

ARAŞTIRMA

Kronik delta hepatitli hastaların HBe antijen negatif kronik hepatit B hastaları ile karşılaştırılması

Ahmet Cumhur Dülger¹, Ramazan Esen²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,

²İç Hastalıkları Kliniği, Van.

Özet

Amaç: Hepatit D virüsü küçük bir defektif virüstür. Delta hepatiti kronik viral hepatitlerin en az görülen formu olmasına rağmen en çok siroza yol açan etkidir. Bizler; çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında hepatit delta virüs enfeksiyonunun Van Bölgesindeki rolünü ve HBe antijen negatif Kronik Hepatit B hastalarından farkını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metodlar: Kronik Delta Hepatitli 17 hasta (16 erkek ve bir kadın) ve HBe antijen negatif Kronik Hepatit B'li 30 hasta (21 erkek ve 9 kadın)prospektif olarak incelendi. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer histolojisi Knodell sınıflaması temelinde tek bir patoloj tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Hepatit Delta virüs enfeksiyonu 47 HBe Antijen Negatif Kronik Hepatit B hastasının %36'sında (17 hasta) saptandı. Kronik Delta hepatiti erkeklerde baskındı. ($p<0.001$) Kronik Delta Hepatiti yaş ortalaması 30.7 ± 8 (14- 65) iken HBe Antijen Negatif Kronik Hepatit B hastalarında 32.4 ± 13 (16- 52) idi. Hepatit B grubunda Knodell

HAİ ortalaması $10.7(4- 16)$ iken Delta hepatiti grubunda $11.5 (5- 17)$ idi. Heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p >0.005$) Kronik Hepatit B hastalarında Delta virüs enfeksiyonu oranı Batı Anadolu bölgesine göre oldukça yüksektir.

Sonuç: Hepatit delta virüs enfeksiyonu HBe Antijen Negatif Kronik Hepatit B hastalarında mortaliteyi artırdığından dolayı erkenden tanınması gereklidir. Özellikle genç, Asyalı ve erkek Hepatit B hastalarında PCR ve karaciğer biyopsisi yölgöstericidir.

Anahtar Kelimeler: Delta hepatiti, HBe Antijen Negatif Kronik Hepatitis B.,Doğu Anadolu.

The comparison of chronic delta hepatitis patients with HB antigen negative chronic hepatitis B patients

Background/Aims: The hepatitis delta virus (HDV) is a small defective virus. Delta hepatitis is the least common form of chronic viral hepatitis but is the form most likely to lead to cirrhosis. We aimed to research the role of hepatitis delta virus infection in chronic liver diseases related to hepatitis B virus infection and to compare with HBe antigen negative Hepatitis B patients in the Van region of Eastern Turkey.

Materials and Methods: 17(16 male and one female) patients with chronic hepatitis D and 30 patients (21 male and 9 female) with chronic hepatitis B

Yazışma Adres:

Dr. A.Cumhur Dülger
Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji B.D.
65200 Van, Türkiye
Tel: +90 432 215 04 70
e-mail: acdulger@yahoo.com

Hasta Özellikleri	Erkek	Kadın	Toplam	Ortalama Yaş	HAI (Knodell)
HBe Ag Negatif KHB	21	9	30	32.4	10.7(4- 16)
Delta Hepatiti	16	1	17	30	11.5 (6- 17)

were prospectively analysed and compared by clinicoepidemiologic findings. Liver biopsy was available in all the patients. Scoring of liver histology was performed according to the classification of Knodell by a blinded pathologist.

Results: Hepatitis delta virus infection was detected in 36% (17/47) of HBe antigen negative chronic hepatitis B patients. Chronic hepatitis D virus infection was more frequent in males ($p<0.001$). Mean ages of chronic hepatitis D and HBe antigen negative chronic hepatitis B patients were 30.7 ± 8 (14- 65), and 32.4 ± 13 (16-52), respectively. Liver biopsy results were similar in two groups. Knodell HAI was 10.7(4-16) in Hepatitis B group and was 11.5 (5-17) in Delta hepatitis group. The positivity were significantly higher in Van compared to Western Anatolia.

