

## HBsAg pozitif hastalarda delta hepatit seropozitiflik sıklığı

### *The incidence of delta hepatitis seropositivity in HBsAg positive patients*

Akif Altınbaş\*, Barış Yılmaz, Fuat Ekiz, Bora Aktaş, Şahin Çoban, Ömer Başar, Osman Yüksel

Gastroenteroloji Kliniği (Dr. A. Altınbaş, Dr. B. Yılmaz, Dr. B. Aktaş, Dr. F. Ekiz, Dr. Ş. Çoban, Dr. Ö. Başar), Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-06110 Ankara

#### Özet

**Amaç.** Delta hepatit virüsü (HDV), konakta hastalık oluşturabilmek için hepatit B virüsüne (HBV) ihtiyaç duymaktadır. HDV tedavi başarısı, interferon bazlı tedavi yaklaşımlarına rağmen oldukça düşüktür. Ülkemizdeki doğudan batıya azalma göstermekle birlikte HDV sıklıkları sağlıklı kronik HBV taşıyıcılarında %4, kronik hepatit B'de %4,8-27,1 ve sirozda ise %20-46,3'dür. **Yöntem.** Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hepatoloji polikliniğine Nisan 2009 - Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından ve hastane ortak veri tabanından hastaların anti-HDV pozitifliği ve alta yatan HBV enfeksiyonu durumu tespit edildi. **Bulgular.** Çalışmamızda, %80'i inaktif HBsAg taşıyıcı veya kronik aktif hepatit tanısı olan 348 hastanın 7'sinde (%2,0) anti-HDV pozitif bulunmuş, bu hastaların da 2 tanesinde HDV RNA serumda pozitif tespit edilmiştir. Bir hastada ise daha önce pozitif olan HDV RNA'nın tedavisiz negatifleştiği dikkati çekmiştir. Üç hastada ise tekrarlanan anti-HDV'lerin negatif tespit edildiği görülmüştür. **Sonuç.** Bölgemizde HBsAg pozitif olan hastalardaki HDV sıklığı düşük olarak saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** HDV, HBV, epidemiyoloji

#### Abstract

**Aim.** Delta hepatitis virus (HDV) needs the presence of HBsAg to cause disease. The success of the treatment of HDV infection is low even with interferon (IFN) based medications. Although the rates of HDV infection declines from east to west in our country, it was reported as 4% in inactive HBV carriers, 4.8-27.1% in chronic HBV infections, 20-46.3% in cirrhosis. **Method.** HBsAg positive patients admitted to Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Hepatology outpatient clinic between April 2009 and February 2011 were included in the study, retrospectively. Data of the patients were collected from the patients' folder and the hospital's digital archive. **Results.** In our study, approximately 80% of 348 patients were healthy HBV carriers or patients with chronic active HBV infection. Totally, seven (2%) patients were found to be positive for HDV antibodies. Two of them were also positive for HDV RNA in serum, one became negative in years without any specific medication, and the other three represented false negative results after repeated antibody tests. **Conclusion.** The rates of HDV infection among HBsAg positive patients was low in our region.

**Keywords:** HDV, HBV, epidemiology

**Geliş tarihi/Received:** 23 Eylül 2011; **Kabul tarihi/Accepted:** 27 Ekim 2011

#### \*İletişim adresi:

Dr. Akif Altınbaş, Gastroenteroloji Kliniği, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-06110 Ankara. E-posta: drakifa@yahoo.com

