

HBV-DNA Pozitif Olgularda HDV-RNA Sıklığı

Prevalence of HDV-RNA in HBV-DNA Positive Patients

Mustafa BERKTAŞ¹, Mehmet PARLAK², Aytekin ÇIKMAN³, Metin YÜCE¹, Görkem YAMAN⁴

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

²Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van, Türkiye

³Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye

⁴Düzen Labovatuvarlar Grubu Mikrobiyoloji ve Tüberküloz Birimi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Replikasyon için Hepatitis B virüsüne (HBV) gereksinim duyan ve birlikte ağır gidişli akut ve kronik hepatitlere neden olan HDV virüs varlığı, bölgemizde diğer bölgelere oranla daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Çalışmada, HBV-DNA'sı pozitif olan akut hepatit B, kronik hepatit B ve HBsAg taşıyıcılarında HDV-RNA'nın sıklığı araştırıldı.

Gerçek ve Yöntemler: Eylül 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında laboratuvarımızda HBV-DNA'sı pozitif olarak tespit edilen ve HDV-RNA tetkiki yapılan 145 serum örneğinin sonuçları değerlendirildi. Serum örneklerine manyetik partikülle izolasyon teknolojisi (Easy One) kullanılarak izlasyon işlemi yapıldıktan sonra HBV-DNA (HBV Rotor Gene PCR Kit, Qiagen®), Hilden) ve HDV-RNA (Primer Design, UK) varlığı araştırıldı.

Bulgular: HBV-DNA pozitif olduğu tespit edilen toplam 145 hasta serum örneğinin 15'inde (%10,3) HDV-RNA pozitifliği tespit edildi.

Sonuç: Yapılan çalışmada bulunan %10,3'lük oran bölgemiz için daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur. HBV DNA negatif, delta IgG pozitif, HDV RNA negatif kronik HBV+HDV olgularının varlığı da düşünüldüğünde bu oranların daha da yükselebileceği bir gerçektir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarının HDV açısından da taranması, HBsAg taşıyıcılarına çevresel ve bariyer önlemlerin uygulanması, özellikle yüksek risk grubundaki anti-HBc total negatif kişilerin hepatit B'ye karşı aşılınması, HDV ile mücadelede hayati önem taşımaktadır. (*Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(1): 34-6)

Anahtar Kelimeler: HBV-DNA, HDV-RNA, PCR, serum

ABSTRACT

Objective: Hepatitis D virus (HDV) requires Hepatitis B virus(HBV) for replication and may cause to severe acute and chronic hepatitis. HDV is more frequently detected in our region In this study, HDV-RNA frequency was investigated in HBV-DNA-positive acute hepatitis B, chronic hepatitis B and HBsAg carriers.

Materials and Methods: Results of 145 serum samples were examined for HDV-RNA that was detected as HBV-DNA positive in our laboratory from September 2009 to June 2010. After isolation in serum samples using magnetic particle isolation technology (Easy One), the HBV-DNA (HBV Rotor Gene PCR Kit, Qiagen®, Hilden) and HDV-RNA (Primer Design, UK) were examined.

Results: From a total of 145 patients with HBV-DNA positive serum samples, HDV-RNA positivity was found in 15 (10.3%).

Conclusion: Ratio that was obtained as 10.3% in this study is compatible with the data obtained from previously studies. Considering the presence of HBV DNA negative, delta IgG positive and HDV RNA negative cases with chronic Hepatitis D, it should be addressed that the given rate would further rise. Routine HDV screening in patients presenting with findings of acute or chronic liver diseases, implementation of appropriate isolation precautions for HBV and community-wide vaccination against HBV are crucial to combat with HDV infection. (*Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(1): 34-6)

Key words: HBV-DNA, HDV-RNA, PCR, serum

Giriş

Hepatitis Delta virüsü (HDV), yalnızca insanlarda görülen, 36 - 43 nm çapında tek iplikçikli RNA'ya sahip bir virüs olup replikasyon için Hepatitis B virüsü (HBV)'na gereksinim duymaktadır (1,2). HDV, ilk olarak 1977 yılında Rizzetto ve ark. tarafından kronik Hepatit B virüs (HBV) ile enfekte bazı hastaların hepatosit hücrelerinde yeni bir nükleer antijen olarak bulunmuştur. 1980 yılında HBV'ye gereksinim duyan ayrı bir

patojen olduğu anlaşılmış ve 1983 yılında Hepatit Delta virüsü olarak adlandırılmıştır (1,3).