Conclusion: The higher prevalence of hepatitis delta virus in HBe antigen negative chronic hepatitis B patients suggests that hepatitis delta virus infection increases the severity of disease and should be detected early. The present study indicates that delta hepatitis is Delta virus could be identified by a liver biopsy and/or HDV- RNA assay at initial presentation especially in younger asiatic male patients .

Key Words: *Delta hepatitis, HBe Antigen negative Chronic Hepatitis B., Eastern Turkey*

Hepatit delta virüs (HDV) enfeksiyonu dünya genelinde yaklaşık 15 milyon insanı etkilemektedir.(1) HDV enfeksiyonu hepatit B ve C' ye göre daha nadir olmasına rağmen mortalite ve morbiditesi daha yüksektir ve karaciğer sirozu yapıcı etkisi daha sık ve daha hızlıdır. Yine hepatosellüler kanser insidansı hepatit B monoenfeksiyonuna göre artmıştır(2). Çalışmamızda HDV enfeksiyonunun klinik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Hepatit B nedeni ile biyopsi yapılan 47 hasta prospektif olarak incelendi.

Klinik ve radyolojik olarak sirotik olanlar veya eşlik eden karaciğer tutulumuna sebep olan başkaca hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Biyopsi öncesi olguların hepatit B enfeksiyonu için serolojik markırları (HBsAg, HbeAg, Anti-HBe) mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) tekniği (Abbott AxSYM System, Illinois) ile

HBV DNA düzeyleri ise lineer aralığı 6- 100 bin IU/ml olan PCR yöntemiyle (Cobas Taqman Roche) değerlendirildi. Tüm hastalara ELISA yöntemi ile (Giuliana Diagnostici Italy) anti HDV Ig G ve M bakıldı. Sonrasında pozitif bulunan hastalarda doğrulama amacı ile PCR yöntemi ile (Cobas Taqman Roche) HDV RNA kalitatif olarak ölçüldü. Yine tüm hastaların yaş, cinsiyet, biyokimyasal, hematolojik ve koagülasyon parametreleri karaciğer biyopsisi öncesi belirlendi. Pozitif bulunanlara karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi örneklerinde Knodell skorlama sistemine uygun olarak histopatolojik aktivite indeksi (HAI) belirlendi.

Bunların 17'sinde(16 erkek ve 1 kadın) delta hepatiti saptandı. Kalan 30 hasta (21 erkek ve 9 kadın) HBe antijen negatif kronik hepatit B idi.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında Microsoft Excel programına kaydedilerek sonrasında istatistiksel analizler uygulandı. Ortalama yaşlar Student's-t testi ile HBV enfeksiyonun her iki gruptaki iki cinsiyet için prevalansları Pearson testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Delta hepatitli ve HBe Antijen Kronik Hepatit B'li hastalarımızın epidemiyolojik ve histopatolojik özellikleri tabloda görülmektedir.

HDV enfeksiyonu 47 Kronik Hepatit B hastasının 17 sinde (16 erkek ve bir kadın; %36) saptandı. Yaş ortalaması ise 30 (16- 55) idi. Bu grupta Knodell HAI ortalaması 11.5 (6-17) idi.

HBe Antijen Negatif Kronik Hepatit B grubunda 30 hasta (21 erkek ve 9 kadın) vardı ve yaş ortalaması 32.4 (16-54) idi. Bu grupta Knodell HAI ortalaması 10.7 (4-16) idi.

Gruplar arasında yaş ve Knodell skorları arasında fark bulunmazken; cinsiyet dağılımı açısından delta grubunda erkek baskınlığı vardı. ($p<0.001$)

Tartışma

Hepatit D virusu (HDV), sadece hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olan kişilerde hastalık yapabilen, tek başına patojen olmayan defektif bir RNA virusudur. HDV'nin RNA genomu, insan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip olanıdır (3).

