



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HDV İNFEKSİYONUNDA ORAL ANTİVİRAL KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRAN RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

DR.VAHAP ÖZKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HDV İNFEKSİYONUNDA ORAL ANTİVİRAL KULLANIMININ
ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRAN RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

DR.VAHAP ÖZKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KENDAL YALÇIN

DİYARBAKIR-2024

ÖNSÖZ

İç hastalıkları eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, başta değerli hocamız İç Hastalıkları ABD Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ'a ve bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle her zaman yardımcı olan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın anlamı ve neşe kaynağı, sıkıntılarima katlanarak daima yanımda olduğunu hissettiren değerli eşim İlknur İLKAYA ÖZKAN'a teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde destekçilerim olan hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum sevgili babam Cüneyt ÖZKAN, sevgili annem Refika ÖZKAN ve kardeşlerim Ali Ekber ÖZKAN, Veysi ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birçok anıyı paylaştığımız, birçok zorluğu beraber atlattığımız eş kıdemli doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. VAHAP ÖZKAN

ÖZET

Amaç:

Hepatit D, insanlarda en ciddi kronik viral hepatit formudur. Defektif bir RNA virüsü olan HDV, çoğalmak için HBV'e ihtiyaç duyar; bu nedenle yalnızca HBV ile enfekte bireylerde görülür. HDV enfeksiyonu, hepatit B monoinfeksiyonuna göre daha hızlı fibrozis gelişimiyle karakterizedir, bu da siroz, siroz dekompanseasyonu ve hepatoselüler kanser riskinin arttığı anlamına gelir. HDV'nin ciddi komplikasyonları, hastalığın dikkatli izlenmesi ve tedavisinin önemini vurgular. Tedavi seçenekleri arasında interferon, oral antiviraller ve OAV+interferon bulunmaktadır. Çalışmalar, interferon tedavisinin etkinliğini göstermiştir.

Araştırmanın amacı, kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda farklı oral antiviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin de incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod:

Çalışmaya, 01.01.2012-28.09.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük Kronik HDV Enfeksiyonu tanısı alıp tedavi gören 86 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri olarak başvuru anında 18 yaşından büyük, HBsAg pozitif, total anti-delta antikoru pozitif, HDV RNA ve/veya HBV DNA pozitif, ALT, AST değeri normalin üst sınırının üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Başlangıçta HCC'li, HCV ve HIV enfeksiyonu olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

Virolojik yanıt, HDV negatifliğinin saptanması; biyokimyasal yanıt, ALT AST'nin normalleşmesi; kombine yanıt, virolojik ve biyokimyasal yanıtın birlikte olduğu durumları kapsamaktadır.

Bulgular:

Toplam 86 hastanın yaş ortalaması 51.0 ± 12.8 'dir. Hastaların 34'ü kadın (% 39.5), 52'si erkek (% 60,5) olduğu saptanmıştır (E/K: 1.53). Hasta grubumuzda erkek dominansı mevcuttur. Hastaların %53,5'inin kronik delta hepatit nedeniyle, %30,2'sinin kompanse siroz nedeniyle başvurduğu saptanmıştır. Hastaların 50'sinin (%58,1) sadece oral antiviral, 36'sının (%41,9) oral antiviral + IFN α kullandığı belirlenmiştir.

Hastaların takip süresince 17'sine (%19.8) karaciğer nakli yapıldığı belirlenmiştir. Hastaların yine takip süresince %15,1'inin öldüğü belirlenmiştir. Ölüm nedenleri sırasıyla %14'ünün hepatik, %1,1'inin ise non-hepatik nedenlerden olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %48,8'inde varis kanaması, %41,9'unda asit, %12,8'inde hepatit ensefalopati, %18,6'sında HCC, %22,1'inde ise dekompanzasyon geliştiği saptanmıştır.

Hastaların mortalite durumlarına göre FIB-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların FIB-4 indekslerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların mortalite durumlarına göre varis kanaması ($p<0,05$), asit, hepatit ensefalopati, HCC ve dekompanzasyon gelişme oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ex olan hastalarda varis kanaması, asit, hepatit ensefalopati, HCC ve dekompanzasyon gelişme oranlarının sağ olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların açlık kan şekeri değerlerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre INR değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların INR değerlerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların mortalite durumlarına göre hastaneye geliş durumları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,116$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların hastaneye kronik delta hepatit ile başvurma oranlarının ex olanlara göre daha yüksek; kompanse siroz ile başvurma oranlarının ise ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların aldıkları tedavi durumuna göre tedavi yanıtları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan arasında tedavi yanıtı ve komplikasyonların dağılımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lamivudin kullanmayanlara göre kullananların 3,773 kat (OR:3,773; $p<0,05$), varis kanaması olmayanlara göre olanların 6,357 kat (OR:6,357; $p<0,05$), asit bulunmayanlara göre bulunanların 104,435 kat (OR:104,435; $p<0,001$), hepatik ensefalopati bulunmayanlara göre bulunanların 17,954 kat (OR:17,954; $p<0,001$), HCC bulunmayanlara göre bulunanların 7,724 kat (OR:7,724; $p<0,001$), dekompanzasyon bulunmayanlara göre bulunanların 14,244 kat (OR:14,244; $p<0,001$) ve açlık plazma glukoz değerinde bir birimlik artışın 1,029 kat (OR:1,029; $p<0,05$) mortalite riski taşıdığı saptanmıştır. Varis kanaması bulunan hastalar ile varis kanaması bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:7,662; $p<0,05$). Varis kanaması bulunanların genel

sağkalım oranının varis kanaması bulunmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Asit bulunan hastalar ile asit bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:19,317; $p<0,001$). Asit bulunanların genel sağkalım oranının asit bulunmayanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. ALP değeri 91 U/L altında olan hastalar ile 91 U/L ve üstünde olan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:5,078; $p<0,05$). ALP değeri 91 U/L altında olanların genel sağkalım oranının ALP değeri 91 U/L ve üstünde olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç:

Kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda oral antiviral monoterapisi alan hastalar ile oral antiviral + interferon kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında tedavi yanıtı ve komplikasyonların dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

OAV tedavisinin, Delta hepatit tedavisinde IFN tedavisinden farklı olmadığı gözlemlenmiştir. OAV tedavisi, Delta hepatit tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır ve IFN tedavisi ile birlikte kullanılabilir.

Delta hepatit nadir görülen ancak hızlı ve kötü seyri nedeniyle hala bölgemizde önemli bir sağlık sorunudur, HDV enfeksiyonunun tanınabilmesi için rutin olarak taranması gerekmektedir. Çalışmamız literatürün aksine, HDV tedavisinde oral antivirallere daha fazla yer ve önem verilmesi gerektiğini vurgulayacak bir çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Kronik HBV enfeksiyonu, kronik delta hepatit, karaciğer sirozu, prognoz

ABSTRACT

Aim:

Hepatitis D is the most serious form of chronic viral hepatitis in humans. HDV, a defective RNA virus, requires HBV to replicate; therefore, it occurs only in HBV-infected individuals. HDV infection is characterized by a more rapid development of fibrosis than hepatitis B monoinfection, meaning that the risk of cirrhosis, cirrhotic decompensation and hepatocellular cancer is increased. The serious complications of HDV highlight the importance of careful monitoring and treatment of the disease. Treatment options include interferon and oral antivirals. Studies have shown the effectiveness of interferon therapy. The aim of the study was to investigate the effectiveness of different oral antiviral treatment regimens in patients with chronic HDV infection. It was also aimed to examine the effect of prognostic factors on survival in patients with chronic HDV infection.

Materials and Methods:

The study included 86 patients over the age of 18 who were diagnosed with Chronic HDV Infection and treated at Dicle University Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology outpatient clinic between 01.01.2012 and 28.09.2023. The patients' files were examined retrospectively. The inclusion criteria for the study were based on patients who were older than 18 years of age at the time of application, had HBsAg +, antiDelta +, HBV DNA and/or HDV RNA +, and AST ALT above the upper normal limit. Initially, patients with HCC, anti-HCV infection, HIV infection, and patients using alcohol were excluded from the study.

Findings:

The average age of the patients is 51.0 ± 12.8 years. It was determined that 34 of the 86 patients were female (39.5%) and 52 were male (60.5%) (Female/Male ratio: 2/3). There is male dominance in our patient group. It was determined that 17 (19.8%) of the patients underwent liver transplantation during the follow-up period. It was determined that 15.1% of the patients died during the follow-up period. The causes of death were determined to be 14% hepatic and 1.1% non-hepatic, respectively. 53.5% of the patients were admitted due to chronic delta hepatitis and 30.2% due to compensated cirrhosis. 50 of the patients (58.1%)

received only oral antiviral, 36 (41.9%) received oral antiviral + IFN α . has been determined to use . It was determined that variceal bleeding developed in 48.8% of the patients, ascites in 41.9%, hepatitis encephalopathy in 12.8%, HCC in 18.6%, and decompensation in 22.1%.

A statistically significant difference was found between FIB-4 values according to the mortality status of the patients ($p < 0.05$). It was found that the FIB-4 indexes of surviving patients were lower than those of deceased patients. A significant difference was found between the rates of variceal bleeding ($p < 0.05$), ascites, hepatitis encephalopathy, HCC and decompensation development according to the mortality status of the patients ($p < 0.001$). It has been determined that the rates of development of variceal bleeding, ascites, hepatitis encephalopathy, HCC and decompensation in ex patients are higher than in surviving patients. A significant difference was found between the fasting blood sugar values of the patients according to their mortality status ($p < 0.05$). It was determined that the fasting blood sugar values of surviving patients were lower than those of deceased patients. A significant difference was found between INR values according to the mortality status of the patients ($p < 0.05$). It was determined that the INR values of surviving patients were lower than those who were dea A significant difference was found between the patients' admission to the hospital according to their mortality status ($X^2 = 6.116$; $p < 0.05$). Surviving patients are more likely to be admitted to the hospital with chronic delta hepatitis than deceased patients; It was found that the rates of admission with compensated cirrhosis were lower than those with ex.

There was no significant difference between the treatment responses of the patients according to the treatment status they received ($p > 0.05$). There was no significant difference between patients receiving monotherapy and combination therapy in terms of treatment response and distribution of complications ($p > 0.05$).

Compared to those who did not use lamivudine, it was 3.773 times (OR: 3.773; $p < 0.05$), 6.357 times (OR: 6.357; $p < 0.05$) compared to those who did not have varicose bleeding, and 104.435 times (OR: 104.435; $p < 0.05$) compared to those who did not have ascites. 0.001), 17.954 times greater than those without hepatic encephalopathy (OR:17.954; $p < 0.001$), 7.724 times higher than those without HCC (OR:7.724; $p < 0.001$), 14.244 times higher than those without decompensation (OR:14.244; $p < 0.001$), and a one-unit increase in fasting plasma glucose value was 1.029 times higher than those without decompensation. fold (OR:1.029; $p < 0.05$) It has been determined that there is a risk of mortality. A statistically

significant difference was found in the overall survival rate between patients with variceal bleeding and patients without variceal bleeding (LogRank:7.662; $p<0.05$). It has been determined that the overall survival rate of those with varicose bleeding is lower than those without varicose bleedin.

A statistically significant difference was found in the overall survival rate between patients with ascites and patients without ascites (LogRank: 19.317; $p<0.001$). It was determined that the overall survival rate of those with ascites was lower than those without ascites. A statistically significant difference was found in the overall survival rate between patients with ALP values below 91 U/L and patients with ALP values of 91 U/L and above (LogRank:5.078; $p<0.05$). It has been determined that the overall survival rate of those with ALP values below 91 U/L is higher than those with ALP values of 91 U/L and above.

Results:

In patients with chronic HDV infection, no significant difference was found between patients receiving oral antiviral monotherapy and patients receiving oral antiviral + interferon combination therapy in terms of treatment response and distribution of complications ($p>0.05$).

It has been observed that OAV treatment is no different from IFN treatment in the treatment of Delta hepatitis. OAV therapy has an important place in the treatment of Delta hepatitis and can be used together with IFN therapy.

Delta hepatitis is rare but still an important health problem in our region due to its rapid and poor course, and routine screening is required to recognize HDV infection. Contrary to the literature, our study is a study that will emphasize that oral antivirals should be given more importance in the treatment of HDV.

Keywords: Chronic HBV infection, chronic delta hepatitis, liver cirrhosis, prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
ÖZET.....	2
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	8
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	9
TABLolar.....	10
ŞEKİLLER.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Tanım.....	13
2.2.Viroloji.....	13
2.3.Epidemiyoloji.....	14
2.4.Patogenez.....	15
2.5.Klinik Seyir.....	16
2.5.1.Akut Delta hepatit.....	16
2.5.1.1 Koenfeksiyon.....	18
2.5.1.2 Süperenfeksiyon.....	19
2.5.2.Kronik Delta Hepatit.....	20
2.6.Tanı.....	20
2.6.1.Koenfeksiyonda Tanı.....	23
2.6.2.Süperenfeksiyonda Tanı.....	24
2.7.Tedavi.....	24
2.7.1.Nükleozid ve nükleozid analogları.....	25
2.7.2.Interferon tedavisi.....	25
3.MATERYAL VE METOD.....	26
3.1.Hasta seçimi ve Değerlendirme.....	26
3.1.1.Çalışma Planı.....	26
3.2.İstatiksel Analiz.....	26
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	56
7.KAYNAKLAR.....	57
8.ÖZGEÇMİŞ.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ag: Antijen
AFP: Alfa feto protein
ALT: Alanin amino transferaz
ALP: Alkalen fosfataz
AST: Aspartat amino transferaz
CD: Cluster of Differentiation
DNA: Deoksiribonükleik asit
ELISA: Enzyme- Linked Immun Absorbant Assay
EX: Exitus
FIB-4: Fibrozis 4
GGT: Gama glutamil transpeptidaz
HAI: Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV: Hepatit B Virüsü
HCC/HSK: Hepatoselüler Karsinom
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HE: Hepatik Ensefalopati
IFN: İnterferon
KDH: Kronik Delta Hepatiti
MELD: Model for End-Stage Liver Disease
LOG: Logaritma
OAV: Oral Antiviral
OS: Ortalama Sağ Kalım
PCR: Polymerase Chain Reaction
RIA: Radioimmün Assay
RNA: Ribonükleik Asit
TAF: Tenofovir Adefovir
TDF: Tenofovir Disoproksil

TABLolar

Tablo :Hdv enfeksiyonunda doğal seyir

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 2. Hastaların Bazal Özellikleri

Tablo 3. Hastaların Gelişteki Hastalık Durumları

Tablo 4. Hastaların Aldıkları Tedavi Durumu

Tablo 5. Hastalarda Gelişen Komplikasyonların Dağılımı

Tablo 6. Hastaların İlk - Son Tarama Laboratuvar Sonuçları

Tablo 7. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Bazal Özellikleri ve Komplikasyonların Dağılımı

Tablo 8. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Gelişteki Hastalık Durumları

Tablo 9. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Tedavi Yanıtları

Tablo 10. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Son Laboratuvar Sonuçları

Tablo 11. Hastaların Aldıkları Tedavilere Göre Tedavi Yanıtlarının Dağılımı

Tablo 12. Monoterapi ve Kombinasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Yanıtı ve Komplikasyonların Dağılımı

Tablo 13. Hastaların Aldıkları Antiviral Tedavi Formuna Göre İlk – Son Tarama HDV RNA Tarama Testi Sonuçları

Tablo 14. Hastaların Mortaliteyi Öngöre Prediktif Faktörlerin Belirlenmesi – Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tablo 15. Hastaların Mortaliteyi Öngöre Prediktif Faktörlerin Belirlenmesi – Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tablo 16. Hastaların Klinik Özellikleri, Seroloji Testi, Moleküler Tanı Testi ve MELD Skoruna Göre Sağkalım Oranları

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Şekil 1. Ko-enfeksiyon doğal seyri

Şekil 2. Süper-enfeksiyonun doğal seyri

Şekil 3.Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Grafik 1. Hastaların Genel Sağkalım Oranı Üzerine Etki Eden Faktörler



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit D, insanlarda kronik viral hepatitin en ciddi formudur. Defektif bir RNA virüsü olup, yaşam döngüsü için hepatit B virüsünün yüzey antijenine ihtiyaç duyar. Bu nedenle, Hepatit D virüsü yalnızca HBV ile enfekte olmuş bireylerde çoğalabilir ve hastalığa neden olabilir. HDV enfeksiyonu, hepatit B mono enfeksiyonuna kıyasla daha hızlı ilerleyen fibrozis ile karakterizedir. Bu durum, Hepatit D enfeksiyonu olan bireylerde siroz, siroz dekompanseasyonu ve hepatoselüler kanser riskinin artmış olması anlamına gelir. HDV'nin neden olduğu ciddi komplikasyonlar, hastalığın daha dikkatli izlenmesi ve tedavi edilmesi gerektiğini vurgular. Tedavi kısmında interferon ve oral antiviraller mevcuttur. Geçmişte yapılan pek çok çalışma interferon tedavisinin etkinliğini göstermiştir. Çalışmamızdaki amaç kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda farklı oral antiviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin de incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Delta virüsü ilk kez 1977 yılında İtalya’da gösterilen hepatotropik 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 (1) 1986 yılında HDV genomunun klonlanması ve dizi analizinin yapılması, bu etkenin çeşitli özelliklerinin belirlenmesini sağlamıştır. Bu çalışmalar sonucunda, o zamana kadar tanımlanan ve insanlarda hastalığa neden olan virüslerden farklı bir etkenle, bitki patojenlerine daha yakın bir virüsle karşı karşıya olduğumuz anlaşılmıştır. (2) HDV'nin RNA tipi genomunun yapısal özellikleri ve replikasyon mekanizması, bu virüsün viroidler ve bitki virüsleri ile ortak özelliklere sahip olduğunu ve alışılmadık bir patojen olduğunu kanıtlamaktadır. (3)

