



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

HEPATİT DELTA TANILI HASTALARIN UZUN VADELİ KLİNİK SONUÇLARININ LABORATUVAR SONUÇLARI İLE BİRLİKTE İRDELENMESİ

Dr. Muhammet Salih Tarhan

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul/2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

HEPATİT DELTA TANILI HASTALARIN UZUN VADELİ KLİNİK SONUÇLARININ LABORATUVAR SONUÇLARI İLE BİRLİKTE İRDELENMESİ

Dr. Muhammet Salih Tarhan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Habip Gedik

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizleri her zaman okumaya, araştırmaya, daha çok öğrenmeye teşvik eden, örnek kişiliğiyle bize her zaman yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam *Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar*'a,

Bilgisi ve tecrübesinden her daim faydalandığım, samimiyeti ve güler yüzü ile her zaman yanımda olan, tezimle ilgili baştan sona her aşamada yardımlarını esirgemeyen, her konuda anlayışla yol gösteren, varlığından çok büyük kuvvet aldığım çok kıymetli hocam *Prof. Dr. Habip Gedik*'e,

Klinik yaklaşımları ve tecrübelerinden ayrı ayrı istifade ettiğim, bizlere tıbbi ve insani çok değerler katan saygıdeğer hocalarım *Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu, Prof. Dr. Özlem Altuntaş Aydın, Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ* ve *Doç. Dr. Şemsi Nur Karabela*'ya,

Poliklinikte, serviste; mesaide, nöbet şartlarında 5 yıl boyunca birlikte hasta baktığımız, kendilerinden nice tecrübeler edindiğim çok kıymetli uzmanlarımız *Uzm. Dr. Birsen Ersöz, Uzm. Dr. Esra Canbolat Ünlü, Uzm. Dr. Deniz Borcak, Uzm. Dr. Yusuf Emre Özdemir, Uzm. Dr. Fatma Bayrak Erdem* ve *Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen*'e,

Birlikte çalışmaktan çok memnun olduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizdeki hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma ve dostluklarıyla onur duyduğum, desteklerini hep hissettiğim kıymetli arkadaşlarım *Uzm. Dr. Mahmut Taştan, Uzm. Dr. Bekir Doğan* ve *Uzm. Dr. Mehmet Ömür Tekin*'e,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, her zaman arkamda olan, sevgisi yaşam kaynağım olan sevgili annem *Hatice Eskin*'e; her türlü zorlukta en büyük desteğim, mutluluklarımı ve sıkıntılarımı benimle birlikte yaşayan, iki dünyada hayat arkadaşım ve huzur kaynağım sevgili eşim *Senanur Tarhan*'a, mutluluklarını tüm dünyaya değişebileceğim en kıymetlilerim *Yusuf Selim* ile *Nihal*'e ve tüm aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammet Salih Tarhan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…… i

İÇİNDEKİLER…… ii

KISALTMALAR……...……..…… iv

TABLO LİSTESİ……...……..…… vi

ŞEKİL LİSTESİ……..……..……...…….. vii

ÖZET……..…… viii

ABSTRACT…….……...…..…….... x

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……..…….. 1

2. GENEL BİLGİLER……...……. 3

2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI…… 3

2.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN REPLİKASYONU…….. 4

2.3. DELTA HEPATİTİNİN PATOGENEZİ……. 7

2.4. EPİDEMİYOLOJİ…… 12

2.4.1. Dünyada HDV Epidemiyolojisi……..... 12

2.4.2. Türkiye'de HDV Epidemiyolojisi……..... 14

2.5. KLİNİK TABLOLAR…….. 15

2.5.1. Akut HDV Koenfeksiyonu……..... 15

2.5.2. Akut HDV Süperenfeksiyonu…… 16

2.5.3. Kronik HDV Enfeksiyonu……. 16

2.6. TEŞHİS…… 18

2.7. TEDAVİ…….. 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….. 22

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI……. 22

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ…… 24

4. BULGULAR…….. 25

5. TARTIŞMA…… 35

6. SONUÇ…….. 42

7. KAYNAKLAR……..…… 43

8. ÖZGEÇMİŞ…… 51

9. EKLER……... 53

KISALTMALAR

ADAR1: Adenosine Deaminase RNA-specific 1

AFP: Alfa Feto Protein

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalan fosfataz

AST: Aspartat aminotransferaz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HBV: Hepatit B Virüsü

HBV-DNA: Hepatit B Virüsü Deoksiribonükleik Asit

HBeAg: Hepatitis B envelope Antigen

HBsAg: Hepatitis B surface Antigen

HCC: Hepatocellular Carcinoma

HDV: Hepatit Delta Virüsü

HDV-RNA: Hepatit Delta Virüsü Ribonükleik Asit

HDAg: Hepatitis Delta Antigen

INR: International Normalized Ratio

L-HDAg: Large Hepatitis Delta Antigen

L-HBsAg: Large Hepatitis B surface Antigen

MAIT: Mucosa Associated Invairant T cells

M-HBsAg: Medium Hepatitis B surface Antigen

NK: Natural Killer

NTCP: Na^{+}-Taurocholate Cotransporting Polypeptide

PT: Protrombin Time

S-HBsAg: Small Hepatitis B surface Antigen

S-HDAg: Small Hepatitis Delta Antigen

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TGF-β: Transforming Growth Factor-Beta

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1

Tablo 4.2. Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2

Tablo 4.3. Sirotik hastalarla diğer hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1

Tablo 4.4. Sirotik hastalarla diğer hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. HDV'nin şematik gösterimi

Şekil 2.2. Antigenomik RNA üzerinde ADAR1 tarafından yapılan yeniden düzenleme

Şekil 2.3. HDV'nin replikasyonu ve yaşam döngüsü

Şekil 2.4. HDV patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi

Şekil 2.5. HDV'ye karşı gelişen doğal immün yanıt

Şekil 2.6. HDV'ye karşı gelişen adaptif immün yanıt

Şekil 2.7. Dünyada HDV epidemiyolojisi

Şekil 2.8. HDV enfeksiyonu gidişatının şematik gösterimi

Şekil 2.9. HDV'ye yönelik tedavilerin etki mekanizmaları

ÖZET

HEPATİT DELTA TANILI HASTALARIN UZUN VADELİ KLİNİK SONUÇLARININ LABORATUVAR SONUÇLARI İLE BİRLİKTE İRDELENMESİ

Amaç: Hepatit Delta tanılı hastaların laboratuvar sonuçlarının siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi uzun dönem klinik sonuçlarıyla birlikte geriye dönük olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerinde 01.01.2015-01.06.2022 tarihleri arasında Delta hepatiti tanısıyla takip edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastalar; tedavisiz grup, pegile interferon grubu, oral antiviral grubu ve kombine tedavi grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Yıllara göre laboratuvar sonuçları ve klinik gidişatları açısından bu gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 48'i kadın 45'i erkek toplam 93 hasta geriye dönük olarak incelendi. Ortalama takip süresi 4,38 ± 2,7 yıl süresince hastaların 43'ü tedavisiz grupta, 22'si kombine tedavi grubunda, 19'u oral antiviral grubunda ve 9'u pegile interferon grubunda yer aldı. Takip süreleri boyunca toplam 7 hasta siroz ve 1 hasta da HCC tanısı aldı. Toplam 3 hastaya karaciğer nakli uygulandı. Hastaların hiçbirinde ölüm gerçekleşmedi. Tedavisiz grupta toplam 9 hastada HBsAg negatifleşirken bu hastalardan 4'ünde anti-HBs pozitifleşti. Kombine tedavi grubunda HDV-RNA pozitifliği olan 15 hastanın 5'inde (%33) ve pegile interferon grubunda HDV-RNA pozitifliği olan 6 hastadan 4'ünde (%67) tedavi sonrası HDV-RNA negatifleşti. Oral antiviral grubunda HDV-RNA negatifleşmesi görülmedi. Tedavi sonrası 1.yılda kombine tedavi grubunda 4 hastada (%18) ve pegile interferon grubunda 2 hastada (%22) hem HDV-RNA negatifleşmesi hem de ALT normalizasyonu sağlandı. Bu 6 hastanın hiçbirinde HDV-RNA tekrar pozitifleşmedi.

