

## HBV – DNA NEGATİF KRONİK HBsAg TAŞIYICISI BİR OLGUDA HEPATİT DELTA VİRUS ENFEKSİYONU

### HEPATITIS DELTA VIRUS INFECTION IN A HBV – DNA NEGATIVE CHRONIC HBsAg CARRIER PATIENT

Neziha YILMAZ\*, Emel ARIBAŞ\*\*, Mustafa Aydın ÇEVİK\*\*\*  
Mustafa ULUKANLIGİL\*\*\*

**Özet:** Bu olgu, kronik HBsAg taşıyıcısı bir kişide gelişen delta süper enfeksiyonunun HBV replikasyonunu inhibe ettiğini vurgulamak için sunuldu. Serolojik olarak non replikatif fazda olan ancak klinik olarak ağır seyir gösteren böyle vakalarda, HBV için en spesifik aktif replikasyon göstergesi olarak kabul edilen serum HBV-DNA'sının önemi vurgulanmaya çalışıldı.

**Summary:** This case was presented to stress that the delta superinfection developed in a chronic HBsAg carrier, might inhibit the replication of Hepatitis B virus (HBV). The importance of serum HBV-DNA, which is accepted as the most specific active replication marker for HBV, in such cases which are serologically non replicative phase but clinically severe disease, was emphasized.

## G İ R İ Ő

Viral hepatit, karaciğer nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize sistemik ve ciddi bir hastalıktır. Etyolojisinde genellikle primer viral hepatit etkenleri olarak adlandırılan hepatit A, B, C, Delta, E (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) virusları ve daha az oranda da EBV, CMV, HSV, Coxsackie B, Echo, Ebola, Lassa virusları rol alır (1-3).

Primer hepatit etkenleri arasında sayılan hepatit delta virusu (HDV), dış zarfını HBsAg, kor'unu delta antijeni RNA'sının oluşturduğu 35-40 nm çapında defektif bir RNA virusudur. Yapısal olarak defektif bir virus olan HDV'nun replike olması ve karaciğerde enfeksiyon oluşturması için mutlak olarak HBV'den elde edebileceği tamamlayıcı fonksiyonlara ihtiyacı vardır. Bu yüzden de sadece hepatit B virusu (HBV) ile enfekte kişilerde görülür ve yüksek oranda patojendir (3-5).

---

\* Refik Saydam Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı Ankara.

\*\* Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Ankara.

\*\*\* Ankara Hastanesi, Ankara.

HDV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı önceleri HBV antijenlerine (HBsAg, HBeAg, intrahepatik HBcAg) bakılarak değerlendirilmiştir. Yapılan muhtelif çalışmalarda, kronik hepatit delta (KHD) enfeksiyonu olan hastaların serumlarında düşük titrelerde HBsAg, HBeAg ve anti-HBe'nin bulunması ile intrahepatik HBcAg'nin kaybolduğu veya düşük oranlarda tesbit edildiğine dayanılarak HDV'nun varlığında HBV replikasyonunun inhibe olduğu düşünülmüştür (6-10).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, HBV replikasyonunu ve enfektivitesini gösteren markerler içinde (HBsAg, HBeAg, intrahepatik HBcAg, DNA-polimeraz) serum HBV-DNA'sının en özgül ve en duyarlı olduğu gösterilmiştir (11-13).

*Olgu:* A.T., 41 yaşında, erkek. Göz aklarında ve ciltte sararma, idrar renginde koyulaşma, yorgunluk, karında şişkinlik ve huzursuzluk şikayetleri ile 5.4.1991 tarihinde 4658 protokol no ile S.B. Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvuran hasta ikter etyolojisi ön tanısı ile tetkik ve takip edilmek üzere yatırıldı.