2.2.VİROLOJİ

HDV, elektron mikroskopunda zarfla çevrili ve sferik bir şekilde görülen, 36 nm büyüklüğünde, 1700 nükleotidden oluşan bir RNA genomuna sahip bir virüstür.(4) HDV virionları, HBsAg proteinleri ve konakçı lipidlerinin oluşturduğu bir dış zarf içinde yer alan hepatit delta antijeni (HDAg) ve viral RNA genomundan oluşur. HDAg, 27 kDa olan (214 amino asit) L-HDAg ve 24 kDa olan (195 amino asit) S-HDAg adlı iki parçadan oluşur. L-HDAg ayrıca 19 amino asitlik bir C-terminus'a sahiptir. Her iki parça da aynı açık okuma çerçevesinden (ORF) kodlanır.(5) HDV, karaciğer hücrelerinde çoğalır. Virüsün en belirgin özelliği, RNA polimeraz enzimine sahip olmaması ve hücresel RNA polimeraz II aracılığıyla çoğalmasıdır. Bu hücresel enzim normalde DNA’dan RNA sentezler, ancak HDV için viral RNA’yı sentezleyecek şekilde yönlendirilir. HDAg, RNA polimeraz II’ye doğrudan bağlanarak onu aktive eder ve sonuçta lineer tek bir RNA molekülü oluşur. Bu moleküller hücre sitoplazmasına geçerek HDAg sentezine başlar. Sentezlenen genomik RNA'lar HDAg ile birleşir ve HDAg’nin dimerizasyonu ile nükleokapsit oluşur. Hücre çekirdeğinde oluşan nükleokapsit, endoplazmik retikulumda HBsAg ile etkileşerek zarfını kazanır ve hücre dışına HBV’ye benzer bir şekilde salındığı düşünülmektedir(6) Son çalışmalar, HDV'nin nükleotid dizisindeki çeşitliliğe dayanarak en az üç farklı genotip şeklinde gruplandırılabilceğini göstermiştir (Genotip 1, 2, 3). Dünyada yaygın olarak bulunan ve ciddi patojen olan genotip,

Genotip 1'dir. Genotipler arasında davranış, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt açısından bir farklılık tespit edilmemiştir. (7) Genotip 2, Asya'da bulunmuş ve daha hafif bir karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Genotip 3 ise Güney Amerika'da sık görülmekte olup, genellikle ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır.(8)

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

HDV parenteral yolla bulaşır. En sık damar içi ilaç kullananlar, sık kan ürünü verilenler, çok sayıda cinsel partneri olanlar, dövme yaptıranlar ve HDV enfeksiyonu olan kişilerin aile bireylerinde görülür. Organ ve doku nakli ile bulaşabilir. Hijyen koşullarının kötü olduğu, aşırı kalabalık yaşam koşullarında virüsün bulaşması kolaylaşır. Bir çalışmada, aile içi bulaşmada en önemli risk faktörünün aynı evde yaşayan birey sayısı olduğu bulunmuştur(9) Dünya genelinde 350 milyondan fazla birey HBV ile kronik olarak enfektir ve bunların 15-20 milyonunun anti-HDV pozitif olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B kemeri, Uzak Doğu'dan başlayıp Orta Doğu'ya ve oradan da ülkemizin İran sınırına kadar uzanır.(10)Ülkemizde 32 çalışmanın alındığı bir meta-analizde, inaktif HBV taşıyıcılarında 1980-1990 yılları arasında %7.4 olan HDV sıklığının 2001-2009 yılları arasında %1.4'e gerilediği bildirilmiştir. Bu araştırmada da görüldüğü üzere on yıl içinde HDV epidemiyolojisinde değişim olmuştur. Çevresel koşulların düzelmesi, hijyen konusunda bilinçlenme ve HBV aşısının yaygın kullanımı ile HDV enfeksiyonu sıklığında da azalma görülmüştür. Anti-HDV pozitifliği açısından ülkemizin doğusu ve batısı farklılık göstermektedir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde anti-HDV pozitifliği %23-27 iken, Batı Anadolu'da %15 civarındadır.(11)

2.4.PATOGENEZ

HDV (Hepatit D virüsü) enfeksiyonunun patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. HDV'nin doğrudan hücrelerde hasar yarattığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarında olduğu gibi, bu hastalarda da hepatosellüler hasarın immün yanıtla gelişmesi muhtemeldir. Akut Delta hepatitinde hastalık aktivitesinin, artmış immün yanıt ve azalmış HDV replikasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Deneysel modellerde, HDV'nin küçük (S-HDAg) ve büyük (L-HDAg) proteinlerinin enfekte hücrelerdeki ekspresyonu, hücre büyüme potansiyelini azaltmış veya toksisiteye neden olmuştur. Küçük protein (S-HDAg), avian hücrelerinde eksprese edildiğinde anlamlı şekilde apoptozu indüklemiştir. Buna karşılık, HDV ile enfekte insanların hepatositlerinde, transgenik fare modellerinde ve sadece Delta antijeni eksprese eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarının saptanmadığını ve bu nedenle HDV'nin sitopatik olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.(12,13) Delta hepatitinin kronik fazında, enfekte hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücrelerin ve çeşitli antikorların varlığı, patogeneizde immün yanıtın rol oynadığını düşündürmüştür. En sık görülen antikor tipi ise karaciğer-böbrek mikrozomal antikor tip 3 (anti-LKM 3) olup, bu antikorların üridin difosfat glukuronil transferaz 1'e karşı geliştiği bildirilmiştir.(12,13)HDV replikasyonunun konak hücre proliferasyonu üzerindeki zararlı etkileri, in vitro transfekte edilmiş hücrelerde gösterilmiştir.(14) HDV süperenfeksiyonu sonrası karaciğer hücrelerinin mononükleer hücreler tarafından belirgin şekilde infiltre olması, delta hepatitinde karaciğer hasarının primer olarak immün sistem aracılıklı olabileceğini düşündürmüştür. Daha sonraki çalışmalarda, HDV'li hastaların periferik kanlarında enfeksiyon aktivitesinin düşmesiyle ilişkili olarak HDV-Ag'ye spesifik T hücre (CD4 ve CD8) yanıtı saptanmıştır. Delta antijenine spesifik CD4+ Th (T helper) yanıtının, karaciğer hasarının artmasında ve viral temizlenmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, aktif delta hepatitinde bu yanıtlar gösterilemediğinden, konak immün sistemin (CD4 ve CD8 T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rol oynadığı olası görülmektedir.(15,16)

2.5.KLİNİK SEYİR

Delta hepatit klinik seyri:

2.5.1.Akut delta hepatit

2.5.1.1 ko-enfeksiyon

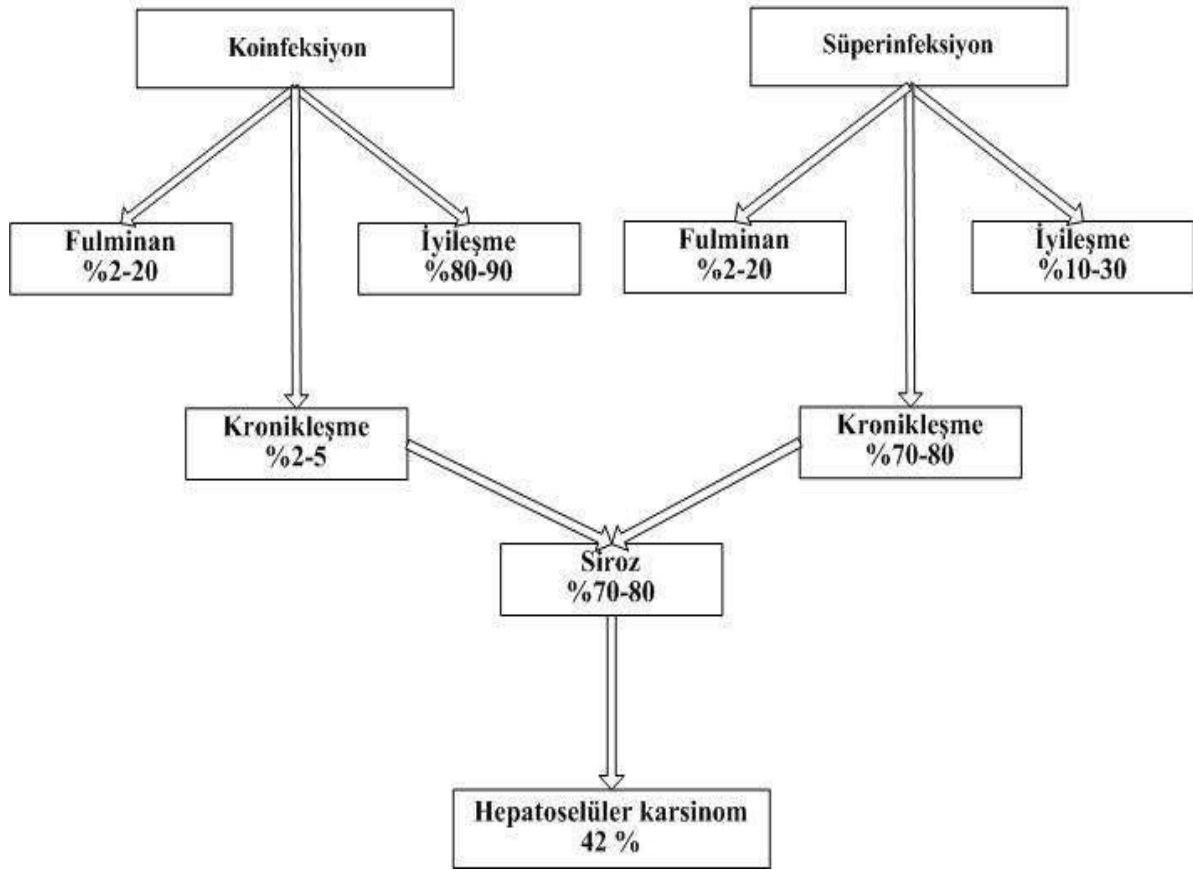
2.5.1.2 süper-enfeksiyon

2.5.2.Kronik delta hepatit

2.5.1.Akut delta hepatit

Akut HDV enfeksiyonu iki şekilde ortaya çıkabilir. Birincisi, HBV enfeksiyonu ile eşzamanlı olarak gelişerek koenfeksiyon şeklinde, ikincisi ise daha önceki HBV enfeksiyonu zemininde gelişen süperenfeksiyon şeklinde olur. Akut delta hepatitinde klinik tablo, diğer hepatit virüslerine benzer şekilde akut hepatit olarak kendini gösterir. Klinik seyir değişkenlik göstermekle birlikte, genel olarak diğer viral hepatitlere göre daha ağır seyreder.(17) Yaklaşık 3-7 haftalık bir inkübasyon periyodundan sonra preikterik faz başlar. Bu evrede, 3-7 gün süren halsizlik, letarji, iştahsızlık ve bulantı gibi nonspesifik bulgular görülür. Preikterik faz boyunca serum transaminaz düzeyleri bozulmaya başlar ve viral replikasyon azalır. İkterik faz ise sarılığın başlaması ile karakterizedir; ancak bu faz her zaman gelişmeyebilir. Halsizlik ve bulantı genellikle devam eder, bilirubin düzeyleri yükselir ve idrar rengi koyulaşır. Akut ancak kendini sınırlayan enfeksiyonu olan hastalarda iyileşme dönemi, klinik semptomların kaybolmasıyla başlar. İştahsızlık ve bulantı görece olarak daha erken kaybolur, ancak halsizlik ve letarji haftalar veya aylarca sürebilir. Akut enfeksiyon tablosu, genellikle 2-10 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Akut delta hepatitinde mortalite %5-20 arasında değişmektedir. Eğer fulminan seyir gelişirse, mortalite daha fazla artar. Fulminan hepatit gelişen hastaların %3-25'inden delta hepatiti sorumludur.(18) Bu oran, kronik B hepatiti zemininde gelişen fulminan hepatitli hastalarda %70 düzeylerine kadar erişmektedir.(19)

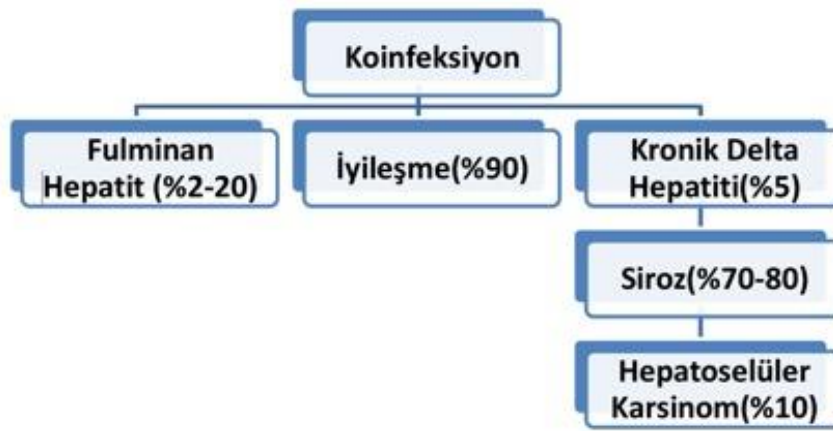
Tablo: Hdv enfeksiyonunda doğal seyir



2.5.1.1.Ko-enfeksiyon

HBV ile Delta virüsünün eşzamanlı enfeksiyonu koenfeksiyon olarak adlandırılır. Bu tür bir enfeksiyon, klinik seyir açısından tipik olarak bir akut B hepatiti enfeksiyonundan farklı değildir. Koenfeksiyonların çoğu remisyon gösterirken, %2–4.7'si kronikleşebilir. Bu, genellikle enfeksiyonun doğal seyrine bağlıdır ve bireysel durumlarda değişkenlik gösterebilir.(20,21) Bu seyrin sebebi, HDV'nin (Delta virüsü) HBV (Hepatit B virüsü) replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli optimal koşulların ortadan kalkmasına bağlanmaktadır. Bununla birlikte, damar içi ilaç kullanıcıları arasında karaciğer yetersizliği insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir.(22) Ülkemizde yapılan bir araştırmada, akut delta koenfeksiyonu sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, ciddi veya fulminan hepatit gelişme sıklığı %10, bifazik enzim yükselmesi %30 ve kronikleşme oranı ise %5 olarak belirlenmiştir. Bu veriler, akut delta koenfeksiyonunun klinik seyrini ve sonuçlarını anlamak açısından önemlidir.(23)

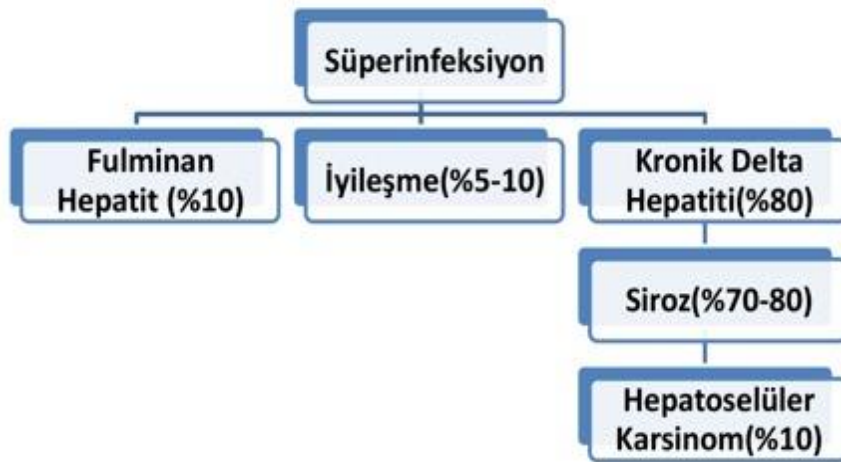
ŞEKİL 1: Ko-enfeksiyon doğal seyri



2.5.1.2.Süper-enfeksiyon

Akut delta hepatiti, en sık görülen şeklidir. Süperenfeksiyon olgularında klinik seyir genellikle akut başlar ve daha şiddetlidir. İnkübasyon süresinin daha kısa olduğu kabul edilir. Bu olgularda fulminan seyir daha sık görülür. İlerleyen yıllarda %70'e varan oranlarda siroza ilerleme olmaktadır. Bu oran, tek başına HBV taşıyanlarda %15-30 civarındadır. Süperenfeksiyonun büyük oranda kronikleştiği bilinmektedir.(24)

ŞEKİL 2:Süper-enfeksiyonun doğal seyri



2.5.2.Kronik delta enfeksiyonu

Kronik hepatit formunda, anormal karaciğer enzim değerleri, HBsAg pozitifliği, anti-Delta pozitifliği ve serumda HDV RNA pozitifliği en az 6 ay süreyle saptanır. HBV DNA genellikle baskılandığı için negatif saptanır. KDH (Kronik Delta Hepatiti) sıklıkla süperenfeksiyon sonucu oluşur. Kronik delta enfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda saptanır. Karaciğer dokusunda ise immünohistokimyasal boyalar veya in situ hibridizasyon ile gösterilebilir. KDH enfeksiyonu, kronik B monoinfeksiyonuna kıyasla fibroziste hızlanma,erken dekompanseasyon ve artmış hepatosellüler karsinom (HSK) riski taşır.(25)

2.6.TANI

Delta hepatiti, HBsAg taşıyıcısı olan 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 klinik özellikleri nonspesifiktir.

