

# Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan Viruslar: Hepatit Delta Virusu ve Delta Hepatiti

Atilla Ökten

Bugün, ilk defa 1977 yılında Rizetto ve ark. tarafından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif kronik karaciğer hastalarında saptanan antijen- antikor (delta/anti-delta) sisteminin, HBsAg varlığında çoğalabilen defektli, hepatotrop bir RNA virüsü olduğunu biliyoruz. Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonuna paralel olarak hepatit delta virus (HDV) infeksiyonu da tüm dünyada yaygındır. Kuzey Amerika, batı ve kuzey Avrupa'da ilaç alışkanlığı olan ve transfüzyon yapılan riskli gruplarda görülen HDV infeksiyonu, güney Amerika, güney ve doğu Avrupa, ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde endemiktir. Ülkemizde de, yeterince araştırılmamış olmasına rağmen, eldeki veriler HBV infeksiyonu gibi HDV infeksiyonunun da sık olduğunu düşündürmektedir. Avrupa'daki ilk HDV infeksiyonu vakalarından birinin İsveç'e giden bir Türk olması da ilginç bir bulgudur.

Bu yazıda, son 10 yıl içinde bu konuda kaydedilen büyük ilerlemeler de dikkate alınarak HDV, delta hepatiti ve serolojik tamı üzerinde durulacaktır.

Hepatit delta virusu (HDV) NBV'na çok benzeyen, 35-40 nanometre çapında kılıflı bir virustur. HDV'nun yapısı ve çoğalma siklusu, onu bitki satelit virüslerine (özellikle C tipine) benzetir. Bitki satelit virüslerinin tüm özelliklerini gösterirler. HDV'nun kılıfını HBsAg oluşturur. Dolayısıyla HBV, HDV'nun replikasyonu için gereklidir. HDV nükleo-kapsidi, hepatit delta virusu antijeni (HDVAg) ve tek sarmal bir hepatit delta virus RNA'sı (HDV-RNA) içerir. Bu nedenle defektli bir RNA virus olarak da adlandırılır. HDV replikasyonunun sadece karaciğerde olduğu, karaciğer dışı dokularda bulunmadığı gösterilmiştir. İki önemli biyolojik sorunun cevabı henüz verilmiş değildir. Bunlar, infekte konaklarda HDV'nun nasıl replike olduğu ve niçin HBV desteğinin gerektiğidir.

Hepatit D virusu infeksiyonunun yol açtığı klinik tablolar 3 grupta toplanabilir:

✓ Akut HBV infeksiyonu ile birlikte akut HDV infeksiyonu (koinfeksiyon)

✓ Kronik HBV infeksiyonu olanlarda (HBsAg taşıyıcıları, HBV'na bağlı kronik hepatit, karaciğer sirozu gibi) akut HDV infeksiyonu (süperinfeksiyon)

✓ Kronik HDV infeksiyonu

Süperinfeksiyonların ağır hepatit tablolarına yol açtığı veya zemindeki karaciğer hastalığını ağırlaştırdığı bilinmektedir. Bilgilerimiz koinfeksiyonun klasik akut hepatit seyri- ni etkilemediği, ancak bifazik aminotransferaz yükselmelerinin tipik bir bulgu olduğunu göstermektedir. Bu tip HDV infeksiyonunda kronikleşme oranı % 5'in altındadır. İlk aminotransferaz yükselmeleri HBV ile ilgili karaciğer hasarını, ikinci aminotransferaz yükselmeleri ise HDV infeksiyonu ile ilgili karaciğer hasarını gösterir. Çok ender olarak aksi de söz konusu olabilir. Delta koinfeksiyonunun aksine, akut delta süperinfeksiyonu sıklıkla kronik hepatit infeksiyonuna

