

Kronik Delta Hepatitinin Klinik ve Serolojik Özellikleri

Dr. Atilla ÖKTEN, Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU,
Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr. Selim BADUR, Dr. Süleyman YALÇIN

Özet : Bu çalışma, kronik delta hepatitinin sıklığı- nı, serolojik özelliklerini ve klinik önemini belirle- mek amacı ile planlanmıştır. Çalışmaya, Haziran 1989-Ocak 1991 tarihleri arasında kliniğimizde iz- lenen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif 94 kronik karaciğer hastalıklı hasta katıldı. Tüm has- talarda, hepatit B virus (HBV) ve hepatit D virus (HDV) göstergeleri ile birlikte çeşitli klinik ve bioşi- mik bulgular araştırıldı. Kronik HDV enfeksiyonu tanısı, yüksek titrede hepatit delta virus antikorunu (anti-HDV) (>1/1000) seropozitifliği ile kondu. 1989 yılında anti-HDV pozitif bulunan sekiz hasta dışında kalan ve 1990 yılında kliniğimize peşpeşe başvuran 134 kronik karaciğer hastalıklı vakadan HBsAg pozitif olan 86 (%64.1) hasta iki gruba ayrı- larak, ortalama 7±4 ay süre ile takip edildi. I. grubu kronik HBV enfeksiyonlu 55(20 kronik hepa- tit, 35 karaciğer sirozu; yaş ort.:44.8±13.6 yıl), II. grubu kronik HDV enfeksiyonlu31(7 kronik hepatit, 24 karaciğer sirozu; yaş ort.:37.9±12.3 yıl) hasta meydana getirdi. Anti-HDV toplam 39 vakanın 38'inde 1/50000, birinde 1/10000 titrede pozitif bu- lunduğundan, bu hastaların tümü kronik delta he- patitli olarak kabul edildi. HDV antijeni(HDV Ag) 4(%10.3), HDV IgM antikorunu (anti-HDV IgM) 13 (%33.3) vakada pozitifli. Kronik HDV enfeksiyonu kronik hepatitlilerin %25.9'unda, karaciğer sirozlu- ların %40.8'inde vardı. Kronik HBV ve HDV infek- siyonlu hastalar karşılaştırıldığında: 1) HBV repli- kasyon göstergelerinin (HBcAg, HBV DNA) sıklığı, kronik delta hepatitli vakalarda anlamlı derecede

Summary: SEROLOGICAL AND CLINICAL FEAT- URES OF CHRONIC DELTA HEPATITIS.

We planned this study to evaluate frequency, sero- logical features and clinical significance of chronic delta hepatitis. 94 patients with hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive chronic liver disease who admitted to our clinic from June 1989 to January 1991 were introduced the study. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus(HDV) markers, vario- us clinical and biochemical findings were determi- ned in all patients. The diagnosis of chronic HDV infection was based on the seropositivity of antibody to HDV(anti-HDV) in high titers (>1/1000). Except eight patients in whom sera were detected to be posi- tive for anti-HDV in 1989, all other 86(64.1%) pati- ents with HBsAg seropositivity of 134 consecutive patients who referred to our department in 1990 were separated to two groups and followed mean 7±4 months. The first group consisted of 55 pati- ents with chronic HBV infection (20 chronic hepati- tis, 35 liver cirrhosis; mean age: 44.8±13.6 year) and 31 patients with chronic delta infection (7 chro- nic hepatitis, 24 liver cirrhosis; mean age: 37.9±12.3 year) were included the second group. Since anti- HDV titers were detected 1/50000 in 38 pati- ents'sera and 1/10000 only in one patient's, all 39 patients were diagnosed to have chronic delta hepa- titis. Of the 39 cases with chronic delta hepatitis, four (10.3%) had hepatitis delta antigen(HDV Ag), 13(33.3%) had IgM antibody to HDV(anti-HDV IgM). We found that 25.9% of patients with chronic hepatitis and 40.8% of those with liver cirrhosis had chronic HDV infection. In comparison of pati-

Istanbul Tıp Fak. Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Mik-robiyoloji Anabilim Dalı.

düşüktü(p<0.05). 2) Grup II'deki hastalar, grup I'dekilerden anlamlı olarak daha gençti (p<0.05). 3) I. ve II. grup arasında karaciğer fonksiyon testleri, kronik hepatitli vakaların histopatolojik aktivite indeksleri ve karaciğer sirozlarının komplikasyonlarının sıklığı yönünden anlamsız farklılıklar vardı. 4) Child C karaciğer sirozlu hastalar, grup I'de daha fazlaydı(p<0.05).

