

# HBsAg Pozitif Hastalarda Hepatit Delta Virüsü Seroprevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of Hepatitis Delta Virus Seroprevalence in HBsAg-Positive Patients

Canan Eryıldız\*, Eray Özgün\*\*, Zerrin Yuluğkural\*\*\*, Ahmet Tezel\*\*\*\*, Nermin Şakru\*

\* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

\*\* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

\*\*\* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

\*\*\*\* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Atf/Cite as:** Eryıldız C, Özgün E, Yuluğkural Z, Tezel A, Şakru N. HBsAg pozitif hastalarda hepatit delta virüsü seroprevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):232-239.

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, HBsAg pozitif hastalarda hepatit delta virüsü (HDV) seroprevalansının belirlenmesi ve anti-HDV saptanan hastalarda hepatit B serolojik belirteçleri ile çeşitli biyokimyasal parametrelerin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Hastanemize Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve anti-HDV çalışılmak üzere laboratuvarımıza örneği gönderilen 1831 HBsAg pozitif hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların aynı başvuru sırasında incelenen diğer hepatit B serolojik belirteçleri, HBV-DNA düzeyleri, anti-HCV ve anti-HDV test sonuçları ile karaciğer transaminazları, serum albümin ve bilirubin düzeyleri, trombosit sayısı ve INR değerleri de geriye dönük olarak hastane kayıtlarından incelendi.

**Bulgular:** HBsAg pozitif hastaların %3.6'sında anti-HDV testi pozitif saptandı. Anti-HDV pozitiflik oranının erkek olgularda kadınlardan daha düşük olduğu belirlendi ( $p=0.009$ ). Yıllara göre anti-HDV pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Anti-HDV negatif olgularda HBV-DNA pozitifliğinin, anti-HDV pozitif hastalardan yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.001$ ). Anti-HDV negatif olgularda anti-HBe pozitiflik oranının, anti-HDV pozitif olgulardan yüksek olduğu saptandı ( $p=0.001$ ). Delta antikoru saptanan hastalarda trombosit sayısı ve albümin değerlerinin antikor saptanmayan hastalara göre düşük olduğu görülürken, INR değerleri yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

**Sonuç:** HBsAg pozitif hastalarda %3.6 oranında saptanan anti-HDV pozitifliğinin ülkemizde özellikle batı bölgelerde yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir. Hepatit D enfeksiyonunun klinik seyri göz önüne alındığında, hepatit B enfeksiyonlu hastaların hepatit D açısından taranması ve izlemi bu hastalığın yönetimi açısından oldukça önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit D virüsü, delta antikoru, seroprevalans

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to determine hepatitis delta virus (HDV) seroprevalence in patients with HBsAg and to examine hepatitis B serological markers and various biochemical parameters in patients with anti-HDV.

**Methods:** A total of 1831 patients with HBsAg admitted to our hospital between January 2015 and December 2021 and whose samples were sent to our laboratory for anti-HDV testing were included in the study. The test results of other hepatitis B serological markers, HBV DNA, anti-HCV, and anti-HDV of the patients were examined. In addition, levels of liver transaminase, serum bilirubin and albumin, platelet count, and INR values were analyzed retrospectively from hospital records.

**Results:** Anti-HDV testing was positive in 3.6% of HBsAg-positive patients. The anti-HDV-positivity rate was lower in males than in females ( $p=0.009$ ). There was no statistically significant difference in anti-HDV-positivity rates according to years ( $p>0.05$ ). The HBV-DNA-positivity rate in anti-HDV-negative patients was higher than in anti-HDV-positive patients ( $p=0.001$ ). The rate of anti-HBe-positivity in anti-HDV-negative patients was higher than in anti-HDV-positive patients ( $p=0.001$ ). Platelet count and albumin values were lower in patients with delta antibodies compared to patients without delta antibodies, while INR values were higher in these patients ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** Anti-HDV-positivity, which occurred at a rate of 3.6% among HBsAg-positive patients, seems to be compatible with studies conducted in our country, especially in western regions. Considering the clinical course of hepatitis D infection, it is important to screen and follow-up of patients with hepatitis B infection to manage this disease.