Bununla birlikte, kronik delta hepatit şu durumlarda akla gelmelidir:

Karaciğer hastalığının şiddetlenmesi durumunda(HBsAg taşıyıcısında karaciğer hastalığı beklenenden daha hızlı ilerliyorsa) , anormal karaciğer enzim değerleri mevcutsa(kronik B hepatiti tedavisine rağmen karaciğer enzimleri anormal derecede yüksek seyrediyorsa), fulminan hepatit gelişmişse(HBsAg taşıyıcısında ani ve şiddetli karaciğer yetmezliği belirtileri varsa), karaciğer biyopsisi bulguları varsa(karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis veya siroz bulguları varsa), aile geçmişi varsa (ailede kronik delta hepatiti veya HBV taşıyıcılığı hikayesi varsa) akla gelmelidir. Bu durumlar, delta hepatiti olasılığını değerlendirmek ve gerekli tanısal testleri yapmak için bir işaret olabilir.(26)

HDV enfeksiyonu tanısı, serumda HDAg'ye karşı oluşan IgM ve IgG cinsi antikorların gösterilmesine dayalı olarak dolaylı yoldan konulabilir. Akut olgularda HBsAg ko-enfeksiyonlarda her zaman pozitif olsa da, süper-enfeksiyonlarda pozitif olmayabilir. Total anti-HDV titresinin ELISA ve RIA ile 1/100 üzerinde pozitif olması kronik delta hepatitini düşündürmelidir.

Tanı 4 şekilde teyit edilebilir:

1. Serolojik Testler:

Anti-HDV antikorları: Serumda IgM ve IgG anti-HDV antikorlarının varlığı ELISA veya RIA yöntemleriyle tespit edilir. Total anti-HDV titresinin 1/100 üzerinde pozitif olması kronik delta hepatitini düşündürmelidir.

2. Moleküler testler:

HDV RNA: Serumda HDV RNA varlığının PCR yöntemi ile tespit edilmesi. HDV RNA'nın pozitifliği, aktif viral replikasyonu gösterir ve enfeksiyonun varlığını doğrular.

3. Hepatit B markerleri:

HBsAg: Koinfeksiyonlarda her zaman pozitif olsa da, süperenfeksiyonlarda pozitif olmayabilir. HBV DNA'nın genellikle baskılandığı için negatif olması beklenir.

4. Karaciğer biyopsisi:

Histopatolojik İnceleme: Karaciğer dokusunda HDV'nin karakteristik histopatolojik bulgularının gösterilmesi. İmmünohistokimyasal boyalar veya in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak HDV'nin doğrudan gösterilmesi. Bu yöntemlerle delta hepatiti tanısı doğrulanabilir ve uygun tedavi planı yapılabilir. Bu tanı yöntemleri, hastalığın seyrini ve tedavi yanıtını izlemek için de kullanılabilir.(27,28)

Akut ko-enfeksiyon ve süper-enfeksiyon olgularında şu serolojik ve moleküler belirteçler pozitif olmaktadır:

Anti-HBc IgM: Hepatit B enfeksiyonunun akut fazında pozitifdir.

HDAg: Delta virüsünün varlığını gösterir.

Anti-HD IgM: Delta virüsüne karşı oluşan Ig M antikorlarıdır.

HDV-RNA: Delta virüsünün RNA'sı, aktif viral replikasyonu gösterir.

Total anti-HDV: Delta virüsüne karşı oluşan tüm antikorların (IgM ve IgG) toplamı olarak ifade edilir.

Kronik delta hepatiti olgularında ise aşağıdaki belirteçler tipik olarak pozitif bulunur:

Anti-HBc IgG: Hepatit B enfeksiyonunun kronik fazında pozitifdir.

HDV-RNA: Kronik enfeksiyon sırasında her zaman pozitifdir.

HDAg: Sıklıkla pozitifdir.

Anti-HDV IgM: Sıklıkla pozitifdir.

Total anti-HDV: Sıklıkla pozitifdir.

Bu serolojik ve moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi, delta hepatiti tanısını doğrulamak ve akut veya kronik enfeksiyon evresini belirlemek için kullanılır.(29) Hastalığın doğal seyrini anlamak için anti-HD (Delta virüsüne karşı antikorlar) önemli bir araç olarak kabul edilir. Kronik HDV enfeksiyonlarında, yüksek seviyede IgM ve IgG sınıfı anti-HD antikorları bulunur. Ancak, kronik olgularda bulunan IgM antikorlar monomerik yapıdadır ve yeni vakalardaki gibi pentamerik değildir. Akut aşamada, HBV enfeksiyonu ile HDV enfeksiyonu arasındaki ayrımı yapmak için bifazik karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı önemli bir göstergedir. Ancak, bu süper-enfeksiyon olgularında görülmeyebilir. Ko-

enfeksiyon olgularında ise, kanda HBsAg genellikle negatif olur. Bu hastalarda tanıyı gösteren önemli bir laboratuvar bulgusu anti-HD IgG pozitifliği'dir. Bu bulgular, hastalığın seyrini anlamak ve doğru tanıyı koymak için önemli bir role sahiptir.(30) Evet, HDV enfeksiyonunun tanısında moleküler tekniklerin gelişmesi ile önemli kolaylıklar sağlanmıştır. Günümüzde en güvenilir tanı araçlarından biri HDV- RNA'nın PCR ile gösterilmesidir. Bu test, erken dönemde ve antikor oluşumunu beklemeksizin tanı konulmasına imkan tanır. Hem akut hem de kronik formda kullanışlıdır ve antiviral tedavinin etkinliğini takip etmek için de değerlidir. NPCR'a dayalı yöntemler, viral genomun çok düşük kopya sayılarına kadar hassaslık gösterebilir. Bu da tedaviye cevap izleme ve hastalığın seyrini belirleme açısından önemli bir avantajdır. Özellikle, antiviral tedaviye başladıktan sonra HDV-RNA düzeylerinin düşmesi tedavinin etkinliğini gösterir ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir. PCR ile HDV-RNA'nın tespiti, hastalığın tanısında ve takibinde oldukça önemli bir araçtır ve günümüzde rutin olarak kullanılmaktadır. Bu teknikler, hastalığın doğal seyrini anlamak, tedaviyi yönetmek ve hastaların prognozunu belirlemek için vazgeçilmezdir.(30) Genotipe özgü anti-HDV antikorlar, immünohistokimyasal boyalar kullanılarak HDV enfeksiyonunun belirlenmesinde kullanılabilir. Bu yöntem, HDV'nin farklı genotiplerinin belirlenmesi ve enfeksiyonun tipinin belirlenmesi için önemlidir. İmmünohistokimyasal boyama, doku örneklerinde spesifik proteinleri veya antijenleri görselleştirmek için kullanılan bir tekniktir. HDV genotipleme, HDV'nin farklı genetik varyantlarını belirlemek ve bunların hastalık seyrine olan etkisini anlamak için önemlidir. Özellikle farklı genotiplerin hastalığın ilerleyişine, tedaviye yanıtına ve prognozuna olan etkileri araştırılmaktadır. Bu nedenle, genotipe özgü anti-HD antikorlarının immünohistokimyasal boyalar kullanılarak belirlenmesi, genotipin tanımlanması ve hastalığın seyrinin daha iyi anlaşılması için önemli bir araçtır.(31)

2.6.1.KOENFEKSİYONDA TANI

Hepatit B'nin serolojik belirteçleri, hastalığın farklı evrelerinde ortaya çıkar. HBsAg ve HBeAg enfeksiyonun erken dönemlerinde görülürken, HBV-DNA aktif replikasyonu gösterir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde HBcAg'ye karşı antikorlar ortaya çıkar. İyileşme sürecinde HBsAg'ye karşı antikorlar gelişir. Bu belirteçlerin zamanlaması hastalığın seyrini izlemek için önemlidir.(26) Akut HDV enfeksiyonunda, en güvenilir belirteçler serumda anti-HD IgM, viryon ilişkili HDV-RNA ve HDAg'dir. Koinfeksiyon durumunda, serumda HDAg, HBsAg'nin tespitinden kısa bir süre sonra veya aynı anda saptanabilir. (32) HDAg, akut enfeksiyonun geç inkübasyon döneminde pozitif hale gelir, ancak semptomatik dönemde delta antikoru ortaya çıktığında pozitifliği önemli ölçüde azalır. HDAg kaybı genellikle HBsAg kaybından sonra veya onunla eş zamanlı olarak gerçekleşir. Anti-HD IgM antikorlarına serokonversiyon, HDAg kaybından sonra meydana gelir. Anti-HD IgG ise anti-HD IgM antikorlarının oluşumundan kısa bir süre sonra gelişir.(26,30) Koinfeksiyon durumunda, viral replikasyona ait tüm belirteçler erken iyileşme döneminde kaybolur. Anti-HD antikorları sıklıkla iyileşme döneminde kaybolduğundan, HDAg ve HDV-RNA akut hepatit tanısında önemlidir. Tam iyileşmeden sonra anti-HD antikorları giderek azalır ve zamanla kaybolabilirler. (18)

2.6.2.SÜPER-ENFEKSİYONDA TANI

HDV ile süper-enfeksiyon genellikle kalıcı HDV enfeksiyonuna yol açar. Süper-enfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısadır. Pre-akut aşamada, serumda HDV viremi belirtileri ortaya çıkar. Ardından, akut aşamada anti-HD IgM ve anti-HD IgG gelişir. Kronikleşme sürecinde, serumdaki anti-HD antikorlarının titresi artmaya devam eder. Ayrıca, serum HDVRNA ve HDAg testleri de pozitif olur. (18,26,30,33). HDV süperenfeksiyonu sırasında, HBsAg taşıyıcılarında en önemli serolojik olay, HBV replikasyonunda azalma olmasıdır. Bu durum, dolaşımdaki HBsAg seviyelerinde azalmaya veya geçici bir kayba neden olabilir. Vakaların çoğunda HDV enfeksiyonu kronikleşir ve HDAg karaciğerde tespit edilmeye devam eder. HBsAg düzeyleri, HDV enfeksiyonu öncesindeki seviyelere geri döner. HDV'ye karşı oluşan yüksek titerli antikorlar ise persistan HDV enfeksiyonu süresince devam eder, ancak anti-HD IgM düzeyindeki düşüş değişkenlik gösterebilir.(18,34) Anti-HD IgM, yeterli bir tanısal değerlendirme için HDV-RNA ile birlikte değerlendirildiğinde önemli olabilir. HDV-RNA, kantitatif PCR ile tespit edilebilir. HDV-RNA konsantrasyonu ayrıca HDAg ile paralellik gösterebilir. Bu dönemde karaciğer HDAg, immünfloresan ve immünperoksidaz boyama yöntemleriyle de tespit edilebilir. ALT ise klinik uygulamada faydalı olabilir. (26)

2.7.TEDAVİ

HDV enfeksiyonlarının tedavisindeki nihai amaç hem HBV hem de HDV'nin yok edilmesi ya da uzun dönem baskılanmasını sağlamaktır. Kompanse dönemde karaciğer hastalığı olan, biyokimyasal, virolojik ve histopatolojik olarak kronik delta hepatiti saptanmış tüm hastalar tedavi adayıdır. Tedavideki birincil amaç HDV replikasyonunun baskılanmasıdır. Bu, serum ALT seviyesinin normale dönmesi ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyonun ortadan kalkması olarak tanımlanabilir. HDV-RNA'nın serumda saptanmaması ve karaciğerde HDAg negatifliği de viral baskılanmanın göstergeleridir. Nihai amaç, HBV enfeksiyonunun yok edilmesi yani HBsAg serokonversiyonunun sağlanmasıdır. HBV serokonversiyonu sonucu oluşan anti-HBs varlığı ile kişi hem HBV hem de HDV tekrar enfeksiyonundan korunmuş olur. Tedaviye yanıt değerlendirmede, uzun dönem takipli hastalarda fibrozis skorunda 1 azalma veya 4 ve altındaki fibrozis skorunun korunması makul olumlu sonuçlardır. HDV enfeksiyonlarında düzenli izlem çok önemlidir. İkili enfeksiyonlu hastada hangi virüsün inflamasyonda baskın olduğu ve genotiplerin farklılığı, farklı klinik sonuçlar ve hastaya özgü farklı tedavi yöntemleri gerektirmektedir

2.7.1.Nükleozid ve nükleozid analogları:

HBV enfeksiyonlarında kullanılan birçok nükleozid ve nükleotid analogları kronik delta hepatiti enfeksiyonlarında etkisizdir. Famsiklovir, lamivudin ve ribavirin'in tek başına veya IFN ile kombinasyon halinde kullanıldığı çalışmalarda bu ilaçların etkisiz olduğu gösterilmiştir. Tenofovir ve klevudin için umut vaat eden çalışmalar olsa da, bu ilaçlar henüz tedavi protokollerine yansıtacak düzeyde değildir. (35,36)

2.7.2.İnterferon tedavisi:

İnterferonlar; bakteri, virüs, mantar ve tümör hücrelerine karşı bağışıklık sistemi tarafından üretilir. Glikoprotein yapısındadırlar. İlk kez 1950'li yıllarda Japonya'da yapılan virolojik araştırmalar sırasında hücre içi etkinlikleri gözlemlenmiştir. IFN α endojen olarak çoğunlukla monositler ve olgun B hücreleri tarafından çeşitli antijenik uyarılara karşı üretilir. İnterferon üretiminin başlıca uyarıları; viral enfeksiyon, çift zincirli RNA, bakteri, protozoa, mikoplazma, polianyonlar, düşük molekül ağırlıklı organik bileşikler, bazı sitokinler, interlökin 1, interlökin 2 ve tümör nekroz faktörü gibi büyüme faktörleridir. Endojen olarak üretilen IFN α 'nın antiviral etkinliği, virüsün hücre içine girişinin ve viral RNA ile protein sentezinin inhibisyonu ile olur. Bu etkinliğe, IFN α 'nın T helper hücreleri üzerinden sitotoksik T hücre ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde artışa neden olması da katkıda bulunur. Ayrıca, IFN α yine T helper ve antijen sunucu hücreler üzerinden bağışıklık düzenleyici etki ile hücre hasarının kontrolünü sağlar.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi ve değerlendirmesi

Çalışmaya, 01.01.2012-28.09.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük kronik HDV enfeksiyonu tanısı alıp tedavi gören 86 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1.1.Çalışma planı

Kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda farklı oral antiviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin de incelenmesi amaçlanmıştır

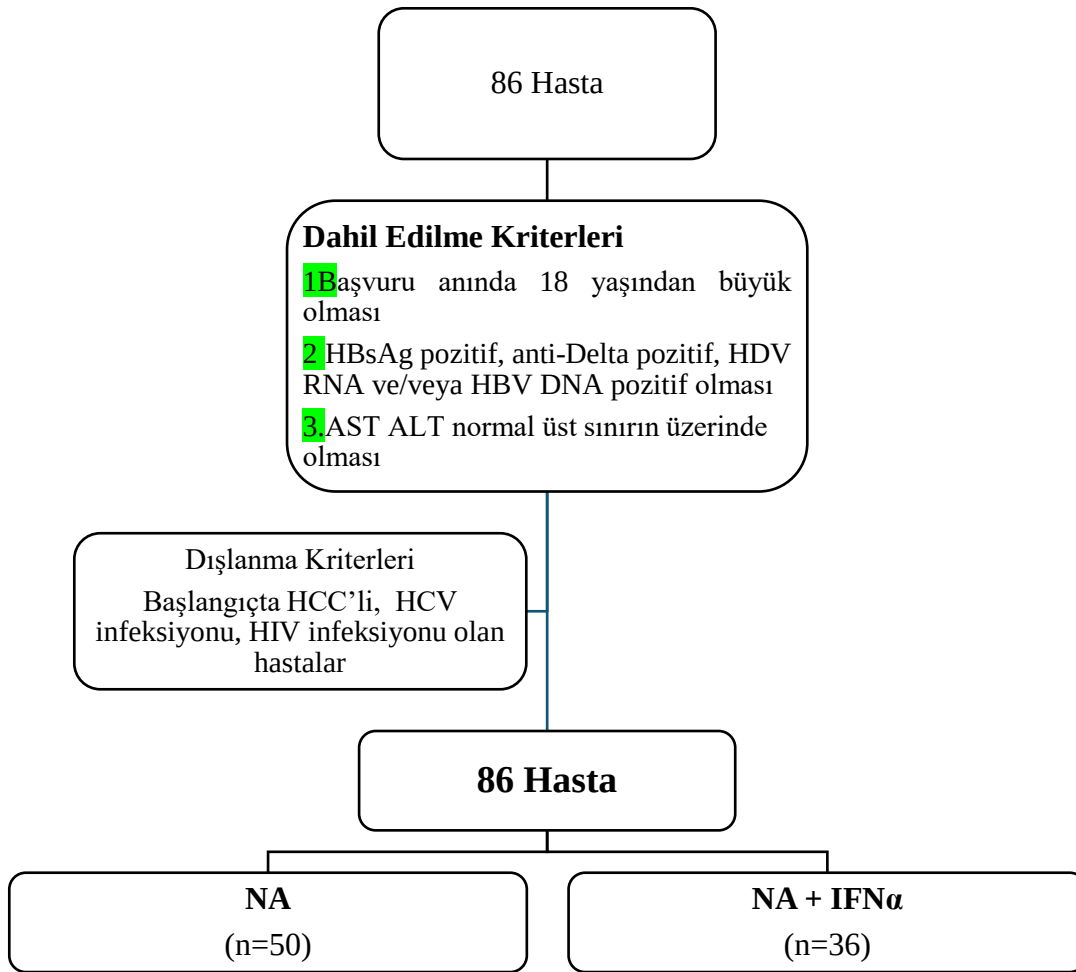
Çalışmaya alınma kriterleri olarak başvuru anında 18 yaşından büyük, HBsAg pozitif, total anti-delta antikoru pozitif, HDV RNA ve/veya HBV DNA pozitif , ALT, AST değeri normalin üst sınırının üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Başlangıçta HCC'li, HCV ve HIV enfeksiyonu olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

Virolojik yanıt, HDV negatifliğinin saptanması; biyokimyasal yanıt, ALT AST'nin normalleşmesi; kombine yanıt, virolojik ve biyokimyasal yanıtın birlikte olduğu durumları kapsamaktadır.