Bu bulgular, HBV ve HDV'nin Türkiye'deki kronik karaciğer hastalığının en sık sebepleri olduğunu göstermektedir. Yüksek titredeki anti-HDV, kronik delta hepatiti tanısında basit ve duyarlı bir yöntem olarak gözükmektedir. Kronik HDV enfeksiyonu, HBV replikasyonunu stıprese etmekte ve daha erken yaşlarda karaciğer sirozuna ilerlemeye sebep olmaktadır. Fakat, kronik karaciğer hastalığının biyomik, histopatolojik ve klinik özellikleri yönünden, kronik HBV ve HDV enfeksiyonlu vakalar arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Anahtar Kelimeler: Kronik karaciğer hastalığı, Delta hepatiti

Hepatit delta virusu, infektivitesi için HBV veya diğer hepadnavirusların yardımcı fonksiyonlarına ihtiyaç gösteren, defektif, hepatotrop bir RNA virusudur(23). HDV enfeksiyonunun meydana getirdiği klinik tablolar, HBV ve HDV'nin birlikte bulunma şekline göre ko-infeksiyon, akut HDV süperenfeksiyonu, kronik HDV enfeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda görülen latent HDV enfeksiyonu zemininde HBV süperenfeksiyonu olmak üzere dört grupta toplanabilir (21,23). HDV'nin klinik önemi, akut HDV enfeksiyonunun sıklıkla fulminan hepatite, süperenfeksiyonun ise %80'in üzerinde kronik HDV enfeksiyonuna yol açmasından ileri gelmektedir(10,13). Kronik HBV enfeksiyonlu bir hastada ortaya çıkan delta süperenfeksiyonu, HDV replikasyonu devam edecek olursa, iyileşmez ve kronikleşir(13). Kronik HDV infek-

ents infected chronic HBV and HDV infection: 1) The prevalence of HBV replication markers (HBcAg, HBV DNA) was significantly lower in cases with chronic delta hepatitis (p<0.05). 2) The patients in group II were significantly younger than those in group I (p<0.05). 3) The differences in the liver function tests, histopathological activity indexes of those with chronic hepatitis and the complication rates of liver cirrhosis were insignificant between two groups. 4) Patients classified as Child C cirrhosis were more frequent in group I than in group II (p<0.05).

The results have shown that HBV and HDV are the main causes of chronic liver disease in Türkiye. Anti-HDV in high titers (>1/1000) appear to be the most useful and sensitive practical test in the diagnosis of chronic delta hepatitis. Chronic HDV infection has significantly suppressive effect on HBV replication and causes the development of liver cirrhosis in relatively early ages. But there were no significant differences in clinical and biochemical features of chronic liver disease between cases with chronic HBV and HDV infection.

Key Words: Chronic liver disease, Delta hepatitis

siyonu tanısı, genellikle karaciğerde HDV Ag ve/veya serumda yüksek titrede anti-HDV'nin sebat etmesi ile konur(25). Kronik delta hepatiti, karaciğer sirozu ve son dönem karaciğer hastalığına ilerlemeyi hızlandırmaktadır(5).

Delta hepatiti özellikle Akdeniz ve Ortadoğu bölgelerinde endemik görülürken, kuzey Amerika ve batı Avrupa'da sadece yüksek risk gruplarında(damariçi uyuşturucu bağımlıları gibi) sıktır(24). Türkiye'nin de, HDV enfeksiyonunun endemik görüldüğü ülkelerden biri olduğu bildirilmiştir(22). Bu çalışma, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarındaki kronik HDV enfeksiyonunun sıklığını; serolojik, klinik özelliklerini ve hastalığın seyri üzerine olan etkisini belirlemek amacı ile planlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