**Keywords:** Hepatitis delta virus, delta antibody, seroprevalence

### Alındığı tarih / Received:

17.05.2022 / 17.May.2022

### Kabul tarihi / Accepted:

18.07.2022 / 18.July.2022

### Erken çevrimiçi / First Published:

01.09.2022 / 01.September.2022

### ORCID Kayıtları

C. Eryıldız 0000-0002-9095-4590

E. Özgün 0000-0002-6744-1519

Z. Yuluğkural 0000-0002-0813-0403

A. Tezel 0000-0002-3054-475X

N. Şakru 0000-0002-1312-7233

✉ cananeryildiz@gmail.com

## GİRİŞ

Hepatit delta virüsü (HDV); hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ile kaplı, dairesel, tek sarmallı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür<sup>(1)</sup>. Bu virüs; hepatositlere giriş, intrahepatik ve konaklar arası yayılım için hepatit B virüsüne gereksinim duymaktadır<sup>(2)</sup>. Virüs, yaklaşık 1.700 nükleotid içerir ve genomik RNA'sının %74'ünü içeren baz eşleşmeleri nedeniyle dairesel bir yapıya sahiptir. HDV genomu ile virüsün kodladığı tek protein olan delta antijeni (HDAg) ribonükleoprotein kompleksini (RNP) oluştururlar. HDAg; küçük (S-HDAg) ve büyük (L-HDAg) olmak üzere iki izoformda bulunur ve her biri HDV yaşam döngüsünde belirli bir rol üstlenir. S-HDAg 195 amino asitten oluşur ve RNA replikasyonunu desteklerken, L-HDAg 214 amino asitten oluşur ve virion paketlenmesi için gereklidir<sup>(3)</sup>.

Hepatit D virüsü, hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş bireylerde hastalık oluşturur ve klinik olarak süperenfeksiyon veya koenfeksiyon şeklinde görülür. HBV/HDV koenfeksiyonu, duyarlı bir bireyde HBV ve HDV'nin eşzamanlı akut enfeksiyonudur. Enfeksiyon ancak HBV, hepatositleri enfekte ettikten sonra başlar ve akut hepatit B'ye benzer. Olguların %95'inde spontan iyileşme görülür. Koenfeksiyon tanısı, primer HBV ve HDV enfeksiyonları için serolojik belirteçlerin eşzamanlı mevcudiyeti ile doğrulanır. Süper enfeksiyon, kronik olarak HBV ile enfekte olmuş bir bireyde HDV enfeksiyonudur. Fulminan hepatite neden olabilir ve kronikleşme oranı %80'in üzerindedir. Süper enfeksiyonun tanısı; HBsAg taşıyan hastalarda pozitif anti-HDV IgM ve negatif anti-HBc IgM testine dayanır ve akut faz sırasında HBV replikasyonunun baskılanması da söz konusudur<sup>(3,4)</sup>. Klinik uygulama kılavuzları, HBV ile enfekte olan tüm hastalarda veya HBV açısından yüksek riskli popülasyonlarda HDV taraması yapılmasını önermektedir<sup>(5)</sup>. HDV tanısında ilk adım, HBsAg pozitif bireylerde HDAg'ye karşı oluşan antikörlerin (anti-HDV IgM ve IgG) taranmasıdır. Anti-HDV reaktif olan hastalarda bir sonraki adım, HDV-RNA'nın varlığının belirlenmesidir<sup>(4)</sup>.

HDV enfeksiyonu tüm dünyada görülmekte olup, HBsAg pozitif kişilerde tahmini HDV prevalansı %4.5, genel popülasyonda ise %0.16'dır<sup>(6)</sup>. Delta hepatitinin

prevalansı dünyanın farklı bölgeleri arasında önemli farklılıklar göstermekte olup, Türkiye, diğer Doğu Avrupa ve Akdeniz bölgeleri delta hepatiti için endemik alanlar olarak kabul edilmektedir<sup>(7)</sup>. Ülkemizin özellikle doğu bölgelerinde bu enfeksiyon önemini korumaktadır<sup>(8,9)</sup>.

Bu çalışma ile HBsAg pozitif hastalarda HDV seroprevalansının ortaya konulması ve anti-HDV saptanan hastalarda hepatit B serolojik belirteçleri ile çeşitli biyokimyasal parametrelerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.03.2022 tarih ve TUTF-GOBAEK 2022/66 No.) onaylanmıştır.

