

HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMİŞ HBV İNFEKSİYONLU HASTALARDA DELTA VİRÜS ANTİKOR SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

L.GÖRENEK, U.DİZER, Ö.COŞKUN, C.P.EYİĞÜN, M.CAN, A.PAHSAA

ÖZET

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde takip ve/veya tedavi edilen, HBsAg pozitifliğinin en az 6 aydan uzun sürdüğü bilinen ve karaciğer iğne biyopsisi ile histopatolojik tanıları konmuş hastalarda Delta virus antikoru araştırılmıştır. Delta virus antikoru araştırılan 161 hastanın; 72'sini (%44.72) histopatolojik incelemeyle Hepatit B virus taşıyıcılığı bulguları tanısını almış, 89'unu (%55.28) ise kronik Hepatit B virus enfeksiyonu bulguları saptanmış olgular oluşturmaktaydı. 161 hastada Anti HDV (total) EIA yöntemi kullanılarak araştırılmış ve 9 (%5.59) hastada pozitiflik saptanmıştır. Hepatit B virus taşıyıcılarının sadece birinde (%1.38), kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olguların ise 8'inde (%8.98) Delta antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olgularda Delta antikor pozitifliği, Hepatit B virus taşıyıcılığı olan olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virus, Delta Virus Antikoru, Kronik İnfeksiyon, Prevalans.

SUMMARY

INVESTIGATION OF DELTA VIRUS ANTIBODY FREQUENCY IN PATIENTS WITH HISTOPATHOLOGICALLY PROVEN HEPATITIS B VIRUS INFECTION

The presence of delta virus antibody (anti-HDV) has been investigated in patients with chronic hepatitis B virus infection more than 6 months, confirmed by hepatic needle biopsy and histopathological evaluation. Of 161 patients, 72 cases (44.72%) were diagnosed as HBV carrier state with histopathological evaluation, and 89 cases (55.28%) were diagnosed as different activities of chronic HBV infection other than carrier state. Total anti-HDV was searched in 161 patients with Enzyme Immunoassay (EIA) method and nine patients (5.59%) were found as positive. Of nine patients, only one (1.38% in total) patient had HBV carrier state histologic findings, and eight cases (8.98% in total) were diagnosed as other kinds of chronic HBV infection. The frequency of Anti-HDV was found to be significantly higher in patients with chronic HBV infection than HBV carrier status ($p<0.05$).

Key Words: Hepatitis B virus, delta virus antibody, chronic infection, prevalence.

Giriş

Hepatit Delta Virüsü (HDV), ilk defa 1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları tarafından keşfedildi (1). HDV serumda 36nm büyüklüğünde partiküller halinde bulunmaktadır. Bu partiküllerin içinde HDV RNA'sı ve HDAg bulunur ve partikül HBsAg ile çevrilidir (2).

HDV kompleks bir epidemiyolojiye sahiptir. İnfeksiyon kaynakları ve geçiş şekli Hepatit B virüsü (HBV) ile benzer olmasına rağmen dünyadaki dağılım ve bulaşma oranları farklıdır. Dünyadaki yaklaşık 300 milyon HBsAg taşıyıcısının %5'inden azının HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3). Defektif bir virus olan ve ancak HBsAg'nin varlığında replike olan HDV ilk tanımlandığı yıllarda büyük ilgi çekmiş, ancak daha sonraları adından daha az bahsedilir olmuştur. Gerçekten Delta hepatiti özellikle ilk tanımlandığı Akdeniz ülkelerinde azalıyor gibi gözükmektedir (4).

HDV enfeksiyonu koinfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde orta-

ya çıkabilir. HDV, HBV ile birlikte koinfeksiyona veya HBsAg pozitif kişilerde sonradan eklenerek süperenfeksiyona neden olur. Koinfeksiyon ve süperenfeksiyon klinik formları birbirinden farklılık göstermez, fakat uzak dönem etkileri açısından farklıdırlar. Koinfeksiyonda %2-20 oranında fulminan seyir, %2-7 oranında kronikleşme saptanırken, süperenfeksiyonda kronikleşme oranı %70-95'lere kadar çıkmakta ve siroz gelişme oranı yükselmektedir (5).

HDV enfeksiyonu HBV enfeksiyonunun tüm klinik formları ile birlikte görülebilir de değişik hastalık tablolarındaki sıklığı birbirinden oldukça farklı düzeylerde bulunmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılarda %4, kronik persistan hepatit olgularında %10, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda %40 oranında anti-HDV pozitifliği saptanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda HDV insidensinin azalmakta olduğuna dair yayınlara da rastlanılmaktadır ve ülkemizdeki gözlemler de bu

GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Ankara

doğrultudadır (4,6,7).