Sonuç: Pegile interferon kullanan hastalarda HDV-RNA negatifleşmesi kısmi olarak görülmüş olsa da bu hastalarda siroz ve HCC riski tamamen ortadan kalkmamıştır.

Oral antiviral kullanımının HDV-RNA negatifleşmesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür. Delta hepatitinde ilk tanı sonrası yapılan karaciğer biyopsisindeki fibrozis ve inflamasyon skorları hastalığın gidişatına dair bir gösterge oluşturmamakla birlikte trombosit sayısı, albumin, AST ve ALT gibi parametrelerdeki değişikliklerin siroz gelişimi açısından bir uyarıcı olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit Delta Virüsü, Siroz, Hepatosellüler Karsinom, Pegile İnterferon, Antiviral Tedavi, Karaciğer Nakli

ABSTRACT

EVALUATION OF THE LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH HEPATITIS DELTA TOGETHER WITH THE LABORATORY RESULTS

Aim: A retrospective examination of laboratory results of patients diagnosed with hepatitis Delta along with long-term clinical results such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and Methods: Patients diagnosed with hepatitis Delta and followed up between 01.01.2015 and 01.06.2022 at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology in Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. The patients were categorized to four groups: untreated patient group, pegylated interferon group, oral antiviral group, and combination therapy group. Those four groups were compared in terms of laboratory results and clinical course over the years.

Results: A total of 93 patients were examined, with 48 being female and 45 being male. The average follow-up period was 4.38 ± 2.7 years. Of these patients, 43 were in the untreated group, 22 in the combination therapy group, 19 in the oral antiviral group, and 9 in the pegylated interferon group. During the follow-up period, 7 patients were diagnosed with cirrhosis, and 1 patient was diagnosed with HCC. A total of 3 patients underwent liver transplantation. There were no death among the patients. In the untreated group, 9 patients became HBs Ag negative, and 4 of these patients became anti-HBs positive. In the combination therapy group, out of 15 patients with HDV-RNA positivity, 5 (33%) achieved HDV-RNA negativity after treatment, and in the pegylated interferon group, out of 6 patients with HDV-RNA positivity, 4 (67%) achieved HDV-RNA negativity after treatment. HDV-RNA negativity was not observed in the oral antiviral group. In the first year after treatment, 4 patients (18%) in the combination therapy group and 2 patients (22%) in the pegylated interferon group achieved both HDV-RNA negativity and ALT normalization. None of those 6 patients had a recurrence of HDV-RNA positivity.

Conclusion: Although partial HDV-RNA clearance was observed in patients using pegylated interferon, the risk of cirrhosis and HCC did not completely be eliminated. The use of oral antivirals did not have a significant impact on the HDV-RNA clearance. Although liver biopsy findings of fibrosis and inflammation scores after the initial diagnosis of Delta hepatitis do not serve as an indicator in the course of the disease, deteriorations in the parameters such as platelet count, albumin, AST, and ALT suggest a risk for the development of cirrhosis.

Keywords: Hepatitis Delta Virus, Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, Pegylated Interferon, Antiviral Treatment, Liver Transplantation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rizzetto ve arkadaşları tarafından 1977 yılında Hepatit B tanılı hastalar üzerinde araştırmalar yapılırken bazı hastaların karaciğer biyopsilerinde farklı bir antijen fark edildi. Bu antijen her hastada yoktu. Delta antijeni olarak tanımlanan bu yapının daha sonra bir virüse ait olduğu gösterildi. Bu antijen daha sonra Hepatit Delta virüsü (HDV) olarak adlandırıldı (1). HDV, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından Deltaviridae familyasının tek temsilcisi olan Deltavirus cinsinin yeni bir türü olarak kabul edildi (2). HDV karaciğere afinite gösteren defektif bir RNA virüsüdür. Karaciğerde enfeksiyon oluşturabilmesi için Hepatit B virüsünün (HBV) bulunması gerekir. HBV olmadan HDV hastalık yapamaz (3).

HDV prevalansı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda dünya genelinde HBsAg pozitif hastaların %4,5-%13,6'sının anti-HDV pozitif olduğu tahmin edilmektedir (4–6). Delta hepatiti hakkında farkındalığın az olması, tarama testlerine her yerde ulaşılamaması ve Delta hepatitinin kesin bir tedavisinin olmaması gibi nedenlerden dolayı HBsAg pozitif hastalarda yeterli taramanın yapılamadığı düşünülmektedir. Bu da HDV enfeksiyonunun gerçek prevalansını tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (7).

HBV ve HDV koenfeksiyonu olan hastaların sadece HBV enfeksiyonu olan hastalara göre daha ciddi karaciğer hastalığına sahip olduğu ve siroza daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir (8). HBV enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Delta hepatitinin varlığı karaciğer hasarını daha da arttırır. HBV ilişkili siroz tanılarının 1/6'sından ve hepatosellüler karsinom (HCC) tanılarının 1/5'inden HDV sorumludur (4).

Delta hepatiti tedavisinde faydası görülen ve ruhsatı olan tek tedavi pegile interferon alfadır. Ancak pegile interferon tedavisi sonrası oluşan virolojik yanıt oranları yapılan çalışmalarda %25 civarındadır. Pegile interferon ile hepatit B'ye yönelik oral antiviral tedavilerinin kombinasyonları da ek bir fayda sağlamamıştır (8).

Kronik Delta hepatitinin siroz ve HCC'ye hızlı ilerlemesi ve bu hastalığın kesin bir tedavisinin olmaması bu hastalığın yakın takibini gerekli kılmaktadır. Çünkü dekompanse siroz veya HCC geliştiğinde hastaların karaciğer naklinden başka bir yolu kalmamaktadır. Delta hepatitinin hepatit B ve C'ye göre prevalansının daha düşük olması, HDV'nin diğer hepatit virüslerinden daha sonra keşfedilmiş olması, etkili bir tedavi olmadığından bu hastaların çoğu zaman takipsiz kalması nedeniyle hastalığın gidişatı hakkında literatürde bilgiler sınırlıdır. Ülkemizde Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde yapılmış çalışmalar olsa da Delta hepatiti için halen daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Özellikle tedavisiz hastaların ve tedavi alan hastaların uzun dönem klinik takiplerinin bilinmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada Delta hepatiti tanısıyla kliniğimizde ilaçlı ya da ilaçsız olarak takip edilmiş olan hastaların klinik süreçlerini laboratuvar sonuçları ile birlikte siroz ve HCC gibi uzun dönem komplikasyonları açısından geriye dönük olarak irdelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

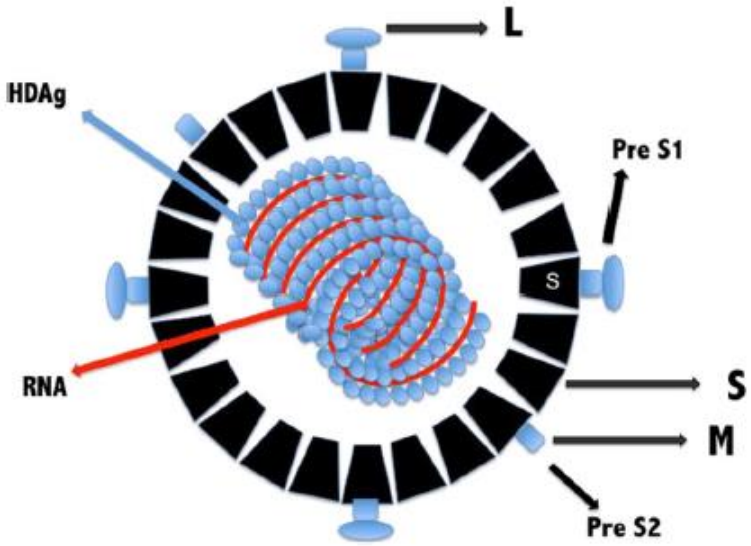
2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI

HDV çok küçük boyutlara sahip olup 36 nm çapında sferik bir yapıdadır. Hepatit Delta virionu; HDV genomu, Hepatit Delta antijeni (HDAg) ve HBV'den orijin alan lipoprotein bir zarftan oluşur (Şekil 2.1). Nükleokapsidi 19 nm çapında ve polihedral simetrilidir (9).

