

# AKUT DELTA HEPATİTİ

**Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu**

## GENEL BİLGİLER ve EPİDEMİYOLOJİ

Rizzetto ve ark. (1) 1977 yılında hepatit B'li hastaların karaciğer biyopsilerinde hepatosit nuklesunda yerleşmiş, daha önce bilinmeyen bir antijenik yapı keşfettiler ve bunun yeni bir hepatotrop virusun bulgusu olduğunu gösterdiler. Delta virusu denen bu ilginç patojenin genomik yapısı 1986'da tam olarak çözüldü. Sonraki yıllarda en az 8 farklı genotipi olduğu gösterildi (2). Genotip 1 Avrupa, Ortadoğu, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'da, genotip 2 uzakdoğu ülkelerinde ve genotip 3 ise Güney Amerika'da daha baskındı. Daha az bilinen genotip 4-8 Afrikalı hastalarda görülür ve daha çok HBV genotip A-E ile birliktedir. Hepatit D (Delta) virusu (HDV), insan için patojen olan bilinen en küçük virustur ve kendine has bir çoğalma tekniği vardır. Genomik yapısı tek sarmallı 1.7 kb sirküler RNA'dan oluşur. Ortada delta antijeni ve periferde (kılıf) HBsAg bulunur. Sınıflandırılmamış bir hepatotropik virus olup (deltaviruslar ailesine mensup!), sadece hepatit B virusu varlığında infeksiyöz ve patojendir (ancak yalın anlamda genomik replikasyonu için HBV'ye bağımlı değildir). Bu nedenle "satellite virus", parazitik virus veya defektli virus gibi isimler alır. HBV'nin yardımcı fonksiyonuna bağımlı bir virus olduğu için, HDV infeksiyonunun klinik seyri ve sonuçları zemindeki HBV infeksiyonu ile yakından ilgilidir (1-4). Başlıca 2 grup insan HDV infeksiyonuna maruz kalır; 1) HBV ve HDV infeksiyonu açısından riskli kişiler (HBV ve HDV seronegatif kişiler), 2) Kronik HBV infeksiyonu olanlar (inaktif taşıyıcı ve aktif HBV infeksiyonlu kronik hepatit veya sirozlu hastalar). HBV'ye karşı bağışık kişiler (anti-HBs ve anti-HBc pozitif, veya sadece anti-HBs pozitif) HDV infeksiyonunda da korunurlar.

HDV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma yolları HBV infeksiyonuna benzer. HBV'den korunma aynı zamanda HDV'den korunma demektir. Kronik HBV infeksiyonluların yaklaşık %5'inde HDV infeksiyonu vardır. Giderek azalan hatta bazı ülkelerde kaybolmaya yüz tutan bir infeksiyon olan Delta hepatiti, hala milyonlarca insanı etkilemektedir (5,6). HBV prevalansının düşük olduğu ülkelerde akut D hepatiti damar içi uyuşturucu kullananlar, çok sayıda transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları ve homoseksüellere sınırlı bir infeksiyon iken, HBV infeksiyonunun endemik olduğu ülkeler ve bölgelerde (örneğin güney İtalya ve güneydoğu Türkiye) horizontal ve aşikar olmayan ("inapparent") parenteral bulaşma önemli rol oynar (2,5,7-11-14). Ancak son yıllarda kan ve kan ürünlerinin etkili kontrolü ve cerrahi girişimlerdeki riskin azalması sonucu, damar içi uyuşturucu kullanımı, aile içi infeksiyonlu kişi ile temas ve çok kişi ile seksüel ilişki başlıca bulaşma yolları olarak tanımlanmıştır (15). İtalya'da HBV aşılması ile beraber akut B ve D hepatiti vakalarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (16). Akut delta hepatiti insidensi milyon kişide 2.8 vakadan 0.5 vakaya azalmıştır. Benzer durum yaklaşık 15 yıldır HBV aşılmasının üniversal olarak yapıldığı ülkemiz için de söz konusu olabilir.

