

I ifeksiyon

Delta Hepatiti

*Salih EMRİ**

*Yusuf BAYRAKTAR***

*Necmettin KARAEREN**

Rizetto ve arkadaşlarının 1977 yılında delta antijenini yeni bir hepatit etkeni olarak kronik hepatitli hastaların karaciğerlerinde immüno Floresan boyama yöntemi ile göstermelerinden sonra (1), hepatit delta virüsünün yapısı ile bu virüs tarafından oluşturulan karaciğer hastalığının özellikleri ve epidemiyolojisini içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konu halen güncelliğini korumaktadır.

Biz bu konuda yoğunlaşan bilgileri okuyucuya aktararak, Türkiye için de önemli bir sağlık sorunu olduğuna inandığımız bu hastalığı tartışmak istiyoruz.

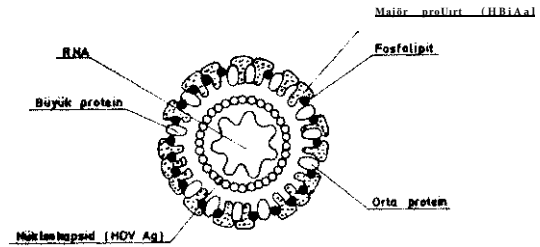
HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN (HDV) BİYOLOJİK

HDV eksik ve hapatotrofik bir RNA virüsüdür. Çoğalması için hepatit B virüsüne (HBV) ihtiyacı vardır. Viriyon 36 nm çapında ve 68.000 dalton ağırlığında, küresel bir partiküldür (Şekil 1). HBV'nin yüzey antijeni (HBsAg) ile kaplıdır. Deterjanla bu HBsAg zarfı ortadan kaldırıldığında hepatit delta antijeni (HDAg) ve 1.750 bazlık bir RNA molekülünden (HDV RNA) ibaret nükleokapsidik formu açığa çıkmaktadır. Nükleokapsidik formu elektron mikroskobu ile görülmemektedir. HDAg'ni 27 kd (P 27^a) ve 29 kd (p 29^a) ağırlığında HDV genomu tarafından şifrelediği öne sürülen iki esas proteinden meydana gelmiştir. HDV'nin genomunu temsil eden HDV RNA'sı tek zincirli ve dairesel olup, 3' poli-A kuyruğu bulunmamaktadır. Viral partikülün revers transkriptaz enzimini içermediği bildiril-

mistir. Bu bulgulara dayanarak HDV'nin negatif zincirli RNA virüsü özelliklerini taşıdığı ve tamamlayıcı zincirin m-RNA (messenger) olarak işlev gördüğü ortaya çıkmaktadır (2,3). HBV'nin HDV replikasyonunda yardımcı görevlerinden biri HDV'yi zarfı (HBsAg) ile kaplamaktır. DNA rekombinant teknolojisi ile HBV'nin genetik organizasyonu, transkripsiyonu ve replikasyonu esas olarak anlaşılmıştır (4). Bu bilgiler ışığında HBsAg'nin HBV DNA'sında bulunan 4 okuma bölgesinden S bölgesinin şifrelediği gösterilmiştir (Şekil 2a, b). S geninin pre-S2 bölgesinin şifrelediği protein polimerize insan albuminine karşı bir reseptör içermektedir (p-HSA). Hepatosit üzerinde de p-HSA için reseptör olduğu öne sürülmektedir. Böylece p-HSA; HBV'nin hepatosite yapışmasında rol oynamaktadır. HDV partikülüne ait HBsAg zarfının da büyük ihtimalle p-HSA reseptörü taşıdığı ileri sürülmektedir (3).

