

HEPATİT D VİRUSU (HDV) VE İNFEKSİYONLARI

Dr. A. Tefvik CENGİZ, Dr. G. İştar DOLAPÇI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
ANKARA

- ✓ Bu yazıda Hepatit D Virus (HDV) ve oluşturduğu infeksiyonlar gözden geçirilmiştir. HDV'nun yapısal özellikleri incelenmiş ve meydana getirdiği infeksiyonların kliniği, epidemiyolojisi, patogenezi ve tanı teknikleri üzerinde durulmuştur. Ayrıca tedavi ve korunmaya kısaca değinilerek, HDV'nun önemine dikkat çekilmiştir.

Anahtar kelimeler: HDV, anti-HDV, hepatit

- ✓ **Hepatitis D Virus and Infection**

In this report, Hepatitis D Virus (HDV) and its infections were reviewed. The basic structure of HDV have examined and clinical feature, epidemiology, pathogenesis and diagnostic procedures were considered. Also the importance of HDV was emphasized by summarizing treatment and prevention.

Key words: HDV, HDV antibody, hepatitis

Hepatit D Virus (HDV) ilk defa, 1977 yılında, Rizetto ve arkadaşları tarafından, İtalya'nın Turin kentinde kronik Hepatit B Virus (HBV) infeksiyonlu hastalarda ortaya çıkan bir antijen-antikör sistemi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾.

HDV'u defektif bir virustur ve taksonomik olarak "satellit"ler grubunda yer alır. Satelitler çoğalmaları için konak hücrelerini kendisine yardımcı olacak bir virusla birlikte infekte etmiş olmaları gereken nükleik asit moleküllerinden ibaret sub-viral ajanlardır. Satelitlerin içerdiği nükleik asit sekansları hem yardımcı olan virusun hem de konağın nükleik asit sekanslarından ileri derecede farklıdır. HDV animal viroloji kapsamında başka bir örneği olmayan bir virustur ve çoğalması için HBV'na gereksinim gösterir. Organizmada HBV olmadığı zaman HDV fonksiyonsuz kalır⁽²⁻⁶⁾.

Virusun Özellikleri:

HDV viryonunun; 4 ayrı komponentten oluşmuş, 36 nm çapında, 68 kDa ağırlığında, tek sarmallı RNA içeren sferik bir partikül

olduğu ve dışında HBV yüzey antijeninden (HBsAg) oluşmuş bir kılıf taşıdığı gösterilmiştir⁽⁷⁻¹¹⁾.

Viryonun iç tarafında HDV'na özgü 24 ve 27 kDa ağırlığında iki adet yapısal (strüktürel) delta antijeni (HDAg) bulunmaktadır. Küçük HDAg (24 kDa) HDV RNA'nın replikasyonu için gereklidir. Büyük HDAg (27 kDa) ise, HDV RNA replikasyonunu baskılar ve viryon partiküllerinin biraraya gelmesini (assembly) sağlar. HDAg deterjanlar, EDTA ya da etere dayanıklıdır, pH 2.4'de etkilenmez ancak pH 10.6'da antijenik özelliği büyük oranda inaktif hale geçer. HDAg, RNA yapısındaki viral genom ile birlikte 18 nm çapındaki nükleokapsidi oluşturur^(2,5,6).

HDV genomu, 1700 nükleotidden oluşmuş, tek sarmallı bir RNA'dan ibaret olup, kapalı sirküler bir yapı gösterir ve dallanmamış çomak benzeri bir şekil oluşturmak üzere baz çiftleri aracılığıyla kendi üzerinde katlanır. Genom replikasyonu sadece hepatosit nükleusunda gerçekleşir^(4,7,10,12).

HDV'nun hepatositler içine nasıl girdiği bilinmemektedir. HBV için önerilmiş re-

septörlerin hepsinin HBsAg'ninden oluşmuş bir kılıf taşıması nedeniyle HDV için de geçerli olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾. HDV'nun tek başına gerek doku kültürlerinde, gerekse insanlarda infeksiyona neden olmadığı ve hastalık tablosuna yol açmadığı bilinmektedir. HDV'nun HBV ile birlikte alınması ya da daha önceden var olan hepatit B infeksiyonuna eklenmesi ile hastalık oluşturabileceği şeklindeki klasik bilgilere karşılık, HDV'nin HBV dışındaki diğer hepadnavirusların varlığı halinde de replike olabileceği ve dolayısıyla infeksiyona yol açabileceği ileri sürülmektedir^(2,13,14). Hatta şempanze hepatositlerinden hazırlanan doku kültürlerinde herhangi bir hepadnavirus olmaksızın dahi HDV'nun replike olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da vardır^(9,15). Yine HBsAg'ni yokluğunda HDV replikasyonunu gösteren ve en azından immünkompresize hastalarda HBV'nun varlığının, HDV replikasyonu için her zaman gerekli olmadığını düşündüren yayınlar da bulunmaktadır⁽¹⁶⁾.