HDV genomu 1986'da hayvanlarda gösterilen ilk halkasal RNA genomu olarak tanımlandı. Halkasal RNA'lar o zamana kadar yalnızca bitki virüslerinde gösterilmişti. Bu buluş, bitki viroidlerine benzerliği nedeniyle HDV'nin bitki kaynaklı olabileceğini düşündürdü (10). HDV genomu 1679 nükleotidden oluşur, tek sarmallıdır, negatif polariteye sahiptir ve halkasal yapıdadır. İçerisindeki yüksek baz eşleşmesi oranı nedeniyle dairesel genom içeri doğru katlanır ve çubuk benzeri şekle sahiptir. HDV genomu hayvan virüsleri içerisindeki en küçük ve tek halkasal RNA'dır (9). HDV'nin 8 genotipi bulunmaktadır. Nükleotit analizlerinde, aynı genotip izolatları arasında %16'ya kadar ve farklı genotipler arasında %40'a kadar sekans farklılıkları vardır (11).

HDAg, HDV'nin yapısal bileşeni olup aynı zamanda HDV genomu ilişkili tek antijendir. Yaklaşık 70 HDAg molekülü bir HDV-RNA ile ribonükleoprotein kompleksini oluşturur (12). HDAg'nin biri büyük HDAg (L-HDAg) biri küçük HDAg (S-HDAg) olmak üzere iki izoformu vardır. S-HDAg 195 aminoasitten oluşurken L-HDAg 214 aminoasitten oluşur (13). S-HDAg ve L-HDAg, HDV genomundaki gen ifadesi yapılan tek bir bölgeden kaynaklanır. Genom replikasyonu sırasında meydana gelen bir RNA düzenleme olayı ile S-HDAg'nin karboksil terminaline 19 aminoasidin eklenmesiyle L-HDAg oluşturulur (11).

HDV lipit yapıda bir zarfa sahiptir. Bu zarf üzerinde küçük, orta ve büyük HBsAg (S-HBsAg, M-HBsAg, L-HBsAg) proteinleri bulunur. Bu proteinler HDV'nin zarfında sırasıyla 95:1:1 oranında bulunurlar. Küçük, orta ve büyük HBsAg proteinleri HBV zarfında ise farklı olarak 4:1:1 oranına sahiptir (14).



Şekil 2.1. HDV'nin şematik gösterimi. HDV, HBV kaynaklı bir zarf yapısına sahiptir. Zarfta L-HBsAg (Pre S1), M-HBsAg (Pre S2) ve S-HBsAg antijenleri bulunur. Merkezde L-HDAg ve S-HDAg antijenleriyle kompleks oluşturmuş HDV genomu bulunur (8).

2.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN REPLİKASYONU

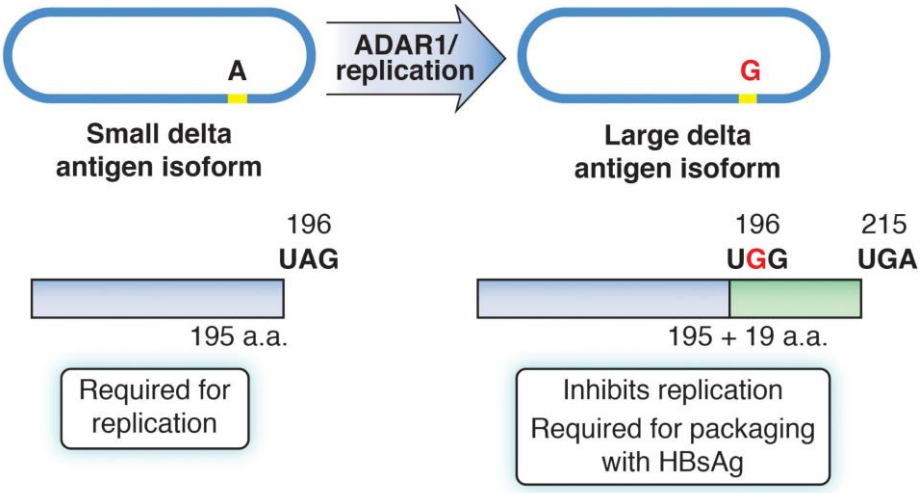
HDV'nin insanda çoğalıp hastalık yapabilmesi için HBV'ye ihtiyacı vardır. Ancak HBV olmadan, HDV genomu hepatositlerde replike olabilir ve çeşitli immün yanıtları indükleyebilir. İnsan hepatositlerini taşıyan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada HBV yokluğunda HDV'nin hepatositlere girebildiği ve replike olabildiği gösterilmiştir. Bu şekilde HDV'nin 6 hafta hepatositlerde varlığını devam ettirebildiği ve bu süre içerisinde HBV enfeksiyonu kazanılırsa HDV'nin de enfektif hale gelebileceği saptanmıştır. Sonuç olarak HBV yokluğunda HDV hepatositlere girip replike olabilir ancak; virionun paketlenmesi ve salınması için HBV'nin varlığı şarttır (15).

HDV lipoprotein yapısındaki zarfında bulunan L-HBsAg (Pre S1) ile hepatositlere bağlanır. L-HBsAg taşıyan virionlar enfeksiyon oluşturabilir. M-HBsAg ve S-HBsAg hepatositleri enfekte etmek için yeterli değildir (15). HDV'nin hepatositlere girişini sağlayan reseptör yapısı sodyum taurokolat kotransport proteinidir (NTCP). NTCP aynı zamanda HBV'nin de giriş reseptörüdür (16). NTCP'ye bağlanan HDV endositoz yoluyla hücre içerisine alınır. Hücreye girdikten

sonra zarfını kaybeden HDV ribonükleoproteini sitoplazmaya salınır. Daha sonra sellüler importinler tarafından nukleusa taşınır. Sitoplazmadan nukleusa taşınma olayında S-HDAg kolaylaştırıcı bir rol oynar (8,17).

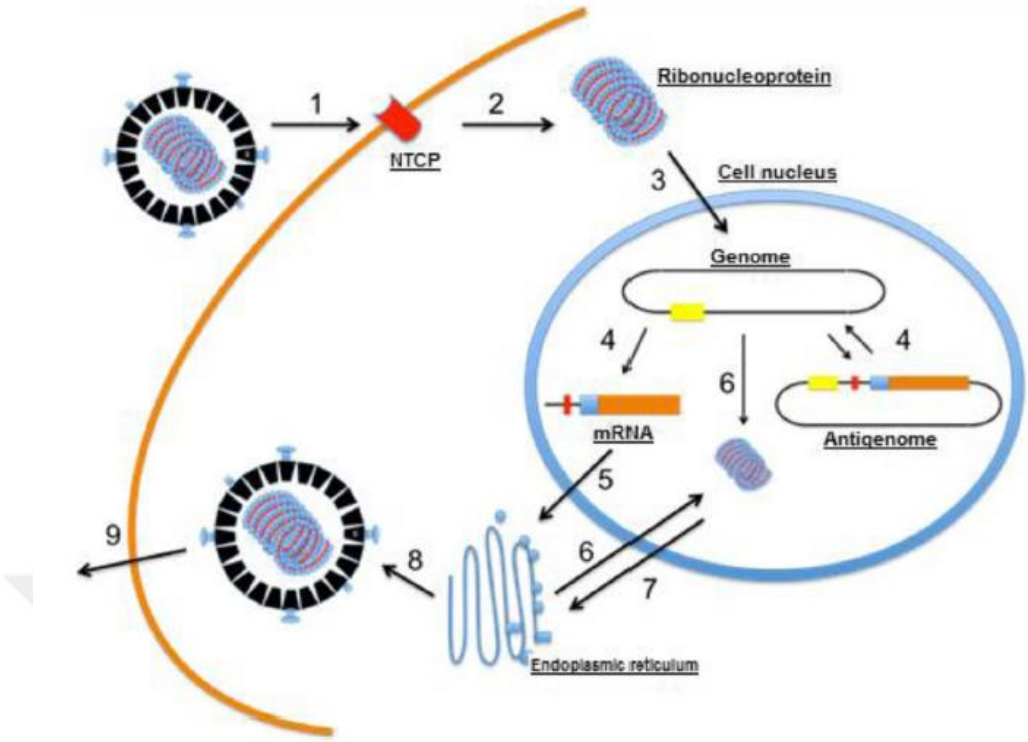
HDV, HDAg dışında protein kodlamadığından RNA sentezi için konak RNA polimerazına gereksinim duyar (8). HDV genomu dairesel olmasına rağmen ortası çökük olduğu için çubuksu yapıdadır. Çubuksu formun çift sarmallı DNA yapısına benzemesi sayesinde RNA polimeraza bir şablon olabildiğine inanılmaktadır (11). Nuklues içerisinde RNA polimeraz II tarafından S-HDAg'nin sentezini sağlayacak mRNA'nın transkripsiyonu gerçekleşir. Oluşan bu mRNA sitoplazmaya geçer. Nukleus içerisinde gerçekleşen diğer olay ise RNA polimeraz I tarafından HDV genomundan komplementer RNA olarak da adlandırılan antigenomik RNA'nın sentezlenmesidir. Oluşan antigenomik RNA'dan RNA polimeraz II tarafından genomik RNA kopyalanır (8). HDAg sentezini sağlayacak mRNA 0.8 kilobaz büyüklüğünde iken antigenomik RNA ise 1.7 kb büyüklüğündedir (12).