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcıları ve HBV ile enfekte hastalar, toplumun diğer fertleri için enfeksiyon kaynağıdır, ancak HDV bu kişilerde hastalığın seyrini değiştirerek ciddi anlamda tehdit oluşturmaktadır (1). Hepatit D Virüsü, HBV gibi, çoğunlukla kontamine kan ve kan ürünlerinin parenteral verilmesiyle, daha az oranda ise vücut sıvıları ile ya da cinsel yolla bulaşmaktadır. Hijyenik olmayan

koşullarda yaşama, akupunktur, açık yaralar ve sivrisinekler, HDV'nin epidemiyoloji yapmasına neden olabilmektedir. İntravenöz (İV) ilaç bağımlıları, hemofili hastaları gibi sık kan transfüzyonu yapılan hastalar ve hemodiyaliz hastaları ile hayat kadınları bu enfeksiyona yakalanma açısından daha yüksek risk altındadırlar (4).

HDV enfeksiyonu sonucunda diğer formlardan daha şiddetli hepatit gelişmektedir (5). HBV varlığında enfeksiyon oluşturabilmesi nedeniyle HDV'nun yol açtığı patolojik ve klinik tablolar; akut HBV enfeksiyonu ile birlikte akut HDV enfeksiyonu, kronik HBV enfeksiyonu olanlarda (HBsAg taşıyıcıları, HBV'na bağlı kronik hepatit ve siroz gibi) akut HDV enfeksiyonu ve kronik HDV enfeksiyonu olmak üzere üç şekilde ortaya çıkmaktadır (6,7).

Serumda HDV tespiti için spesifik antikor ve antijen testleri kullanılmaktadır. Nükleik asit saptama tekniklerinin gelişmesi ile HDV enfeksiyonunun klinik evresinin ve tedaviye yanıtın daha iyi değerlendirilmesi sağlanmıştır (1).

Çalışmada, HBV-DNA'sı pozitif olan akut hepatit B, kronik hepatit B ve HBsAg taşıyıcılarında HDV-RNA'nın sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Eylül 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji

laboratuvarında HBV-DNA'sı pozitif olarak tespit edilen ve HDV-RNA tetkiki yapılan 145 serum örneğinin sonuçları değerlendirildi. Laboratuvarımıza jelli tüpler (Green Cross MS, Green Vac-Tube 5 ml) içerisinde gelen serum örneklerine manyetik partikülle izolasyon teknolojisi (Easy One) kullanılarak izolasyon işlemi yapıldıktan sonra HBV-DNA (HBV Rotor Gene PCR Kit, Qiagen®, Hilden) ve HDV-RNA (Primer Design, UK) varlığı araştırıldı. HBV-DNA için 10 IU/ml ve üzeri değerler pozitif olarak değerlendirildi. HDV-RNA, bir serum örneğinde 9 kopya/ml bulunmuş, diğer örnekler yüksek düzeyde pozitif olarak tespit edilmiştir.

Bulgular

HBV-DNA pozitif olduğu tespit edilen toplam 145 hasta serum örneğinin 15'inde (%10,3) HDV-RNA pozitifliği saptandı.

Tartışma

HBsAg pozitif bireylerde yapılan anti-HDV seroprevalans çalışmalarında HDV enfeksiyonunun tüm dünyada görülebildiği, ancak dağılımının uniform olmadığı saptanmıştır (4). Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insan HBV ile enfekte olmuştur ve yaklaşık 350 milyon kişi de kronik taşıyıcı durumundadır. Yine, dünya nüfusunun 10 milyonunun HDV ile enfekte olduğu tahmin

