

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HB_sA_g (-/-) KRONİK KARACİĞER
HASTALARINDA DELTA (HDV)
İNFEKSİYONU SIKLIĞI VE
KLİNİK ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)



Dr. Sebati ÖZDEMİR

İstanbul - 1990

Uzmanlık tezimi sunarken başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU olmak üzere birlikte çalışma olanağı bulunduğum tım hocalarıma; bu tez çalışmasını yöneten Hepatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Muzaffer GÜRAKAR'a, çalışmam süresince değerli yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Perihan AKIN, Doç. Dr. Hakan ŐENTÜRK ve Uz. Dr. Abdullah SONSUZ'a, istatistiksel analizlerde yardımcı olan Dr. Veyis TAŐKIN'a teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Sebati ÖZDEMİR
ARALIK-1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-9
GEREÇLER ve YÖNTEM.....	10-11
BULGULAR.....	12-17
İRDELEME.....	18-22
ÖZET.....	23
KAYNAKLAR.....	24-29

G İ R İ Ő ve A M A Ő

Bütün dünyada yaklaşık 200 milyon insan hepatit B virusu (HBV) ile infekte durumdadır. HBV infeksiyonu sıklığı Afrika, Gneydğu Asya ve Uzak Doğu'da % 35, Güney Avrupa lkelerinin bazılarında % 2-5, gelişmiş batı ülkelerinde ise % 1 civarındadır (1). Ülkemizde ise bu oran, değişik merkezlerde yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre % 4 ile % 10 arasında değişmektedir (2).

1977 yılında HBV zerine yapılan çalışmalar sırasında bir rastlantı sonucu bulunan Delta virusu, ancak HBV varlığında infeksiyon yapabilen defektif bir virustur (3). Delta virusunun oluşturduğu delta hepatiti, bu nedenden dolayı HBV sıklığının yüksek olduğu toplumları tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur.

Delta virusunun, HBsAg taşıyıcılarında ağır hastalık tablosuna yol açan; akut veya kronik hepatitten sorumlu, mutlak patojen özelliğe sahip bir virus olduğu bildirilmektedir (4,5,6).

Bu çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarında Delta infeksiyonunun sıklığının ve klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

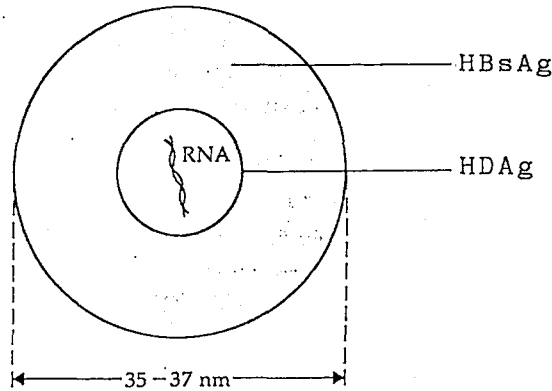
Delta virusu 1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları tarafından, kronik karaciğer hastalarında HBV antijenlerinin serum ve karaciğer dokusundaki dağılımını inceleyen çalışmaları sırasında bulunmuştur. Bu antijenin sadece HBsAg (+) hastalarda saptanması, başlangıçta HBV nun yeni bir antijeninin keşfedildiğini düşündürmüştü, fakat sonraları bunun HBV dan ayrı yeni bir virus olduğu gösterilmiş ve bu yeni hepatit etkenine Delta veya Hepatit D virusu (HDV) adı verilmiştir (3,7).

DELTA (HDV) VİRUSUNUN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Şempanzelerde yapılan deneysel infeksiyon çalışmaları, HDV nun replikasyonu için konakta HBV infeksiyonunun varlığını gerektiren, defektif bir virus olduğunu göstermiştir (3).

HDV, bilinen tüm hayvan viruslarından daha küçük bir RNA genomuna sahip olup, bu durum replikasyonunu tek başına gerçekleştirememesinin nedenini oluşturur. Yaşamını sürdürbilmesi için bir diğer virusun; HBV nun varlığına gereksinim gösterir (3). Bu nedenle HDV, sadece HBsAg (+) hastalarda infeksiyon yapabilmektedir.

HDV, HBV infeksiyonuna duyarlı tüm memeli hayvanlarda infeksiyon oluşturabilir. Ayrıca HBV nun dışındaki diğer hepadnaviruslar da HDV infeksiyonunun oluşmasında yardımcı virus rolünü oynayabilirler "Örneğin: woodchuck hepatit virusu" (8).



ŞEKİL 1 : Delta Virusunun Yapısı

Viriyon 35-37 nm çapında ve küresel yapıdadır. Yüzeyi HBsAg ile kaplı olup, merkezde Delta antijeni (HDağ), ve 1750 bazlık RNA molekülü (HDV-RNA) bulunur (3). Şekil:1'de HDV nun yapısı görülmektedir (9).