Epidemioloji:

HBsAg pozitif bireylerde yapılan anti-HDV (HDV antikoru) seroprevalans çalışmalarında HDV infeksiyonunun tüm dünyada görülebildiği, ancak dağılımın üniform olmadığı, bazı bölgeler ve ülkelerde görülme oranlarında farklılıklar bulunduğu saptanmıştır^(2,7-9). HDV'nun epidemiyolojisi, HBV'nunkine benzemekle birlikte, farklılıklar da izlenmektedir. HDV'na cevap genellikle geçtir, bu nedenle akut hepatit semptomları başladıktan sonra tanı için 2 ila 6 ay boyunca seri kan örnekleri alınması gerekir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda uyumsuzluklar gözlenmektedir. Kronik HBsAg taşıyıcılarında yapılan anti-HDV çalışmaları, HDV infeksiyonunun prevalansının üç farklı epidemiyolojik gruba göre değiştiğini göstermektedir:

1.Yüksek endemik grup (Yüksek HBV en-

demisi ile birlikte)

2. Ara endemik grup (Ara veya yüksek HBV endemisi ile birlikte)

3. Düşük endemik grup (Düşük, ara veya yüksek HBV endemisi ile birlikte)

Yüksek HDV endemisi olan ülkelerin çoğu gelişmemiş ülkelerdir. Toplumda HBV prevalansı da yüksektir. Buna bağlı olarak kronik karaciğer hastalığı sık izlenir. HDV için yüksek prevalans gösteren bölgeler başlıca, bazı Akdeniz ülkeleri, Batı Afrika, Güney Amerika'da Amazon yöresi, Güney Pasifik'teki bazı adalar ve bazı Orta Doğu ülkeleridir. Özellikle Tropikal Afrika ve Amazon yöresinde HDV infeksiyonunun, HBV ile infekte bireylere oranı çok yüksektir ve sıklıkla %60'ı geçmektedir^(7,9,17,18). İtalya da HDV infeksiyonunun yüksek oranda endemik olduğu ülkelere birisidir. Sagnelli ve ark⁽¹⁹⁾'nin yaptığı bir çalışmada, İtalya'da, HBsAg kronik taşıyıcılarında anti-HDV prevalansı %24.3 olarak bulunmuştur. Bu anti-HDV pozitif olguların %73'ü de 40 yaşın altında olarak saptanmıştır. Yüksek endemik bölgelerde, HBV infeksiyonu küçük yaşlarda kazanıldığından, hepatit D çocuk ve gençlerde HDV süperinfeksiyonu şeklinde görülmektedir. HDV koinfeksiyonu ise nadirdir. Bu bölgelerde insanlar küçük yaştan itibaren HBV ve HDV ile infekte olmaya başlarlar. Aile içi bulaşım vardır. Erişkinlerde ise direnç nedeni ile HDV süperinfeksiyonu daha azdır. Yüksek endemite gösteren bölgelerde ortalama %30'dan daha fazla anti-HDV pozitifliği gözlenmektedir^(7,9,17,18).

Düşük HDV endemisi olan ülkeler gelişmiş ülkelerdir. Bu ülkelerde HBV infeksiyonu azlığına bağlı olarak HDV endemisi düşük olabileceği gibi, Güneydoğu Asya ve Alaska'da olduğu gibi HBV infeksiyonu hiperendemik olmasına rağmen HDV düşük oranlarda görülebilir. HDV prevalansının, HBV prevalansının ileri derecede yüksek

olduğu bu gibi bölgelerde düşük bulunmasının nedeni açıklanamamıştır. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde de HDV prevalansı düşüktür ve genellikle damar içi ilaç alışkanlığı olanlarda HDV koinfeksiyonu şeklinde izlenir. Bu bölgelerde anti-HDV pozitifliği %10'dan azdır^(2,7,9,17).

Orta endemisite gösteren ülkeler; Akdeniz ülkeleri (Türkiye dahil), bazı Orta Doğu ve Asya ülkeleridir. Buralarda HBV prevalansı orta düzeyden yüksek düzeye kadar değişiklik gösterir. Bu bölgelerdeki HDV infeksiyonu, her iki grubun özelliklerini birden taşır. Risk gruplarında HDV koinfeksiyonu yüksekken, HBV taşıyıcıları ve HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalıklarında HDV süperinfeksiyonu görülür. Bu ülkelerde %10-30 arasında anti-HDV pozitifliği izlenir^(7,17).

Bu bulgulara göre HDV koinfeksiyonunun gelişmiş ülkelerde, HDV süperinfeksiyonunun ise gelişmemiş ülkeler ve Akdeniz ülkelerinde önemli olduğunu söyleyebiliriz. Ülkemizde de daha çok HDV süperinfeksiyonu ön planda gelmektedir^(7,20).