Şikayetleri yaklaşık olarak 8-10 gün kadar önce başlayan hastanın anamnezinde bulaşı izah edecek sarılıklı ile temas, kan transfüzyonu, tek kullanımlık olmayan enjeksiyon, operasyon, diş çekimi, hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü alınmadı. Ancak 1984 yılında hepatit nedeniyle 6 ay kadar Numune Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edildiği öğrenildi. Soy geçmişinde kayda değer bir patoloji bulunamadı.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde: Genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, yer ve zaman oryantasyonu iyi, mecburi durumu yok, cilt ve skleraları ikterik, turgor ve tonus normal ve dil nemli idi. A=37 °C, Nb=100/dk. TA=130/75 mm Hg idi. Batın, muayenede şiş görünümde, karın cildi ikterik, karaciğer ele gelmemekte, traube kapalı, dalak kosta yayını 2 (iki) cm geçmekte. Batın perküsyonunda açıklığı yukarı bakan matite alınıyordu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulgu saptanamadı.

*Laboratuvar Bulguları:* Hb = % 90, Htc = % 40, BK= 5000/mm, Sd = 33 mm/h, PY = patolojik bulgu yok. İdrarda bilirubin (++++), ürobilinojen artmış. İdrar mikroskopisi normaldi. Kan biokimyasının seyri aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

| Tarih    | SGOT | SGPT | AP  | T.Birb/D.Blr. | T.protein/Alb. | Lipid | Kolest. | Protrom Zamanı |
|----------|------|------|-----|---------------|----------------|-------|---------|----------------|
| 05.04.91 | 926  | 554  | 193 | 10.8/6.7      | 7/2.8          | —     | —       | —              |
| 11.04.91 | 966  | 565  | 125 | 25/14         | —/—            | —     | —       | —              |
| 22.04.91 | 149  | 104  | 125 | 25/14         | —/—            | —     | —       | 20"            |
| 25.04.91 | 108  | 76   | 126 | 32/19         | 7/2.4          | 165   | 89      | 20"            |
| 30.04.91 | 124  | 74   | 108 | 32/21         | 6.6/2.2        | 166   | 71      | 22"            |
| 02.05.91 | 111  | 69   | 137 | 26/16         | 6.1/2.2        | 129   | 79      | 22"            |
| 06.05.91 | 155  | 79   | 102 | 25/17         | 6.5/2          | —     | —       | 22"            |
| 07.05.91 | 150  | 71   | 66  | 22/15         | 5.8/2          | —     | —       | 22"            |

Daha önce (1984 yılında) akut hepatit B tanısıyla izlenen hastanın serolojik profili şöyle idi: HBsAg (+), HBeAg (+), AntiHBe (-), Anti-HBcIgM (+), Anti-HBcIgG (+).

Hastanın daha sonra yapılan periyodik takiplerinde HBsAg (+), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-HBcIgG (+) olarak bulunmuştur. Serum HBV-DNA'sı çalışılmamıştır.

Hasta kliniğimize başvurduğu (5.4.1991) sırada, HBsAg (+), HBeAg (-), Anti-HBe (+), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+), HBV-DNA (-), Delta Antikoru (+) bulundu. Ultrasonografi: Karaciğerde küçük kaba granüler yapı, splenomegali, serbest ascite, portal ve splenik venlerde dilatasyon gözlemlendi.

Karaciğer biopsisi: Kronik hepatit olarak değerlendirildi.

*Tedavi ve Seyir:* Hastaya anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanılarak delta süper enfeksiyonu tanısı konuldu. Karaciğer transplantasyonu planlanmak üzere 7.5.1991 tarihinde başka bir hastaneye sevk edildi.

### T A R T I Ş M A

Delta hepatit virusunun (HDV) önemi, asemptomatik veya ılımlı seyir gösteren kronik HBV enfeksiyonunu fulminant veya ciddi seyirli, progresif bir hastalığa çevirebilmesindendir (9).

Sadece hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olan kişilerde enfeksiyon yapan hepatotrop bir virus olan HDV'nun yol açtığı patolojik ve klinik tablolar, zemindeki HBV enfeksiyonunun tipi ve durumu ile yakından ilişkilidir (14-15). Buna göre HDV enfeksiyonu:

1. Akut HBV enfeksiyonu ile birlikte olan akut HDV enfeksiyonu (Koenfeksiyon).
2. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda (HBsAg taşıyıcıları, HBV'na bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi) akut HDV enfeksiyonu (Süper enfeksiyon).
3. Kronik HDV enfeksiyonu olarak sınıflandırılabilir (4, 14).

