

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI  
Supplementum No: 14

# Kan Donörleri Arasında Saptanan Sağlıklı HB<sub>s</sub>Ag Taşıyıcılarında Total Hepatitis D Antikoru Araştırması



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ  
DR. OKAN TÖRE  
1989

# Kan Donörleri Arasında Saptanan Sağlıklı HB<sub>s</sub>Ag Taşıyıcılarında Total Hepatitis D Antikoru Araştırması

Okan TÖRE\*

## ÖZET

*Hepatitis D Virus enfeksiyonunun bölgemizdeki varlığının araştırılmasının amacıyla Kan Merkezleri donörleri arasında saptanan HB<sub>s</sub> Ag (+) serumlarda total Anti-HD antikoru araştırıldı. Sağlıklı HB<sub>s</sub>Ag taşıyıcısı 199 (8 Kadın, 191 Erkek) donör serumunda yapılan araştırma sonucu % 9.04 oranında olumluluk saptandı. Sonuçlar mevcut literatürle karşılaştırılarak, tartışıldı.*

## SUMMARY

### Total Hepatitis D Antibody Investigation in Healthy HB<sub>s</sub>Ag Carries Among Blood Donors

*To investigate the presence of infection with Hepatitis D virus in our region, total Anti-HD antibody were investigated in 199 HB<sub>s</sub>Ag (+) serum obtained from donors of Blood Banks. Among 199 (8 women, 191 men) healthy HB<sub>s</sub>Ag carriers, 18 (% 9.04) have been found as (+) for total Anti-HD antibody. The result of investigation has discussed and compared with literature.*

Klinik bir antite olarak Hippocrates (M.Ö. 460-377) zamanından beri bilinen viral hepatitlerin, farklı etiyolojik etkenlerle oluştuğunun anlaşılması ancak çok yakın zamanlarda mümkün olmuştur<sup>1</sup>. Bu etkenlerden Hepatitis A virusu (HAV) ve Hepatitis B virusu (HBV)'nin epidemiyolojisi ve profilaksisi konusunda yurdumuzda çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>1-11</sup>. İlk kez Rizetto ve arkadaşları<sup>12,13</sup> tarafından saptanan Hepatitis D virusu (Delta Antijeni) konusunda Türkiye'de yapılmış be-

\* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

lirgin bir çalışma yoktur ve etkenin, yurdumuzdaki varlığı ve epidemiyolojisi bilinmeyenlerle doludur.

Geçtiğimiz 20 yıl boyunca Hepatit araştırmaları üzerindeki yoğun çalışmalar hastalığın doğal yayılışı ve etiyojisi konusunda geniş bilgi birikimi sağlamıştır. İlk kez Blumberg ve arkadaşları<sup>14</sup> tarafından Avustralya Antijeni'nin bulunmasına kadar Hepatitler, Enfeksiyöz Hepatit ve Serum Hepatiti şeklinde tanımlanıyordu<sup>15</sup>. Daha sonra Avustralya Antijeni'nin hepatitis B virusunun zarfı olduğunun anlaşılması<sup>16</sup> ve gelişen araştırmalar sonucu bugün Akut Viral Hepatit etkenleri Hepatitis A virusu, Hepatitis B virusu, Hepatitis D (Delta Ag) virusu ve epidemiyolojik açıdan birbirinden farklı NonA - NonB virusları şeklinde sınıflandırılmaktadır<sup>17</sup>. Bunlardan A,B ve D virusları iyi tanımlanmış olup bu konuda araştırmalar sürmektedir. Hepatitis A virusu (HAV) Enfeksiyöz Hepatit, Kısa İnkübasyonlu Hepatit, Kataral İkter, Bulaşıcı Sarılık gibi isimlerle adlandırılan, selim seyirli ve yurdumuzda daha çok çocuklukta görülen hepatit tablosundan sorumludur. Etken 27-32 nm çapında kübik simetrik sferik bir patriküldür. Genomunun ağırlığı  $2.25 \times 10^6$  Dalton olan HAV enterovirus grubundan bir RNA virusu olup, oral fekal enfeksiyon zinciri ile bulaşmaktadır<sup>15-19</sup>. Ancak etkenin kan ve kan ürünleriyle de bulaşabileceği bildirilmiştir<sup>20-24</sup>. HAV'nun oluşturduğu hastalık hijyenik koşulları iyi olmayan ülkelerde daha çok çocukluk çağında ve anikterik formda seyretmekte, hijyenik koşulları iyi olan ülkelerde ise her yaşta görülmekte ve ileri yaşlarda daha çok ikterik formda seyretmektedir<sup>15,17,19</sup>. HAV araştırmalarında son aşama, prototip canlı bir attenué HAV aşısı geliştirilmesi olup aşı, HAV'nun HM-175 suşunun Afrika yeşil maymunlarının böbrek hücrelerinde seri pasajları (P-21, P-32) sonucu attenué edilmesiyle geliştirilmiş olup, primatlarda deneysel çalışmalar sürmektedir<sup>25</sup>.