## Giriş

Defektif bir RNA virüsü olan delta hepatit virüsü (HDV), konakta hastalık oluşturabilmek için hepatit B virüsüne (HBV) ihtiyaç duymaktadır [1]. Tek sarmallı olan HDV'nin sekiz alt genotipi bulunmakta olup dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de en sık genotip 1 hastalık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [2]. HDV'nin altta yatan kronik HBV enfeksiyonu zemininde hastalık etkeni olmasına "süper-enfeksiyon", HBV ile birlikte ortaya çıkıp hastalık etkeni olmasına ise "ko-enfeksiyon" denilmektedir [1]. Süper-enfeksiyon, sıklıkla kronik hepatit tablosunun şiddetlenmesine, ko-enfeksiyon ise akut hepatit tablosuna sebep olmaktadır. Ortak bulaş yolları nedeniyle, özellikle de parenteral bulaş sonucunda ortaya daha hızlı ve şiddetli bir karaciğer hasarı çıkmaktadır [3]. Ancak dikkatleri çeken önemli bir husus, HDV'nin birlikte bulunduğu HBV virolojik yükünü azaltmasıdır. Süper- veya ko-enfeksiyonlarda HBV virolojik yükü sıklıkla <2000 IU/ml olarak tespit edilmektedir [4, 5]. Bu nedenden dolayı da HDV/ HBV enfeksiyonu tedavisinde nükleozid/ nükleotid analoglarından ziyade interferon temelli tedaviler ön plana çıkmaktadırlar [5]. Nadir olarak görülen HBV virolojik yükünün fazla olduğu durumlarda ise interferon tedavisine oral antiviral ajanların eklenebileceği belirtilmektedir [6]. Ancak tedavi başarısı istenilen düzeyin altında kalmaktadır. HDV virolojik yükünün negatifleşmesi <%25, ALT normalizasyonu <%50 ve HBsAg negatifleşmesi ise <%10 olarak görülmektedir [4]. Bulaşıcı enfeksiyonların tüm dünya genelinde son dekatta hızlı bir düşüş gösterdiği bilinmektedir. HBV/ HDV enfeksiyonları da ülkemizde ciddi bir azalma trendine girmiştir. HBsAg seropozitifliği, son on yıl içinde ciddi bir azalma göstermesine rağmen ülkemiz halen HBV açısından orta endemik bir ülkedir [7]. HBV sıklığı, batıdan doğuya artış göstermektedir (%2,1-10) [8]. HBV'ye bağımlı olan HDV enfeksiyonunda da batıdan doğuya değişim arz eden benzer bir dağılım görülmektedir (4,8-12,1 ve %27,1-33,3) [7, 9]. HDV enfeksiyon sıklığına coğrafi dağılım dışında etki eden bir diğer faktör ise altta yatan karaciğer hasarının şiddetidir. Ülkemizdeki bildirilen batı- doğu HDV sıklıkları, sağlıklı kronik HBV taşıyıcılarında %4, kronik hepatit B'de %4,8-27,1 ve sirozda ise %20-46,3'dür [10]. Süper-enfeksiyon durumunda altta yatan karaciğer hasarının şiddetlenmesi ile ilişkilendirilen bu seropozitiflik oranlarının da son yıllarda daha da azaldığı düşünmekteyiz. Bu nedenden dolayı merkezimizde kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalardaki HDV sıklığını ve bu sıklığa etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve yöntem

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hepatoloji polikliniğinde Nisan 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya HBsAg pozitifliği olan tüm hastalar dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, HBV pozitiflik süresi, altta yatan HBV durumu, tedavi altında olup olmama durumu) hepatoloji poliklinik takip dosyalardan elde edildi. Hastalara ait laboratuvar bilgileri ise (ALT, HBV DNA vb.) Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ortak veri tabanından temin edildi. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13.0 ile gerçekleştirilmiştir (SPSS for Windows, Chicago, IL). Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Ki-Kare testi ile incelenmiştir. P <0,05, istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 348 HBsAg pozitif hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 45,6 (16-76) ve %41,4'ü kadın idi. Altta yatan HBV enfeksiyonu açısından hastaların 133'ü (%38,2) inaktif HBsAg taşıyıcısı, 159'u (%45,7) kronik aktif hepatit, 41'i (%11,8) siroz, 15'i (%4,3) ise immüntoleran olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Hastaların sadece iki tanesinde aynı zamanda anti-HCV pozitifliği tespit edilmiş olup aynı zamanda HCV RNA tetkikleri de pozitif sonuçlanmıştır. Anti-HDV pozitifliği ise toplam 348 hastadan 7 (%2,0) tanesinde pozitif tespit edilmiş, ancak bu 7 hastanın sadece ikisinde HDV RNA pozitif tespit edilmiş, bir hastanın ise kontrol dışı kaldığı dikkati çekmiştir. HDV RNA