Genomik RNA'dan sentezlenen antigenomik RNA'nın bir kısmı RNA üzerine etkili adenozin deaminaz enzimlerinden olan ADAR1 (Adenosine Deaminase RNA-specific 1) tarafından yeniden düzenlenir (Şekil 2.2). Yeniden düzenlenmiş antigenomik RNA'dan oluşan yeni genomik RNA, L-HDAg'nin sentezlenmesini sağlayacak mRNA için kalıp görevi görür. ADAR1, antigenomik RNA'da S-HDAg bölgesinin 195. pozisyonundaki UAG stop kodonunu UGG olarak değiştirir ve HDAg proteini 19 aminoasit daha uzar (8). HDV yaşam döngüsü için ADAR1 tarafından yapılan yeniden düzenleme çok önemlidir. Çünkü S-HDAg replikasyonu aktive ederken L-HDAg replikasyon için güçlü bir inhibitördür. Replikasyon S-HDAg ve L-HDAg'nin miktarlarına göre düzenlenir. Ayrıca L-HDAg, virionun paketlenmesi ve salınması için de lazımdır (11).



Şekil 2.2. Antigenomik RNA üzerinde ADAR1 tarafından yapılan yeniden düzenleme. Replikasyon devam ederken antigenomik RNA üzerinde ADAR1 tarafından yapılan düzenleme ile mevcut stop kodonu değiştirilir ve bir sonraki stop kodonu 19 aminoasit sonraki bölgede yer alır. 19 kodonun eklenmesiyle oluşan yeni mRNA L-HDAg için kalıp görevi görür (11).

Sitoplazmada sentezlenmiş olan S-HDAg ve L-HDAg'ler yeni genomik RNA'lar ile ribonükleoprotein komplekslerini oluşturmak üzere çekirdeğe taşınırlar. Küçük ve büyük HDAg'ler ile HDV genomunun birleşmesiyle oluşan ribonuleoprotein kompleksleri nukleustan endoplazmik retikuluma gelirler. L-HDAg'de S-HDAg'den farklı olarak C terminal uçta 19 aminoasitlik farklı bir kısım bulunur (8). Bu 19 aminoasitlik kısım S-HBsAg ile etkileşime girer. HDV, L-HDAg'nin aktif rol aldığı bu reaksiyon ile HBsAg içeren zarfını kazanmış olur. Zarf kazanan HDV ribonükleoproteinleri daha sonra hücreden salınırlar (12) (Şekil 2.3). HDV'nin zarf yapısını kazanması için L-HDAg'nin karboksi terminalindeki sistein izoprenilasyona uğrar. Bu sayede L-HDAg lipofilik hale gelir ve HDV nükleoproteininin etrafına HBsAg içeren lipoprotein yapıdaki zarfı kazandırmış olur (18)



Şekil 2.3. HDV'nin replikasyonu ve yaşam döngüsü. 1- HDV L-HBSag aracılığıyla NTCP ile etkileşime girer ve bu reseptör ile hepatositlere yapışır. 2- Virion endositoz ile hücre içine alınır ve zarfını kaybeder. 3- Ribonükleoprotein kompleksi nukleus içine taşınır. 4- Genomik RNA'dan çekirdekte mRNA ve antigenomik RNA kopyalanır. Antigenomik RNA yeni genomik RNA'lar için kalıp görevi görür. 5- mRNA sitoplazmadaki endoplazmik retikuluma geçer ve burada mRNA'dan S-HDAg sentezlenir. 6- Sentezlenen S-HDAg'ler daha fazla genom üretimini desteklemek için nukleusa geçer. S-HDAg ve L-HDAg'ler çekirdekte üretilen yeni genomik RNA'lar ile kompleks oluşturarak sitoplazmaya geçerler. 7- L-HDAg'nin aktif rol oynadığı mekanizma ile HDV ribonükleoproteinleri endoplazmik retikulumda HBV kaynaklı zarf proteinlerini kazanırlar. 8- Zarf yapısını elde eden HDV virionu artık hücreden salınabilecek durumdadır. 9- HDV tomurcuklanma yoluyla hepatositlerden dışarı salınır (8).

HBV ve HDV replikasyonlarının birbirleriyle nasıl etkileştiğine dair kesin mekanizmalar henüz ortaya konamamıştır. Ancak, HDV'nin HBV replikasyonunu genelde baskıladığı gösterilmiştir (19).

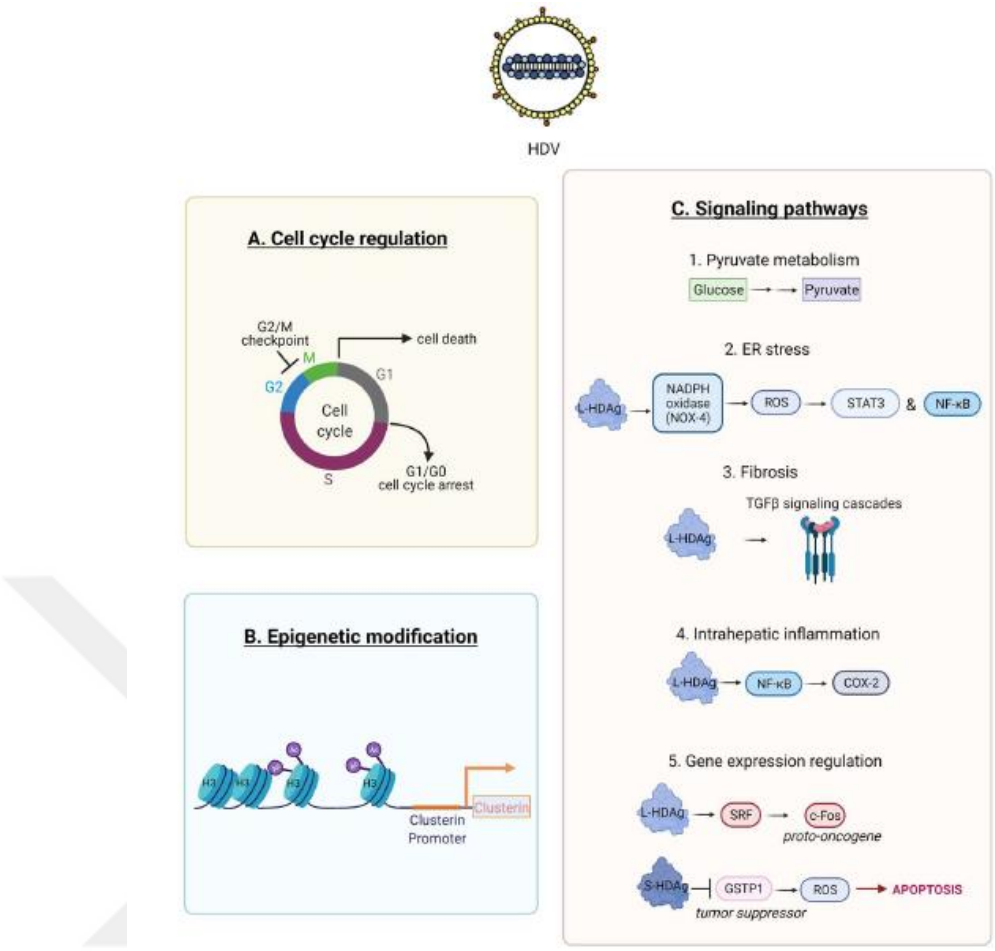
2.3. DELTA HEPATİTİNİN PATOGENEZİ

HDV'nin patogenezi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Patogenezle ilgili yapılan bazı çalışmalarda akut enfeksiyonda HDV'nin doğrudan sitopatik etkisi olduğu gösterilmiş olsa da kronik enfeksiyonda HDV'nin de diğer hepatit virüsleri gibi sitopatik etkisinin

olmadığı, doğal ve edinsel immün yanıtın karaciğer hasarında rol oynadığı gösterilmiştir (20).