## KLİNİK ÖZELLİKLER ve TANI

Akut D hepatiti gerek tanı özellikler gerekse klinik seyir ve sonuçları bakımından birbirinden farklı iki ayrı şekilde olur; **Koinfeksiyon** ve **süperinfeksiyon**. Daha önce HBV seronegatif olan kişide meydana gelen akut D hepatiti koinfeksiyon, HBsAg pozitif olduğu bilinen (kronik HBV enfeksiyonlu) kişilerde oluşan akut D hepatiti ise süperinfeksiyon olarak tanımlanır (1,2,3,15). Aşağıda daha ayrıntılı olarak incelenecek olan bu klinik tiplere geçmeden önce, akut delta hepatiti, daha genel olarak HDV enfeksiyonu tanısı için HBV enfeksiyonlu her hastada HDV serolojik testlerinin yapılmasının olmazsa olmaz tek geçerli yol olduğunu vurgulamamız gereklidir. Aksi takdirde delta hepatiti tanısı koymamız hiçbir zaman mümkün olmaz.

### **Akut Delta Koinfeksiyonu**

Eş zamanlı ve kısa süre içinde ard arda akut HBV ve HDV enfeksiyonu sonucu oluşan, sıklıkla tek başına olan akut B hepatitinden klinik ve laboratuvar olarak ayırt edilemeyen bir akut viral hepatit tablosudur. Ancak bazı hastalarda saptanabilen bifazik enzim yükselmesi (önce Delta sonra B hepatitine bağlı) tipik bir bulgudur (1-3). Bu sıklıkla damar içi ilaç kullananlarda görülür. Bir kaynaktan HBV ve kısa süre içinde diğer bir kaynaktan HDV bulaşır ve bifazik enzim yükselmesini teorik olarak izah eder. Aynı kaynaktan her iki virus bulaşabilir. Buna göre HDV, HBV replikasyonunu baskılayarak dominant virus olur ve ilk hepatit atağını yapar. Daha sonra HDV ile enfekte hepatositlerin klirensi sonucu HBV reaktivasyonu ve ikinci hepatit atağı meydana gelir. Genel kanaat koinfeksiyonda kronikleşme riskinin artmadığı şeklindedir (3). Ancak bu konuda ayrıntılı ve berrak sonuçları olan çalışma sayısı çok azdır. Bu selim seyir bilgisinin ana kaynağı İtalya'da yapılan ve 42 akut Delta koinfeksiyonlu hastanın tamamında anti-HBs geliştiğini ve kronikleşme olmadığını belirten eski bir yayındır (17).

Avrupa kökenli başka yayınlarda hepatit B'ye bağlı fulminan hepatit vaka serilerinde Delta hepatitinin sık olduğu, bunların önemli bir kısmının akut delta koinfeksiyonu olarak geliştiği belirtilmektedir (17a, 17b). Özellikle 29 HBsAg pozitif fulminan hepatit hasta içeren İspanyol serisinde, 19 hastada (%65) serolojik olarak HDV enfeksiyonu vardır ve 14 hastada (Delta vakalarının %74'ü) anti-HBc IgM pozitifliği saptanarak koinfeksiyon tanısı konmuştur. Tanıda HDAg ve anti-HDV total serolojik testleri (%63 oranında pozitif), anti-HDV IgM testinden (%47 pozitif) daha duyarlı bulunmuştur. 29 vakalık seride sadece 2 vakada (%7) HBV DNA pozitifdir, HDV enfeksiyonlu 19 hastanın da sadece 3'ünde (%16) HDV RNA tesbit edilmiştir. Bu fulminan seyirli vaka profiline uygundur. Yanı aşırı kuvvetli immün yanıt virusların kısa sürede klirensine yol açabilir. Yani antijen testleri ve HBV DNA negatifleşebilir. Ancak günümüzde çok daha duyarlı testlerle HBV DNA ve HDV RNA tayinleri yapılmakta olup, bu konuda yeni verilere ihtiyaç vardır.

Fulminan hepatit riski akut Delta koinfeksiyonundaki ikinci önemli tartışma konusudur. Özellikle damar içi ilaç kullanan topluluklarda ve genotip III HDV virusunun (sitopatik etkili, mikroveziküler steatoz ile karakterli ve sıklıkla HBV genotip F ile birlikte?) endemik olduğu Güney Amerika ülkelerinde fulminan hepatit sıklığının %10 ile 40 arasında olduğu