HDağ, 27 kd ve 29 kd molekül ağırlığında iki major protein bileŐiğinden oluŐmaktadır. Virusun genetik materyalini oluşturan HDV-RNA, 1678 nükleotide sahip ember Őeklinde tek zincirden ibarettir. Revers transkriptaz enzimini içermemesi nedeniyle HDV, (-) zincirli bir RNA virusu özelliğinde olup, tamamlayıcı zinciri m-RNA olarak iŐlev görür ve tek bir kod üzerinden iki major proteinini sentezler (3,4).

GEÇİŞ ŞEKLİ ve EPİDEMİYOLOJİŐİ

HDV nun bulaŐma yolları HBV ile aynıdır. Kan, kan ürünleri ve vücut sıvıları (ter,tükrük,sperm gibi) ile yakın temas sonucu infeksiyon oluŐabilmektedir (3). Hijyenik olmayan koŐullarda yaŐama, akapunktur HDV infeksiyonunun epidemi yapmasına neden olabilmektedir. Scabies epidemisi ile HDV infeksiyonunun paralelik gsterdiğı bildirilmiştir (10,11).

HDV infeksiyonu ilk kez İtalya'da drog bağımlısı HBsAg taşıyıcılarında gösterilmiştir. Güney Avrupa, Orta Afrika ve Orta Doğı lkeleri ile Güney Amerika'nın belirli bölge-leri HDV infeksiyonunun endemik olarak bulunduğı yerlerdir (12).

HBV infeksiyonunda olduğu gibi, HDV infeksiyonu için de;

- Parenteral uyuşturucu ilaç kullanma alışkanlığı olanlar (13-17),
- Hemofilikler (18,19),
- Hemodiyaliz hastaları (20),

yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Kan transfüzyonu yolu ile infeksiyon riski, kan bağışlarında HBV aranması için kullanılan tekniklere bağlı olarak değişmektedir. Aktif HDV infeksiyonunda, serumda HBsAg azaldığı için duyarsız yöntemlerin kullanılması, teorik olarak HDV infeksiyonu riskini artırmaktadır (21).

HBV infeksiyonunun aksine, anneden çocuğa vertikal geçiş olasılığı azdır. Yeni doğanlarda HDV infeksiyonu sadece HBeAg (+), HDV ile infekte annelerden doğan bebeklerde gösterilmiştir (22).

HDV İNFEKSİYONUNUN TANISI ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ

HDV infeksiyonunun yol açtığı klinik tablolar, HBV infeksiyonunun tipi ve durumu ile yakından ilişkilidir. Buna göre HDV infeksiyonu;

- Akut HBV infeksiyonu ile birlikte akut HDV infeksiyonu (Koinfeksiyon),
 - Kronik HBV infeksiyonu olanlarda (HBsAg taşıyıcıları, HBV na bağlı kronik hepatit ve siroz gibi) akut HDV infeksiyonu (süperinfeksiyon),
 - Kronik HDV infeksiyonu,
- olmak üzere 3 şekilde ortaya çıkmaktadır (4).

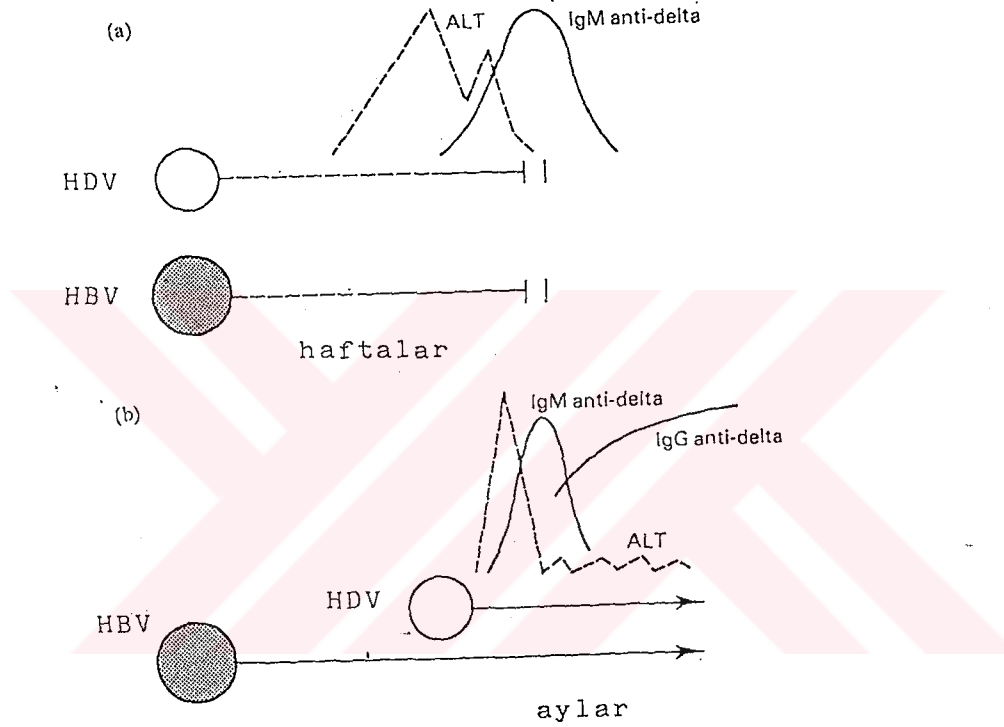
Ko-infeksiyon, HBV ile HDV nun aynı anda alınması ile ortaya çıkan infeksiyonu tanımlamaktadır. Klinik özellikler B tipi viral hepatitten farklı değildir; ancak hastalık tablosu daha ağır seyretmektedir. Akut infeksiyon tek episod halinde görülebileceği gibi, serum transaminaz düzeylerinde 2-5 hafta arasında ikinci bir yükselme ile karakterize bifazik hepatit halinde de görülebilmektedir (3,4). Akut B hepatitinin iyileşmesi ile birlikte HDV infeksiyonu da ortadan kalkmaktadır.