Hepatitis Virusları içinde hiç şüphe yok ki, üzerinde en fazla çalışılan ve halen araştırmaların sürdürüldüğü etken Hepatitis B virusu (HBV) dur. Etken, yapısal benzerlikleri ve hepatotrop oluşları nedeniyle Hepadna virus grubu olarak adlandırılan gruba dahildir. Bu grupta HBV yanında Pekin ördeklerinde hepatit yapan (DHV), Yer sincaplarında hepatit yapan (GSHV), Kuzey Amerika Dağ sıçanları (Marmota moax-Woodchuck)'nda hepatit yapan (WHV) bulunmaktadır<sup>17</sup>. HBV, 42 nm çapında sferik bir DNA virusu olup 3 ayrı antijenik yapı içermektedir. Bunlar dıştan içe doğru zarfı oluşturan HB<sub>s</sub>Ag, öz (core)'ü oluşturan HB<sub>c</sub>Ag, kor ile birlikte bulunan HB<sub>e</sub>Ag'dir. Ayrıca virusta DNA dependan DNA polimeraz aktivitesi bulunduğu saptanmıştır<sup>16-19,26,27</sup>. 42 nm. çapındaki partikül 3 antijeni de içeren komplet virion olan Dane Partikül adını almaktadır. HB<sub>s</sub>Ag ise hasta ve taşıyıcıların serumunda bulunduğu 20 nm çapında sferik yapılar veya 20 nm çapında tübüler yapılar şeklinde gözlenmektedir. Gerek HB<sub>s</sub>Ag ve gerekse HB<sub>e</sub>Ag'nin serumda saptanabilmesine karşın HB<sub>c</sub>Ag ancak hepatositlerde gösterilebilmektedir. Etkenin dışkı dışında hemen tüm vücut sıvılarında ve çıkartılarında bulunuşu nedeniyle bulaşma daha çok kan ve kan ürünleri nakli, seksüel temas ve diğer yakın ilişkilerle olmaktadır. Dışkıda bulunan enzimatik inaktivatörler, fiziksel koşullara oldukça dayanıklı olan etkenin dışkı ile bulaşma riskini en aza indirmektedir. HBV'nin oluşturduğu enfeksiyon son yıllarda homoseksüellerde ve i.v. ilaç alışkanlığı olanlarda giderek yayılmaktadır. Kan ve kan ürünleri aracılığı ile yayılması, hastalığı tıp mensupları için bir meslek hastalığı durumuna sokmuş ve Diş Hekimleri, Cerrah-

lar, Anesteziyoloji-Reanimasyon ve Laboratuvar Departmanları çalışanları ile hemşireler risk gruplarını oluşturmuşlardır<sup>4.5.28-33</sup>. Ayrıca hemodializ hastaları, doku ve organ nakledilenler, yapay inseminasyon uygulananlar, hemofiliyaklar ile Kronik HB<sub>s</sub>Ag taşıyıcı annelerden doğan bebeklerde özel risk gruplarını oluşturmaktadır<sup>34-36</sup>.

Son yıllarda etkene yönelen aşırı ilginin temel kaynağını, etkinin ilginç biyolojisi ve epidemiyolojisi yanında belki de bunlardan daha fazla, oluşturduğu hastalık tablosu ve şekilleri teşkil etmektedir. Bilindiği gibi bütün dünyada rastlanılan etken, şifa ile sonuçlanan klasik forma yanında bugün hala açıklığa kavuşmamış olan konak-parazit ilişkileri sonucu diğer viral hastalıklardan farklı olarak kronikleşerek Kronik Persistan Hepatit (KPH), Kronik Aktif Hepatit (KAH) gibi hastalıklara neden olmakta ve sonuç olarak siroz, Hipatosellüler karsinoma, Fulminan Hepatit gibi ölümcül tablolar ortaya çıkmaktadır<sup>17-19</sup>.

Toplumu HBV enfeksiyonlarından korumak için yoğun çalışmalar yapılmış ve bugün rutin uygulamaya konmuş olan değişik aşılar üretilmiştir. Aşılar HB<sub>s</sub> Ag'ne karşı bağışıklık prensibinden hareketle, HB<sub>s</sub> Ag'ni kronik taşıyıcıların serumundan, rekombinan DNA teknolojisiyle *Saccharomyces cerevisiae*'dan veya sentetik polipeptidler şeklinde elde etmek esasıyla üretilmektedir. Son 7 yıldır özellikle risk gruplarından başlanarak bütün dünyada aşılama çalışmaları sürdürülmekte, sonuçları yayınlanmaktadır<sup>37-45</sup>. Yurdumuzda değişik araştırmacıların değişik populasyonlarda yaptığı çalışmalarda HB<sub>s</sub>Ag taşıyıcılığının % 2-8 arasında olduğu gözönüne alındığında<sup>6-11</sup>, aşılamanın toplumumuz için son derece gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Aşının maliyetinin yüksek olması ülkemizde yaygın uygulamayı kısıtlamaktadır. Bu nedenle aşılama çalışmaları küçük sayıda ve risk gruplarına kısıtlı kalmaktadır. Maliyet sorunu çözüldüğü takdirde ülkemizde yaygın aşılama programları sürdürülerek HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılığı oranını düşürmek, toplum sağlığı açısından büyük yararlar sağlayacaktır kanısındayız.