HASTALAR: Çalışma, Haziran 1989 tarihleri arasında Gastroenterohepatoloji bilim dalında izlenen HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalıklı 94 hastayı (7 kronik persistan hepatit-KPH, 21 kronik aktif hepatit-KAH, 66 karaciğer sirozu-KS) kapsamaktadır. Hiçbir hastada damar içi uyuşturucu bağımlılığı, homoseksüellik ve multipl transfüzyon anamnezi yoktu. KPH, KAH ve KS tanısı 88 hastada karaciğer biopsisi ve/veya laparoskopi, 6 vakada ise klinik ve laboratuvar bulguları ile kondu. Bilinen başka sebeplerin yokluğunda (alkol, metabolik hastalıklar gibi...), serumlarında HBsAg pozitif olanlar, HBV'na bağlı kronik karaciğer hastaları olarak değerlendirildi. HBV'na bağlı kronik hepatit (KH) ve KS'lılardan, serumlarında yüksek titrede ($>1/1000$) anti-HDV bulunanlar, kronik HDV enfeksiyonuna sahip vakalar, kabul edildi. 1989 yılında serumlarında anti-HDV saptanan sekiz vaka (1 KAH, 7KS) dışında kalan ve 1990 yılı içinde bilim dalımıza peşpeşe başvuran 134 kronik karaciğer hastasından HBsAg pozitif 86'sı (%64.1) iki gruba ayrıldı. I. grubu kronik HBV enfeksiyonlu 55 (6 KPH, 14 KAH, 35 KS), II. grubu kronik HDV enfeksiyonlu 31 hasta (1 KPH, 6 KAH, 24 KS) meydana getirdi. Her iki gruptan hastaların yaşı, cinsi kaydedildi. İlk başvurularında alınan kanlarından aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfat (AF), total bilirubin (T. bilirubin) ve albumin düzeyleri otoanalizörler; protrombin zamanı (p. zamanı) ise Quick'in tek fazlı pıhtılaşma metodu ile tayin edildi. Tüm kronik hepatitlilere karaciğer biopsisi yapıldı, biopsi örneğinin histopatolojik aktivite indeksi Knodell kriterlerine (15) göre yorumlandı. Karaciğer sirozlu vakaların dekompanseasyon durumu asitin varlığına, Child evresi Child-Turcotte kriterlerine (3) göre belirlendi. Daha sonra bütün hastalar takibe alınarak, kronik hepatitlilerde karaciğer sirozunun; karaciğer sirozlularda ise çeşitli komplikasyonların (hepatik ensefalopati-HE,

fonksiyonel böbrek yetersizliği-FBY, spontan bakteriyel peritonit-SBP, özofagus varis kanaması-ÖYK, hepatoselüler karsinoma-HSK ve mortalite) ortaya çıkması yönünden ortalama iki aylık aralıklarla izlendiler.

SEROLOJİK TETKİKLER: Bütün hastaların başvurduklarında elde edilen serum örneklerinde HBV ve HDV ile ilgili göstergelerden HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV [Diagnostics Pasteur, Fransa]; HDV Ag ve anti-HDV IgM [Deltassay Ag ve Deltassay IgM; Noctech Ltd., Dublin, İrlanda] ticari kiti kullanılarak, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ile test edildi. HBV DNA [Abbott Laboratories, Şikago, ABD] kiti ve "spot blot hybridization" tekniği ile araştırıldı. HBV DNA, HBeAg pozitif vakaların tümü dahil olmak üzere, toplam 40 hastada bakıldı. Anti-HDV pozitif bulunan hasta serumları, negatif kontrol serumu ile 1/100'den 1/50000'e kadar dilüe edilerek, antikor titreleri tayin edildi. Hepatit göstergeleri ile ilgili testler, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji-İmmunoloji ünitesinde yapıldı.

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için, uygunluk durumuna göre student t testi ve X² testi kullanıldı. $p>0.05$ değerler, anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

1) Anti-HDV pozitif bulunan toplam 39 hastada, antikor titresi tayin edildi. Anti-HDV 38 vakada 1/50000, sadece birinde 1/10000 titrede pozitif (Tablo 1). Antikor titreleri çok yüksek olduğu için, hastaların tümü kronik HDV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Erkek / kadın oranı 2/1 idi. Diğer HDV göstergelerinden HDV Ag %10.2 (4 KS), anti-HDV IgM %33.3 (2 KAH, 11 KS) hastada tesbit edildi. HDV göstergelerinin üçü de, sadece iki KS'lu hastada pozitif. Vakaların ikisinde (%5.1) HBV replikasyonu mevcuttu.