Trakya Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve anti-HDV çalışılmak üzere laboratuvarımıza örneği gönderilen 1.831 HBsAg pozitif hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların aynı başvuru tarihinde incelenen diğer hepatit B serolojik belirteçleri (anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc total, HBeAg, anti-HBe), HBV-DNA düzeyleri, anti-HDV ve anti-HCV sonuçları ile karaciğer transaminazları, serum albumin ve bilirubin düzeyleri, trombosit sayısı ve INR değerleri de geriye dönük olarak hastane kayıtlarından incelendi. Hepatit B ve C serolojik belirteçleri cobas e601 cihazında (Roche Diagnostics, İsviçre), HBV-DNA ise Montania 4896 real-time PCR cihazında (Anatolia Tanı ve Biyoteknoloji, Türkiye) çalışıldı. Anti-HDV seropozitifliği, BioTek µQuant (BioTek Instruments, ABD) mikro-ELISA cihazında, Dia.Pro HDV Ab (Dia.Pro-Diagnostic Bioprobes, İtalya) kiti ile üreticinin önerileri doğrultusunda araştırıldı.

Serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albümin ve total bilirubin düzeyleri Abbott Architect C16000 ve Beckman AU 5800 marka klinik kimya analizörleri ile orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü. Plazma protrombin zamanı düzeyleri Stago Star Evolution ve Sysmex CS-5100

marka koagülasyon analizörleriyle sırasıyla Stago ve Siemens marka kitler kullanılarak ölçüldü ve INR düzeyleri belirlendi. Tam kandaki trombosit sayıları Sysmex XE-2100 ve Beckman DxH 800 hematoloji analizörleri kullanılarak ölçüldü.

**İstatistiksel İncelemeler:** İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact testleri kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran 1.831 HBsAg pozitif hastanın 66'sında (%3.6) anti-HDV testi pozitif saptandı. Ayrıca iki hastada HBsAg negatif iken, anti-HDV'nin pozitif olduğu belirlendi. Bu hastaların her ikisinde de anti-HBc IgM negatif ve anti-HBc total pozitif idi. Bu hastaların birinde anti-HBs negatif (3.33 IU/L) iken, HBV-DNA düşük düzeyde (46 IU/mL) pozitif, diğer hastada ise anti-HBs pozitif (14.66 IU/L) iken, HBV-DNA negatif ( $< 10$  IU/mL) idi. Cinsiyete göre anti-HDV pozitiflik oranı karşılaştırıldığında, erkek olgularda bu oranın kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu saptandı ( $p = 0.009$ ) (Tablo 1). Yaş grupları arasında ise anti-HDV sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Yıllara göre anti-HDV pozitiflik oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1. HBsAg pozitif hastaların anti-HDV sonucuna göre yaş ve cinsiyet dağılımları (n,%)**

		Anti-HDV (-) (N=1765)	Anti-HDV (+) (N=66)	p
Cinsiyet	Erkek	1034 (58.6)	28 (42.4)	0.009 <sup>a, **</sup>
	Kadın	731 (41.4)	38 (57.6)	
Yaş	Ort±Ss	49.98±14.05	50.35±14.60	0.834 <sup>b</sup>
	Medyan (Min-Maks)	51 (16-91)	52 (18-79)	

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\* $p < 0.01$

**Tablo 2. HBsAg pozitif hastalarda anti-HDV sonucuna göre yaş gruplarının dağılımı (n, %)**

		Toplam	Anti-HDV (-) (N=1765)	Anti-HDV (+) (N=66)	p
Yaş grupları	0-19	12 (0.7)	10 (0.6)	2 (3.0)	0.192 <sup>c</sup>
	20-29	157 (8.6)	153 (8.7)	4 (6.1)	
	30-39	265 (14.5)	258 (14.6)	7 (10.6)	
	40-49	384 (21.0)	367 (20.8)	17 (25.8)	
	50-59	547 (29.9)	530 (30.0)	17 (25.8)	
	≥60	466 (25.5)	447 (25.3)	19 (28.8)	