Süperinfeksiyon ise kronik HBV infeksiyonu üzerine eklenen HDV infeksiyonunu tanımlamaktadır. Hem ko-infeksiyon, hem de süperinfeksiyon şeklindeki HDV infeksiyonlarında fulminant hepatitin sıklıkla ortaya çıktığı bildirilmektedir (23,24). Fakat süperinfeksiyonlarda gözlenen en önemli bulgu, kronik HDV infeksiyonuna sık rastlanılmasıdır (25).

Kronik HDV infeksiyonu olan HBsAg taşıyıcılarında genellikle kronik aktif hepatit veya siroz rapor edilmekte; anti-HD (+) HBV na bağlı kronik hepatitlerde karaciğer hastalığının önemli bir progresyon gösterdiği bildirilmektedir (28).

Akut HDV infeksiyonunda öncelikle karaciğerde Delta antijeni belirir; hemen sonra ve kısa bir süre için kanda antijen saptanabilir. Antijenin klinik belirtilerden hemen önce ortaya çıkışı ve hızla kaybolması, tanı için serumda antijen aramanın değerini azaltmaktadır. Daha sonra oluşacak antikor yanıtı ise, antijen uyarısı ile orantılıdır. Eğer serumda antijen kısa süreli bulunursa sadece IgM den oluşan zayıf bir antikor yanıtı ortaya çıkar, eğer antijenemi uzun sürer ise önce IgM ve sonra

IgG den oluşan antikor yanıtı gözlenir. Kronik HDV enfeksiyonunda ise antijen karaciğerde uzun süre vardır. Serumdaki antijen düzeyi başlangıçta yüksektir; serokonversiyonu takiben düşük oranda antijenemi devam eder, Delta antikorları ise enfeksiyon süresince yüksek titrede saptanır (3) (Şekil:2).



ŞEKİL 2: (a) Ko-enfeksiyon: HBV ve HDV'nin birlikte enfeksiyonu ALT düzeyinde yükselme ile akut B hepatitine neden olur. HDV enfeksiyonu ALT düzeyinde ikinci bir yükselme ve serumda anti-HD IgM'nin (IgM anti-delta) ortaya çıkışı ile kendini gösterir. HBV enfeksiyonunun iyileşmesi ile HDV enfeksiyonunda ortadan kalkar.

(b) Süperenfeksiyon: Serum ALT düzeyinde anti-HD IgM titresinde artmayla birlikte ani yükselme görülür. Yükselen ALT, başlangıç noktasına döner fakat persiste eden HDV enfeksiyonu nedeniyle salınımlar gösterir. IgG antikor yükselen titre içinde IgM'nin yerini alarak ortaya çıkar.

HDV infeksiyonunun tanısı, karaciğerde ve serumda delta antijeni (HDAg) veya daha pratik ve sık kullanılan şekli ile serumda anti-HD (IgM veya total) tayini ile konulur. Bunun için radioimmunoassay (RIA) ve anzymeimmunoassay (EIA) teknikleri kullanılmaktadır (3).

KORUNMA ve TEDAVİ

HDV nun ancak HBV varlığında infeksiyon oluşturabilmesi nedeniyle, HBV infeksiyonundan korunma yolları HDV infeksiyonu için de geçerlidir. En ideal korunma, HBV infeksiyonunun önlenmesi olup, bunun için risk altındaki kişilerin aşılması gerekmektedir.

Akut delta hepatitinde, B hepatitinde olduğu gibi destek tedavisi uygulanmaktadır. Kronik delta hepatitinde ise immunosupressif ilaçlar ve interferon denenmiş, fakat başarılı sonuçlar alınamamıştır (29,30).

G E R E Ç L E R ve Y Ö N T E M

Çalışma kapsamına 1988-1990 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hepatoloji Bilim Dalı servisine HBsAg (+) kronik karaciğer hastalığı tanısı ile yatırılan, 22'si kadın 78'i erkek 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 44.03±13.56 olup, alt ve üst sınırları 14-80 dir.