Çalışmamızda, HBV enfeksiyonu ile birlikte kronik karaciğer hastalığı, fulminan hepatit, siroz ve hepatoma gelişiminde önemli etkileri olan HDV'nin, değişik klinik formlardaki HBV enfeksiyonlu olgularda görülme sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda; Ocak 1998 – Ocak 2000 tarihleri arasında GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Polikliniğinde takip ve/veya tedavi edilen, HBsAg pozitifliğinin en az 6 aydan uzun sürdüğü bilinen ve karaciğer iğne biyopsisi ile histopatolojik tanıları konmuş hastalarda Delta virus antikoru araştırılmıştır. Delta virus antikoru araştırılan 161 hastanın; 72'sini (%44.72) histopatolojik incelemeyle Hepatit B virus taşıyıcılığı bulguları tanısını almış, 89'unu (%55,28) ise kronik Hepatit B virus enfeksiyonu bulguları saptanmış olgular oluşturmaktaydı.

Hepatit B virus taşıyıcılığı olan olguları; karaciğer histopatolojisinde sadece hepatositlerde buzlu cam görünümü olan hastalar, kronik Hepatit B'li olguları ise; karaciğer histopatolojisinde portal inflamasyon (portal alanda sınırlı veya taşınmış), güve yeniği nekrozu, fibrosis veya köprüleşme nekrozu bulgularından biri veya birkaçının görüldüğü hastalar oluşturmuştur (8).

Yaş ortalamaları 32.28 (20-56) olan 5'i kadın, 156'sı erkek toplam 161 hastada Anti HDV (total) GATA immünoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında Sorin Biomedica Diagnostic S.p.A. kiti (Vercelli, Italy) kullanılarak EIA yöntemi ile araştırılmıştır.

Elde ettiğimiz veriler, EPI-INFO version 5.01b paket programı ile kişisel bilgisayara girilerek değerlendirilmiş, sonuçların yorumlanmasında χ^2 testi kullanılmıştır.

Bulgular

Anti HDV (total) araştırdığımız 161 hastanın 9 (%5.59)'unda Anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Hepatit B virus taşıyıcılığı bulguları olan olguların sadece birinde (%1.38), kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olguların ise 8'inde (%8.98) Delta antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu (KH) olgularda Delta antikor pozitifliği, Hepatit B virus taşıyıcılığı (HBVT) olan olgulara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.047$). Her iki grubun istatistiksel karşılaştırılması Tablo-1' de gösterilmiştir.

Tartışma

Toplumdaki HBV endemisitesine göre, HDV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı için dört ayrı sınıflandırma yapılmaktadır. Bunlardan birincisi HDV prevalansının asemptomatik HBV taşıyıcılarında %0-2 ve kronik hepatit B'lilerde %10'un altında olduğu "çok düşük endemite bölgesi", ikincisi asemptomatik HBV taşıyıcılarında %3-9 ve kro-

Tablo 1. HBVT ve KH'li olgularda saptanan Delta antikor pozitifliğinin karşılaştırılması

	HBVT n: 72	KH n: 89	P	χ^2
Anti-HDV pozitifliği	1	8	0.047	3.93

nik hepatit B ve sirozda %10-25 olduğu "düşük endemite bölgesi", üçüncüsü asemptomatik HBV taşıyıcılarında %10-19, kronik hepatit B'lerde %30-60 olduğu "orta endemite bölgesi" ve dördüncüsü ise asemptomatik HBV taşıyıcılarında %20'nin üzerinde, kronik hepatit B'lerde ise %60'ın üzerinde olduğu "yüksek endemite bölgesi"dir. Yüksek endemite bölgeleri Güney İtalya, Güney Amerika, Orta Doğu, Batı Afrika gibi bölgelerdir. Düşük endemite Batı Avrupa, Kuzey Amerika gibi bölgelerde bulaş sınırlıdır ve HDV sıklığı genel toplumda düşüktür. Sonuçlar, bölgeler arası farklılıklar olmakla birlikte, ülkemizin orta endemite kuşağında olduğunu göstermektedir. (3,9,10) Çalışmamızda Hepatit B virus taşıyıcılarında %1.38, kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olgularda %8.98 anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Buna göre çalışma grubumuzdaki hastalar çok düşük endemite dağılımı içine girmektedir.