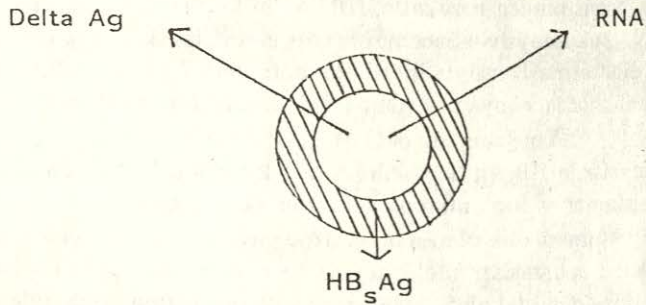
### Hepatit D Virus (Delta Ajanı)

Rizetto ve arkadaşlarının<sup>12</sup> Turin'deki çalışmaları sırasında HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılarının karaciğer biyopsi örneklerinde saptadıkları yeni bir antijen olarak ilk kez 1977 yılında tanımlanan etken hakkındaki bilgilerimiz başta Rizetto ve çalışma arkadaşları olmak üzere çok sayıda araştırmacıların çabalarıyla bugünkü düzeyine ulaşmıştır<sup>46.47</sup>.

Etkenin en önemli özelliği defektif bir partikül olması ve replikasyonu için HB<sub>s</sub> Ag'ne gereksinim duymasındır<sup>17.46</sup>. Etken HBV ile bir simbiosis oluşturmakta, virüsün RNA'sını çevreleyen HB<sub>s</sub> Ag ile komplet virion haline dönüşmektedir. Partikül 37 nm çapında olup RNA genomu ve Delta Antijeni ve onu çevreleyen HB<sub>s</sub> Ag'den oluşmaktadır.

RNA genomu 1.75 Kilobase ağırlığında küçük bir partiküldür ve reverse transkriptaz aktivitesine sahip değildir<sup>48-50</sup>. Etkenin hayvan deneylerinde HBV ile enfekte şempanzelerden başka WHV taşıyıcısı (Woodchuck Hepatitis virusu) *Marmota moax*'larda karaciğerde enfeksiyon oluşturduğu HD-Ag Spesifik RIA yöntemi ile gösterilmiştir<sup>49</sup>. Bu çalışma HDV'nun bir başka helper virus varlığında primatlar-

dan başka canlıları da enfekte edebileceğini göstermiştir<sup>48,49</sup>. HD-Ag'nin yapısının belirlenmesi konusundaki ön çalışmalar antijenin proteazlara ve yüksek pH'ya hassas olduğunu ve yaklaşık 68 kilodalton (kDa) ağırlığında olduğunu göstermiş, daha sonra Bergmann ve Gerin<sup>49</sup> immunobloting tekniğiyle HD-Ag'nin 24 kDa ve 27 kDa da iki bant oluşturduğunu, 20,23 kDa ağırlığında başka proteinlerin yanında aynı örneklerde daha küçük proteinlerinde bulunduğunu saptadılar. Daha sonra Pohl ve arkadaşları<sup>51</sup> Ebstein-Barr Virusü (EBV) ile transformasyona uğratarak ölümsüzleştirdikleri insan lenfositlerinden elde ettikleri monoklonal antikorları kullanarak HDV spesifik polypeptidleri idantifiye etmişler ve 24 kDa ve 27 kDa ağırlığındaki bu proteinlerin aynı epitoplara paylaştıklarını ve genomdaki aynı bölgeden kodlandıklarını bildirmişlerdir. Monoklonal antikorlarla çalışmalar halen sürmekte olup bir yandan Hepatitis D tanısındaki değeri araştırılırken, diğer yandan insan orijinli olmaları nedeniyle HDV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılabilecekleri düşünülmektedir<sup>51</sup>.



Şekil: 1  
Hepatitis D Virusunun Şematik Görünümü

Hepatitis D enfeksiyonları HBV varlığında olduğu için çoğu zaman Hepatitis B tanısıyla gözden kaçabilmektedir. HDV enfeksiyonları Koenfeksiyon (normal kişilerde HBV ve HDV enfeksiyonlarının beraberce oluşması) veya Süperenfeksiyon (HBs Ag taşıyıcılarına HDV'nin bulaşması) olmak üzere 2 şekilde görülebilmektedir. Hastalığın seyri, prognozu buna göre değişmektedir<sup>48</sup>. Koenfeksiyonda defektif virusun sentezi, birlikte bulunduğu HBV sentezi ve HBs Ag'nin ortaya çıkmasından sonra olaylanmakta HBs Ag'nin eliminasyonundan sonra devam etmemektedir. Bu durum daha önce HBV ile karşılaşmamış kişilerdeki akut enfeksiyonda görülmektedir. HBV'nun kanda bulunış süresi belli bir süre sonra sınırlandırdığı için HDV'nin replikasyonu ve patojen etkisi de kısıtlanmaktadır. Hastanın klinik tablosu HBV enfeksiyonda gördüğümüz normal tablo şeklinde olup, tek fark karaciğerde HDV'nun bulunmasıdır. Bu dönemde serumda HBV markerleri dışında nadiren HDV antijeni saptanabilir. Anti-HD antikorları ise ya düşük düzeyde ya da negatif bulunabilir. Bulunan antikorlarda ancak spesifik  $\mu$  capture immunoassay<sup>48,53-55</sup> gibi özel yöntemlerle saptanabilmektedir. De Cock ve arkadaşlarına göre koenfeksiyonda hastalık kendi kendini sınırlayıcıdır ve HDV'nun replikasyonu üzerine HBV'nun baskılayıcı etkisi ile kronisiteye eğilim söz konusu değildir. Yine aynı

araştırmacılar tablonun bifazik seyrettiğini, başlangıç belirtilerinin HBV tarafından oluşturulduğunu, takiben bir iyileşmeden sonra ortaya çıkan relapsın HDV tarafından oluşturulduğuna inandıklarını bildirmişlerdir<sup>5,5</sup>.