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

**Tablo 3. Anti-HDV pozitiflik oranlarının yıllara göre dağılımları (n, %)**

		Anti-HDV (-) (N=1765)	Anti-HDV (+) (N=66)	p
Yıllar	2015	246 (96.1)	10 (3.9)	0.146 <sup>c</sup>
	2016	248 (94.7)	14 (5.3)	
	2017	407 (96.2)	16 (3.5)	
	2018	522 (96.8)	17 (3.2)	
	2019	131 (98.5)	2 (1.5)	
	2020	62 (92.5)	5 (7.5)	
	2021	149 (98.7)	2 (1.3)	

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

HBsAg pozitif hastalarda çeşitli serolojik ve biyokimyasal parametrelerin anti-HDV test sonucuna göre dağılımları Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir. Buna göre; anti-HDV negatif olguların HBV-DNA ve anti-HBe pozitiflik oranı, anti-HDV pozitif hastalardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). Delta antikoru saptanan hastalarda trombosit sayısı ve albümin değerlerinin, antikor saptanmayan hastalara oranla düşük olduğu görülürken INR değerleri ise yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Hepatit delta virüsü, portal hipertansiyon ve ensefalopati gibi ciddi durumlarla beraber hızla karaciğer sirozuna ilerleyen şiddetli bir hepatit formuna neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur<sup>(10)</sup>. Tüm dünyada, yaklaşık 240 milyon kişinin HBsAg pozitif olduğu ve bunların %2-8'inin HDV ile koenfekte olduğu düşünülmektedir<sup>(7)</sup>. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD)

**Tablo 4. HBsAg pozitif hastalarda çeşitli serolojik parametrelerin anti-HDV test sonucuna göre dağılımları (n,%)**

		Anti-HDV (-)	Anti-HDV (+)	p
Anti-HBs	Negatif	1468 (92.3)	53 (94.6)	0.796 <sup>d</sup>
	Pozitif	123 (7.7)	3 (5.4)	
Anti-HBc IgM	Negatif	729 (95.5)	33 (97.1)	1.000 <sup>d</sup>
	Pozitif	34 (4.5)	1 (2.9)	
Anti-HBc	Negatif	7 (0.8)	0 (0)	1.000 <sup>d</sup>
	Pozitif	916 (99.2)	33 (100)	
HBeAg	Negatif	1505 (92.3)	51 (86.4)	0.133 <sup>d</sup>
	Pozitif	126 (7.7)	8 (13.6)	
Anti-HCV	Negatif	1179 (98.8)	43 (95.6)	0.112 <sup>d</sup>
	Pozitif	14 (1.2)	2 (4.4)	
HBV-DNA	Negatif	306 (19.3)	22 (37.9)	0.001 <sup>d,**</sup>
	Pozitif	1282 (80.7)	36 (62.1)	
Anti-HBe	Negatif	112 (7.0)	13 (22.4)	0.001 <sup>d,**</sup>
	Pozitif	1497 (93.0)	45 (77.6)	

<sup>d</sup>Fisher Exact Test\*\* $p<0.01$

**Tablo 5. HBsAg pozitif hastaların çeşitli biyokimyasal belirteçlerinin anti-HDV test sonucuna göre dağılımları**

		Anti-HDV (-)	Anti-HDV (+)	p
Albumin (g/dL)	n	1635	59	0.001 <sup>b,**</sup>
	Ort±Ss	4.10±0.57	3.75±0.74	
	Medyan (Min-Maks)	4.2 (1.6-5.5)	4 (2-5)	
ALT (U/L)	n	1641	60	0.887 <sup>b</sup>
	Ort±Ss	95.60±296.97	90.12±190.98	
	Medyan (Min-Maks)	25 (4-4625)	40 (8-1415)	
AST (U/L)	n	1634	60	0.972 <sup>b</sup>
	Ort±Ss	81.22±232.28	80.17±122.81	
	Medyan (Min-Maks)	26 (7-3330)	38 (12-870)	
Total bilirubin (mg/dL)	n	1600	59	0.518 <sup>b</sup>
	Ort±Ss	1.22±2.45	1.43±1.82	
	Medyan (Min-Maks)	0.6 (0-43.9)	0.9 (0.2-9.8)	
PLT (10 <sup>3</sup> /µl)	n	1611	59	0.001 <sup>b,**</sup>
	Ort±Ss	228.61±85.96	191.47±88.61	
	Medyan (Min-Maks)	223 (3-985)	195 (29-484)	
INR	n	1554	56	0.003 <sup>b,**</sup>
	Ort±Ss	1.12±0.33	1.25±0.31	
	Medyan (Min-Maks)	1.1 (0.8-8.7)	1.1 (0.9-2.2)	

