

# Hepatit B Virüsü İle İnfekte Çeşitli Gruplarda Hepatit Delta Virüs Antikor Seroprevalansı

**Dr. Cengiz KONUKSAL (1), Dr. F. Füsün KONUKSAL (2), Dr. Ahmet ÇALHAN (3),  
Dr. A. Abbas ÖZDEMİR (4), Dr. Ümit KURU (5), Dr. Serhat PERK (6), Dr. Nail ÖZGÜNEŞ (7)**

## ÖZET

1991-1994 yılları arasında HBV ile infekte çeşitli gruplardan 476 olguda HDV enfeksiyonu prevalansı araştırılmıştır. Akut Viral Hepatit (AVH), Kronik Karaciğer Hastalığı (KKH), asemptomatik HBV taşıyıcısı ve kronik hemodializ alan olgularda sırasıyla, %11-6, %26-5, %1-8, %40 anti-HDV seroprevalansı bulunmuştur. Grupların HDV enfeksiyonu açısından epidemiyolojik özellikleri ve gruplar arası istatistiksel anlamlılığı değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak HDV enfeksiyonunun KKH geliştirmek için ülkemizde endemik bir problem olduğu ve HBV'ye karşı aktif bağışıklamanın HDV enfeksiyonunun önlenmesinde yeterli olacağı ortaya çıkmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Anti HDV, Seroprevalans, Hepatit B Virus

## SUMMARY

### **Anti HDV Seroprevalance in Various Groups Infected With HBV**

The prevalence of HDV infection in a group of 476 patients infected with HBV is studied between the years 1991-1994. Anti-HDV seroprevalance rate was in acute viral hepatitis, chronic liver disease, asymptomatic HBV-carriers, and in patients on chronic hemodialysis, 11.6%, 26.5%, 1-8%, 40% respectively. The epidemiological features like age, sex etc. of the groups infected with HDV and their statistical significance was evaluated.

In summary HDV infection is a major problem in chronic liver disease in Turkey and it must be emphasized that active immunization against HBV will be sufficient in order to prevent HDV infection.

**Key Words:** Anti-HDV, Seroprevalance, Hepatit B Virüs.

## GİRİŞ

Hepatit Delta virüs (HDV), tek başına patojen olmayan defektif bir RNA virüsüdür (1,2,3). İnfeksiyonun başlaması ve virionun monte edilmesi için hep DNA virüslerin yardımına gereksinim gösterir (1). Klinik olarak HDV enfeksiyonları, koinfeksiyon, süperinfeksiyon ve kronik HDV enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Dünyada 300 milyon kişinin HBsAg taşıdığı ve bunun %5'inin HDV ile infekte olduğu sanılmaktadır (1). Ülkemizde HDV enfeksiyonu sanılandan yüksektir.

SSK İstanbul Hastanesi, İnf. Hast. ve Kl. Bakterioloji (1),  
SB. Haydarpaşa Numune Hast. Gastroenteroloji Kliniği (2),  
SSK Paşabahçe Hastanesi, Kl. Bakterioloji Lab (3),  
SSK Okmeydanı Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği (4),  
SB Sağlıkçı Hastanesi, Pediatri Kliniği (5),  
SSK Nişantaşı Hemodializ Merkezi (6),  
SSK Goztepe Hastanesi, İnf. Hast. ve Kl. Bakterioloji (7).

Değişik yörelerde yapılan çalışmalar anti-HDV sıklığının, HBsAg taşıyıcılarında batılı ülkelere benzer, akut viral hepatit (AVH) ve kronik karaciğer hastalığında (KKH) ise batılı ülkelerden yüksek, ortadoğu ülkelerine benzer sonuçlandığını göstermektedir (2).

## MATERYAL-METOD

Çalışma 1991-1993 yılları arasında devam etmiş olup, aşağıdaki gruplardan oluşmuştur.

1) SSK Okmeydanı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde yatan/ayaktan izlenen AVH'li 181 olgu.