Parenteral ilaç bağımlılarında ise koenfeksiyon massive dozda alınan ve daha virulan olan HBV'nun kanda uzun süre kalmasına bağlı olarak HDV sentezi de erken başlamakta ve bu durumda karaciğer hasarı 2 virusun bir arada etkisi ile çok daha yaygın olmaktadır. Bu patojenik mekanizma ilaç bağımlılarında fulminan hepatitlerin daha sık görülmesini açıklamaya yardımcı olabilir<sup>4,8 -5,6</sup>.

Delta ajanının en sık kurbanları HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılarıdır ve enfeksiyon böyle kişilerde en ağır hasarı oluşturur. Taşıyıcıların bu aşırı hassasiyeti HDV'nun önceden var olan B virusunun biyolojik etkileri ile açıklanmaktadır. Süperenfeksiyon olarak tanımlanan bu tabloda vücuda giren D virusu önceden var olan HB<sub>s</sub> Ag tarafından yakalanmakta ve hızla sentezi sağlanmaktadır. Hastalarda bu dönemde HB<sub>s</sub> Ag titrelerinde düşme gözlenmekte ve bu durum HDV replikasyonunun HBV replikasyonunu interfere ettiği şeklinde açıklanmaktadır. Ancak kişide HB<sub>s</sub> Ag varlığı sürekli olduğu için replikasyon aynı hızla devam etmektedir. Bunun sonucu eskiden varolan, fakat sağlığı bozmayacak düzeyde olan hepatit ağırlaşmaktadır. Bu nedenle taşıyıcılardaki primer HDV süperenfeksiyonu sıklıkla ağır seyretmekte ve seyrek olmayarak fulminan hepatite gitmektedir. Son yıllarda gelişen karaciğer transplantasyonu olanakları böyle hastalar için umut kaynağı olabilmektedir<sup>5,7,5,8</sup>.

Süperenfeksiyonun en önemli yanı kronikleşmeye eğiliminin fazla olmasıdır. Genel kanı, süperenfeksiyon oluşan taşıyıcıların yaklaşık % 70-90'ında olayın kronikleştiğidir. Kronik delta hepatitlerinde olguların % 70'inde KAH, % 20'sinde Siroz ve küçük bir grubunda Kronik Lobuler veya Persistan Hepatite uyan histolojik bulgular görülmektedir<sup>4,8</sup>. Ancak De Cock ve arkadaşları<sup>5,5</sup>, ile Tassopulos ve arkadaşları ise bazan süperenfeksiyonda da iyileşen olgular olabileceğini bildirmişlerdir<sup>5,5,5,9</sup>.

Kronik Delta Hepatitinin hızlı evolusyonu nedeniyle Hepatomalı hastalarda HDV markerleri nadiren görülmektedir. Hepatomalı hastalarda İtalya ve ABD'de yapılan bir araştırmada 57 olguda 1 olgu Delta antijeni taşıyıcısı bulunmuş, Yunanistan'daki bir başka araştırmada da Delta antijeni taşıyıcısı 24 olguda 3 olguda neoplastik değişiklikler saptandığı bildirilmiştir<sup>4,8</sup>.

HDV enfeksiyonlarında ilk saptanabilen marker karacigerde Delta antijeninin görülmesidir. Antijen pozitifliği prelinik dönemde başlar ve aynı dönemde antijeni serumda da bulmak olasıdır. Sonraki dönemlerde serumdaki antijeni serolojik yöntemlerle göstermek güçtür. Rasshofer ve arkadaşları kronik hepatitli hastaların serumlarında HDV RNA'sının nükleik asit hibridizasyon (Northern blotting) tekniğiyle gösterilebileceği ve bu yöntemin invazif karaciğer biyopsisi yerine kullanılacak kolay ve hassas bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir<sup>5,2</sup>. Virus sentezi ve antijenin kanda bulunuş düzeyi ve süresi ile ilişkili olarak antikor üretimi de olaylanmaktadır. Enfeksiyonun başlangıcında IgM yapısındaki antikorlar geçici olarak belirlenmekte ve kronikleşmeyen olgularda, bir süre sonra saptanabilir düzeyin altına inmektedir. Aragona ve arkadaşları<sup>5,3</sup> Anti Delta IgM'in hastaneye yattıktan sonra 10-15 güne kadar uzayan bir sürede belirmediğini, Farci ve arkadaşları<sup>6,0</sup> bu antikorların Anti Delta antikorları ortaya çıkmadan bir süre önce kaybolduğunu bildirmiş-

lerdir. Başlangıçta yüksek titreden olan IgG antikorları ise daha sonra düşerek, muhtemelen ömür boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır. Kronikleşen ve progresif karaciğer hastalığına dönüşenlerde ise IgM yapısındaki antikorlar IgG yapısındakilerle birlikte yıllarca saptanabilmektedir. Farci ve arkadaşları IgM reaktivitesinin karaciğerde antijen pozitifliğinin devam ettiği sürece ve hatta progresif hastalığı olanlarda karaciğerde antijenin saptanamadığı dönemlerde de devam ettiğini bildirmişlerdir<sup>60</sup>. Sonuç olarak IgM anti HD ve uygulanabilirse HDV RNA saptanmasıyla kronik HDV enfeksiyonları, karaciğer biyopsisine gerek kalmadan tanımlanabilmektedir.