belirtilmiştir (18-21). Rusya'nın Samara kentinde saptanan fulminan hepatit vakalarının %40'ından akut Delta koinfeksiyonu (genotip I ve HBV genotip D) sorumlu bulunmuştur ve damar içi uyuşturucu kullanımı en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır(22). Bu veriler genotip yanı sıra, konağın özellikleri (immün sistem vb), HDV infeksiyonunun bulaşma şekli ve belki de inokülasyon miktarının fulminan hepatit gelişmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Güneydoğu Asya'da sık olan genotip II Delta infeksiyonunda ise fulminan hepatit sıklığının daha az, ancak kronikleşen hastalarda prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir (23). Türkiye'de yapılan bir çalışmada akut Delta koinfeksiyonu sıklığı %13 (237 akut B hepatitli hastanın 31'inde akut Delta), ciddi veya fulminan hepatit gelişme oranı %10 (tek başına akut B hepatitinde %8), bifazik enzim yükselmesi %30 (tek başına B hepatitinde %8) ve kronikleşme ise %5 (tek başına B hepatitinde %4) olarak belirtilmiştir (19). Türkiye ile ilgili bir diğer önemli bilgi HBV için genotip D ve HDV için genotip I sıklığının %100 olduğudur (24).

Akut Delta koinfeksiyonu biyokimyasal ve klinik özellikleri açısından akut B hepatitinden ayırt edilemez. Her akut B hepatiti düşünülen hastada HDV serolojik göstergelerinin araştırılması tanı için tek yoldur. Belirli "cut-off" değerlerinde akut B hepatitini gösteren anti-HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti-HDV testinin pozitif olması tanı koydurucudur (Şekil-1). Ancak anti-HDV testi erken dönemde negatif olabilir. Bu sakıncayı gidermek için 30-40 gün sonra tekrar bakılmalıdır (11, 21). HDV RNA (PCR), anti-HDV IgM ve HDAg gibi testlerin kullanılması tanı duyarlılığını artırır. Ancak bunlar pratik ve rutin testler değildir. Salassa ve ark. (20) %11'inde akut Delta koinfeksiyonu saptanan 245 akut B hepatitli hastadaki araştırmada, HDV RNA ve diğer testlerle akut Delta koinfeksiyonu tanısını teyid ettikleri hastalarda anti-HDV'nin erken dönemde %15 oranda pozitif olduğunu, 30 gün sonra tekrarlandığında tüm hastalarda pozitif bulunduğunu belirtmişlerdir.

### **Akut Delta Süperinfeksiyonu**

Akut Delta hepatitinin en sık görülen şeklidir. Değişik serilerde inaktif HBV taşıyıcılarında daha az olmak üzere, kronik HBV infeksiyonlu hastalarda (özellikle kronik hepatit ve sirozlarda) yüksek oranda anti-HDV seropozitifliği ve Delta hepatitinde kronikleşme bildirilmiştir. İnaktif HBV taşıyıcılarda anti-HDV sıklığının az olması akut Delta süperinfeksiyonunun sıklıkla kronikleştiği ve hemen daima ilerleyici ve ciddi karaciğer hasarına sebep olduğunun dolaylı bulgusu olabilir. Değişik yazılarda akut Delta süperinfeksiyonundan sonra kronikleşme oranları ya da HBsAg pozitif kronik hepatit ve sirozlu hastalardaki anti-HDV seroprevalansı %20-90 arasında değişmektedir ve bu kronikleşme özellikle kronik hepatitli ve sirozlu hastalarda fulminan hepatite, dekompansemana ve ölümlere sebep olabilmektedir (12, 17, 22-30). Gerek inaktif HBV infeksiyonlularda HBeAg negatifliği, gerekse HDV infeksiyonunun HBV replikasyonunu baskılayıcı etkisi nedeniyle kronik Delta hepatitli hastaların çoğunda HBeAg negatifliği, HBV DNA negatifliği veya düşük derecede pozitifliği ile karakterli nonreplikatif veya düşük derecede replikatif bir HBV infeksiyonu profili söz konusudur (31-33). Akut Delta süperinfeksiyonunun serolojik tanısı anti-HDV pozitifliği ile konur. Kronikleşen vakalarda anti-

