

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**DELTA HEPATİTİNDE UZUN SÜRELİ**  
**PEGİLE-İNTERFERON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN**

**Dr. Recep TEKİN**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**DİYARBAKIR - 2009**

## ÖNSÖZ

HDV enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülen önemli bir karaciğer hastalığıdır. Avrupa ve Batı Ülkeleri'nde giderek azalmaktadır. Ancak ülkemiz için önemli bir sorun olan HDV enfeksiyonunun daha iyi tanınması, HBV ve HDV ile mücadelede bize yardımcı olacaktır.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde ve tezimde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Saygıdeğer hocam Prof. Dr. Celal Ayaz'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Salih Hoşoğlu, Doç. Dr. Mehmet Faruk Geyik, Uz. Dr. Vuslat Boşnak ve çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, tezimi hazırlamamda katkısı olan Doç. Dr. M. Kemal Çelen'e en içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime, şu ana kadar bana güç veren, hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan aileme, asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarından dolayı asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                    | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                    | 2  |
| 2.1 TANIM .....                                           | 2  |
| 2.2 VİROLOJİ.....                                         | 2  |
| 2.3 EPİDEMİYOLOJİ .....                                   | 8  |
| 2.4 BULAŞMA YOLLARI .....                                 | 11 |
| 2.5 PATOGENEZ .....                                       | 12 |
| 2.6 HEPATİT DELTA VİRÜS İNFEKSİYONUNDA HİSTOPATOLOJİ..... | 15 |
| 2.7 KLİNİK SEYİR.....                                     | 17 |
| 2.8 TANI.....                                             | 25 |
| 2.9 TEDAVİ.....                                           | 28 |
| 2.10 KORUNMA .....                                        | 35 |
| 3. MATERYAL METOD .....                                   | 36 |
| 3.1 Yöntem.....                                           | 37 |
| 3.2 Karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi.....       | 37 |
| 3.3 Hasta grubu ve tedavi protokolü .....                 | 39 |
| 3.4 İstatistiksel analiz .....                            | 40 |
| 4. BULGULAR.....                                          | 41 |
| 5. TARTIŞMA.....                                          | 46 |
| 6. ÖZET.....                                              | 51 |
| 7. SUMMARY .....                                          | 52 |
| KAYNAKLAR .....                                           | 53 |

## **TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ**

- Tablo 1.** HDV enfeksiyonunda doğal seyir
- Tablo 2.** İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları
- Tablo 3.** İnterferon Tedavisinin Yan etkileri
- Tablo 4.** Delta Hepatit Tedavisinde Denenmiş veya Halen Denenmekte Olan İlaçlar
- Tablo 5.** Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksi (Ishak)
- Tablo 6.** Çalışma gruplarının başlangıç demografik, biyokimyasal ve histopatolojik verileri
- Tablo 7.** Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HDV-RNA negatiflik ve ALT oranlarının karşılaştırılması
- Tablo 8.** Grupların tedavi sonu laboratuvar değerleri
- Tablo 9.** Grupların HAI'lerinin karşılaştırılması
- Tablo 10.** Grupların fibrosiz evrelerinin karşılaştırılması
- 
- Şekil 1.** HDV'nin ve HBV'nin karşılaştırılması
- Şekil 2.** HDV Genom ve Antigenom Şemaları
- Şekil 3.** HDV enfeksiyonun coğrafik dağılımı
- Şekil 4.** Türkiye'de Farklı Bölgelerde KHB ve KCS'de Anti-HDV Sıklığı
- Şekil 5.** HBV-HDV Koinfeksiyonu serolojik bulguları
- Şekil 6.** HBV-HDV Süperenfeksiyonu serolojik bulguları

## KISALTMALAR

|                                    |                                             |
|------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>ALT</b>                         | : Alanin aminotransferaz                    |
| <b>AMA</b>                         | : Anti-mitokondrial antikor                 |
| <b>ANA</b>                         | : Anti-nükleer antikor                      |
| <b>ANCA</b>                        | : Anti-nötrofil stoplazmik antikor          |
| <b>Anti-LKM<sub>1,3</sub></b>      | : Karaciğer-böbrek anti-mikrozomal antikoru |
| <b>AST</b>                         | : Aspartat aminotransferaz                  |
| <b>DÜTF</b>                        | : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi          |
| <b>ELİSA</b>                       | : “Enzim linked immüno sorbent assay”       |
| <b>HAI</b>                         | : Histolojik aktivite indeksi               |
| <b>HBV</b>                         | : Hepatit B virüsü                          |
| <b>HCV</b>                         | : Hepatit C virüsü                          |
| <b>HDV</b>                         | : Hepatit D virüsü                          |
| <b>HIV</b>                         | : “Human immunodeficiency virus”            |
| <b>HSK</b>                         | : Hepatoselüler karsinom                    |
| <b>IFN-<math>\alpha</math></b>     | : İnterferon alfa                           |
| <b>KBH</b>                         | : Kronik hepatit B                          |
| <b>KDH</b>                         | : Kronik Delta hepatit                      |
| <b>MÜ</b>                          | : Milyon Ünite                              |
| <b>NÜS</b>                         | : Normalin Üst Sınırı                       |
| <b>PCR</b>                         | : Polimeraz zincir reaksiyonu               |
| <b>PEG-IFN-<math>\alpha</math></b> | : Peginterferon alfa                        |
| <b>PKR</b>                         | : Protein kinaz                             |
| <b>PTZ</b>                         | : Protrombin zamanı                         |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Delta virüs infeksiyonu, kronik viral hepatitler arasında az sıklıkla görülmesine karşın, en ciddi doğal gidişe sahiptir. Etken hepatit delta virüsü (HDV) olarak bilinen HDV olup, Hepatit B virüsü'ne (HBV) bağımlı küçük sirküler bir RNA virüsüdür<sup>[1,2,3]</sup>. Türkiye'de yaklaşık 4 milyon insanın HBV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV taşıyıcılık hızı; Batı ve Orta Anadolu'da yaklaşık olarak %2-5 iken düşük eğitim, yetersiz sanitasyon, aile içi temas ve sosyoekonomik düzey gibi faktörlerin de araya girmesiyle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da bu oran %8-12'lere kadar çıkmaktadır<sup>[4]</sup>.

Delta virüsünün üç genotipi vardır. Ülkemizde genotip 1 yaygındır. Bulaşma ve risk faktörleri HBV infeksiyonu ile benzerdir. Tanı serumda anti-HDV-IgM ve IgG, HDV-RNA'nın gösterilmesi temelinde koyulur. Kronik hepatit D (KHD) genellikle karaciğerde ciddi histo-patolojik değişiklikler ve hızlı ilerleyici seyirle birliktedir. Delta hepatitinde fulminan hepatit, erken siroz gelişimi ve yüksek hepatoselüler karsinom gelişim riski diğer viral hepatit türlerine göre daha yüksektir<sup>[5]</sup>.

Kronik HDV infeksiyonun etkili bir tedavisi yoktur. Kronik Delta hepatiti tedavisinde en etkin tedavi uzun süreli, yüksek doz interferon alfa'dır. Kronikleşme oranı yüksek olduğu için tedaviye erken başlamak faydalıdır. Klasik interferon alfa kısa süreli verildiğinde nüks kaçınılmazdır<sup>[1,2]</sup>. Kronik Delta hepatitinde tedavinin amacı, ALT'yi normale döndürmek, HDV-RNA'yı saptanamayacak düzeylere indirmek, histopatolojik bulguları düzeltmek, siroz ve karaciğer kanserinin gelişmesini engellemektedir. Bunun yanında hastaların yaşam kalitesini düzeltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Klasik interferon alfa ile tedavinin optimal süresi henüz bilinmemektedir<sup>[3,5]</sup>. Tedavinin uzun sürmesi histopatolojik iyileşmeyi artırmaktadır. Pegile interferon alfa, klasik interferon'a üstün gibi görünmekle birlikte randomize çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[1,2,3]</sup>.

Bu çalışmada daha önce tedavi görmemiş, kronik Delta hepatit tanısı konan hastalarda uygulanan bir ve iki yıllık Pegile-interferon- $\alpha$ -2a tedavisinin, virolojik göstergeler ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIM

Delta virüsü ilk kez 1977 yılında İtalya’da gösterilen hepatotropik, eksik bir RNA virüsüdür. Rizzetto ve arkadaşlarının hepatit B virüsü ile infekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde immunofluoresan yöntemi ile gösterdikleri bu yeni yapıyı, HBV’nin o güne dek tanımlanmamış yeni bir antijeni olarak değerlendirdiler. Bulunan bu yeni yapının, yapılan sonraki çalışmalarda farklı bir etkene ait olduğu belirlenmiş ve bu yeni hepatotrop mikroorganizma, hepatit delta virüsü olarak isimlendirilmiştir<sup>[6]</sup>. Özellikle 1986 yılında HDV genomunun klonlanması ve dizi analizinin gerçekleştirilmesi, etkenin çeşitli özelliklerinin belirlenmesini mümkün kılmış; sonuçta o güne dek tanımlanmış ve insanlarda hastalık etkeni olan virüslerden farklı, bitki patojenlerine yakın bir etken ile karşı karşıya olduğumuz anlaşılmıştır<sup>[7]</sup>. Özellikle RNA tipi genomun yapısal özellikleri ve replikasyon mekanizması, HDV’nin, viroidler ve bitkilerde rastlanılan virüsler ile ortak özelliklere sahip, alışıla gelenin dışında bir patojen olduğunu kanıtlamaktadır<sup>[8]</sup>.

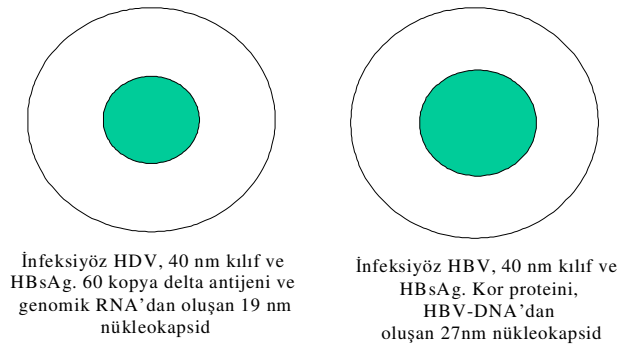
### 2.2 VİROLOJİ

HDV 36 nm çapında olup, 22 nm çapında HBsAg ve 42 nm çapındaki HBV partikülünden farklıdır. Hepatit delta virüsü HBV’ye benzemektedir, ancak HBV’nin 27 nm’lik nükleokapsidine karşın, HDV’nin nükleokapsidi 19 nm’dir ve nükleokapsid RNA ile bir fosfoprotein olan delta antijeninden oluşur<sup>[9]</sup>.

#### **Hepatit Delta Virüsü**

HDV, infeksiyon etkeni olarak HBV ile anlam kazanmaktadır. HBV’den tamamıyla farklı olan bu virüs infeksiyon için HBV’ye ihtiyaç duyar. HDV’nin yüzeysel proteinleri HBV’nin yüzey antijeni tarafından oluşturulur ve HBsAg’nin S-, M- ve L- formlarını içerir. HBV’den kaynaklanan bu zarf 1.7 kb tek iplikçikli HDV genomu ile birlikte büyük (L-HDAg) ve küçük (S-HDAg) delta antijenlerinin 60 kopyasından oluşan 19 nm’lik bir nükleokapsidi çevreler (Şekil1)<sup>[9]</sup>. HDV büyük

oranda viroidlere benzer ve delta virüs genusunun tek üyesidir. Bütün genom dizileri 3 farklı virus izolatından elde edilmiştir<sup>[10]</sup>. Viroidler küçük, çıplak RNA molekülleri olup bitkilerde infeksiyona neden olur. Viroidler HDV-RNA'nın ki gibi, self cleavage (spontan kırılma) ve RNA self ligation (spontan bağlanma) fonksiyonlarına sahiptir. Viroidler HDV'den daha küçüktür (<400 bp) ve protein kodlamazlar. Bunun yanı sıra HDV 1700 nt'lik genoma sahiptir ve hepatit delta antijenini kodlar<sup>[10]</sup>.



**Şekil 1.** HDV'nin ve HBV'nin karşılaştırılması

### **Viral Genom**

HDV viryon partikülleri yaklaşık 36 nm çapında RNA genomu ve HDAg ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir. HDV, HBV olmadan yayılamadığı için HBV ile infekte hücreden çıkarken HBV'ne ait bir zarf alır. Bu zarf HBsAg'nin her üç formunu da (L,S,M) içerir. HDV sirküler, negatif tek iplikçikli RNA genomu içerir. HDV 1700 bp içeren, insan hepatit virüslerinden en küçük genoma sahip defektif bir RNA virusudur. HDV sadece hepatositlerde replike olur, ekstra hepatik replikasyona dair bir bulgu yoktur<sup>[11]</sup>.

Genom 1700 bp büyüklüğünde olup daireseldir, fakat G+C oranının yüksek olması ve yine yüksek oranda internal baz çifti tamamlayıcılarının olması nedeniyle, genom kendi üzerine katlanabilir ve stabil dallanmamış rod-like (çomaksı) yapıda bulunur. Denatüre olduğunda ise dairesel yapıda görülür<sup>[10]</sup>.

Genomun yaklaşık %70'i çift halde olup, geriye kalan %30'luk kısmının ise büyük olasılıkla interferonun etkin indüksiyonunu engellediği düşünülmektedir.

Genomik RNA ve komplementer antigenom, spontan kırılma ve spontan bağlanma reaksiyonlarının yürütülmesi için ribozim fonksiyonu görür<sup>[11,12]</sup>.

Son çalışmalar nükleotid dizisindeki çeşitliliğe dayanarak en az 3 farklı genotip şeklinde gruplandırılabilceğini göstermiştir (Genotip 1, 2, 3). Dünyada yaygın olarak bulunan ve ciddi patojen olan tip Genotip 1'dir. Genotipler arasında davranış, hastalık şiddeti ve tedaviye cevap açısından bir farklılık tespit edilmemiştir<sup>[12]</sup>. Genotip 2 Asya'da bulunmuştur ve daha hafif bir karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Genotip 3 ise Güney Amerika'da sık görülmekte olup, çoğunlukla ciddi enfeksiyona neden olmaktadır<sup>[10,12]</sup>.

### **Enfekte Hücrede Viral RNA**

İnfekte hücre yaklaşık 300.000 viral genomik RNA ve bunun dışında farklı iki RNA içerir. Birincisi viral genomik RNA'nın komplementeri olup, antigenom olarak adlandırılır ve hücrede 50.000 kopya bulundurur. İkincisi ise delta antijenini kodlayan 800 bp'lik polyadenile olmuş mRNA'dır ve hücrede 600 kopya bulunur. Delta antijeni HDV'nin yaptığı tek proteindir. Hem genomik hem de antigenomik formlar karaciğer hücrelerinde gösterilebilir, ancak serumda sadece antigenomik form bulunabilir<sup>[8,10]</sup>.

HDV-RNA genomu HDAg'nini kodlayan bir open reading frame ve gerçek ribozim aktivitesi olan yaklaşık 85 nükleotidlik bir dizi içerir. RNA replikasyonu için HDV ribozim aktivitesine gereksinim vardır<sup>[13]</sup>. Genomik ve antigenomik RNA çomaksı yapıda kendi üzerine katlanmış olup her ikisi de RNA ribozim olarak fonksiyon görmektedir. Her RNA özgül olarak spontan kırılmanın olduğu tek bir bölgeye sahiptir. Bu kırılma bölgeleri psödoknot olarak bilinen dört köklü yapıyı oluşturan viral RNA'ya karşılık gelen bölgelerdir. Genomik ve antigenomik RNA'larda kırılmanın olduğu bölgelerde spontan bağlanma reaksiyonları ortaya çıkar. Ayrıca HDV-RNA'daki spontan kırılma aktivitesi viral yaşam siklusu esnasında inhibe edilmesi gereken potansiyel letal aktivitedir. Çomaksı düzenleme ribozim dizileri arasında oluşur ve viral genomda 'attenuator diziler' olarak adlandırılır. Bu olay ribozim aktivitesi için gereken psödoknot yapının oluşumunu engelleyerek, viral genomun kendi kendini ikiye bölmesine engel olur<sup>[8,10]</sup>. Viral replikasyon esnasında konak spesifik faktörler (veya RNA chaperonlar) bu

attenuator dizileriyle ilişkisini önleyerek replikasyon esnasında ribozimi aktive eder<sup>[14]</sup>.

### **HDV'nin Hayat Siklusu**

Konağa giriş, HBV'den derive olmuş viral zarf ile olur. Viral RNA, konak hücre çekirdeğinde komplementer pozitif RNA kullanılarak replike olur. Replikasyonda hücrenin RNA polimeraz-2 enzimi rol alır. Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu enzim RNA kalıbını kullanarak işlemi yürütür. Bu işlemlerin viral RNA yapısına bağlı olabileceği, ancak HDAg'ne bağlı olmadığı görülmektedir. Hepatit delta antijeninin 24 kD ve 27 kD büyüklüğünde S ve L olmak üzere iki türü vardır. Her ikisinde aynı ATG kodonundan başlar ve N terminal sekansları benzerdir, ancak sonlanma kodonlarının kullanımında farklılık vardır. Delta antijeninin kısa formu (S-HDAg) genom replikasyonunun ilerlemesi için gereklidir ve RNA chaperon aktivitesi olduğuna inanılır<sup>[13]</sup>. Delta antijeninin büyük formu (L-HDAg) genom replikasyonunu inhibe eder, ancak viryon partiküllerinin taşınmasında ve bir araya getirilmesinde bu forma ihtiyaç duyulur<sup>[10,14]</sup>.