Bütün dünyada varlığı saptanan virusun Güney Avrupa ülkeleri, Afrika ve Orta Doğuda muhtemelen Latin Amerika'da endemik olduğu, buna karşılık ABD, batı Avrupa ve İskandinav ülkelerinde enfeksiyonun i.v. ilaç alışkanlığı olanlar ve homoseksüellerle sınırlı olduğu, bulaşma yollarının benzerliği nedeniyle HIV enfeksiyonu olanlarda da görüldüğü ve eklenen HIV enfeksiyonunun mevcut HDV enfeksiyonunu reaktifte edebileceği bildirilmektedir<sup>46.47.55.56.61-67</sup>.

HDV enfeksiyonunun bulaşması HBV varlığı ile sıkı sıkıya ilişkili olduğu için epidemiyolojisi de HBV ile paralel gitmekte, bulaşma kan ve kan ürünleri nakli; tükürük, meni ve ter gibi çeşitli salgılarla direkt temas, aile içi yakın temas gibi horizontal transmisyon yolları ile olmaktadır<sup>17.48</sup>. Vertikal transmisyon teorik olarak mümkün ise de yayınlanan bir olgu dışında pratikte fazla rastlanmamaktadır<sup>17</sup>.

## OLGULAR VE YÖNTEMLER

Serumlar, Bursa Kızılay Kan Merkezi Ekipleri tarafından çevre Askeri Birliklerden toplanan kanlar ve Merkeze başvuran donörlerden alınan kanlar ile Uludağ Ü. Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezine başvuran donörler arasında saptanan sağlıklı HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılarından alındı. Alınan örnekler çalışma yapıncaya kadar -20°C derin dondurucuda saklandı. Yaşları 20-50 arasında değişen olguların kan bağıışı sırasında alınan anamnezlerinde belirgin bir yakınma saptanmadı. 8'i kadın, 191'i erkek olan toplam 199 olgunun 118'i yaşları 20-22 arasında değişen erlerden oluşmakta, 81 (73 erkek, 8 kadın) olgu ise Kan Merkezlerine başvuran donörler arasında bulunmakta idi.

HB<sub>s</sub> Ag taraması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen<sup>68</sup> uygulamasının kolaylığı, kapsamlı araç-gereç ve iyi eğitilmiş personel gerektirmemesi yanında çabuk sonuç vermesi nedeniyle her iki kan merkezinde de uygulanan pasif Hemaglutinasyon (PHA) yöntemiyle imalatçı firmaların önerdiği prosedüre göre yapıldı<sup>69.70</sup>.

HDV Antikoru taraması Abbott Anti-Delta EIA (Abbott Lab. North Chic. ILL) total anti HDV araştıran kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle imalatçı firmanın önerdiği prosedüre göre yapıldı<sup>71</sup>.

## BULGULAR

Kızılay Kan Merkezi Ekipleri tarafından erlerden elde edilen 118 HB<sub>s</sub> Ag pozitif örnekten 14 tanesinde (% 11.8). Kan Merkezi Donörlerinden elde edilen 81 örnekten 4 tanesinde (% 4.9) Anti HDV antikoru saptanmış, 8 olgudan oluşan kadın

grubunda antikor saptanmamıştır. Olgu grupları ve antikor rastlanma oranları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo: I  
Olgu Gruplarında Anti HDV Antikor Pozitifliği Oranları

Olgu Grupları	Sayı	Anti HDV Ab. (+)'liği	%
Ekip Donörleri (Erkek)	118	14	11.8
Kızılay K.M. Donörleri (Erkek)	21	3	14.2
U.Ü. Sağ. Arşt. Uyg. Mrk. Donörleri			
(Erkek)	52	1	1.9
(Kadın)	8	0	0
Toplam	199	18	9.04

## TARTIŞMA

HDV enfeksiyonlarının HBV varlığı ile ilişkisi çok iyi bilinmektedir. HBV (—) kişilerde koenfeksiyon şeklinde görülen hastalık HBV taşıyıcılarında süperenfeksiyon oluşturmada ve koenfeksiyona göre çok daha ağır seyrederek yüksek oranda kronikleşmektedir<sup>17,46,47,55-59</sup>. Kronikleştiğinde KAH, KPH ve fulminan hepatit gibi yaşamı etkileyen tablolara neden olan HDV enfeksiyonu riski HBV'nun endemik olduğu bölgelerde daha büyük önem taşımaktadır. Güney ve Doğu Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinden sonra HBV enfeksiyonu yönünden 2. derecede riskli ülkeler arasında bulunan yurdumuzda çeşitli araştırmacılar taşıyıcılık oranını % 2-8 arasında bildirmişlerdir<sup>1,3-11</sup>. Bizim Kan Merkezimizde yaptığımız çalışmalarda 1983-1988 yılları arasında 11638 donörden 548'inde HB<sub>s</sub>Ag (+) bulunmuş olup taşıyıcılık oranı % 2.1 olarak saptanmıştır<sup>72</sup>. Bu oran yurdumuz literatürü ile uyusmaktadır. HBV enfeksiyonunun bu derece yaygın olduğu ülkemizde, onunla paralel olarak HDV enfeksiyonunun da bulunması gayet doğaldır.