HDV enfeksiyonu, HBV enfeksiyonunun tüm klinik formları ile birlikte görülebilirse değişik hastalık tablolarındaki sıklığı birbirinden oldukça farklı düzeylerde bulunmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılarda %4 civarında olan anti-HDV pozitifliği, kronik persistan hepatit olgularında %10'a, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda ise %40'a yükselmektedir (4,6,7). Bizim çalışmamızda da Hepatit B virus taşıyıcılarında %1.38 olarak saptanan Delta antikor pozitifliği, kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olgularda %8.98 gibi anlamlı bir oranda yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

Yurdumuzda HBsAg taşıyıcılarında yapılan çalışmalar çoğunlukla benzer sonuçlar vermiştir. Araştırmacıların çoğu %0.94-5.5 arasında değişen anti-HDV pozitifliği tespit etmişlerdir (11). Değişik yörelerde yapılan çalışmalar birbirine uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda da Hepatit B virus taşıyıcılarında anti-HDV pozitifliği %1.38 olarak saptanmış olup elde ettiğimiz bu sonuç yurdumuzda yapılan çalışmalarla uyumludur. Elde edilen sonuçlara uymayan birkaç çalışma Töre ve ark. tarafından %9.0 ile Bursa'dan, Doğan ve ark. tarafından %11.2 ile Kayseri'den ve Felek ve ark. tarafından %8.8 ile Elazığ'dan bildirilmiştir (11).

Yurdumuzda yapılan çalışmaların çoğunda kronik hepatitler ve karaciğer sirozu vakalarında %20-40 arasında anti-HDV pozitifliği tespit edilmiştir. Bu sonuçlara uygunluk göstermeyen düşük sonuçlar Aksu ve ark. tarafından %7 ile Adana'dan, Gülen ve ark. tarafından %9.9 ile Adana'dan, Nak ve ark. tarafından %3.53 ile Bursa'dan bildirilmiştir. Büyük vaka grupları ile yapılan çalışmalar son yıllarda ülkemizde HDV enfeksiyonunun giderek azaldığını düşündürmektedir (11). Bizim

çalışmamızda da kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olguların %8.98 Delta antikor pozitifliği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda;

1. Hepatit B virus taşıyıcılarında %1.38, kronik Hepatit B virus enfeksiyonlu olguların ise %8.98 Delta antikor pozitifliği tespit edilmiştir.

2. Kronik hepatitli olgularda Delta antikor pozitifliği, taşıyıcılara oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlı fark HDV'nin HBV ile enfekte olmuş hastalarda kronik enfeksiyonun gelişmesindeki etkisini doğrulamaktadır.

3. Hepatit B Virus taşıyıcılığı ve kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan hastaların takibinde mutlaka HDV'nin aranması gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Günaydın M. HDV enfeksiyonu (Viroloji). In: Kılıçturgay K. (ed). Viral Hepatit'98. 1.Baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1998:176-179.

2. Yurdaydın C. Kronik Delta Hepatiti. In:Uzunlumoğlu Ö, Kocabalkan F, Mas M.R (eds). Kronik Viral Hepatitler. GATA Basımevi, 2000:40-45.

3. Eroğlu C. HDV enfeksiyonu (Epidemiyoloji). In: Kılıçturgay K. (ed). Viral Hepatit'98. 1.Baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını,

1998:180-181.

4. Sangnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al. Decrease in DHV endemicity in Italy. J.Hepatology 1997;26:20-24.

5. Leblebicioğlu H. HDV enfeksiyonu (Klinik bulgular ve tanı). In: Kılıçturgay K. (ed). Viral Hepatit'98. 1.Baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1998:182-185.

6. Sonsuz A. Kronik Delta Hepatiti Tedavisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, Balık İ (eds).IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 4-6 Kasım 1998, Ankara, Kongre Kitabı. 1998:27-30.

7. Sonsuz A. Kronik Delta Hepatitinde Tedavi. In: Çakaloğlu Y, Ökten A (eds).Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları.Bilimsel Tıp Yayın evi, 1998:52-56.

8. Crawford JM. The Liver and the Biliary tract. In:Cotran RS, Kumar V, Robbins SL 8eds9. Pathologic Basis of Disease. 5th edition, Philadelphia,W.B.Saunders Company, 1994:831-96.

9. Şenol E. Hepatit D (Delta Hepatiti). Galenos Aylık Tıp Dergisi. 1998:24-25.

10. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and Clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. Eur J Epidemiol 1991;7:48-54.

11. Değertekin H, Yükselen V, Dursun M, Yalçın K. Türkiye'de Delta Hepatiti Seroepidemiyojisi. Türk Gastroenteroloji Dergisi,10;1999:319-323.