Hastaların 7'si kronik persistan hepatit (KPH), 34'ü kronik aktif hepatit (KAH) ve 59'u ise karaciğer sirozu (KS) dur.

KPH ve KAH li olguların tümünde ve KS lu olguların 22'sinde tanı, perkütan karaciğer biopsisi ile konulmuştur. Hemostatik fonksiyon bozukluğu ve asit nedeni ile biopsi

yapılamayan 37 hastada siroz tanısı, fizik muayene ve ultrasonografi ile splenomegali ve asit saptanması, endoskopi ile özofagus varisi saptanması ve sirozla uyumlu biokimyasal karaciğer fonksiyon testlerine dayanılarak konulmuştur.

Biokimyasal analizler standart yöntemlerle yapılmıştır. HBV enfeksiyonu ile ilgili olarak HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc total ve aynı serum örneklerinden HDV enfeksiyonu göstergesi olarak anti-HD (total: IgM+IgG) EIA yöntemi ile Abbott kitleri kullanılarak bakılmıştır.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde fisher, ki-kare ve student t testleri kullanılmış, p değerinin 0.05'den küçük olması durumunda farklar anlamlı kabul edilmiştir.

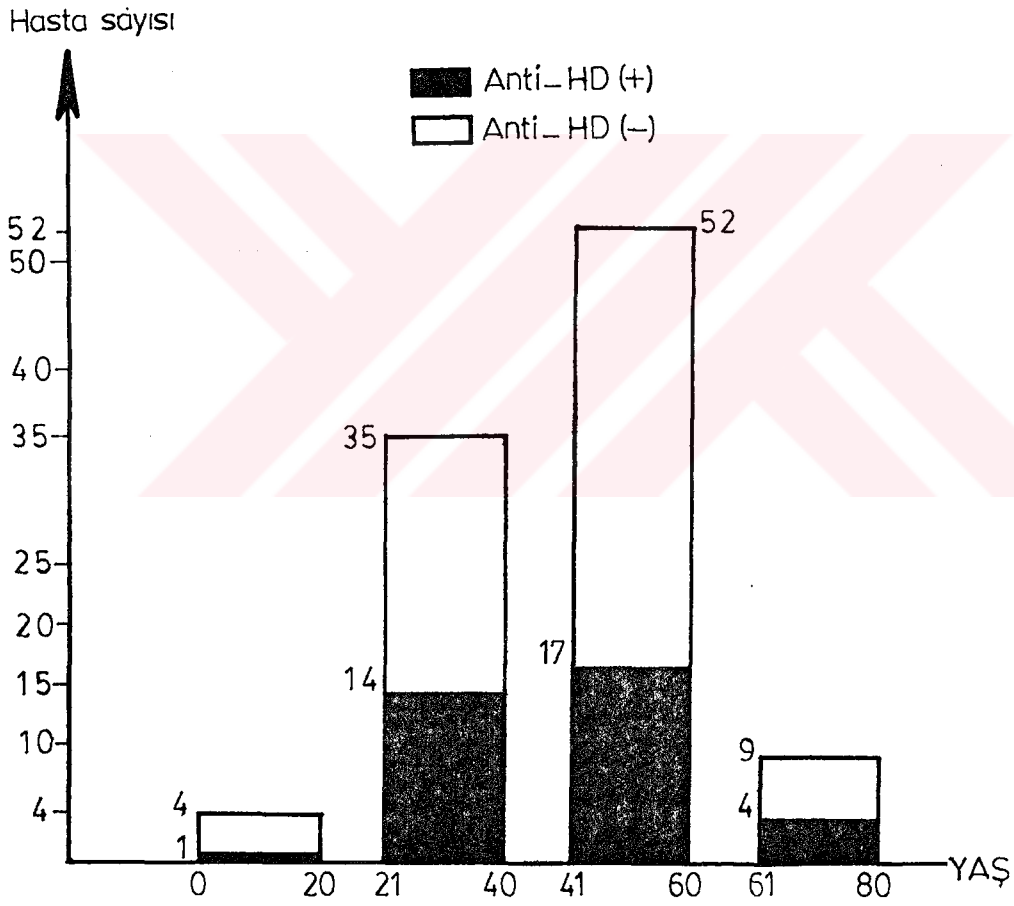
B U L G U L A R

1) KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA HDV İNFEKSİYONU SIKLIĞI:

Bütün kronik HBV infeksiyonları bir arada değerlendirildiğinde anti-HD (+) liği % 36 dır. Bu oran kadınlarda % 45 (10/22), erkeklerde % 33 (26/78) bulunmuş olup, kadın ve erkekler arasında anti-HD (+) liği bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

11) HASTALARIN YAŞI ve HDV İNFEKSİYONU:

Anti-HD (+) olguların yaş ortalaması 43.03 ± 12.64 , anti-HD (-) olguların yaş ortalaması ise 44.43 ± 14.03 bulunmuştur (Tablo:1). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).