Çavuşlu ve ark.⁽²⁰⁾ asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında %1.05, akut HBV infeksiyonu olan olgularda %6.35 ve HBsAg pozitifliği ile birlikte kronik karaciğer hastalığı olan olgularda da %32.14 delta antikor pozitifliği saptamışlardır. Delta antikor pozitifliğinin asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük, buna karşılık kronik karaciğer hastalığı olan olgularda yüksek bulunduğu izlenmektedir. Araştırmacılar ülkemizde kronik karaciğer hastalığı ile HDV infeksiyonunun birlikteliğinin önemli boyutlarda olduğu yorumunu yapmışlardır.

Doğanay ve ark.⁽²¹⁾ kan donörlerinde %2.7, kronik hemodiyaliz hastalarında %8.1, kanserli hasta grubunda %1.3 ve kronik viral hepatit ile sirozlu olgularda %23 oranında anti-HDV pozitifliği saptamışlardır. Kronik viral hepatit ile siroz grubunun pozitiflik

oranı ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Balcı ve ark.⁽¹³⁾ asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında %15.83, hem HBsAg hem de anti-HBs negatif grupta da %1.66 HDAg pozitifliği bulmuşlardır. Bu çalışmada HBV infeksiyonu olmayan olgularda da (HBsAg ve anti-HBs negatif olan grup) delta antijeni saptanması, HBV infeksiyonunun olmadığı durumlarda HDV varlığını araştırmaya gerek olmadığı şeklindeki görüşlerin yanlışlığını göstermektedir.

Doğan ve ark.⁽²²⁾ da asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında %11.2, akut hepatit B'li olgularda %12.5 ve kronik B hepatitli olgularda %25 anti-HDV pozitifliği bulmuşlardır. Bu araştırmacılar HBsAg negatif 12 kişilik kontrol grubunda anti-HDV pozitifliği göstermemişlerdir. Yine bu çalışmada da kronik karaciğer hastalarındaki anti-HDV pozitifliği, asemptomatik HBsAg taşıyıcıları ve akut hepatit B'lilere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Poyraz ve ark.⁽¹²⁾ da 92 HBsAg pozitif serum incelemişler ve bunların 9'unda (%9.8) anti-HDV IgM pozitifliğini göstermişlerdir.

Sonsuz ve ark.⁽²³⁾, kronik viral hepatitli olgularda %42 anti-HDV pozitiflik oranına işaret etmişlerdir.

Oğuzoğlu ve ark.⁽²⁴⁾, HBsAg pozitif 43 akut viral hepatit olgusunun %2.3'ünde, 33 kronik viral hepatit olgusunun da %9'unda anti-HDV pozitifliği saptamışlardır.

Hasçelik ve ark.⁽²⁵⁾ ise, 69 olguluk bir grupta akut hepatitlilerde %15.4, kronik hepatitlilerde %50, sirozlularda %47.6 oranlarında hepatit delta antikoru varlığını bildirmişlerdir.

Tüm bu araştırmaların sonuçları Türkiye'de hepatit delta infeksiyonunun yaygınlığının çok yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmaların incelenmesinden elde edilen ortak sonuç, delta antikor

prevalansının asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük fakat kronik karaciğer hastalığı olan olgularda yüksek olduğunu yansıtmaktadır. Bu da kronik hepatit oluşumunda hepatit delta virusunun önemli rol oynadığını göstermektedir^(7,12,13,20-22).

Bulaş Yolları ve Risk Grupları:

HDV başlıca parenteral yolla bulaşmaktadır. Bu bakımdan transfüzyon yapılan hastalar, damar içi ilaç bağımlıları, hemodiyaliz hastaları ve özellikle hemofilililer yüksek risk altındadır^(9,10). Endemik olmayan ülkelerde delta infeksiyonunun damar içi ilaç kullananlarla sınırlı olduğu bilinmektedir^(2,5,22,26). Cinsel ilişki ve horizontal aile içi bulaşmaların da HDV'nun yayılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. İtalya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde hastaların çoğu HDV infeksiyonunu yaşamın erken dönemlerinde almaktadırlar ve erkekler kadınlardan daha yüksek oranlara sahiptir. Bu toplumlarda HDV infeksiyonlu olgularda ne transfüzyon ne de damar içi uyuşturucu bağımlılığı öyküsünün olamaması, bulaşmanın daha çok aile içi horizontal (inaparan parenteral ?) yolla olduğunu düşündürmektedir^(18,27,28). İtalya'da yapılan bir çalışmada da HDV infeksiyonu için en büyük risk olarak damar içi ilaç bağımlılığı ve anti-HDV pozitif bireylerle aile içi ilişki bulunmuştur. Yine aynı çalışmada anti-HDV pozitif bireyle aile içi ilişkide HDV geçiş riski 12.9 kat fazla bulunmuş, bu da HDV'nun bilinmeyen bir parenteral yolla geçtiğini göstermiştir⁽¹⁹⁾. Cinsel ilişkinin bulaştaki rolü tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmasına karşın, homoseksüellerde HBV'nun yüksek oranda görülmesine bağlı olarak HDV infeksiyonu oranlarının da yüksek olduğunu açıklayan çalışmalar da vardır⁽¹⁷⁾.