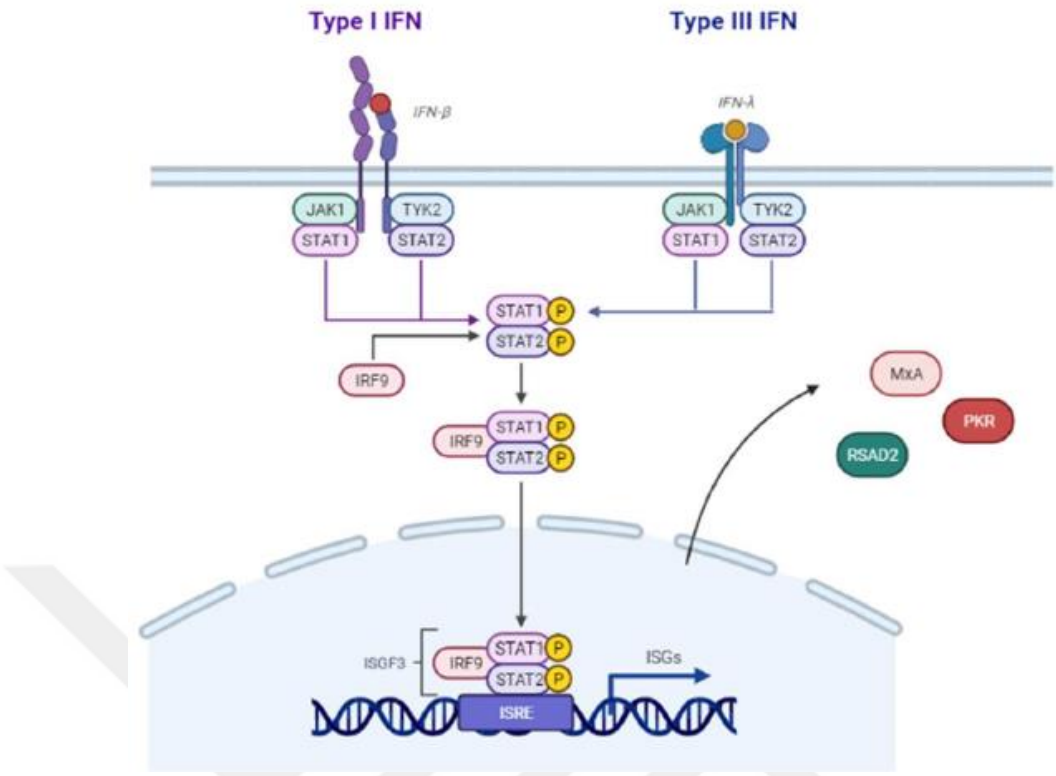
İnsan embriyonik böbreği üzerinde yapılan bir çalışmada HDV'nin tespit edilen 3000 proteinden 89'unun ekspresyonunu değiştirdiği tespit edilmiş. Bu proteinlerin çoğu hücre döngü düzenlemesi ve piruvat metabolizması ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.4 A ve C1). Özellikle p53'ün ekspresyonun azaltılması ve G2/M DNA hasar kontrol noktasının etkilenmesi HCC patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (21). HDV aynı zamanda H3 histonunu asetilleyerek clusterin promoteri üzerine clusterin ekspresyonunu arttırır (22) (Şekil 2.4 B). HCC tanılı hastaların %89'unda clusterinin aşırı eksprese edildiği başka bir çalışmada (23) gösterilmiş olup HDV'nin clusterin ekspresyonu ile HCC'ye yol açabilmesi kuvvetle olasıdır (20).

L-HDAg, NADPH oksidazla etkileşime girerek endoplazmik retikulumda serbest oksijen radikallerini arttırır. Serbest radikallerin artması nükleer faktör kappa-B yolunu aktive eder ve intrahepatik inflamasyonu başlatır (Şekil 2.4 C2 ve C4). L-HDAg ayrıca TGF-β'yi (Transforming Growth Factor-Beta) aktive ederek fibrozis sürecini hızlandırır (Şekil 2.4 C3). Diğer hepatotropik virüslerde olduğu gibi HDV, glutatyon S-transferaz P1'in (GSTP1) ekspresyonunu inhibe eder. S-HDAg ile GSTP1'in ekspresyonunun inhibe edilmesi hücre içi serbest radikallerin artmasına, apoptozisin indüklenmesine ve malign transformasyona zemin oluşturur. S-HDAg GSTP1 tümör supresör genini baskılarken (24) L-HDAg ise c-Fos proto-onkogenini aktive eder (25,26) (Şekil 2.4 C5).



Şekil 2.4. HDV patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik gösterimi. HDV hepatositlerin hücre döngü düzenlemesini etkileyebilir (A), epigenetik düzenlemeler yapabilir (B) ve bazı sinyal yollarını etkinleştirebilir veya inhibe edebilir (C) (20).

HDV'nin hepatositlerde çoğalması doğal immün yanıtı uyarır ve tip I ve III interferonlar sentezlenir (Şekil 2.5). İnterferonlar JAK-STAT yolağını aktive ederek virüse karşı hücre içi savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Doğal immün sistemin verdiği yanıtın Delta hepatitinin patogenezinde önemli rolü vardır. Verilen yanıt güçlü ve dengesiz olursa hepatositlerde immün aracılı hasar meydana gelir (20). HDV güçlü bir interferon yanıtına sebep olsa da JAK kinaz T2'nin tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek STAT-1 ve STAT-2'nin nukleus içine translokasyonunu bozar. Böylece IFN-a'ya karşı hücrenin vereceği antiviral yanıt inhibe edilmiş olur (27).

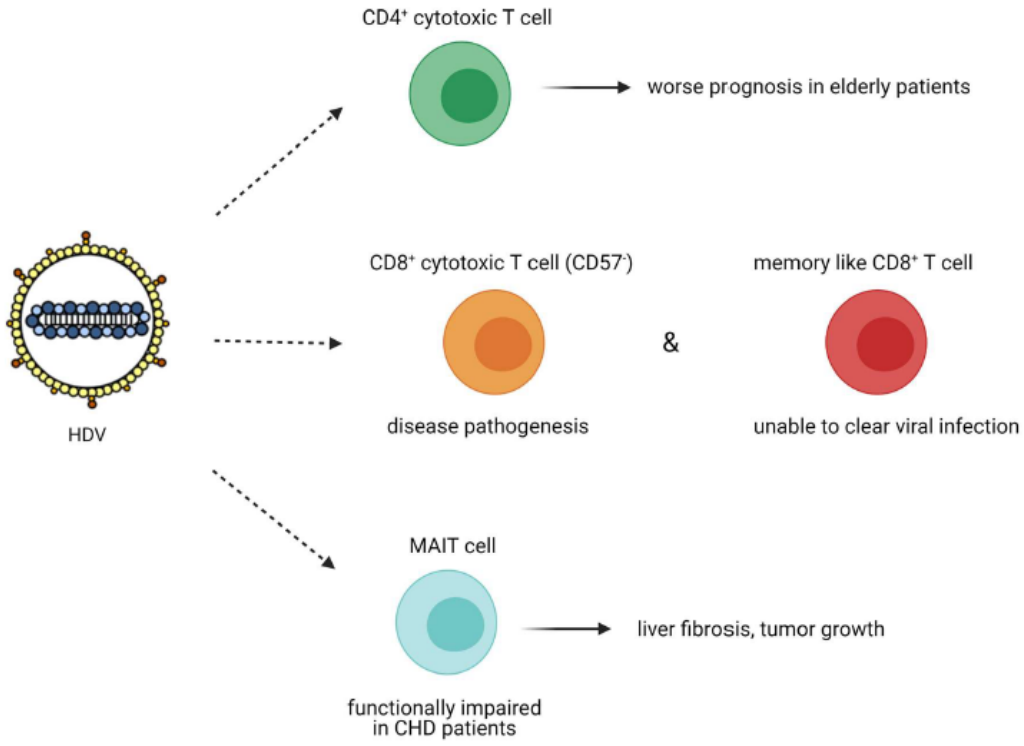


Şekil 2.5. HDV'ye karşı gelişen doğal immün yanıt. HDV doğal immün yanıtı güçlü bir şekilde uyarır. İmmün yanıtın dengesiz olması karaciğer ilişkili hasarın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. HDV replikasyonu interferon-beta ve interferon-gamma yanıtlarını indükler (20).

