

## Araştırma

# Afyonkarahisar İlinde Hepatit Delta Virusu Seroprevalansı

Tuna DEMİRDAL, Neşe DEMİRTÜRK, Zerrin AŞCI

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

### ÖZET

Bu çalışmada inaktif HBsAg taşıyıcılarında ve kronik hepatit B tanısı alan hastalarda anti-HDV pozitifliğini saptamak amaçlandı.

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Kocatepe Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilen HBsAg pozitif olan inaktif taşıyıcılar ve kronik hepatit B tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi, bunların arasında anti-HDV pozitif olduğu saptanmış olanlar ayrı ayrı belirlendi.

Çalışmaya 89 (%35.5) kadın (yaş ortalaması  $35.86 \pm 12.29$ ), 162 (%64.5) erkek (yaş ortalaması  $37.02 \pm 12.73$ ) toplam 251 kişi dahil edildi. Bunlardan 182'si (116 erkek, 66 kadın) inaktif HBsAg taşıyıcısı, 69'u (23 erkek, 46 kadın) ise kronik hepatit B hastasıydı. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında anti-HDV pozitifliği %2.7 (5/182), kronik HBV'li hastalarda ise %2.9 (2/69) olarak belirlendi.

Bizim sonuçlarımıza göre bölgemizde HDV seroprevalansı ülke ortalamasının altındadır.

**Anahtar kelimeler:** HDV, kronik HBV, inaktif anti-HBs taşıyıcısı

### SUMMARY

#### Seroprevalence of Hepatitis Delta Virus in Afyonkarahisar

*The aim of the present study was to determine the seroprevalence of hepatitis delta virus (HDV) in Afyonkarahisar.*

*In this retrospective study, patients with chronic hepatitis B and inactive HBsAg carriers followed in the Kocatepe University Infectious Diseases and Clinical Microbiology polyclinic were enrolled and patients with anti-HDV positivity were determined.*

*A total of 251 patients were included; 89 (35.5%) were female (mean age  $35.86 \pm 12.29$ ), and 162 (64.5%) were male (mean age  $37.02 \pm 12.73$ ). Of the patients, 182 (116 male and 66 female) were inactive HBsAg carriers and 69 (23 male, 46 female) had chronic hepatitis B infection. The prevalence of anti-HDV positivity was 2.7% (5/182) in patients who were inactive HBsAg carriers and 2.9% in patients with chronic hepatitis B.*

*In conclusion, HDV seroprevalence in our region was found to be lower than the country average.*

**Keywords:** HDV, chronic HBV, inactive anti-HBsAg carriers

## GİRİŞ

Hepatit delta virusu (HDV) ilk kez 1977'de HBsAg taşıyıcılarında tanımlanmıştır (1). Dünyadaki tüm kronik HBV taşıyıcılarının yaklaşık %5'inin HDV ile ko-enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HDV ile enfekte olduğu düşünülen insan sayısı yaklaşık olarak 15 milyondur (2). HDV ilk bakışta yeterince gelişmemiş (defektif) bir virus olarak dikkati çeker. HD viryonu RNA genomu, HD-Ag'i ve bunları çevreleyen hepatit B virus (HBV) antijeni (HBsAg)'nden meydana gelir (3). HDV ile iki farklı klinik durumdan söz edilir. Eğer sağlıklı bir kişi her iki virüsü de alırsa buna ko-enfeksiyon, kronik olarak HBV enfeksiyonu tanısı alan kişi HDV ile enfekte olursa buna da süperenfeksiyon adı verilir (4). Ko-enfeksiyon genellikle akut gelişir ve kendini sınırlar. Buna karşılık süperenfeksiyon sıklıkla kronik hepatit D ile sonuçlanır (5). Kronik HDV enfeksiyonu geçirenlerde, yalnızca HBV enfeksiyonu saptananlara nazaran daha fazla karaciğer hasarı saptanır. Delta hepatit enfeksiyonu geçirenlerin yaklaşık %60-80'inde karaciğer sirozu gelişir ve bu oran B ve C hepatiti ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat daha yüksektir. Kalıcı viral yanıt oranlarının düşük olması nedeniyle bugün tedavide kullanılan pegile interferonların ideal ilaçlar olduğu söylenemez. Bu nedenle delta hepatit enfeksiyonu tedavisinde yeni teröpatik yaklaşımlara ve daha da önemlisi hastalıktan korunma yöntemlerinin öncelenmesine ihtiyaç vardır (6).

Bu çalışmada bölgemizdeki inaktif HBs Ag taşıyıcılarında ve kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı alanlarda anti-HDV pozitifliğini saptamak amaçlanmıştır. Sonuçlar bölgemizde HDV epidemiyolojisine ait ilk verileri ortaya çıkacaktır.