Tablo I: Kronik HDV enfeksiyonlu hastaların klinik ve serolojik özellikleri.

	NO	%
Hasta sayısı	39	100
Erkek/Kadın	26/13	66.6/33.3
Yaş ort.(±SDyıl)	39.4±11.8	
Teşhis		
KPH/KAH/KS	1/7/31	2.5/18/79.5
Seroloji(+)		
HBeAg	39	100
HBeAg/HBV DNA	2/2	5.1/5.1
Anti-HDV	39	100
1/50000	38	97.4
1/10000	1	2.6
Anti-HDV IgM	13	33.3
HDV-Ag	4	10.2

Tablo II: Kronik hepatitli hastaların klinik, bioşimik ve histopatolojik özellikleri

	Grup I (HBV)	Grup II (HBV+HDV)
Hasta sayısı	20(% 74.1)	7(%25.7)
Erkek/Kadın	16/4	4/3
Yaş ort.(±SDyıl)	40.9±13.6	34.7±9.6
KPH/KAH	6/14	1/6
AST(IU/L)	130.1±111.7	57.6±21.2
ALT(IU/L)	175.6±153.4	84.8±29.8
AF(Bessey Lowry U)	1.9±0.7	2.2±0.5
T Bilirubin (mg/dl)	1.1±1.5	0.7±0.4
Albumin (mg/dl)	3.6±0.6	3.7±0.3
P. zamanı**	1.1±0.8	1.7±0.7
Histolojik aktivite indeksi	8.4±4.5	6.5±3.4

* : Tüm parametreler için p>0.05

** : Kontrol değerine göre saniye olarak uzama

Tablo III: Kronik HBV ve HDV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozlu hastaların klinik ve bioşimik özellikleri

	Grup I (HBV)	Grup II (HBV+HDV)
Hasta sayısı	35(%59.2)	24(%40.8)
Erkek/Kadın	27/8	15/9
Yaş ort.(±SDyıl)*	47±13.3	38.9±13.1
Dekompanse	26(%74.3)	18(%75)
Child A/B/C*	9/16/11	6/16/2
AST(IU/L)	77.5±43.8	74.5±40.6
ALT(IU/L)	51.9±44.6	56.7±29.8
AF(Bessey Lowry U)	2.5±0.8	2.7±1.1
T. Bilirubin (mg/dl)	1.8±1.3	1.2±1.4
Albumin (g/dl)	2.8±0.3	2.8±0.5
P. zamanı**	4.3±3.2	3.9±2.1
Komplikasyonlar		
Takip süresi(±SDay)	7±3.6	7.1±3.8
HE	15(%42.8)	8(%33.3)
FBY	3(%8.5)	2(%8.3)
SBP	8(%22.8)	6(%25)
ÖVK	12(%34.3)	9(%37.5)
HSK	2(%5.7)	1(%4.2)
Mortalite	7(%20)	4(%16.6)

*: P<0.05 **: Kontrol değerine göre saniye olarak uzama

HE: hepatik ensefalopati FBY: fonksiyonel böbrek yetersizliği

ÖVK: özofagus varis kanaması HSK: hepatoselüler karsinoma

2) Takibe alınan 27 KH'li hastadan 6 KPH ve 14 KAH I. grubu, KPH ve 6 KAH II. grubu oluşturdu (Tablo 2). Kronik delta hepatitlerin oranı %25.9'du. Gruplar arasında yaş ortalaması, AST, ALT, AF, T. bilirubin, albumin, p.zamanı ve histopatolojik aktivite indeksleri yönünden anlamlı bir fark yoktu. En yüksek AST ve ALT değerleri sırasıyla I. grupta 329 ve 499; II. grupta 95 ve 115 (IU/L) bulundu. Takip süresince, hiçbir hastada KS'na ilerleme tesbit edilmedi.

