

# Karaciğer sirozunda delta infeksiyonu

## HDV infection in liver cirrhosis

Dr. Ulus Salih AKARCA, Dr. Nadir YÖNETÇİ, Dr. Tijen ÖZACAR, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, İzmir

**ÖZET:** HDV infeksiyonunun endemik olarak bulunduğu Akdeniz ülkeleri arasında bulunan ülkemizde de kronik HBV infeksiyonlarında delta hepatiti infeksiyonunun sık bulunduğu bilinmektedir. HBsAg durumuna bakılmaksızın delta antikoru araştırılarak karaciğer sirozlarında delta infeksiyonunun yeri ve klinik önemi araştırıldı. 213 karaciğer sirozlu hastanın 32'sinde delta antikoru pozitif bulundu. HBsAg + olan 127 vakanın 28'inde (%22) delta antikoru tesbit edildi. Dört olguda HBsAg- olduğu halde AntiD+ olarak bulundu. Hiçbir AntiD+ olguda kan transfüzyonu öyküsü yoktu. Delta infeksiyonu olan sirotik hastalarda erkek/kadın oranı 7 iken bu oran HBsAg+ sirozlularda 4 olarak tesbit edildi ( $p>0.05$ ). Ensefalopati tablosunun daha sık görülme eğilimine rağmen (%47 ye %35 ( $p>0.05$ ), delta infeksiyonu olan hastalarla HBsAg+ olup delta antikoru negatif olan hastalar arasında yaş, cins, fizik muayene bulguları, ALT düzeyleri, Child-Pugh skorları açısından farklılık tesbit edilmedi. Sonuçlarımız göstermektedir ki (1) bölgemizde HBsAg+ karaciğer sirozunda büyük oranda (%22) delta infeksiyonu da olaya karışmaktadır. (2) Sirozlu hastalarda delta infeksiyonu olanlarla olmayanlar arasında klinik bulgular açısından farklılık görülmemektedir. (3) Viral antijenlerin tesbit edilebilir sınırların altına inebileceği ve sirozlu hastaların etyolojisi araştırılırken HBsAg-bile olsa delta infeksiyonunun var olabileceği hatırlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: **HDV infeksiyonu, karaciğer sirozu**

**H**EPATİTİS D virusu (HDV) defektif bir virus olup hepatit B virusu (HBV)'nin yardımı olmadan infeksiyon oluşturamaz. HDV'nin HBV'nin yüzey antijenini dış kılıf olarak kullandığı bilinmektedir (1). Bu yüzden HDV'nin infeksiyon oluşturabilmesi için ya HBV ile birlikte alınması gerekmektedir (coinfection) veya HBV ile infekte hastaların virusu almaları gerekmektedir (superinfection). Bu iki bulaşma şeklinin klinik sonuçları birbirinden çok farklıdır (2). Beraber oluşturulan infeksiyonda çoğunlukla virus temizlenip hastalık kronikleşmediği halde üste binen infeksiyonda zeminde HBV infeksiyonu zaten devam edip gittiği için büyük oranda kronikleşme söz ko-

**SUMMARY:** It has been known that delta virus infection is highly prevalent in patients with chronic HBV infection in Turkey which is at the Mediterranean Sea region where HDV infection is endemic. In this study we aimed to assess the prevalence of HDV infection in patients with liver cirrhosis by determining the antiHDV antibodies without considering the HBsAg status and to determine the clinical importance of HDV infection in cirrhotic patients. Of 213 patients with liver cirrhosis, 32 were found to be delta antibody positive. Of 127 HBsAg+ patients, 28 had delta antibodies (22%). Four patients were antiD positive with no detectable HBsAg. All the patients denied a history of blood transfusion. Male/female ratio was 7 in the patients with HDV infection, while this ratio was found to be 4 in HBsAg+ cirrhotics ( $p>0.05$ ). Hepatic encephalopathy appeared to be more frequent in patients with delta infection compared to those with HBV infection (47% vs 35%  $p>0.05$ ). There was no difference between the antiD+ patients and the HBsAg+ patients with no detectable antiD in respect of age, sex, clinical findings, ALT levels, and Child-Pugh score. Our results indicate that (1) in our region, delta infection is found frequently (22%) in patients with HBsAg+cirrhosis; (2) there is no difference in clinical findings between the cirrhotic patients with and without delta infection; (3) viral antigen titers may be under detectable limits, therefore even if HBsAg is found to be negative, HDV infection should be sought in patients with liver cirrhosis.