Klinik gözlemler, B tipi akut viral hepatit (AVHB) ile birlikte HDV enfeksiyonunun (koenfeksiyon) akut hepatitin seyrini etkilemediğini ancak bifazik enzim yükselmesinin tipik bir bulgu olduğunu göstermektedir (4, 15, 16). Koenfeksiyonun, HBV enfeksiyonunun kronikleşme riskini artırmadığı, ancak fulminant hepatit riskinin koenfeksiyonlu hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (4, 17). Fulminant hepatit oranı, anti-delta pozitif HBV enfeksiyonunda % 33 iken, anti-delta antikoru negatif HBV enfeksiyonlarında % 5 olarak bulunmuştur (16, 17).

Süper enfeksiyonun ağır hepatit tablolarına yol açtığı veya zemindeki karaciğer hastalığını ağırlaştırdığı bildirilmiştir (4). Kronik HBV enfeksiyonu üzerine eklenen delta süper enfeksiyonunda, yoğun bir HDV replikasyonu ve buna bağlı kuvvetli antikor cevabı (anti-delta IgM ve yüksek titrede total anti-delta) söz konusudur (14, 18, 19).

Prospektif ve retrospektif çalışmalar kronik HDV enfeksiyonunun süperenfeksiyonu takiben geliştiğini ortaya koymuştur (4, 14, 20).

Caporasa ve ark. HBsAg durumu önceden bilinmeyen HDV eneksiyonlu hastalarda anti-HBcIgM pozitifliğini koeneksiyon, negatifliğini ise süper enfeksiyon olarak değerlendirmişlerdir (14, 21). Ancak anti-delta pozitif olsun veya olmasın kronik HBV enfeksiyonunda da, akut HBV enfeksiyonundakine oranla daha düşük titrede anti-HBcIgM pozitifliği beklenen bir bulgudur. Bunun ayırımı için titre takibi gerekmektedir (14).

HDV süper enfeksiyonu ile HBeAg/anti-HBe durumu arasındaki ilişki üzerinde durulan bir nokta da HBeAg (+), yani aktif replikatif dönemde ki HBV enfeksiyonunda gelişen HDV enfeksiyonu, akut, şiddetli ve kendini sınırlayan bir hastalık tablosu ile karakterlidir. Halbuki anti-HBe (+), inaktif HBV enfeksiyonunda ise kronik HDV gelişme ihtimali daha yüksektir (14, 18, 19).

Değişik çalışmalarda, HBV süperenfeksiyonundaki HBeAg pozitifliği % 10-26 iken, anti-HBe pozitifliği % 34-77 arasında bulunmuştur (14, 21, 22). Kronik delta hepatiti gelişmiş kronik HBsAg taşıyıcılarının % 81'inde, karakteristik olarak anti-HBe pozitifdir ve HBeAg ile karaciğerde HBcAg seviyesi düşük olduğu için tesbit edilemez. Yapılan değişik çalışmalarda HBV replikasyonu ve enfektivitesini gösteren markerler (HBsAg, HBcAg, HBeAg, DNA-polimeraz) içinde en spesifik ve en sensitif olanının HBV-DNA olduğu gösterilmiştir (6, 11-14).

HDV'nin HBV replikasyonunu baskıladığını göstermede, HBV-DNA'sıönemli bir kriter olup, anti-HBe pozitifliği ile HDV süper enfeksiyonu arasındaki paralellik, kronikleşme ile oluşan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonunun doğal bir sonucu gibi görünmektedir (6).