Rizetto ve arkadaşları<sup>61</sup> tarafından Güney İtalya'da sağlıklı HB<sub>s</sub> Ag taşıyıcılarında % 12 olarak bildirilen Anti-HD (+)'liği oranı ile bizim bulduğumuz % 9.04 oranı birbirine uymaktadır. Aradaki küçük farkın bizim olgu sayımızın azlığı veya bölgesel farklılıktan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. ABD ve diğer Avrupa ülkelerinde i.v. ilaç alışkanlığı ve homoseksüellerle kısıtlı olan HDV (+) liğinin<sup>62,67</sup> ülkemizde bu gruba dahil kişilerin sayısı çok düşük düzeyde bulunduğundan bizim olgularımızın daha çok koenfeksiyon olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

Bu çalışmanın sonucunu değerlendirdiğimizde yurdumuzdaki HDV enfeksiyonunun yaygınlığı, bulaşma yolları ile koenfeksiyon ve süperenfeksiyon oranlarının saptanması için çok sayıda olguya dayalı klinik ve seroepidemiolojik çalışmaların yapılması gereklidir kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. DÜNDAR, İ.H.: Profilaktik ve terapötik amaçlarla HBIG ve HB aşısı uygulaması. GATA Bülteni 27: 253-66, 1985.



2. KRUGMAN, S.: Viral Hepatitis: 1985 Update. *Pediatrics in Review* 7: PIR 7-PIR 11, 1985.
3. GÖZDAŞOĞLU, R., DAĞALP, K., KUTLUAY, T.: Hastane personelinde Hepatit-B yüzey antijen ve antikor oranı. *TKL. Tıp Bil. Araşt. Dergisi* 1: 69-74, 1983.
4. BİLGİÇ, A., UĞUR, G., YEGÜL, İ., KAYAALTI, B., ÖZİNEL, M.A.: Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında çalışanlarda hepatit riski. *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası* 15: 82-84, 1987.
5. GÖNÜLLÜ, M., MİMAROĞLU, C., ÖZENÇ, E., GÖKOĞLU, M.: Anesteziyoloji ve ameliyathane personelinde Hepatit-B yüzey antijeni ve antikor taraması. *Türk Anest. ve Rean. Cemiyeti Mecmuası*. 15: 85-88, 1987.
6. ERTUĞRUL, M., BERTAN, M., EREN, N.: Çocuk popülasyonunda hepatit-B yüzey antijeni çalışması. *Türk Hijyen ve Tecrübi Biyol. Derg.* 37: 179-85, 1977.
7. KILIÇTURGAY, K., KULEOĞLU, R., ve arkadaşları: Sağlam popülasyonda hepatit-B yüzey antijeni taşıyıcılığı ve taşıyıcı hepatositlerde virus benzer partiküller üzerinde gözlem *GATA Bül.* 18: 453-62, 1976.
8. MİZAN, N.: Kan bağışçılarında "Au" antijeni. *Mikrobiol. Bül.* 10: 703-16, 1974.
9. ÖZGÜVEN, Ö., MANOĞLU, K., SEBİK, K.: Türk kan donörlerinde hepatit-B surface antijeni sıklığı. *Ege Ü. Tıp Fak. Derg.* 17: 9-17, 1978.
10. PAYKOÇ, Z., UZUNALİMOĞLU, Ö., ve arkadaşları: Hepatit-B (Avustralya) antijeni I: Türk kan donörlerinde Hepatit-B antijeni ve transfüzyona bağlı hepatitin önlenmesi. *A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası* 27: 703-16, 1974.
11. TUNA, Ş., BÜYÜKYÜKSEL, C., SARAÇBAŞI, Z.: Kan donörleri ve hastane personelinde Avustralya antijeni sıklığı hakkında *Türk Tıp Dern. Dergisi*: 40: 439-45, 1973.
12. RIZETTO, M., CANESE, M.G., ARICO, S., et al.: Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (Delta/Anti-Delta) associated with the hepatitis-B virus in the liver and the serum of HB<sub>s</sub> Ag carriers. *Gut.* 18: 997-1003, 1977.
13. RIZETTO, M., HOYER, B., CANESE, M.G., SHIH, J.W.K., PURCELL, R.H., GERIN, J.L.: Delta antigen: the association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and ribo nucleic acid in the serum of delta infected chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77: 6124, 1980.
14. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., VICINICK, S.: A "New" antigen'in leukemia sera. *JAMA* 191: 5, 41-46, 1965.
15. ONUL, B.: Viral Hepatitler. *İnfeksiyon Hastalıkları* 5. Baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi. 329-347, 1974.
16. JAWETZ, E., MELNICK, J.L., ADELBERG, E.A.: Hepatitis Viruses. in *Review of Medical Microbiology*. Jawetz, Melnick, Adelberg eds. 16 th ed. Lange Medical Pub. Los Altos Calif. 416-28, 1984.
17. DEINHARDT, F., GUST, I.D.: Viral hepatitis. *Bull. of the W.H.O.* 60 (5): 661-691, 1982.
18. BERLIN, B.S.: Viral Hepatitis, in *The biologic and Clinical Basis of Infectious*

