

Evaluation of Hepatitis D Virus serology results of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital

Selçuk Kaya¹, Mehmet Karabey¹, Serdar Güngör², Nurten Baran¹, Aşlı Gamze Şener¹, İlhan Afşar¹

¹ İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, İzmir, Turkey. ² Uşak University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Uşak, Turkey.

Abstract

Background: This study retrospectively investigated the frequency of anti-HDV in İzmir Katip Çelebi University patients who were followed up at Atatürk Training and Research Hospital for hepatitis B infection.

Materials and Methods: İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory was established in 3257 patients who had hepatitis B pre-admission between January 01, 2016 and January 2018. HBV-DNA, HBsAg, and anti- Anti-HBs, AST and ALT values were examined retrospectively.

Results: In the two-year study, 3257 patients who were referred to our laboratory for HDV and Anti-HDV testing were included. HDV or Anti-HDV positivity was found in 172 (5.2%) of the patients with Hepatitis B virus-predisposed patients and 96 (56.5%) male and 74 (43.5%) of the HDV or anti- and the average is 45.92 +15.1 (17 - 82 years). Only 78 patients (2.40%) were positive for HDV and 90 (2.76%) for only Anti-HDV and 2 (0.06%) for both HDV and Anti-HDV, but not with HDV RNA. HBV-DNA viral genome was detected in 136 (80%) of HDV or Anti-HDV positive patients, HBsAg positive in 145 (85,3%) patients, Anti HBS positive in 21 (12,3%) patients and 4), there was no positive predictive value for hepatitis B virus. Delta Ag / Ab positive 34 (20%) patients had AST and 26 (15,3%) patients had high ALT values.

Conclusions: HDV antigen or antibody positivity was found in 5.2% of patients with hepatitis B virus prevalent in İzmir region. Since delta hepatitis is faster in cirrhosis and terminal liver failure, it is thought that it is important to investigate, but it should be confirmed with HDV RNA in spite of false positives.

Key words: HDV, HDV, anti-HDV, hepatitis B, ALT, AST

*Corresponding Author: Selçuk Kaya, İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, İzmir, Turkey Phone: +90 232 3293535 E-mail selcukkayadr@hotmail.com Received: Jan, 2019. Accepted: May, 2019.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatit D Virus seroloji sonuçlarının değerlendirilmesi

Özet

Amaç: Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hepatit B enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarda anti-HDV sıklığı retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01 Ocak 2016-01 Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran hepatit B öntanı almış 3257 hastada HDAg testi, Anti-HDV testi ve HDAg / Anti-HDV beraber pozitif çıkan hastalarda HBV-DNA, HBsAg, Anti-HBs, AST ve ALT değerleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya iki yıllık dönemde laboratuvarımıza HDAg ve Anti-HDV testi için gönderilen 3257 hasta alındı. Hepatit B virusöntanlı hastaların 172 (%5.2)'sinde HDAg veya Anti-HDV pozitifliği bulunmuş, HDAg veya Anti-HDV pozitif hastaların 96 (%56,5)'si erkek, 74 (%43,5)'ü kadın ve yaş ortalaması ise 45,92 +15.1 (17 - 82 yaş) dir. Bu hasta örneklerinin 78 (%2.40) 'inde sadece HDAg ve 90 (%2.76)'sinde sadece Anti-HDV ve 2 (%0,06) hastada ise hem HDAg hem de Anti-HDV pozitif bulunmuş ancak HDV RNA ile doğrulanmamıştır. HDAg veya Anti-HDV pozitif hastaların 136 (%80)'sında HBV-DNA Viral genom saptanmış, 145 (%85,3) hastada HBsAg pozitif, 21 (%12,3) hastada Anti HBS pozitif ve 4 (%2,3) hastada ise Hepatit B virus ait hiçbir belirteç pozitifliği saptanmamıştır. Delta Ag/Ab pozitif 34 (%20) hastada AST, 26 (%15,3) hastada ise ALT değerleri yüksek bulunmuştur.

Sonuç: İzmir bölgesinde hepatit B virus öntanlı hastaların %5.2'sinde HDV antijen veya antikor pozitifliği bulunmuştur. Delta hepatitinde siroz ve terminal karaciğer yetmezliğine gidiş daha hızlı olduğundan, araştırılması gereken önemli bir konu olduğu ancak yalnızca pozitifliklere karşın HDV RNA ile doğrulanmasının yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HDV, HDAg, anti-HDV, hepatit B, ALT, AST.