HDV'nun vertikal geçişinin ise HBV infeksiyonuna göre çok daha düşük oranlarda

olduğu saptanmıştır. Yine perinatal bulaş da düşük düzeydedir^(27,29).

HDV infeksiyonunun erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü belirtilmektedir⁽¹⁴⁾.

HCV da benzer özellikleri nedeniyle HBV ve HDV ile aynı risk gruplarını etkilemektedir. Akut HCV ve HDV süperinfeksiyonu, kronik HBV infeksiyonlu hastalarda aynı anda (eş zamanlı) veya takibinde olabilmektedir. Hepatitde viral interferans iyi bilinen bir fenomendir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda HCV'nun, hem HBV, hem de HDV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Liaw ve ark⁽²⁷⁾'nin yaptığı çalışmada da HCV ile koinfekte hastalarda hepatik HBcAg bulunamazken, HDAg de daha az oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte HCV'nun HDV üzerindeki baskılayıcı etkisi geçicidir ve kronik fazda HDAg daha sık olarak görülmeye başlamaktadır. HDV ile infekte ilaç bağımlılarının belirgin bir oranında anti-HCV'nin pozitif bulunduğunu ancak HCV pozitifliğinin hepatit D'nin klinik gidiş, morbidite ve mortalitesine etki etmediğini gösteren yayınlar da vardır. Dünyadaki farklı coğrafik bölgelerde HDV'nun farklı görünümünde olması, infekte eden HDV suşundaki genetik farklılıklara bağlanmaktadır⁽¹⁷⁾.

Patoloji:

HDV'na bağlı hepatitin diğer hepatitlerden ayırt edici patolojik bir özelliği yoktur. Ancak diğer formlardan daha şiddetli bir hepatit söz konusudur⁽⁷⁾.

Patogenez:

HDV infeksiyonunun karaciğerdeki hasarı klinik persistan hepatitin minör formlarından başlayarak, fulminan hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanır^(7,17). HDV tek başına patojen olmadığı için vücuttaki toksik etkisinin HBV'nunkinden ayırt edilmesi son derece güçtür⁽⁷⁾.

Akut hepatitte parenkimde ve portal alanlarda başlıca lenfositler ve makrofajlardan ibaret inflamatuvar hücreler baskındır. Hepatositlerde şişme ve eozinofilik nekroz gözlenir. Patolojik değişiklikler ağır olgularda konfluent, submasif ya da masif nekroz görünümü sergilerken, daha hafif olgularda genellikle yama tarzında ve fokaldır⁽¹⁷⁾.

Kronik hepatitteki histolojik değişiklikler de inflamasyon ve hepatosellüler nekrozdandır ancak inflamasyon daha çok portal yerleşimlidir ve lenfositler, makrofajlar ve histiyositlerden oluşur. Hepatositlerdeki nekroz, akut hepatitlere göre daha hafiftir. Hiperendemik bölgelerde sıklıkla şiddetli bir fulminan hepatit izlenirken, ara endemik bölgelerde hastalık sıklıkla kronikleşmektedir⁽¹⁷⁾.

Kimi coğrafi bölgelerde (Amazon bölgesi gibi) hepatositlerde karakteristik değişikliklere (morula cell) yol açan mikroveziküler steatoz görünümü yaygındır. Bu görünüme diğer bölgelerde daha çok ağır hepatit olgularında rastlanır⁽¹⁷⁾.

Yapılan bir çalışmada delta antijen etkisinin boyutlarının karaciğer hastalığının aktivitesi ile korelasyon göstermediği izlenmiştir. Bu durum vücuttaki immün sistemin karaciğer hastalığının patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir⁽⁷⁾. HDV enfeksiyonu patogeneğinde ileri sürülen bir başka olasılık da, oluşan immün yanıtın karaciğer hasarını oluşturabileceğidir. Bu mekanizmada sitotoksik T hücrelerinin rolüne değinilmiş, ayrıca HDAg ile yapılan aşılama sonrası şempanzelerde HDV enfeksiyonunun şiddetli geçtiği gösterilmiştir. Asıl belirleyici mekanizma ne olursa olsun, karaciğer lezyonları lenfosit infiltrasyonu derecesiyle ilişkilidir. Portal alanlardaki inflamasyonun derecesi HDAg pozitif hepatosit sayısı ile orantılıdır. Şiddetli bir inflamasyon ve HDAg pozitifliği fazla olan hastalar sıklıkla enfeksiyondan iyileşmekte ve HDV'ndan te-

mizlenmektedirler. Buna karşılık HDAg oranı düşüklüğü bir persistansın ya da karaciğer hastalığındaki ilerlemenin göstergesi olmaktadır.