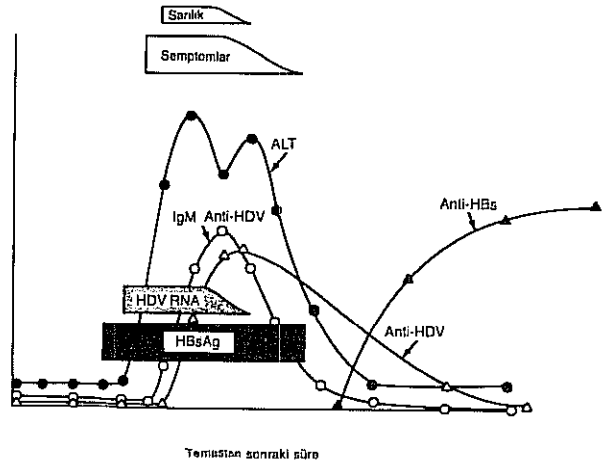
**Tablo 1. Akut Delta Hepatitinin Özellikleri**

Özellikler	Koinfeksiyon	Süperinfeksiyon
HBV İnfeksiyonu	Akut	Kronik
HDV İnfeksiyonu	Akut	Akut-Kronik
Akut Ölüm Oranı(%)	1-10	5-20
Kronikleşme	<5	>75
Serumda HBsAg	+ (geçici)	+ (kalıcı)
Anti-HBc IgM	+	-
Anti-HDV	± (geçici)	+ (kalıcı)
Anti-HDV IgM	+ (geçici)	+ (kalıcı)
Serumda HDV-RNA	+ (geçici)	+ (kalıcı)
Karaciğerde HDV-Ag	+ (geçici)	+ (kalıcı)
Serumda HDV-Ag	+ (geçici)	-

yol açar. Bu oran % 75'in üzerindedir. Kronik delta hepatitli vakaların % 15'inde hastalık ilerleyici bir nitelik gösterir. Bu nedenle bu hastalarda 2 yıl içinde siroz gelişebilir. Akut delta koinfeksiyonu ve delta süperinfeksiyonu arasındaki belirgin farklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

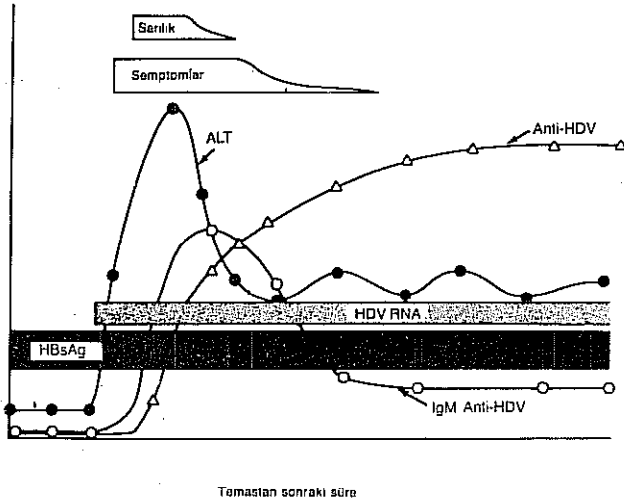
## Delta Hepatitinin Serolojik Tanısı

Günümüzde delta hepatitinin tanısında anti-HDV, anti-HDV-IgM, HDV-RNA ve HDVAg'den yararlanmak mümkündür. Delta hepatiti tanısı için en sık kullanılan serolojik gösterge anti-HDV'dir. Öncelikle bu göstergeye bakılmalı, pozitif bulunduğu hastalığın seyri- ne göre diğer göstergelerden de yararlanılmalıdır. Akut delta koinfeksiyonunun tipik serolojik seyri Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, HBsAg'nin pozitifliğinden sonra hastalığın kuluçka



Şekil 1: Tipik bir akut delta koinfeksiyonunun serolojik seyri

Istanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa-Istanbul  
Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşan İnfeksiyonlar Simpozyumunda  
(3 Ocak 1990, İstanbul) bildirilmiştir.



Şekil 2: Tipik bir akut delta süperinfeksiyonunun serolojik seyri.

döneminde HDVAg ve HDV-RNA ortaya çıkar. HBsAg'nin kaybolmasından sonra HDV çoğalması durur ve akut karaciğer hastalığı da iyileşir. Anti-HDV klinik belirtilerin çıkmasından kısa bir süre sonra pozitif olur. Ancak, anti-HDV cevabı kısa süreli ve düşük titredir. Anti-HDV-IgM'de de geçici pozitiflik vardır. Ayrıca HDVAg, serum ve karaciğer dokusunda geçici olarak gösterilebilir. Serumda anti-HBcIgM varlığı, koinfeksiyonun kesin göstergesi sayılabilir. Fakat, anti-HBcIgM akut infeksiyon geçtikten sonra 2 yıl kadar pozitif kalabilir ve kronik karaciğer hastalıklarında da pozitiflikler bildirilmiştir.