Endemik kuşakta yer alan ülkemizde de HDV enfeksiyonları sık görülmektedir (23). HBV enfeksiyonlarının klinik şekil ve sonuçlarını etkileyen HDV enfeksiyonları, olgumuzdaki gibi, klinik olarak ağır seyirli, ancak serolojik olarak nonreplikatif HBV enfeksiyonu (HBV-DNA negatif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBcIgM negatif) gelişen, kronik HBsAg taşıyıcılarında akla gelmelidir ve bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Robinson WS: Hepatitis B virus and Delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, (eds): "Principles and Practice of Infectious Disease" p: 1204-30, 1990.
2. Hoofnagle JH, Schafer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. Sem Liv Dis, 6: 1, 1986.
3. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Aredd F: Epidemiology and clinical outcome of Hepatitis D virus infection in Turkey. Eur J Epidemiol, 1: 48-54, 1991.
4. Bonino F, Smedile A: Delta agent (Type D) hepatitis. Sem Liv Dis, 6: 28-56, 1986.
5. Tekeli E, Balık İ: Delta Hepatiti. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi, 6: 9-17, 1988.
6. Balık İ, Tekeli E, Yılmaz E: HBV-DNA tayini ile HDV'nin HBV Replikasyonuna Supressiv etkisinin gösterilmesi. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi, 1 (2), s: 121-25, 1990.
7. Jacobson IM, Dienstag JL: The Delta Hepatitis Agent: "Viral hepatitis, Type D". Gastroenterology, 86: 1614-17, 1984.

## HEPATİT DELTA ENFEKSİYONU

8. Rizetto M, Smedile A, Farci P: The Clinical Significance of the Delta Antigen-Antibody System in Hepatitis B Infections. *Scand J Infect Dis Supply*, 36: 74-5, 1982.
9. Fagen EA, Williams R: Serological responses to HBV infection. *Gut*, 27: 858-67, 1986.
10. Kuhns M, Namara AMc, Cabal M, Brechot C: A new assay for the quantative detection of hepatitis B viral DNA in human serum (abstract). *International Symposium on viral hepatitis and liver disease*. pp: 64, 1987.
11. Govindajaran S, et al: Markers of viral replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Clin Pathol*, 89: 233-7, 1988.
12. Seef LB, Koff RS: Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of hepatitis B virus infection. *Sem In Liv Dis*, 9: 11-22, 1986.
13. Sherlock S: The Natural History of Hepatitis B. *Postgraduate Med*, 63: 7-11, 1987.
14. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G: Hepatit B virus enfeksiyonunda Delta Antikoru (Anti-HD) Sıklığı ve Klinik Önemi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2: 30-33, 1988.
15. Rizetto M: The Delta Agent. *Hepatology*, 3: 729-37, 1983.
16. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E: Clinical Aspects of Delta Infection. *Br Med Journal*, 286: 87-90, 1983.
17. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al: Infection with Delta Agent in Chronic HBsAg Carriers. *Gastroenterology*, 81: 992-97, 1981.
18. Bilgiç A, Ponzetto A, Bölüköğlu MA, ve ark: HBsAg Olumlu Değişik Hasta Gruplarında Anti Delta Sıklığı. *Uluslararası V. Karaciğer Hast Simp.* 25-26 Mayıs, İstanbul. *Aktuel Hepatoloji*, 36, 1984.
19. Gürakar M, Rizetto M, Ponzetto A, ve ark: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde HBsAg Pozitif olgularda Anti Delta Sıklığı. *Uluslararası V. Karaciğer Hast Simp.* 25-26 Mayıs, İstanbul. *Aktuel Hepatoloji*, 35, 1984.
20. Rizetto M, Verme G, Recchia S, et al: Chronic HBsAg Hepatitis with Intra Hepatic Expression of Delta Antigen. An Active and Progressive Diseases Unresponsive to Immunosuppressive Treatment. *An Inter Med*, 98: 437-41, 1983.
21. Caporasso N, Del Vecchio-Blanco C, Servillo F, et al: Role of Delta Infection. In *The Progression Chronicity of Acute HBsAg Positive Hepatitis*. *Gastroenterol. Clin Biol*, 8: 646-50, 1984.
22. Decock KM, Govindajaran S, Redeker AG: Fulminant Delta Hepatitis in Chronic Hepatitis B Infection *Jama*, 252: 1746-48, 1984.
23. Batur Y, İltar T, Çavuşoğlu H: Kronik HBV Enfeksiyonunda Delta Antikoru. *V. Türk Gastroenteroloji Kongresi*. 22-25 Ekim, İzmir Kongre Kitabı, s: 342, 1985.