### **HDV-RNA'nın Sentezi**

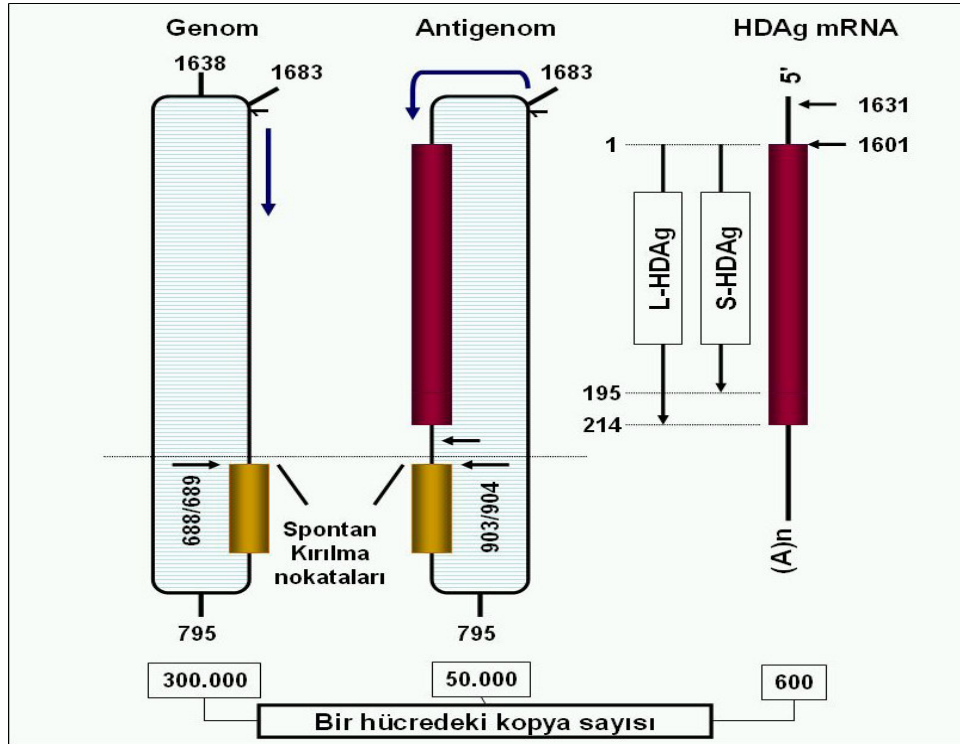
Genomik RNA'nın transkripsiyonu, çomaksı yapının tepesine yakın yerdeki tek bir pozisyondan başlar. Yeni sentez edilen RNA poliadenilasyon işlemine tabi tutularak delta antijenini kodlayan mRNA serbest kalır. Devam eden transkript spontan kırılmaya uğrar ve transkripsiyon viral genom etrafında devam eder, bu esnada poliadenilasyon baskılanır. PolyA sinyalinin baskılanması ya uzun, çomaksı, ilk transkriptte benzemeyen RNA türlerinin yapısı yoluyla ya da çomaksı RNA'ya bağlanan ve daha sonra poliadenilasyonu baskılayan HDAg'nin aktivitesi yoluyla olur. RNA sentezi devam ederken, uzayan antijenomik RNA ikinci bir spontan kırılmaya uğrar. Bu işlem spontan bağlanma ile devam eder. Bunu takiben tam olan, kapalı sirküler, antijenomik RNA oluşur. Daha sonra bu antijenom yeni genomik RNA'lar oluşturmak için transkripsiyona uğrar (antijenomda RNA uzaması işlemini etkileyecek polyA bölgesi yoktur). Bu nedenle antijenom her bir genom biriminin spontan kırılma sonucu serbest kalması yoluyla 'rolling circle' mekanizması kullanılarak replike olur<sup>[12,15]</sup>.

## Translasyon

HDV sadece tek bir mRNA türü üretir, fakat delta antijeninin iki farklı formunu kodlar. Bu özgül post transkripsiyonel RNA editing (ekleme) olayından dolayı, virüsün aynı mRNA'dan iki protein yapmasına olanak tanır. S-HDAg'nin 195 aminoasidinin sonunda sonlandırıcı UAG kodonu UGG triptofan kodonuna değişir ki, bu triptofan'nın protein ile birleşmesine neden olur, C terminalinin 19 aminoasit eklenip genişlemesi ile HDAg'nin 214 aminoasitlik (L-HDAg) formu üretilir (Şekil 2)<sup>[9,10]</sup>.

HDAg'nin her iki formu da RNA'ya bağlanır ve her ikisi de nükleer lokalizasyon sinyali içerir, ancak proteinler önemli fonksiyonel farklılıklara sahiptir. S-HDAg replikasyon için gerekli iken, geniş formu replikasyonun güçlü inhibitörüdür. Diğer taraftan ise, sadece L-HDAg virionlarda paketlenmiştir ve virüs oluşumunda gereklidir.

Virus oluşumunda L-HDAg gereksinimi en az bir parçasındaki post-translasyon modifikasyonuna maruz kalma kabiliyeti ile ilişkilidir. Özgül olarak L-HDAg'nin C-terminalindeki son dört rezidü Cys-xxx'tir. Bu olay prenilasyon olarak bilinen işlemdeki uzun zincirli lipidlerin proteinlere eklendiği bölgeye karşılık gelir<sup>[9,10,12,15]</sup>.



Şekil 2. HDV Genom ve Antigenom Şemaları

### **S-HDAg'nin L-HDAg'ye Dönüşümü ve RNA Eklenmesinin Mekanizması**

HDV replikasyonu esnasında S-HDAg'yi kodlayan S genomları, L-HDAg'yi kodlayan L genomlarına mutasyonel yolla dönüşür. Bu reversibl tek baz çifti mutasyonu ile S-HDAg tarafından yürütülen viral replikasyon, L-HDAg oluşumu ile viryon morfogenezisi ve paketlenmesi gerçekleştirilir. Bu olay virüs yaşam siklusunda spesifik bölgeye RNA eklenmesine bağlı bir basamaktır<sup>[9]</sup>. HDV'deki spesifik bölge eklenme reaksiyonu viral RNA'nın 1012. pozisyonu bölgesindeki çomaksı yapıyı oluşturma kabiliyetidir. Böylelikle, RNA'nın sekonder yapısının RNA eklenmesinde kritik role sahip olduğu görülmektedir.

Özellikle HDV genomik dizileri, genomik RNA üzerinde 1012. pozisyonunda sitozin veya üridin içerir. Üridin varlığı komplementer antijenomik RNA üzerinde sonlandırıcı bir kodonun oluşumuna neden olur. Bu değişim meydana geldiğinde protein translasyonu sonlanır ve HDAg'nin 195 aminoasitlik bir formu oluşur. Eğer üridin değil de sitozin var ise bu durumda HDAg'nin 214 aminoasit içeren daha büyük formu oluşur<sup>[9,10]</sup>.

HDV'deki RNA eklenme mekanizması, adenozinin deaminasyonu sonucu, bunun inozin'e çevrilmesi ile gerçekleştirilir. Bu HDV antijenomik RNA'sında guanozin ile adenozin'in yer değiştirmesiyle sonuçlanır<sup>[16]</sup>. Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda olayın sadece antijenomik RNA üzerinde değil, genomik RNA üzerinde de gerçekleşebileceği ifade edilmektedir<sup>[17,18]</sup>.

Adenozinin inozine değişimi, hücresel enzim olarak bilinen çift zincirli RNA adenozin deaminaz (double-stranded RNA adenosine deaminase: dsRAD) tarafından yapılmaktadır. Bu değişimin önemi inozinin, guanozin gibi C ile eşleşmeyi kabul etmesidir. Sonuç olarak hücrenin translasyonel mekanizması inozini guanozin olarak yorumlamasıdır. İlginç olarak oksidatif deaminasyon olayı ya dsRAD tarafından ya da RED 1 olarak bilinen enzim tarafından katalizlenir. Hücresel RNA'larda ayrıca meydana geldiği gösterilmiştir<sup>[15-18]</sup>.

### **HDV Oluşumu ve HBV İle Etkileşimi**

Delta virüsünün oluşumu, HBV'nin veya bağlantılı bir hepadnavirüsün kılıf proteinlerinin kullanımını gerektirir. Ayrıca L-HDAg ise infeksiyöz HDV partikülünün olgunlaşması için gereklidir. Ancak HDV partiküllerinin içinde bulunmasına rağmen, S-HDAg infeksiyöz HDV partikülünün olgunlaşması için gerekli değildir<sup>[14]</sup>.

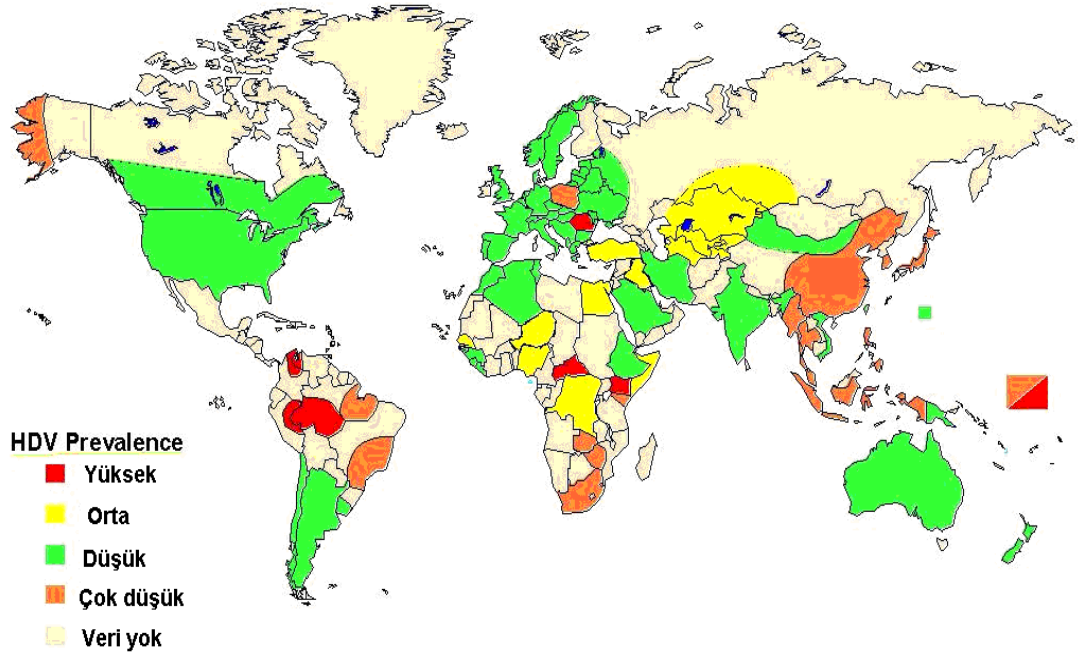
### **HDV ve Deney Hayvanları**

Delta virüsü doğada yalnızca insanda bulunur ve deneysel olarak HBV ile birlikte primatlara bulaştırılabilir. HDV çalışmaları için şempanzeler iyi bir modeldir ve infeksiyon insanlardakine benzemektedir<sup>[19]</sup>.

## **2.3 EPİDEMİYOLOJİ**

Delta virüs infeksiyonu, bütün dünyada görülen önemli bir karaciğer hastalığıdır. HDV ilk defa 1977 yıllarında tarif edilmesine rağmen çok eskiden beri var olan bir virüstür. 1930'larda Brezilya'da yapılan ve saklanan karaciğer biyopsi örneklerinde HDV'ye rastlanmıştır. Ayrıca 1947'lerden beri saklanan ABD ordusu kan örneklerinde ve 1976'da Los Angeles'teki kanlarda yine HDV tespit edilmiştir<sup>[6,22]</sup>.

HDV infeksiyonunun dünyadaki epidemiyolojik özellikleri, genel çizgileri ile HBV'ye benzemektedir. Ancak HDV ile HBV epidemiyolojisi arasında bazı önemli farklar da vardır. HBV'nin orta endemisite gösterdiği bazı bölgelerde HBV ile HDV sıklığı benzerlik göstermemektedir. Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Afrika ve Alaska'da HBV sıklığı yüksek, buna karşılık HDV sıklığı düşüktür (şekil 3). Buna karşılık Akdeniz Ülkeleri'nde HDV sıklığı HBV'ye paralellik göstermektedir. Örnek olarak HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında anti-HDV oranı İtalya'da %20-30 iken, Japonya'da %3'den azdır. Bu bölgesel farkın nedeni bilinmemektedir<sup>[22]</sup>.



**Şekil 3.** HDV enfeksiyonunun coğrafik dağılımı

HDV enfeksiyonu endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde HDV süperenfeksiyonu şeklindedir. HDV çocukluk ve adolesan çağında alınır, yakın temas ön plandadır. HDV enfeksiyonu, epidemi yaptığı zaman daha çok çocuklar ve genç erişkinleri tutar, fulminan seyir ve ölüm görülebilir. Bu örneğe en çok Amazonlar'da rastlanmaktadır. Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde ise HDV koinfeksiyon şeklindedir. Erkeklerde sıktır ve parenteral bulaşım ön plandadır.

Delta virüs enfeksiyonu dört endemisite örneği göstermektedir. Yüksek endemisite örneğinde anti-HDV pozitifliği, HBsAg taşıyıcılarında %20'nin, kronik hepatit B'de (KHB) ise %60'ın üstündedir. Bu oranlar orta endemisitede %10-19 ve %30-60, düşük endemisitede %3-9 ve %10-25, çok düşük endemisitede ise %0-2 ve %10'a inmektedir. Endemisitenin, ülkelere göre dağılımı da farklılıklar gösterir. En yüksek oranlar Afrika, Güney Amerika, bazı Avrupa ve Orta Doğu Ülkeleri'nde görülür. Türkiye ve diğer Akdeniz Ülkeleri'nde orta sıklık söz konusudur<sup>[4,22]</sup>.

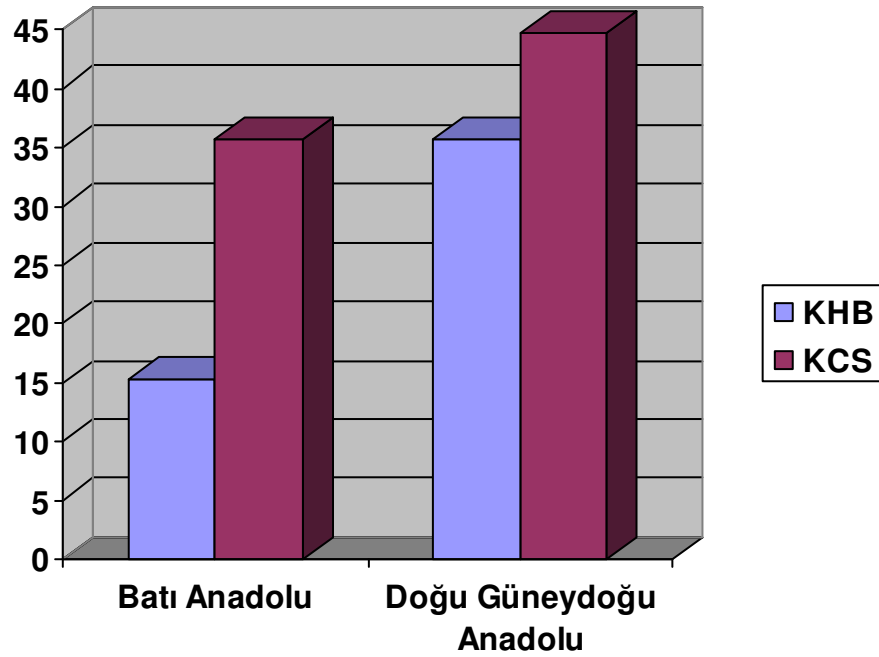
HDV'nin genotip dağılımı da bölgesel özellikler göstermektedir. Son zamanlarda HDV genotipleri yediye çıkmıştır. Daha önceki bilgilere göre üç tip olan genotipler, aynı zamanda prognozla da ilgili görülmektedir. Türkiye'de genotip 1 hakimdir.

HBV aşısı ile HDV enfeksiyonu sıklığında, belirgin azalma olmuştur. Günümüzde Batı Ülkeleri'nde HDV artık seyrek rastlanan bir hastalıktır. Ülkemizde de son yıllarda HDV enfeksiyonu azalmakta ve HDV'li hastaların yaş ortalaması giderek artmaktadır. Bu durum HDV'li vakaların giderek azaldığını göstermektedir. Bu azalmada Batı Ülkeleri'nde olduğu gibi uygulanan HBV aşısının yanı sıra, HBV ile ilgili bilgi ve önlemlerin artmasında rolü olmuştur. Ancak son yıllarda Batı Avrupa'da, Doğu Avrupa'dan gelen göçmenler ve benzer şekilde yurdumuzda Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan Batı Anadolu'ya göçler nedeni ile HDV sıklığında artış izlenmektedir<sup>[22]</sup>.

Karaciğer sirozlu (KCS) ve KHB'li hastalarda anti-HDV oranı, İstanbul ve İzmir gibi Batı Anadolu merkezlerinde %16.5 ve %14.0 gibi (ort. %15.3) birbirine yakın oranlardır. Bu oranlar, Türkiye ortalamasından düşüktür. Orta Anadolu'da yer alan Ankara'da KHB'de anti-HDV oranı %28.0'dir ve Türkiye ortalamasından anlamlı olarak yüksektir<sup>[4]</sup>.

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulunan Van ve Diyarbakır'da anti-HDV pozitifliği %33.3 ve %38.0 (ort. %35.6)'dır. Başka bir çalışmada Diyarbakırda asemptomatik hepatit B taşıyıcılarının %6'sında, kronik aktif hepatit B'li hastaların %27.5'inde anti-HDV pozitifliği bulunmuştur<sup>[23]</sup>. Bu oranlar Türkiye ortalamasından ve diğer bölge sonuçlarından anlamlı olarak yüksektir<sup>[22]</sup>.

KHB'de anti-HDV pozitifliğinin zaman içindeki değişimi bölgesel sonuçlarda da görülmektedir. Batı Anadolu'daki İstanbul'da anti-HDV oranı 1980 ve 1990 arasında %34.2 iken 2000-2005 arasında %19.6'ya düşmektedir. Benzer şekilde Güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Diyarbakır'da da oranlar 1991-2000 arasında %38.8 iken 2001-2005 arasında %32.1'e inmektedir (Şekil4)<sup>[4,22]</sup>.



**Şekil 4.** Türkiye’de Farklı Bölgelerde KHB ve KCS’de Anti-HDV Sıklığı

Türkiye ve özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde son yıllardaki azalmaya rağmen hala yüksek olan HDV endemisinde; ülkemizde HBV infeksiyonu sıklığının yüksekliği, çok bireyli ve yakın temaslı aile yapısı, HBV aşısının yeteri kadar yaygın olmaması, kırsal yörelerde ortak enjektör kullanımı, sağlıksız sünnet ve genel sağlık hizmetlerinin ve sanitasyonun yetersizliği rol oynamaktadır.

HDV infeksiyonu ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu’da ciddi bir sorundur. Ülke genelinde KHB’de %20, KCS’de %32.5 anti-HDV pozitifliği vardır. Bu oranlar Doğu ve Güneydoğu’da %30-50’lere çıkmaktadır. Son yıllarda ülke genelinde HDV infeksiyonu azalmaktadır, ancak hala ciddi oranlarda pozitiflik devam etmektedir. Karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde HDV infeksiyonu göz ardı edilmemelidir<sup>[4,22]</sup>.

## **2.4 BULAŞMA YOLLARI**

Bulaşım esas olarak parenteraldir, kan ve kan ürünleri ile olur. Vertikal geçiş HBeAg varlığına bağlıdır. Perinatal bulaşım nadirdir. Seksüel ve aile içi bulaşım vardır, ancak HBV’ye göre daha düşük orandadır. HDV infeksiyonu diyaliz hastaları ve hemofilik hastalarda daha sıktır<sup>[20]</sup>.