Giriş

Hepatit D Virüsü (HDV) defektif bir RNA virüsüdür. İlk kez Rizzetto ve arkadaşları tarafından 1977 yılında HBsAg pozitif hastaların serumunda farklı bir nükleer antijen olarak varlığı gösterilmiştir. Hepatit D Virüsünün konakta hastalık oluşturabilmek için Hepatit B virüsüne gereksinim duyan, subviral''satellit''ler grubuna dahil bir virüs olduğu anlaşılmıştır. Satellitler çoğalmaları için konak hücrelerini kendisine yardımcı olacak bir virüsle birlikte enfekte etmiş olmaları gereken nükleik asit moleküllerinden ibaret sub-viral ajanlardır (1,2). HDV 4 ayrı komponentten oluşmuş, 36 nm, 68 kDa ağırlığında, tek sarmallı RNA içeren dışında HBV yüzey antijeninden (HBsAg) oluşmuş bir kılıf taşıyan seferik bir partiküldür. HDV'nin sekiz alt genotipi bulunmakta olup dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de en sık genotip 1 hastalık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. HDV'nin altta yatan kronik HBV enfeksiyonu zemininde hastalık etkeni olmasına "süper-infeksiyon", HBV ile birlikte ortaya çıkıp hastalık etkeni olmasına ise "ko-infeksiyon" denilmektedir (3). 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 (4). 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 prevalansının düşük olduğu sanayileşmiş ülkelerde ise bulaş, daha çok intravenöz (i.v) ilaç kullanımı ile ilişkilidir (5,6). Bulaşıcı infeksiyonların tüm dünya genelinde son dekatta hızlı bir düşüş gösterdiği bilinmektedir. HBV/ HDV infeksiyonları da ülkemizde ciddi bir azalma trendine girmiştir (7).

HDV'nun epidemiyolojisi, HBV' nunkine benzemekle birlikte, farklılıklar da izlenmektedir. HDV'na cevap genellikle geçtir, bu nedenle akut hepatit semptomları başladıktan sonra tanı için 2 ila 6 ay boyunca seri kan örnekleri alınması gerekir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda uyumsuzluklar gözlenmektedir. Kronik HBsAg taşıyıcılarında yapılan anti-HDV çalışmaları, HDV infeksiyonunun prevalansının üç farklı epidemiyolojik gruba göre değiştiğini göstermektedir: Yüksek endemik grup (yüksek HBV endemisi ile birlikte), ara endemik grup (ara veya yüksek HBV endemisi ile birlikte) ve düşük endemik grup (düşük, ara veya yüksek HBV endemisi ile birlikte). Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri Ara endemik bölgede yer almaktadır. Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hepatit B infeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarda anti-HDV sıklığı retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01 Ocak 2016-01 Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran hepatit B öntanı almış 3257 hastada HDAg ve Anti-HDV testleri (Dia Pro, Milano, Italy) üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. ELISA testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri > %98' dir. HDAg testi , Anti-HDV testi ve HDAg / Anti-HDV beraber pozitif çıkan hastalarda HBV-DNA, HBsAg, Anti-HBs, AST ve ALT değerleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya iki yıllık dönemde laboratuvarımıza HDAg ve Anti-HDV testi için gönderilen 3257 hasta alındı. Hastaların tamamında HDAg ve Anti-HDV testi yapılmıştır. Hepatit B virus öntanlı hastaların 172 (%5.2)'sinde HDAg veya Anti-HDV pozitifliği bulunmuş, HDAg veya Anti-HDV pozitif hastaların 96 (%56,5)'sı erkek, 74 (%43,5)'ü kadın ve yaş ortalaması ise 45,92 +15.1 (17 - 82 yaş) dir. Bu hasta örneklerinin 78 (%2.40) 'inde sadece HDAg ve 90 (%2.76)'sinde sadece Anti-HDV ve 2 (%0,06) hastada ise hem HDAg hem de Anti-HDV pozitif bulunmuş ancak HDV RNA ile doğrulanmamıştır. HDAg veya Anti-HDV pozitif hastaların 136 (%80)'sında HBV-DNA Viral genom saptanmış, 145 (%85,3) hastada HBsAg pozitif, 21 (%12,3) hastada Anti HBS pozitif ve 4 (%2,3) hastada ise Hepatit B virus ait hiçbir belirteç pozitifliği saptanmamıştır. Delta Ag/Ab pozitif 34 (%20) hastada AST, 26 (%15,3) hastada ise ALT değerleri yüksek bulunmuştur (Tablo 1) (Tablo 2).

Tablo 1. HD Ag ve Anti-HDV pozitiflik oranları.