değeri negatif olan ve siroz tanısıyla takip edilen bir hastanın ise dört sene önceki HDV RNA değerleri pozitif iken HDV'ye yönelik spesifik bir tedavi almaksızın son tetkiklerde HDV RNA değeri negatif seyretmiştir. Diğer üç hastanın ise tekrarlanan anti-HDV değerlerinin negatif çıktığı saptanmıştır. Anti-HDV pozitifliği görülen yedi hastanın üçü (%42,9), daha önce HDV RNA değeri pozitif olup tedavisiz negatifleşen olgu da dahil olmak üzere HDV RNA ölçümünün pozitif çıktığı üç hastanın ikisi (%66,6) siroz tanısı almıştır. Kronik aktif hepatit D tanısı alan bir hastaya ise karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra interferon tedavisi başlanmıştır. Anti- HDV pozitif hastalardaki yaş ortalaması 54 iken negatif olanlarda 57,3 olarak tespit edilmiştir (p: 0,753). İnaktif HBsAg taşıyıcı olan üç hastanın biri izlem dışı kalmıştır. Diğer iki hastanın birinde HDV RNA negatif iken diğerinde pozitifdir.

**Tablo 1. Altta yatan HBV enfeksiyonuna göre hastaların demografik özellikleri.**

	Ortalama yaş +/-SD	Cinsiyet, E/K (%)	Anti-HCV pozitifliği	Anti-HDV pozitifliği (%)
Sağlıklı HBsAg taşıyıcılık	44,8 (12,7)	72/61 (54,1/45,9)	0/133	3/133 (2,6)
Kronik aktif hepatit	45,0 (13,3)	94/65 (59,1/40,9)	2/157 (1,3/98,7)	1/158 (0,6)
Siroz	57,1 (9,6)	31/10 (75,6/24,6)	0/41	3/38 (7,3)
İmmüntoleran	27,6 (10,7)	7/8 (46,7/53,3)	0/15	0/15
Toplam	45,6 (13,6)	204/144 (58,6/41,4)	2/348 (0,6/99,4)	7/348 (2,0)
p değeri	<0,00*	0,076	0,495	0,052

\*: p <0,05

## Tartışma

Çalışmaya dahil edilen 348 HBsAg pozitif hastanın sadece %2,0'ında anti-HDV pozitifliği, bir hastanın eski öyküsü de dikkate alınacak olursa hastaların %1,5'inde HDV RNA pozitifliği tespit edilmiştir. HBV enfeksiyonuna bağlı altta yatan hastalık ile anti-HDV pozitifliği karşılaştırıldığı zaman siroz tanısı olan hastalarda HDV sero-pozitifliğinin en yüksek oranda olduğu görülmektedir. Siroz hastalarındaki yüksek HDV pozitifliği, literatür ile uyumlu olmakla birlikte ülkemizden daha önce yayınlanan rakamlara göre oldukça düşük olduğu dikkati çekmektedir. Değertekin ve ark [10]'nın daha önce ülkemizden yapılan yayınların değerlendirildiği bir meta-analizde HBsAg pozitif bireylerde HDV sıklığı batı bölgelerinde %20 iken doğu bölgesinde %46,4'e ulaşmaktadır. Bu oran, 1995 öncesine göre hem batı bölgesinde hem de doğu bölgesinde ciddi bir düşüş sergilemektedir (sırasıyla, %38,3'den %20'ye ve %66,4'den %46,4'e) [3]. Son yıllarda artan hijyen önlemleri, HBV'ye karşı oluşan bilinç ve etkin aşılama programı sayesinde HBV sıklığında tüm dünyada ciddi bir düşüş sağlanmıştır. Ancak veriler, HBV enfeksiyon sıklığındaki bu düşüşün HDV açısından son yıllarda bir plato sergilediğini ortaya koymuştur [11]. Dünya genelindeki HBV ve HDV sero-pozitiflikleri gelişmiş ülkelerde <%1 ve %5 iken az gelişmiş veya gelişmemiş ülkelerde %5-10 ve %4-5 olduğu tahmin edilmektedir [11]. Ülkemizde HBV ve HDV sıklığının batı bölgesinde düşük (%1-2 ve 4,8-12,1), doğu bölgesinde ise yüksek (%8-10 ve %27,1-33,3) olduğu bilinmektedir [7-9]. Tüm bu literatür bilgilerinden yola çıkılarak HBsAg enfeksiyonu olan hastalarda HDV enfeksiyonunun günümüzde önemli bir sorun olmaya devam ettiği izlenimi alınırken, çalışmamızdan elde olunan verilerde de görüleceği üzere hepatoloji pratiğimizde HDV enfeksiyonuna nadiren rastlanmaktadır. Ancak, HDV enfeksiyonunun siroz hastalarında halen önemini koruduğunu görülmektedir. Ortak bulaş yollarına sahip olmalarına rağmen kliniğimizde HBsAg pozitifliği nedeniyle takip edilen hastalardaki hem HDV hem HCV enfeksiyon birliktelikleri nadirdir. İzlemdeki hastalardan sadece iki tanesinde HCV/ HBV ko-enfeksiyonu tespit edilmiştir. Her iki hastanın da klinik, laboratuvar parametrelerine ve karaciğer biyopsisi patolojik incelemesine göre kronik aktif hepatit tanısı aldıkları dikkati çekmiştir. İmmüntoleran hastaların siroz hastalarına göre oldukça düşük olan yaş ortalaması ise HBV enfeksiyonunun doğal seyri ile uyumlu bulunmuştur [12]. HDV süper-enfeksiyonu sonrasında HBV'ye bağlı altta yatan karaciğer