Klinik Özellikler:

HDV tek başına hastalığa yol açmadığı için, HBV enfeksiyonuna ilave oluşumuna göre farklı klinik tablolar ve seyir gösterir. Buna göre; HDV ya HBV ile birlikte, aynı zamanda enfeksiyona neden olur (KOİNFEKSİYON) ya da kronik bir HBV taşıyıcısında enfeksiyona neden olarak, onun üzerine yerleşir (SÜPERİNFEKSİYON). Olağan bir B hepatiti ile HDV'nun neden olduğu ko-infeksiyon ya da süperenfeksiyon arasında ayırım yapmak klinik olarak güçtür. Böylece HDV enfeksiyonu üç değişik klinik tablo şeklinde karşımıza çıkar:

1. Delta hepatiti ko-infeksiyonu
2. Delta hepatiti süperenfeksiyonu
3. Kronik delta hepatiti^(2,7-9).

Ko-infeksiyon şeklinde klinik tablo tipik bir akut viral hepatitin tüm özelliklerine sahiptir. Ancak HDV enfeksiyonu diğerlerine göre biraz daha gürültülü seyredir. İnkubasyon dönemi genellikle HBV'nun enfeksiyon dozuna bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama 3-7 hafta olarak kabul edilmektedir. Preikterik dönemde yorgunluk, iştahsızlık, bulantı gibi nonspesifik belirtiler 3-7 gün süre için ortaya çıkabilir. Bu dönemde hepatitin biyokimyasal bulguları da saptanır. Bir ko-infeksiyon olgusunda serum transferazları tipik olarak ortalama 2-5 hafta ara ile iki kez yükselme gösterirler. Bu bifazik kalıp olguların yaklaşık %10-30'unda, başlıca damar içi uyuşturucu bağımlılarında gözlenmektedir. Genel olarak birinci yükselme HBV, ikinci yükselme ise HDV aktivasyonuna bağlanmaktadır. Ancak şempanze deneylerinde tersinin gözleendiği durumlar da olmuştur. Hastalık genellikle 2-10 haftalık

bir süre içinde kendiliğinden iyileşir, serum transaminazları normale döner ve vireminin göstergeleri (HBsAg, HBV DNA, HDV RNA ve anti-HDV IgM) serumdan kaybolur. Koinfeksiyon olguların sadece %2-7 kadarında kronikleşmektedir. Diğer taraftan HDV replikasyonu yoğun olduğunda hastalık daha ağır seyredebilir ve %2-20 olguda fulminan hepatit gelişebilir^(2,7,8,30).

Süperinfeksiyon şeklinde ise hepatit atağı oldukça ağır bir klinik tablo ile kendini gösterir ve yaklaşık olarak %70-95 olguda kronikleşmeye gider. Olguların siroza doğru ilerlemesi ise hızlı ve yüksek orandadır. Öncesinde HBV'na bağlı sirozu olan olgularda akut delta süperinfeksiyonu hepatik dekompanseasyonu ağırlaştırabilir ve ölüme yol açar. Delta süperinfeksiyonu bazı olgularda ise HBV replikasyonunu baskılamaktadır. Mekanizma tam olarak anlaşılacakla birlikte bu baskılamanın geçici olduğu bilinmektedir^(2,7,8,31). Koinfeksiyon sırasında daha sık görülen bu baskılanma sırasında HBsAg kaybolacağı için, Anti-HBc IgM tanıya yardımcı bir markır özelliğini almaktadır⁽³²⁾. HBV'nin kor bölgesine karşı oluşan bu antikorun serumda görülmesi aktif viral replikasyonu ve beraberinde gelişen karaciğer hasarını yansıtmaktadır^(33,34). HDV infeksiyonlarında HBsAg yanında anti-HBc IgM pozitifliği koinfeksiyonun varlığına, negatifliği ise süperinfeksiyonun geliştiğine işaret etmektedir^(34,35).

Kronik delta hepatiti genellikle akut delta süperinfeksiyonunu izler. Bu hastaların %84'ünde anti-HDV IgM pozitif olarak bulunmuştur. Hastaların çoğu asit, sarılık gibi ilerlemiş karaciğer hastalığının belirti ve bulguları ortaya çıkana dek asemptomatiktir. Bu hastalarda tanı çoğu kez rastlantısal olarak konmaktadır. Kronik delta hepatitli hastaların büyük çoğunluğunda 5 yıldan kısa bir süre içinde siroz gelişir^(7,8,36).

