3,5-17,3 olarak bildirilmiştir.<sup>19,20</sup> Macaristan'da yapılan bir çalışmada da anti-HDV sıklığı %13,6 olarak tespit edilmiştir.<sup>21</sup>

Bizim çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarında anti-HDV sıklığı %7,3 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, Batı ve Orta Anadolu'ya göre yüksek olmasına rağmen Doğu Anadolu'ya göre düşüktür. Yurtdışında yapılan çalışmalarla kıyaslandığında İran'ın kuzeybatı bölgeleri ve Macaristan'dan düşük, İran'ın orta bölgeleri ve İtalya'dan yüksektir. Bunun nedenleri, İran'ın kuzeybatı bölgelerinin bölgemizle benzer özellikler taşıması, Macaristan gibi Doğu Avrupa ülkelerinde HDV enfeksiyon oranlarının yükseliş göstermesi, İtalya gibi ülkelerde de devletin gerekli önleyici tedbirleri almış olması olabilir.

Çalışmamızda diğer pek çok çalışmada bulunmayan ve erken dönemde tanı konmasına yardımcı bir parametre olan HDAg'de çalışılmış ve bu oran %2,7 olarak bulunmuştur. HDV enfeksiyonu ön tanı hastalarda anti-HDV ile birlikte HDAg testi çalışılmasının tanı koymada yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. 19 olguda anti-HDV negatif olmasına rağmen HDAg'nin pozitif saptanması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Özellikle HDV enfeksiyonlarının akut döneminde tanı problemi yaşanabileceği rehberlerde belirtilmektedir.<sup>7</sup> Anti-HDV ve HDAg'nin aynı anda pozitif tespit edildiği 2 olgunun birinde sonradan HDAg'nin negatifleştiği ve Anti-HDV pozitifliğinin devam ettiği tespit edil-

miştir. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle HDAg pozitif tespit edilen hastaların tamamında test tekrarı yapılmamış olması çalışmamızın zayıf kalan yönüdür.

Sonuç olarak, kronik viral hepatit hastalarında HDV enfeksiyonu hala önemini korumaktadır. Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de HDV sıklığı homojen değildir özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek oranda görülmektedir. Çalışmamızda HDV enfeksiyon oranı %9,7 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, aynı bölgeden daha önce bildirilen çalışmalardan daha düşük olmasına rağmen ülke ortalamasının üzerindedir. Bu azalmada 2000'li yılların başında hepatit B aşı profilaksisinin ulusal aşı programı içine alınması ve hepatit B tanı olgularda, aile taraması ve bağışıklama uygulamalarının etkili olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Taylor JM. Replication of human hepatitis delta virus: recent developments. *Trends Microbiol* 2003;11:185-90.
2. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
3. Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, Zappa A, Zanetti AR. The changing face of the epidemiology of type A, B, and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination. *Vaccine* 2009;27:3439-42.
4. Romeo R. Role of the hepatitis Delta virus on the pathogenesis of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent advances. *Recenti Prog Med* 2010;101:52-6.
5. Liaw YF, Chiu KW, 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 Infect Dis* 1990;162:1170-2.
6. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999;30:564-9.
7. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, II. Viral hepatit tanı ve tedavi konsensus toplantısı raporu. *Hepatit D enfeksiyonunda tanı ve tedavi. Viral Hepatit Dergisi* 2008;13:51-6.
8. Çelen MK. HDV enfeksiyonunun doğal seyri. In: Balık İ, Tabak F. *Viral Hepatit 2009*, eds. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Express Matbaası, İstanbul*, 2009;181-6.
9. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:25-34.
10. Gül YS, Er HH, Güngör S, Uzun B. Hepatit B virus enfeksiyonunda delta antikoru sıklığı ve klinik önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2011;17:69-73.
11. İzmirli S, Çelik DG, Güngördü Z ve ark. Hepatit delta virüsü enfeksiyonu seroprevalansı: retrospektif temelli seroepidemiolojik bir değerlendirme. *Flora* 2011;16:120-6.

12. Kart Yaşar K, Pehlivanođlu F, Şengöz G. Sekiz aylık dönemde laboratuvarımızda saptanan hepatit B ve hepatit D seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2011;17:22-6.
13. Demirdal T, Demirtürk N, Aşcı Z. Afyonkarahisar ilinde hepatit delta virüsü seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2009;14:104-7.
14. Cesur S, Kuvat SV, Çiftçi A, Balık İ. Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Anti-hepatit delta virüs (Anti-HDV) ve Anti-hepatit C virüs (anti-HCV) antikor sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:395-7.
15. Altınbaş A, Yılmaz B, Ekiz F ve ark. HBsAg pozitif hastalarda delta hepatit seropozitiflik sıklığı. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2012;34:56-9.
16. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I ve ark. Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16:17-20.
17. Güdücüoğlu H, Altınbaş S, Bozkurt H, Baykal S, Berktaş M. Van askeri hastanesinde HBsAg pozitif askerlerde delta antikorunun araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2006;13:118-20.
18. De Paschale M, Manco MT, Belvisi L, et al. Epidemiology of hepatitis D virus (HDV) infection in an urban area of Northern Italy. *Infection* 2012;40:485-91.
19. Ataei B, Yazdani MR, Kalantari H, et al. Hepatitis D virüs infection in Isfahan, central Iran: prevalence and risk factors among chronic HBV infection cases. *Hepat Mon* 2011;11:269-72.
20. Mohammad AH, Ranjbar M, Tehrani AS, et al. Seroprevalence of hepatitis D virus and its risk factors in the west of Iran. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:519-23.
21. Horváth G, Tolvaj G, Dávid K. Clinical significance of the hepatitis Delta virus and its incidence in virus B positive chronic liver diseases. *Orv Hetil* 1992;133:39-44.