TABLO:1. OLGULARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

111) KLİNİK TANILARA GÖRE HDV İNFEKSİYONU:

Klinik tanılara göre HDV infeksiyonu sıklığı Tablo:2' de görülmektedir. Anti-HD (+) liği KPH de % 0, KAH de % 38.2 ve KS da % 39 oranında bulunmuştur. 3 hastalık grubu arasında anti-HD sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

a) Kronik Persistan hepatit:

Çalışma grubunda 7 KPH olgusu yer almıştır. Olguların tümünde anti-HD (-) bulunmuştur.

b) Kronik Aktif Hepatit:

KAH li olgularda anti-HD (+) liği % 38.2 (13/34) bulunmuştur. Olguların anti-HD (+) ve (-) grupları arasında total bilirübin, alanin aminotransferaz (ALT), albumin, globulin ve protrombin aktivitesi gibi biokimyasal karaciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo:3).

c) Karaciğer Sirozu:

Siroz tanısı konulan olgular CHILD-PUGH derecelendirmesine göre (31) gruplandırılmışlardır (Tablo:4). Bu 3 grup arasında anti-HD (+) liği bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

1V) KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN DÖNEMİ ve HDV İNFEKSİYONU:

Kronik HBV infeksiyonunun replikatif " HBeAg " ve non-replikatif " anti-HBe " dönemine göre HDV infeksiyonu sıklığı Tablo:5'de görülmektedir. Anti-HD (+) ve (-) iki grup arasında e antijeni ve antikoru varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TANI	SAYI	YÜZDE
KRONİK PERSİSTAN HEPATİT (KPH)	0/7	% 0
KRONİK AKTİF HEPATİT (KAH)	13/34	% 38.2
KARACİĞER SİROZU (KS)	23/59	% 39
TOPLAM	36/100	% 36

(TABLO: 2) KLİNİK TANILARA GÖRE ANTI-HD (+) LIĞI

test	anti-HD (+)	anti-HD (-)
Total Bilirubin (1 mg/dl)	1.67 ± 1.56	1.91 ± 2.29
ALT (40 Ü)	154 ± 189	102 ± 119
Albumin (3.5 g/dl)	3.38 ± 0.49	3.36 ± 0.60
Globulin (3 g/dl)	3.79 ± 0.57	3.63 ± 0.68
Protrombin aktivitesi (% 70)	51.6 ± 14.7	59.9 ± 20.5

(TABLO: 3)

- Parantez içindeki rakamlar normal sınırları göstermektedir.
- Birinci değer aritmetik ortalama, ikinci değer ise SD dır.

CLASS	SAYI	YÜZDE
CHILD : A	1/7	% 14.3
CHILD : B	5/15	% 33.3
CHILD : C	17/37	% 46
TOPLAM	23/59	% 39

(TABLO: 4) CHILD-PUGH SINIFLAMASINA GÖRE GRUPLANDIRILMIŞ
KS OLGULARINDA ANTI-HD (+) LIĞI

	anti-HD (+)	anti-HD (-)
HBeAg	6/36 (% 16.6)	16/64 (% 25)
Anti-HBe	24/36 (% 66.6)	48/64 (% 75)

(TABLO: 5) ANTI- HD (+) ve (-) OLGULARDA HBeAg/anti-HBe
DURUMU

V) PORTAL-SİSTEMİK ENSEFALOPATİ ve HDV İNFEKSİYONU: .

Anti-HD (+) olgularda % 25 (9/36) ve anti-HD (-) olgularda % 15.6 (10/64) oranında portal-sistemik ensefalopati (PSE) saptanmıştır. İki grup arasında PSE varlığı açısından anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

VI) MORTALİTE ve HDV İNFEKSİYONU:

Hastaların 8'i izlendikleri 6-12 aylık süre içinde kronik karaciğer hastalığına ilişkin nedenlerle ölmüşlerdir. Bu 8 hastanın 6'sı anti-HD (+), 2'si ise anti-HD (-) tir. Kronik karaciğer hastalığına bağlı mortalite oranı anti-HD (+) olgularda anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.05$).

İ R D E L E M E

HDV nun bulunmasını izleyen yıllarda, bu infeksiyonun epidemiyolojik özellikleri ve HBV infeksiyonu ile olan ilişkisi yoğun bir biçimde araştırma konusu olmuştur.

Ülkemizde bu alandaki ilk çalışmalardan biri Gürakar ve Rizzetto tarafından birlikte yürütülen bir araştırma olup; bunun sonuçlarına göre HDV infeksiyonu sıklığı % 11 bulunmuştur (32). Ancak 100 olguyu kapsayan bu çalışma, HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarının yanısıra asemptomatik HBsAg taşıyıcılarını da kapsadığından, bu sonuç sonraki bir çok çalışmaya oranla daha düşüktür.

Aynı yıllarda Bilgiç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalığında anti-HD (+) liği % 30.8 olarak bildirilmiştir (33).

Bunu izleyen yıllardaki çalışmalar değişik HBV infeksiyonu tablolarındaki HDV infeksiyonu sıklığını ayrıntıları ile saptamaya yönelik olmuştur.