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\*p&lt;0.01

2016 HBV kılavuzu; HIV enfeksiyonu olanlar, damar içi madde kullanıcıları, erkeklerle seks yapan erkekler ve HDV'nin yüksek oranda endemik olduğu bölgelerden gelen göçmenler dâhil olmak üzere HDV riski taşıyan HBsAg pozitif kişilerin test edilmesini önermektedir. Ayrıca, HBV-DNA'sı düşük veya saptanamayan, ancak yüksek ALT düzeyleri olan HBsAg pozitif hastalar da HDV testi için değerlendirilmelidir. Önerilen tarama testi anti-HDV'dir ve bu test sonucu pozitifse, aktif HDV enfeksiyonunun tanısı için bunu HDV RNA testi takip etmelidir<sup>(11)</sup>.

Ülkemizde HDV enfeksiyonu açısından Güneydoğu Anadolu bölgesindeki oranlar diğer bölgelerden yüksektir. Son yıllarda ülkemizde delta hepatiti olgularında batı bölgelerinde daha belirgin olmak üzere azalma gözlenmektedir<sup>(9)</sup>. Aydemir ve ark.'nın<sup>(12)</sup> Sakarya'da gerçekleştirdiği ve üç yıllık dönemi kapsayan çalışmada, hastaneye başvuran hastalardan; HBsAg pozitifliği saptanan 740 hastanın 10 (%1.4)'unda HDVAb, 4'ünde (%0.5) HDVAg ve

birinde (%0.1) HDVAg ile HDVAb'nin birlikte pozitifliği saptanmıştır. Adıyaman'da yapılan bir çalışmada, 462 HBsAg pozitif hastanın 15'inde (%3.2) anti-HDV pozitifliği belirlenmiştir<sup>(13)</sup>. İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise, HBsAg pozitifliği olan 1.374 hastanın 109'unda (%7.9) anti-HDV pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, mevcut çalışmamızla benzer şekilde hastaların yıllara göre (2015-2019) anti-HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir<sup>(14)</sup>. İki bin beş yüz kırk sekiz HBsAg pozitif hastanın dâhil edildiği bir diğer çalışmada ise, delta antikör pozitifliği %2.9 olarak saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Elazığ'da 2017-2019 yılları arasında kronik hepatit B tanısıyla takip edilen 455 hastanın anti-HDV sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, anti-HDV seropozitiflik oranı %8.8 olarak bulunmuştur<sup>(16)</sup>. Malatya, Eskişehir ve Erzurum'da yapılan çeşitli çalışmalarda, hepatit B enfeksiyonlu hastalarda sırasıyla %15, %0.9 ve %4.05 oranlarında anti-HDV pozitifliği saptanmıştır<sup>(17-19)</sup>. Çalışmamızda, 1.831 HBsAg pozitif hastanın 66'sında (%3.6) delta antikörü saptanmıştır. Buna göre,

Edirne’de 2016 yılında yapılan ve HBsAg pozitif hastalarda HDV seroprevalansının %2.47 olarak tespit edildiği bir çalışmaya oranla, delta antikor pozitifliğinde hafif bir yükselme gözlenmektedir<sup>(20)</sup>. Bununla birlikte, ülkemizde yapılan benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, yüksek seroprevalansa sahip belirli bölgeler dışında bu oranın Türkiye geneliyle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, 66 hastaya ek olarak iki HBsAg negatif hastada da anti-HDV’nin pozitif olduğu belirlenmiştir. Serolojik belirteçler değerlendirildiğinde, bu hastaların enfeksiyonu geçirmiş olabileceği düşünülmele birlikte, anti-HDV pozitif saptanan hastaların HDV-RNA test sonuçlarının olmaması çalışmanın kısıtlayıcı bir faktörü olarak görülmektedir.