2) SSK Okmeydanı Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniklerince izlenen KKH'na sahip HBsAg (+) 68 olgu.

3) SSK Okmeydanı Hastanesi, Kan Bankasından gelen donörkanları, SSK Bakırköy Doğumevinden gelen HBsAg(+) gebeler ve SSK Okmeydanı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran asemptomatik HBV taşıyıcılarından oluşan 106 olgu .

4) SSK İstanbul Hastanesi, Hemodializ ünitesinde kronik hemodializ programlı 121 olgu.

AVH, tanısı öncelikle klinik ve biokimyasal bulgularla konuldu. Serolojik olarak: HBsAg(+), IgM-HBcAB(+) ve HDV-Ab(+) olgular HBV-HDV koinfeksiyonu, HBsAg(+), IgM-HBcAb(-) ve HDV-Ab(+) olgular HDV süperinfeksiyonu olarak kabul edildi.

Serum örnekleri, AVH'li olgulardan hastaneye kabulde ve özellikle HDV-Ab için hastaneden çıkışta alındı. HBV ve HDV işaretleyicileri için Pasteur Diagnostics EIA kitleleri kullanıldı. Bulgular Fischer exact ile değerlendirildi.

## BULGULAR

4 Gruptaki HDV-Ab oran ve sayıları Tablo-1'de görülmektedir.

	SAYI	Anti-HDV(%)
AKUT VİRAL HEPATİT	181	21 (11.6)
ASEMPTOMATİK TAŞIYICI	106	2 (1.8)
KR.KC HASTALIĞI	68	18 (26.5)
HEMODİALİZ	26	5 (35.3)

Tablo-1: Çeşitli gruplardaki olgu sayıları ve anti-HDV (+) 'lik sayı ve oranları.

181 olguluk AVH grubunda, 21 kişide (%11,6) HDV-Ab(+) bulunmuştur. Koinfeksiyon oranı %28,6 iken, süperinfeksiyon oranı %77.4'dir (Tablo-2). Bu grubun cins ve yaş dağılımları Tablo-3 ve 4'de görüldüğü gibi akut hepatit grubunda %57 olan erkek üstünlüğü, akut HDV infeksiyonunda %81'e çıkmaktadır. Akut hepatit grubunun %80'ni 40 yaşından ufak, %45'lik oran ise 21-30 yaş grubunda bulunmaktadır. Akut HDV infeksiyonuna sahip olguların 17'si erkek, 4'ü kadın olup yaş ortalamaları 25.5'dür. Olguların %76'sının 30 yaşından, %95'ninde 40 yaşından küçüktür. (Tablo-4). Koinfeksiyon kabul edilen anti-HDV(+) 6 olgunun 5'i (%83.3) HBsAg(+)'liği ile beraberken, 1 olguda (%16.7) pencere döneminde akut HBV infeksiyonu mevcuttu. Total anti-HDV(+) bulunan ve süperinfeksiyon kabul edilen 15 olgunun dışında anti-HDV(-) bulunan 15 olgudan 2'sinde HAV hepatiti, 1'inde akut HCV infeksiyonu, saptanırken 12 olguda tip belirlenemedi (Tablo-5).

	HBsAg(+) HBcIgM(+)	HBsAg(-) HBcIgM(+)	HBsAg(+) HBcIgM(-)
AKUT HEPATİT	143	8	30
HDV-AB(+)	5	1	15(%77.4)

Tablo-2: Akut hepatitli olguların HBV işaretleyicileri ve koinfeksiyon/süperinfeksiyon durumları.

	Koinfeksiyon	Süperinfeksiyon	Akut HDV inf.	Akut hepatit
Kadın	2 (%33.3)	2 (%13.3)	4 (%19)	78 (%43.1)
ERKEK	4 (%66.7)	13 (%86.7)	17 (%81)	103 (%56.9)
TOPLAM	6	15	19	181

Tablo-3: Akut hepatit ve Akut HDV infeksiyonunda cins dağılımı.