- Diseases. Youmans-Patterson-Sommers eds. 2 nd. ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 567-579, 1980.
19. KNAUER, M.C., CARBONE, J.V., BRANDBORG, L.L., SILVERMAN, Jr. S.: Viral Hepatitis in Current Medical Diagnosis and Treatment. Krupp M.A., Chatton M.J., Werdager D. eds, 24 th ed. Lange Med. Publications Los Altos Calif. 402-406, 1985.
  20. SHERERTZ, R.J., RUSSEL, B.A., REUMAN, P.D.: Transmisson of Hepatitis A by transfusion of blood products. Arch. Intern. Med. 144: 1579-80, 1984.
  21. SEEBERG, S., BRANDBERG, A., HERMODSSON, S. et al.: Hospital outbreak of Hepatitis a secondary to blood exchange in a baby. Lancet i: 1155-56, 1981.
  22. BARBARA, J., HOWELL, D., BRIGGS, M. et al.: Post-transfusion Hepatitis A. Lancet i: 738, 1982.
  23. SKIDMORE, S., BOXALL, E., ALA, F.: A case report of post-transfusion hepatitis A. J. Med. Virol. 10: 223, 1982.
  24. HOLLINGER, F.B., KHAN, N.C., OEFINGER, P.E., et al.: Posttransfusion hepatitis type A. JAMA 250: 2313-2317, 1983.
  25. KARRON, R.A., DAEMER, R., TICEHURST, J., D'HONDT, E., POPPER, H., MIHALIK, K., PHILLIPS, J., FEINSTONE, S., FEINSTONE, S., PURCELL, R.H.: Studies of prototype live Hepatitis A Virus vaccines in primate models. J. Infect. Dis. 157: 338-45, 1988.
  26. KILIÇTURGAY, K.: Mangius'un "e" sistemi hakkında. Mikrobiol. Bült. 11: 291-95, 1977.
  27. GILL, T.J., JENKINS, D.E.: The Australia Antigen, JAMA. 252: 258-60, 1984.
  28. KUNCHES, L.M., CRAVEN, D.E., WERNER, B.G., JACOBS, L.M.: Hepatitis B exposure in emergency medical personnel. The Am. J. of Med. 75: 269-72, 1983.
  29. SCHREEDER, M.T., THOMPSON, S.E., HADLER, S.C., et al.: Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. J. Infect. Dis. 146: 7-15, 1982.
  30. CLEE, W.B., HUNTER, P.R.: Hepatitis B in general pratice: epidemiology, clinical and serological features, and control. Brit. Med. J. 295: 530-32, 1987.
  31. PIZZA, M., GUADAGNINO, V., PICIOTTO, L., BORGIA, G., NAPPA, S.: Contamination by hepatitis B surface antigen in dental surgeries. Brit. Med. J. 295: 473-74, 1987.
  32. HADLER, S.C., FRANCIS, D.P., MAYNARD, J.E., et al.: Longterm immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N. Eng. J. of Med. 315: 209-14, 1986.
  33. FOLLETT, E.A.C., SYMINGTON, I.S., CAMERON, M.G.: Experience with hepatitis B vaccination in nurses in a hospital for the mentally handicapped. Lancet ii: 728-31, 1987.
  34. SEAWORTH, B., DRUCKER, J., STARLING, J. et al.: Hepatitis B vaccins in patients with chronic renal failure before dialysis. J. Infect. Dis. 157: 332-37, 1988.

35. LEE, A.K.Y., IP, H.M.U., WONG, V.C.W.: Mechanims of maternal - fetal transmission of Hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* 138: 668-71, 1987.
36. BERR, W.R., GOTTFELD, R.L., ALTER, H.J., VIERLING, J.M.: Transmission of Hepatitis B virus by artificial insemination. *JAMA* 257: 1079-81, 1987.
37. BLUMBERG, B.S., LONDON, W.T.: Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 304: 782-84, 1981.
38. FINCH, R.G.: Time for action on hepatitis B immunisation. *B. Med. J.* 294: 197-98, 1987.
39. COURSAGET, P., YVONNET, B. et al.: Seven year study of Hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* ii: 1143-45, 1986.
40. MC MAHON, B.J., RHOADES, E.R., et al.: A comprehensive programme to reduce the incidence of hepatitis B virus infection and its sequelae in Alaskan natives. *Lancet* ii: 1134-36, 1987.
41. AREVALS, J. A., WASHINGTON, E. A.: Cost effectiveness of prenatal screening and immunization for Hepatitis B virus. *JAMA* 259: 365-69, 1988.
42. STEVENS, C.E., ALTER, H.J. et al.: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. *N. Eng. J. Mod.* 311: 496-501, 1984.
43. HOROWITZ, M.M., ERSHLER, W.B. et al.: Duration of Immunity after Hepatitis B vaccination: Efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann. Int. Med.* 108: 185-89, 1988.
44. MOYES, C.D., MILNE, A. et al.: Very-low-dose hepatitis B vaccine in newborn infants: An economic option for control in endemic areas. *Lancet* i: 29-31, 1987.
45. PAPAEVANGELOU, G.J., KARAYANNIS, A.R.: Reduction of HBV infections and mass immunisation. *Lancet* i: 53-54, 1988.
46. EDITORIAL: Delta Agent-A virus in disguise? *Lancet* i: 259-60, 1982.
47. FAGAN, E., VERGANI, D., WILLIAMS, R.: Conference: Delta Hepatitis, *Lancet* ii: 1322-23, 1987.
48. HEPATITIS DELTA VIRUS (HDV): An unusual viral Pathogen. Abbott Diagnostics pub.
49. BERGMAN, K.F., GERIN, J.L.: Antigens of Hepatitis Delta Virus in the liver and serum of humans and animals. *J. Infect. Dis.* 154: 702-06, 1986.
50. PONZETTO, A., HOYER, B.H., POPPER, H. et al.: Titration of the infectivity of Hepatitis D virus in chimpanzees *J. Infect. Dis.* 155: 72-78, 1987.
51. POLH, C., BAROUDY, B.M., BERGMAN, K.F., COTE, P.J., PURCELL, R.H., HOOFNAGLE, J., GERIN, J.L.: A human monoclonal antibody that recognizes viral polypeptide and in vitro translation products of the genome of the Hepatitis D virus. *J. Infect. Dis.* 156: 622-29, 1987.
52. RASSHOFER, R., BUTI, M., ESTEBAN, R., JARDI, R., ROGGENDORF, M.: Demonstration of Hepatitis D virus RNA in patients with chronic hepatitis. *J. Infect. Dis.* 157: 191-95, 1988.
53. ARAGONA, M., MACOGNA, S., CAREDDA, F. et al.: Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* i: 478-80, 1987.