Key words: **HDV infection, liver cirrhosis**

nusudur (2). Bu yüzden karaciğer sirozunun etyolojisinde HDV infeksiyonunun önemli yeri olmalıdır. Ancak HDV infeksiyonunun dünyanın çeşitli yörelerinde büyük dağılım farklılığı gösterdiği bilinmektedir. Bu farklılık HBV dağılımıyla paralellik göstermemektedir. HBV infeksiyonunun endemik olarak bulunduğu Güneydoğu Asya ülkelerinde HDV infeksiyonu oranı HBV'nin çok daha seyrek görüldüğü yörelere nazaran oldukça düşüktür (3,4). Ülkemiz ise HDV'nin endemik olarak bulunduğu kabul edilen Akdeniz çevresi ülkelerindedir. Bu yönüyle HDV prevalansını araştırmak için ülkemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5-9). Ancak HDV infeksiyonu kliniğini ele alan çalışmaların sayısı çok sınırlıdır. Delta

**Table 1.** AntiD+ olgular ile HBsAg+ olup AntiD- bulunan olguların tanımlayıcı bazı özellikleri

	AntiD+ (32 hasta)		AntiD- (99 hasta)	
	sayı*	%	sayı*	%
Geçirilmiş hepatit öyküsü	18	56	51	51.5
Transfüzyon öyküsü	0	0	6	6
Ameliyat öyküsü	4	12.5	20	20
Ensefalopati	15	47	35	35
Hepatomegali	1	3	11	11
Splenomegali	28	87.5	95	96
Asit	19	59	60	61

\*: İki grup arasında hiçbir parametre yönünden istatistiksel önemde farklılık bulunmadı.

infeksiyonuna sahip karaciğer sirozlu vakaların oranını ve klinik olarak HDV- olanlarla mukayesini yapmak üzere takdim edilen verileri topladık. Bunun yanında bazı vaka takdimleri ve sınırlı yayınlarda HBsAg-HDV infeksiyonlu kişilerden bahsedilmektedir (10). Onun için bu çalışmada sirozlu hastaların HBsAg durumları gözönünde bulundurulmadan anti HDV antikorları (Anti D) çalışılmış ve HBsAg ile olan ilişkisi gözden geçirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne 1993-1994 yıllarında müracaat etmiş 213 sirozlu vakada diğer viral göstergelerin yanında HBsAg durumuna bakılmaksızın delta antikorunu tayin edilmiştir. Bu vakalardan Anti D pozitif olanlar ile HBsAg pozitif olup delta antikorunu negatif olanlar delta infeksiyonunun sirozun kliniğine etkisini araştırmak için irdelemeye alınmışlardır. Olgular demografik verileri, geçirilmiş hepatit öyküleri, transfüzyon ve ameliyat öyküleri, hastaneye müracaatlarındaki fizik muayene bulguları, ALT değerleri, Child-Pugh dereceleri yönünden mukayeseye tabi tutulmuşlardır. Yüz-

yirmidört vakada siroz tanısı Menghini iğnesiyle kör biopsiyle konmuştur. Otuz olguda laparoskopide eşliğinde biopsi yapılmıştır. Yedi vakada laparoskopide esnasında biopsi alınmamıştır. Geri kalan 52 hastada tanı, klinik bulgular, görüntüleme teknikleri ve laboratuvar incelemelerine dayandırılmıştır. Olguların viral göstergeleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Abbott Laboratories, Chicago, IL.). Az miktarda vakada çalışılmış olan HBV-DNA ve HCV-RNA tayin sonuçları değerlendirilmeye alınmamıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler Student in t testi,  $\chi^2$  ve Fisher exact testi ile yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Değerlendirmeye alınan 213 sirozlu vakanın 127'sinde HBsAg(+) bulunmuştur; bu 127 hastanın da 28'inde anti delta(+) bulunmuştur, dört olguda ise anti delta(+) olduğu halde HBsAg(-) tesbit edilmiştir. Bu dört olguda da AntiHBe IgG, AntiHBe pozitif bulundu ve hepsi de HBeAg negatif idi. AntiD+ olan ve HBsAg+bulunup AntiD (-) olan olguların verileri Tablo 1, 2 ve 3'de takdim edilmiştir.