	AVH SAYI (%)	AKUT HDV SAYI (%)
10-20 yaş	29 (%16)	5 (%23.8)
21-30 yaş	82 (%45.3)	11 (%52.4)
31-40 yaş	33 (%18.2)	4 (%19)
41-50 yaş	15 (%8.3)	1 (%4.8)
51-60 yaş	15 (%8.3)	0 (0)
61-70 yaş	7 (%3.9)	0 (0)
TOPLAM	181	21

Tablo-4: AVH ve akut HDV infeksiyonlarında yaş dağılımı.

	ANTI-DELTA (+)	ANTI-HAVIgM(+)	ANTI-HCV(+)	Tipi bilinmeyen
Akut HBV inf(n.151)	6	0	0	0
HBsAg(+)/IgManti- HBs(+)(n.143)	5	0	0	0
HBsAg(-)/IgManti- HBc(+)(n.8)	1	0	0	0
KRONİK HBV	15	2	1	12
TAŞIYICILARI (n 30) HBsAg(+)/IgMantiHBc(-) Anti-HBs(+)				

Tablo-5: AVH olgularında etyolojik dağılım.

Kronik KC hastalığı (n=68) grubunda 18 olguda (%26.5) total anti-HDV(+) bulunmuştur. 18 olgunun %83.3'ü erkek, %16.7'si kadın olup yaş ortalamaları 40.3'tür (Tablo-6). Total anti-HDV saptanan 18 olgunun 17'sinde (%94.4). HBe serokonversiyonu saptanmıştır. (p<0.05). (Tablo-7). KKH ve Kronik HDV infeksiyonunda yaş dağılımları Tablo-8'de görülmektedir.

Poliklinik başvuru 43, hamile 32, kan donörü 31 asemptomatik HBV taşıyıcısı olgunun 2'sinde total anti-HDV (+) bulunmuştur (%1.8). Bu oran diğer 3 gruba göre anlamlı derecede düşüktür (p<0.001).

SSK. İstanbul Hastanesi'nde kronik hemodializ programlı 121 olgu Nisan 1992 tarih itibari ile HBV-HDV işaretleyicileri yönünden araştırıldı. 121 olgu-

nun 10'unda (%8.3) HBsAg(+)'liği saptandı. HBV ile karşılaşma 69 olguda (%57) mevcuttu. HBsAg(-), Anti-HBc total(+), ve anti-HBs(-) örneği 16 olguda (%13.2), Anti-HBs(+)'liği 43 olguda %35.5 oranında idi.

Anti-HDV antikorları, HBsAg(+) 10 olgunun 4'ünde (%40), HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(+) örneği olan 16 olgunun 1'inde (%6.2) pozitif saptanmıştır. Toplam 26 olgunun 5'inde (%19.2) anti-HDV pozitif bulunmuştur.

	KR.KC HASTALIĞI	ANTI-HDV (+) (n:18)
KADIN (n:15)	15 (%22)	3 (%16.7)
ERKEK (n:53)	53(%78)	15 (%83.3)
		p:0.388

Tablo-6: KKH ve kronik HDV infeksiyonunda cins dağılımı.

	KKH	Anti-Delta(+)
HBeAg(+), Anti-HBe(-)	18	1
HBsAg(-), Anti-HBe(+)	49	17
HBeAg(-), Anti-HBe(-)	1	0
		p:0.137

Tablo-7: KKH ve Kronik Delta infeksiyonlarında HBe serokonversiyon durumu.

	KKH (n:68)	Anti-Delta(+) (n:18)
10-20 yaş	6 (%8.82)	2 (%11.11)
21-30 yaş	21 (%30.88)	6 (%33.33)
31-40 yaş	11 (%16.18)	3 (%16.67)
41-50 yaş	13 (%19.11)	4 (%22.22)
51-60 yaş	9 (%13.23)	2 (%11.11)
61-70 yaş	8 (%11.76)	1 (%5.55)

Tablo-8: KKH grubunda yaş dağılımı.