GEÇİŞ ŞEKLİ VE EPİDEMİYOLOJİ

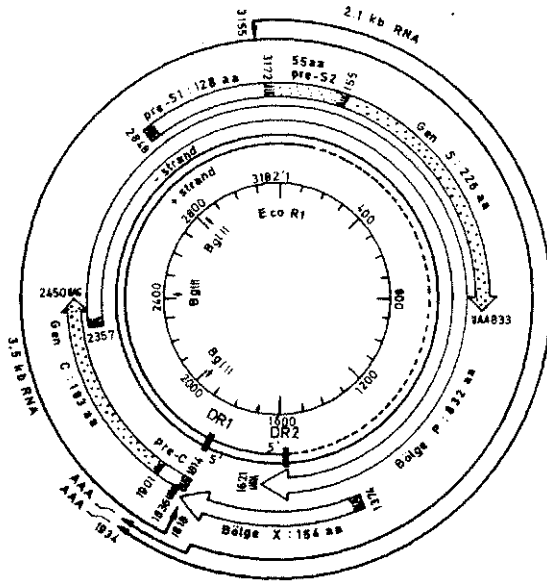
HDV ayrılmaz şekilde yardımcı virüse bağımlıdır. Bundan dolayı bulaşma şekilleri HBV



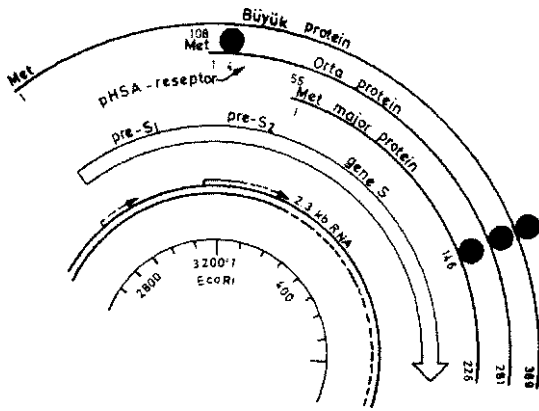
Sekili: Hepatit D virüs partikülü

* GATA ve Tıp Fak. Gastroenteroloji B.D.

** Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Gastroenteroloji B.D.



Şekil 2 a : HBV genomunun yapı ve genetik organizasyonu



Şekil 2 b . HBV nin S bölgesi (pre-S bölgesi + S Geni)

ile aynıdır. HBV taşıyıcılığı sıklığı düşük olan batı ülkelerinde (taşıyıcılık %1'den az) HDV enfeksiyonu çoğunlukla parenteral ilaç alışkanlığı olanlarda, hemofiliplerde ve hemodializ hastalarında görülmektedir. İtalya'da parenteral ilaç alışkanlığı olan asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında anti-delta antikoru %27 oranında, akut hepatitlerde ise %64 oranında bulunmuştur. Hepatitli olgularda Danimarka'da %44 İsviçre'de %33, İrlanda'da %31 oranında anti-delta veya serum HDag'ni rapor edilmiştir (5). Risk faktörlerini içermeyen HBsAg taşıyıcılarında yapılan çalışmalarda ise ABD'de %22 (6), Yunanistan'da %24 İngiltere'de ise %2 (8) oranında antidelta sıklığı bildirilmiştir.

Normal nüfusta enfeksiyöz vücut sıvıları ile yakın ve sıkı temas sonucu enfeksiyon oluşmaktadır. Hijyenik olmayan şartlarda yaşama, akupunktur, açık yaralar ve sivrisinekler HDV'nin epidemiyolojisine neden olabilmektedir (9). Venezuela'da Yuçpa kızıl derililerinde delta virüsünün yol açtığı epidemilerde özellikle kalabalık aile gruplarında enfeksiyonun en sık açık yaralar ile yayıldığı öne sürülmüştür. Scabies epidemisi ile delta enfeksiyonunun paralellik gösterdiği saptanmıştır (10).

Çok sayıda vericiden hazırlanan ticari pıhtılaştırma faktörlerini içeren preparatları kullanan HBsAg pozitif hemofiliplerde anti-delta pozitifliği iki çalışmada %27 ile %100 oranında bildirilmiştir (11,12). Transfüzyon sonrası delta enfeksiyonu ise ihmal edilebilir. 1/3000 transfüzyondan daha az olarak rapor edilmektedir (12).