**Table 2.** AntiD+ olgular ile HBsAg+ olup AntiD- bulunan olguların eşlik eden diğer patolojileri

	AntiD+ (n= 32)		AntiD- (n= 99)	
	sayı*	%	sayı*	%
Alkol	5	15.5	15	15
Hepatosellüler kanser	1	3	6	6
Anti HCV	2	6	8	8
HBeAg	3	9	17	17

\*: Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

**Table 3.** AntiD+ olgular ile HBsAg+ olup AntiD- bulunan olguların hastalık aktivite ve dereceleri

	AntiD+ (n= 32)		AntiD- (n= 99)	
	sayı*	%	sayı*	%
Child-Pugh skoru	9.7±0.7		9.7±0.4	
Child-Pugh				
A	8	25	20	20
B	6	19	33	33
C	18	56	46	47
ALT> normalin 1.5 misli	10	31	40	40
ALT> normalin 10 misli	0	0	4	4

\*: Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

HDV infeksiyonu olan hastaların yaşları  $47.7 \pm 2.7$  (23-77), anti delta (-) HBV infeksiyonlu hastaların ise  $50.8 \pm 1.1$  (21-71) idi ( $p > 0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber HDV infeksiyonu olan hastalarda erkek/kadın oranı daha fazla bulundu (7/1'e 4/1). Hastaların öyküleri ve başvurdukları fizik muayene bulguları açısından farklılık görülmemektedir. Delta infeksiyonu olanlarda daha fazla görülme eğilimi olmasına rağmen (%47'ye %35) her iki grupta da ensefalopati klinik tablosunun görülme oranı arasında anlamlı farklılık yoktur. Hastaların klinik bulgularını etkileyebileceği düşünülen, eşlik eden diğer patolojiler açısından da iki grup arasında farklılık görülmemiştir. HBeAg ekspresyonu delta infeksiyonuna sahip olan grupta daha düşük oranda görülmektedir ( $p > 0.05$ ).

Hepsi de karaciğer sirozlu olan olguların tesbit edildikleri andaki hastalığın aktivite ve derecesi açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Delta hepatiti infeksiyonunun dağılımı dünyanın çeşitli yörelerinde büyük farklılıklar göstermektedir. HDV, infeksiyon oluşturabilmek için B hepatiti virusunun varlığına ihtiyaç göstermesine rağmen, B virusu ile infekte kişilerde hastalığın görülme sıklığında büyük farklılıklar vardır (2,3). Hastalık bu yönüyle üç değişik örnek gösterir (3). Özellikle gelişmiş batı ülkelerinde hastalık genellikle intravenöz ilaç müptelaları gibi yüksek risk gruplarında görülür. Bunun yanında Venezuela gibi kimi yörelerde HDV infeksiyonu epidemileri bildirilmiştir. Üçüncü şekil olarak bazı yörelerde HDV infeksiyonu endemik olarak bulunmaktadır.

Mesela güney İtalya ve Yunanistan'da HBV taşıyıcılarındaki %23 ve %27'lik oranla böyle bir durum söz konusudur (11). Ülkemizde maalesef dünya literatüründe zikredilecek sağlıklı veriler olmamasına rağmen diğer Akdeniz çevresi bölgelerde olduğu gibi böylesine endemik bir dağılımı destekleyen sonuçlar vardır. Çoğunlukla asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük bulunma yüzdeleri (%0-2.5) bildirilmiş olmasına rağmen (7,8) kronik karaciğer hastalıklarında genellikle %20'leri aşan HDV oranları söz konusu edilmektedir (6-9). Bizim çalışma grubumuz olan karaciğer sirozlu vakalarda da diğer çalışmalardakine benzer olarak HBsAg+ hastalarda %22 gibi yüksek bir pozitiflik oranı bulunmuştur. Böylesine yüksek bir infeksiyon oranına sebep olacak bulaşma şeklinin ne olduğu bilinmemektedir. Özellikle transfüzyon yapılacak kanların HBsAg yönünden taranmasıyla HDV bulaşmasında kan transfüzyonunun rolünün çok küçük olduğu belirtilmektedir (1/3000 transfüzyondan az) (12). Nitekim bizim hastalarımızın hiçbirinde kan transfüzyonu öyküsü alınmamıştır. Hastalığın cinsel yolla bulaştığına dair B hepatitinde olduğu kadar kuvvetli deliller yoktur (3).