hasarının şiddetlendiği ve genç yaşta görülen şiddetli karaciğer hasarının sebebi olduğu hipotezi, çalışmamız tarafından doğrulanmamıştır. Anti- HDV pozitif hastalardaki yaş ortalaması 54 iken negatif olanlarda 57,3 olarak tespit edilmiştir. Kronik hepatit D tedavisinde interferon tedavisinin etkin olduğu, ülkemizden yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [4, 5, 13]. On iki aylık tedavi sürecini tamamlayan hastalarda tedavinin üçüncü ayında ALT değerlerinin normal sınırlara gerilediği bildirilmiştir [13].

Sonuç olarak, çalışmamıza dahil edilen hastaların sayıca az olmasına rağmen bu veriler, ülkemizde HBsAg pozitif hastalardaki HDV sıklığındaki düşme trendinin devam ettiğini düşündürmektedir. Ortak bulaş yolları ve birlikteliklerinde altta yatan karaciğer doku hasarının şiddetlenmesi göz önüne alınacak olursa HBsAg pozitifliği nedeniyle takip edilen hastaların düzenli bir şekilde HDV pozitifliği açısından da araştırılması önemlidir.

### Kaynaklar

1. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Intervirol* 1999; 42: 173-8.
2. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology* 1997; 234: 160-7.
3. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31-40.
4. Yurdaydın C, Bozkaya H, Önder FO, Şentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, Çetinkaya H, Erden E, Erkan-Esin O, Yalçın K, Bozdayı AM, Schinazi RF, Gerin JL, Uzunlumoğlu O, Özden A. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs. lamivudine +interferon vs. interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15: 314-21.
5. Wedemeyer H, Yurdaydın C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322-31.
6. Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, Le Guillou-Guillemette H, Abgueguen P, Pivert A, Calès P, Gordien E, Lunel F. Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol* 2010; 47: 97-9.
7. Gürol E, Şaban C, Oral O, Çiğdem A, Armağan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 299-305.
8. Mehmet D, Melikşah E, Şerif Y, Günay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 15-9.
9. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000; 114: 411-2.
10. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydın C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494-8.
11. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection-not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331-2.
12. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
13. Ataseven H, Yüksel İ, İbiş M, Ödemiş B, Arhan M, Çiçek B, Oğuz D, Kılıç MZY, Üsküdar O, Uçar E, Altıparmak E. Hepatit B virüsü ve hepatit D virüsü ile enfekte kronik hepatit ile ilişkili tek merkez deneyimi. *Cumhuriyet Med J* 2011; 33: 42-7.