	Anti-Delta(+)
HBsAg(+) (n:10)	4 (%40)
HBsAg(-), Anti-HBc(+), Anti-HBs(-) (n:16)	1 (%6.25)

Tablo-9: Hemodializ grubunda HBsAg ve anti-HDV ilişkisi.

## TARTIŞMA-SONUÇ

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda HDV'nin ciddi hepatit formlarına yol açtığı gösterilmiştir. Dünyada 300 milyon kişinin HBV'nu taşıdığı, bunun da %5'nin HDV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir(1). Türkiye'de HBV taşıyıcılığının %4-11 oranları ile orta derecede yüksek olduğu ülkeler içinde yer almaktadır(4). Bu kişilerin (5 milyon kişi) HDV için bir konak olacağını göz ardı etmemek gerekmektedir.

Çalışmamızda 106 asemptomatik taşıyıcının %1.8'inde total anti-HDV pozitif bulunmuştur. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. (%0-14) (Tablo10).

Ancak bu oran HDV infeksiyonunun endemik olduğu ülkelerdeki prevalanstan düşüktür (Tablo-11).

KKH grubunda, 68 olgunun %26.5'inde anti-HDV(+) bulunmuştur. Bu oran asemptomatik taşıyıcı ve AVH grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0.001). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda benzer oranlar elde edilmiştir. (%20-53) (Tablo-10)

KKH'daki bu yüksek oranlara karşılık AVH grubunda daha düşük oranlarda total anti-HDV bulunmuştur (%11.6).

Akut HBV hepatitinde koenfeksiyon %4 iken süperenfeksiyon daha yüksek oranlardaydı. Süperenfeksiyon anti-HDV(+) akut HDV hepatitlerinin %71.4'sini oluşturmaktaydı (p<0.0001). Tablo-10'da görüldüğü gibi akut HBV infeksiyonunda HDV infeksiyon prevalansı %0-37.5 arasında değişmektedir. Bulduğumuz oran uyumludur. Prevalans İspanya, Kuveyt, İtalya vb. ülkelerle uyumluluk göstermektedir (2,4,5,7,8,9,10).

Ülkemizde HBV infeksiyonunun erkeklerde yüksek oranda görüldüğü bilinen bir gerçektir. Buna paralel olarak erkeklerin kadınlara oranla en az 4 kat fazla HDV infeksiyonu riski taşıdığı bildirilmektedir (4).

Çalışmamızda da AVH olgularında %57 oranında olan erkek üstünlüğü akut HDV infeksiyonlarında %81'e çıkmaktadır.

Kronik HBV infeksiyonunda %78'lik erkek üstünlüğü, kronik HDV infeksiyonlarında %83.3'tür. Benzer şekilde Mısır, İtalya, Kuveyt, Irak gibi (4) ülkelerde ve İstanbul'da (6) yapılan çalışmalarda da HDV infeksiyonunun erkeklerde kadınlardan 4-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.

HBsAg TAŞIYICILARI (yıl) (kaynak no)	Anti-HDV(+) (%)	Forzani ve ark. (1987) (5) Çolakoğlu ve ark. (1987) (5) Kankılıç ve ark. (1989) (5) Balık ve ark. (1984) (4) Çavuşoğlu ve ark. (1991) (5)	%10.9 %0 %23 %8.8 %6.35		
Ökten ve ark. (1988) (6)	%2.4	KRONİK KC HASTALIĞI (Yıl) (kaynak no) Batur ve ark. (1985) (2) Ökten ve ark. (1988) (6) Özdemir ve ark. (1989) (2) Emri ve ark. (1989) (5) Erbaş ve ark. (1991) (2) Oğuz ve ark. (1991) (2) Değertekin ve ark. (1991) (2) Forzani ve ark. (1987) (5) Akin ve ark. (1989) (5) Balık ve ark. (1989) (5) Çavuşlu ve ark. (1991) (5) Okçu ve ark. (1992) (16)	Anti-HDV (+) (%) %41 %20-34.2 %39 %34.5 %31.5 %33 %53.4 %22.89 %33.33 %32.70 %32.14 %21.8-50		
Emri ve ark. (1989) (5)	%0				
Balık ve ark. (1989) (4)	%5.2				
Batur ve ark. (1985) (2)	%2				
Erbaş ve ark. (1991) (2)	%2.4				
Oğuz ve ark. (1991) (2)	%14				
Bozdayı ve ark. (1991) (13)	%0				
Söyletir ve ark. (1989) (4)	%5.5				
<b>AKUT VİRAL HEPATİTLER</b> (yıl) (kaynak no)	Anti-HDV (-) (%)				
Ökten ve ark. (1988) (6)	%7.4				
Söyletir ve ark. (1989) (4)	%0				
Emri ve ark. (1989) (2)	%37.5				
Erbaş ve ark. (1991) (2)	%0				
Değertekin ve ark. (1991) (14)	%22.8				
Yıldırım ve ark. (1993) (15)	%8				