NK (Natural Killer) hücreleri kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer patolojisini belirleyen hücrelerdir. HDV enfeksiyonunda NK hücrelerinin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş hastalarda fenotipik olarak farklılaşmış hücrelerin arttığı, interferon tedavisi alanlarda ise bu farklılaşmış hücrelerin azaldığı ve immatür NK hücrelerinin arttığı gösterilmiş. NK hücrelerinin bu farklılaşma profili şu ana kadar HDV patolojisi ile tam ilişkilendirilememiştir (20).

Kronik HDV enfeksiyonunda CD4+ T hücreleri, CD8+ sitotoksik T hücreleri ve MAIT (Mucosa associated invariant T cells) hücreleri aracılığıyla adaptif immün sistem yanıtı oluşur. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda sitotoksik CD4+ T hücrelerinin sayısının artması özellikle yaşlı hastalarda hastalığın ciddi seyri ile ilişkilidir. HDV'nin epitoplarına özgü CD8+ T hücreleri hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olup hafıza benzeri CD8+ T hücreleri de HDV enfeksiyonu sırasında artmaktadır. Ancak hafıza hücresi görevi gören CD8+ T hücrelerinin antiviral etkinlikleri yoktur. MAIT hücreleri ise karaciğerdeki immün hücrelerin neredeyse

yarısını oluşturmaktadır. Bu hücreler, inflamatuar sitokinler salgılar ve enfekte hücreler üzerinde sitopatik etki oluşturur (Şekil 2.6). MAIT hücrelerinin fonksiyonu inflamatuar koşullarda hepatositlerden salgılanan IL-7 tarafından düzenlenir. MAIT hücreleri fibrojenik hücrelerin mitojenik ve proinflamatuar fonksiyonlarını destekler. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada MAIT hücreleri eksik olanlar karaciğer fibrozuna karşı dirençliyken MAIT hücrelerinden zengin olanlarda daha fazla fibrozis gerçekleştiği gösterilmiştir (28). Ancak HDV enfeksiyonunda MAIT hücre popülasyonunun HBV monoenfeksiyonuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. HDV enfeksiyonunda MAIT hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve MAIT hücre ölümünü sağlayan IL-12 ve IL-18 sitokinlerinin arttığı bildirilmiştir. CD4+, CD8+ T hücreleri ve MAIT hücreleri ile yapılan çalışmalar adaptif immün sistemin HDV enfeksiyonuna karşı verdiği yanıtın yetersiz olduğunu göstermektedir. HDV enfeksiyonunun kontrolünde doğal immün sistemin daha önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (20).



Şekil 2.6. HDV'ye karşı gelişen adaptif immün yanıt. Sitotoksik CD4+ T hücreleri özellikle yaşlılarda kötü prognozdan sorumlu iken HDV'ye özgü sitotoksik CD8+ T hücreleri hepatik hasardan sorumludur. Hafıza hücresi benzeri CD8+ T hücreleri virüse verilen yanıtta rol oynamazken MAIT hücreleri fibrozis ve karsinogenezde rol oynayabilir (20).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda Delta hepatitinde erkek cinsiyet, ileri yaş ve HIV koenfeksiyonunun ileri karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

2.4.1. Dünyada HDV Epidemiyolojisi

Bu zamana kadar HDV prevalansı, coğrafi dağılımı ve risk faktörleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte son olarak 2019 ve 2020 yıllarında 3 adet kapsamlı meta-analiz yapılmıştır (29).

Chen ve arkadaşları, 61 ülkeden toplam 182 çalışmanın (1977-2016 yılları arası) dahil edildiği meta-analizde dünya genelinde HBsAg pozitif hastalar içerisinde HDV prevalansını %13,57 (95% güven aralığında %12.93–16.27) olarak hesaplamışlardır (30). Stockdale ve arkadaşları tarafından yapılan 95 ülkeden toplam 282 çalışmanın (1998-2019 yılları arası) değerlendirildiği bir meta-analizde Delta antikoru (anti-HDV) pozitifliği oranının genel popülasyonda %0,16 (95% güven aralığında %0.11–0.25) ve HBsAg pozitif kişilerde %4,5 (95% güven aralığında %3.6–5.7) olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre dünya genelinde yaklaşık 12 (95% güven aralığında 8.7–18.7) milyon insanın anti-HDV pozitif olduğu tahmin edilmektedir (4). Miao ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı ve 83 ülkeden 634 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde (2019 yılına kadar yapılmış tüm çalışmalar incelenmiş) anti-HDV prevalansını genel popülasyonda %0,8 (95% güven aralığında, %0.63–1.00) ve HBsAg pozitif kişilerde ise %13,02 (95% güven aralığında, %11.96–14.11) olarak hesaplamışlardır. Bu çalışmaya göre dünya genelinde 48-60 milyon insanın anti-HDV pozitif olduğu düşünülmektedir (6).

HBV enfeksiyonuna sahip hastaların HDV açısından yetersiz taranması HDV prevalansının belirlenmesinde eksikliğe yol açmaktadır. HBV'li hastaların HDV açısından taranma oranının ABD'de %8,5 ila %42 arasında, Avrupa ülkelerinde ise %25 ila %47 arasında olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde ise daha az test oranları bulunmaktadır. Eksik tarama nedenleri arasında HDV hakkında farkındalığın az olması, HDV için onaylanmış etkili bir tedavinin olmaması ve HDV ile ilgili testlere ulaşma güçlüğü sayılabilir. Bu yetersiz taramalardan dolayı HDV'nin gerçek prevalansını belirlemek zorlaşmaktadır (29).

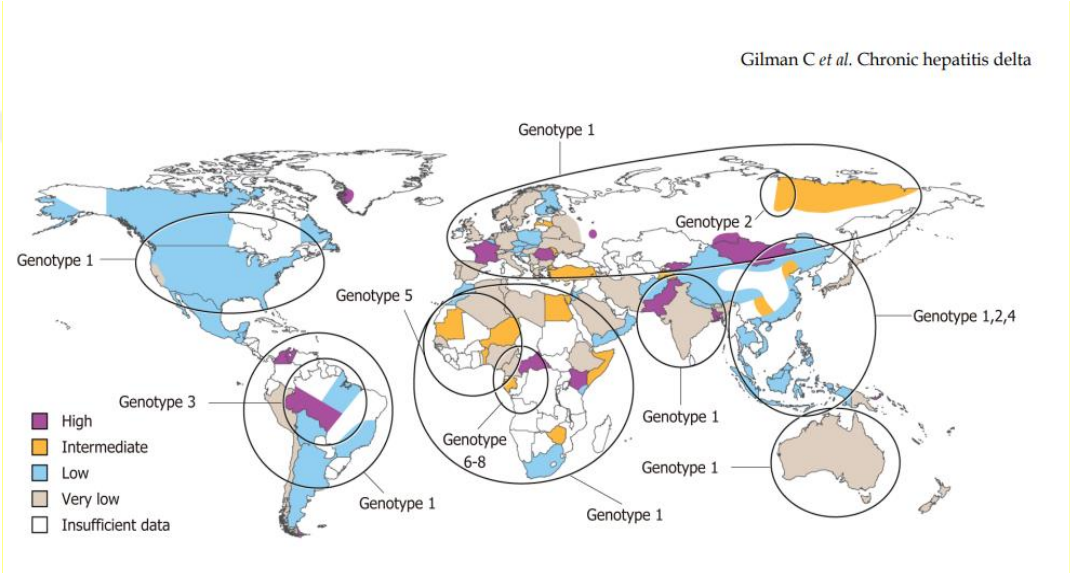
HDV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı heterojendir. Orta Asya, Doğu Avrupa, Latin Amerika'nın orta kısmı ve sahra altı Afrika'nın batı kısmı HDV'nin yaygın görüldüğü coğrafi bölgelerdir. HBsAg pozitif hastalar içerisinde en yüksek HDV prevalans değerleri Asya'da (%44,41–%56,55) ve Afrika'dadır (%22,30–%38,37). HDV özellikle düşük gelirli ve alt-orta gelirli ülkelerde daha yaygın görülmektedir, ancak bu ülkelerden gelen veriler nispeten sınırlıdır. HDV prevalansı açısından ülke olarak da Çin, Hindistan ve Nijerya dikkat çekmektedir (6). Bu ülkeler dışında Moğolistan, Moldova Cumhuriyeti ve Batı-Orta Afrika'daki ülkelerde de HBsAg pozitif hastalar içinde anti-HDV pozitifliği daha yüksek oranlardadır (4). HBsAg pozitif hastalar içerisinde HDV prevalansı 13 ülkede %30'u aşarken, 10 ülkede prevalans %20-30, 23 ülkede ise %10-20 arasındadır (6).