Ergen ve ark.<sup>(15)</sup> delta antikor pozitifliği olan hastaların ortalama yaşını 51 ve bu hastalarda kadın/erkek oranını eşit olarak bulmuşlardır. Dülger ve ark.’nın<sup>(8)</sup> Van’da yürüttüğü ve 2012-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada, HDV enfeksiyonlu hastaların yaş ortalaması 55 olarak saptanmış ve cinsiyete göre anti-HDV pozitifliğinde anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Elazığ ve İzmir’de yapılan çalışmalarda ise, bu değer sırasıyla 45.75 ve 45.92 olarak bulunmuştur<sup>(16,21)</sup>. 2015-2017 yılları arasında 2089 HBsAg pozitif hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anti-HDV pozitif hastaların yaş ortalaması 49.5±11.1 olarak tespit edilmiş ve anti-HDV pozitifliğinde 50-59 yaş grubunda anlamlı bir artış saptanmıştır, cinsiyetler arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir<sup>(22)</sup>. Çalışmamızda, anti-HDV pozitif hastaların yaş ortalaması 50.35±14.60 olarak bulunmuş ve yaş grupları arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu veri Türkiye’de yapılan benzer çalışmaların geneliyle uyum göstermektedir. Cinsiyete göre anti-HDV pozitifliği değerlendirildiğinde, erkek hastalarda anti-HDV pozitiflik oranının kadınlardan düşük olduğu saptanmış olup, bu veri Türkiye’de yapılan benzer çalışmalarla uyum göstermemektedir. HDV viremi sırasında HBV replikasyonunun inhibisyonu görülebilmekte ve bu hastalarda HBeAg negatifliği, anti-HBe pozitifliği ve düşük/tespit edilemeyen HBV-DNA düzeyleri gözlenebilmektedir<sup>(19,23-25)</sup>. Bu durumla uyumlu olarak çalışmamızda, anti-HDV negatif olguların HBV-DNA pozitiflik oranı, anti-HDV pozitif hastalardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. HBeAg ve anti-HBe pozitifliği

açısından ise anti-HDV negatif ve pozitif hasta grupları arasında istatistiksel olarak bu durumla uyumlu sonuçlar elde edilmemiştir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, hastaların klinik bulgularının değerlendirildiği, yüksek olgu sayılarını içeren kapsamlı araştırmaların HDV enfeksiyonlu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini kavramada yararlı olacağı düşünülmektedir.

Karaciğer sirozu, zamanla portal hipertansiyona yol açarak dalak hiperfonksiyonu ve ardından trombosit sayısında düşüşe yol açabilmektedir. Bu nedenle trombositler, karaciğer hastalıklarının progresyonunun dolaylı bir belirtecidir. INR ise, tümü karaciğerde sentezlenen faktör I, II, V, VII ve X’a bağlı ekstremsel pıhtılaşma yolunun değerlendirildiği bir oran olduğundan, karaciğerin protein üretiminin önemli bir göstergesidir<sup>(26)</sup>. İleri düzey kronik karaciğer hastalıklarında, dolaşımdaki albümin miktarını ve etkinliğini azaltan çeşitli değişiklikler de meydana gelmektedir<sup>(27)</sup>. Çalışmamızda, hepatit D virüs enfeksiyonu ile ilişkili olabilen çeşitli biyokimyasal parametreler incelenmiş, buna göre, delta antikor saptanan hastalarda trombosit sayısı ve albümin değerleri antikor saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanırken, INR değerleri yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuçların karaciğer hastalıklarının olumsuz seyrine işaret eden bulgular ile uyum gösterdiği görülmektedir<sup>(26)</sup>. Benzer şekilde Coghill ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada da HDV pozitif hastaların, HDV negatif olanlara kıyasla daha düşük trombosit sayılarına ve daha yüksek INR değerlerine sahip olduğu bulunmuştur<sup>(25)</sup>.

Sonuç olarak, Edirne’de HBsAg pozitif hastalarda anti-HDV pozitifliği %3.6 olarak saptanmış olup, bu oran, ülkemizin özellikle batı bölgelerinde yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir. Delta hepatiti riski taşıyanlar başta olmak üzere hepatit B enfeksiyonlu hastaların taranması ve izlemi hastalığın klinik seyri nedeniyle oldukça önemlidir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.03.2022 tarih ve TUTF-GOBAEK 2022/66 No.) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/bildirilmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** This study was conducted with the approval of Trakya University, School of Medicine, Non-invasive Scientific Research Ethics Committee (07.03.2022; TUTF-GOBAEK 2022/66).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/not declared.