Yeni doğanlarda HDV enfeksiyonu sadece HBeAg pozitif, HDV ile enfekte annelerden doğan bebeklerde gösterilmiştir (14). Karı koca ve çocuklar arasında sık görülmekle birlikte yeni doğan ve infantta ise nadirdir.

Delta hepatitinde nazokomial geçiş de saptanmıştır. Bu durum özellikle hemodializ ünitelerinde önemlidir. Hastalar arasında veya hastalardan sağlık personeline geçiş gösterilmiştir (15). Risk grubu içinde incelenen hemodializ hastalarında HDV enfeksiyonu sıklığı %40'a kadar rapor edilmiştir (15).

HDV enfeksiyonu bütün dünyada yayılmıştır (Tablo 1). HBsAg taşıyıcılığının sıklığı belirli bir nüfusta HDV görülme sıklığını etkileyen esas faktör olmaktadır. Uzak doğuda HBsAg taşıyıcılığı %10-18 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmesine rağmen HDV'nin endemik olduğu bölgelere rastlanmamıştır. Bu durum, HDV enfeksiyonunun dünyanın bu bölgesinde henüz yayılmadığı veya açıklanmaya çalışılmaktadır. Serolojik olarak diğer bir HDV subtipi veya HDV benzeri başka bir ajanın varlığı da söz konusu olabilir (16).

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

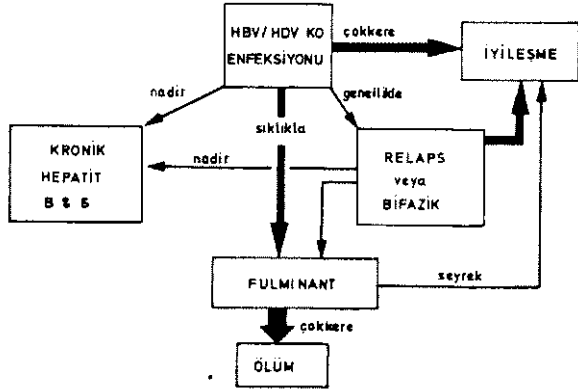
I. Akut Hastalık

a. Ko-enfeksiyon: HBV ve HDV'nin aynı anda alınması ile gelişen enfeksiyonu tanımlamaktadır. Hepatositlerde HBV ve HDV tarafından

Tablo 1. Dünyada HBsAg Pozitifliği Olan Karaciğer Hastalarında Anti-Delta Sıklığı

Kıta	Anti-delta pozitif	Toplam %	En yüksek %	En düşük %
Afrika	69/749	9	35 (Mısır)	2 (Cezayir)
Amerika				
Kuzey	31/843	4		
Güney	101/1000	21	85 (Amazon havzası)	<1 (Uruguay)
Asya				
Orta Doğu	144/543	21	40 (Kuveyt)	5 (İsrail)
Uzak Doğu	19/1305	175	7 (Yeni gine)	<1 (Güney kore)
Avustralya	67/363	19		
Avrupa				
Kuzey	155/1093	11	22 (Danimarka)	<1 (Norveç)
Güney	470/1682	28	83.3 (Romanya)	6 (Portekiz)