## MATERYAL ve METOT

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen HBV enfeksiyonu tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. HBsAg pozitif olan inaktif taşıyıcılar ile kronik hepatit B tanısı almış hastaların arşivimizde saptanan dosyaları incelendi, bunların arasında anti-HDV pozitif olduğu saptananlar çalışma kapsamına alındı. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanımlaması; HBsAg'i 6 aydan uzun süredir pozitif, serum ALT düzeyleri yüksek, HBV-DNA >2000 IU/ml, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar skor  $\geq 4$  olması ile konuldu. İnaktif HBV taşıyıcılığında ise; HBsAg pozitifliği >6 ay, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, serum HBV DNA düzeyi <2000 IU/mL, serum ALT düzeyleri sürekli normal, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar skor <4 olma kriterleri kullanıldı. HDV serolojisi incelenmemiş HBV enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 89'u (%35.5) kadın, 162'si (%64.5) erkek toplam 251 kişi dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması  $35.86 \pm 12.29$ , erkeklerin ise  $37.02 \pm 12.73$  idi. Bunlardan 182'si (116 erkek, 66 kadın) inaktif HBsAg taşıyıcısı, 69'u (23 erkek, 46 kadın) ise kronik hepatit B hastasıydı. Bu özellikler ayrıntılı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma sonunda İnaktif HBsAg taşıyıcılarında anti-HDV pozitifliği %2.7 (5/182), kronik HBV'li hastalarda ise %2.9 (2/69) olarak saptandı.

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan ve anti-HDV(+) olan hastaların özellikleri

	Hasta Özelliği			
	İnaktif anti-HBs taşıyıcısı n (%)		Kronik HBV n (%)	
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Anti-HDV(+)	66 (36.3)	116 (63.7)	23 (33.3)	46 (66.7)
	2 (3.03)	3 (2.58)	1 (4.34)	1 (2.17)
<b>Toplam anti-HDV</b>	<b>5 (2.7)</b>		<b>2 (2.9)</b>	

## TARTIŞMA

HDV dünyada endemiktir, ancak dağılımı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. 1980-1990 yılları arasında Amazon bölgesinde, Doğu Avrupa, Afrika ve Orta Doğu'nun birkaç bölgesinde endemik iken, Kuzey Avrupa'da intravenöz ilaç kullanıcıları haricinde prevalansı düşüktü. Güney Avrupa ise orta derecede endemikti (6). Avrupa'da 1990'lı yıllardan sonra HDV saptanan hasta sayılarında dramatik azalmalar saptandı. İtalya'da 1987'de %23 olan prevalans aradan geçen on yıl sonra, 1997'de %8.3 oranında saptanmıştır (7). Asemptomatik HBV taşıyıcılığı ve kronik HBV enfeksiyonunun görülme sıklıklarına göre HDV prevalansı açısından dünya 4 bölgeye ayrılmıştır ve Türkiye orta endemisite gösteren ülkeler arasında yer almaktadır (8).

Ülkemiz genelinde ise HDV enfeksiyonu önemini devam ettirmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalar son 25 yılda HDV prevalansı ile ilgili bilgiler vermektedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında Balık ve ark. 37 olgunun 2'sinde (%5.4) anti-HDV pozitifliğine rastlamışlardır (9). İstanbul, Ankara ve Kayseri'de yapılan çalışmalarda ise sırayla %11.2, %16.5 ve %11.2 oranında beklenenin üzerinde seropozitiflik saptanmıştır. Türkiye'de 1980'den beri yapılan tüm çalışmaların irdelendiği bu çalışmada 6613 inaktif HBsAg taşıyıcısında %4.9'luk bir orana ulaşılmıştır (10). Yine aynı çalışmada yer alan verilere göre ülkemizde 1980'li, 1990'lı ve 2000'li yıllarda anti-HDV seropozitifliği sırayla %7.4, %4.4 ve %1.4 olarak hesaplanmıştır (10, 11). Son on yılda saptanan düşüş dikkat çekicidir. HBV'nin hekimlerce daha iyi tanınması, korunma yöntemlerinin halk tarafından daha çok bilinmesi ve HBV aşısının eskiye nazaran yaygın kullanımı HDV ile karşılaşma oranlarındaki düşüşü açıklayacak nedenler olabilir. Bunun yanında eskiden aktif enfeksiyon tanısında yalnızca anti-HDV IgM kullanılırken, bugün HDV RNA testinden de yararlanılmaktadır. Son yıllarda tanı testlerinin duyarlılıklarının ve özgüllüklerinin geliştirilmiş olması da HBV ve HDV ile enfekte hastaların daha kolay tanınmasına, enfeksiyonun yayılımının önlenmesine neden olmuştur. Bizim çalışmamızda tespit edilen %2.7 oranı, çalışma dönemi itibarıyla ülke ortalamasının üzerinde görünmektedir. Ancak polikliniğimizde takip edilen her inaktif HBsAg taşıyıcısında HDV araştırılmamış olması bizim seroprevalans oranımızı görece olarak yükseltmiş olabilir. Buna karşılık çalışma yılları göz ardı edildiğinde bölgemizdeki HDV pozitifliği Türkiye ortalamasının altındadır. Burada unutulmaması gereken