## KAYNAKLAR

- Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int.* 2016;36(Suppl 1):S135-40. <https://doi.org/10.1111/liv.13018>
- Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut.* 2021;70(9):1782-94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323888>
- Niro GA, Ferro A, Cicerchia F, Brascugli I, Durazzo M. Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2021;27(24):3530-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3530>
- Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: Virological and clinical aspects. *Virology.* 2017;14(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0845-y>
- Hercun J, Koh C, Heller T. Hepatitis delta: Prevalence, natural history, and treatment options. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):239-52. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.004>
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523-32. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>
- Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.* 2018;38(5):842-50. <https://doi.org/10.1111/liv.13604>
- Dulger AC, Suvak B, Gonullu H, et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: Urbanization of the disease. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):415-20. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52030>
- Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg.* 2013;27(Ek 2):128-34.
- Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017;65(2):414-25. <https://doi.org/10.1002/hep.28876>
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- Aydemir Ö, Terzi HA, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. Hepatit B virüsü ile infekte hastalarda delta hepatit pozitifliği; koinfeksiyon mu, süperinfeksiyon mu? *Flora.* 2019;24(2):131-5. <https://doi.org/10.5578/flora.67957>
- Kölgelir S, Aktuğ Demir N, Özçimen S. Adıyaman'da HBsAg pozitif kişilerde delta hepatit seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg.* 2013;19(1):8-10. <https://doi.org/10.4274/Vhd.13008>
- Ziver Sarp T, Dinç HÖ, Özbey D, et al. Hepatit delta virüsü enfeksiyonu seroprevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *CBU-SBED.* 2021;8(3):495-502. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.901563>
- Ergen P, Yılmaz Karadağ F, Aydın Ö. Investigating the prevalence of hepatitis delta and assessment of treatment response. *Viral Hepatitis J.* 2020;26(3):135-40. <https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0025>
- Eser-Karlıdağ G. Kronik hepatit B hastalarında hepatit delta sıklığı. *Klinik Derg.* 2019;32(3):281-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.75>
- Duman Y, Tekerekoğlu MS, Ay S. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 2012 yılında, HBsAg, anti-HBs, anti-HDV ve HDVAg seroprevalansı. *Medicine Science.* 2014;3(1):982-90. <https://doi.org/10.5455/medscience.2013.02.8096>
- Korkmaz P, Aykın N, Çağlan Çevik F, Güldüren HM, Alpay Y. Seropositivity of delta hepatitis in HBsAg positive patients in Eskişehir province. *Viral Hepatitis J.* 2014;20(2):72-4. <https://doi.org/10.4274/vhd.47966>

19. Parlak E, Ertürk A, Parlak M, et al. Assessment of patients with hepatitis D. *Viral Hepatitis J.* 2015;21(3):80-4.  
<https://doi.org/10.4274/vhd.40469>
20. Ugur M, Ünlü S, Eryıldız C, Sakru N, Tezel A. Seropositivity of delta hepatitis in patients with positive hepatitis B surface antigen, between 2011 and 2016. *Int J Infect Dis.* 2016;53(Suppl):76.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.193>
21. Kaya S, Karabey M, Güngör S, Baran N, Şener AG, Afşar İ. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi hepatit D virus seroloji sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Immunol Clin Microbiol.* 2019;4(3):91-6.
22. Yolcu A, Karabulut N, Alaçam S, et al. Frequency of Hepatitis delta virus in hepatitis B surface-antigen-positive patients. *Viral Hepatitis J.* 2019;25(1):14-8.  
<https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2018-0018>
23. Williams V, Brichler S, Radjef N, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 11):2759-67.  
<https://doi.org/10.1099/vir.0.011239-0>
24. Masood U, John S. Hepatitis D. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470436/>] (Erişim tarihi: 18 Nisan 2022).
25. Coghill S, McNamara J, Woods M, Hajkovicza K. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. *Int J Infect Dis.* 2018;74:123-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.07.005>
26. Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2014;21(11):e154-63.  
<https://doi.org/10.1111/jvh.12251>
27. Jagdish RK, Maras JS, Sarin SK. *Hepatology.* 2021;74(5):2848-62.  
<https://doi.org/10.1002/hep.31836>