Pozitif serum/test edilen serum



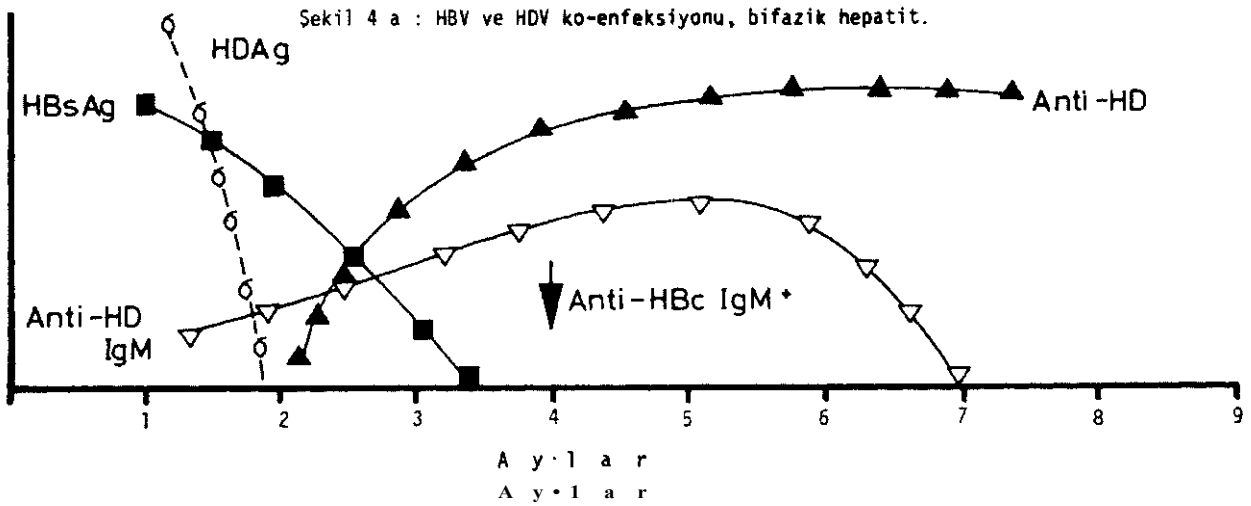
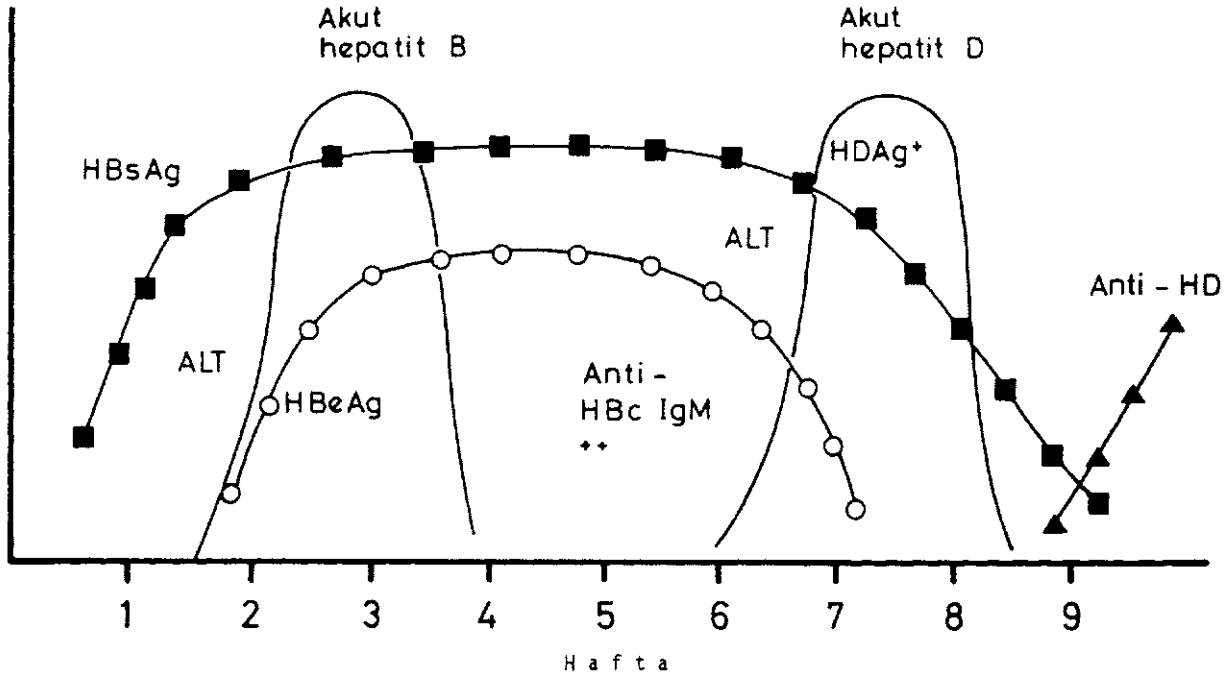
Şekil 3 : HBV/HDV ko-enfeksiyonunun seyri