Tablo-10: Ülkemizde çeşitli gruplarda yapılan anti-HDV seroprevalans çalışmaları.

OLGU SAYISI (% Anti-HDV)							
ÜLKE	AVH	asemp. taşıyıcı	KPH	KAH	SİROZ	PHCC	KKH
İtalya(4)							822(25)
Napoli	540(29)	24(21)	48(22)	438(85)	(61)	-	93(47)
Roma	54(15)	-	-	-	-	-	-
Milano	469(7)	-	-	-	-	-	198(7)
Romanya(4)	45(0)	22(73)	61(80)	59(95)	68(85)	8(88)	243(70)
Yunanistan(4)		167(3)					239(1.4)
İspanya(4)	257(6)						224(6.1)
Yugoslavya(4)							355(8)
Bulgaristan(4)							44(13.6)
Macaristan(4)		41(0)		62(11.3)			84(11.5)
Almanya(4)	22(0)	34(0)		85(4.3)			104(11)
İsveç(4)							176(16)
Norveç(4)							103(0)
İngiltere(4)							137(1.7)
Rusya(4)	384(2-21)	395(3-14)	53(6)	56(50)			58(39)
Irak(4)		198(5)	3(33)	14(50)	52(81)	9(22)	-
Ürdün(4)	108(16)	136(2)	5(20)	10(20)	37(24)	5(67)	27(22)
S. Arabistan(4)	226(4)	200(11)		66(53)		116(4.3)	337(16)
Mısır(4)			11(27)	24(58)	9(45)		69(35)
Kuveyt(4)	206(4)						144(40)
Tunus(4)		37(2.8)			72(18)		-
Afrika(4)		1000(3-31)					749(2-40)
Taiwan(4)	34(6)	137(2.2)			139(15)	125(4)	536(12)
Hindistan(4)	45(29)						112(5.3)
Kore(4)							290(0)
ABD(4)	6grp(2-7)	15gr(2-8)	3gr(0-27)	3gr(20-32)	(25)	3gr(0-3)	154(14)
G. Amerika(4)							1000(2-85)
Avusturya(4)							363(5-28)
İtalya(2)							%14-28
Yunanistan(2)		%2.4					
Romanya(2)							%83
Türkiye(2)		%3					%25
Rusya(2)		%3-5					%14-41
S. Arabistan(2)		%11					%53
ABD(2)		%1.4-8					%25
Amazonlar(2)		%23-35					%85-100
Bombay(11)	%37.46						
Japonya(7,12)	%16	%1.8-6.8					%26
Senegal(9)							%47
Tunus(2)		%33			%21		
Irak(5)		%4.7					

Tablo-11: Çeşitli ülkelerdeki anti-HDV seroprevalansları.

Benzer ülkeler ve ülkemizde yapılan çalışmalar ile HDV enfeksiyonunun 20-40 yaş arası pik yaptığının gösterilmesi nedeniyle enfeksiyonun yayılımında seksüel aktivitenin rolüne dikkat çekilmiştir (4). Tablolarda da görüldüğü gibi HDV enfeksiyonunun akut olgularda %76.1'nin 30 yaşından, %95.2'sinin 40 yaşından küçük olması, kronik olgularda ise %61.1'nin 40 yaşından küçük bulunması, HDV enfeksiyonunun yayılımından en önemli yolun olasılıkla seksüel olduğunu düşündürmektedir.