Akut delta koinfeksiyonunun aksine, akut delta süperinfeksiyonu % 75'in üzerinde kronik hepatite yol açar. Süperinfeksiyon bulunan şahıslar, bilindiği gibi, HBsAg taşıyıcılarıdır. Serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve anti-HDV pozitifliği delta süperinfeksiyonunu gösterir. Şekil 2'de tipik bir akut delta süperinfeksiyonunun serolojik seyri gösterilmiştir. Dikkati çeken özellik HBsAg ve anti-HDV'nin kalıcı pozitiflikleridir. Ayrıca HDV-RNA ve HDVAg'de de kalıcı pozitiflikler söz konusudur. Anti-HDV-IgM'de de önce yüksek titrelere, sonra ise düşük titrelere pozitiflik bulunabilir. Akut delta süperinfeksiyonunu kronik delta infeksiyonundan ayıran en önemli serolojik gösterge, anti-HDV'nin gittikçe yükselen titrelere gösterilmesidir. Kronik delta infeksiyonunda ise anti-HDV'nin uzun süreli, stabil ve yüksek titrelere söz konusudur. Tablo 2'de HDV'nun bu üç ayrı

Tablo 2. Delta Hepatitlerinin Serolojik Tanısı

Serolojik Test	Koinfeksiyon	Süperinfeksiyon	Kronik
HBsAg	+	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-
Anti-HDV	+ geçici, düşük titre	+ gittikçe artan titre	+ uzun süreli yüksek titre
Karaciğerde HDV	+	+	++

klirik tablosunun serolojik tanı özellikleri belirtilmiştir. Tabloda da belirtildiği gibi delta hepatiti teşhisi, HBsAg pozitif hepatiti bulunan hastaların serumunda anti-HDV'nin saptanması esasına dayanır. HBsAg pozitif hepatiti bulunan tüm hepatit vakalarında anti-HDV araştırılmalıdır. Akut hepatitte hastalığın bifazik seyretmesi, kronik hepatitte de akut başlangıç veya sarılık anamnezi ve ağır seyir, delta infeksiyonunu düşündürdiren başlıca klinik özelliklerdir.

Delta hepatitinin kesin tedavisi yoktur. Kronik delta hepatitinin tedavisinde interferonlar denenmektedir. Umut verici sonuçlar belirtilmesine rağmen, tedavi kesilince nüksler görülmesi önemli bir sakınca oluşturmaktadır. Ayrıca oldukça pahalı bir tedavi yöntemidir. Fülminan seyirli veya dekompanse karaciğer sirozu bulunan vakalarda karaciğer transplantasyonu iyi bir seçenek olabilir.

#### Kaynaklar

1. Purcell Rh, Rizzetto M, Gerin JL Hepatitis delta virus infection of the liver. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 340-346.
2. Bonino F, Smedile A. Delta agent (Type D) hepatitis. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 28-33.
3. Hoofnagle JH. Type D hepatitis and hepatitis delta virus. In: Thomas H C and Jones E A ed. *Recent Advances in Hepatology* Churchill Livingstone 1986: 73-91.
4. Sarver DK. Hepatitis in clinical practice 2. Non-A non-B and delta hepatitis *Postgraduate Med* 1986; 79: 221-230.
5. Badur, S. Hepatit D virusu-Delta virusu. *Klinik Derg* 1988; 1: 25-28.
6. Ökten, A., Çakaloğlu, Y., Yalçın, S., Badur, S., Boztaş, G., Çetin, ET. Hepatit B virus infeksiyonunda delta antikor (anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim* 1988; 2: 30-33.
7. Rizzetto, M., Bonino, F., Verme, G. Hepatitis delta virus infection of the liver: Progress in virology, pathobiology and diagnosis. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 350-356.
8. Hoofnagle, JH. Type D (Delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261: 1321-1325.
9. Liaw F, Chen TJ, Chu CM, Lin HH. Acute hepatitis: delta virus superinfection in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 41-45.