oluşturulan hasarın birikimi ve her iki virüsün birbirini karşılıklı olarak etkilemesi ile klinik görünüm fulminant hastalığa kadar değişiklik göstermektedir (Şekil 3). Ko-enfeksiyonda klinik özellikler klasik hepatit B'den farklı değildir. Akut enfeksiyon tek episod halinde görülebileceği gibi, serum bilirubin ve transaminazlarda 2-5 hafta arasında ikinci bir yükselme ile karakterize bifazik hepatit halinde de görülebilmektedir (17) (Şekil 4a, b). Bifazik hepatit klinikte daha sık görülmekte ve akut B tipi hepatit'te alevlenme söz konusu olduğunda akla gelmelidir. İlk semptomlar HBV ile olan enfeksiyonu yansıtmakta, düzelmeyi takiben anti-delta antikorlarının belirmesi ile relaps meydana gelmektedir. Ko-enfeksiyon

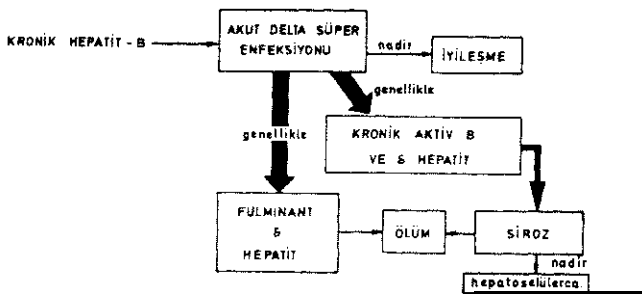
sonucunda fulminant hepatit sıklıkla gelişmektedir. Govindarajan ve arkadaşları (18), fulminant hepatit'li 71 hastanın 24'ünde (%33.8) delta antikorlarını saptamışlardır. Bu vakaların %79'nun ko-enfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Smedile ve arkadaşlarında (19), fulminant hepatit'li hastaların %39'unda delta antikorlarını göstermişlerdir. Bu vakalarında %58'i ko-enfeksiyon şeklinde gelişmiştir.

b. Süper Enfeksiyon: HBsAg pozitifliği olanlarda, HDV replikasyonunun ağır ve fulminant hepatite yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 5). Hastalığın şiddeti sağlıklı taşıyıcı veya kronik karaciğer hastalarında değişiklik göstermektedir. Kronik HBV hastalığı olanlarda HDV ile süper enfeksiyon, altta yatan hastalığın alevlenmesi şeklinde kendini gösterebilir. Akut alevlenme HDV süper enfeksiyonu dışında hepatit A, non-A non-B virüs süper enfeksiyonlarında, HBeAg pozitifliğinin anti-HB'eye dönüşümü sırasında, hepatoma gelişimi, anti viral tedavi ve kanser kemoterapisinin birden kesilmesi veya immünosupresif tedavi ile renal transplantasyondan sonra veya spontan alevlenme şeklinde görülebilmektedir.

Daha önceki HBV durumu bilinmeyen hastalarda delta ile süper enfeksiyon olduğunda tanısal güçlükler ortaya çıkabilmektedir. Çünkü hastalık sırasında HBsAg'ni ilk defa tayin edilirse



Şekil 4 b : HBV ve HDV enfeksiyonunun birlikte alınması ile oluşan akut hepatit'te serolojik durum.