Ökten ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları bir çalışmalarında HDV infeksiyonu sıklığını asemptomatik taşıyıcılar da % 2.4, B tipi akut viral hepatitde % 7.4, KPH de % 20, KAH de % 30, KS da ise % 34.2 olarak saptamışlardır. Bu çalışma kapsamındaki tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde anti-HD (+) liği oranı % 21 dir (34).

Emri ve arkadaşlarının çalışmalarında ise anti-HD (+) liği kronik hepatitlerde (KPH+KAH) % 29.2, hepatosellüler kanserde % 33.3, KS da % 44.4, hemodiyaliz hastalarında % 10, asemptomatik taşıyıcılarda ise % 0 oranında bulunmuştur (35).

Çalışmamızın kapsamını oluşturan kronik karaciğer hastası olgular göz önüne alındığı takdirde, HDV infeksiyonu sıklığının sözü geçen iki çalışmada sırasıyla % 32.6 ve % 34.5 bulunduğu görülmektedir. Bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen % 36 lık oranla paralellik göstermektedir.

Mevcut bilgilerimiz HDV infeksiyonunun tüm dünyada yaygın olduğunu, HBV infeksiyonunun az görüldüğü ülkelerde HDV infeksiyonunun daha çok hemofilikler, hemodiyaliz hastaları ve parenteral ilaç bağımlıları ile sınırlı kaldığını (13-20); HBV infeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde ise HDV nun daha çok ağır karaciğer hastalığı tablosu ile birlikte bulunduğunu göstermektedir (23,24,28).

İtalya'da parenteral ilaç bağımlılığı olanlarda anti-HD (+) liği % 27 olarak bildirilmiştir. Karaciğer hastalığı olan olgular göz önüne alındığında anti-HD (+) liği Kuzey Afrika'da % 9, Kuzey Amerika'da % 4, Güney Amerika'da % 21 ve Avustralya'da % 19 civarındadır. Ancak ülke bazındaki bazı veriler dikkate alındığında Mısır'da % 35, Kuveyt'de % 40, Amazon havzasında % 85, İsrail'de % 1 ve Portakiz'de % 6 gibi heterojen oranların varlığı dikkati çekmektedir (36). Bu bakımdan ülkemizin HDV enfeksiyonunun sık olarak görüldüğü ülkeler grubunda yer aldığı söylenebilir.

Ülkemizde yapılmış çalışmaların çoğu, HDV enfeksiyonunun sıklığını ve değişik HBV enfeksiyonlarındaki görülme oranlarını saptamaya yöneliktir. Kronik karaciğer hastalığının seyri ve ağırlığı ile HDV enfeksiyonu arasındaki ilişkiler bu araştırmaların kapsamı dışında tutulmuştur.

Bilindiği gibi HBV/HDV ko-enfeksiyonu genellikle iyileşme ve her iki virusun da atılması ile sonuçlanır. Anti-HBs serokonversiyonu % 95 civarında olup, kronikleşme % 5 den azdır (37). Öte yandan kronik HBV enfeksiyonu sırasında alınan bir HDV süperenfeksiyonunun sonuçları ko-enfeksiyondan büyük ölçüde farklıdır. Bu hastalarda fulminant hepatitlerin yüksek oranda görüldüğü ve kronik karaciğer hastalığının seyrinde ağırlaşma gözlemlendiği bildirilmektedir (5,25-29,38,39). Bu özelliklerin irdelenmesi amacıyla klinik tanılarına göre gruplanan olgularımızda anti-HD (+) liği ile hastalığın klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır.

Kronik Persistan Hepatit olgularında anti-HD (+) liği-
ne rastlanmamıştır. Bu bulgular KPH de HDV infeksiyonunun
sık görölmediği şekildeki gözlemlerle paralellik göstermek-
tedir.

Kronik Aktif Hepatit olgularında anti-HD (+) liği % 38.2
dir. Bu olgular serumda ALT, albumin, globulin, bilirubin dü-
zeyleri ve protrombin aktiviteleri bakımından karşılaştırıl-
dığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı göröl-
mektedir.

Benzer sonuçlar siroz olgularının incelenmesinde de alın-
mıştır. KS olguları CHILD-PUGH derecelendirilmesine göre grup-
landırılmış, anti-HD (+) ve (-) olguların bu üç grupta dağı-
lımları arasında anlamlı bir fark görölmemiştir.