## 2.5 PATOGENEZ

HDV, HBV ile aynı anda (koinfeksiyon) veya sonradan HBV enfeksiyonuna katılımı yoluyla (süperenfeksiyon) enfeksiyon oluşturmaktadır. Koinfeksiyonların büyük kısmı remisyon gösterirken %2.4-4.7'si kronikleşmektedir<sup>[24,25]</sup>. Bu seyrin sebebi; HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli optimal koşulların ortadan kalkmasına bağlanmaktadır. Süperenfeksiyonluların ise %50-70'inde ağır akut hepatit formları gelişmekte ve %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir. Bunda ise D virüsünün B'nin ağırlıklı kolonize olduğu hepatositleri kendi replikasyonu için infekte etmesinden kaynaklanır. Hem koinfeksiyon hem de süperenfeksiyonda fulminan hepatit ve ölüm insidansı hepatit B'den 5 kat daha yüksek olup %5 civarındadır. HDV enfeksiyonunun ölüm oranı %2-20 arasında değişmekte olup hepatit B'den 20 kat daha yüksektir<sup>[26]</sup>.

HDV enfeksiyonunun ciddi ve hızlı progresyon göstermesi, onu yüksek patojenik virüs haline dönüştürmektedir. HDV enfeksiyonlu hastaların %70'inde siroz gelişmektedir. Genellikle siroza ilerleyiş 5-10 yıl kadar devam etsede bunların yaklaşık %15'inde ilk birkaç yıl içinde görülmektedir. Bununla birlikte siroz gelişiminden sonra yıllarca stabil olarak devam edebilmektedir<sup>[1,9,10]</sup>.

HDV enfeksiyonunun patogenezi, tam olarak açıklanamamıştır. HDV'nin direkt sitopatik etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. D hepatitinde immünopatogenez net anlaşılmamış olmakla birlikte, bu hastalarda da hepatit B ve hepatit C'li hastalardaki gibi hepatosellüler hasarın, immün cevap ile gelişmesi olasıdır. Akut D hepatitindeki hastalık aktivitesinin, artmış immün cevap ve azalmış HDV replikasyonu ile korele olduğu bilinmektedir. HDV'nin küçük ve büyük proteinlerinin deneysel modellerde infekte hücrelerdeki ekspresyonu; büyüme potansiyelini azaltmış veya toksisiteye neden olmuştur. Küçük proteininin avian hücrelerinde eksprese olduğunda ise anlamlı olarak apoptosisi indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte HDV ile infekte insanların hepatositlerinde, transgenik fare modellerinde ve sadece Delta antijeni eksprese eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarı saptanmadığını dolayısıyla sitopatik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>[27-30]</sup>.

Hastalığa yanıtta oluşan farklılıklar virüse, konağa veya çevresel faktörlere bağlı olabilir. Viral faktörler arasında HBV ve HDV replikasyonu arasındaki ilişki, yüksek sensitif PCR testleri kullanılmasıyla tekrar değerlendirilmeye alınmıştır. Kronik HDV enfeksiyonlu hastaların büyük bir kısmında anti-HBe pozitif ve düşük düzeyde HBV-DNA replikasyonu vardır<sup>[31,32]</sup>. HDV negatif kronik hepatit B'li hastalardakinin aksine kronik hepatit D'li hastalardaki HBV-DNA ile ALT arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu da bu hastalarda karaciğer hasarının başlıca nedeninin HDV olduğunu göstermektedir<sup>[32]</sup>. Benzer bir şekilde asemptomatik HDV taşıyıcılarında HBV baskılanmıştır<sup>[33]</sup>. Bununla birlikte HDV'nin düşük düzeyleri ile karakterize paterninde, orta düzey yükseklikte ALT ile birlikte HBV reaktivasyonu, Tayvan'lı delta hepatitli hastalarda tarif edilmiştir<sup>[34]</sup>. Damar içi madde bağımlılarında HDV enfeksiyonu en sık HBeAg pozitifliği ve aktif HBV replikasyonu ile birlikte görülür. Bu patern HDV'nin patojenitesini artırabilir<sup>[35]</sup>.

HDV replikasyonunun konak hücre proliferasyonu üzerine zararlı etkileri in vitro transfekte edilmiş hücrelerde gösterilmiştir<sup>[36]</sup>. HDV süperenfeksiyonu sonrası karaciğer hücrelerinin mononükleer hücreler tarafından belirgin olarak infiltre olması, delta hepatitinde karaciğer hasarının primer olarak immün sistem aracılıklı olabileceğini düşündürmüştür. Daha sonraları yapılan çalışmalarda da HDV'li hastaların periferik kanlarında enfeksiyon aktivitesinin düşmesi ile ilişkili olarak HDV-Ag'e spesifik T hücre (CD4 ve CD8) yanıtı saptanmıştır. Delta antijenine spesifik CD4+Th (T helper) yanıtının karaciğer hasarının artmasında ve viral klirenste etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunlar aktif delta hepatitinde gösterilemediğinden konak immün sistemin (CD4 ve CD8 T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rolü olduğu olası görülmektedir<sup>[37,38]</sup>.

HDV antijenleri kodlayan dizilerdeki özellikle B ve T hücre epitoplarındaki genetik rekombinasyon virüsün evolüsyonunda ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim akut alevlenme sonrası S-HDAg (küçük delta antijeni)'nin B hücre epitoplarında aminoasit değişiklikleri sonucu meydana gelmiş yeni dominant epitoplar saptanmıştır. Bu değişiklikler sonucunda konağın immün yanıtından kaçmasını sağlayan kaçak (escape) mutasyonlar meydana gelebildiği de bildirilmiştir<sup>[26]</sup>. Ayrıca viral persistans ve hastalığın seyri ile ilişkili olan birçok viral enfeksiyonda saptanmış defektif virüsler, kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda

da saptanmıştır. Bunlar doğal tipleri olmadıkça replike olamaz ve yeni bir virüs yapısı oluşturmazlar. Bu parametrelerin HDV'nin yüksek kronisitesinde ve patojenezinde etkili olduğu düşünülmektedir<sup>[27]</sup>.

Hepatit yapan iki RNA virüsü (HCV ve HDV) bilinmektedir. DNA virüslerinin tersine her iki RNA virüsü otoimmün belirtilerle ilişkilidir. Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonunda %0-5 LKM<sub>1</sub> otoantikorlara rastlanırken, HDV infeksiyonunda %13 oranında LKM<sub>3</sub> gözlenir. LKM<sub>3</sub> otoantikorların moleküler hedefi 1. sınıfta yer alan UDP-glukoronosiltransferazdır. HCV'de LKM<sub>1</sub>, HDV'de LKM<sub>3</sub> otoantikorlarının varlığı değişik hepatotropik virüslerin diğer virüs infeksiyonlarında saptanmayan spesifik otoantikorları oluşturduğunu göstermektedir. Bu spesifik doku hasarı sonucu nekrotik dokudan salınan makrofajlara maruz kalması ile açıklanamaz. Spesifik virüs infeksiyonlarına bağlı otoantikorların oluşmasında spesifik yolların açığa çıkarılması gerekmektedir<sup>[39]</sup>.

Kronik hepatit D'nin doğal seyrini değiştirebilecek diğer faktör ise diğer virüslerle koinfeksiyondur. Üçlü infeksiyonlarda HDV'nin hem HBV ve hem HCV'yi inhibe ederek dominant rol oynadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Kronik HDV infeksiyonu eşzamanlı HIV (Human Immunodeficiency Virus) infeksiyonundan ise pek etkilenmemektedir. Yalnız, bu vakalarda HDV'ye karşı antikor immün yanıtı yoktur veya saptanması çok zordur<sup>[28]</sup>.

Hepatit D'nin klinik gidişi ve viral genotipler arasındaki ilişki, son yıllarda önemli bir araştırma alanını teşkil etmektedir. Bununla birlikte Hepatit D'nin şiddeti ve patogenezinde genotiplerin farklı bir rol oynayıp oynamadığı sorusuna cevap ise hala bulunamamıştır. Ancak genotip 3 ile fulminan hepatit gelişimi arasındaki bağlantı bu genotipin yüksek bir patojeniteye sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan genotip 1'in fulminan hepatitin de dahil olduğu hastalığın şiddetinin geniş bir spektrumuyla birlikte görülmesi hastalığın patogenezinde genotipin direkt rol oynadığı görüşüne uymamaktadır<sup>[28]</sup>.

## **2.6 HEPATİT DELTA VİRÜS İNFEKSİYONUNDA**

### **HİSTOPATOLOJİ**

Viral hepatitlerde histopatolojik değişiklikler temel olarak iki grup altında izlenebilir. Bunlardan biri etyolojik ajandan bağımsız, tüm viral hepatitlerde gözlenen, elementer lezyonlar, diğeri ise virüse spesifik bulgulardır.

#### **Akut Viral Hepatitlerde Histopatolojik Bulgular**

Akut viral hepatitler, çok hafif bir morfolojik değişiklikten, şiddetli fatal karaciğer hasarına yol açarlar. Tipik akut viral hepatitte tanlobüler fokal nekrozlar izlenir. Bazı parankimal hücrelerde hidropik dejenerasyon (balonlaşma) gelişirken, bazılarında apoptoz saptanır. Az oranda steatoz tabloya eşlik edebilir. Hepatositlerde mitoz, multinükleer dev hücre transformasyonu gözlenebilir. Hepatositlerdeki bu değişiklikler farklı boyutlarda hepatosit oluşumuna neden olarak kordonlarda düzensizliğe yol açarlar. Buna "lobüler disarray (lobüler düzensizlik)" adı verilir. Lobüler düzensizlik akut hepatit tanısı için diagnostik bulgudur. Lenfositten zengin mononükleer hücrelerden oluşan, parankimal infiltrasyon, akut hepatitlerin bir diğeri bulgusudur. Kesitlerde gözlenen küçük lenfosit toplantıları, sitotoksik T lenfositleri ile oluşan hücre ölümünü temsil eder. Buna "fokal inflamasyon", "fokal nekroz" veya "spotty nekroz" adı verilir. Akut hepatit sırasında, Kupffer hücreleri büyür belirgin hale gelir ve ölen hepatositlerden salınan maddeleri fagosit ederler. İyileşen akut hepatitlerin ileri dönemlerinde portal ve parankimal hasarın hemen tümü geriler. Çok az miktarda iltihap ve hepatosellüler reaktif değişiklikler, daha uzun süre sebat edebilir<sup>[40]</sup>.

#### **Akut Delta Hepatitinin Spesifik Bulguları**

Delta ajanı defektif bir virüs olduğu için, ancak aktif hepatit B virüsü replikasyonu sırasında replike olabilir. Akut hepatit D'de elementer histolojik değişiklikler diğeri akut hepatitler ile benzer özelliktedir. Akut D hepatitinde izlenen hepatosellüler hasar, akut B ve C hepatitinden daha şiddetlidir. HDV hepatitlerinde interfaz aktivitesi daha fazla ve lobüler nekroinflamasyon daha belirgindir. Enfekte hepatositteki vakuoler değişiklikler nedeni ile hücre multiveziküler bir görüntü alır ve "Morul hücresi" olarak isimlendirilir. Bu görüntü hasarlı hepatositteki mikroveziküler yağlanma sonucu oluşur<sup>[40]</sup>.

## **Kronik Viral Hepatitlerde Histopatolojik Bulgular**

Kronik hepatitlerde izlenen elementer lezyonlar fokal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve sirozdur. Fokal nekroinflamasyon, küçük mononükleer hücre toplanmasıdır. Şiddetli hepatitlerde konfluent nekroz izlenebilir. Portal iltihap, hafif, orta veya yoğun olabilir. İnterfaz hepatiti, daha önce "piece-meal nekroz" olarak isimlendirilen periportal lezyondur. İnterfaz hepatiti hepatosit apoptozunu gösterir. Hasarın rejenerasyonla iyileşmediği durumlarda fibrozis gelişir. Fibrozis portal alanlarda başlar ve periportal alana ulaşır. Daha ileri dönemlerde köprüleşme fibrozisleri oluşur. Nekroinflamasyonun devamı halinde progressif fibrozis ve parankimal rejenerasyon ile siroz oluşur.

Karaciğer biyopsisini inceleyen patolog, öncelikle patolojinin kronik hepatit ile uyumlu olup olmadığına karar vermelidir. Daha sonra, tanı kronik hepatit ise, etiyolojik tanı konmalı veya bulgular etiyoloji açısından yorumlanmalıdır. Tüm kronik viral hepatitlerde yukarıda tanımlanan elementer lezyonlar gözlenir. Bu morfolojik değişikliklere ek olarak virüslere spesifik değişiklikler bulunur ve bu spesifik değişikliklerin izlenmesi ile etiyolojik tanıya gidilir<sup>[40]</sup>.

## **Kronik Delta Hepatitinin Spesifik Bulguları**

Kronik Delta hepatitli bir hastadan alınan biyopside HBV ve HDV'ye özgü morfolojik bulgular birlikte izlenir. Kronik B hepatiti için iki adet diagnostik bulgu mevcuttur. Bu diagnostik bulgular "buzlu cam tarzında sitoplazma" ve "kumsu nükleus"dur. Tipik buzlu cam sitoplazmalı hücrelerde bir halo bulunmaktadır. Kumsu nükleus çok miktarda HBcAg içeren nükleusun santral kısmının soluk, eozinofilik görüntüsüne verilen isimdir. Buzlu cam görüntüsünde sitoplazma, kronik hepatit B için diagnostik olmakla birlikte spesifik değildir. Buzlu cam görüntüsündeki sitoplazmada immünohistokimyasal olarak HBsAg varlığının gösterilmesi HBV için spesifiktir. Kumsu görüntüdeki nükleuslarda immünohistokimyasal olarak HBcAg varlığının gösterilmesi HBV varlığı için spesifik bir bulgudur. Kronik D hepatitinde, kronik B hepatitinde tanımlanan bu morfolojik değişikliklerin tümü izlenir. Ancak kronik D hepatitinde, karaciğer hasarı daha fazla, dolayısıyla histolojik aktivite indeksi daha yüksektir. Progresyon riski, kronik B hepatitinden daha fazladır. HDV selektif olarak HBcAg ve HBsAg'yi süprese eder. Ancak HBsAg'yi süprese etmez<sup>[40]</sup>.

Kronik Delta hepatitlerinde spesifik bulgular olarak, belirgin interfaz aktivitesi ve lobüler hepatit izlenir. Nükleuslarda fazla miktarda HDAg toplanması nedeniyle nükleus kumsu görünümündedir. Delta hepatiti için spesifik bulgu, delta antijeninin hepatosit nükleusunda, immünohistokimyasal olarak gösterilmesidir. Her kronik D hepatitinde, HDAg pozitivitesi saptanmayabilir. HDV-RNA insitu hibridizasyon ve PCR yöntemi ile dokuda gösterilebilir ve sensitivitesi immünohistokimyadan daha fazladır.

## **2.7 KLİNİK SEYİR**

Birden fazla virüs ile aynı anda infeksiyon çok nadirdir. Çünkü, ilk virüs ile infeksiyonda konakçının immün savunma sistemleri aktive olmakta ve bu bağışık yanıt başka infeksiyonların gelişmesini engellemektedir. Ancak hepatotropik virüsler konakçının bu immün savunma sistemlerini aşabilmekte ve böylece bu farklı virüslerle multipl infeksiyonlar gelişebilmektedir. Buna rağmen birden fazla infeksiyona sahip hastalar çok nadirdir ve genellikle birden fazla patojenin varlığı hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır<sup>[41]</sup>.

Multipl infeksiyonlardan biri olarak Delta hepatiti en az görülmesine karşın klinik olarak en ağır seyreden viral hepatit formudur. Delta hepatitinde tedavi seçenekleri olarak çok az veya yetersizdir. HDV infeksiyonu, ancak HBsAg taşıyıcısı olgularda ortaya çıkabilmektedir. HDV infeksiyonunun tabii seyri oldukça değişik şekillerde olabilmektedir. HDV yüksek patojeniteye sahip bir virüs olduğundan hızlı ilerleyen bir hastalık şeklinde seyredebilir. Ancak çok nadir olarak kendiliğinden iyileşme de gösterebilmektedir. Delta hepatiti, diğer viral hepatit türlerine göre fulminan hepatit, erken siroz gelişimi, terminal karaciğer yetmezliğine ilerleyiş ve yüksek hepatoselüler karsinom (HSK) gelişim riski ile karakterize şiddetli bir hastalık formuna neden olabilmektedir. Ancak bunun yanı sıra infeksiyonun hafif hastalık formlarının olabileceği gösterilmiştir<sup>[1,5,20,42,43]</sup>. Toplam olguların %70 kadarında siroz gelişimi olabildiği ve bunların yaklaşık %15'inde siroz hastalığının ilk 1-2 yılında gelişmektedir. Hastalık uzun seyirli de olabilmektedir. HBV taşıyıcısı hastalarda HDV infeksiyonunun eklenmesi, ortalama 6,6 yıllık bir kompanse siroz sonucunda hepatosellüler karsinom gelişme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır. Çok az sayıdaki kimi şanslı hastalarda da delta

virüs süperinfeksiyonunun süpresyonu sonucu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) klirensiyle birlikte hepatit B virüsü infeksiyonu ortadan kalkabilmektedir. Bugün tüm HBsAg taşıyıcılarının yaklaşık %5'inde HDV koinfeksiyonunun olduğu tahmin edilmektedir<sup>[4,43]</sup>.

HDV infeksiyonunda kuluçka süresi 21 gün ile 2 ay arasındadır. Klinik bulgular, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık gibi genel infeksiyon bulguları şeklinde başlamaktadır. Yaklaşık 3-7 gün sonra sarılık ortaya çıkabilir. Bu bulgulara, karaciğer fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir. Akut infeksiyon tablosu 15-75 gün kadar devam eder ama genellikle birkaç haftada iyileşmeye başlar. Klinik tablonun ağırlığı ve seyri çok değişkenlik gösterir. İyileşme döneminde önce iştah açılır ve sarılık azalmaya başlar. Yorgunluk ve halsizlik hissi daha uzun süre devam edebilir. Bu durum iyi seyirli ve kendini sınırlayan olgular için geçerlidir. Akut olguların yaklaşık %5-20'si kaybedilmektedir<sup>[1,25,44,45]</sup>.