Hepatit D prevalansı HBV prevalansının yüksek olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda hepatit B endemisitesine bağlı olarak sıklıkla görülmektedir. HBV prevalansının düşük olduğu alanlarda ise intravenöz ilaç bağımlılarında daha siktir(4).

Ülkemizdeki çalışmalarda anti-HDV pozitifliği kronik hepatit B olgularında %32.7 iken HBS taşıyıcılarında %5.2 olarak bulunmuştur(5).

Kronik HDV enfeksiyonunun HDV endemisinin olduğu alanlardaki klinik önemi karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların oranı ile değerlendirilebilir. Son zamanlarda İtalya'da yapılan bir çalışmada HBV nedeni ile karaciğer transplantasyonu yapılmış olguların %36'sında eşzamanlı HDV enfeksiyonu saptanmıştır (6)

HDV seroprevalansı Batı ve Orta Anadolu'da azalırken Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yüksek oranlarda seyretmeye devam etmektedir(7).

Van ve çevresinde daha öncesinde yapılan çalışmalarda HBV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığında temel etyolojik faktör olarak bulunmuştur. Prevalansı karaciğer sirozunda %54-79 olarak saptanmıştır (8-9)

Yine bölgemizde yapılan bir çalışmada kronik hepatit B hastalarında Anti-HDV sıklığı %16 olarak bulunmuş ve cinsiyet dağılımının eşit olduğu gösterilmiştir(10).

HDV enfeksiyonunun siroz gelişimi üzerindeki etkisi en belirgin olarak HBsAg pozitif sirotik çocukların %40'ında HDV enfeksiyonu bulgularının saptanması ile gösterilmiştir(1)

HBV ve HDV enfeksiyonlarında aile içi bulaşma oranı Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %25 olarak bildirilmiştir (11).

Bu veriler ile uyumlu olarak çalışmamızda delta hepatitli hastalarımızın baskın olarak erkek cinsiyette(%95) ve daha genç yaşta (ort: 30 yaş) ve ileri derecede karaciğer hasarına işaret eden yüksek HAI skorlu hastalar olması; enfeksiyonun sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık aile yapısından kaynaklanan erken yaşta enfeksiyonun edinildiği savını destekler niteliktedir.

Genç yaş grubunda delta hepatitinin yüksek HAI skorları ile beraberliğinin sık olması ise; monoenfeksiyona göre delta hepatitin daha ağır seyirli olduğunu göstermektedir.

Hepatit D virus enfeksiyonu ülkemizde ve özellikle de Doğu Anadolu Bölgesinde önemli bir problemdir. Hepatit B için yapılan aşılama çalışmaları gelecekte hastalığın prevalansını azaltabilir.

Kaynaklar

1. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39:S212-9.
2. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46:420-6.
3. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997- 1003
4. Rizzetto M. Hepatitis D. In: Boyer D.T, Wright T.L., Manns M.P,(eds.). *Zakim and Boyer's Hepatology*.(5th ed) Philadelphia: Saunders;2006:687-91
5. Balik I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol*. 1991; 7:48-54.
6. Fagiua S, Mirante VG, Pompili M et al. Liver transplantation: The Italian experience. *Dig Liver Dis* 2002; 34(9):640-648.
7. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, et al. Risk factors,clinical and virological characteristics of hepatitis delta virus infection in Turkey. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2003; 38: poster no: 4474.
8. Turkdogan MK, Tuncer I, Hekim H. Retrospective evaluation of liver cirrhosis in Van region.. III. National Congress of Hepatology, Turkey, 1999; poster no:114.
9. Tuncer I, Uygan I, Turkdogan MK. Regional analysis of cirrhosis cases. IV National Congress of Hepatology, Turkey, 2001; poster no: 210.
10. Turkdogan et al. Chronic hepatitis Delta Virus Infection in Van Region of Easter Turkey *Turk J Gastroenterol* 2005; 16 (1): 17-20
11. Degertekin H. Chronic hepatitis B and D in eastern and southeastern Anatolia. I.Symposium of Hepatogastroenterology in Eastern and South Eastern Anatolia,Turkey, 2001; 1-8