3.2.İstatiksel analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package Social Science) 27.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum, frekans, yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t Testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. İki bağımlı grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Testi, ikiden fazla bağımlı grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. İkiden fazla bağımlı / bağımsız grup arasında sürekli değişken açısından farklılık bulunması durumunda farklılığa neden olan grubun tespiti Posthoc testleri ile yapılmıştır. Grup ve zamana bağlı ana etki ve ortak etki Karma Desen ANOVA ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare Testi ve McNemar Testi kullanılmıştır. Çalışmada olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranları sağ kalım

analizleri ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log Rank Mantel Cox Testi kullanılmıştır. Verilerin analizi %95 güven aralığında ($p=0,05$) incelemeye alınmıştır.



Şekil 3. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

4. BULGULAR

Araştırmada yer alan hastaların klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 51.0 ± 12.8 ’dir. Toplam 86 hastanın 34’ü kadın (% 39.5), 52’si erkek (% 60,5) olduğu saptanmıştır (E/K: 1.53).Hasta grubumuzda erkek dominansı mevcuttur. Hastaların hastalık sürelerinin ortalaması 131.7 ± 49.4 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Yaş (ortalama$\pm$sd)	51.0 $\pm$ 12.8	
Hastalık Süresi (ay)	131.7 $\pm$ 49.4	
	n(%)	
Cinsiyet		
Kadın	34	39,5
Erkek	52	60,5
	M (Min - Max)	
HAI Skoru (Median)	7.9 $\pm$ 2.7	8.0 (4 - 14)
FIB-4 İndeksi (Median)	3.7 $\pm$ 3.5	2.4 (0 - 18)
Bulaşma Yolu		
Aile İçi	77	89,5
Bilinmeyen	9	10,5
Diyabet		
Var	12	14,0
Yok	74	86,0
Alkol Tüketimi		
Var	3	3,5
Yok	83	96,5
Karaciğer Nakli		
Var	17	19,8
Yok	69	80,2
Ölüm		
Evet	13	15,1
Hayır	73	84,9
Ölüm Nedeni		
Hepatik	12	14,0
Non-Hepatik	1	1,1
Toplam	86	100

Hastaların doğum yeri olarak %70,9 oranla Diyarbakır oluşturmaktadır.

Hastaların 27’sine biyopsi yapılmıştır. HAI skoru ortalaması $7,9 \pm 2,7$ ve FIB – 4 indeksi ortalaması $3,7 \pm 3,5$ olarak belirlenmiştir. Hastaların %89,5’inde aile içi bulaş yolu görüldüğü ve %10,5’inde ise bulaşma yolunun bilinmediği tespit edilmiştir. Hastaların %14’ünde diyabet bulunduğu, %3,5’inin alkol kullandığı saptanmıştır.

Hastaların takip süresince 17’sine (%19.8) karaciğer nakli yapıldığı belirlenmiştir. Hastaların yine takip süresince %15,1’inin öldüğü belirlenmiştir. Ölüm nedenleri sırasıyla %14’ünün hepatik, %1,1’inin ise non-hepatik nedenlerden olduğu tespit edilmiştir (Tablo1)

Tablo 2. Hastaların başlangıç bulguları

	Toplam Kohort	NA	NA + IFN α	p
Toplam, n (%)	86 (100)	50 (58,1)	36 (41,9)	
Yaş, y, ortalama $\pm$ SD (range)	51,0 $\pm$ 12,8 (25 - 84)	53,5 $\pm$ 13,1 (28 - 84)	47,6 $\pm$ 11,7 (25 - 69)	0,035*
Cinsiyet, n (%)	Kadın=34 (39,5), Erkek=52 (60,5)	Kadın=24 (48,0), Erkek=26 (52,0)	Kadın=10 (27,8), Erkek=26 (72,2)	0,058
AFP, ng/ml, medyan (range)	2,8 (1,0 - 92,0)	2,8 (1,0 - 64,0)	2,9 (1,1 - 92,0)	NS
ALT, U/L, medyan (range)	55,0 (16,0 - 832,0)	46,0 (16,0 - 282,0)	71,5 (18,0 - 832,0)	<0,001**
AST, U/L, medyan (range)	47,0 (17,0 - 391,0)	44,0 (17,0 - 243,0)	55,0 (24,0 - 391,0)	0,031*
ALP, U/L, medyan (range)	91,0 (34,0 - 346,0)	88,0 (34,0 - 346,0)	92,0 (41,0 - 226,0)	0,817
GGT, U/L, medyan (range)	49,5 (9,0 - 414,0)	38,5 (9,0 - 347,0)	53,5 (15,0 - 414,0)	0,266
Albumin, g/dl, medyan (range)	3,8 (2,1 - 5,0)	3,8 (2,1 - 5,0)	3,9 (2,4 - 4,5)	0,249
Globulin, g/dl, medyan (range)	4,0 (2,4 - 5,7)	3,9 (2,4 - 5,7)	4,1 (2,9 - 5,1)	0,534
Total Bilirubin, mg/dl, medyan (range)	0,9 (0,2 - 9,8)	0,9 (0,3 - 3,8)	0,9 (0,2 - 9,8)	0,208
Açlık Plazma Glukozu, mg/dl, medyan (range)	94,5 (67,0 - 206,0)	93,5 (67,0 - 206,0)	96,0 (73,0 - 155,0)	0,941
Kreatinin, mg/dl, medyan (range)	0,7 (0,4 - 1,3)	0,7 (0,4 - 1,3)	0,8 (0,6 - 1,3)	0,011*
Total Kolesterol, mg/dl, medyan (range)	143,0 (77,0 - 240,0)	144,0 (77,0 - 240,0)	140,0 (95,0 - 230,0)	0,433
Sodyum, mmol/L, medyan (range)	138,0 (128,0 - 143,0)	138,0 (128,0 - 142,0)	137,5 (131,0 - 143,0)	0,708
Ferritin, ng/ml, medyan (range)	58,0 (3,0 - 2000,0)	71,5 (3,0 - 1554,0)	57,5 (5,2 - 2000,0)	0,702
Hemoglobin, g/dl, bazal, ortalama $\pm$ SD (range)	13,8 $\pm$ 2,3 (7,7 - 17,4)	13,2 $\pm$ 2,4 (7,4 - 17,4)	14,6 $\pm$ 1,8 (11,5 - 17,0)	0,004*
Platelet, K/uL, bazal, ortalama $\pm$ SD (range)	143,0 $\pm$ 73,6 (28,0 - 366,0)	133,4 $\pm$ 79,4 (28,0 - 366,0)	156,4 $\pm$ 63,4 (53,0 - 308,0)	0,153
INR, medyan (range)	1,1 (0,9 - 2,1)	1,2 (0,9 - 2,1)	1,1 (0,9 - 1,4)	0,198
Child - Pugh Skoru, medyan (range)	5,0 (5 - 10)	5,0 (5 - 10)	5,0 (5 - 10)	0,410
MELD Skoru, medyan (range)	9,0 (6 - 24)	9,0 (6 - 23)	9,0 (6 - 24)	0,256
HBeAg, n pozitif (%)	15 (17,4)	7 (14,0)	8 (22,2)	0,322
Anti-HBc IgG, n pozitif (%)	86 (100)	50 (100)	36 (100)	-
Anti-Delta Total, n pozitif (%)	86 (100)	50 (100)	36 (100)	-
HBV DNA, IU/ml, medyan (range)	2565,0 (111 - 337000)	542,0 (111 - 337000)	3100,0 (115 - 126000)	0,947
HBV RNA, Kopya/ml, , medyan (range)	13200,0 (350 - 2230000)	10380,0 (440 - 1380000)	151000,0 (350 - 2230000)	0,682

Araştırmada yer alan hastaların bazal klinik özellikleri değerlendirilmiştir (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların ortalama yaşı oral antiviral tedavi alanlarda $53,5 \pm 13,1$, oral antiviral + IFN α alanlarda $47,6 \pm 11,7$ olarak belirlenmiştir. Hastaların tedavi gruplarına göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Oral antiviral tedavisi alan hastaların yaşlarının oral antiviral + IFN α alanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hastaların tedavi gruplarına göre ALT ($p < 0,05$) ve AST ($p < 0,001$) değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Oral antiviral tedavisi alan hastaların ALT ve AST değerlerinin oral antiviral + IFN α alan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların ortanca kreatinin değeri oral antiviral tedavisi alan hastalarda 0,7 (0,4 - 1,3) mg/dl, oral antiviral + IFN α alan hastalarda 0,8 (0,6 - 1,3) mg/dl olarak belirlenmiştir.

Hastaların tedavi gruplarına göre kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Oral antiviral tedavisi alan hastaların kreatinin değerlerinin oral antiviral + IFN α alan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların ortalama hemoglobin değeri oral antiviral tedavisi alan hastalarda $13,2 \pm 2,4$ g/dl, oral antiviral + IFN α alan hastalarda $14,6 \pm 1,8$ g/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların tedavi gruplarına göre hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Oral antiviral tedavisi alan hastaların hemoglobin değerlerinin oral antiviral + IFN α alan hastalara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların Gelişteki Hastalık Durumları

	n (%)	
Gelişte Hastalık Durumu		
Kronik Delta Hepatit	46	53,5
Kompanse Siroz	26	30,2
Rutin Kontrollerde Saptanan	14	16,3
Toplam	86	100

Hastaların gelişteki hastalık durumları incelenmiştir (Tablo 3). Hastaların %53,5'inin kronik delta hepatit nedeniyle, %30,2'sinin kompanse siroz nedeniyle ve %16,3'ünün rutin kontrollerde saptandığı belirlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların Aldıkları Tedavi Durumu

	N (%)
Sadece NA	50/86 (58,1)
Tenofovir	32/50 (64,0)
Sadece Tenofovir	26/32 (81,3)
Tenofovir + Entekavir	1/32 (3,13)
Tenofovir + Lamivudin	3/32 (9,4)
Tenofovir + Adefovir	2/32 (6,3)
Entekavir	15/50 (30,0)
Sadece Entekavir	12/15 (80,0)
Entekavir + Tenofovir	1/15 (6,7)
Entekavir + Lamivudin	1/15 (6,7)
Entekavir + Adefovir	1/15 (6,7)
Lamivudin	7/50 (14,0)
Sadece Lamivudin	2/7 (28,6)
Lamivudin + Tenofovir	3/7 (42,9)
Lamivudin + Entekavir	1/7 (14,3)
Lamivudin + Adefovir	1/7 (14,3)
Adefovir	5/50 (10,0)
Sadece Adefovir	1/5 (20,0)
Adefovir + Tenofovir	2/5 (40,0)
Adefovir + Entekavir	1/5 (20,0)
Adefovir + Lamivudin	1/5 (20,0)
NA ile Kombine IFNa	36/86 (41,9)

Hastaların aldıkları tedavi formlarının dağılımları incelenmiştir (Tablo 4). Hastaların 50'sinin (%58,1) sadece oral antiviral, 36'sının (%41,9) oral antiviral + IFN α kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %64'ünün tenofovir, %30'unun entekavir, %14'ünün lamivudin ve %10'unun adefovir kullandığı saptanmıştır. Tenofovir alan hastaların %81,3'ünün sadece tenofovir aldığı, entekavir alan hastaların %80'inin sadece entekavir aldığı, lamivudin alan hastaların %28,6'sının sadece lamivudin aldığı ve adefovir alan hastaların %20'sinin sadece adefovir aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 5. Hastalarda Gelişen Komplikasyonların Dağılımı

	n (%)	
Varis kanaması		
Var	42	48,8
Yok	44	51,2
Asit		
Var	36	41,9
Yok	50	58,1
Hepatit ensefalopati		
Var	11	12,8
Yok	75	87,2
HCC		
Var	16	18,6
Yok	70	81,4
Dekompanseasyon		
Var	19	22,1
Yok	67	77,9
Toplam	86	100

Hastalarda takip süresince gelişen komplikasyonlar incelenmiştir (Tablo 5). Hastaların %48,8’inde varis kanaması, %41,9’unda asit, %12,8’inde hepatit ensefalopati, %18,6’sında HCC, %22,1’inde ise dekompanseasyon geliştiği saptanmıştır.

Hastaların yıllara göre AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=27,737$; $p<0,05$). Hastaların 1.yıl AST değerlerinin 8.yıl, 9.yıl ve 10.yıla göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların 2.yıl AST değerlerinin 10.yıla göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastaların 4.yıl AST değerlerinin 9.yıl ve 10.yıla göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. Hastaların İlk - Son Tarama Laboratuvar Sonuçları

	Başlangıç	Takip sonu	p
	X ± SS / M (Min - Max)	X ± SS / M (Min - Max)	
AFP (ng/ml)	2,8 (1 - 92)		
ALT (U/L)	55,0 (16 - 832)	55,0 (16 - 832)	0,993
AST (U/L)	47,0 (17 - 391)	47,0 (17 - 391)	0,049*
ALP (U/L)	91,0 (34 - 346)	91,0 (34 - 346)	0,083
GGT (U/L)	49,5(9 - 414)	49,5 (9 - 414)	0,002*
Albumin (g/dl)	3,7 ± 0,6	3,5 ± 0,8	0,020*
Globulin (g/dl)	4,0 ± 0,7	3,6 ± 0,8	<0,001**
Total Bilirubin (mg/dl)	0,9 (0,2 - 10)	1,1 (0,2 - 24)	<0,001**
Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)	94,5 (67 - 206)	94,0 (30 - 247)	0,866
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4 - 1)	0,8 (0,3 - 4)	0,169
Total Kolesterol (mg/dl)	143,0 (77 - 240)	152,0 (23 - 247)	0,192
Sodyum (mmol/L)	137,7 ± 2,8	136,8 ± 4,4	0,049*
Ferritin (ng/ml)	58,0 (3 - 2000)	45,0 (2 - 590)	0,125
Hemoglobin (g/dl)	13,8 ± 2,3	12,7 ± 2,9	0,001*
Platelet (K/uL)	143,0 ± 73,6	126,9 ± 77,1	0,019*
INR	1,1 (1 - 2)	1,2 (1 - 3)	<0,001**
Child- Pugh Skoru	5,0 (5-10)	6,0 (5-13)	<0,001**
MELD Skoru	9,0 (6-24)	11,0 (6-44)	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$

Hastaların ilk tarama ile son tarama arasında AST ($Z=-1,957$; $p<0,05$), GGT ($Z=-3,122$; $p<0,05$), albumin ($t=2,371$; $p<0,05$), globulin ($t=4,185$; $p<0,001$), total bilirubin ($Z=-3,967$; $p<0,001$), sodyum ($t=1,995$; $p<0,05$), hemoglobin ($t=3,393$; $p<0,05$), platelet ($t=2,393$; $p<0,05$) ve INR ($Z=-4,575$; $p<0,001$) değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur.(Tablo 6) Hastaların son taramasında AST, total bilirubin ve INR değerinin ilk taramaya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların son taramasında GGT, albumin, globulin, sodyum, hemoglobin ve platelet değerinin ilk taramaya göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ilk tarama ile son tarama arasında ALT, ALP, açlık plazma glukozu, kreatinin, total kolesterol ve ferritin değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların ilk ve son tarama Child – Pugh ve MELD skorları değerlendirilmiştir (Tablo 6). Hastaların ilk taraması ile son taraması arasında Child – Pugh skoru açısından anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-4,908$; $p<0,001$). Hastaların son taramadaki Child – Pugh skorlarının ilk taramaya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların ilk taraması ile son taraması arasında MELD skoru açısından anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-5,083$; $p<0,001$). Hastaların son taramadaki MELD skorlarının ilk taramaya göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Bazal Özellikleri ve Komplikasyonların Dağılımı

	Sağ	Ex	p
Yaş, y, ortalama $\pm$ SD (range)	50,4 $\pm$ 12,6 (25 - 84)	54,6 $\pm$ 13,9 (30 - 72)	0,277
Cinsiyet, n (%)	Kadın=31 (42,5), Erkek=42 (57,5)	Kadın=3 (23,1), Erkek=10 (76,9)	0,188
Antiviral Tedavi durumu, n (%)	NA=41 (56,2), NA + IFN α =32 (43,8)	NA=9 (69,2), NA + IFN α =4 (30,8)	0,379
HAI Skoru, medyan (range)	8,0 (4 - 14)	9,0 (8 - 10)	0,441
FIB-4 İndeksi, medyan (range)	2,0 (0 - 18)	4,5 (2 - 9)	0,012*
Diyabet, var, n (%)	9 (12,3)	3 (23,1)	0,260
Alkol Tüketimi, var, n (%)	1 (1,4)	2 (15,4)	0,058
Varis Kanaması, var, n (%)	31 (42,5)	11 (84,6)	0,005*
Asit, var, n (%)	23 (31,5)	13 (100)	<0,001**
Hepatit Ensefalopati, var, n (%)	2 (2,7)	9 (69,2)	<0,001**
HCC, var, n (%)	8 (11,0)	8 (61,5)	<0,001**
Dekompanzasyon, var, n (%)	9 (12,3)	10 (76,9)	<0,001**
Karaciğer Nakli, var, n (%)	16 (21,9)	1 (7,7)	0,217
HBsAg, COI, ortalama $\pm$ SD (range)	3566,6 $\pm$ 1632,4 (1142 - 8326)	5007,0 $\pm$ 2157,6 (1173 - 6958)	0,007*
Anti-HBs, pozitif, n (%)	15 (20,5)	1 (7,7)	0,250
HBeAg, pozitif, n (%)	15 (20,5)	0	0,067
Anti-Hbe, pozitif, n (%)	24 (32,9)	5 (38,5)	0,461
HBV DNA, pozitif, n (%)	17 (23,3)	4 (30,8)	0,394
HBV RNA, pozitif, n (%)	43 (58,9)	4 (30,8)	0,060
AF, ng/ml, medyan (range)	2,9 (1 - 435)	2,8 (1 - 13,0)	0,786
ALT, U/L, medyan (range)	55,0 (17 - 832)	71,0 (16 - 216)	0,503
AST, U/L, medyan (range)	46,0 (17 - 391)	76,0 (22 - 164)	0,167
ALP, U/L, medyan (range)	87,5 (34 - 282)	118,0 (48 - 346,0)	0,124
GGT, U/L, medyan (range)	47,0 (9 - 347)	66,0 (14 - 414,0)	0,571
Albumin, g/dl, medyan (range)	3,8 (2 - 42)	3,7 (3 - 4,9)	0,942
Globulin, g/dl, medyan (range)	4,0 (2 - 33)	4,2 (3 - 4,9)	0,842
Total Bilirubin, mg/dl, medyan (range)	0,9 (0,2 - 10)	1,0 (0,3 - 2,8)	0,261
AKŞ, mg/dl, ortalama $\pm$ SD (range)	97,4 $\pm$ 18,2	118,6 $\pm$ 41,2	0,003*
Kreatinin, mg/dl, medyan (range)	0,7 (0,4 - 1)	0,8 (0,5 - ,9)	0,600
Total Kolesterol, mg/dl, medyan (range)	144,0 (86 - 240)	140,0 (77 - 200,0)	0,757
Sodyum, mmol/L, medyan (range)	138,0 (131 - 1138)	138,0 (128 - 140,0)	1,000
Ferritin, ng/ml, medyan (range)	56,0 (3 - 1554)	91,0 (8 - 2000,0)	0,552
Hemoglobin, g/dl, ortalama $\pm$ SD (range)	13,8 $\pm$ 2,3	13,9 $\pm$ 2,2	0,825
Platelet, K/uL, ortalama $\pm$ SD (range)	149,0 $\pm$ 75,2	109,5 $\pm$ 55,0	0,074
INR, medyan (range)	1,1 (1 - 2)	1,2 (1 - 1,9)	0,042*
Child - Pugh Skoru, medyan (range)	5,0 (5 - 10)	5,0 (5 - 10)	0,724
MELD Skoru, medyan (range)	9,0 (6 - 24)	9,0 (7 - 23)	0,526