HDV pozitifliği giderek artan titrelerde devam eder. Yüksek titrede anti-HDV, HDV RNA pozitifliği ve dokuda HDAg kronik Delta hepatitinin en güvenilir tanı araçlarıdır (1, 2, 11, 34, 35). Kronikleşen akut Delta süperinfeksiyonunun serolojik bulguları Şekil-2’de gösterilmiştir. Akut Delta hepatitinin koinfeksiyon ve süperinfeksiyon tiplerinin ayırt edilmesinde en önemli serolojik test anti-HBc IgM’dir. Anti-HBc IgM koinfeksiyonda pozitif, süperinfeksiyonda negatiftir. Pratik olarak HBsAg pozitif her hastada anti-HDV testi bakılmalıdır. Akut hepatit tablosundaki hastalarda ise 30 gün sonra anti-HDV testi tekrarlanmalıdır. Delta hepatiti tanısı koymanın en pratik yolu budur. Klinik olarak akut hepatitik alevlenmesi olan kronik HBV infeksiyonlulara anti-HDV’nin negatif olduğu erken dönemde, HDV süperinfeksiyonu ancak HDV RNA PCR ile tesbit edilebilir. Günümüzde daha güvenilir ve stabil yöntemler ölçülebilen HDV RNA tanı ve tedaviyi değerlendirmede en önemli testtir (36, 37). HDAg ve anti-HD IgM yararlanılabilecek diğer testlerdir, ancak duyarlılıkları yüksek değildir. Tablo-1’de Akut Delta hepatiti için serolojik testlerin kullanımı özetlenmiştir (38, 39).

**Tablo-1 HDV infeksiyonunda serolojik testlerin değerlendirilmesi**

Klinik	Anti-HBc		anti-HDV*	Anti-HDV**		HDV RNA**	TANI
	HBsAg	IgM		IgM			
AKUT HEP.	+/-	+	-	-	-	Akut B Hepatiti	
AKUT HEP (HBV/HDV)	+/-	+	+	+	+	Koinfeksiyon	
AKUT HEP (HBV+HDV)	+	-	+	+	+	Süperinfeksiyon	
KRONİK HEP	+	-	+	+	+	Kronik D hepatiti	

*\*İlk test negatif ise 30 gün sonra tekrarlanmalıdır, \*\*Rutin testler değildir, gerektiğinde başvurulur.*

## TEDAVİ

Akut Delta hepatitli hastalar fulminan hepatit açısından yakından izlenmelidir. Normal seyirli koinfeksiyonda iyileşme beklenirken, süperinfeksiyonda kronikleşme sıktır. Akut Delta hepatiti tedavisinde etkili bir ilaç yoktur. Fulminan seyir yani akut karaciğer yetersizliği gelişen vakalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir. Kronikleşen vakalarda uzun süreli interferon alfa tedavisi kısmen etkildir (35, 40). Diğer taraftan akut delta hepatiti (HBV/HDV koinfeksiyonu) sırasında kronik C hepatitinde iyileşme (klirens) geliştiği yazılmıştır (41). Bir çok tedavi araştırması devam etmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1) Rizzetto M. The Delta Antigen. *Hepatology*. 1983; 3: 729-37.
- 2) Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31-40.
- 3) Bonino F, Smedile A. Delta antigen (type D) hepatitis. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 28-33.
- 4) Koff RS. Replication of the hepatitis D virus genom without hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1992; 102: 1813-14.
- 5) Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 824-27.
- 6) Heller T, Hoofnagle JH. Denying the wolf Access to sheep's clothing. *J Clin Invest* 2003; 112: 319-21.
- 7) Lange R, Cone EC, Snyder FR. The association of hepatitis Delta virus and hepatitis B virus in parenteral drug users. *Arch Intern Med* 1990; 150: 365-68.
- 8) Buti M, Mas A, Sanches-Tapias JM, Esteban R, et al. Chronic hepatitis D in intravenous drug addicts and non-addicts. *J Hepatol* 1988; 7: 169-74.
- 9) Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Bonino F, et al. Epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992; 15: 211-15.
- 10) Wu J-C, Lee S-D, Govindarajan S, et al. Sexual transmission of hepatitis D virus infection. *Hepatology* 1990; 11: 1057-61.
- 11) Stroffolini T, Ferrigno L, Cialdea L, et al. Incidence and risk factors of acute Delta hepatitis in Italy: results from a national surveillance system. *J Hepatol* 1994; 21: 1123-26.
- 12) Rizzetto M. Hepatitis D:the comeback. *Liver İnt* 2009; 29(s1):140-42.
- 13) Degertekin H, Yalcin K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey:an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 25-34.
- 14) Yurdaydin C. Delta hepatitis in Turkey. Decreasing but not vanishing and stil of concern. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 74-75.
- 15) DiBisceglie AM, Negro F. Diagnosis of hepatitis Delta virus infection. *Hepatology* 1989; 10: 1014-1016.
- 16) Mele A, Mariano A, Tosti ME. Acute hepatitis Delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dise* 2007; 44: e17-24.
- 17) Smedile A, Dentico P, Zanetti A et al. Infection with Delta agent in chronic HBsAg carriers. *Gastroenterology* 1981; 81: 992-7.
- 17a) Krogsgaard K, Mathiessen LR, Aldershvile J, Kryger P, Andersson P, Hansson BG, et al. Delta infection and hepatitis B virus replication in Danish patients with fulminant hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 127-33.
- 17b) Mas A, Buti M, Esteban R, Sanches-Tapias JM, Costa J, Jardi R, et al. Hepatitis B virus and hepatitis D virus replication in HBsAg positive fulminant hepatitis. *Hepatology* 1990; 11: 1062-65.
- 18) Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: Role of delta antigen. *GAstroenterology* 1984; 86: 1417-20.
- 19) DeCock K, Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG. Delta hepatitis in Los Angeles area: A report of 126 cases. *Ann Intern Med* 1986;105: 108-114.
- 20) Lefkowitz JH, Goldstein H, Yatto R, Gerber MA. Cytopathic liver injury in acute Delta virus hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1262-6.
- 21) Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus/hepatitis S virus coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996; 174: 920-26.
- 22) Flodgren E, Bengtsson S, Knutssen M, Strebkova EA, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: Molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311-16.