HDV infeksiyonunun kronik HBV infeksiyonunun seyrini ağır-
laştırdığı şekildeki düşünceler çalışmamızda bu aşamada elde
edilen sonuçlara uygunluk göstermemektedir. Ancak bu araştır-
manın hastaneye yatırılmış hastalarla sınırlı olması; her iki
grubunda hospitalizasyonu gerektiren ağır olgulardan oluşma-
sının, bu sonucun alınmasında etkili olduğunu düşündürmekte-
dir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda anti-HBe serokonver-
siyonu oluşmuş hastalarda HDV infeksiyonu sıklığının arttığı
bildirilmektedir (3,4). Elde ettiğimiz sonuçlara göre HBeAg
(+) ve anti-HBe (+) olgulardaki anti-HD sıklığı sırasıyla
% 16 ve % 25 olup, iki sonuç arasında anlamlı bir fark bulun-
mamıştır. Aynı şekilde HDV infeksiyonu ile PSE arasındaki
ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Klinik izlemenin sürdürüldüğü 6-12 aylık dönem içerisinde anti-HD (+) hastaların 6'sı (% 16.6) ve anti-HD (-) hastaların 2'si (% 3), kronik karaciğer hastalığına ilişkin sebeplerle ölmüşlerdir. Bu sonuç, anti-HD (+) hastaların yaşam süresinin daha kısa olduğu şeklindeki görüşlere uygunluk göstermektedir.

Aslında hastaların takip süresi uzadıkça Delta hepatitine ilişkin ağır klinik tabloların ve yüksek mortalite oranının saptanma olasılığı giderek artmaktadır. Rizzetto ve arkadaşları intrahepatik Delta antijeni (+) 101 hastayı 2-6 yıl süreyle takip etmişler; ilk biopsilerinde nodüler rejenerasyon saptanmayan 75 hastanın 31'inde (% 41) daha sonra siroz geliştiğini göstermişlerdir (29).

Sonuç olarak ülkemizde Delta hepatitinin sık olarak görüldüğü, bu infeksiyonun belli bir yaş grubu ve cinsiyet için özellik göstermediği; hastalık tablolarında belli bir fark bulunmamakla birlikte HDV (Delta) infeksiyonu taşıyan olguların daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu kanısına varılmıştır.

Ö Z E T

Bu çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarında Delta (HDV) infeksiyonunun sıklığının ve klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamına 1988-1990 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hepatoloji Bilim Dalı servisine HBsAg (+) kronik karaciğer hastalığı tanısı ile yatırılan 22'si kadın 78'i erkek 100 hasta alınmıştır.

Tüm olgular birarada değerlendirildiğinde anti-HD (+) liği % 36 dır.

Klinik tanılara göre anti-HD (+) liği kronik persistan hepatitde % 0 (0/7), kronik aktif hepatitde % 38.2 (13/34), karaciğer sirozunda ise % 39 (23/59) oranında bulunmuştur.

Sonuçlarımız ülkemizde Delta hepatitinin sık olarak görüldüğünü, bu infeksiyonun belli bir yaş grubu için özellik göstermediğini; hastalık tablolarında belli bir fark bulunmamakla birlikte Delta infeksiyonu taşıyan olguların daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğunu göstermiştir.

K A Y N A K L A R

- 1) Arthur M.J.P., Hall A.J., Wright R.: Hepatitis B hepatocellüler carcinoma and strategies for prevention. Lancet, 1:607, 1984
- 2) Çakaloğlu Y., Ökten A., Yalçın S.: Türkiye'de Hepatit B virusu infeksiyonu serdepidemiyolojisi (Taşıyıcılık-Seropozitiflik prevelansı). Gastroenterohepatoloji Dergisi. 1(1):49-53, 1990
- 3) Rizzetto M.: The delta agent. Hepatology, 3:729-737, 1983
- 4) Bonino F., Smedile A.: Delta agent (Type D) hepatitis Sem Liv Dis, 6:28-33, 1986

- 5) Redeker A.G.: Delta agent and hepatitis B. *Ann Intern Med*, 98:542-543, 1983
- 6) Rizzetto M., Smedile A., Farci P.: The clinical significance of the delta antigen-antibody system in hepatitis B infections. *Sc J In Dis*, 1982:74-75, 1982
- 7) Rizzetto M., Canese M.G., Arico S., Crivelli D., Bonino F., Trepo C.G., Verme G.: Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut*, 997-1003, 1977
- 8) Ponzetto A., Purcell R.H., Gerin J.L.: Experimental transmission of the delta agent to the eastern woodchuck (*Marmota monax*), *Prog Clin Biol Res*, 143:107-112, 1983
- 9) Sherlock S.: *Diseases of the liver and biliary system*, 8th ed- Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Blackwell Scientific Publications, 323-326, 1989
- 10) Hadler S.C., de Monzon M., Ponzetto A., et al.: An epidemic of severe hepatitis due to delta virus infection in Yucpa Indians in Venezuela. *Ann Intern Med*, 100:339-344, 1984
- 11) Popper H., Thung S.N., Gerber M.A., et al.: Histologic studies of severe delta agent infection in Venezuelan Indians. *Hepatology*, 3:906-912, 1983