Kronik delta virusu infeksiyonu çok büyük oranda HBV ile infekte şahıslarda süperinfeksiyon gelişmesi sonucunda meydana gelmektedir. Oluşan infeksiyon genellikle delta infeksiyonu olmaksızın görülen HBV infeksiyonundan daha ağır ve hızlı seyirlidir (13,14). Bunun için karaciğer sirozu gelişen HDV infeksiyonlu hastalar genellikle daha genç yaşadılar. Bizim vakalarımızda AntiD+ olgular AntiD- olanlara nazaran daha genç yaşta görünmelerine rağmen aradaki yaş farkı önemli olarak bulunmadı. Gene sebebi bilinmemekle beraber kronik HDV infeksiyonunun er-

keklerde daha da fazla geliştiği belirtilmektedir (3). Bu yönden de bizim hastalarımızda erkeklerde 7/1 gibi yüksek bir eğilim tesbit edilmiştir. Halbuki HBsAg+ olup AntiD- olan hastalarda bu oran 4/1'dir. Bu eğilimin de izahı henüz yapılamamıştır. Gene hastalığın daha aktif seyir göstermesi nedeniyle genellikle kronik olarak infekte olan asemptomatik hastalarda serum aminotransferaz seviyeleri sadece B virusuyla infekte olanlara nazaran daha yüksek görülmektedir (15). Ancak karaciğer sirozu yerleştikten sonra böyle bir eğilimin varlığından bahsedilmemektedir. Bizim vakalarımızda HDV infeksiyonunun yalnızca HBV infeksiyonundan daha aktif olduğu veya hastaların daha ağır bir klinik tabloya sahip olduklarına dair bir veri elde etmedik. Vakaların daha büyük bir yüzdesi ensefalopati tablosuna sahip olmakla beraber bu bulgu da delta infeksiyonu olmayan hastalardan istatistiksel olarak farklılık arz etmemekteydi. Ancak bütün vakaların hastaneye yatmayı gerektirecek ölçüde semptomatik hastalığa sahip olmaları zaten böyle bir farklılık bulamayacağımızı bize göstermektedir.

HDV infeksiyonunun karaciğer kanserine yol açıp açmayacağı hususu kesinlik kazanmamıştır. Muhtemelen oluşturacağı karaciğer sirozu aracılığıyla hepatosellüler kanser sebepleri arasında bulunması gerekmektedir. Vakalarımızda AntiD+ olgularda kanser görülme oranı AntiD- olanlardan farklı değildi.

Bulgularımızın bizce en çarpıcı olanı HBsAg negatif olmasına rağmen 4 vakada AntiD pozitifliğinin saptanmasıdır. Günümüzde kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinin araştırılmasında sadece viral serolojik göstergelerle yetinilmeyip serumda virus genetik materyalleri de araştırılmakta veya karaciğer dokusunda antijen ekspresyonları veya hepatit viruslarının DNA

veya RNA'larının varlığı tesbit edilmeye çalışılmaktadır. Ancak tarama testlerine dayandırılan tanılarda HBsAg negatif olan hastalarda HDV infeksiyonunun varlığı düşünülmemektedir. Halbuki bu çalışmada 32 AntiD+ olgunun 4'ünde (%12.5) HBsAg negatif olarak tesbit edilmiştir. Bu olguların hepsinde antiHbc(+) bulunması muhtemelen bu hastalarda PCR amplifikasyonu gibi daha hassas yöntemlerle bakıldığında HBV varlığının gösterilebileceğini düşündürmektedir. HDV infeksiyonunun HBV replikasyonunu azalttığı bilinmektedir (2).