54. BUTI, M., ESTEBAN, R., JARDI, R. et al.: Serological markers for delta hepatitis. *Lancet* i: 815, 1987.
55. DE COCK, K.M., GOVINDARAJAN, S., REDEKAR, A.G.: Serological response to hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* i: 1438, 1987.
56. LJUNGGREN, K.E., HANSSON, B.G.: Fulminant delta hepatitis among Swedish drug addicts. *Scand. J. Infect. Dis.* 18: 397-400, 1986.
57. RIZETTO, M., MACAGNOSE, S. et al.: Liver transplantation in hepatitis delta virus diseases. *Lancet* ii: 469-71, 1987.
58. VOGEL, W., DIETZE, O., JUDMAIER, G. et al.: Delayed clearance of HB<sub>s</sub> Ag after transplantation for fulminant Delta - Hepatitis. *Lancet* i: 52, 1988.
59. TASSOPULOS, N.C., KARAYANNIS, A.R., PAPA-EVANGELOU, G.J.: Acute delta hepatitis and hepatitis B antigen carriage. *Ann. Int. Med.* 105: 804-05, 1986.
60. FARCI, P., GERIN, J., ARAGONA, M. et al.: Diagnostic and prognostic significance of the IgM antibody to the hepatitis delta virus. *JAMA* 255: 1443-46, 1986.
61. RIZETTO, M., PURCELL, R.H., GERIN, J.L.: Epidemiology of HBV associated Delta agent. Geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HB<sub>s</sub>Ag carriers. *Lancet* i: 1215-19, 1980.
62. KUNCHES, L.M., CRAVEN, D.E., WERNER, B.G.: Seroprevalence of hepatitis B virus and delta agent in parenteral drug abusers. *Am. J. Med.* 81: 591-95, 1986.
63. HANSSON, B.G., MOESTRUP, T., WIDELL, A., NORDANFELT, E.: Infection with Delta agent in Sweden: Introduction of a new hepatitis agent. *J. Infect. Dis.* 146: 472-78, 1982.
64. SIEBKE, J.C., vd LIPPE, B., HANSSON, B.G., NORDENFELD, E., DEGRE, M.: Prevalence and clinical effects of Delta agent. *Scand. J. Infect. Dis.* 18: 33-36, 1986.
65. BENSABATH, G., HADLERS, S.C. et al.: Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis. *JAMA* 258: 479-83, 1987.
66. SOLOMON, R.E., KASLOW, R.A. et al.: Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis Delta Virus in homosexual men. *Ann. Int. Med.* 108: 52-54, 1988.
67. SHATTOCK, A.G., FINLAY, H., HILLARY, I.B.: Possible reactivation of hepatitis D with chronic delta antigenaemia by human immunodeficiency virus: *Brit. Med. Journ.* 294: 1656-57, 1987.
68. PAYZIN, S.: Hepatit-B virusu (HBV) epidemiyolojisi (Viral Hepatit tip B, Ed. Altınay Bilgiç, 2. baskı), *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını*, 4: 14, 1986.
69. PROSPEKTÜS: Serodia-HBS, Reverse Passive Hemagglutination Test for detection of Hepatitis B surface antigen. Fujirebio Taiwan Inc.
70. PROSPEKTÜS: Celloghost-HB<sub>s</sub> Ag. Reagents for HB<sub>s</sub> Ag Screening. Behringwerke A.G., Marburg, W. Germany.
71. PROSPEKTÜS: Abbott Anti-Delta EIA (Abbott Lab. Diagnostics Division)

North Chic. ILL.) In vitro Enzyme Immunoassay for the Qualitative Determination of Total Antibody to Delta Antigen.

72. TÖRE, O.: Yayınlanmamış bilgi.

Doç. Dr. Okan TÖRE

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

16059 / BURSA