Hemodializ HBsAg(+) hastalardaki %40'lık prevalans, diğer yapılan çalışmalarla uyumlu değildir. Fakat bu oran ülkeden ülkeye, üniteden üniteye, kan transfüzyonu sayısına göre değişiklikler göstermektedir. Bildirilen oranlar %0-20 arasındadır. Ülkemizde Balık ve arkadaşları bu oranı 19 olguda %26.3 olarak bulmuşlardır.

Sonuç olarak, ülkemizde yaklaşık 5 milyon kişinin HDV enfeksiyonuna konak oluşturacağı ve bu kişilerin KKH ve siroz geliştireceği akıld tutularak, HBV'ne karşı aktif bağışıklamanın HDV enfeksiyonunu eradike etmede ne derece önemli olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. **Rizzetto M.:** Hepatitis Delta: the virüs and the disease. *J. Hepatol* 1990; 11:5145-8.
2. **Değertekin H.:** Delta hepatiti. *Viral Hepatit* 92(ed) Kılıçturgay K. 1992; 143-53.
3. **Sureau C, Guerra B, Lanford RE:** Role of the large hepatitis B virüs envelope protein in infectivity of the hepatitis delta virion. *J Virol* 1993; 67(1): 366-72.
4. **Balık İ, Onul M.:** HBsAg(+) çeşitli gruplarda HDV enfeksiyonunun prevalansı ve klinik özellikleri. *Ank Üniv Tıp Fak Mec* 1990; 15:61.
5. **Çavuşlu Ş, Keskin K, Koşan E. ve ark.:** Ülkemizde delta hepatit sıklığı ve klinik önemi. *T Mikrobiy Cem Derg* 1991; 21:129-36.
6. **Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S.:** Hepatit B virüs enfeksiyonlarında delta antikoru (anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim Derg* 1988; 2:30.
7. **Tamura I, Khimura H, Koda T.:** HDV infection in different time periods in Japan. *J Gastroentero Hepatol* 1990; 5(4): 407-10.
8. **Laskus T, Radkowski M, Lupa E. et al:** Introduction of HDV in to Polish drug community. *Infection* 1992; 20(1): 43-4.
9. **Roiengeard P, Sonkole JL, Dubois F., et al:** Infection due to HDV in Africa: report from Senegal and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14(2): 510-4.
10. **Tsai JF, Morgalis HS, Fields HA. et al:** Hepatitis delta virüs superinfection among patients with chronic hepatitis B in southern Taiwan. *Scand infect* 1990; 22(4): 403-5.
11. **Banker DD, Desai P, Brawner TA. et al:** HDV infection in Bombay. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86(4): 424-5.
12. **Tamura I, Koda T, Krimura O:** Detection HDV markers in HBV carriers. *Kanseng Zasshi* 1992; 66(9): 1226-30.
13. **Bozdayı A. M., Kural A, Özdemir S. ve ark.:** Donörlerde HBsAg ve delta antikoru (anti-HD) sıklığı. *Endoskopi* 1991; 2: 3-8.
14. **Değertekin H, Yenice N, Kankılıç H.:** Akut viral hepatit vakalarında etyolojik ayırım. *Gastroenteroloji* 1992; 3(1): 8-14.
15. **Yıldırım A, Bahar İH, Yuluğ N.:** B hepatitli (HBsAg olumlu) olgularda delta hepatiti. 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongr. Serbest Bildiri özet kitabı. Nisan 1993.
16. **Okçu Y, Esen N, Çelikkilek N. ve ark.:** Kronik hepatitli ve sirozlu hastalarda hepatit delta virüs enfeksiyonu. 6. Türk Kli. Mik. ve İnf. Has. Kongr. Serbest bildiri özet kitabı. Trabzon 1992.