3) 1990 yılında bilim dalımıza başvuran 59 KS'nun 35'inde (%59.2) kronik HBV, 24'ünde (%40.8) kronik HDV enfeksiyonu saptandı (Tablo 3). II grup anlamlı olarak daha genç hastalardan oluşuyordu (p<0.05). Kronik HBV ve HDV enfeksiyonlular arasında dekompanse sirozların oranı, AST,ALT, AF, T. bilirubin, albumin ve p. zamanındaki farklılıklar anlamsızdı. Buna karşılık Child C karaciğer sirozları, grup I'de daha fazlaydı (p<0.05). 1-13 aylık izlemenin sonunda, grupların HE, FBY, SBP, ÖVK, HSK ve mortalite oranları istatistiksel olarak arasında da anlamsız farklılıklar vardı.

4) Kronik karaciğer hastaları birlikte değerlendirildiğinde, kronik delta hepatitlilerin oranı %36.1 bulundu (Tablo 4). II. gruptaki vakaların yaş ortalaması daha düşüktü (p<0,05). Kronik HBV enfeksiyonluların 13'ünde HBV DNA, HBeAg ile birlikte pozitif iken; bir vakada anti-HBe ve HBV DNA pozitifliği tesbit edildi. HBV replikasyon göstergelerinin sıklığı karşılaştırıldığında, kronik HDV enfeksiyonlularda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p<0.05).

TARTIŞMA

Kronik delta hepatitli hastaların büyük çoğunluğu, HDV süperenfeksiyonunun kronikleşmesinden meydana gelir (13). Kronik HDV enfeksiyonunda devam eden, aktif bir viral in-

Tablo IV: HBV (grup I) ve HBV+HDV'ye(grup II) bağlı kronik karaciğer hastalarında HBV replikasyon göstergeleri

	Grup I	Grup II
Toplam	55(%63.9)	31(%36.1)
Yaş ort.(±SDyıl)*	44.8±13.6	37.9±12.3
Erkek/Kadın	43/12	19/12
HBeAg*	13(%23.6)	2(%6.4)
Anti-HBe*	42(%76.4)	29(%93.6)
HBV DNA*	14(%25.4)	2(%6.4)

*: p<0.05

feksiyon vardır ve HDV replikasyonu da sürmektedir (26). Hastalarda immun yetersizlik söz konusu değilse, devamlı-kuvvetli bir anti-jenik uyarıya bağlı olarak, çok yüksek titrelerde anti-HDV pozitifliği, kronik delta hepatiti için teşhis koydurucudur (5). Bağışıklığı gösteren bir antikor olmayan anti-HDV'nin tek başına pozitif bulunması, HDV infeksiyonunun tipi hakkında yorum yapmak için yeterli değildir (20). Akut delta hepatitinden 3-8 hafta sonra ortaya çıkan anti-HDV, koinfeksiyonda çok düşük titrelerde (1/100 gibi), süperinfeksiyonda ise gittikçe yükselen titrelerde pozitif bulunur (5). Ayrıca, geçirilmiş veya iyileşmiş HDV infeksiyonlu bazı hastalarda da tesbit edilebilir (26). Bu nedenle, doğru bir yorum için antikor titresi tayin edilmelidir. Çalışmamızda, anti-HDV pozitif olan 39 hastanın hepsinde, oldukça yüksek titreler bulunmuştur. Titre tayinleri tekrarlanmamakla birlikte, ilk testte 1/1000'in üzerinde değerler saptandığı için, vakaların tümü kronik HDV infeksiyonu kabul edilmiştir. HDV replikasyonunu gösteren HDV Ag ve HDV RNA (27), kullanılan yöntemle bağlı olarak kronik delta hepatitinde değişik oranlarda saptanabilir. HDV RNA "spot blot hybridization" ile %40-60 hastada bulunurken, "polymerase chain reaction" yöntemi ile her vakada tesbit edilebilmektedir(18). Buti ve ark(1), HDV AG'ni ELISA ile %5, "immunoblot" ile %56 hastada saptamışlardır. Devam eden veya iyileşmiş HDV infeksiyonunu ayırmada en faydalı test olan anti-HDV IgM, kronik delta hepatitlilerde genellikle yüksek titrede bulunur(7). Anti-HDV IgM 7S komponentinin ise, kronik HDV