Şekil 5: Kronik hepatit B üzerine binmiş delta süper enfeksiyonu seyri.

hepatit B gibi kabul edilebilir. Bundan daha güçlükle arz eden durum, HDV replikasyonunun HBsAg sentezini tayin edilemeyecek düzeye baskıladığı durumlarda karşılaşılmaktadır. Bu durumda hasta yanlış olarak non-A non-B hepatiti olarak değerlendirilmektedir (20). Bu özellikle HBsAg negatif hastalarda HDV serolojik belirleyicilerin aranmadığı durumlarda önemlidir. Bu nedenle HBV sıklığının yüksek olduğu toplumlarda non-A non-B gibi başvuran hastalarda konvesan periyotta

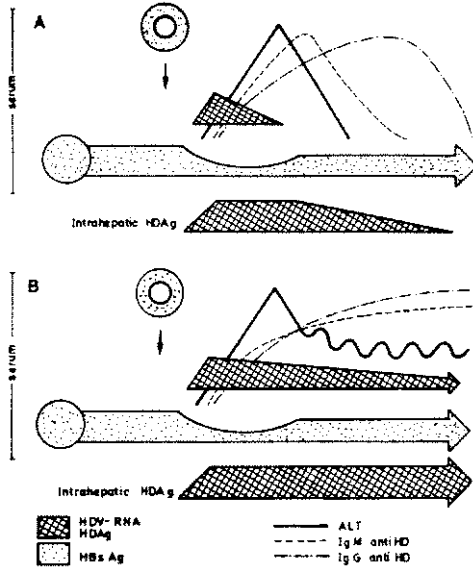
Tablo 2. HDV Enfeksiyonu Tanısı

	HBsAg	Erken Anti-HB IgM	HDAg	Total anti-HD	Geç anti-HD IgM
Akut HBV/HDV ko-enfeksiyonu	+	+	+	+	+
HDV süper enfeksiyonu	+	—	+/-	+	+
Kronik HDV enfeksiyonu	—	—/+	— +		+
Geçirilmiş HDV enfek.	+/-	-	-	+***	

* Nadir olarak HBsAg'ni, HDV tarafından HBV gen ürünle-
rindeki belirgin süpresyon neticesi saptanmayabilir.

** Karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinde immünohistokimya-
sal olarak gösterilebilir.

*** Düşük titrede.



Şekil 6 : HBV taşıyıcılarında HDV süperenfeksiyonu
serolojisi. A. Akut, iyileşen; B. Kronikleşen.

HBsAg'nin tekrar bakılması önerilmektedir. HBsAg taşıyıcılarında HDV süper enfeksiyonu geliştiğinde anti-HBe IgM antikor serumda saptanamamaktadır. Tanı HDV belirleyicilerinin gösterilmesi ile konulmaktadır (Tablo 2; Şekil 6). Süper enfeksiyon sırasında da fulminant hepatit gelişebilmektedir. Govindarajan ve arkadaşları

(18) ile Smedile ve arkadaşlarının (19) çalışmalarında sırası ile fulminant hepatit oranı %5 ile %42 olarak verilmiştir. Venezuela Juca kızılderelilerinde de delta enfeksiyonu epidemisi sırasında süper enfeksiyon gelişenlerde fulminant hepatit oranı %25 olarak bildirilmiştir (10).

II. Progresif Hastalık

HDV hepatiti, akut hepatit B'nin kronikleştiği bir çok vakada kronikleşmeden sorumludur. İtalyada Naples ve Cagliari gibi HDV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde bu oran sırası ile %39 ile %25 olarak verilmiştir (22). Yine İtalyada Napoliden Caporaso ve arkadaşları (23), HBsAg pozitif akut hepatitli 159 hastanın 2 yıllık takipleri sonucunda kronikleşme hızını %17,6 olarak vermişlerdir. Hastaların %75'inde anti-delta pozitifliğini göstererek kronikleşmeden HDV'yi sorumlu tutmuşlardır.