Coğrafyaya göre farklı genotipler daha baskın olabilmektedir. Genotip 1 dünya genelinde en yaygın olandır. Genotip 1 aynı zamanda Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Orta Doğu'da baskın genotiptir. Genotip 2 Asya ve Rusya'da, genotip 3 Güney Amerika'da ve Genotip 4 Japonya ve Tayvan'da baskındır. 5'ten 8'e kadar olan genotipler çoğunlukla Afrika'da tanımlanmıştır (29).

Damar içi uyuşturucu kullananlarda, hemodiyaliz hastalarında, erkeklerle seks yapan erkeklerde, ticari seks işçilerinde ve HCV veya HIV koenfeksiyonu olan hastalarda anti-HDV pozitifliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4). Chen ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde HDV enfeksiyonu açısından iki risk faktörü dikkat çekmektedir (30). Anti-HDV seroprevalansı intravenöz ilaç kullanımı ve yüksek riskli cinsel davranış risk faktörleri olmayan karma popülasyonda %10,58 (%95 güven aralığında %9,14-12,11) iken, intravenöz ilaç kullanan popülasyonda %37,57 (%95 güven aralığında %29,30-46,20) ve yüksek riskli cinsel davranış sergileyen popülasyonda %17,01 (%95 güven aralığında %10,69-24,34) olarak hesaplanmıştır (5). Damar içi ilaç kullanımının HDV riskini 15 kat kadar arttırdığı gösterilmiş olsa da bu grup bütün HDV popülasyonu içerisinde yaklaşık %1-2'lik yer tutar (6).

HDV enfeksiyonu olan hastaların yaş ortalaması, HBV monoenfeksiyonu olan hastaların yaş ortalamasından 10 yıl daha düşüktür ve hastaların çoğunda HBeAg negatif saptanmıştır (31).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda HDV prevalansının HBV prevalansına oranla daha düşük olduğu gösterilmiş olsa da aslında tahmin edilenden daha yüksek olabileceği ile ilgili yeni veriler çoğalmaktadır (32). Gelişmiş ülkelerde Hepatit B aşılama programları ile HDV prevalansında ciddi düşüşler görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde ise yeni başlatılan aşılama programları ile HDV'nin prevalansı düşmeye başlamıştır. Bununla beraber ülkeler arası göçler ile HDV, endemik yerlerden gelişmiş ülkelere gelmeye devam etmektedir. Birçok gelişmemiş ülkede HDV prevalansı bilinmemekte ve hastalıkla mücadele için sınırlı kaynaklar bulunmaktadır (31).



Şekil 2.7. Dünyada HDV epidemiyolojisi. HDV enfeksiyonunun tahmini prevalansını ve genotip dağılımı haritada gösterilmiştir (17).

2.4.2. Türkiye'de HDV Epidemiyolojisi

Türkiye HDV için orta endemik bir ülkedir. Ülkemizde HDV seroprevalansı ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde 1995-2004 seneleri arasında yapılmış olan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda anti-HDV seropozitifliğinin batı bölgelerinde %5, doğu bölgelerinde %27 oranında olduğu gösterilmiş. Yine aynı çalışmada Hepatit B ilişkili siroz tanılı hastalarda anti-HDV pozitifliği batı bölgelerinde %20, doğu bölgelerinde ise %46 saptanmış (33). 2009-2010 yıllarında ülkemizde yapılan ve 5460 kişinin tarandığı bir viral hepatit çalışmasında HBsAg pozitif hastaların %2,8'inde anti-HDV pozitifliği saptanmıştır (34).

2010'dan sonra yapılan çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda anti-HDV pozitifliği ülkemizim batı bölgelerinde %1,4-4,1 aralığında bildirilmiştir (35–38). Orta Anadolu bölgelerinde yapılan çalışmalarda HDV seroprevalansı %0,9-4,2 aralığında olduğu gösterilmiştir (39–41). Daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi Doğu Anadolu (%8,8-15,2) ve Güneydoğu Anadolu (%3,2-27,8) bölgelerinde yüksek oranlar bildirilmiştir (42–48).

Aşılama programlarının daha yaygın uygulanmasıyla birlikte HDV prevalansında azalma görülmekle birlikte ülkemizin doğusunda halen prevalans yüksektir (33).

2.5. KLİNİK TABLOLAR

HDV, akut koenfeksiyon, akut süperenfeksiyon ve kronik enfeksiyon şeklinde üç farklı tabloya yol açabilir (49).

2.5.1. Akut HDV Koenfeksiyonu

Akut HBV/HDV koenfeksiyonu olarak adlandırılan tablo daha önce HBV ile enfekte olmayan bireylerde görülür. Hasta HBV ve HDV ile aynı zamanda enfekte olur. Bu klinik tablo çoğu zaman selim seyirlidir ve kendiliğinden düzelir. Ancak akut HBV monoenfeksiyonuna göre akut karaciğer yetmezliği riski daha yüksektir. Kronik HDV enfeksiyonu olarak devam etmesi için HBV enfeksiyonunun da kronikleşmesi gerekmektedir. Dolayısıyla kronik HDV enfeksiyonuna ilerleme ihtimali %2-%5 olmak üzere HBV'nin kronikleşme ihtimali ile benzerdir (50).

HDV'nin kuluçka süresi 21-60 gündür. Halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık gibi semptomlardan yaklaşık 1 hafta sonra sarılık başlar ve aminotransferazlar yükselir (51).

Akut koenfeksiyonun seyri sırasında ALT'de genellikle iki fazlı bir dalgalanma görülür. İlk ALT piki HBV'nin etkisiyle olurken 2-5 hafta sonra görülen ikinci ALT piki HDV kaynaklı olur (11). Yetişkin koenfekte hastaların %90-95'inde 2-10 hafta içinde spontan iyileşme görülür. %5'lik hasta grubunda yüksek mortalite ile seyreden yaygın karaciğer nekrozuna neden olabilir. Geriye kalan hastalarda ise kronik enfeksiyon şeklinde devam eder (8).

2.5.2. Akut HDV Süperenfeksiyonu

HDV süperenfeksiyonu ise daha önce bilinmeyen bir HBV taşıyıcısında gelişen akut hepatit tablosu şeklinde veya bilinen bir kronik HBV taşıyıcısında gelişen akut hepatit alevlenmesi şeklinde görülebilir (52). HDV süperenfeksiyonu koenfeksiyona göre çok daha ağır seyreder ve akut karaciğer yetmezliği riski çok daha yüksektir. HDV süperenfeksiyonu kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi ile karışabilir. Yine aynı şekilde daha önce HBV taşıyıcılığı bilinmeyen bir hasta akut Hepatit B ile karıştırılabilir. HDV süperenfeksiyonlarının %90'ından fazlasında kronikleşme görülür. Spontan klirens çok nadirdir (11). Kronik hepatit görülme oranının yüksek olması dolayısıyla siroza ilerleme ve HCC gelişimi riskinde artış ile yakından ilişkilidir (8).