infeksiyonu için spesifik bir immunolojik cevap olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ELISA ile araştırılan HDV Ag'nin ancak %5, anti-HDV IgM'nin de %33 vakada bulunması, karaciğerde HDV Ag ve serumda HDV RNA'nın test edilemediği durumlarda, kronik HDV infeksiyonunun tanısı için anti-HDV titrelerinin tayin edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Türkiye'de çeşitli grupların yaptığı çalışmalarda, HBV infeksiyonu prevalansının ortalama olarak kan donörlerinde %4.1, donör dışı erişkinlerde %8 olduğu bildirilmiştir(4). Toplumda yüksek oranda rastlanan HBV infeksiyonu, ülkemizde kronik karaciğer hastalığının etiolojisinde rastlanan en sık sebebi teşkil etmektedir. HDV'nin bulaşma yolları, HBV ile hemen hemen aynıdır, bu nedenle epidemiolojik özellikleri HBV'ninkine benzer (13). Türkiye'de şimdiye kadar yapılan çalışmalar, HDV infeksiyonunun tipi hakkında yeterince fikir vermese de, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında anti-HDV prevalansının(sırasıyla %34.5, %53.3, %30.6) yüksek olduğunu düşündürmektedir(6,14,22). Çalışmamızda kronik HDV infeksiyonu, HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında %36.1 oranında tesbit edilmiştir. Etiolojik ajan olarak, 1990 yılında kliniğimize ilk kez başvuran ve kronik karaciğer hastalığı tanısı konan 134 hastadan %41'inde HBV, %23'ünde HBV+HDV saptanmıştır. Bu veriler, Türkiye'de HBV gibi HDV infeksiyonunun da sık olduğunu göstermektedir.

Çeşitli araştırmalarda, mekanizması tam anlaşılmamakla beraber, akut ve kronik HDV infeksiyonlarında, HBV replikasyonunun anlamlı derecede süprese olduğu bildirilmiştir (9,12). Hatta, akut HDV infeksiyonlu bazı hastalarda HBsAg titrelerinin oldukça azaldığı, bazen kaybolduğu ve anti-HBs'nin ortaya çıktığı tesbit edilmiştir(19). Çalışmamızda da, HBV replikasyon göstergelerinin (H.BeAg, HBV DNA) oranı kronik delta hepatitli grupta

daha düşüktür.

Daha önce yapılmış araştırmalarda kronik HDV enfeksiyonunun, ciddi ve hızla ilerleyen bir karaciğer hastalığı ve yüksek histopatolojik aktivite indeksi ile birlikte olduğu gösterilmiştir(2,8,11). Çalışmamızda ise, kronik delta enfeksiyonu ve yalnızca HBV'ye bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozlu hastalarda biokimyasal parametreler, histopatolojik aktivite indeksi ve ortaya çıkan komplikasyonlar yönünden anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Üstelik Child C karaciğer sirozlu vakalar, HBV'ye bağlı grupta daha fazla bulunmuştur. Hastaları izleme süresinin nisbeten kısa oluşu nedeni ile, iki grup arasında belirgin bir farklılık saptanamamış olabilir. HBV'nin aksine HDV, HSK gelişme riskini arttırmamaktadır(16). Nitekim I. grupta 2, II. grupta 1 hastada HSK görülmüştür. HDV replikasyonunun göstergelerinden olan HDV Ag'nin pozitif bulunduğu dört KS'lu hastanın hepsinin dekompanse, Child B, sirozun en az bir komplikasyonunu geçirdikleri, aminotransferaz seviyelerinin ise en çok iki kat yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Uzun süreli izlemelerde,

kronik delta hepatitlilerin %70-80'inde karaciğer sirozu ve komplikasyonlarının geliştiği, %15'inde karaciğer sirozuna ilerlemenin iki yıl gibi çok kısa bir zamanda meydana geldiği saptanmıştır(13). Takip süresince, kronik hepatitli hiçbir hastamızda karaciğer sirozu gelişmemiştir. Ancak, kronik HDV enfeksiyonlu hastalar arasında karaciğer sirozluların sıklığı(%77.4) ve bu hastaların anlamlı derecede daha genç yaşta olmaları dikkate alındığında, kronik delta hepatitinin karaciğer sirozuna ilerlemeyi hızlandırdığı görülmektedir.