Hastaların mortalite durumlarına göre bazal özellikleri ve komplikasyonların dağılımları incelenmiştir (Tablo 7). Yaşça büyük olan hastalar ex olsa dahi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Sağ olan elde edilen sonuçlara göre; hastaların ortanca FIB-4 indeksi sağ olanlarda 2,0 (0 - 18), ex olanlarda 4,5 (2 - 9) olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre FIB-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların FIB-4 indekslerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sağ olan hastaların %42,5'inde varis kanaması, %31,5'inde asit, %2,7'sinde hepatik ensefalopati, %11'inde HCC ve %12,3'ünde dekompanzasyon geliştiği; ex olan hastaların %84,6'sında varis kanaması, tamamında asit, %69,2'sinde hepatik ensefalopati, %61,5'inde HCC ve %76,9'unda dekompanzasyon geliştiği belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre varis kanaması ($p<0,05$), asit, hepatik ensefalopati, HCC ve dekompanzasyon gelişme oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ex olan

hastalarda varis kanaması, asit, hepatit ensefalopati, HCC ve dekompanzasyon gelişme oranlarının sağ olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların ortalama HBsAg değeri sağ olanlarda $3566,6 \pm 1632,4$, ex olanlarda $5007,0 \pm 2157,6$ olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre HBsAg değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların HBsAg değerlerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri değeri sağ olanlarda $97,4 \pm 18,2$ mg/dl, ex olanlarda $118,6 \pm 41,2$ mg/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların açlık kan şekeri değerlerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Hastaların ortanca INR değeri sağ olanlarda 1,1 (1 - 2), ex olanlarda 1,2 (1 - 1,9) olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre INR değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ olan hastaların INR değerlerinin ex olanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 8. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Gelişteki Hastalık Durumları

	Sağ		Ex		p
	n(%)		n(%)		
Gelişte Hastalık Durumu					
Kronik Delta Hepatit	43 ^d	58,9	3 ^e	23,1	0,039*
Kompanse Siroz	19 ^d	26,0	7 ^e	53,8	
Rutin Kontrollerde Saptanan	11 ^d	15,1	3 ^d	23,1	

* $p<0,05$, de: Sütunlar Arası Farklılığı Göstermektedir

Hastaların mortalite durumlarına göre gelişteki hastalık durumları değerlendirilmiştir (Tablo 8). Sağ olan hastaların %58,9'unun kronik delta hepatit nedeniyle, %26'sının kompanse siroz nedeniyle ve %15,1'inin rutin kontrollerde saptanan ; ex olan hastaların %23,1'inin kronik delta hepatit nedeniyle, %53,8'inin kompanse siroz nedeniyle ve %23,1'inin rutin kontrollerde saptandığı belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre hastaneye geliş durumları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,116$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların hastaneye kronik delta hepatit ile başvurma oranlarının ex olanlara göre daha yüksek; kompanse siroz ile başvurma oranlarının ise ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Tedavi Yanıtları

	Sağ		Ex		p
	n(%)		n(%)		
Tedavi Yanıtı					
Biyokimyasal	20 ^d	27,4	1 ^d	7,7	0,043*
Virolojik	13 ^d	17,8	3 ^d	23,1	
Kombine yanıt	15 ^d	20,5	0 ^d	0	
Yanıt yok	25 ^d	34,2	9 ^e	69,2	

* $p < 0,05$, de: Sütunlar Arası Farklılığı Göstermektedir

Hastaların mortalite durumlarına göre tedavi yanıtları incelenmiştir (Tablo 9). Sağ olan hastaların %27,4'ünde biyokimyasal, %17,8'inde virolojik, %20,5'inde kombine tedavi yanıtı görüldüğü ve %34,2'sinde tedaviye yanıt olmadığı; ex olan hastaların %7,7'sinde biyokimyasal, %23,1'inde virolojik ve %69,2'sinde tedaviye yanıt olmadığı belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre tedavi yanıt dağılımları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=7,553$; $p < 0,05$). Sağ olan hastalarda tedaviye yanıt olmaması oranının ex olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 10. Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Son Laboratuvar Sonuçları

	Sağ	Ex	p
	X ± SS / M (Min – Max)	X ± SS / M (Min – Max)	
ALT (U/L)	51,0 (11 - 331)	102,0 (36 - 367)	0,024*
AST (U/L)	53,0 (19 - 474)	109,0 (39 - 607)	<0,001**
ALP (U/L)	92,0 (27 - 285)	122,0 (63 - 322)	0,265
GGT (U/L)	30,0 (8 - 269)	43,0 (12 - 273)	0,430
Albumin (g/dl)	4,0 (2 - 5)	2,4 (2 - 4)	<0,001**
Globulin (g/dl)	3,6 ± 0,8	3,2 ± 1,2	0,108
Total bilirubin (mg/dl)	0,8 (0,2 - 20)	7,3 (1 - 24)	<0,001**
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	94,0 (67 - 165)	93,0 (30 - 247)	0,587
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,2	1,7 ± 1,1	<0,001**
Total kolesterol (mg/dl)	157,0 (65 - 247)	150,0 (23 - 210)	0,322
Sodyum (mmol/L)	137,6 ± 3,5	132,2 ± 6,0	<0,001**
Ferritin (ng/ml)	35,5 (2 - 590)	150,0 (3 - 384)	0,033*
Hemoglobin (g/dl)	13,3 (6 - 17)	8,4 (6 - 14)	<0,001**
Platelet (K/uL)	133,6 ± 72,1	88,8 ± 95,5	0,053
INR	1,3 ± 0,3	2,0 ± 0,6	<0,001**
Child-Pugh Skoru	5,0 (5-11)	12,0 (6-13)	<0,001**
MELD Skoru	9,0 (6-29)	25,0 (15-44)	<0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Hastaların mortalite durumlarına göre son laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir (Tablo 10). Sağ olan hastaların son ALT değerlerinin medyanı 51 (min:11, max:331) U/L, ex olan hastaların son ALT değerlerinin medyanı 102 (min:36, max:367) U/L olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son ALT değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-2,261$; $p < 0,05$). Sağ olan hastaların son ALT değerinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sağ olan hastaların son AST değerlerinin medyanı 53 (min:19, max:474) U/L, ex olan hastaların son AST değerlerinin medyanı 109 (min:39, max:607) U/L olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son AST değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-3,696$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son AST değerinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sağ olan hastaların son albumin değerlerinin medyanı 4 (min:2, max:5) g/dl, ex olan hastaların son albumin değerlerinin medyanı 2,4 (min:2, max:4) g/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son albumin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-4,704$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son albumin değerinin ex olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sağ olan hastaların son total bilirubin değerlerinin medyanı 0,8 (min:0,2, max:20) mg/dl, ex olan hastaların son total bilirubin değerlerinin medyanı 7,3 (min:1, max:24) mg/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son total bilirubin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-4,245$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son total bilirubin değerinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sağ olan hastaların son kreatinin değerlerinin ortalaması $0,8 \pm 0,2$ mg/dl, ex olan hastaların son kreatinin değerlerinin ortalaması $1,7 \pm 1,1$ mg/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t=-6,562$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son kreatinin değerinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sağ olan hastaların son sodyum değerlerinin ortalaması $137,6 \pm 3,5$ mmol/L, ex olan hastaların son sodyum değerlerinin ortalaması $132,2 \pm 6,0$ mmol/L olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son sodyum değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t=4,590$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son sodyum değerinin ex olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sağ olan hastaların son ferritin değerlerinin medyanı 35,5 (min:2, max:590) ng/ml, ex olan hastaların son ferritin değerlerinin medyanı 150 (min:3, max:384) ng/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-2,126$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların son ferritin değerinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sağ olan hastaların son hemoglobin değerlerinin medyanı 13,3 (min:6, max:17) g/dl, ex olan hastaların son hemoglobin değerlerinin medyanı 8,4 (min:6, max:14) g/dl olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son hemoglobin değerleri arasında

anlamli fark bulunmuştur ($Z=-4,182$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son hemogloblin değeriinin ex olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sağ olan hastaların son INR değeriinin medyanı 1,2 (min:1, max:3), ex olan hastaların son INR değeriinin medyanı 2 (min:1, max:3) olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son INR değeriileri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-4,606$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son INR değeriinin ex olan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların mortalite durumlarına göre son tarama Child – Pugh ve MELD skorları değerlendirilmiştir (Tablo 11). Hastaların sağ olan hastaların son Child – Pugh skorlarının medyanı 5 (min:5, max:11), ex olan hastaların son Child – Pugh skorlarının medyanı 12 (min:6, max:13) olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son Child – Pugh skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-5,120$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son Child – Pugh skorlarının ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların sağ olan hastaların son MELD skorlarının medyanı 9 (min:6, max:29), ex olan hastaların son MELD skorlarının medyanı 25 (min:15, max:44) olarak belirlenmiştir. Hastaların mortalite durumlarına göre son MELD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-5,138$; $p<0,001$). Sağ olan hastaların son MELD skorlarının ex olanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Aldıkları Tedavilere Göre Tedavi Yanıtlarının Dağılımı

Tedavi Yanıtı, n (%)	Tenofovir	Entekovir	Lamivudin	Adefovir	Kombine	p
	n: 26	N:	N:	N:	N:	
Biyokimyasal	5 (15,6)	4 (26,7)	0	0	13 (36,1)	0,227
Virolojik	6 (18,8)	3 (20,0)	3 (42,9)	1 (20,0)	6 (16,7)	
Kombine Yanıt	7 (21,9)	4 (26,7)	0	2 (40,0)	3 (8,3)	
Yanıt Yok	14 (43,8)	4 (26,7)	4 (57,1)	2 (40,0)	14 (38,9)	

Hastaların aldıkları tedavi formlarına göre tedavi yanıtları değerlendirilmiştir (Tablo 11). Hastaların aldıkları tedavi formlarına göre tedavi yanıtları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Monoterapi ve Kombinasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Yanıtı ve Komplikasyonların Dağılımı

Tedavi Yanıtı	Monoterapi		Kombinasyon Tedavisi		p
	n(%)		n(%)		
Tedavi Yanıtı					
Biyokimyasal	10	18,5	11	34,4	0,125
Virolojik	10	18,5	6	18,8	
Kombine yanıt	13	24,1	2	6,3	
Yanıt yok	21	38,9	13	40,6	
Varis Kanaması					
Var	30	55,6	12	37,5	0,105
Yok	24	44,4	20	62,5	
Asit					
Var	25	46,3	11	34,4	0,279
Yok	29	53,7	21	65,6	
Hepatit Ensefalopati					
Var	9	16,7	2	6,3	0,143
Yok	45	83,3	30	93,8	
HCC					
Var	13	24,1	3	9,4	0,077
Yok	41	75,9	29	90,6	

Monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastaların tedavi yanıtı ve komplikasyon dağılımları incelenmiştir (Tablo 12). Monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan arasında tedavi yanıtı ve komplikasyonların dağılımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Hastaların Aldıkları Antiviral Tedavi Durumuna Göre İlk – Son Tarama HDV RNA Tarama Testi Sonuçları

Antiviral Tedavi Formu	HDV RNA (Son Tarama)	HDV RNA (İlk Tarama)				P
		Negatif		Pozitif		
		n(%)		n(%)		
Tenofovir DF	Negatif	13	50,0	4	15,4	0,125
	Pozitif	0	0	9	34,6	
Entekavir	Negatif	6	40,0	4	26,7	0,375
	Pozitif	1	6,6	4	26,7	
Tenofovir AF	Negatif	1	14,3	1	14,3	1,000
	Pozitif	2	28,5	3	42,9	
Lamivudin	Negatif	2	28,6	2	28,6	1,000
	Pozitif	1	14,2	2	28,6	
Adefovir	Negatif	4	80,0	0	0	1,000
	Pozitif	0	0	1	20,0	
Kombine tedavi	Negatif	6	18,8	6	18,8	1,000
	Pozitif	6	18,8	14	43,6	
IFN sonrası	Negatif	1	25,0	0	0	1,000
OAV tedavisi	Pozitif	0	0	3	75,0	

Hastaların aldıkları antiviral tedavi durumuna göre ilk ve son tarama HDV RNA sonuçları incelenmiştir (Tablo 13). Tenofovir DF alan hastaların %15,4'ünde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifleştiği, %50'sinin ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %34,6'sının ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu belirlenmiştir. Entekavir alan hastaların %26,7'sinde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifleştiği, %6,6'sında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifleştiği, %40'ında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %26,7'sinde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu saptanmıştır. Tenofovir AF alan hastaların %14,3'ünde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifleştiği, %28,5'inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifleştiği, %14,3'ünde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %42,9'unda ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu tespit edilmiştir. Lamivudin alan hastaların %28,6'sında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifleştiği, %14,2'sinde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifleştiği, %28,6'sında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %28,6'sında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu belirlenmiştir. Adefovir alan hastaların %80'inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %20'sinde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu saptanmıştır.

Kombine tedavi alan hastaların %18,8’inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifleştiği, %18,8’inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifleştiği, %18,8’inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %43,6’sında ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu tespit edilmiştir. IFN sonrası oral antiviral tedavisi alan hastaların %25’inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun negatifliğini koruduğu ve %75’inde ilk taramadan son taramaya HDV RNA test sonucunun pozitifliğini koruduğu saptanmıştır.

Tablo 14. Hastaların Mortaliteyi Öngöre Prediktif Faktörlerin Belirlenmesi – Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	Wald	OR	P	%95 GA (Alt Sınır - Üst Sınır)
Yaş	0,025	0,023	1,184	1,025	0,277	0,981 - 1,071
Cinsiyet (Ref: Kadın) - Erkek	0,821	0,658	1,554	2,272	0,213	0,625 - 8,260
Hastalık Süresi (Ay)	-0,005	0,006	0,642	0,995	0,423	0,984 - 1,007
Gelişte Hastalık Durumu (Ref: Kontrol)						
Kronik Delta Hepatit	-1,041	0,817	1,624	0,353	0,203	0,071 - 1,752
Kompanse Siroz	0,231	0,691	0,112	1,260	0,738	0,325 - 4,884
Antiviral Tedavi Formu						
Tenofovir DF	0,099	0,572	0,030	1,104	0,862	0,36 - 3,388
Entekovir	-0,837	1,041	0,646	0,433	0,421	0,056 - 3,332
Tenofovir AF	0,920	0,769	1,433	2,511	0,231	0,556 - 11,333
Lamivudin	1,328	0,659	4,064	3,773	0,044*	1,038 - 13,717
Adefovir	0,992	0,769	1,664	2,696	0,197	0,597 - 12,169
Kombine Tedavi (OAV-IFN)	-0,209	0,601	0,121	0,811	0,728	0,250 - 2,635
IFN Sonrası OAV Tedavisi	-3,061	7,116	0,185	0,047	0,667	0,000 - 53473,854
Tedavi Yanıtı (Ref: Yanıt Yok)						
Biyokimyasal	-1,729	1,055	2,688	0,177	0,101	0,022 - 1,402
Virolojik	-0,453	0,668	0,462	0,635	0,497	0,172 - 2,351
Kombine Yanıt	-13,967	470,459	0,001	0,000	0,976	Hesaplanamadı
HAI Grade Skoru	0,145	0,262	0,308	1,156	0,579	0,692 - 1,931
FIB-4 İndeksi	0,060	0,061	0,960	1,062	0,327	0,942 - 1,198
Bulaşma Yolu (Ref: Bilinmeyen) – Aile İçi	0,529	1,041	0,258	1,698	0,611	0,221 - 13,068
Diyabete Mellitus	0,652	0,660	0,977	1,919	0,323	0,527 - 6,992
Alkol Tüketimi	1,361	0,770	3,127	3,902	0,077	0,863 - 17,645
Varis Kanaması	1,850	0,769	5,788	6,357	0,016*	1,409 - 28,687
Asit	4,649	2,359	3,884	104,435	0,049*	1,026 - 10632,699
Hepatik Ensefalopati	2,888	0,604	22,873	17,954	<0,001**	5,498 - 58,631
HCC	2,044	0,572	12,779	7,724	<0,001**	2,518 - 23,695
Dekompansasyon	2,656	0,660	16,199	14,244	<0,001**	3,907 - 51,932
Karaciğer Nakli	-1,415	1,043	1,843	0,243	0,175	0,031 - 1,874
HBsAg	0,000	0,000	4,412	1,000	0,036*	1,000 - 1,001
Anti-HBs (Ref: Negatif) – Pozitif	-1,217	1,041	1,366	0,296	0,243	0,038 - 2,279
HBeAg (Ref: Negatif) – Pozitif	-3,300	3,160	1,091	0,037	0,296	0,000 - 18,060
Anti-HBe (Ref: Negatif) – Pozitif	0,363	0,570	0,404	1,437	0,525	0,470 - 4,396
Bazal HBV DNA Değeri	0,000	0,000	0,014	1,000	0,907	1,000 - 1,000
Bazal HDV RNA Değeri	0,000	0,000	1,887	1,000	0,170	1,000 - 1,000
Bazal HBV DNA (Ref: Negatif) – Pozitif	0,383	0,601	0,406	1,467	0,524	0,451 - 4,769
Bazal HBV DNA Log10	-0,409	0,563	0,527	0,664	0,468	0,220 - 2,003
Bazal HDV RNA (Ref: Negatif) – Pozitif	-0,755	0,602	1,570	0,470	0,210	0,144 - 1,531
Bazal HDV RNA Log10	-0,046	0,706	0,004	0,955	0,949	0,240 - 3,810
AFP	-0,020	0,039	0,252	0,980	0,616	0,908 - 1,059
ALT	0,000	0,003	0,009	1,000	0,925	0,994 - 1,007
AST	0,004	0,004	1,094	1,004	0,296	0,996 - 1,012
ALP	0,006	0,004	2,257	1,006	0,133	0,998 - 1,013
GGT	0,002	0,003	0,246	1,002	0,620	0,996 - 1,008
Albumin	-0,157	0,421	0,139	0,855	0,709	0,375 - 1,949
Globulin	-0,092	0,235	0,154	0,912	0,695	0,576 - 1,445
Total bilirubin	0,142	0,211	0,451	1,152	0,502	0,762 - 1,744
Açlık plazma glukozu	0,028	0,009	10,965	1,029	0,001*	1,012 - 1,046
Kreatinin	0,223	1,889	0,014	1,249	0,906	0,031 - 50,612
Total kolesterol	-0,003	0,010	0,127	0,997	0,722	0,978 - 1,015
Sodyum	-0,056	0,096	0,335	0,946	0,563	0,784 - 1,142