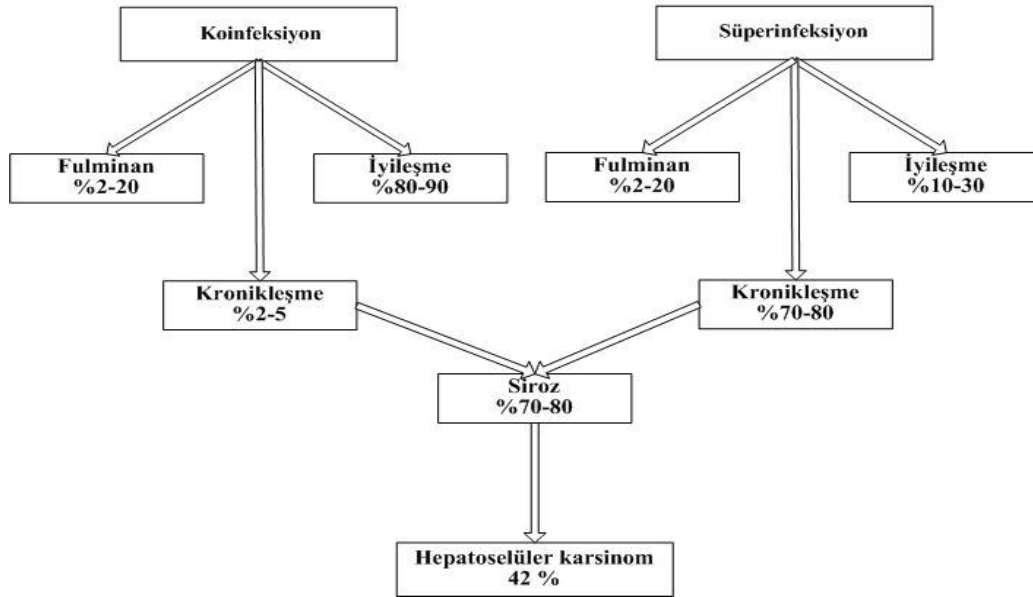
HDV infeksiyonunda, HBV infeksiyon birlikteliği mutlak anlamda gerekli olduğundan, akut hastalık, hastanın önceki HBsAg durumuna göre iki şekilde olur. Duyarlı bireyin aynı anda HBV ve HDV ile enfekte olması sonucu hem akut hepatit B hemde akut hepatit D oluşur (koinfeksiyon paterni). İnkübasyon periyodu genellikle HBV titresine bağlıdır, çünkü hepatit B'nin inkübasyonu virüs yüküyle ters orantılıdır. HBV ve HDV'nin rölatif titrelerine bağlı olarak tek bir hepatit atağı veya çift hepatit atağı (bifazik serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) paterni ile karakterize) görülebilir. Genellikle ilk hepatit atağı HBV replikasyonuna, ikinci atak ise HDV replikasyonuna bağlanmaktadır. Transaminazlar 2-5 hafta ara ile iki defa yükselme gösterir. HBV ve HDV koinfeksiyonları genellikle akut ve kendini sınırlayan infeksiyonlardır<sup>[43]</sup>.

Buna karşılık HBV ile kronik olarak enfekte olan bir kimsenin HDV ile enfekte olması sonucu şiddetli akut hepatit gelişir (süperinfeksiyon paterni). Süperinfeksiyonlarda görece olarak kısa inkübasyon periyodu ve yüksek bir kronikleşme oranı (%70'i aşkın vakada hepatite ve siroza gidiş) mevcuttur. HDV süperinfeksiyonu sonucu sıklıkla hızla ilerleyen fulminan akut hepatit ve siroza ilerleyen kronik aktif hepatit gelişebilir. Nadiren hepatit delta süperinfeksiyonu kronikleşmez ve HDV ile HBV serumdan temizlenir. HDV süperinfeksiyonuna bağlı gelişen kronik delta hepatiti, tüm kronik hepatit formları içerisinde en şiddetli

seyir gösterendir. Bazen HDV süperinfeksiyonu subakut bir formda da görülebilir. Bu hastalık paterni ayrı bir HDV genotipiyle ilişkili olabilir. Genotip IIB-M'ye sahip hastaların genotip IIB'li hastalara göre kronik hepatite ve siroza çok daha hızlı progresyon gösterdiği saptanmıştır. Bu yüzden ful sekans analizleri önemli gözükmemektedir<sup>[43]</sup>.

HDV infeksiyonunun muhtemel seyir şekilleri; akut, kronik, fulminan ve siroz/hepatosellüler karsinom gelişimi şeklinde sıralanabilir.

**Tablo 1.** HDV infeksiyonunda doğal seyir



### Akut HDV İnfeksiyonu

Delta virüs ile infekte olan olguların yaklaşık üçte ikisinde diğer hepatotrop virüslerle oluşana benzer akut viral hepatit gelişmektedir. Akut D hepatiti gerek tanı özellikleri gerekse klinik seyir ve sonuçları açısından **koinfeksiyon** ve **süperinfeksiyon** olmak üzere birbirinden farklı iki ayrı şekilde ortaya çıkar. Daha önce HBV seronegatif olan kişide meydana gelen akut hepatit D koinfeksiyonu, HBsAg pozitif olduğu bilinen (kronik HBV infeksiyonlu) kişilerde oluşan akut hepatit D ise süperinfeksiyon olarak tanımlanır<sup>[20,42]</sup>.

HBsAg taşıyıcılarından gelişen süperinfeksiyonda %50-70 oranında klinik olarak diğer hepatit virüslerine benzer bir akut hepatit tablosu görülür. Tip D hepatitlerin klinik seyri değişkenlikler gösterir, ancak diğer viral hepatitlere göre daha ağır seyreder. Örneğin, koinfeksiyonda olduğu gibi süperinfeksiyonda da akut

HBV infeksiyonuna göre daha sık fulminan hepatit gelişir. 3-7 haftalık bir İnkübasyon periyodundan sonra pre-ikterik faz başlar. Bu evrede 3-7 gün kadar süren halsizlik, letarji, iştahsızlık ve bulantı gibi non-spesifik klinik semptomlar vardır. Pre-ikterik faz boyunca serum ALT ve AST aktivitesi gibi hepatite ait biyokimyasal göstergeler bozulmaya başlar. Bu fazda genellikle viral replikasyon azalmaktadır<sup>[43]</sup>.

İkterik fazın başlangıcı sarılık oluşumuyla karakterizedir. Ancak bu faz her zaman gelişmeyebilir. Halsizlik ve bulantı genellikle sebat eder ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar. Bununla birlikte hastada, karaciğerin bilirubini konjuge ve ekskrete etme yeteneğinin bozulmasına bağlı olarak kil renginde bir dışkı ve idrar renginde koyulaşma gelişir. Klinik olarak hastalığın en şiddetli dönemi, viral replikasyona ait parametrelerin düzeylerinin azalmasıyla beraber başlayabilir. Akut ancak kendini sınırlayan infeksiyonu olan hastalarda nekahat (iyileşme) dönemi klinik semptomların kaybolması ile başlar. İştahsızlık ve bulantı görece olarak daha erken kaybolur, ancak halsizlik ve letarji haftalar veya aylarca sürebilir. Ancak akut infeksiyon tablosu 2-10 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Akut delta hepatitinde mortalite %5-20 arasında değişmektedir<sup>[10,41,43]</sup>.

**Akut Delta Koinfeksiyonu:** Daha önceden HBV taşıyıcılığı olmayan kişiye eşzamanlı olarak HBV ve HDV infeksiyonlarının bulaşıyla ortaya çıkan delta infeksiyonu tablosudur. Süperinfeksiyon formu ise önceden Hepatit B taşıyıcısı olan kişide, bunun üzerine eklenen HDV infeksiyonu ile oluşan tablodur. Koinfeksiyona göre süperinfeksiyon daha ağır seyreder<sup>[10,16,17]</sup>.

Akut hastalığın koinfeksiyon formunda HBV ve HDV bulaşı genellikle birlikte ya da çok kısa süreli aralıklarla meydana gelmiştir ve tablo tek başına olan akut hepatit B infeksiyonundan ayırt edilemez. Klinik ve laboratuvar (Delta göstergeleri hariç) bulgular tamamen aynıdır. Delta koinfeksiyonu tek başına HBV infeksiyonuna göre daha ciddi hastalık oluşturduğu ve yüksek fulminan hepatit riski taşıdığı (%2-20) kabul edilmektedir. Bazı olgularda saptanabilen bifazik karaciğer enzim yükselmesi (önce Delta sonra B hepatitine bağlı) tipik bir bulgudur. Bu sıklıkla ilaç kullananlarda görülür. Koinfeksiyon olgularında kronikleşme riski düşüktür<sup>[41,45]</sup>.

Fulminan hepatit riski akut delta koinfeksiyonundaki önemli problemlerden biridir. Özellikle damar içi ilaç kullanan topluluklarda ve genotip III HDV virüsünün (sitopatik etkili, mikroveziküller steatozile karakterli ve sıklıkla HBV genotip F ile birlikte) endemik olduğu Güney Amerika Ülkeleri'nde fulminan hepatit sıklığının %10 ile 40 arasında olduğu belirtilmiştir. Genotipin yanı sıra, konağın özellikleri (immün sistem vb), HDV infeksiyonunun bulaşma şekli ve belki de inokülasyon miktarının fulminan hepatit gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir.

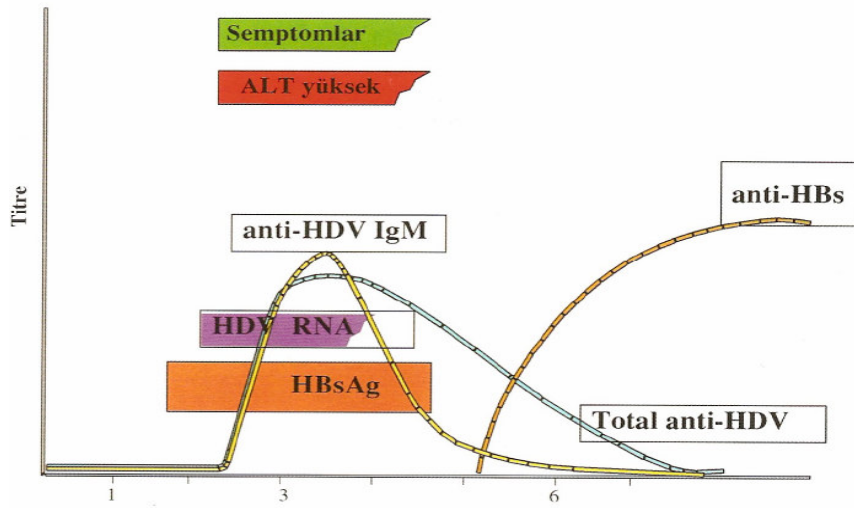
Akut delta infeksiyonu biyokimyasal ve klinik olarak akut B hepatitinden ayırt edilemez. Her akut B hepatiti düşünülen hastada HDV serolojik göstergelerinin araştırılması tek yoldur. Belirli bir "cut-off" değerlerinde akut B hepatitini gösteren anti-HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti-HDV testinin pozitif olması tanı koydurucudur (Şekil 5). Ancak anti-HDV testi negatif olabilir ve test 30-40 gün sonra tekrar edilmelidir. HDV-RNA, anti-HDV IgM ve HDAg gibi testlerin kullanılması tanı duyarlılığını artırır<sup>[46,47]</sup>.

**Akut Delta Süperinfeksiyonu:** Akut delta hepatitinin en sık görülen şeklidir. Süperinfeksiyon olgularında klinik seyir genellikle akut başlar ve daha şiddetlidir. İnkübasyon süresinin daha kısa olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca bu olgularda fulminan seyir daha sık görülebilir. İlerleyen yıllarda %70'lere varan oranda siroza ilerleme olmaktadır. Oysa bu oran tek başına HBV taşıyanlarda %15-30 civarındadır. Süperinfeksiyonun büyük oranda kronikleştiği bilinmektedir. Özellikle bazı HDV genotiplerinin (Genotip III) daha hızlı seyirli süperinfeksiyon yaptıkları kabul edilmektedir. Klinik seyir açısından farklılık arzeden Genotip IIB'nin bir alt tipinin (IIB M alt tipi) olduğu da bilinmektedir. Bu alt tipin yaptığı hastalıklar da daha sık kronikleşmekte ve daha hızlı siroza ilerlemektedir<sup>[35,46]</sup>.

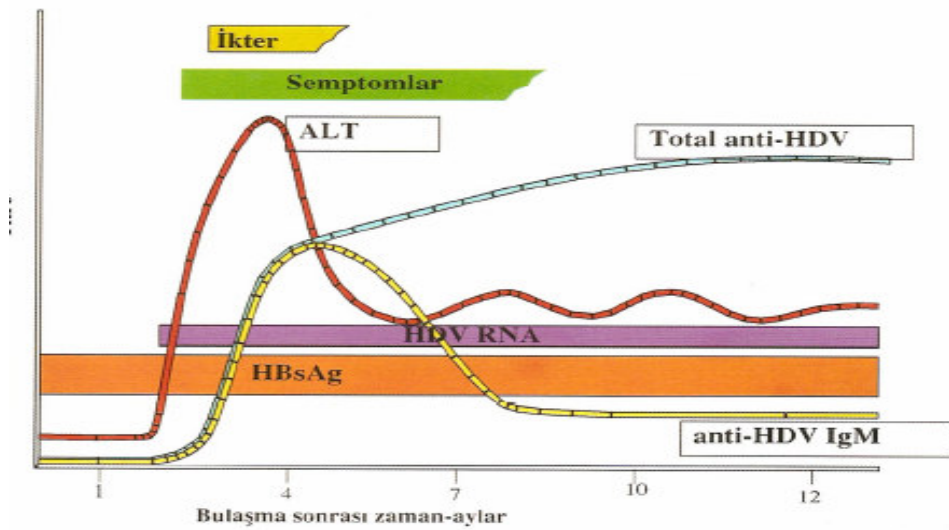
Süperinfeksiyon olgularını üç faza ayırmak mümkündür<sup>[44]</sup>:

- 1-) **Kronik faz:** Aktif HDV replikasyonu ve yüksek ALT düzeyi ile birlikte HBV'nin baskılanması.
- 2-) **Geç faz:** HDV'nin azalması ve orta düzeyde ALT yüksekliği ile birlikte HBV reaktivasyonu.
- 3-) **Remisyon:** Virüs replikasyonu ile siroz ve HSK gelişimi veya her iki virüsün ciddi şekilde azalması.

Gerek inaktif HBV infeksiyonlularda HBeAg negatifliği, gerekse HDV infeksiyonunun HBV replikasyonunu baskılayıcı etkisi nedeni ile 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<sup>[33]</sup>. Akut delta süperinfeksiyonunun serolojik tanısı anti-HDV pozitifliği ile konur. Yüksek titrede anti-HDV, HDV-RNA pozitifliği ve dokuda anti-HDAg saptanması kronik delta hepatitinin en güvenli tanı araçlarıdır (Şekil 6). Akut delta hepatitinin koinfeksiyon ve süperinfeksiyon tiplerinin ayırtilmesinde en önemli serolojik test **anti-HBc IgM**'dir. Anti-HBc IgM koinfeksiyonda pozitif, süperinfeksiyonda negatiftir<sup>[20,46,47]</sup>.



Şekil 5. HBV-HDV koinfeksiyonu serolojik bulguları



Şekil 6. HBV-HDV Süperinfeksiyonu serolojik bulguları.

## Kronik HDV Enfeksiyonu

Kronik delta hepatiti, kronik hepatit belirtileri ile beraber altı aydan daha fazla delta virüs enfeksiyonunun devam etmesidir. Akut olguların %2-5 kadarı kronikleşmektedir. Kronik viral hepatit, tip D hepatitlerin sık görülen bir sekelidir. Süperenfeksiyon sonrası hastalarda sıklıkla kronik aktif formda kronik HDV enfeksiyonu gelişir<sup>[10]</sup>. Kronik viral hepatitlerin diğer formlarının aksine, kronik delta hepatiti genellikle klinik olarak belirgin bir akut enfeksiyonla başlar. Semptomlar akut hepatitte görülenler ile benzerdir, ancak daha hafif seyreder. Serum ALT ve AST düzeyleri yüksektir, ancak siroz gelişiminden önce serum bilirubin ve albumin düzeyi ile protrombin zamanı normal olabilir. Bu farklı klinik seyre neden olan değişik faktörler mevcuttur. Bunlar; konakçı faktörü, HBV faktörü ve HDV faktörüdür. Bu faktörler aynı zamanda anti-viral ilaçlara farklı tedavi yanıtlarında açıklamaktadır. Bununla birlikte intravenöz uyuşturucu kullanıcılarında hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Kronik delta hepatitine özgü spesifik bulgu yoktur. Hastalarda sık görülen yakınmalar halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda saptanan karın ağrısıdır. Öte yandan klinik hastalığın şiddeti HDV'nin genotipleriyle de ilişkili olabilir. Buna göre, HDV'nin 3 major genotipi mevcuttur<sup>[25,43,45]</sup>.

**Genotip I :** Hafif-şiddetli form. En sık görülen tiptir. Bu genotipin Ia ve Ib olmak üzere iki subgrubu mevcuttur (Ortadoğu, Birleşik Devletler ve Avrupa'da görülür).

**Genotip II :** Hafif form (Japonya, Tayvan ve Rusya).

**Genotip III :** Şiddetli hastalık formu (Güney Amerika'nın kuzeyi).

Kronik hepatit formunda ise anormal karaciğer transaminaz değerleri, HBsAg pozitifliği devamlılığı, anti-HDV titre artışı ve serumda HDV-RNA'nın pozitif kalmaya devam etmesi gibi bulgular vardır. Serolojik testlerden HDV-RNA, anti-HDV IgM, HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif olarak devam eder<sup>[44]</sup>. HBV-DNA ise genellikle baskılanmıştır. Kronik HDV genellikle süperenfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Süperenfeksiyon olgularının yaklaşık %15'inde siroz gelişimi yaklaşık 12 ay içinde olmaktadır. Olguların %15-20'sinde ise spontan iyileşme görülmektedir. Geri kalanlarda yavaş bir siroz gelişim seyri beklenmelidir. Gençlerde siroza gidiş daha sıktır<sup>[48-50]</sup>.

Kronik HDV olguları tipik değildir ve diğer hepatitlerden klinik olarak ayrılmazlar. Kronik HDV enfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür. HDAg'de karaciğer dokusundan immünohistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilir<sup>[51,52]</sup>.

Kronik HDV enfeksiyonu seyrinde de doğal seyre bağlı akut alevlenmeler görülebilir. Bu alevlenmeler HBV ile HDV virüsleri arasındaki dual interferansa bağlı viral interaksiyonlar nedeniyle olabileceği gibi tedavi seyrinde bir virüsün baskılanmasıyla diğer virüsün dominan hale geçmesiyle de olabilir. Ayrıca kronik HDV enfeksiyonunda gerek tedavi sırasında gerek kendiliğinden olan HBeAg serokonversiyonları sonucunda da akut şiddetli hepatit tablosu gelişebilir. Bu nedenle HBsAg pozitif kimselerde akut alevlenmelere bağlı gelişen şiddetli hepatit tablolarında HDV enfeksiyonu mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır<sup>[41,53]</sup>.

### **Fulminan Hepatit**

HDV enfeksiyonlarında tek başına HBV enfeksiyonlarına göre daha sık fulminan gidiş görülebilmektedir. Özellikle süperenfeksiyon olgularında fulminan seyre gidiş olabilmektedir. HDV olgularında diğer hepatit türlerinin on katı daha sık fulminan seyir geliştiği kabul edilmektedir. Toplam fulminan hepatit olgularının %3-25'ini delta hepatitinin yaptığı kabul edilmektedir. HBV pozitif olgularda gelişen fulminan olguların yaklaşık %30'undan HDV sorumludur. Hiperendemik bölgelerdeki salgınlarda %20'leri aşan mortalite görülebilmektedir. Fulminan hepatit ensefalopati ve koagülasyon bozukluğuyla seyreder. Başlangıçta uyku bozuklukları, konfüzyon, konsantrasyon azalması, kişilik bozuklukları gibi değişiklikler görülür. İleri olgularda anormal davranış biçimleri, uykuya meyil ve koma gelişir. İleri derecede sarılık, ALT ve AST değerlerinde azalma görülmesi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir. Olguların yaklaşık %80'i ölümlle sonuçlanmaktadır. Erken dönem karaciğer transplantasyonu yapılabilir<sup>[44,52]</sup>.