HDV Ag/Ab	Hasta	Sayısı
	n	%
HD Ag(+) Anti-HDV(-)	78	2,40
HD Ag(-) Anti-HDV(+)	90	2,76
HD Ag(+) Anti-HDV(+)	2	0,06
HD Ag(-) Anti-HDV(-)	3087	94,78
Toplam	3257	100

Tablo 2. HDV pozitifliğinin diğer parametlerin oranları.

HDV Ag/Ab (+)	170
Ortalama yaş +/- SD	45,92 ±15.1
Cinsiyet, E/K (%)	96(%56,5)/74 (%43,5)
HBV-DNA	136 (%80)
HBsAg	145 (%85,3)
Anti HBs	21 (%12,3)
AST (↑)	34 (%20)
ALT (↑)	26 (%15,3)

Tartışma

HDV'nun epidemiyolojisi, dünya üzerinde farklı oranlarda izlenmektedir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda; özellikle az gelişmiş ülkeler ve kırsal alanlarda HDV enfeksiyon prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Rusya kırsalında yapılan bir çalışmada %39 oranında anti-HDV pozitifliği bildirilmiştir (17). Yine Hindistan'da HBsAg pozitif bireylerde anti-HDV pozitifliği %15 (18), Brezilyada %14 (19) olarak bulunmuştur. Ülkemizde HBsAg pozitif hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda; Meşe ve ark.'nın yaptığı çalışmada anti-HDV pozitiflik oranı %9 (8) Cesur ve ark. %8,8, (9), Arıbaş ve ark. %2,(10) Berkaş ve ark.%10 (11), Güdücüoğlu ve ark.%20 (12) Arabacı ve ark. %28 (13), Türkdoğan ve ark. %16 (14) Özekinci ve ark. %15 (15), Kaya ve ark. %4 (16), olarak bildirmişlerdir. Türkiyede anti-HDV pozitifliğinde HDV endemisitesi incelediğimizde Çok düşük endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında %0-2, Kronik HBV de < %10, Düşük endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında % 3-9 Kronik HBV de %10-25 (kan ve vücut sıvılarıyla bulaş yüksek), Orta HDV endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında % 10-19, Kronik HBV de % 30-60, Yüksek HDV endemisite: İnaktif HBV taşıyıcıları ≥ % 20, Kronik HBV de > % 60 olduğu belirlenmiştir (21). Çalışmamızda İzmir bölgesinde hepatit B virus öntanılı hastaların %2,40' ında HD Ag, %2,76' sında anti-HDV, % 0,06'sında ise hem HD Ag hemde anti-HDV beraber pozitifliği ve toplamda %5.2'sinde HD Ag ve/veya anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Hepatit D, koinfeksiyon ya da superenfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Koinfeksiyonla gelişen Hepatit D'de serum aminotransferaz aktivitesi bifaziktir ve histopatolojik olarak Hepatit B'den farklılık gösterir. Klinik olarak hafiften, ciddi fulminan hepatite kadar değişkenlik gösteren, genellikle kendini sınırlayan, kronikleşme oranı düşük bir durumdur. HBV'nin aktif replikasyonu ile artmış alanin

aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri sonrasında ikincil ALT ve AST yükselmesi genellikle HDV ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da Delta Ag/Ab pozitif 34(%20) hastada AST, 26(%15,3) hastada ise ALT değerleri yüksek bulunmuştur.

Delta hepatitinde siroz ve terminal karaciğer yetmezliğine gidiş daha hızlı olduğundan, klinik olarak takip edilmesi ve araştırılması gereken önemli viral hastalıktır. Ancak HD Ag ve Anti-HDV testlerinden kaynaklı oluşabilecek yalancı pozitifliklere karşı HDV RNA ile doğrulamaya gidilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Viral hastalıkların birçoğunda olduğu gibi HDV enfeksiyonlarının da radikal tedavisi yoktur. Bundan dolayı viral bulaşın önlenmesi en önemli konudur. HDV' den korunmada esas amaç hepatit B hastalığı geçirmemiş veya bağışık olmayanların aşılınması ve kişilerin HBV bulaş yollarına karşı korunmada eğitimler verilmesidir. HBV'ye karşı korunmada birçok ülkede, aşılama kampanyaları ve kişileri bilinçlendirmeye yönelik eğitimler düzenlenmektedir. Yürütülen bütün çalışma ve kampanyalar sonucu ileri yıllarda HBV ve HDV enfeksiyon sıklığında azalma olacağı düşünülmektedir (14,20).