Ferritin	0,001	0,001	1,743	1,001	0,187	1,000 - 1,002
Hemoglobin	0,036	0,119	0,091	1,037	0,763	0,820 - 1,310
Platelet	-0,007	0,004	2,615	0,993	0,106	0,984 - 1,002
INR	1,209	1,011	1,429	3,350	0,232	0,462 - 24,308
Bazal Child – Pugh Skoru	0,149	0,188	0,623	1,160	0,430	0,802 - 1,678
Bazal MELD Skoru	0,094	0,066	2,033	1,099	0,154	0,965 - 1,251

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Hastaların mortalitesi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli Cox Regresyon analizi uygulanmıştır (Tablo 14). Lamivudin kullanmayanlara göre kullananların 3,773 kat (OR:3,773; $p < 0,05$), varis kanaması olmayanlara göre olanların 6,357 kat (OR:6,357; $p < 0,05$), asit bulunmayanlara göre bulunanların 104,435 kat (OR:104,435; $p < 0,001$), hepatik ensefalopati bulunmayanlara göre bulunanların 17,954 kat (OR:17,954; $p < 0,001$), HCC bulunmayanlara göre bulunanların 7,724 kat (OR:7,724; $p < 0,001$), dekompanseasyon bulunmayanlara göre bulunanların 14,244 kat (OR:14,244; $p < 0,001$) ve açlık plazma glukoz değerinde bir birimlik artışın 1,029 kat (OR:1,029; $p < 0,05$) mortalite riski taşıdığı saptanmıştır.

Tablo 15. Hastaların Mortaliteyi Öngöre Prediktif Faktörlerin Belirlenmesi – Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	Wald	OR	P	%95 GA (Alt Sınır - Üst Sınır)
Lamivudin	-0,107	0,757	0,020	0,898	0,888	0,204 - 3,960
Varis kanaması	-1,876	1,153	2,644	0,153	0,104	0,016 - 1,470
Asit	12,581	122,532	0,011	290924,295	0,918	0,000 - 5,794E+109
Hepatik ensefalopati	2,168	1,305	2,762	8,743	0,097	0,678 - 112,759
HCC	1,431	0,911	2,463	4,181	0,117	0,701 - 24,954
Dekompanseasyon	0,036	0,996	0,001	1,037	0,971	0,147 - 7,305
HBsAg	0,000	0,000	0,309	1,000	0,578	0,999 - 1,000
Açlık plazma glukozu	0,006	0,011	0,268	1,006	0,605	0,984 - 1,028
X²: 57,423	-2 Log Likelihood: 67,078			p<0,001		

Uygulanan tek değişkenli Cox Regresyon analizi sonucunda hastaların mortalite üzerine etki eden faktörler (lamivudin kullanımı, varis kanaması bulunması, asit bulunması, hepatik ensefalopati bulunması, HCC bulunması, dekompanseasyon bulunması, HBsAG değeri ve açlık plazma glukoz değeri) çok değişkenli Cox Regresyon analizine dahil edilmiştir (Tablo 15). Elde edilen model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($X^2=57,423$; $p < 0,001$). Ancak modelde yer alan değişkenlerin mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 16. Hastaların Klinik Özellikleri, Seroloji Testi, Moleküler Tanı Testi ve MELD Skoruna Göre Sağkalım Oranları

Değişkenler		OS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		5 Yıllık	10 Yıllık	15 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	51 Altı	97,5	97,5	90,5	12,69 ± 0,32	12,062	13,320	0,386
	51 ve Üstü	92,7	78,6	78,6	13,54 ± 0,63	12,310	14,769	
Cinsiyet	Kadın	96,8	88,7	88,7	12,53 ± 0,39	11,763	13,289	0,199
	Erkek	91,9	81,2	74,9	13,61 ± 0,55	12,522	14,687	
HAI Skoru	8 Altı	100	100	100				0,230
	8 ve Üstü	84,6	84,6	84,6				
FIB - 4 İndeksi	2,4 Altı	97,6	97,6	97,6	15,25 ± 0,27	14,717	15,773	0,002*
	2,4 ve Üstü	92,2	72,0	65,4	11,50 ± 0,53	10,465	12,535	
Diyabet	Var	91,7	73,3	73,3	10,96 ± 0,97	9,060	12,857	0,314
	Yok	94,1	86,4	82,2	14,19 ± 0,40	13,418	14,969	
Alkol tüketimi	Var	100	66,7	33,3	10,97 ± 0,62	9,751	12,194	0,056
	Yok	93,5	85,2	83,3	14,10 ± 0,40	13,308	14,885	
Varis kanaması	Var	89,2	73,2	66,2	11,53 ± 0,51	10,537	12,518	0,006*
	Yok	97,7	94,7	91,7	14,97 ± 0,38	14,215	15,716	
Asit	Var	84,9	65,3	57,6				<0,001**
	Yok	100	100	100				
Hepatit ensefalopati	Var	72,7	36,4	18,2	8,51 ± 0,90	6,760	10,267	<0,001**
	Yok	97,1	93,3	93,3	14,92 ± 0,30	14,340	15,498	
HCC	Var	75,0	62,5	44,6	10,08 ± 0,93	8,261	11,903	<0,001**
	Yok	98,5	90,2	90,2	14,77 ± 0,33	14,124	15,409	
Dekompanstasyon	Var	82,4	48,8	34,8	10,07 ± 0,79	8,462	11,552	<0,001**
	Yok	96,8	94,8	94,8	14,96 ± 0,31	14,347	15,578	
Karaciğer nakli	Var	100	93,8	93,8	13,16 ± 0,19	12,774	13,536	0,140
	Yok	92,2	71,5	76,6	13,64 ± 0,49	12,672	14,605	
HBsAg	3475 Altı	97,4	89,7	89,7	12,86 ± 0,37	12,124	13,585	0,103
	3475 ve Üstü	90,5	79,4	73,5	13,43 ± 0,60	12,258	14,600	
Anti-HBs	Negatif	92,2	82,0	77,3	13,73 ± 0,47	12,807	14,661	0,213
	Pozitif	100	92,3	92,3	12,93 ± 0,41	12,114	13,737	
HBeAg	Negatif	92,3	81,1	76,9				0,096
	Pozitif	100	100	100				
Anti-Hbe	Negatif	96,4	84,7	82,2	12,39 ± 0,33	11,751	13,036	0,522
	Pozitif	88,1	83,0	76,6	13,56 ± 0,81	11,979	15,142	
HBV DNA	Negatif	93,3	96,8	82,0	14,17 ± 0,43	13,333	15,003	0,521
	Pozitif	95,0	74,6	74,6	11,24 ± 0,68	9,904	12,571	
HBV RNA	Negatif	87,2	78,7	75,7	13,35 ± 0,66	12,057	14,650	0,199
	Pozitif	100	89,0	84,5	12,12 ± 0,27	11,593	12,653	
AFP	2,8 ng/ml Altı	94,6	81,0	81,0	14,05 ± 0,56	12,958	15,132	0,927
	2,8 ng/ml ve Üstü	93,1	87,2	80,3	12,21 ± 0,43	11,364	13,054	
ALT	55 U/L Altı	92,5	83,0	83,0	14,00 ± 0,58	12,873	15,128	0,813
	55 U/L ve Üstü	95,1	85,4	78,0	12,39 ± 0,41	11,580	13,204	
AST	47 U/L Altı	95,1	88,2	88,2	14,53 ± 0,47	13,598	15,453	0,168
	47 U/L ve Üstü	92,4	80,3	73,6	11,88 ± 0,48	10,951	12,814	
ALP	91 U/L Altı	95,2	91,8	91,8	14,79 ± 0,41	13,981	15,596	0,024*
	91 U/L ve Üstü	92,0	75,4	67,9	11,52 ± 0,50	10,541	12,504	
GGT	49,5 U/L Altı	92,9	83,9	83,9	14,00 ± 0,58	12,870	15,137	0,638
	49,5 U/L ve Üstü	94,7	84,4	76,0	12,28 ± 0,39	11,520	13,048	
Albumin	3,8 g/dL Altı	86,8	79,3	79,3	11,90 ± 0,55	10,819	12,989	0,388

	3,8 g/dL ve Üstü	100	88,9	72,5	14,46 ± 0,40	13,670	15,255	
Globulin	4 g/dL Altı	100	87,8	78,6	14,35 ± 0,48	13,419	15,285	0,700
	4 g/dL ve Üstü	88,9	81,1	81,1	12,02 ± 0,48	11,070	12,968	
Total bilirubin	0,9 mg/dL Altı	94,7	83,8	83,8	14,16 ± 0,57	13,047	15,269	0,633
	0,9 mg/dL ve Üstü	92,9	84,4	77,9	12,26 ± 0,43	11,412	13,113	
Açık plazma glukoza	94,5 mg/dL Altı	97,6	88,2	88,2	14,56 ± 0,46	13,651	15,467	0,108
	94,5 mg/dL ve Üstü	89,7	79,9	72,3	11,72 ± 0,48	10,788	12,656	
Kreatinin	0,7 mg/dL Altı	93,9	89,9	89,9	12,59 ± 0,44	11,717	13,452	0,168
	0,7 mg/dL ve Üstü	93,6	80,2	80,2	13,60 ± 0,55	12,533	14,667	
Total kolesterol	143 mg/dL Altı	97,3	84,4	77,7	12,44 ± 0,41	11,630	13,243	0,930
	143 mg/dL ve Üstü	89,5	82,7	82,7	13,86 ± 0,62	12,636	15,077	
Sodyum	138 mmol Altı	93,9	86,3	86,3	12,53 ± 0,48	11,599	13,464	0,404
	138 mmol ve Üstü	93,6	82,7	76,3	13,77 ± 0,53	12,731	14,811	
Ferritin	58 ng/mL Altı	100	87,8	87,8	14,62 ± 0,49	13,661	15,578	0,247
	58 ng/mL ve Üstü	87,9	84,6	77,3	12,07 ± 0,53	11,033	13,111	
Hemoglobin	14 g/dL Altı	94,7	84,8	84,8	12,51 ± 0,42	11,682	13,332	0,452
	14 g/dL ve Üstü	94,9	83,6	76,0	13,74 ± 0,58	12,612	14,874	
Platelet	130,5 K/uL Altı	92,4	80,4	74,0	12,09 ± 0,46	11,191	12,991	0,200
	130,5 K/uL ve Üstü	95,1	88,6	88,6	14,46 ± 0,50	13,475	15,443	
INR	1,1 Altı	92,6	87,4	87,4	14,34 ± 0,64	13,085	15,596	0,529
	1,1 ve Üstü	94,4	82,9	78,0	12,07 ± 0,37	11,352	12,790	
MELD Skoru	9 Altı	94,3	82,5	82,5	13,98 ± 0,63	12,739	15,215	0,965
	9 ve Üstü	93,4	85,6	80,1	12,29 ± 0,39	11,524	13,052	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Sürekli değişkenlerin cut-off değeri olarak medyan değerleri kullanılmıştır.

Hastaların klinik özellikleri, seroloji testi sonuçları, moleküler tanı testi sonuçları ve MELD skoruna göre sağkalım oranları değerlendirilmiştir (Tablo 16). Hastaların genel sağkalım süresi FIB-4 indeksi 2,4 altında olanlarda $15,25 \pm 0,27$ ay, 2,4 ve üstünde olanlarda $11,50 \pm 0,53$ ay olarak belirlenmiştir. FIB – 4 indeksi 2,4 altında olanlarda 5 yıllık OS oranı %97,6, 10 yıllık OS oranı %97,6 ve 15 yıllık OS oranı %97,6; FIB – 4 indeksi 2,4 ve üstünde olanlarda 5 yıllık OS oranı %92,2, 10 yıllık OS oranı %72 ve 15 yıllık OS oranı %65,4 olarak belirlenmiştir. FIB – 4 indeksi 2,4 altında olan hastalar ile 2,4 ve üstünde olan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:10,070; $p < 0,05$). FIB – 4 indeksi 2,4 altında olanların genel sağkalım oranının FIB – 4 indeksi 2,4 ve üstünde olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların genel sağkalım süresi varis kanaması bulunanlarda $11,53 \pm 0,51$ ay, varis kanaması bulunmayanlarda $14,97 \pm 0,38$ ay olarak belirlenmiştir. Varis kanaması bulunanlarda 5 yıllık OS oranı %89,2, 10 yıllık OS oranı %73,2 ve 15 yıllık OS oranı %66,2; varis kanaması bulunmayanlarda 5 yıllık OS oranı %97,7, 10 yıllık OS oranı %94,7 ve 15 yıllık OS oranı %91,7 olarak belirlenmiştir. Varis kanaması bulunan hastalar ile varis kanaması bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:7,662; $p < 0,05$). Varis kanaması bulunanların genel sağkalım oranının varis kanaması bulunmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Asit bulunanlarda 5 yıllık OS oranı %84,9, 10 yıllık OS oranı %65,3 ve 15 yıllık OS oranı %57,6; asit bulunmayanlarda 5 yıllık OS oranı %100, 10 yıllık OS oranı %100 ve 15 yıllık OS oranı %100 olarak belirlenmiştir. Asit bulunan hastalar ile asit bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:19,317; $p<0,001$). Asit bulunanların genel sağkalım oranının asit bulunmayanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Hastaların genel sağkalım süresi hepatik ensefalopati bulunanlarda $8,51 \pm 0,90$ ay, hepatik ensefalopati bulunmayanlarda $14,92 \pm 0,30$ ay olarak belirlenmiştir. Hepatik ensefalopati bulunanlarda 5 yıllık OS oranı %72,7, 10 yıllık OS oranı %36,4 ve 15 yıllık OS oranı %18,2; hepatik ensefalopati bulunmayanlarda 5 yıllık OS oranı %97,1, 10 yıllık OS oranı %93,3 ve 15 yıllık OS oranı %93,3 olarak belirlenmiştir. Hepatik ensefalopati bulunan hastalar ile hepatik ensefalopati bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:43,425; $p<0,001$). Hepatik ensefalopati bulunanların genel sağkalım oranının hepatik ensefalopati bulunmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