Seroloji:

HDV koinfeksiyonunda, HDV alımını takip eden 3-7 haftalık kuluçka döneminin sonlarına doğru, HBsAg pozitifliğinden sonra HDAg ve HDV RNA ortaya çıkar. Bu devrede HDAg serum ve karaciğer dokusunda tespit edilebilir. İyileşen olgularda HBsAg'nin kaybolmasından sonra HDV'nun çoğalması durur ve akut hepatit iyileşir, kronikleşme görülmez. IgM anti-HDV klinik belirtilerin başlamasından kısa bir süre sonra pozitif olur. Ancak bu cevap kısa süreli ve düşük titrelidir. Bir kaç ayda tamamen kaybolur. Anti-HDV (total) ise IgM anti-HDV'nu takiben yükselir, yüksek titrelere varmaz, daha geç düşmeye başlar ve kaybolur. Total anti-HDV içinde IgG hakimdir. Günümüzde akut delta hepatiti koinfeksiyonunun tanısında IgM anti-HDV'nun, bu mümkün değilse total anti-HDV'nun düşük titrede pozitifliği en kesin tanı aracı olarak kabul edilmektedir^(2,7,37).

HDV süperinfeksiyonunda ise kanda devamlı bir HBsAg pozitifliği vardır. HDV'nun alınmasını takiben yine IgM anti-HDV pozitifliği izlenir. IgM anti-HDV titresi önce yükselir sonra düşer. Bunun yanı sıra total anti-HDV titresi yükselmeye başlar. Anti-delta pozitifliği kanda HBsAg müsbetliği devam ettikçe yüksek titrelere devam eder. Çünkü bu durumlarda karaciğerde yoğun bir HDV replikasyonu ve buna bağlı kuvvetli bir antikor cevabı vardır^(7,37).

Kronik HDV süperinfeksiyonunda ise kanda HBsAg ile beraber yüksek düzeylerde devamlı anti-HDV tespit edilir. Kronik delta hepatiti tanısı, bilinen kronik hepatit bulgularını gösteren ve 6 ay veya daha uzun bir süre serumda hem HBsAg hem de yüksek titrelere anti-HDV bulunan hastalara konur^(7,37).

Tanı:

HDV infeksiyonunun özgül tanısı ya doğrudan virusa ilişkin göstergelerin (HDAG

ve HDV RNA) ya da virusun antijenik yapılarına karşı gelişen antikorların (anti-HDV IgG, IgM) saptanmasıyla konur.

HDAG'i hem karaciğerde, hem de serumda gösterilebilir. HDAG'nin karaciğerde gösterilmesi tanı için bir "altın standart" olmasına karşın, karaciğer biyopsisi gerektirdiğinden bazı özel durumlar dışında klinik uygulamada kullanılmaz. Karaciğerde HDAG'nin gösterilmesinde immunoperoksidaz ve immunofloresans yöntemleri kullanılmaktadır (7,37). Ancak infeksiyon yaşı uzadıkça biyopsi örneklerinde HDAG'i boyanma oranı düşer. HDAG'nin serumda gösterilmesi için RIA, ELISA ve immunoblotting (Western Blot) yöntemleri uygundur. Ancak immunoblotting yöntemi radyoizotopların kullanımını gerektirdiğinden uygulanması güçtür ve yaygın olarak ELISA yöntemi tercih edilmektedir. İnfeksiyonun ilk 2-3 haftasında HDAG'nin serumda pozitif olduğu kabul edilmektedir. Ancak kronik infeksiyonda HDAG'ine karşı gelişen antikorların (anti-HDV) immunkompleks oluşumuna yol açması nedeniyle ELISA ile genelde pozitiflik saptanamamaktadır(7).

Serumda HDV RNA'nın gösterilebilmesi için hibridizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Son yıllarda ise HDV RNA'nın gösterilmesinde RT-PCR yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. RT-PCR yöntemi, RNA hibridizasyon yöntemlerine göre 103-104 kat daha duyarlıdır(7,38). Yine, çift sarmallı, DNA'ya özgü monoklonal antikorların kullanıldığı mikro-ELISA yöntemi HDV amplikonlarının gösterilmesi amacıyla geliştirilmiştir ve bu yöntem de RT-PCR kadar duyarlıdır(7,38).

Anti-HDV antikorlarını saptamak amacıyla kullanılan RIA ya da ELISA formatındaki test kitleri IgM için immunocapture, IgG için ise kompetitif yöntemlere göre düzenlenmiştir. Bu testlerde antijen olarak hayvan ya da insanların infekte karaciğer veya in-

feksiyöz serumları, bazı kitlerde de rekombinan antijenler kullanılmaktadır. Ticari olarak bulunan kitler ya sadece IgM antikorları ya da hem IgG hem de IgM'yi içeren total anti-HDV için düzenlenmişlerdir(4,7,39). Bu testlerden elde edilen sonuçlar farklı olabilmekte ve infekte hastalar arasında HDAG'ne immün yanıtın heterojen olabileceğini göstermektedir (muhtemel HDV heterojenitesinden dolayı).