Tablo 1. Çeşitli merkezlerde HDV sıklığı

| Araştırmacı | Yıl | Yöntem | Bölge | HDV sıklığı | HBV Durumu |
|-------------------------|-----------|--------|------------|---------------------|--|
| Berkaş ve ark. (12) | 1995-1996 | ELISA | Van | 3,3 | HBsAg (+) hastalar |
| Güdücüoğlu ve ark. (13) | 2003-2004 | ELISA | Van | 19,5 7,7 24,8 | HBsAg (+) hastalar Akut HBV Kronik HBV |
| Kurdoğlu ve ark. (14) | 2004-2005 | ELISA | Van | 2,1 7,1 5,6 | HBsAg (+) hastalar Akut HBV Kronik HBV |
| Türkdoğan ve ark. (15) | 2005 | ELISA | Van | 5,0 16,0 | HBsAg (+) hastalar Kronik HBV |
| Arabacı ve ark. (16) | 2002 | ELISA | Van | 27,7 4,0 56,2 | HBsAg (+) hastalar Akut HBV Kronik HBV |
| Özekinci ve ark. (17) | 2002 | ELISA | Diyarbakır | 15,4 | HBV-DNA'sı 5 pg/mL'nin altındaki hastalar |
| Demirdal ve ark. (18) | 2009 | ELISA | Afyon | 2,7 2,9 | HBsAg (+) hastalar Kronik HBV |
| Azap ve ark. (19) | 1987-2003 | ELISA | Ankara | 7,1 3,5 | HBsAg (+) hastalar Akut HBV |
| Cesur ve ark. (9) | 1990-2000 | ELISA | Ankara | 5,5 8,8 | HBsAg (+) hastalar Kronik HBV |
| İskender ve ark. (8) | 2004-2005 | ELISA | Ankara | 2,3 | Belirtilmemiş |
| Kaya ve ark. (20) | 2006-2007 | ELISA | Trabzon | 3,6 3,3 | HBsAg (+) hastalar Kronik HBV |

edilmektedir (8). HDV enfeksiyonunun prevalansı, yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç epidemiyolojik grup altında incelenmektedir (6). Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri orta endemik bölgeler içerisinde bulunmaktadır (8,9).

Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni viral hepatitler olup 1980 yılından beri yapılan çalışmalara bakıldığında ülke genelinde en sık neden olarak HBV görülmektedir. Ülkemizde batı bölgelerinde kronik karaciğer hastalığı nedeni olarak ikinci ve üçüncü sırada HCV ve HDV görülürken Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde bu sıralama HDV ve HCV olarak yer değiştirmektedir. Son yıllarda ülkemizde batı bölgelerinde HBV ile mücadele nedeni ile HBV ve buna bağlı olarak da HDV prevalansında azalma tespit edilmiştir (10).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda asemptomatik hepatit B taşıyıcılarında %1,05-5,2 arasında, akut B tipi viral hepatitlerde %6,35-22 arasında ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda ise %31,1-58 arasında anti-HDV prevalansı sonuçları bildirilmiştir (9). Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde anti-HDV sıklık oranları Batı bölgelerine oranla çok daha yüksektir (8). Batıda Akut Hepatit B’li kişilerde anti-HDV pozitifliği %0-11 arasında değişmekte iken Güneydoğu bölgelerinde bu oranlar %20-25 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan anti-HDV sonuçlarına göre HDV sıklığı Tablo’da gösterilmiştir.

Yapılan çalışmada bulunan %10,3'lük oran, bölgemiz için daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur. HBV DNA negatif, delta IgG pozitif, HDV RNA negatif kronik HBV+HDV olgularının varlığı da düşünüldüğünde bu oranın daha da yüksek olabileceği bir gerçektir.

Hepatit D Virüsü enfeksiyonunun, diğer viral hastalıkların çoğunda olduğu gibi radikal tedavisi olmadığından korunma ön plandadır. İyi bir korunma için hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. HBsAg taşıyıcılarında çevresel ve bariyer önlemlerin uygulanması, özellikle yüksek risk grubundaki anti-HBc total negatif kişilere hepatit B aşısı yapılması, HBV'nin yanı sıra kişiyi HDV'ye karşı koruyacaktır (4).