### **Siroz ve Hepatoselüler Karsinom**

Kronik delta hepatitli hastaların yaklaşık %60-79'unda siroz gelişir ve bunların büyük bir kısmı karaciğer yetmezliği nedeniyle ölürlür. Bu hastaların, 1-2 yıl içinde %15'inde, 3-5 yıl içinde de %40'ında siroz gelişmektedir.

Hepatoselüler karsinom gelişiminde kronik HBV enfeksiyonu iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen benzer bir ilişki kronik HDV enfeksiyonunda net

olarak gösterilememiştir<sup>[54]</sup>. Ancak kronik HDV enfeksiyonuna sahip bazı hastalarda da HSK geliştiği bildirilmiştir. HSK'nın iyi bilinen bir risk faktörü olarak altta yatan sirozdan mı geliştiği yoksa virüsün direkt karsinojenik etkisinden mi kaynaklandığı henüz bilinmemektedir<sup>[43]</sup>.

## 2.8 TANI

Delta hepatiti HBsAg taşıyıcısı herkeste göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yüksek riskli hastalarda ve hiperendemik bölgede yaşayanlarda ciddi olarak araştırılmalıdır. Kronik delta hepatiti klinik olarak diğer kronik viral hepatitlerden ayırt edilemez, yani kronik delta hepatitin klinik özellikleri non-spesifiktir. Bununla birlikte kronik delta hepatit şu durumlarda akla gelmelidir<sup>[43]</sup>.

- a) Anti-HBe (+), HBV DNA (-) kronik B hepatiti;
- b) Hepatit B enfeksiyonlu bir hastada gözlenen hastalık aktivasyonu;
- c) Hızlı seyreden, kısa sürede siroz gelişen hepatit B vakaları.

HDV enfeksiyonu tanısı serumda HDAg'ye karşı oluşan IgM ve IgG cinsi antikorların gösterilmesine dayalı olarak dolaylı yoldan konulabilir. Akut olgularda HBsAg koinfeksiyonlarda her zaman pozitif olsa da süperenfeksiyonlarda pozitif olmayabilir. Total anti-HDV titresinin ELİSA ve RIA ile 1/100 üzerinde pozitif olması kronik delta hepatitini düşündürmelidir. Tanı 4 şekilde teyid edilebilir<sup>[41,43,46]</sup>.

1. Serumda hepatit delta antijenine karşı gelişen antikorların saptanması (anti-Delta IgG ve anti-Delta IgM).
2. Serumda HDV RNA'nın PCR yöntemleriyle gösterilmesi.
3. Fikse karaciğer dokusunda direkt in situ-hibridisazyonyöntemiyle HDV RNA'nın saptanması.
4. Biyopsi ile alınan karaciğer dokusunda immünohistokimyasal teknikler kullanılarak hepatit delta antijeninin gösterilmesi<sup>[6,41]</sup>.

Akut koinfeksiyon ve süperenfeksiyon olgularında Anti-HBc IgM, HDAg, anti-HD IgM, HDV-RNA ve total anti-HDV pozitif olmaktadır. Kronik olgularda ise anti-HBc IgG ve HDV-RNA'nın her zaman pozitif, HDAg, anti-HD IgM ve total anti-HDV sıklıkla pozitif olarak bulunurlar<sup>[44]</sup>.

Hastalığın tabii seyrini anlamada anti-HD önemli bir araç olarak görülmektedir. Kronik HDV infeksiyonlarında yüksek titrede IgM ve IgG sınıfı anti-HD bulunmaktadır. Ancak kronik olgularda bulunan IgM antikorlar monomerik yapıdadır ve yeni vakalardaki gibi pentamerik değildir. Akut safhada HBV infeksiyonu ile HDV infeksiyonu ayırımında bifazik karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı önemli bir göstergedir. Ancak bu süperinfeksiyon olgularında görülmeyebilir. Hastalığın seyrinde koinfeksiyon olgularında kanda HBsAg genellikle negatif olur. Bu hastalarda tanıyı gösteren önemli bir laboratuvar bulgusu anti-HD IgG pozitifliği olmaktadır<sup>[47]</sup>.

HDV infeksiyonunun tanısında moleküler tekniklerin gelişmesi ile oldukça kolaylıklar sağlanmış bulunmaktadır. Günümüzde en güvenilir tanı araçlarından biri HDV-RNA'nın PCR ile gösterilmesidir. Bu test ile erken dönemde ve antikor oluşumunu beklemeden tanı konulabilmektedir. Hem akut hemde kronik formda kullanışlıdır. PCR'a dayalı metotlar çok daha duyarlı olarak yapılan antiviral tedavinin etkinliğinde takip edebilmektedirler. Bu testler 10-100 kopya sayısı kadar viral genomu bile gösterebilmektedirler<sup>[47]</sup>. Bu amaçla genotipe özgü anti-HD antikorlar immünohistokimyasal boyalar kullanılmaktadır<sup>[55]</sup>.

### **HDV Koinfeksiyonunda Tanı**

Serumda HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA tıpkı akut hepatit B'de olduğu gibi kuluçka döneminde ortaya çıkar. Klinik hastalığın ortaya çıkmasıyla birlikte eşzamanlı olarak hepatit B kor antijenine (HBcAg) karşı antikor oluşur. Hastalığın pik yaptığı dönemde aktif viral replikasyona ait bulgular sıklıkla kaybolur. Daha sonra iyileşme döneminde HBsAg'ye karşı antikorlar oluşmaya başlar<sup>[43]</sup>.

Akut HDV infeksiyonundaki en güvenilir markırlar, serumda anti-HD IgM, viryon ilişkili HDV-RNA ve HDAg'dir. Koinfeksiyonda serum HDAg, HBsAg'nin saptanmasından kısa bir süre sonra veya aynı anda saptanabilir<sup>[56]</sup>. HDAg akut infeksiyonda geç inkübasyon döneminde pozitifleşir ve semptomatik dönemde delta antikorunun ortaya çıkışı ile birlikte pozitifliği önemli ölçüde azalmaktadır. HDAg'nin kayboluşu ise HBsAg'nin kaybolmasıyla birlikte veya ondan önce olur. HDV'ye karşı anti-HD IgM antikorlarına serokonversiyon HDAg kaybından sonra gelişir. Anti-HD IgG ise anti-HD IgM antikorlarının oluşumundan kısa bir süre sonra gelişir<sup>[43,47]</sup>.

Koinfeksiyon paterninde viral replikasyona ait tüm markırlar erken iyileşme döneminde kaybolurlar. Anti-HD antikorları sıklıkla iyileşme döneminde kaybolduklarından dolayı, HDAg ve HDV-RNA akut hepatit tanısında önemlidir. Tam iyileşmeden sonra anti-HD antikorları gittikçe azalarak zaman içinde kaybolabilirler<sup>[10]</sup>.

### **HDV Süperinfeksiyonunda Tanı**

HDV ile süperinfeksiyon genellikle persistan HDV infeksiyonu ile sonuçlanır. Süperinfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısadır. Pre-akut faz boyunca serumda HDV viremisine ait bulgular ortaya çıkmaya başlar. Takiben akut fazda anti-HD IgM ve anti-HD IgG oluşur. Kronikleşmeye doğru progresyonda, serumda anti-HD antikorlarının titresi artmaya devam eder. Bununla birlikte serum HDV-RNA ve HDAg testleri de pozitifleşmiştir<sup>[10,20,43,47]</sup>.

HDV süperinfeksiyonu sırasında, HBsAg taşıyıcılarında gözlenen en önemli serolojik olay, HBV replikasyonunda azalmadır. Buna bağlı olarak dolaşımdaki HBsAg titresinde azalma veya geçici bir kayıp olabilir. Vakaların büyük çoğunda HDV infeksiyonu kronikleşir ve HDAg karaciğerde saptanmaya devam eder. HBsAg düzeyleri ise HDV infeksiyonu öncesi düzeylere döner. HDV'ye karşı oluşan yüksek titredeki antikorlar ise persistan HDV infeksiyonu süresince saptanmaya devam eder, ancak anti-HD IgM düzeyindeki düşüş değişkenlik gösterir<sup>[10,40]</sup>.

Anti-HD IgM ancak HDV-RNA ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal olarak yeterli olabilmektedir. HDV-RNA kantitatif PCR ile saptanabilmektedir. HDV-RNA konsantrasyonu aynı zamanda HDAg ile paralellik gösterir. Bu dönemde aynı zamanda karaciğer HDAg immünfloresan ve immünperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir. ALT ise klinik pratikte yararlı olmaktadır<sup>[43]</sup>.

## 2.9 TEDAVİ

Normal seyirli koinfeksiyonda iyileşme beklenirken, süperinfeksiyonda kronikleşme sıktır. Akut delta hepatitli hastalar fulminan hepatit açısından yakından izlenmelidir. Akut delta hepatiti tedavisinde etkili bir ilaç yoktur. Fulminan seyir yani akut karaciğer yetersizliği gelişen vakalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir.

Kronik delta hepatiti tedavisinde interferonlar (IFN) (pegile-interferonlar) dışında yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneği de yoktur<sup>[5,42]</sup>. Bel bağlanan ve ufuk olarak görülen ilaçlarla (örn: prenilasyon inhibitörleri) ilgili olarak ise henüz insanlar üzerinde klinik araştırma yoktur. HDV, hepatit B virüsü ve onun yardımcı fonksiyonunun varlığında infeksiyon yapabildiğinden, HBV'ye dönük tedavi rejimlerinin yararlı olabileceği düşünülse de, denenmiş hiçbir nükleozid analogu, etkin olarak bulunmamış ve interferon tedavisine ek bir yarar ilave etmemiştir<sup>[42,57,58,59]</sup>. Bununla birlikte, HBV+HDV koinfeksiyonunda genellikle HDV karaciğer hasarını belirleyen virüstür ve HBV replikasyonunu baskılar. Ancak seyrek de olsa bazı olgularda, HBV hepatiti dominanttır ve HDV baskılanmıştır. Bu durumda, söz edilen HBV hedefli tedaviler (örn: nükleozid analogu) karaciğer hastalığını baskılayabilir. Ancak bununla ilgili, kişisel deneyimler dışında yeterli olgu üzerinde yapılmış çalışma yoktur.

Biyokimyasal (ALT normalleşmesi), virolojik (HDV-RNA kaybı) ve histolojik düzelmenin ortaya konduğu yegâne tedavi ajanı interferonlardır<sup>[5,42]</sup>. İnterferonun, kronik delta hepatitin doğal seyrini değiştirdiği de ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, tedaviye yanıtın interferon dozu ile ilişkili olduğu ve yüksek dozlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğudur<sup>[60]</sup>. Ayrıca yüksek dozdan daha düşük dozlara geçilince de yanıt sıklıkla ortadan kalkmakta ve ALT artışı ve HDV-RNA belirmesi ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde tedavi süresi de yanıtta belirleyicidir. Tedaviye yanıt kriterleri (ALT normalleşmesi ve HDV-RNA kaybı) tedavi boyunca çok değişik zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. Bir yıldan daha kısa tedaviler etkisiz olmaktadır ve bugünün standardı uzun süreli tedavidir. Tedavi süresi en az bir yılın, tercihen iki yılın üzerinde olmalıdır<sup>[62]</sup>.

## İnterferon

İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Keşfedildikleri 1957 yılından bu yana kompleks antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkileriyle birlikte potent sitokin olarak bilinmektedir. Çeşitli uyarıcılara karşı cevap olarak ökaryotik hücreler tarafından sentezlenirler. İnterferon- $\alpha$ , interferon- $\beta$  ve interferon- $\gamma$  olmak üzere başlıca üç interferon tanımlanmıştır. İnterferonların her bir tipi immünolojik olarak diğerinden farklıdır ve değişik hücrelerden salınırlar, farklı uyarıcıları olduğu gibi, biyolojik etkileride farklıdır<sup>[61-63]</sup>.

**IFN'ların Etki Mekanizması:** IFN'lar, virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Bir hücre virüs ile infekte olunca, IFN genleri aktive olur ve ekstrasellüler sıvıya IFN salınır. Buradan yayılarak diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanırlar ve antiviral etkiyi başlatırlar. IFN'un 1 Ü'sinin aktivitesi örnek bir dilüsyondaki varolan miktardır ve virüs çoğalmasında %50 azalmaya veya belli hücre topluluklarında virüs ekspresyonunda azalmaya neden olur<sup>[63]</sup>. Virüs hücre tipine göre bağlı olarak IFN'ların antiviral etkisi viral penetrasyon veya tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerinin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. IFN'nun etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenleri 2'-5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz veya protein kinaz (PKR) ve Mx proteinidir. Bunların her biri özel karakterlere sahiptir<sup>[61]</sup>. 2'-5' oligoadenilat sentetaz bu sistem hem hücresel hem de viral tek zincirli RNA'yı bölmek için latent hücresel Endoribonükleazları aktive eden adenilat oligomerlerinin yapımına neden olur ve tüm çift zincirli RNA'ları inhibe ederek viral yükü azaltır. Protein Kinaz protein sentezinde görev yapan ökaryotik başlatma faktör-2 (eIF-2)'yi fosforile ve aktive ederek viral protein sentezini inhibe eder. Mx proteininin gerçek etki şekli tam olarak bilinmemektedir. IFN'ler aynı zamanda transmetilasyonu inhibe ederek mRNA'yı bloke ederler<sup>[62,63]</sup>.

IFN- $\alpha$  cilt altı ve kas içi enjeksiyon sonrası %80 oranında emilir. Standart IFN'nun serum seviyesi 6 saatte pik yapar, 16 saatte serumda tespit edilemez. Pegile-interferonların (Peg-IFN) ise yarılanma ömrü 2b'de 40 saat, 2a'da 72-96 saattir. IFN çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücresel "uptake" ve özellikle

böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlardan metabolize edilerek atılır. Az miktarda biyolojik aktif IFN idrarla atılır. Yapı farklılığı nedeniyle her iki Peg-IFN molekülünün metabolizma ve eliminasyonların da farklılık vardır. Peg-IFN $\alpha$ -2a karaciğerde metabolize edilir, Peg-IFN $\alpha$ -2b başlıca böbrek yoluyla atılır. Peg-IFN $\alpha$ -2a kan ve intersiyel sıvıda dağılım gösterirken, Peg-IFN $\alpha$ -2b daha geniş bir dağılım gösterir. Peg-IFN $\alpha$ -2b'nin dozu kilograma göre ayarlanırken, Peg-IFN $\alpha$ -2a uygulamasında kiloya göre doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Her iki grupta haftada bir kez subkutan olarak uygulanır<sup>[62]</sup>.

İnterferonlar potent ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda IFN'lar kontrendikedir. İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları tablo 2'de verilmiştir<sup>[62,64,65]</sup>.

**Tablo 2. interferon tedavisinin kontrendikasyonları**

- Dekompanse siroz
- Otoimmün hastalıklar (Otoimmün hepatit, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)
- Ciddi kardiyovasküler hastalıklar
- Nöropsikiyatrik durumlar
- Gebelik veya laktasyon
- Psöriyazis
- Konvülsiyon
- Ağır veya tedavi edilmemiş depresyon
- Kontrolsüz diyabet
- Kontrolsüz tiroid hastalıkları

İnterferon tedavisi verilen hastalarda yan etki sık görülür. Hastaların çoğunda interferon enjeksiyonunu takiben ateş, kırgınlık ve kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu yan etkiler genellikle 4-12 saat kadar sürmektedir. Grip benzeri yan etkiler tedavinin ilk birkaç haftasından sonra azalır veya kaybolur. Bazı hastalarda tedavinin erken kesilmesini veya doz azaltılmasını gerektirebilecek depresyon gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Ciddi psikiyatrik bulgular geliştiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. İnterferon tedavisi sırasında görülen yan etkiler tablo 3'de verilmiştir<sup>[62,64,65]</sup>.

### **Tablo 3. İnterferon Tedavisinin Yan etkileri**

---

- Grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, titreme, halsizlik, kas ağrısı)
- Gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, ishal, pankreatit)
- Kemik iliği baskılaması
- Duygusal etkiler (irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, depresyon)
- Otoimmün bozukluk (özellikle tiroidit)
- Görsel bozukluklar (nadir retinal kanama)
- Saç dökülmesi
- Uyku bozukluğu
- Duyma kaybı
- Döküntü
- Nöbet
- İnterstisyel pnömoni
- Enjeksiyon yerinde kızarıklık, kaşıntı

---

İnterferon tedavisi verilen hastalarda nötrofil sayısı  $750/\text{mm}^3$  veya trombosit sayısı  $70.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse interferon dozu yarıya düşürülmelidir. Nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  veya trombosit sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  olursa tedavi kesilmelidir. Takipte bu parametrelerde düzelme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir<sup>[62,64,65]</sup>.

İnterferon tedavisine yanıtın ortaya çıkma zamanlamasının çok değişken olması ve kimi olgularda tedavinin geç dönemlerinde hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması uzun süreli tedavinin bir başka yararına işaret etmektedir. Bütün bunlara rağmen kalıcı yanıt olasılığı düşüktür. Bazen kalıcı yanıt, HBsAg kaybı ile birlikte<sup>[66]</sup>.

Uzun süreli interferona yanıt vermeyen ve yüksek ALT seviyeleri ile seyreden olgularda, özellikle ileri hasarı olanlarda çok ısrarcı olunmamasında yarar vardır. Süre giden ve indüklenen alevlenmeler karaciğer hasarını artırabilir<sup>[47]</sup>.