HDV infeksiyonlarının serolojik tanısında HBV göstergelerinin önemi büyüktür. HBsAg ile birlikte anti-HBc IgM pozitifliği koinfeksiyonu desteklerken, HBsAg ile anti-HBc total pozitifliği ve anti-HBc IgM negatifliği süperinfeksiyonu düşündürür(31,39,40).

Prognoz:

HDV koinfeksiyonunda %80-90 akut hepatit B ile beraber tam iyileşme olur. Ancak klinik tablonun yalnız başına izlenen HBV infeksiyonundan daha ağır ve prognoz daha kötü olduğu kabul edilmektedir(7,8).

HDV süperinfeksiyonunda ise kronik karaciğer hastalığına olumsuz etki ve prognozda kötüleşme beklenir. Bu olgularda %70'den fazla kronik hepatit ve siroz gelişimi olabilmektedir(7-9,37).

Tedavi:

HDV infeksiyonunun henüz kesin ve başarılı bir tedavisi yoktur. Kronik delta hepatiti için interferon tedavisi denenmektedir. IFN-a ile yapılan çalışmalarda serum HDV RNA, HDAG ve ALT düzeyleri düşmekte, tedavi sonunda karaciğer biyopsi örneklerinde %59 olguda histolojik nekro-inflamasyonda azalma ve hepatositlerden HDAG'nin kaybolması gözlenmektedir. Ancak tedavi bitiminden sonra alevlenme hemen her olguda ortaya çıkmaktadır. Son çalışmalar yüksek dozdaki (9 MÜ, 18 MÜ) interferonun daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir(41).

Korunma:

HDV, HBV'a bağımlı olduğundan HBV enfeksiyonunun önlenmesi, HDV'nin de önlenmesini sağlayacaktır. Kronik HBV taşıyıcıları açısından ise riskli girişim ve davranışlardan uzak kalmanın dışında alınacak bir önlem yoktur. HDV'ye karşı geliştirilmiş başarılı bir aşı bulunmamaktadır. Özellikle yüksek risk gruplarında B hepatiti için uygulanan aşının D hepatitine karşı da koruyucu olduğu kabul edilmektedir^(2,3).

Geliş tarihi: 14.11.1996

Yayına kabul tarihi: 26.02.1997

Yazışma adresi:

Prof.Dr. A. Tefik CENGİZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Morfoloji Binası Kat. 3
06100 Sıhhiye/ANKARA

KAYNAKLAR

- Rizetto M, Canase MG, Arico S et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (Delta/Antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18:997-1002.
- Badur S. Hepatit D Virusü. *Klinik Derg* 1988; 1(1): 25-28.
- Madejon A, Castillo I, Cotonat T et al. Significance of low HDV replication levels during the natural history of HDV infection. *J Hepatology* 1993; 17 (Suppl 3): 157-160.
- Poisson F, Baillou A, Dubois F et al. Immune response to synthetic peptides of hepatitis delta antigen. *J Clin Microbiol* 1993; 31(9): 2343-2349.
- Bonino F, Smedile A. Delta agent (type D) hepatitis. *Sem Liver Dis* 1986; 6: 28-33.
- Bergmann KF, Gerin JL. Antigens of hepatitis delta virus in the liver and serum of humans and animals. *J Infect Dis* 1986; 154: 702-706.
- Değertekin H. Delta Hepatiti "Kılıçturgay K (editör): Viral Hepatit'94" kitabında. VHSD yayını, İstanbul, 1994; s:237-247.
- Hasçelik G. Delta hepatiti. *Yeni Tıp Dergisi* 1987; 4 (6): 35-38.
- Dündar İH, Saltoğlu N, Yaman A ve ark. Bölgemizde anti-HDV prevalansı ve HBV markerları ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 24(3-4): 243-246.
- Gerritzen A, Brackmann H, Van Loo B et al. Chronic delta hepatitis in haemophiliacs. *J Med Virol* 1991;34:188-190.
- Hollinger FB, Diestag JL. Hepatitis B and D In: Manuel and Clinical Microbiology Murray PR(ed) ASM Press, Washington DC 1991; p: 1033-1049.
- Poyraz Ö, Öztop Y, Gürel M ve ark. HBsAg pozitif hastalarda hepatit delta IgM görülme sıklığı. *İnfeksiyon Derg* 1991; 5(4): 273-274.
- Balcı İ, Güngör S, Baydar İ. HBsAg taşıyıcılarında ve HBsAg negatif kişilerde HDag seroprevalansı. *Gaziantep Ü Tıp Fak Derg* 1993; 4: 7-10.
- Balık İ, Onul M. HBsAg pozitif çeşitli gruplarda hepatit delta virus enfeksiyonunun prevalansı ve klinik özellikleri. *A Ü Tıp Fak Mecmuası Behiç Onul özel sayısı* 1990; s: 15-82.
- Koff RS: Replication of the hepatitis D virus genome without hepatitis B virus. *J Virol* 1992; 66(4): 2310-2315.
- Samuel D, Bismuth H, Benhamou JP. Liver transplantation in cirrhosis due to hepatitis D virus infection. *J Hepatology* 1993; 17 (Suppl 3): 154-156.
- Rizetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections: Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatology* 1991; 13 (Suppl 4): 116-118.
- Craxi A, Tine F, Vinci M et al. Transmission of hepatitis B and hepatitis delta viruses in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: A regression analysis of indicators of risk. *Am J Epidemiol* 1991; 134 (6): 641-650.
- Sagnelli E, Strofolini T, Ascione A et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatology* 1992; 15: 211-215.
- Çavuşlu Ş, Keskin K, Koşan E ve ark. Ülkemizde delta hepatit sıklığı ve önemi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991; 21(2): 129-136.
- Doğanay M, Paturoğlu T, Utaş C ve ark. Değişik gruplarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HDV pozitifliğinin