Sonuç olarak, bölgemizde HDV enfeksiyonu hâlâ sık olarak görülmektedir (11). HDV enfeksiyonunu önleyebilmek için, korunmanın ön planda tutulması, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının takibinde mutlaka HDV aranması, HBsAg taşıyıcılarında çevresel ve bariyer önlemlerin uygulanması, özellikle yüksek risk grubundaki anti-HBc total negatif kişilere hepatit B aşısı yapılması HDV ile mücadelede hayati önem taşımaktadır (4).

Kaynaklar

1. İyigün CP, Avcı İY. Hepatit B ve D virüsleri. In: Başustaoglu A ed. Klinik Mikrobiyoloji. Çev: Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. 9. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: Cilt 2; 1641-1659.
2. Badur S. Viral Hepatitler (HAV, HBV, HDV). In: Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S eds. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 198-202.
3. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. Gut. 1977; 18: 997-1003.
4. Baylan O, Güney Ç. B Hepatitli Hastaların ve Asemptomatik HBsAg Taşıyıcılarının Korkulu Rüyası: Delta Virüsü. Enfeksiyon Derg. 2002; 16: 249-57.
5. Rizzetto M, Verme G. Delta Hepatitis. J Hepatol. 1985; 1: 187-93.
6. Cengiz AT, Dolapçı G. Hepatit D virüsü (HDV) ve enfeksiyonları. OMÜ Tıp Derg. 1997; 14; 231-9.
7. Bozdayı MA, Kural A, Özdemir S, Cengiz D, Türkvan M. Donörlerde HBsAg ve Delta Antikoru (anti-HD) Sıklığı. Endoskopi Derg. 1991; 3.
8. İskender G, Oğan MC, Sayılır K, Dirim EB, Batı S, Çimentepe M, et al. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlu Olgularda Anti-HDV Sıklığı. Acta Oncologica Turcica. 2006; 39: 99-100.
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. Enfeksiyon Derg 2003; 17: 395-7.
10. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies. Turk J Gastroenterol. 2006; 17; 25-34.
11. Değertekin H, Yükselen AV, Dursun M, Yalçın K. Seroepidemiology of delta hepatitis in Turkey. Turk J Gastroenterol 1999; 10; 316-27.
12. Berktaş M, Türkdoğan K, Bozkurt H, Yavuz MT, İrmak H, Andiç Ş. Hepatit B virus enfeksiyonu geçiren hastalarda Delta antikoru araştırılması. Viral Hepatit Derg 1998; 4; 28-9.
13. Gündüzoğlu H, Altunbaş S, Bozkurt H, Baykal S, Berktaş M. Van Askeri Hastanesinde HBsAg Pozitif Askerlerde Delta Antikorusunun Araştırılması. Van Tıp Derg 2006; 13: 118-20.
14. Kurtoglu MG, Üstün C, Bozkurt H, Tuncer O, Berktaş M. Türkiye'nin Doğusunda Hepatit B Virus Enfeksiyon Dönemlerinde Saptanan Hepatit D Virus Seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2009; 14: 27-32.
15. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I, Tuncer I, İrmak H, Buzgan T, et al. Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. Turk J Gastroenterol. 2005; 16: 17-20.
16. Arabacı F, Deveci A, Evirgen Ö, Yıldız Ö. Van'da HBV ile İnfekte Kişilerde Anti-HDV Pozitifliği. Viral Hepatit Derg. 2004; 9; 32-5.
17. 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; 34-6.
18. Demirdal T, Demirtürk N, Aşçı Z. Afyonkarahisar ilinde Hepatit Delta Virüsü seroprevalansı. Viral Hepatit Derg. 2009; 14: 104-7.
19. Azap A, Polat H, Memikoğlu O, Birengel S, Kader Ç, Tekeli E. Hepatit Delta Seroprevalansı: Rutin Laboratuvar Test Çalışmalarının Önemi. Viral Hepatit Derg. 2005; 10; 85-9.
20. Kaya S. Polikliniğimizde izlenen Kronik Hepatit B Virüsü enfeksiyonlu Hastalarda Anti-HDV Sıklığı. Viral Hepatit Derg. 2006; 11: 154-7.