Delta süperinfeksiyonunda kronikleşme oranı %90 olduğu için tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak önemlidir. Karaciğer biyopsilerinde delta antijenin görülmesi, klinik tabloda kronikleşme bulgularının mevcudiyeti (hepatosplenomegali, altı aydan uzun süreli ALT yüksekliği) IFN tedavisinin

başlaması için önemli endikasyonlardır. Tedaviye erken başlanılmasının cevap oranını düzelttiği bildirilmiştir. Tedaviye cevap alınan hastalarda tedavinin ne zaman sonlandırılacağı sorusunda oldukça önemlidir. ALT seviyelerinin normale dönmesi veya HDV-RNA'nın negatifleşmesi delta virüsünün eradike olduğu anlamına gelmez ve böyle vakalarda tedavinin kesilmesini takiben ortalama %50 oranında nüks ortaya çıkar. ALT seviyeleri normale dönen ve HDV-RNA'sı negatifleşen olgularda anti-HD IgM seviyelerinin progressif olarak azalması tedaviye devam etmesini gerektirir. Karaciğerde delta antijeninin kaybolduğu veya HBsAg serokonversiyonunun olduğu olgularda tedavi kesilebilir<sup>[64]</sup>. Uzun süreli tedavi altında bulundurulmuş kronik delta enfeksiyonlu hastalar major medikal ve psikiyatrik komplikasyonlar yönünden, tedavi kesildikten sonra ise hastalığın nüksü yönünden dikkatle izlenmelidir. Kronik delta tedavisinde kullanılan IFN'a cevabı belirleyen prediktif faktörler bugün çok iyi bilinmemektedir. Yaş, seks, ALT yüksekliği, HDV-RNA seviyeleri ve konkomitan HIV enfeksiyonunun IFN'a cevap üzerinde etkileri olmadığı bildirilmiştir. Uzun süreli cevaplar HBsAg negatifliği ve anti-HBs teşekkülü ile ilişkilidir. IFN'a cevabı kötü yönden etkileyen parametrelerden bazıları arasında anti-LKM gibi otoantikörlerin mevcudiyeti, kişinin ilaç bağımlılığının mevcut olması, hem B virüsünün hem de delta virüsünün aktif olarak replikasyonunun devamı sayılabilir<sup>[67]</sup>. Kronik delta hepatiti tedavisi sırasında kullanılan IFN verilmesi sırasında ciddi karaciğer dekompanseasyondan karaciğer bazal hücrelerine karşı gelişen otoantikörlerin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir<sup>[64,65]</sup>.

Delta virüsü ile koinfekte olmuş kronik hepatit B'li hastalarda düşük seviyedeki HBV replikasyonunun karaciğerdeki hasarın artmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kronik delta hepatitli hastalarda eğer düşük dozda dahi olsa HBV replikasyonu mevcut ise mutlaka tedavi edilmelidir. HIV ile enfekte hastalarda HDV koinfeksiyonu sıktır (%15). Ölüm AIDS'den ziyade kronik delta enfeksiyonuna bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda uzun süreli tedavilerin pek etkili olmadığı ve cevap oranlarının kötü olduğu bildirilmiştir. Birden fazla virüs ile (B, C, Delta, HIV) hastalarda karaciğerdeki patolojik değişiklikler, tek virüs enfeksiyonlarına göre daha ağır olup böyle olguların IFN'a cevabı da düşük oranda olmaktadır<sup>[68]</sup>.

Karaciğer transplantasyonu hepatit delta'ya bağlı son evre karaciğer yetmezliğinin tedavisinde önemli bir seçenektir. Greftin HDV replikasyon riski, HBV reinfeksiyon riskinden daha düşüktür ve anti-HBs immünglobulin infüzyonu ile engellenebilir. Terminal dönem karaciğer sirozuna bağlı karaciğer transplantasyonu yapılan 76 hastanın beş yıllık yaşam süresi %88'dir. Uzun süreli anti-HBs profilaksisi altındaki hastaların %9'unda HBsAg tekrar ortaya çıkmaktadır<sup>[11,69]</sup>.

Sonuç olarak, kronik delta hepatitli hastaların tedavisinde arzu edilen noktaya gilememiş olmakla birlikte moleküler biyolojik bilgilerin ve tekniğin hızla gelişmiş olması daha başarılı tedavi seçeneklerini gündeme getireceği ihtimalini göstermektedir.

### **İnterferona Yanıt Prediktörleri**

İnterferona yanıt prediktif faktörleri net olarak ortaya konmamıştır. HBeAg (+) olguların interferona yanıtları düşük olmaktadır<sup>[42]</sup>. HBeAg serokonversiyonu, kalıcı yanıtı öngörmemektedir. Bu şekilde hem HBV hem HDV hasarı olan olgularda interferona yanıt düşük olmaktadır. HBV ile ilgili hasarında olduğu olgularda, nükleozid analogları HBV'yi baskılayarak karaciğer hasarını azaltabilir. Çocukların tedaviye yanıtları iyi bulunmamıştır. Bir diğer prediktör ALT seviyesi olabilir. Düşük ALT'li olguların tedaviye yanıtı daha iyi olabilir. Bununla beraber tedaviye yanıt veren, ALT ve HDV-RNA kaybı olan olguların tekrarlanan tedaviye yanıt verdikleri ve bu şekilde uzun süreli tedavilerden faydalanabilecekleri anlaşılmaktadır<sup>[47]</sup>.

### **Hepatit Delta Tedavisinde Güncel Gelişmeler**

Hepatit delta tedavisinde merakla beklenen gelişme, prenilasyon inhibitörlerinin in vitro ve in vivo olarak gösterilmiş olan HDV replikasyonunu inhibe edici etkisinin insan HDV infeksiyonunda da başarılı olup olmayacağı konusunun hala denenmeyi beklemesidir<sup>[42]</sup>.

Hepatit delta tedavisinde interferon dışında denenmiş veya halen denenmekte olan çeşitli tedavi seçenekleri ve interferonlu kombinasyon tedavileri tablo 4'de gösterilmiştir. Bunlardan interferonlar dışında etkinliği kanıtlanmış tedavi yoktur<sup>[5,62,64,68,69]</sup>.

**Tablo 4.** Hepatit Delta Tedavisinde Denenmiş veya Halen Denenmekte Olan İlaçlar

---

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| • | Konvansiyonel interferon      |
| • | Pegile interferon             |
| • | Timosin deriveleri            |
| • | Asiklovir                     |
| • | Ribavirin                     |
| • | Ribavirin + inteferon         |
| • | Lamivudin                     |
| • | Lamivudin + interfeon         |
| • | Adefovir*                     |
| • | Adefovir + pegile interferon* |

---

(\*halen çalışması süren ilaç tedavileri)

Yukarıda bahsedilen gelecekte ümit vaat eden prenil transferaz inhibitörleri yanında, HBsAg düzeyine etkili nükleozid ve nükleotid analogları olarak adlandırılan bir grup ilaçtan da bahsetmek gereklidir. Bu sonuncu grup ilaçlar içinde özellikle klevudin konusunda çok ümit verici in vivo çalışmalar bildirilmiştir. Delta virüs ile infekte woodchuck'larda klevudinin HBsAg'e paralel olarak HDV-RNA düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü preliminar bir çalışmada gösterildi. Klevudin ile bir faz II insan çalışması ise son anda iptal edilmiştir<sup>[70]</sup>. Bununla birlikte HBsAg düzeylerine etkili başka nükleoz(t)id analogları bu amaçla ileride kullanılabilirler. Hatta, hepatitin delta'ya etkili bir nükleoz(t)id analogunun, hepatit B tedavisinde de en etkili nükleoz(t)id analogu olacağı varsayımını yapmak mümkündür<sup>[42]</sup>.

İnterferon tedavisine gelince, bu ilacın yüksek dozda ve en az bir yıl süre ile kullanımı gereklidir. İnterferon tedavisi özellikle hiç tedavi görmemiş kronik delta hepatitli hastalarda %70'e varan biyokimyasal ve %50 civarında da virolojik yanıt bildirilmiştir. İki yıllık tedavi ise özellikle bir yıllık tedaviye kısmi yanıt veren hastalarda gerçekçi bir seçenek gibi görünmektedir<sup>[63,69]</sup>.

Hepatit delta ile ilgili yapılan çalışmalar iki hususu göstermektedir. Bunlardan birincisi, interferon tedavisi kronik hepatit delta seyrini olumlu anlamda değiştirebilmekte, ikincisi ise basit olarak ALT düzeyleri ile hasta takibinin güvenilir oluşudur.

Aynı zamanda hasta tanı, tedavi ve tedavi takibinde HDV-RNA ile virolojik yanıtı değerlendirmenin zorluğu üzerinde de durmak gereklidir. HDV-RNA lmleri "in house" PCR ile yapılmaktadır. Kaçınılmaz olarak laboratuvarlar arasında yöntem duyarlılık farklılıkları olacaktır. Kantitatif HBsAg lmlerinin biyokimyasal ve virolojik yanıt yanında yararlarının değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak, kronik hepatit delta tedavisinde interferon tedavisi hastanın doğal seyrini olumlu bir biçimde değiştiren, hayatta kalma oranını belirgin olarak artıran bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte interferon tedavisine cevap vermeyen, hatta nadir de olsa interferon tedavisi altında hastalık seyri olumsuz etkilenen hastalarda vardır. Önümüzdeki yakın gelecekte özellikle interferona yanıtız hastalar için farklı tedavi seçeneklerinin değiştirilmesi kaçınılmazdır.

## **2.10 KORUNMA**

Delta hepatitinden korunma genel olarak HBV enfeksiyonu gibidir. Sağlıklı insanlar veya HBV’li hasta yakınlarının HDV enfeksiyonuna karşı korunmalarında en etkili ve kesin yöntem HBV aşısıdır. Bu nedenle aşı endikasyonu olan bütün hedef gruplar, özellikle HBV’li hasta eşleri, aile yeleri ve temas ettiği yakınları muhtemel HDV sperenfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır.

HBV enfeksiyonlu hastalarda ister inaktif taşıyıcı olsun ister kronik karaciğer hastalığı bulunsun HDV sperenfeksiyonuna karşı dikkatli olunmalıdır. Hastalığın temel bulaşım yolu parenteral olduğu için kan ve kan ürünlerinin nakli ve enjeksiyonlar büyük önem kazanır. Özellikle HBsAg taşıyıcısı sağlık personelinin, başta hekimler, hemşireler ve tıp fakültesi öğrencileri olmak üzere kan ve kan ürünleri ile temasta titiz davranmaları gereklidir<sup>[22,26]</sup>.

### 3. MATERİYAL METOD

Bu çalışma Ocak 2002-Haziran 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 18-65 yaş grubunda, yatırılarak veya ayaktan yapılan tetkikler sonucu kronik hepatit delta tanısı konulan, daha önce tedavi almamış 15'i erkek (%71.4), 6'sı kadın (%28.6) toplam 21 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirme formu ile onay alındı. KDH tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı;

- Serumda ELİSA ile anti-HDV pozitifliğinin olması,
- PCR ile HDV-RNA pozitifliğinin saptanması,
- Serum ALT seviyesinin normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması,
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi ve HAI>4 olması.

Altı ay süresince anti-HDV pozitifliği, ALT seviyesinin iki kez normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması veya bir kez 2 kat artmış olması, PCR ile HDV-RNA'sı pozitif olan hastalara biyopsi yapıldı. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla hastalar değerlendirilerek KDH tanısı konuldu. Histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı alan, daha önceden interferon ya da antiviral tedavi almamış ve immün sistemi normal hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise, dekompanse karaciğer hastalığı mevcut olanlar, HCV ve HIV ile koinfekte, alkol ve ilaç bağımlılığı olması, karaciğer hastalığı olanlar (wilson hastalığı, hemokromatozis, otoimmün hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği), siroz, hepatoselüler karsinom veya başka bir malign hastalık öyküsü bulunan, daha önceden herhangi bir organ nakli yapılanlar, lökosit sayısı<3000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı<75.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobinopatileri, hemofilisi, kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz diyabet, nöropsikiyatrik bozukluğu, kardiyak problemi olan, steroid ve immünsupresif tedavi alanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların ilk başvuruda ve kontrollerdeki fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin birinci, ikinci, dördüncü haftalarında, daha sonra ise ayda bir tam kan sayımı, biyokimyasal

değerler ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Ayrıca tedavi öncesinde tam idrar tahlili, protein elektroforezi,  $\alpha$ -feto protein, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, tüm hepatit göstergeleri, kollajen doku markırları (ANA, anti-ds DNA, AMA, anti-LKM<sub>1-3</sub>) ve batin ultrasonografisi yapıldı. Bu testler DÜTF Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

### **3.1 Yöntem**

Çalışmaya alınan hastaların HDV-RNA seviyesi tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü, altıncı aylarında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden altı ay sonra ölçüldü. HDV-RNA düzeyleri DÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda "ABI Prism 7700 sequence detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi"yle çalışıldı. HDV antikoru; "Enzyme Linked Immuno assay" (ELISA) yöntemi ile bakıldı. Hastalar tedavinin ilk ayı içinde, haftada bir, daha sonra ayda bir olmak üzere rutin hemogram, protrombin zamanı (PTZ), ALT ve AST değerlerine bakıldı. Tedavinin 3., 6., tedavi sonu ve tedavi kesildikten altı ay sonraki biyokimyasal göstergeler değerlendirildi. Serum biyokimyasal parametreleri otoanalizör (Abbott®, Aeroset®) ile kolorimetrik yöntem kullanılarak, kan sayımları Celdyne 3700 Haematology otoanalizörü (Abbott®) cihazı kullanılarak DÜTF Biyokimya Laboratuvarı'nda değerlendirildi.

### **3.2 Karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi**

Tedavi başlangıcından önce ve kabul eden hastalara tedavi bitiminden altı ay sonra "Asap" (21 cm x 16-18 G) otomatik karaciğer iğne biyopsi seti kullanılarak USG eşliğinde perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi için hastalara gerekli bilgi verildikten sonra yazılı izin alındı. Alınan karaciğer dokuları %10'luk formalin solüsyonunda tespit dilerek DÜTF Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Biyopsi materyalleri Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksine (Ishak) göre aktivite ve evre skorları ile değerlendirildi (tablo 5)<sup>[71]</sup>.

**Tablo 5. Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksi (Ishak) <sup>[71]</sup>****Nekroinflamatuvar skor:**

|                                                                                      | <b>Skor</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)                   |             |
| Yok                                                                                  | (0)         |
| Hafif (fokal, birkaç portal alan)                                                    | (1)         |
| Hafif/ Orta (fokal, çoğu portal alanlar)                                             | (2)         |
| Orta (Septa veya traktın <%50 devam eden alan)                                       | (3)         |
| Şiddetli (Septa veya traktın >%50 devam eden alan)                                   | (4)         |
| B. Geniş nekroz                                                                      |             |
| Yok                                                                                  | (0)         |
| Fokal geniş nekroz                                                                   | (1)         |
| Bazı alanlarda zon 3 nekroz                                                          | (2)         |
| Çoğu alanlarda zon 3 nekroz                                                          | (3)         |
| Zon 3 nekroz + bazı alanlarda portal- sentral (P-C) köprüleşme                       | (4)         |
| Zon 3 nekroz + multipl portal- sentral (P-C) köprüleşme                              | (5)         |
| Panasiner veya multiasiner nekroz                                                    | (6)         |
| C. Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap                                      |             |
| Yok                                                                                  | (1)         |
| 10X büyütmede 2-4 odak                                                               | (2)         |
| 10X büyütmede 5-10 odak                                                              | (3)         |
| 10X büyütmede 10'dan daha fazla odak                                                 | (4)         |
| D. Portal inflamasyon                                                                |             |
| Yok                                                                                  | (0)         |
| Hafif (bir kısım veya tüm portal alanlarda)                                          | (1)         |
| Orta (bir kısım veya tüm portal alanlarda)                                           | (2)         |
| Orta/ Belirgin (tüm portal alanlarda)                                                | (3)         |
| Belirgin, tüm portal alanlarda                                                       | (4)         |
| <b>EVRELEME</b>                                                                      |             |
| Yok                                                                                  | (0)         |
| Bazı portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa                         | (1)         |
| Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa                         | (2)         |
| Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme, bazı alanlarda porto portal (P-P) köprüleşme | (3)         |
| Portal alanlarda fibröz genişleme, belirgin köprüleşme (P-P)ve (P-C)                 | (4)         |
| Arasına nodülleri olan belirgin köprüleşme (inkomplet siroz)                         | (5)         |
| Siroz, muhtemel veya kesin                                                           | (6)         |

### **3.3 Hasta grubu ve tedavi protokolü**

Hastalar basit sıralı yöntemle iki gruba ayrıldı.

- 1.) Bir yıl PEG-IFN- $\alpha$ -2a tedavisi alan grup: Bu gruptaki hastalara (n: 11, e: 6, k: 5) Peg-IFN- $\alpha$ -2a (Pegasys®, Roche, Basel, İsviçre) 180 mcg 12 ay boyunca, haftada bir kez subkutan başlandı.
- 2.) İki yıl PEG-IFN- $\alpha$ -2a tedavisi alan grup: Bu gruptaki hastalara (n: 10, e: 9, k: 1) Peg-IFN- $\alpha$ -2a (Pegasys®, Roche, Basel, İsviçre) 180 mcg 24 ay boyunca, haftada bir kez subkutan başlandı.

Çalışmaya katılan hastalara hastalıkları hakkında temel bilgi verilip, gelişebilecek yan etkiler açısından gerekli açıklamalar yapılarak yazılı katılımcı onayı alındı. PEG-IFN'un ilk dozları kliniğimize yatırılarak serviste doktor kontrolünde uygulandı. PEG-IFN'ye bağlı ateş, baş ağrısı gibi yan etkileri önlemek amacıyla PEG-IFN öncesi parasetamol 500 mg tablet verildi.

Hastalar tedavi süresince ilk ay her hafta, daha sonra tedavi bitimine kadar ayda bir kez ayrıntılı fizik muayene, biyokimyasal, hematolojik değerler ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Tedavinin üç ile altıncı ayında, tedavi sonu (12.ay ve 24.ay) ve tedavi kesildikten altı ay sonraki biyokimyasal ve virolojik göstergeler değerlendirildi. PEG-IFN'ların yan etkileri nedeniyle tüm hastalara gerekli tetkikler yapılarak takipleri yapıldı.

Serumda HDV-RNA seviyesi tedavi başlangıcında, tedavinin üçüncü, altıncı ayında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden altı ay sonra çalışıldı.

Tedaviye yanıt kriteri, tedavi sonunda ALT seviyesinin normal düzeye inmesi ve serumda HDV-RNA'nın saptanamayan düzeyde olması olarak alındı. Kalıcı yanıt ise, tedavi kesildikten altı ay sonra ALT seviyesinin normal düzeyde devam etmesi ve HDV-RNA'nın saptanamayan düzeyde olması olarak değerlendirildi. Tedavi sonunda HDV-RNA'nın pozitif kalması ise yanıtsızlık olarak değerlendirildi.

Tedavi sonrası karaciğer biyopsisini kabul eden hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirildi. Histolojik yanıt nekroinflamatuvar skorda en az iki puan veya başlangıç fibrozise göre en az bir puan azalma olarak tanımlandı.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 12.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Farklı gruplara ait verilerin karşılaştırılmasında kalitatif değerlerde  $\chi^2$  veya Fisher'in kesin Chi-kare testi; kantitatif nonparametrik değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçülebilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (  $\bar{X} \pm SS$ ) olarak verildi. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Tedavi öncesi ile sonrası ve tedavi sırasında değişik zamanlarda yapılan ölçümlere ait verilerin ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı.  $P < 0.05$ 'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya kronik hepatit delta tanısı konulan ve daha önce hiç tedavi almamış toplam 21 hasta alındı. I. grupta bulunan 11 hastanın 5 (%45.4)'i kadın, 6 (%54.6)'sı erkekti. II. grupta bulunan 10 hastanın 1 (%10)'i kadın, 9 (%90)'u erkekti.