HBV ve HDV enfeksiyonları sırasında muhtemel oluşabilecek komplikasyonlar, tedavi gerektiren vakaların mali boyutu düşünüldüğünde; HDV enfeksiyonlarını önlemek için HBV'ye karşı aşılama kampanyaları, gebelerin kan ve kan ürünlerinde sistematik taraması, Sağlık çalışanları arasında kan yoluyla bulaşan hastalıklar açısından korunma önlemlerinin uygulanması, sosyoekonomik şartların iyileştirilmesi gibi koruyucu tedbirlerin alınması ve eğitime öncelikli olarak önem verilmesi gereken konulardır. Korunma için ise hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. Bu nedenle enfekte kişilerin saptanması koruma, kontrol ve tedavi programlarına katkı sağlayacaktır. Hastanemize başvuran hastalarda HBV ve HDV seroprevalansı belirlemek amacı ile yaptığımız bu çalışma ileri yıllarda İzmir bölgesinde yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Sonuç

Sonuç olarak bölgemizdeki HBV öntanımlı hastaların yaklaşık yirmide birinde HDV pozitifliği saptanmış olup, HBV hasta takibinde hastalık seyrinde değişiklik olduğu düşünülen hastalarda HDV enfeksiyonu akılda tutulması gereken bir durum olduğu açıktır. HDV enfeksiyonlarının önlenmesi bakımından HBV aşılama programlarının etkinliği tartışılmaya gerek bırakmayacak kadar önemlidir. Ancak HBsAg taşıyıcı ve aşısız kesimleri çinde HDV enfeksiyonlarının korunması açısından izlem ve eğitim önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Hayır

Bilgilendirilmiş Onay: NA

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Açıklama: Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Taylor JM. Replication of humanhepatitis delta virus: recentdevelopments. TrendsMicrobiol 2003;11:185-90.
2. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescencedetection of newantigen-antibody system (delta/anti-delta) associatedtohepatitis B virus in liverand in serum of HB-sAgcarriers. Gut 1977;18:997-1003.

3. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, DiBisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology* 1997; 234: 160-7.
4. 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.
5. Liaw YF, Chiu KW, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Hetero-sexual 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. 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. Meşe S. HBsAg pozitif kan donörlerinde HDV'nin serolojik ve moleküler yöntemler kullanılarak araştırılması. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, uzmanlık tezi, Diyarbakır, 2008.
9. Cesur S, Kuvat SV, Çiftçi A, Balık İ. Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti-hepatit delta virus (Anti-HDV) ve anti-hepatit C virus (Anti-HCV) antikor sıklığı. *İnfek Derg.* 2003;17(4):395-7.
10. Arıbaş ET, Tekin B. Hepatit B virus enfeksiyonlu olgularda hepatit delta virus antikor araştırılması. *Genel Tıp Derg.* 2002;12(4):133-5.
11. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Yüce M, Yaman G. HBV-DNA pozitif olgularda HDV-RNA sıklığı. *Viral Hepatit Derg.* 2012;18(1):34-6.
12. Güdücüoğlu H, Altunbaş S, Bozkurt H, Baykal S, Berktaş M. Van Askeri Hastanesinde HBsAg pozitif askerlerde delta antikorunun araştırılması. *Van Tıp Derg.* 2006;13(4):118-20.
13. Arabacı F, Deveci A, Evirgen O, Yıldız O. Van'da HBV ile infekte kişilerde Anti-HDV Pozitifliği. *Viral hepatit Derg.* 2004;9(1):32-5.
14. Eroğlu C. Hepatit D epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, eds, *Viral Hepatit*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2003; 247-9
15. Özekinci T, Akpolat N, Atmaca S, Elçi S, Mete M. Hybrid Capture yöntemi ile HBV-DNA'sı 5 pg/ml'nin altında, HBsAg'si pozitif hastalardaki total HDV antikorlarının aranması. *Viral hepatit Derg.* 2005;10(1):34-6.
16. Kaya S. Polikliniğimizde izlenen kronik hepatit B virus enfeksiyonlu hastalarda anti-HDV sıklığı. *Viral hepatit Derg.* 2006;11(3):154-7.
17. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol.* 2000;38(9):3311-6.
18. Chakraborty P, Kailash U, Jain A, Goyal R, Gupta RK, Das BC, Kar P. Seroprevalence of hepatitis D virus in patients with hepatitis B virus-related liver diseases. *Indian J Med Res.* 2005;122(3):254-7.
19. Braga WS, Castilho Mda C, Borges FG, Leão JR, Martinho AC, Rodrigues IS, Azevedo EP, Barros Júnior GM, Paraná R. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(6):691-5
20. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds, *Viral Hepatit*. İstanbul: Oban Matbaası. 2007; 10-50.



Medicine & Publishing

Published by The QMEL®.org
Medicine & Education & Library