- 12) Purcell R.H., Gerin J.L.: Epidemiology of the delta agent; an introduction. *Prog Clin Biol Res.* 143:113-119, 1983
- 13) Hansson B.G., Moestrup T., Widell A., Nordenfelt E.: Infection with delta agent in Sweden; introduction of a new hepatitis agent. *J Infec Dis*, 146:472:478, 1986
- 14) Kunches L.M., Craven D.E., Werner B.G.: Seroprevalence of hepatitis B virus and delta agent in parenteral drug abusers. Immunogenicity of hepatitis B vaccine, *Am J Med*, 81:591-595, 1986
- 15) Lee S.D., Wang J.Y., Wu J.C., Chiang Y.T., Tsai Y.T., Lo K.J.: Hepatitis B and D virus infection among drug abusers in Taiwan. *J Med Virol*, 20:247-251, 1986
- 16) Raimondo G., Smedile A., Gallo L., et al.: Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug addicts. *Lancet*, 1:249-251, 1982
- 17) Badur S.: Hepatit D virusu-Delta virusu. *Klimik Dergisi*, 1(1):25-28, 1988
- 18) Rizzetto M., Morello C., Mannucci P.M., et al.: Delta infection and liver disease in haemophilic carriers of the hepatitis B surface antigen. *J Infec Dis*, 145:18-22, 1982
- 19) Rosina F., Saracco G., Rizzetto M.: Risk of post transfusion infection with hepatitis delta virus. A multicenter study. *N Engl J Med*, 312:1488-1491, 1985

- 20) Lettau L.A., Fred H.J., Glenn R.H., et al.: Nosocomial transmission of delta hepatitis. *Ann Intern Med*, 105:631-635, 1986
- 21) Rizzetto M., Canese M.G., Gerin J.L., et al.: Transmission of the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*, 141:590-601, 1980
- 22) Bonino F., Caposaro N., Dentico P., et al.: Familiar clustering and spreading of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol*, 1:225-226, 1985
- 23) Smedile A., Farci P., Verme G., Caredda F., Cargnel A., et al.: Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*, 2:945-947, 1982
- 24) Govindarajan S., Chin K.P., Redeker A.G., Peters R.L.: Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent. *Gastroenterology*, 86:1417-1420, 1984
- 25) Govindarajan S., Kanel G.C., Peters R.L.: Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology*, 85:160-162, 1983
- 26) Colombo M., Cambieri R., Rumi M.G., Ronchi G., Ninno E.D., De Franchis R.: Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 85:235-239, 1983

- 27) Craxi A., Raimondo G., Longo G., et al.: Delta agent infection in acute hepatitis and chronic HBsAg carriers with and without liver disease. Gut, 25:1288-1290, 1984
- 28) Rizzetto M., Shih J.W.K., Gocke D.J., Purcell R.H., Verme G., Gerin J.L.: Incidence and significance of antibodies to delta antigen in HBV infection. Lancet, 2:986-990, 1979
- 29) Rizzetto M., Verme G., Recchia S., Bonino F., Farci P., Arico S., et al.: Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen: An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. Ann Intern Med, 98:437-441, 1983
- 30) Rosina F., Rizzetto M.: Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with alpha interferon. Sem Liv Dis, 9(4):264-266, 1989
- 31) Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dowson J.L.: Transection of the oesophagus for bleeding varices. Br J Surg, 60:646-649 1973
- 32) Gürakar M., Rizzetto M., Ponzetto A., Gürakar A., Kavukçu N.: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde HBsAg (+) olgularda anti-delta sıklığı. Uluslararası V. Karaciğer Hastalıkları Sempozyumu, 25-26 Mayıs, İstanbul, Aktüel Hepatoloji, 35-36, 1984

- 33) Bilgiç A., Ponzetto A., Bölükoğlu M.A., Menteş N.K., İnci R., Musaoğlu A.: HBsAg olumlu değişik hastalık gruplarında anti-delta araştırması. Uluslararası V. Karaciğer Hastalıkları Sempozyumu, 25-26 Mayıs, İstanbul, Aktüel Hepatoloji, 36, 1984
- 34) Ökten A., Çakaloğlu Y., Yalçın S., Badur S., Boztaş G., Çetin E.T.: Hepatit B virusu infeksiyonunda Delta antikoru (Anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. Klinik Gelişim, 2:30-33, 1988
- 35) Emri S., Bayraktar Y., Arslan S., Karaağaoğlu E., Arıoğlu S., Kayhan B., Telatar H.: HBsAg (+) kronik karaciğer hastalıklarında delta hepatiti. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Bildiri Kitapçığı, 92, 1989
- 36) Emri S., Bayraktar Y., Karaeren N.: Delta Hepatiti. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 10(3):217-223, 1990
- 37) Caredda F., D'Arminio Monforte A., Rossi E., et.al.: Prospektive study of epidemic delta infection in drug addicts. Prog Clin Biol Res, 143:245-250, 1983
- 38) Smedile A., Dentico P., Zanetti A., et al.: Infection with the HBV associated delta agent in HBsAg carriers. Gastroenterology, 81:992-997, 1981
- 39) De Cock K.M., Govindarajan S., Chin K.P., Redeker A.G.: Delta hepatitis in the Los Angeles Area: A report of 126 cases. Ann Intern Med, 105:108-114, 1986