Yaş ortalaması I. grupta  $38.4 \pm 11$  yıl, II. grupta  $34 \pm 13$  yıl bulundu. Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hastaların ALT ortalamaları I. grupta  $116.7 \pm 75.5$  Ü/L, II. grupta  $126.4 \pm 75$  Ü/L idi. Tedavi öncesi I. grupta hastaların ortalama beyaz küre değeri  $6.08 \pm 1.27 \times 10^3/\text{mm}^3$ , trombosit değeri  $217 \pm 92.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , hemaglobin değeri  $14.1 \pm 1.3$  gr/dL bulundu. II. grupta aynı parametreler sırasıyla,  $5.35 \pm 1.35 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $208.8 \pm 109.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $14.3 \pm 1.3$  gr/dL idi. Her iki tedavi grubu arasında tedavi başlangıcındaki AST, ALT, yaş, beyaz küre, trombosit, hematokrit, başlangıçta yapılan karaciğer biyopsisindeki HAI stage ve grade oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her iki gruba ait başlangıç verileri tablo 6'da gösterilmiştir.

Her iki tedavi grubunda da takiplerde hem nötrofil hem de trombosit sayılarında düşüş izlendi. Bu düşüş tedavi esnasında kendiliğinden düzeldi ve doz ayarlaması yapılmasına gerek kalmadı. Tedavi sırasında gelişen kısa süreli nötrofil ve trombosit düşüklüğü I. grupta 4 hastada (%36.3), II. grupta ise 3 (%30) hastada saptandı. Bu açıdan iki grup arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sırasında en sık görülen yan etki ateş idi. Ateş ile beraber en sık görülen diğer yan etkiler titreme, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, kilo kaybı ve depresif yakınmalar gibi şikayetlerdi. Yan etki nedeniyle hiç bir hastada tedavi kesilmedi.

**Tablo 6.** Çalışma gruplarının başlangıç demografik, biyokimyasal ve histopatolojik verileri

| Hastaların özellikleri                          | Grup 1<br>(n=11) | Grup 2<br>(n=10) | p  |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|----|
| Yaş (yıl)                                       | 38.4 ± 11        | 34 ± 13          | AD |
| Cinsiyet (E/K)                                  | 6/5              | 9/1              | AD |
| ALT (U/L)                                       | 116.7 ± 75.5     | 126.4 ± 75       | AD |
| HAI Grade                                       | 8.45 ± 1.2       | 10.1 ± 1.5       | AD |
| HAI Stage                                       | 1.91 ± 0.5       | 2.4 ± 0.9        | AD |
| Protrombin zamanı<br>(sn)                       | 13.7 ± 0.94      | 13.7 ± 0.52      | AD |
| Hemaglobin (g/dL)                               | 13.9 ± 1.3       | 14.2 ± 1.4       | AD |
| Beyaz küre (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 6.08 ± 1.27      | 5.35 ± 1.35      | AD |
| Trombosit (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | 217 ± 92.4       | 208 ± 109.6      | AD |

**Grup 1:** Bir yıllık tedavi alan, **Grup 2:** İki yıllık tedavi alan **E:** Erkek, **K:** Kadın, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **HAI:** Histolojik aktivite indeksi, **AD:** Anlamlı değil, veriler ortalama değer±standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tümünde anti-HDV IgG pozitifliği mevcuttu. Anti-HDV IgM pozitifliği birinci grupta 2 (%18.1) hastada, ikinci grupta 7 (%70) hastada saptandı. Anti-HDV IgM pozitifliği olan hastalarda kalıcı yanıt birinci grupta 1 (%9) hastada, ikinci grupta 3 (%30) hastada sağlandı. Tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kalıcı cevap anti-HDV IgM pozitifliği olan hastalarda sağlandı.

Tedavinin sonunda birinci gruptaki 11 hastanın 2'sinde (%18.1), ikinci gruptaki 10 hastanın 3'ünde (%30) HDV-RNA negatifleşirken, bu negatiflik her iki grupta da tedaviden sonraki 24. haftanın sonuna kadar devam etti (tablo 7).

Gruplar arasında, tedavi sonu ve kalıcı yanıt açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Birinci grupta 9 (%81.9) hasta ve ikinci grupta 7 (%70) hasta yanıtı olarak kabul edildi. İkinci grupta onkinci ay HDV-RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HDV-RNA yeniden pozitifleşti. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında iki yıllık tedavi alan grupta tedavi sonu yanıt ve kalıcı virolojik yanıt oranları, bir yıllık tedavi alan grubun tedavi sonu yanıt ve kalıcı virolojik yanıt oranlarına göre hafif yüksek olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Yine tüm grupta toplam 4 erkek (%26.6) ve 1 kadında (%20) hem tedavi sonu hem de kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Tedaviye yanıt alınan toplam 5 hastanın 4'ünde yaş 34'ün altında olup, diğer hastanın yaşı ise 51 ve cinsiyeti kadın idi.

**Tablo 7. Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HDV-RNA negatiflik ve ALT oranlarının karşılaştırılması**

|        |        | Tedavi sonu     |            | Takip           |            |
|--------|--------|-----------------|------------|-----------------|------------|
|        |        | HDV-RNA negatif | ALT normal | HDV-RNA negatif | ALT normal |
| Grup 1 | (n=11) | 2 (%18.1)       | 2 (%18.1)  | 2 (%18.1)       | 2(%18.1)   |
| Grup 2 | (n=10) | 3 (%30)         | 3 (%30)    | 3 (%30)         | 3 (%30)    |

Çalışmaya alınan hastaların I. grupta 1 (%9) hastada, II. grupta 3 (%30) hastada HBeAg pozitifliği saptandı. Tedavi sonunda birinci grupta bir hastada, ikinci grupta ise yine bir hastada HDV-RNA negatifleşti. Tedaviye yanıt veren HbeAg negatif hastalar ile karşılaştırıldığında, tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan toplam 21 hastanın tümü tedaviyi tamamlamış olup, hastaların tedavi sonu (grup I için 12 ay, grup II için 24 ay) özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir. Tedavi sonunda I. gruptaki hastaların ortalama beyaz küre düzeyi  $4.8 \pm 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , trombosit düzeyi  $168.6 \pm 78.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , hemaglobin değeri  $11.9 \pm 2.1$  gr/dL, PTZ  $13.4 \pm 0.9$  sn bulundu. II. grupta aynı parametrelerin değerleri sırasıyla  $5.7 \pm 1.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $215.6 \pm 62.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $11.3 \pm 1.3$  gr/dL,

13.6 ± 1 sn idi. Ortalama beyaz küre, trombosit ve protrombin zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda birinci gruptaki olgularda Ishak skoruna göre nekroinflamasyon ortancası 8 (7-10) ve fibrozis evre ortancası 2 (1-3), ikinci gruptaki olgularda ise sırasıyla 9.5 (9-14) ve 2 (2-5) bulundu. Gruplar arasında nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Olguların HAI ve evreleri tablo 9-10'da gösterilmiştir. Tedavi sonrası biyopsiyi kabul eden ikinci gruptaki tedavi yanıtı üç hastanın, HAI bir hastada bir derecelik, bir hastada üç derecelik ve bir hastada da üç derecelik bir düşme saptandı. Bir hastada fibrosiz bir evre gerilerken, diğer iki hastada fibrosiz evresinde değişiklik saptanmadı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar tedaviyi tamamlamış olup, hastaların tedavi sonrası takip altındaki değerleri, I. grupta ortalama beyaz küre düzeyi  $6.72 \pm 1.56 \times 10^3/\text{mm}^3$ , trombosit düzeyi  $169.8 \pm 34.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , hemaglobin değeri  $14.0 \pm 1.3$  gr/dL bulundu. II. grupta aynı parametrelerin değerleri sırasıyla  $6.27 \pm 1.62 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $194.4 \pm 74.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $14.1 \pm 1.1$  gr/dL idi. Hastaların ortalama ALT düzeyi birinci grupta  $74 \pm 34.1$  Ü/L ve ikinci grupta ise  $79.5 \pm 40.3$  Ü/L idi. Ortalama ALT, trombosit ve hematokrit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı yanıtları, serum ALT düzeylerine göre karşılaştırıldığında, birinci gruptaki (n: 11) hastaların 2'inde (%18.1), ikinci gruptaki (n: 10) hastaların 3'ünde (%30) ALT düzeyleri normal düzeye inmiştir (p>0.05). Birinci grupta tedavi sonu ortalama serum ALT düzeyi  $62.1 \pm 19.1$  Ü/L, tedavi sonrası 24.haftadaki takiplerdeki ortalama serum ALT düzeyi  $74.1 \pm 34.1$  Ü/L bulundu. İkinci grupta parametreler sırasıyla  $64.7 \pm 25.3$  Ü/L,  $79.5 \pm 40.3$  Ü/L idi. Grupların ALT seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 8.** Grupların tedavi sonu laboratuvar değerleri

| Laboratuvar değerleri                           | Grup 1       | Grup 2        | p  |
|-------------------------------------------------|--------------|---------------|----|
| ALT (Ü/L)                                       | 62.1 ±19.1   | 64.7±25.3     | AD |
| Beyaz küre (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 4.8 ± 1.5    | 5.7 ± 1.3     | AD |
| Trombosit (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | 168.6 ± 78.4 | 208.8 ± 109.6 | AD |
| Hemaglobin (g/dL)                               | 11.9 ± 2.1   | 11.3 ± 1.3    | AD |

**Tablo 9.** Grupların HAI'lerinin karşılaştırılması

|        | HAI |   |   |    |    |    | Toplam |
|--------|-----|---|---|----|----|----|--------|
|        | 7   | 8 | 9 | 10 | 11 | 14 |        |
| GRUP 1 | 3   | 3 | 2 | 3  | 0  | 0  | 11     |
| GRUP 2 | 0   | 0 | 5 | 2  | 2  | 1  | 10     |
| Toplam | 3   | 3 | 7 | 5  | 2  | 1  | 21     |

**Tablo 10.** Grupların fibrosiz evrelerinin karşılaştırılması

|        | EVRE |    |   |   | Toplam |
|--------|------|----|---|---|--------|
|        | 1    | 2  | 3 | 5 |        |
| GRUP 1 | 2    | 8  | 1 | 0 | 11     |
| GRUP 2 | 0    | 8  | 1 | 1 | 10     |
| Toplam | 2    | 16 | 2 | 1 | 21     |

## 5. TARTIŞMA

Delta virüs infeksiyonu hepatit B virüs infeksiyonu ile birlikte tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hepatit D virüsü defektif bir RNA virüsü olup bulaş ve hastalık için hepatit B virüsüne ihtiyaç duyar. HBV taşıyıcılarının %5'inde HDV süperinfeksiyonu vardır. HDV, kronik viral hepatitler içinde en ciddi infeksiyona neden olup, hastaların %80'inde siroza gidiş vardır. Süperinfeksiyon durumunda hastalık %90 oranında kronikleşir. Hastaların %15 kadarında akut hepatiti takiben hastalık hızlı bir progresyon göstererek bir ile iki yıl içinde siroz gelişir<sup>[1,10,11,20,43,47]</sup>.

Delta virüs infeksiyonu, dünyada ve Türkiye'de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda B virüsü ile infekte olan kişilerin yaklaşık %9-58'inde delta süperinfeksiyonu mevcut olup endemik bölgelerde aile içi bulaş önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan bir çalışmada Diyarbakırda asemptomatik hepatit B taşıyıcılarının %6'sında, kronik aktif hepatit B'li hastaların %27.5'inde anti-HDV pozitifliği bulunmuştur<sup>[23]</sup>. Fattovich ve arkadaşları kronik Delta hepatitinin kronik HBV'li hastalarda mortalite oranını iki kat, hepatoselüler kanser riskini üç kat arttırdığını bildirmişlerdir<sup>[72]</sup>. Bonino ve arkadaşları kronik Delta hepatitli hastaların takibinde üçüncü yılda görülen mortalite oranını %15 olarak belirtir iken kronik B virüs infeksiyonunda bu oran %5 olarak bildirilmektedir<sup>[73]</sup>.

Kronik delta hepatiti'nin hızlı seyri ve virüsün benzersiz yapısı antiviral tedavi hedeflerini zorlamaktadır. Henüz HDV infeksiyonu için tam etkili bir tedavi yoktur. Tedavi seçenekleri çok kısıtlı ve tatmin edici olmamakla birlikte, mevcut tedaviler içinde en etkin olanı yüksek doz klasik IFN- $\alpha$  veya PEG-IFN- $\alpha$ 'dır. İnterferon alfa tek lisanslı ilaç olup bu hastalığın tedavisinde yeterince deneyim kazanılmıştır. Klasik IFN'lar hergün veya haftada 3 kez sabit bir dozda uygulanması, hastalar için oldukça sıkıntı verici bir durum oluşturmaktadır. Ancak interferonun kronik Delta hepatitinin doğal seyri üzerine uzun dönem etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Siroz, kronik hepatitin son basamağı olup, artık bu aşamadan sonra hastalığın irrevesibl olduğu kabul edilmektedir. Ancak HDV infeksiyonunun yüksek oranda siroza hızlı progresyonu ve antiviral tedaviye en dirençli infeksiyon olması

nedeniyle geriye en geçerli çözüm olarak sadece karaciğer transplantasyonu kalmaktadır<sup>[20,48,72]</sup>.

Virüs üzerinde sabit bir baskı oluşturmak ve ilaç uygulama sıklığını azaltmak amacıyla PEG-IFN formülasyonları geliştirilmiştir. Protein pegilasyonu ilacın klirensini geciktirir ve IFN'a karşı gelişen immünojeniteyi azaltır. Sağlanan uzun plazma yarılanma ömrü, ilacın etkinliğini artırmakta ve dozların daha az sıklıkta uygulanmasına imkan vermektedir. Yeni IFN moleküllerinin avantajları, hasta uyumunu ve cevap oranını etkilemiştir. PEG-IFN'ların iki farklı tipi klinikte kullanılmaktadır. PEG-IFN- $\alpha$ -2a 40 kD, 2b ise 12 kD ağırlığa sahiptir. PEG-IFN- $\alpha$ -2b'nin vücut sıvılarına dağılımı, PEG-IFN- $\alpha$ -2a'dan daha fazladır<sup>[74]</sup>.

Farci ve arkadaşları 41 kronik delta enfeksiyonlu hastayı üç gruba ayırarak randomize etmişlerdir. Birinci grupta 14 hastaya 9 MU IFN- $\alpha$ -2b, haftada üç gün 48 hafta süreyle verilmiştir. İkinci grupta 14 hastaya 3 MU IFN- $\alpha$ -2b, haftada üç gün 48 hafta süreyle verilmiştir. Üçüncü grupta kontrol grubu yer almıştır. ALT seviyelerinin normale dönmesi yönünden gruplar mukayese edildiğinde yüksek doz verilen grupta ikinci ve üçüncü gruba göre ALT seviyelerinde anlamlı düzelme görülmüştür. HDV-RNA seviyelerindeki düşme kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterirken, birinci ve ikinci gruplar arasında fark görülmemiştir. Yine histolojik düzelme yönünden kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunurken birinci ve ikinci grup arasında farklılık görülmemiştir. Sonuç olarak yüksek doz IFN ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında tedavi sırasında ALT düzeylerinde normale dönüş, HDV-RNA'da negatifleşme ve histopatolojik düzelme sağlanırken tedavi kesildikten sonra nüksler sık görülmüştür<sup>[60,75]</sup>.

İnterferon tedavisi yüksek dozda ve en az bir yıl süreyle kullanılması gerekir<sup>[60]</sup>. İnterferon tedavisi ile özellikle hiç tedavi görmemiş kronik hepatit delta hastalarında %70'a varan biyokimyasal ve %50 civarında virolojik yanıt bildirilmiştir. İki yıllık tedavi ise özellikle bir yıllık tedaviye kısmi yanıt veren hastalarda gerçekçi bir seçenek gibi görünmektedir<sup>[42,60,75,76]</sup>.

Örmeci ve arkadaşları tarafından kronik delta hepatitli 12 hastaya önce bir ay süreyle haftada iki gün Peg-IFN- $\alpha$ -2b, daha sonra haftada bir gün Peg-IFN- $\alpha$ -2b tedavisi uygulanmıştır. Bu gruptaki hastaların onunda HDV-RNA negatifleşmiştir. Karaciğer sirozu gelişen bir hastada HDV-RNA flüktüasyonu görülmüş. Altı

hastada ALT seviyeleri normal veya normale çok yakın hale gelmiştir. İki hastada HBsAg serokonversiyonu gelişerek kalıcı cevap elde edilmiştir<sup>[77]</sup>. Bizim çalışmamızda Peg-IFN- $\alpha$ -2a kullanan 21 hastanın 5'inde kalıcı virolojik yanıt sağlanırken, HBsAg kaybı gelişen hastamız olmadı. Kronik delta hepatitin tedavisinde Peg-IFN'un kullanımı ile ilgili yeterli literatür bulunmamaktadır.

Örmeci ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 18 hastaya bir ay süreyle haftada iki gün, günde 1.5 mikrogram/kg Peg-IFN- $\alpha$ -2b verildikten sonra hastalardan 11'i 24 ay, 7 tanesi ise 12 ay süreyle Peg-IFN- $\alpha$ -2b, 1.5 mikrogram/kg haftada bir gün tedavi edilmiştir. Tedavi ve takip sonunda HDV-RNA negatifliği yönünden, gruplar arasında fark bulunmazken, ALT cevabı uzun süre tedavi alan grupta anlamlı derecede düzelme göstermiştir. Çalışmanın daha önemli sonucu ise 18 hastanın 3 tanesinde HBsAg negatifliği oluşmuş, bunların ikisinde anti-HBs teşekkül ederek kalıcı viral yanıt sağlanmıştır<sup>[75]</sup>. Bizim tedaviye yanıt veren hastalarda HBsAg kaybı gelişmedi. ALT seviyeleri açısından ise Örmeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Dalekos ve arkadaşları yedi kronik delta enfeksiyonlu hastaya bir yıl süreyle, günde 3 MU/m<sup>2</sup>, haftada üç gün IFN- $\alpha$  vermişler. Bu hastaların ALT seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğu, anti-HD'nin 7 hastanın tümünde pozitif kaldığı, HDV-RNA'nın 4 olguda pozitif kaldığı, karaciğer histolojisinde düzelme olmadığı, hiçbir olguda HBsAg serokonversiyonunun oluşmadığını bildirmişlerdir<sup>[78]</sup>.