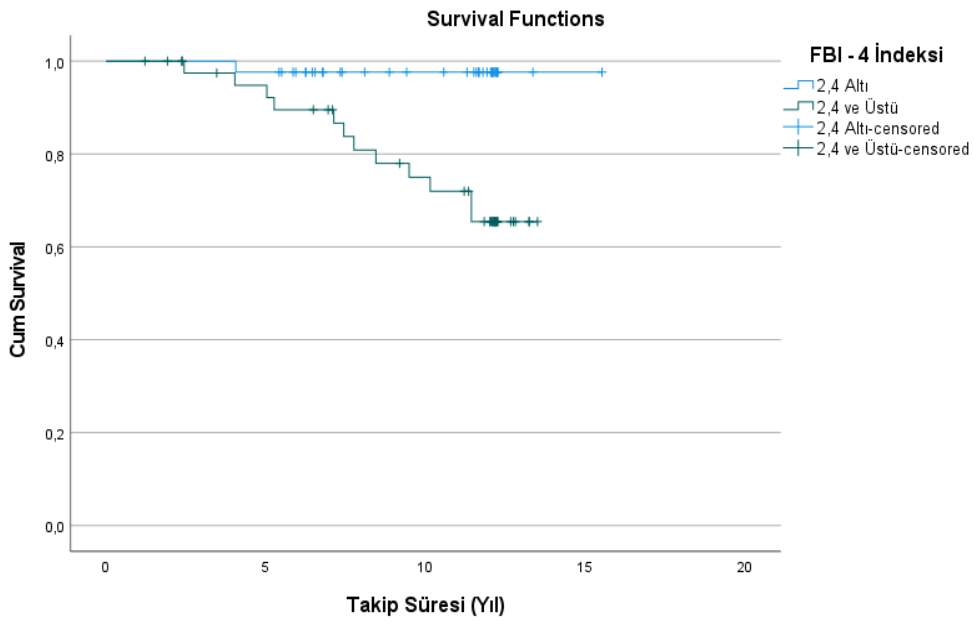
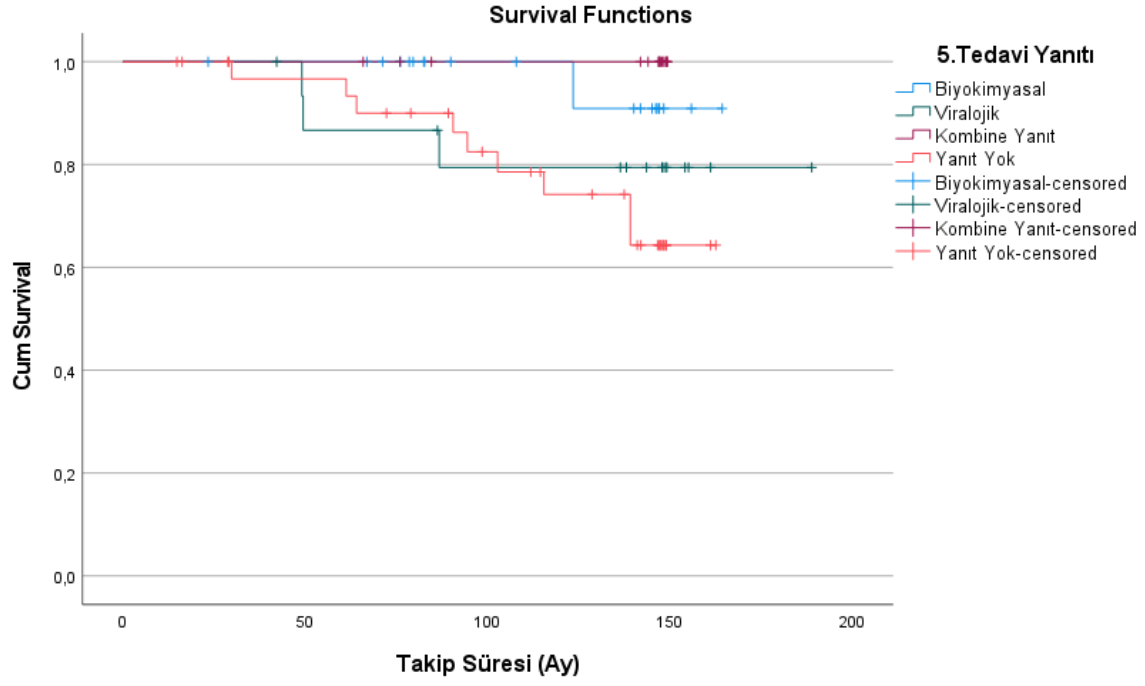
Hastaların genel sağkalım süresi HCC bulunanlarda $10,08 \pm 0,93$ ay, HCC bulunmayanlarda $14,77 \pm 0,33$ ay olarak belirlenmiştir. HCC bulunanlarda 5 yıllık OS oranı %75, 10 yıllık OS oranı %62,5 ve 15 yıllık OS oranı %44,6; HCC bulunmayanlarda 5 yıllık OS oranı %98,5, 10 yıllık OS oranı %90,2 ve 15 yıllık OS oranı %90,2 olarak belirlenmiştir. HCC bulunan hastalar ile HCC bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:17,866; $p<0,001$). HCC bulunanların genel sağkalım oranının HCC bulunmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

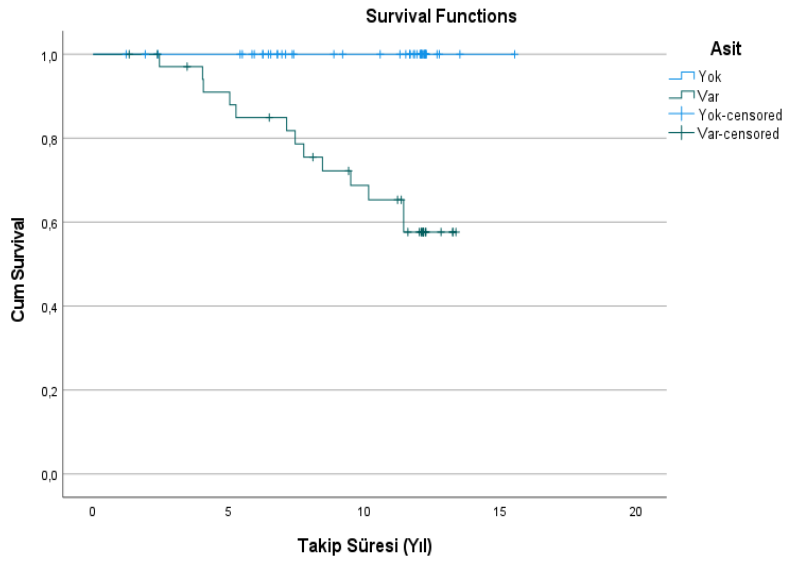
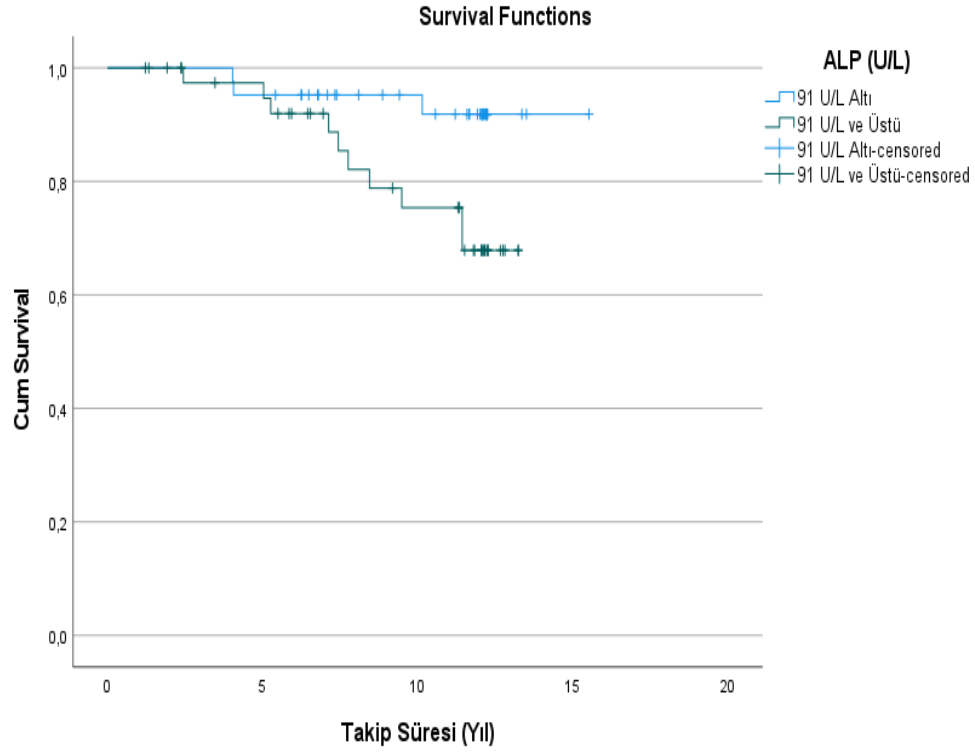
Hastaların genel sağkalım süresi dekompanseasyon bulunanlarda $10,07 \pm 0,79$ ay, dekompanseasyon bulunmayanlarda $14,96 \pm 0,31$ ay olarak belirlenmiştir. Dekompansasyon bulunanlarda 5 yıllık OS oranı %82,4, 10 yıllık OS oranı %48,8 ve 15 yıllık OS oranı %34,8; dekompanseasyon bulunmayanlarda 5 yıllık OS oranı %96,8, 10 yıllık OS oranı %94,8 ve 15 yıllık OS oranı %94,8 olarak belirlenmiştir. Dekompansasyon bulunan hastalar ile dekompanseasyon bulunmayan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:28,091; $p<0,001$). Dekompansasyon bulunanların genel sağkalım oranının dekompanseasyon bulunmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

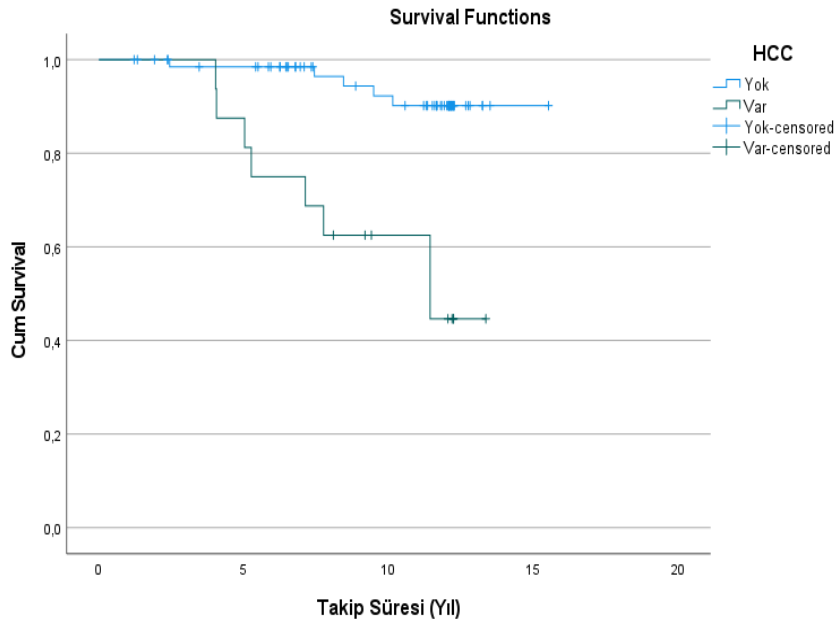
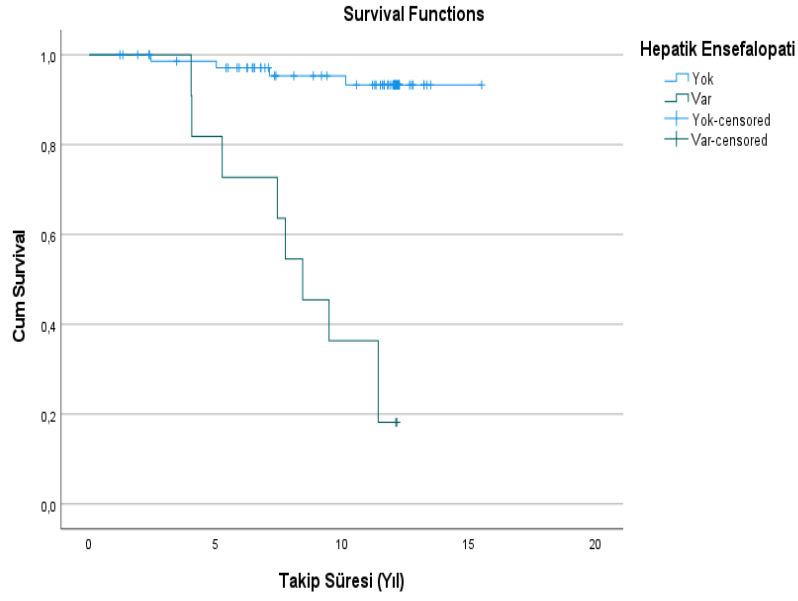
Hastaların genel sağkalım süresi ALP değeri 91 U/L altında olanlarda $14,79 \pm 0,41$ ay, 91 U/L ve üstünde olanlarda $11,52 \pm 0,50$ ay olarak belirlenmiştir. ALP değeri 91 U/L altında olanlarda 5 yıllık OS oranı %95,2, 10 yıllık OS oranı %91,8 ve 15 yıllık OS oranı %91,8;

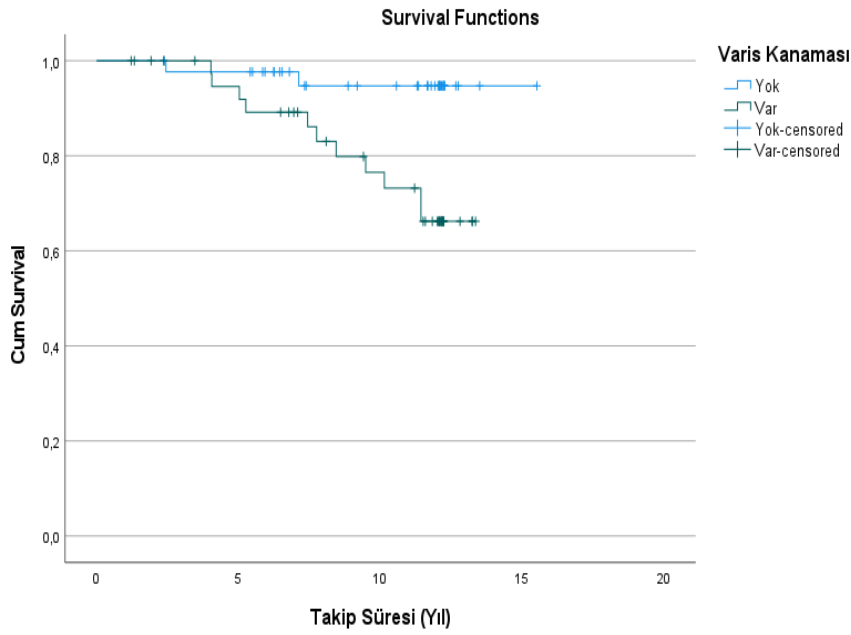
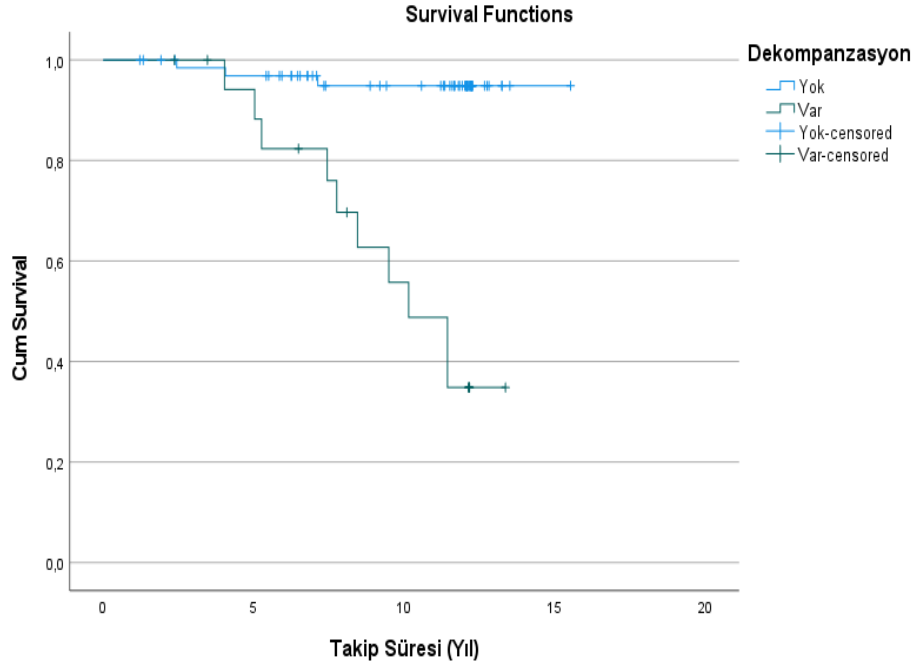
ALP değeri 91 U/L ve üstünde olanlarda 5 yıllık OS oranı %92, 10 yıllık OS oranı %75,4 ve 15 yıllık OS oranı %67,9 olarak belirlenmiştir. ALP değeri 91 U/L altında olan hastalar ile 91 U/L ve üstünde olan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (LogRank:5,078; $p<0,05$). ALP değeri 91 U/L altında olanların genel sağkalım oranının ALP değeri 91 U/L ve üstünde olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.











Grafik 1. Hastaların Genel Sağkalım Oranı Üzerine Etki Eden Faktörler

5.TARTIŞMA

Kronik HDV enfeksiyonu, genç bireylerde görülen ve genellikle hepatit B virüsü ile birlikte enfekte olma durumu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hepatit B aşılamaının yaygınlaşmasıyla KHD'nin görülme sıklığı azalmış olsa da, endemik bölgelerden gelen göçler ve yeni enfeksiyon odakları nedeniyle hâlâ önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu durum, hastalığın kontrolü ve tedavisi için daha fazla dikkat gerektirmektedir.(37).