III. Kronik Hastalık

Kronik HDV enfeksiyonunda altta yatan HBV enfeksiyonu genellikle inaktiftir (24). İnaktif HBV enfeksiyonu anti-HBe pozitifliği ile HV sentezine ait belirleyicilerin (HBV DNA polimeraz) yokluğu ile karakterizedir. Fattovich ve arkadaşları (24), bu durumu HDV'nin HBV gen ürünlerinde meydana getirdiği baskılama ile açıklama yoluna gitmişlerdir. Carredo ve arkadaşları ise (25) sadece anti-HBe sıklığının kronik HBsAg taşıyıcıların da yüksek olması ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kronik delta enfeksiyonu olan HBV taşıyıcılarında genellikle aktif hepatit veya siroz rapor edilmektedir (10,23,25-28). Govindarajan ve arkadaşları (26), kronik persistant hepatit (KPH) de %43 oranında, kronik aktif hepatit (KAH)de ise %31,5 oranında anti-delta pozitifliği bildirmişlerdir. Colombo ve arkadaşları (27) ise KPH'de %13,6, KAH'de %31,7, aktif sirozda ise %51,5 oranında anti-delta pozitifliği bildirmişlerdir. Craxi ve arkadaşları (28), KPH'li hastaların %17,9'unda, siroz ve kronik hepatit'li hastaların ise %52,3'ünde anti-delta pozitifliği saptamışlardır.

Böylece yapılan klinik çalışmalar ile HDV süper enfeksiyonunun altta yatan kronik HBV enfeksiyonunu ağırlaştırdığı, sağlıklı taşıyıcılarda yeni hastalığa neden olduğu, minör hepatitleri ağır

HBV/HDV hastalığına dönüştürdüğü ve hastalığın seyrini ağırlaştırarak erken ölüme yol açtığı anlaşılmıştır.

Son zamanlarda Pozetto ve arkadaşlarının (29,30) yaptığı çalışmalar ile de HDV'nin hepatoma gelişmesini engellediği, hatta dağ sıçanlarında HDV süper enfeksiyonunun engellemediği, hatta dağ sıçanlarında HDV süper enfeksiyonunun hızla hepatoma gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.

PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Akut HDV süper enfeksiyonu ile şiddetli nekroinflamatuvar reaksiyon görülmektedir. Bu değişiklikler ortalama olarak 29 ay içinde sirozla sonlanmaktadır. Bu uzanış belirgin aktiviteyi takiben inflamasyon yatışmakta, hastalarda şiddetli ve ilerlemiş karaciğer hastalığı gelişmektedir. İnflamasyon ile intrahepatik HDAg'ni miktarı arasında ise ilişki gösterilememiştir (31). Ful-

minant hepalit'te ise histolojik bulgular HBV veya non-A non-B virüslerine bağlı fulminant hepatit'ten farklı değildir. Kronik delta enfeksiyonu olan kronik aktif hepatit'li hastalarda, portal ve parankimal inflamatuvar değişikliklerle, nekrozun ayrıca hepatosit çekirdeklerindeki displastik ve polipoid değişikliklerin daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç kronik karaciğer hastalıklarında HDV enfeksiyonunun önemli rol oynadığıdır. Henüz HDV enfeksiyonundan korunmada biyolojik bir ürün olmadığı gözü nünde tutulursa HBV enfeksiyonundan korunmanın aynı zamanda HDV enfeksiyonundan da koruyacağı açıktır. O halde yurdumuzda HBV enfeksiyonu ile savaşımın tüm güçle sürdürülmesini bir kez daha vurgulamak yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

- Rizetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d /anti d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18: 997-1003.
- Bonino F, Hoyer B, Shih JW-K, et al. Delta hepatitis agent: Structural and antigenic properties of the delta-associated particle. Infect Immun 1984 43:1000-1005.
- Bonino F, Heermann Kit, Rizetto M and Geerlich WII. Hepatitis delta virus: Protein composition or deta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. J Virol 1986, 58: 945-950.
- Michel M-L, Tiollais P. Structure and expression of the hepatitis B virus genome. Hepatology, 1987; 7: 615-635.
- Radimondo G, Smedile A, Gallo L, et al. Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug-addicts. Lancet 1982; 1: 249-251.
- Jacason IM, Dienstag JL, Werner BG, et al. Epidemiology and clinical impact of hepatitis D virus (delta) infection. Hepatology 1985; 5:188-191.
- Tassopoulos NC, Papaerongelu GJ, Roumelistou-Karayiannis A, et al. Serologic markers of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus infection in carriers of hepatitis B surface antigen who are frequently exposed to HBV. Hepato-Gastroenterol 1986; 33: 151-154.
- Weller IVD, Karayiannis P, Lok ASF, et al. Significance of delta agent infection in chronic hepatitis B virus infection: A study in British carriers. Gut 1983; 24:1061-1063.
- Zanetti AR, Ponzetto A, Forzani B, Hele C. Epidemiology of hepatitis delta virus, infection 1987; 15: 3^1.
- Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yuca Indians of Venezuela. Ann Intern Med 1984; 100: 339-344.
- Rizetto M, Morello C, Mannucci P.M. Delta infection and liver disease in hemophilic carriers of hepatitis B surface antigen. J Infect Dis 1982; 145:18-22.
- Rosina F, Saracco G, Rizetto M. Risk of post transfusion infection with hepatitis delta virus. A multicenter study. N Engl J Med 1985; 312:1488-1491.
- Znetti A, Ferroni P, Magliano E, et al. Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mother to off spring in Northern Italy. J Med Med Virol 1982; 9:139-149.
- Bonino F, Caposaro N, Dentico P, et al. Familiar clustering and spreading of hepatitis delta virus infection. J Hepatol 1985;1:225-226.
- Lettau LA, Al Fred HJ, Glenn RH, et al. Nosocomical transmission of delta hepatitis. Ann Intern Med 1986; 105: 631-635.
- Wang D-Q, Cheng H-H, Minuk GY, et al. Delta hepatitis virus infection in China. Int J Epidemiol 1987; 16: 79-83.
- Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Norden felt E. Clinical aspect of delta infection. Br Med J 1983; 236:87-90.
- Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: Role of elta agent. Gastroenterology 1984; 86: 1417-1420.

19. Smedile A, Verme G, Corgnel A, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2:945-947.
20. Chu CM, Liaw YF. Acute delta super infection in a previously unrecognised HBsAg carrier with transient loss of HBsAg simulating acute non A, non B hepatitis. *Gut* 1988; 29: 1013-1015.
21. Decock KM, Govindarajan S, Redeker AG. Serological response to hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987; 2: 1377.
22. Smedile A, Lavorini C, Arica S, et al. Epidemiologic patterns of infection with the hepatitis B virus-associated delta agent in Italy. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 223-229.
23. Caporosa N, Vecchio-Blanco CD, Servillo F, et al. Role of delta infection in the progression to chronicity of acute HBsAg positive hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 646-650.
24. Fattovich G, Boscoro S, Novanta F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type. *BJ Infect Dis* 1987; 155: 931-935.
25. Caredda F, Rossi E, D'Arminino Morforte A, et al. Hepatitis B virus associated coinfection and super infection with delta agent: In distinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985; 151:925-928.
26. Govindarajan S, Kanel GC, Peters RL. Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* 1983; 85:160-162.
27. Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, et al. Long-term delta super infection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85:235-239.
28. Craxi A, Raimondo G, Longo G, et al. Delta agent infection in acute hepatitis and chronic HBsAg carriers with and without liver disease. *Gut* 1984; 25:1288-1290.
29. Pozetti A, Hele C, Forzani B, et al. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1988; 94: A 583.
30. Pozetto A, Forzani B, Hele C, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis delta virus in the woodchuck animal model. *Gastroenterology* 1988; 94:A 583.
31. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta super infection in chronic hepatitis B virus-infected patients. Histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6:640-644.