Sonuç olarak, Türkiye'de HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında, kronik HDV enfeksiyonu sıktır. Karaciğer dokusunda HDV Ag, serumda HDV RNA'nın bakılmadığı durumlarda anti-HDV titrelerinin tayin edilmesi, kronik delta hepatitinin tanısında kullanılacak basit bir yöntemdir. Kronik HDV enfeksiyonu, HBV replikasyonunu süprese etmektedir. Kronik delta hepatiti, kısa dönemde kronik karaciğer hastalığının seyri- ni kötüleştirmemekte, buna karşılık daha erken yaşlarda karaciğer sirozunun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Chronic delta hepatitis: detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with other markers of delta virus replication. *Hepatology* 1989; 10:907-10.
2. Buti M, Mas A, Sanchez-Tapias JM- et al. Chronic hepatitis D in intravenous drug addicts and non-addicts: a comparative clinico-pathological study. *J Hepatol* 1988; 7:169-74.
3. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, (ed). *The liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1964:1-85.
4. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virusu enfeksiyonu soroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *T Klin Gastroenterohepatol* 1990; 1:49-53.
5. Di Bisceglie AM, Negro F. Diagnosis of hepatitis delta virus infection (editorials). *Hepatology* 1989; 10:1014-16.
6. Emri S, Bayraktar Y, Arslan S, et al. HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalıklarında delta hepatiti (özet). VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kong, 24-28 Ekim 1989, Samsun. Bildiri kitabı, 92.
7. Farci P, Gerin JL, Aragona M, et al: Diagnostic and prognostic significance of the IgM antibody to the hepatitis delta virus. *JAMA* 1986; 255:1443-46.
8. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1987; 155:931-35
9. Genesca J, Jardi R, Buti M, et al. Hepatitis B virus replication in acute hepatitis B, acute hepatitis B virus-hepatitis delta virus coinfection and acute hepatitis delta superinfection. *Hepatology* 1987; 7:569-72.
10. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417-20.

11. Govindarajan S, De Cok KV, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6:640-44.
12. Hadziyannis SJ, Sherman M, Lieberman HM, Shafritz DA. Liver disease activity and hepatitis B virus replication in chronic delta antigen-positive hepatitis B virus carriers. *Hepatology* 1985; 5:544-47.
13. Hoofnagle JH. Type D(delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261:1321-25.
14. Kankılıç H, Değertekin H, Canoruç F. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında delta infeksiyonu ile klinik seyir ve mortalite ilişkisi(özet). IV. Ulusal Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kong, 18-20 Eylül 1990, Diyarbakır, Bildiri kitabı, 27.
15. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-35.
16. Lisker-Melman M, Martin P, Hoofnagle JH. Conditions associated with hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am* 1989; 73: 999-1009.
17. Macagno S, Smedile A, Casceda F, Ottobrelli A, Rizzetto M. Monomeric (7S) immunoglobulin M antibodies to hepatitis delta virus in hepatitis type D. *Gastroenterology* 1990; 98: 1582-86.
18. Madejon A, Castillo I, Bartolome J, et al. Detection of HDV RNA by PCR in serum of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1990; 11: 381-84.
19. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286:87-90.
20. O'Brien CB, Soloway RD. The serological diagnosis of delta hepatitis. *IM* 1986; 7:115-24.
21. Ökten A. Kan ve kan ürünleri bulaşan viruslar: hepatit delta virüsü ve delta hepatiti. *Klinik Derg* 1990; 3:63-4.
22. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET. Hepatit B virüsü infeksiyonunda delta antikoru(anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim* 1988; 2:30-33.
23. Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and the disease. *J Hepatol* 1990; 11(suppl 1): 145-48.
24. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus a a global health problem. *Vaccine* 1990; 8 (suppl 1): 10-14.
25. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-41.
26. Robinson WS. Hepatitis delta virus. In: Zakim D, Boyer TD(eds). *Hepatology A Textbook of liver Disease*. Vol 2, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 916-21.
27. Saldanha J, Di Blasi F, Bas C, et al. Detection of hepatitis delta virus RNA in chronic liver disease. *J Hepatol* 1989; 9: 23-8.