Muhtemelen bu nedenle HBsAg negatif olan bu hastalarda virus replikasyonu ve dolayısıyla virus antijenlerinin ekspresyonu azalmış ve tesbit edilebilir sınırların altına inmiştir. Bu gerçeği destekleyen diğer bir bulgu da HDV ile infekte hastalarımızda literatürde daha önce de belirtildiği şekilde HBeAg pozitifliğinin oranının çok azalmasıdır. HDV ile infekte olanlarda HBeAg pozitif bulunma oranı HBV'ye bağlı sirozu olan diğer hastalardan düşük bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu hususu değerlendirirken, çalışılan hastaların sirozlu oldukları ve HBeAg negatifliğinin sirozlularda zaten fazla olabileceği dikkate alınmalıdır. Kronik hepatitli hastalarda çalışılmış olsa iki grup arasındaki farklılık daha belirgin bulunabilirdi.

Sonuç olarak kliniğimizde takip edilen HBV'ye bağlı karaciğer sirozlarının %22'lik önemli bir kesiminde HDV infeksiyonu da olaya karışmıştır. Siroz aşamasına gelindiğinde hastaların klinik bulguları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir. Ayrıca sirozun etyolojisini araştırırken hastalarda HBsAg pozitifliğinin varlığını mutlaka aramadan HDV infeksiyonu göstergelerinin gözden geçirilmesinde fayda olduğu anlaşılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Monjardino J, Lai MMC. Structure and molecular virology. In: Viral hepatitis, Scientific basis and clinical management. (Eds.) Zuckerman AJ, Thomas HC. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, pp: 329-340.
2. Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Natural history. In: Viral hepatitis, Scientific basis and clinical management. (Eds.) Zuckerman AJ, Thomas HC. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, pp: 341-349.
3. Di Bisceglie AM. Epidemiology and diagnosis. In: Viral hepatitis, Scientific basis and clinical management. (Eds.) Zuckerman AJ, Thomas HC. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, pp: 351-361.
4. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma-an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984; 4: 502-504.

5. Gürakar M, Rizzetto M, Ponzetto A, Gürakar A, Kavukçu A, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde HBsAg(+) olgularda anti-delta sıklığı. *Uluslararası V. Karaciğer hastalıkları sempozyumu*, 25-26 Mayıs, İstanbul, *Aktüel Hepatoloji*, 1984, 35-36.
6. Bilgiç A, Ponzetto A, Bölüköğlu MA, Mentş NK, İnci R, Musoğlu A. HBsAg olumlu değişik hastalık gruplarında anti-delta araştırması. *Uluslararası V. Karaciğer hastalıkları sempozyumu*, 25-26 Mayıs, İstanbul, *Aktüel Hepatoloji*, 1984, 36.
7. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET. Hepatit B virusu infeksiyonunda delta antikoru (anti HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim* 1988; 2: 30-33.

8. Emri S, Bayraktar Y, Arslan S, Karaođlu E, Arıoğul S, Kayhan B, Telatar H. HBsAg(+) kronik karaciğer hastalıklarında delta hepatiti. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongre Bildiri Kitabı 1989: 92.
9. Özdemir S, Sonsuz A, Şentürk H, Gürakar M. HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında hepatit delta virüs (HDV) infeksiyonunun sıklığı ve klinik önemi. Gastroenterohepatoloji 1991; 2:189-195.
10. Ghuman HK, Tribhuvan SR. Acute delta hepatitis without hepatitis B surface antigen detectable in the blood. J Infect Dis 1992; 25: 317-319.
11. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. In: Gerlin JL, Purcell RH, Rizzetto M. (Eds) The hepatitis delta virus. Wiley-Liss, New York, pp 1-20.
12. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M. Risk of posttransfusion infection with the hepatitis delta virus. N Engl J Med 1985; 312:1488-1491.
13. Colombo M, Cambieri R, Rumi MG. et al. Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. Gastroenterology 1983; 85:235-239.
14. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F. et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. J Infect Dis 1987; 155:931-935.
15. Arico S, Rizzetto M, Zanetti A. Et al. Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptomless HBsAg carriers. Lancet 1985; ii: 356-358.