- 23) Wu J-C, Choo K-B, Chen C-M, et al. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet* 1995; 346: 939-41.
- 24) Balik I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 48-54.
- 25) Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyılmaz AR, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115-29.
- 26) Salassa B, Daziano E, Bonino F, et al. Serological diagnosis of hepatitis B and Delta virus (HBV/HDV) coinfection. *J Hepatol* 1991; 12: 10-13.
- 27) Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen carriers. *Gastroenterology* 1983; 85: 669-73.
- 28) Liaw Y-F, Chen T-J, Chu C-M, Lin H-H. Acute hepatitis delta virus superinfection in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 41-45.
- 29) Govindarajan S, KAnel GC, Peters RL. Prevalence of Delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* 1983; 85: 160-2.
- 30) Caporaso N, DelVecchio-Blanco C, Servillo F, et al. Role of Delta infection in the progression to chronicity of acute HBsAg positive patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 646-50.
- 31) Lindth G, Weiland O, HAnsson BG, Svedmyr A. Delta infection among patients with chronic hepatitis B in the Stockholm region. *Infection* 1984; 12: 27-30.
- 32) Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET. Hepatit B virusu infeksiyonunda Delta antikor (anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim* 1988; 2: 30-33.
- 33) Colombo P, DiBlasi F, Magrin S, et al. Smouldering hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease and hepatitis Delta virus infection. *J Hepatol* 1991; 12: 64-69.
- 34) Ökten A, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Badur S, Yalçın S. Kronik Delta hepatitin klinik özellikleri. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 8-14.
- 35) DeCock KM, Govindarajan S, Redeker AG. Fulminant Delta hepatitis in chronic hepatitis B virus infection. *JAMA* 1984; 252: 2746-48.
- 36) Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Delakos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2009; 30: 430-37.
- 37) Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirshner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus RNA assay using the Cobas TagMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2022-29.
- 38) Liaw Y-F, Dong J-T, Chiu K-W, et al. Why most patients with hepatitis delta virus infection are seronegative for hepatitis B e antigen. *J Hepatol* 1991; 12: 106-9.
- 39) Buti M, Esteban R, Roggendorf M, et al. Hepatitis D virus RNA in acute Delta infection: Serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology* 1988; 8: 1125.
- 40) Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hep* 2005; 12: 2-9.
- 41) Deterding K, Pothakamuri SV, Schlaphoff V, et al. Clearance of chronic HCV infection during acute delta hepatitis. *Infection* 2009; 37: 159-62

Prof.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU  
Istanbul Memorial Hastanesi  
Gastroenteroloji-Hepatoloji Bölümü  
Okmeydanı İstanbul 34385

[ycoglu@gmail.com](mailto:ycoglu@gmail.com), [yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr](mailto:yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr)  
GSM 0542 891 0151