Kronik delta hepatiti tedavisinde kullanılan IFN'a cevabı belirleyen prediktif faktörler bugün için iyi bilinmemektedir. Yaş, seks, ALT yüksekliği, HDV-RNA seviyeleri ve konkomitan HIV enfeksiyonunun IFN'a cevap üzerinde etkileri olmadığı bildirilmiştir. Uzun süreli cevaplar HBsAg negatifliği ve anti-HBs teşekkülü ile ilişkilidir. IFN'a cevabı kötü yönde etkileyen parametrelerden bazıları arasında anti-LKM gibi otoantikörlerin mevcudiyeti, kişinin ilaç bağımlılığı olması, hem hepatit B virüsünün hem de delta virüsünün aktif olarak replikasyonunun devamı sayılabilir<sup>[39,42,75]</sup>.

Delta virüsü ile koinfekte olmuş kronik B hepatitli hastalarda düşük seviyedeki HBV replikasyonunun karaciğerdeki hasarın artmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kronik delta hepatitli hastalarda düşük dozda dahi HBV replikasyonu mevcut ise mutlaka tedavi edilmelidirler. Özellikle HBeAg

pozitif B + Delta koinfeksiyonlu hastalarda interferon tedavisi, B virüs aktivasyonu sonucu akut alevlenmeye ve dekompanseasyona yol açabildiğinden bu tür hastalar çok dikkatli takip ve tedavi edilmelidirler<sup>[79]</sup>.

Çalışmamızda, kronik HDV enfeksiyonu olan hastaların serumda anti-HBe sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmaya alınan 21 hastanın 17'sinde anti-HBe pozitifliği mevcut olup, HBV-DNA tüm hastalarda negatif bulundu. Bu bulgu HDV'nin HBV genomunun sentezini inhibe ettiği görüşünü desteklemektedir ve buna bağlı olarak kronik HDV enfeksiyon seyri sırasında serum HBV-DNA geleneksel metodlarla saptanamamaktadır. Bu yüzden kronik HDV enfeksiyonlu vakaların çoğu anti-HBe pozitif ve düşük HBV-DNA düzeyine sahip hastalardan oluşmaktadır (süpresyon etkisi).

IFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler sıktır. IFN ile tedavi edilen tüm hastalarda ilk enjeksiyondan 6-8 saat sonra akut grip benzeri bulgular görülmektedir. Hastaların çoğunda ateş, kırgınlık, gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. En yaygın semptomlar ateş, soğuk algınlığı, halsizlik, kas ağrısı, artralji, taşikardi ve iştahsızlıktır. Bu semptomlar tedavi devam ettiği sürece zamanla azalır veya kaybolur, ancak bazen tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir. IFN kullanımı ile ilişkili bulantı, kusma, ishal, irritabilite, konsantrasyon kaybı, depresyon, apati, kognitif ve davranış değişiklikleri, saç dökülmesi, sırt ağrısı, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi geç gelişen veya grip benzeri semptomlar gibi erken gelişen istenmeyen etkiler doza bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür<sup>[62]</sup>.

IFN ile tedavi sırasında en sık doz düzenlemesi gerektiren yan etkiler, lökopeni ve trombositopenidir. Literatürde nötropeninin PEG-IFN tedavisi alan hastalarda klasik IFN tedavisi alan hastalara göre daha sık görüldüğü ve bu nedenle doz azaltılmasının PEG-IFN tedavisi alan (%18-20) hastalarda klasik IFN tedavisi alanlara (%5-8) göre daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>[65]</sup>. Orta derecede anemi, granülositopeni ve trombositopeni en sık bulgulardır. Fakat tedavinin kesilmesine neden olabilecek bu hematolojik değişiklikler nadirdir. Vakaların %20'sinde doz azaltılması, %5'inde ilacın kesilmesi gerekmektedir<sup>[62,65]</sup>. Çalışmamızda her iki grupta tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ve onikinci aylarındaki ortalama beyaz küre ve hemoglobin düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı düşüş gözlemlendi. Ayrıca her iki grupta ortalama beyaz küre ve hemoglobin düzeylerinde tedavinin

üçüncü ayında anlamlı düşüş gözlenirken, birinci aydan başlayarak tedavinin kesilmesine kadar geçen sürede anlamlı fark saptanmadı.

Kronik delta hepatit tedavisinde interferon tedavisi hastanın doğal seyrini olumlu bir biçimde değiştiren, hayatta kalma oranını belirgin olarak arttıran bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte interferon tedavisine cevap vermeyen, hatta seyrek de olsa interferon tedavisi altında hastalık seyri olumsuz etkilenen hastalar vardır. Önümüzdeki yakın gelecekte kronik delta hepatitinde, özellikle tedaviye yanıtız hastalar için farklı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi kaçınılmazdır.

Sonuç olarak, kronik delta hepatitinde iki yıllık PEG-IFN- $\alpha$ -2a tedavisinin, bir yıllık tedaviye üstünlüğü yüzdesel olarak yüksek bulundu, sayı yetersiz olduğu için istatıksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak çalışma sayısının ve literatür bilgisinin yetersiz oluşu gelecekte farklı çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

## 6. ÖZET

Delta virüs infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülen önemli bir karaciğer hastalığıdır. Viral hepatitin az rastlanılan bir formudur. Klinik olarak ciddi bir seyir gösterir. Buna rağmen tedavi seçenekleri çok az veya yetersizdir. Diğer viral hepatit türlerine göre fulminan hepatit, erken siroz gelişimi, terminal karaciğer yetmezliğine ilerleyiş ve yüksek hepatoselüler karsinom gelişim riski ile karakterize şiddetli bir hastalık formuna neden olabilmektedir. Kronik delta hepatiti tedavisinde interferonlar dışında yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur.

Çalışmaya kronik delta hepatiti tanısı konulan ve daha önce hiç tedavi almamış toplam 21 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 11 hastaya bir yıl süreyle, ikinci grupta 10 hastaya ise iki yıl süreyle PEG IFN- $\alpha$  2a tedavisi verildi. Bu tedavi seçeneklerinin karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisi üzerine etkileri araştırıldı. Hastaların başlangıç demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, nekroinflamasyon derecesi, fibrozis, viral yük, karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik göstergeler bakımından anlamlı fark yoktu. Tedavinin sonunda birinci gruptaki 11 hastanın 2'sinde (%18.1), ikinci gruptaki 10 hastanın üçünde (%30) HDV-RNA negatifleşirken, bu negatiflik her iki grupta da tedaviden sonraki 24. haftanın sonuna kadar devam etti. Gruplar arasında, tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldığında yüzdesel olarak anlamlı, ancak sayı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca çalışmamızdaki, KDH'li hastalarda PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın bir ve iki yıllık tedavi sonu başarı oranları ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer bulundu.

Her iki grupta en sık görülen yan etki grip benzeri semptomlar idi. Yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak, kronik delta hepatitinde iki yıllık PEG-IFN- $\alpha$ -2a tedavisinin, bir yıllık tedaviye üstünlüğü yüzdesel olarak anlamlı bulundu. Ancak çalışma sayısının ve literatür bilgisinin yetersiz oluşu gelecekte farklı çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HDV, tedavi süresi, peginterferon

## 7. SUMMARY

Delta virus infection is one of the most important hepatic disease in our country as world wide. Delta hepatitis is the most uncommon and possible the most severe form of chronic viral hepatitis. Despite all, it's treatment is still ineffective and has few alternatives. Delta hepatitis infection causes more fulminant hepatitis, early cirrhosis, terminal liver inadequacy, and higher risk for hepatocellular carcinoma than other hepatitis forms. There is no more alternative utility treatment way except interferons in hepatitis delta infection.

Twenty one naive patients with chronic hepatitis delta were included to this study. The patients were arranged in two groups. First group contains 11 patients who received PEG-IFN- $\alpha$ -2a for 1 year, and second group contains 10 patients who received PEG-IFN- $\alpha$ -2a for 2 years. We ascertained the effects of the treatment on liver function tests, virologic parameters and changes in liver histopathology. No significant differences were observed at baseline characteristics as age, gender, necroinflammation score in liver histopathology, fibrosis, viral load, liver function tests and hematological parameters between the two treatment groups. HDV-RNA became negative in 2 patients in first group (18.1%), and 3 patients in second group (30%). This negativity continued up to 24th week after treatment had ended both of two groups. There was significant differences in percently between two groups, but no significant differences statically (  $p>0.05$ ). It might be result of limited number of patients. Beside this, our results about PEG-IFN- $\alpha$ -2a treatment for chronic hepatitis delta infection are similar other reports published in our country.

The most common side effect in both groups were influenza like symptoms. The frequency of side effects had no differences between groups.

In conclusion, PEG-IFN- $\alpha$ -2a treatment for two years has more superiority than one year treatment in percently. Limited number of patients in our study suggests other studies for large series in the future.

**Key Words: HDV, Treatment time, Peg-interferon**

## KAYNAKLAR

- [1] David Zakim, Thomas D. Boyer. Hepatology A Textbook of Liver Disease. In: Nair S, Perillo RP. Hepatitis B and D. Hepatitis B and D. 4th edn. Vol2 Saunders Company, Philadelphia. 2003;2: 959-1016.
- [2] Hadziyannis SJ. Hepatitis D. Clin Liver Dis 1999; 3: 309-325.
- [3] Gerin JL, Casey JL, Purcell RH. Hepatitis delta virus. In: Hollinger FB, Purcell RH, Gerin JL, Ganem DE, Feinstone SM, eds. Viral Hepatitis. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 169-182.
- [4] Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir metaanaliz). Viral Hepatit 98, Ed. Kılıçturgay K, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını: 1998; 1-40, Ankara.
- [5] Tabak Ö, Tabak F. Delta Hepatiti. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(16):17-20.
- [6] Rizzetto M, Canese MG, Arico Set al: Immunofluorescence detection of new antiijgen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18: 997-1003.
- [7] Wang KS, Choo QL, Weiner AJ et al: Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. Nature 1986; 323: 508-514.
- [8] Kos A, Dijkema R, arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H: The hepatitis delta virus possesses a circular RNA. Nature 1986; 323: 558-560.
- [9] Denniston KJ, Hoyer BH, Smediler A, et al. Cloned fragment of the Hepatitis delta virus genome: Sequence and diagnostic application. Science 1986; 232:873-875.
- [10] Polish LB, Gallagher M, Fields HA, et al. Delta Hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1993; 6(3):211-229.
- [11] Robinson WS, Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases, 6th ed Philadelphia:Churchill Livingstone; 2000:1652-1685.
- [12] Monjardino JP, Saldanha JA. Delta hepatitis: the disease and the virus. In: Zuckerman AJ.(ed). Viral hepatitis. British Medical Bulletin 1990; 46(2):399-407.
- [13] Taylor J. Replication of human hepatitis delta virus: Recent developments. Trends Microbiol. 2003;11:185-190.
- [14] Ryu WS, Bayer M, Taylor J. Assembly of hepatitis delta virus particles. J Virol 1992; 66:2310-2315.
- [15] Sharmeen L, Kuo MY, Taylor J. Self-ligation RNA sequences on the antigenome of human hepatitis delta virus. J Virol 1989; 63:1428-1430.

- [16] Bas BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. *Cell* 1988; 55:1089-1098.
- [17] Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, et al. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus:evidence for uridine-to-cytidine editing mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7149-7153.
- [18] Zheng H, Fu TB, Lazinski D, et al. Editing on the genomic RNA of human hepatitis delta virus. *J Virol* 1992; 66:4693-4697.
- [19] Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL. et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980; 141:590-602.
- [20] Farci P. Delta hepatitis: on update. *J Hepatol.* 2003; 39 (Supl.1):212-218.
- [21] Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Hepatitis B and hepatitis Delta Virus. 11 ed. 300-302, Blackwell-Science, UK, 2002.
- [22] Değertekin H, Dünyada ve Türkiye’de HDV epidemiyolojisi. Değertekin H, Yalçın K, (editörler). Türkiye’de Delta Virüs İnfeksiyonu, 2005:36-44.
- [23] Celen MK, et al. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J.* 2006 May; 27(5): 617-20.
- [24] Hadziyannis SJ. Hepatitis Delta Virus. An overview In:Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, and Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, turin,Ediozini Minerva Medica,1997,12(4):289-298.
- [25] Purcell RH, and Gerin JL. Hepatitis Delta Virus. In:Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd ed.Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:2819-2829.
- [26] Hepatitis D. World Health Organization, 2001.
- [27] Cole, S, E.J. Gowans, T.B. Macnaughton, P.M. Hall, and C.J. Burrell.1991. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology* 13:845-851.
- [28] Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, Recchia S, Salizzoni m, Cornu C, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649-1655.
- [29] Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995;21(2):333-339.
- [30] Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology* 1986;6:1303-1307.
- [31] Farci P, Orgiana G, Coiana A, Peddis G, Mandas A, Lai ME, et al. Epidemiology of HDV infection in Sardinia, an island with a high endemicity for HBV: A multicenter study.

In: Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M, editors. Progres in clinical and biological research, the hepatitis delta virus. New York: Alan R. Liss, 1991. pp.40-50.

[32] Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays is patients with established chronic hepatitis delta virus infection. J Med Virol 2001;65:478-484.

[33] Chen PJ, Chen DS, Chen CR, Chen YY, Chen HM, Lai MY, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. Hepatology 1988;8:1121-1124.

[34] Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. Gastroenterology 1995;108:796-802.

[35] Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology 1991;13:413-416.

[36] Wang D, Pearlberg J, Liu YT, Ganem D. Deleterious effects of hepatitis delta virus replication on host cell proliferation. J Virol 2001;75:3600-3604.

[37] Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, Bonino F, Rosina F, Santantonio T, et al. Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. J Virol 1997;71:2241-2251.

[38] Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A\*0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. J Gen Virol. 2004 ct;85(Pt 10):3089-98.

[39] Straub PO, Mams MP 'Hepatitis C and D, Retroviruses and Autoimmune Manifestations' J Autoimmunity 2001; 16:275-285.

[40] Erden E, Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Histopatoloji. Değertekin H, Yalçın K, (editörler). Türkiye'de Delta Virüs İnfeksiyonu, 2005:24-29.

[41] Foster GR, Goldin RD. Combined Infections. In: Foster GR, Goldin RD, eds. Management of Chronic Viral Vepatitis, 2nd ed. London: Taylor and Francis 2005:99-110

[42] Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. J Viral Hepatitis 2005;12:2-9.

[43] Yalçın K, Kronik Delta Virüs İnfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı. Değertekin H, Yalçın K, (editörler). Türkiye'de Delta Virüs İnfeksiyonu, 2005:52-66.

[44] Alavian SM, Alavian SH. Hepatitis Delta Virus Infection; Iran, Middle East and Central Asia. Hepatitis Monthly 2005; 5:137-143.

- [45] Watanabe H, Nagayama K, Enomoto N, et al. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype 2b variant is correlated with progressive liver disease. *J Gen Virol.* 2003; 84:3275-3289.
- [46] DiBisceglie AM, Negro F. Diagnosis of hepatitis Delta Virus Infection. *Hepatology* 1989; 10:1014-1016.
- [47] Hosoglu S, HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler) *Viral Hepatit* 2007:270-274.
- [48] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155:931-935.
- [49] Huo TI, Wu JC, Chung-Ru L: Comparison of clinicopathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol* 1996; 25:439.
- [50] Hadler SC, De Monzon MA, Rivero D, et al. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yuca Indian of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1507-1516.
- [51] Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286: 87-90.
- [52] Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis Delta Virus infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13 (suppl4):116-118.
- [53] Yalcin K, Degertekin H, Yurdaydin C, Bozdayi M, Bozkaya H. The role of HBeAg seroconversion in acute exacerbation of liver disease with termination of hepatitis B and D virus infection in a chronic hepatitis D patient during alpha-interferon therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:819-823.
- [54] Raimondo G, Craxi A, Longo G, Giannuoli G, Caltagirone M, Aragona M, Pecoraro G, Squadrito G, Pagliaro L. Delta infection in hepatocellular carcinoma positive for hepatitis B surface antigen. *Ann Intern Med* 1984; 101:437-441
- [55] Hsu SC, Syu WJ, Ting LT, Wu JC. Immunohistochemical differentiation of hepatitis D virus genotypes. *Hepatology* 2000; 32:1111-1116
- [56] Madejon A, Castillo I, Bartolome J, Melero M, Campillo ML, Porres JC, Moreno A, Carreno V. Detection of HDV-RNA by PCR in serum of patients with chronic HDV infection. *J Hepatol* 1990; 11:381-384
- [57] Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37(2):266-271.
- [58] Niro GA, Laggett M, Tillman HL, et al. Efficacy of lamivudine therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38(2):159A.

- [59] Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K, et al. Alpha-interferon and ribavirin combination therapy of chronic delta hepatitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49(3):1135-1138.
- [60] Farci P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994; 330:88-94.
- [61] Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 778-809.
- [62] Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık I, Tekeli E, (editörler). *Viral hepatit* 2005: 181-198.
- [63] Hayden FG, Antiviral drugs. Inn: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infections Diseases*. New York; Churchill Livingstone, 2000: 460-491
- [64] Rosina F, Cozzolongo R. Interferon in HDV infection. *Antiviral Research* 1994; 24: 165-174.
- [65] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): 237-224.
- [66] Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH et al. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of HBsAg in patients with chronic delta hepatitis. *J Med Virol* 1994; 44: 389-392.
- [67] Carreno V, Bartolome J, Madejon A. Hepatitis Delta Virus Infection: Molecular Biology and Treatment. *Dig Dis* 1994; 12: 265-275.
- [68] Puoti M, et al. Treatment of Chronic Hepatitis D With Interferon Alpha-2b in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Hepatology* 1998; 29: 45-52.
- [69] Hadziyannis JS. Use of Alfa-Interferon in the Treatment of Chronic Delta Hepatitis. *Journal of Hepatology* 1991; 13: 21-26.
- [70] Casey J, Cote P, Chu C, Tennaut B, Gerin J, Korba B. Treatment of chronic HDV infection with L-FMAU strongly inhibits HDV viremia (abstr.) 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease; April 9-14, 2000; Atlanta, Georgia.
- [71] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
- [72] Fattovich G, et al. Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type B. *Gut* 2000; 46: 420-426.
- [73] Bonino F, Smedile A. Delta Agent (Type D) Hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 1986;6(1): 28-33.
- [74] Shiffman ML. Pegylated interferons: What role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:30.37.
- [75] Ormeci N, Kronik delta hepatitinde tedavi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler) *Viral Hepatit* 2007: 276-283.

- [76] Yurdaydin C, Bozkaya H, Erkan O, et al. Two year interferon treatment of chronic delta hepatitis (abstr.). J Hepatol 2003; 38(suppl. No 2): 183.
- [77] Ormeci N. Gut 53(Suppl VI):A 170;2004.
- [78] Dalekos NG, et al. Interferon-a Treatment of Children With Chronic Hepatitis D Virus Infection: The Greek Experience. Hepatology 1991; 15: 45-52.
- [79] Yalcın K, et al. The role of HBeAg Seroconversion in Acute Exacerbation of Liver Disease With Termination of Hepatitis B and D Virus Infection in a Chronic Hepatitis D Patient During Alpha-Interferon Therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15(7): 819-823.