bir nokta da replikasyon için HBsAg'ye ihtiyaç gösteren HDV'nun başlangıçta epidemiyolojik olarak HBV'na benzeyeceği düşünülmüşse de yapılan çalışmalarda bu açıdan farklılıklar olduğunun gözlemlenmiş olmasıdır. İtalya'da Down sendromlu HBsAg pozitif kişilerde HDV prevalansı yüksek bulunmuşken, homoseksüel erkekler ve sağlık çalışanları karşılaşma riski nedeniyle HBV'ye yüksek oranda maruz kaldıkları halde, şaşırtıcı bir şekilde ve bilinmeyen nedenlerle HDV enfeksiyonuna bu gruplarda nadir olarak rastlanmaktadır. Yine Güney Asya ve Çin'de de HBsAg taşıyıcısı olan geniş popülasyonlarda da HDV enfeksiyonu yaygın değildir. Buna karşılık hemodiyaliz hastaları, enfekte kişilerle cinsel temasta bulunanlar ve enfekte anneden doğan çocuklar yüksek riskli kabul edilmektedirler (2, 8, 12). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde ettiğimiz seroprevalans verisinin bugünkü bilgilerimizle açıklanmayan farklı epidemiyolojik nedenlerinin de olabileceğini söyleyebiliriz.

Türkiye'de kronik HBV enfeksiyonu tanısı alanlarda anti-HDV seropozitifliğini araştıran bir meta-analizde toplam 5231 hastalık veriye ulaşılmıştır. Araştırmacılar kronik HBV saptananlarda 1995 öncesinde Orta Anadolu'da seropozitifliğini %29, 1995 sonrasındaki dönemlerde ise %12.1 oranında bulmuşlardır (13). Afyonkarahisar ilini de bu bölgede kabul edersek, %2.9'luk seropozitifliğin beklenenin altında olduğunu söyleyebiliriz. Kronik HBV olgularının sayısının sınırlı olması, daha düşük bir orana ulaşmamıza neden olmuş olabilir. Yine söz konusu çalışmada Güney Doğu illerimizde kronik HBV enfeksiyonu olanlarda 1995 öncesi ve sonrası seropozitiflik sırayla %37.7 ve %27.1 düzeyinde saptanmış ve değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ülkemizde 2005 yılı itibarıyla tüm bölgeler birlikte değerlendirildiğinde ise, kronik HBV enfeksiyonu tanısı alanlarda anti-HDV seropozitifliği %20 olarak bulunmuştur (10, 13).

Sonuç olarak Afyonkarahisar'da inaktif HBV taşıyıcılarında ve kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HDV seropozitifliğinin azımsanmayacak oranlarda olduğu görülmüştür. Türkiye'de ve dünyada yıllar içerisinde HDV enfeksiyonu görülme oranı azalmakta, bölgemizde de önümüzdeki dönemde buna paralel gelişmeler beklenmektedir. Ancak HDV enfeksiyonunun prognozu, tedavisindeki sırasındaki güçlükler, tedavi sonunda arzu edilen başarı oranlarına zor ulaşılması gibi sebepler bu hastalığa karşı hekimlerin daima bilgi donanımlı olması gerektiğini göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico 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.
2. Demirdal T. HDV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. IX. Ulusal viral hepatit kongresi kongre kitabı. Ankara; Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2008: 27-9.
3. Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *J Hepatol* 2009; 50: 1043-50.
4. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology* 2006; 344: 71-6.
5. Davaalkham D, Ojima T, Uehara R, et al. Hepatitis delta virus infection in mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 365-9.
6. Rizzetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver Int* 2009; 29: 140-2.
7. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 824-7.
8. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 211-9.
9. Balık I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 48-54.
10. Degertekin H, Yalcın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Türk J Gastroenterol* 2006; 17: 25-34.
11. Yurdaydin C. Delta hepatitis in Turkey: decreasing but not vanishing and still of concern. *Türk J Gastroenterol* 2006; 17: 74-5.
12. Ponzetto A, Forzani B, Parravicini PP, Hele C, Zanetti A, Rizzetto M. Epidemiology of hepatitis delta virus (HDV) infection. *Eur J Epidemiol* 1985; 1: 257-63.
13. Degertekin H, Yalcın K, Yakut M, Yurdaydin 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.

## YAZIŞMAADRESİ

Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
Ali Çetinkaya Kampüsü  
03200 AFYONKARAHİSAR  
e-mail: tunademirdal@hotmail.com