Dünyada hepatit B virüsü taşıyıcılarının ortalama %5'inin hepatit D virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu, özellikle hepatit B enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde dikkate değer bir orandır. KHD, hepatit B ile birlikte bulunduğundan, bu gruptaki bireylerin sağlık durumu için önemli bir risk oluşturur.(33) Bu durum, dünyada tahmini olarak 15 ila 20 milyon kişinin hepatit D virüsü ile enfekte olduğu anlamına gelmektedir. Kronik HDV enfeksiyonu, bazı ülkelerde daha sık görülmekte ve ülkemiz de bu sık rastlanan ülkeler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, KHD'nin kontrolü ve tedavisi için daha fazla dikkat ve kaynak ayrılması gerekmektedir.(38)

Hepatit D, insanlarda kronik viral hepatitin en ciddi formudur. HDV enfeksiyonu, hepatit B mono enfeksiyonuna kıyasla daha hızlı ilerleyen fibrozis ile karakterizedir. Kronik hepatit D'de hastalık progresyonu, kronik hepatit B'ye göre daha hızlıdır ve bu durum, hastaların %10-15'inde 2 yıl içinde siroz gelişmesine yol açabilir.(39)

KDH'li vakaların yüzde 70-80'inde, 5-10 yıl içinde siroza ilerleme görülmektedir. (22) Bu durum, Hepatit D enfeksiyonu olan bireylerde siroz, siroz dekompanseasyonu ve hepatoselüler kanser riskinin artmış olması anlamına gelir. HBV monoinfeksiyonlu hastalara kıyasla, KDH hastalarında HSK gelişme riski 5 yıl içinde 3 kat, dekompanseasyon riski ise daha erken yaşlarda ve 2 kat artış göstermiştir.(40)

Tedavi kısmında interferon ve oral antiviraller mevcuttur.Geçmişte yapılan pek çok çalışma interferon tedavisinin etkinliğini göstermiştir.(44) Çalışmamızdaki amaç delta hepatitli hastalarda oral antivirallerin etkin olup olmadığını göstermektir. Çalışmamıza, 2012-2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük kronik HDV enfeksiyonu tanısı alıp tedavi gören 86 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, hastaların yaş ortalaması 51.0 ± 12.8 olarak belirlenmiştir. Hastaların %39,5'inin kadın, %60,5'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Manjita ve arkadaşlarının hindistanda yaptığı araştırmada da bulgular benzer saptanmış.(41) Albayrak

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bizim çalışmamıza oldukça benzer bulunmuştur.(42)Yaş ve cinsiyet oranları literatürle benzerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların 46'sı (%53,5) kronik delta hepatit, hastaların 26'sı (%30,2) kompanse siroz ve hastaların 14 (%16,3)'ünün rutin kontrollerde saptandığı belirlenmiştir. Laura ve arkadaşlarının yaptığı 53 vakalık bir çalışmada ise hastaların 28'i (%53) kompanse karaciğer sirozu nedeniyle başvurmuştur.(43) Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı 197 vakalık çalışmada ise hastaların 57'si (%29) siroz evresine geldikten sonra komplikasyonlarla başvurmakta, 75'i (%38,1) ise tesadüfen yapılan tetkikler sonucunda tanı almaktadır.(44) Ayrıca hastaların 14'ü (% 7,4) KHB olarak izlenirken rutin tetkikler sırasında saptanmıştır.(44) Bizim çalışmamızda tesadüfen saptanan hasta sayısı, literatürdeki sayılara eşit veya daha yüksek bulunmuştur. Hastanemizin birçok ile hizmet vermesi ve önemli bir nakil merkezi olması, bu farkın ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu sonuçlar, HDV enfeksiyonunun tanınabilmesi için rutin olarak taranması gerektiğini, özellikle HBV taşıyıcıları ve KHB hastalarının bu açıdan test edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, kombine yanıt ve yanısızlık şeklinde hastalar incelenmiştir. Ancak benzer bir sınıflandırma yapan bir çalışma literatürde bulunamamıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın 42'sinde(%48,8) varis kanaması, 36'sında(%41,9) asit, 11'inde (%12,8) hepatit ensefalopati, 16'sında(%18,6) HCC, 19'unda (%22,1) ise dekompanseasyon geliştiği saptanmıştır. Hastaların 17'sine (%19,8) karaciğer nakli yapıldığı belirlenmiştir. Hastaların 13'ünün (%15,1) ex olduğu belirlenmiş olup 12'si (%14) hepatik, 1'inin (%1,1) ise non-hepatik nedenlerden öldüğü tespit edilmiştir. Laura ve arkadaşlarının yaptığı 53 vakalık çalışmada, hepatik dekompanseasyon 17 hastada (%42), asit 3 hastada (%6), hepatik ensefalopati 14 hastada (%27) ve varis kanaması 7 hastada (%13) geliştiği tespit edilmiştir.

Ayrıca, HCC 3 hastada (%6) geliştiği belirlenmiş ve hastaların %27'sinin karaciğer nakline ihtiyaç duyduğu saptanmıştır. Hastaların %9'unun ex olduğu ve bu ölümlerin tamamının hepatik nedenlerle gerçekleştiği tespit edilmiştir.(43) Çalışmamızda varis kanaması, asit ve HCC gelişen hasta sayısı ve oranı diğer çalışmalardan daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Bu durumun hasta sayısı ve hasta farkındalığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Diğer çalışmalarda dekompanseasyon oranlarının daha yüksek saptanması, bu durumun hastaların yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın %3,5'inin alkol kullandığı tespit edilmiştir. Literatür verileri, bu oranın genellikle daha yüksek olduğunu göstermektedir; bu durum, çevresel faktörlerin hastalar üzerindeki etkisinin önemli olduğunu düşündürmektedir.(44)

Çalışmamızda Hastaların HAI skoru ortalaması $7,9 \pm 2,7$ ve FIB – 4 indeksi ortalaması $3,7 \pm 3,5$ olarak belirlenmiştir. Albayrak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FIB-4 ortalaması $1,91 \pm 1,22$, histolojik aktivite indeksi ise $8,92 \pm 1,83$ olarak bulunmuştur(42). Bu konuda çalışmamız ve literatür verileri benzerlik göstermektedir.

Laura ve arkadaşlarının yaptıkları 53 vakalık çalışmada, OAV tedavisi alan hastaların %32'sinde, IFN alan hastaların ise %50'sinde HBsAg düzeyinde %50'den fazla azalma gözlemlenmiştir. (43). Çalışmada anlamlı bir azalma saptanmaması, düzenli HBsAg takibinin olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Laura ve arkadaşlarının 53 vakalık çalışmasında 5 yıl sonunda HDV RNA negatifliği 16 hastada (%30) meydana gelmiştir.(43) Bizim çalışmamızda ise 5 yıl sonunda HDV RNA negatifliği 38 hastada (%44) meydana gelmiştir. Vaka sayımız fazla olmasına rağmen, negatiflik yüzdesinin literatürdeki verilerin üzerinde seyrettiği görülmektedir.

Bizim çalışmamızda ALT ortalaması 55, AST ortalaması 47 olarak saptanmıştır. Hilgard ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların başvuru anındaki ALT ortalaması 73, AST ortalaması ise 80 olarak belirlenmiştir.(43) Diğer parameterlerin ortalama değerleri literatürle benzerlik göstermiştir.(43) Ancak literatürden farklı olarak, biz yıllık AST ALT takibini de değerlendirdik. Hastaların yıllara göre ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$). Hastaların yıllara göre AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların 1.yıl AST değerlerinin 8.yıl, 9.yıl ve 10.yıla göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların 2.yıl AST değerlerinin 10.yıla göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastaların 4.yıl AST değerlerinin 9.yıl ve 10.yıla göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum tedavi yanıtından kaynaklabilmekte olduğu düşünüldü.

Hastaların Child-Pugh ve MELD skorlarındaki değişim, literatürle benzerlik göstermiştir.(43,44) Çalışmamızda mortalite durumlarına göre klinik özellikleri değerlendirdik. Literatürde bu konuya benzer bir çalışmaya rastlayamadık; dolayısıyla çalışmamız bu alanda yol gösterici olacaktır. Özellikle, ex olan vakaların hepsinde asit tespit edilmiştir($p<0,01$). Hayatta kalan hastaların çoğunluğu, kronik delta hepatit ile başvuran vakalardan, ex olanların ise kompanse siroz ile başvuran vakalardan oluşmaktadır($p<0,05$). Sağ olanların FIB-4 indeksi ex olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bir

diğer önemli bulgu, ex olan hastaların HBsAg değerlerinin, hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir($p<0,05$).

Scheller ve arkadaşlarının çalışmasında, interferon ile oral antiviral ve kombinasyon tedavisinin tedavi yanıtlarının benzer olduğu, ancak IFN tedavisi ile dekompanseasyon, nakil ihtiyacı ve ölüm oranlarının OAV tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir.(43) Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tek başına ya da kombine tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı açısından bir fark gözlemlenmemiş; ancak komplikasyon dağılımında farklılıklar saptanmıştır.(44) Bizim çalışmamızda ise monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan arasında tedavi yanıtı ve komplikasyonların dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır($p>0,05$).

Scheller ve arkadaşlarının çalışmasında, oral antiviral alan grup, interferon alan grup ve tedavi almayan grup şeklinde bir kohort çalışması yapılmış ve HDV RNA kaybı %34 olarak bulunmuştur. OAV ile HDV RNA negatifliği %13, IFN ile %15, kombine tedavi ile ise %6 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca entekavir ile 3 vakada (%6), tenofovir ile 4 vakada (%8) ve lamivudin ile 2 vakada (%4) HDV RNA negatifleşmiştir.(43) Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IFN, PEG IFN, IFN + NA ve PEG IFN + NA tedavisi alan grupta, tedavi sırasında HDV RNA negatifleşme oranları sırasıyla %33 ve %53, %42 olarak belirlenmiştir. NA, PEG IFN + NA tedavisi alan ve tedavisiz izlenen grupta ise bu oran 0'dır.(44)

Bizim çalışmamızda, literatürden farklı olarak hastalar öncelikle aldıkları tedaviye göre gruplandırılmış ve ardından inceleme yapılmıştır. TDF alan 26 hastanın %15'i, entekavir alan 15 hastanın %26,7'si, TAF alan 7 hastanın %14,3'ü negatifleşmiş, lamivudin alan 7 hastanın %28,6'sında negatifleşme görülmüş ve kombine tedavi alan 32 hastanın %18,8'i negatifleşme tespit edilmiştir. Ayrıca, tedavi durumuna göre hastaların pozitifleşme ve negatifliği koruma durumu da incelenmiştir. Bu açıdan, literatürde bu konuya yönelik inceleme yapan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Laura ve arkadaşları, mortalite üzerinde etkili olan faktörler arasında ALT/AST oranı, INR, başlangıçta karaciğer sirozu varlığı ve oral antiviral kullanımının mortalite riski taşıdığını tespit etmişlerdir.(43). Çalışmamızda ise lamivudin kullanımı ($p<0,05$), varis kanaması bulunması ($p<0,05$), asit bulunması ($p<0,01$), hepatik ensefalopati bulunması ($p<0,01$), HCC bulunması ($p<0,01$), dekompanseasyon bulunması ($p<0,01$), yüksek HBsAG değeri ($p<0,05$) ve açlık plazma glukoz değerindeki bir birim artış olması mortalite riski taşıdığını tespit edildi ($p<0,05$).

Hilgard ve arkadaşları yüksek albümin seviyesi ve trombosit sayısının düşük mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişler.(43) Biz çalışmamızda böyle bir bulgu tespit etmedik.

Çalışmamızda ALP değeri 91 U/L altında olan hastalar ile 91 U/L ve üstünde olan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). ALP değeri 91 U/L altında olanların genel sağkalım oranının ALP değeri 91 U/L ve üstünde olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Bu konuda da çalışmamız literatürden ayrılmaktadır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Delta hepatit tanılı 86 hasta taranmış olup elde edilen sonuçlara göre :

Kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda oral antiviral monoterapisi alan hastalar ile oral antiviral + interferon kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında tedavi yanıtı ve komplikasyonların dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

OAV tedavisinin, Delta hepatit tedavisinde IFN tedavisinden farklı olmadığı gözlemlenmiştir. OAV tedavisi, Delta hepatit tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır .

Delta hepatit nadir görülen ancak hızlı ve kötü seyri nedeniyle hala bölgemizde önemli bir sağlık sorunudur, HDV enfeksiyonunun tanınabilmesi için rutin olarak taranması gerekmektedir. Bu konu ile ilgili gelecekte daha yeni tedavi rejimleri ve detaylı prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut hasta sayımızın literatürdeki verilere göre yüksek olması, bu konudaki bulguların daha sağlam olmasını sağlıyor. Ancak, daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar, tedavi stratejilerinin etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla bilgi sunabilir. Bu tür araştırmalar, özellikle farklı hasta alt gruplarının yanıtlarını ve tedavi sürekliliğini daha iyi anlamak açısından faydalı olacaktır. Gelecek çalışmalarda bu noktaların ele alınması, Delta hepatit tedavisinde daha iyi sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif bir çalışma olmasından ve bazı hastaların düzenli takibe gelmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, tedavilerin biyokimyasal parametreleri ne ölçüde azalttığı, prospektif kohort çalışmalarında daha iyi belirlenebilmektedir. HDV enfeksiyonunun tanınabilmesi için rutin olarak taranması gerektiğini, özellikle HBV taşıyıcıları ve KHB hastalarının bu açıdan test edilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız Literatürün aksine, HDV tedavisinde oral antivirallere daha fazla yer ve önem verilmesi gerektiğini vurgulayacak bir çalışmadır.

7.KAYNAKLAR

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico Set al: Immunofluorescence detection of new antigen- antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18: 997-1003.
2. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ et al: Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. Nature 1986; 323: 508-514.
3. 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.
4. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 Oct;77(10):6124-8.
5. Lai MM. The molecular biology of hepatitis delta virus. Annu Rev Biochem. 1995;64:259-86.
6. Wang, J. G, S. M. Lemon. Hepatitis delta virus antigen forms dimers and multimeric complexes in vivo. J.virol.1993;67:446-454.
7. 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.
8. 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.
9. Niro GA, Casey JL, Gravinase et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus; molecular evidence. J Hepatology 1999; 30(4):564-9 Mele A. et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti hepatitis B vaccination campaign. Clin. Infect. Dis.2007 ; 44:e17–e24.
10. Wedemeyer H, Manns MP. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:31-40.
11. Le Gal F, Castelneau C, Gault E et al. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe – Reply. Hepatology 2007; 45:1332–3.
12. Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, Hall PD, Burrell CJ. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. Hepatology.1991;13(5): 845-51.
13. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, Rizzi R, Bonino F, Recchia S, Rizzetto M. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. Hepatology. 1986 Nov-Dec;6(6):1303-7.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Govindarajan, S, De Cock, KM, Redeker, AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: Histopathologic study with multiple liver biopsies. Hepatology 1986; 6: 640.
18. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev. 1993 Jul;6(3):211-29.

19. Wu JC, Chen, TZ, Huang, YS, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995; 108:796.
20. Gerin JL, Casey JL, Purcell RH. Hepatitis delta virus. In: Hollinger FB, Purcell RH, Gerin JL, et al. eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:169-82.
21. 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.
22. Smedile, A, Farci, P, Verme, G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945.
23. Balik I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol*. 1991 Jan;7(1):48-54.
24. 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.
25. Zachou K. et al. Quantitative HBsAg and HDV RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int*. 2010; 30(3):430-7.
26. Yalçın K, Kronik Delta Virüs _nfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı. Degertekin H, Yalçın K, (editörler). *Türkiye’de Delta Virüs _nfeksiyonu*, 2005:52-66.
27. DiBisceglie AM, Negro F. Diagnosis of hepatitis Delta Virus İnfection. *Hepatology* 1989; 10:1014-1016.
28. Foster GR, Goldin RD. Combined İnfections. In: Foster GR, Goldin RD, eds. *Management of Chronic Viral Vepatitis*, 2nd ed. London: Taylor and Francis 2005:99-110.
29. Alavian SM, Alavian SH. Hepatitis Delta Virus İnfection; Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5:137-143.
30. Hosoglu S, HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler) *Viral Hepatit* 2007:270-274.
31. Hsu SC, Syu WJ, Ting LT, Wu JC. Immunohistochemical differentiation of hepatitis D virus genotypes. *Hepatology* 2000; 32:1111-1116.
32. 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.
33. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S212-9. Review.
34. Erden E, Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Histopatoloji. Degertekin H, Yalçın K, (editörler). *Türkiye’de Delta Virüs İnfeksiyonu*, 2005: 24-29.
35. Samuel D, Zignego AL, Reynes M et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995; 21:333.
36. Lau, D. T. Et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30:546-549.
37. Rizzetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver Int*. 2009 Jan;29 Suppl 1:140-2.
38. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. 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.
39. Rizzetto M, Verme G, Recchia S et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98:437-41.

40. Wedemeyer H, Yurdaydin C. et al. Delta hepatitis in Handbuch Hepatitis B: Diagnostic, Verlauf, Therapi 2007; 296:31-40.
41. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: An Indian perspective Manjita Srivastava a, Sumit Rungta a, V.K. Dixit a, S.K. Shukla a, T.B. Singh b, A.K. Jain a,†.
42. Kronik Hepatit Delta'sı Olan Hastaların Pegile İnterferon Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi The Evaluation of Pegylated Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis Delta Ayşe ALBAYRAK1, Muharrem COŞKUN2 , Ahmet UYANIKOĞLU2, Yasin BAYIR3, Havva YILMAZ3, Yunus İlyas KİBAR3, Ahmet TAY3, Fatih ALBAYRAK2.
43. Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy in HBV/HDV co-infected patients Laura Schellera , Gudrun Hilgard, Dr. meda, Olympia Anastasiou, Dr. medb, Ulf Dittmer, Dr. rer. natb, Alisan Kahraman, PD Dr. meda,c, Heiner Wedemeyer, Dr. meda,d,*, Katja Deterding, PD Dr. meda,d.
44. Ali öztürk kronik delta hepatitlerin genel özellikleri.



8.ÖZGEÇMİŞ

Muş Korkut'ta üç çocuklu bir ailenin ikinci çocuğu olarak doğdum. 75. Yıl Korkut Merkez İlköğretim Okulunda ilk öğrenimime başladım. Sonra Malatya'da Rahmi Akıncı İlköğretim Okuluna devam ettim. Son olarak Muş'ta Eko İnşaat İlköğretim Okulunda ilk öğrenimimi noktaladım. Lise hayatım 2009-2013 yılları arasında Muş Fen Lisesinde devam etti. Ardından Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2013-2019 yılları arasında tıp öğrenimime devam ettim. 2019'da tıp fakültesini birincilik unvanı ile noktaladım. Zorunlu hizmetimi Muş Merkez TSM'de iki yıl çalışarak bitirdim. Şubat 2021'den beri Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları ABD'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