- karşılaştırılması. Mikrobiyol Bül 1993; 27: 107-112.
22. Doğan Y, Özbal Y. Hepatit D virusu infeksiyonlarının sıklığı ve klinik önemi. İnfeksiyon Derg 1992; 6(2): 125-129.
23. Sonsuz A, Şentürk H, Akın P ve ark. Kronik B hepatitinde delta infeksiyon sıklığı ve önemi. Klinik Gelişim 1991; 4: 1251-1255.
24. Oğuzoğlu N, Artunkal S, Eğilmez N. Hepatit B virusu infeksiyonlarında delta antikor (anti-HD) araştırması. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (12-20 Eylül 1990) Kongre Özet Kitabında s: 26
25. Hasçelik G, Günalp A, Ustaçelebi S ve ark. HBsAg pozitif vakalarda D virus hepatiti prevalansı. Doğa Derg 1991; 15: 336-339.
26. WHO Report: Progress in the control of viral hepatitis. Bull WHO 1988; 66: 443-455.
27. Liaw YF, Chien RN, Chen TJ et al. Concurrent hepatitis C virus and hepatitis delta virus superinfection in patient with chronic hepatitis B virus infection. J Med Virol 1992; 37: 294-297.
28. Giusti G, Sagnelli E. Epidemiology of HDV infection in Southern Italy. Drug Clin Biol Res 1987; 234: 367-378.
29. Monno L, Angarano G, Santantonio T et al. Lack of HBV and HDV replicative activity in HBsAg positive intravenous drug addicts with immune deficiency due to HIV. J Med Virol 1991; 34: 199-205.
30. Jacobson IM, Dienstag JL. The delta hepatitis agent. Gastroenterol 1984; 86: 1614-1617.
31. Wu JC, Chen CM, Chen TZ et al. Prevalance and type of precore hepatitis B virus mutants in hepatitis D virus superinfection and its clinical implications. J Infect Dis 1996; 173(2): 457-459.
32. Polish LB, Gallagher M, Fields HA et al. Delta hepatitis: Molecular biology and clinical and biologic features. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 211-229.
33. Sjögren M, Hoofnagle JH. Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. Gastroenterol 1985; 89: 252-258.
34. Maruyama T, Ino S, Koike K et al. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterol 1993; 105: 1141-1151.
35. Marinos, Smith HM, Naoumou NV et al. Quantitative assesment of serum IgM anti-HBc in the natural cause and during interferon treatment of chronic hepatitis B virus infection. Hepatol 1994; 19: 303-311.
36. Sherlock S, Thomas HC. Delta virus hepatitis. J Hepatol 1986; 3: 419-423.
37. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Durupınar B ve ark. Viral hepatitde serolojik tanı. Ank Hst Tıp Bül 1992; 27(1): 43-47.
38. Cariani E, Ravaggi A, Puoti M et al. Evaluation of hepatitis delta virus RNA levels during interferon therapy by analysis of polymerase chain reaction products with a nonradioisotopic hybridization assay. Hepatology 1992; 15: 685-689.
39. Craig JR, Gevindarajan S, Decock KM. Delta viral hepatitis. Pathol Annu 1986; 21: 1-21.
40. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic expression of hepatitis B core and surface antigens in chronic hepatitis delta virus infection. J Hepatol 1992; 16: 153-158.
41. Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH et al. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic delta hepatitis. J Med Virol 1994; 44: 389-393.