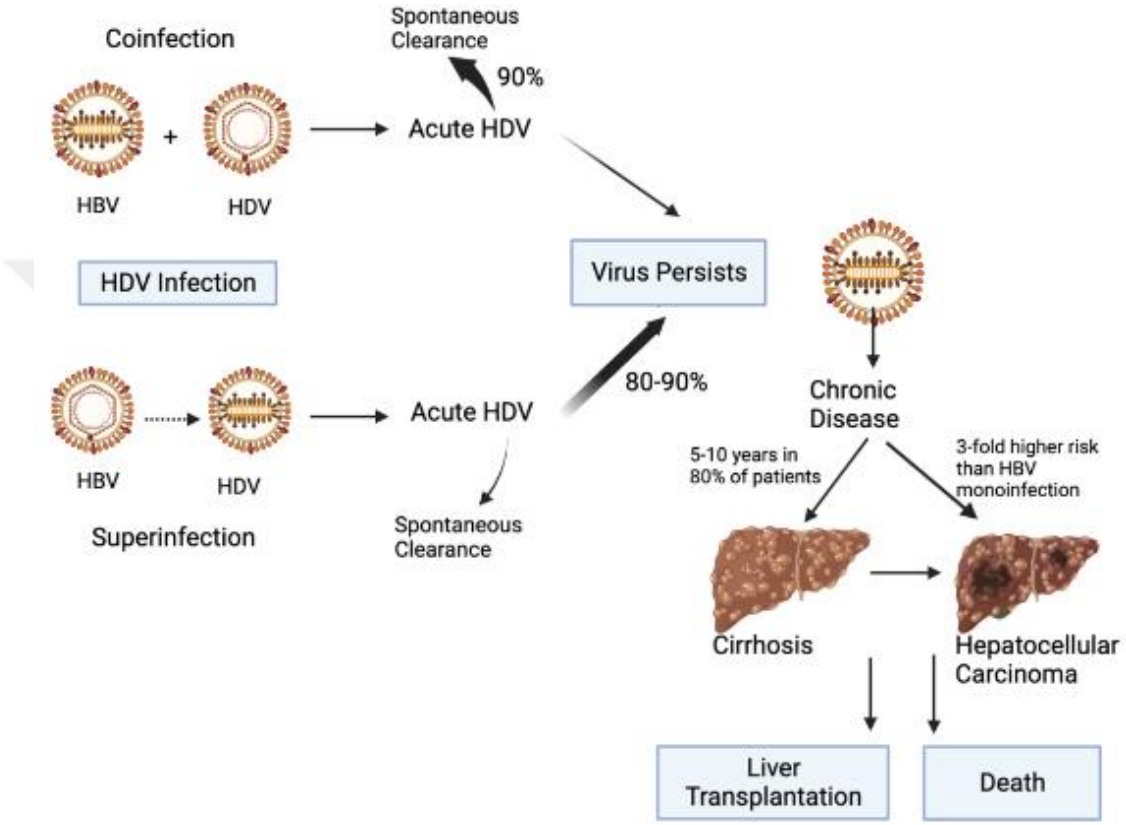
Fulminan karaciğer yetmezliği çok yüksek mortalite ile seyreder. Akut hepatit bulgularının başlamasından sonra 4-30 gün içerisinde karaciğer yetmezliği gelişir. Transaminaz seviyeleri yüksek olabilir ancak çok yaygın karaciğer nekrozu olması durumunda transaminaz seviyeleri ve HDV-RNA replikasyonu hızlıca düşer. İlk 10 günde nakil yapılamazsa mortalite %80'e yakındır (8).

2.5.3 Kronik HDV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyondan 6 ay sonra kanda saptanabilir HDV-RNA veya immünohistokimya ile karaciğerde gösterilebilen HDAg varlığı kronik HDV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kronik HDV enfeksiyonu çoğunlukla HDV süperenfeksiyonunu takiben oluşur (11).

Kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda asemptomatik taşıyıcılık durumundan ciddi karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen klinik tablolar görülebilir. Kronik Delta hepatiti en ciddi seyirli kronik viral hepatit formudur. Diğer kronik viral hepatitlere göre daha hızlı ilerler. HBV monoenfeksiyonuna göre kronik Delta hepatiti hastalarında siroza ilerleme daha hızlıdır ve HCC riski daha yüksektir. HBV monoenfeksiyonuna göre HDV enfeksiyonunda siroz ve HCC gelişme riski 3 kat daha fazladır. Delta hepatiti tanılı hastalarda 2 yıl içerisinde siroz gelişme riski %10-15 ve 5-10 yıl içerisinde siroz gelişme riski %70-80'dir (8,11). Karaciğer yetmezliği gelişme riski HDV enfeksiyonu olan hastalarda HBV enfeksiyonuna göre 2 kat daha fazladır

(11). HDV enfeksiyonunun sirotik olgularda ve HCC olgularında daha yüksek oranlarda görülüyor olması da HDV enfeksiyonunun agresif klinik gidişinin bir diğer kanıtıdır (32). HBV ve HCV enfeksiyonlarının tersine HDV'de etkili tedavi olmaması karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditede HDV'nin payını arttırmaktadır (32,42).



Şekil 2.8. HDV enfeksiyonu gidişatının şematik gösterimi. Akut HDV koenfeksiyonu %90 spontan iyileşirken, HDV süperenfeksiyonlarının %90'ı kronik hastalığa ilerler. Kronik HDV enfeksiyonuna sahip hastalarda 5-10 yıl içerisinde siroz gelişme riski %80'dir ve HCC gelişme riski HBV monoenfeksiyonuna göre 3 kat artmıştır (29).

Yapılan çalışmalarda Delta hepatiti olan hastaların HBV monoenfeksiyonuna sahip hastalara göre daha yüksek ALT değerlerine sahip olduğunu ve bu hastaların karaciğer biyopsilerinde histolojik aktivite indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53).

2.6. TEŞHİS

Akut HDV enfeksiyonun ilk 2 haftasında antikorlar oluşmadan hemen önceki dönemde Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Radio-immunoassay (RIA) yöntemleri ile Delta antijeni tespit edilebilir. İki haftadan sonra Delta antijeni geçici olarak saptanabilir. Delta antijeni varlığı aktif replikasyonu gösterir. Kronik enfeksiyonda HDAg genellikle negatif saptanır. Akut enfeksiyon şüphesinde ilk test negatif sonuçlansa bile tekrarlayan testler gerekir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda uzun süre pozitif kalabilir (11,18).

Anti-HDV Ig M akut hepatitin başlamasından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 2 ay sonra saptanamaz düzeye gelir. HDV süperenfeksiyonunda Ig M tipi antikorlar 9 aya kadar kanda tespit edilebilir. Kanda anti-HDV Ig M saptanması akut enfeksiyon lehinedir ancak; kronik HDV enfeksiyonu sırasında görülen alevlenmelerde de Ig M tipi antikorlarda artış görülebilir (11).

Ig G tipi antikorlar ise akut enfeksiyondan sonra viral eradikasyon gerçekleşse bile serumda kalmaya devam eder (11). Klinik belirtiler başladıktan 3 ila 8 hafta sonra ortaya çıkar. Serum titresi HDV replikasyonu ile orantılıdır. Yüksek Ig G titreleri kronik enfeksiyonda kötü prognoz ile ilişkilidir (18).

Anti-HDV Ig M ve total anti-HDV testleri HDV enfeksiyonunun taranması amacıyla kullanılmaktadır. HDV antikoru saptandıktan sonra HDV-RNA ile enfeksiyonu doğrulamak gereklidir. HDV-RNA için daha hassas PCR yöntemleri geliştirilmiştir ve uluslararası birimde raporlanmasına izin veren Dünya Sağlık Örgütü uluslararası RNA standartı artık mevcuttur. Genotip analizleri daha zordur fakat pan-genotipik analizler rutinde kullanılabilir durumdadır (11). HDV genomunun yüksek sekans heterojenliği nedeniyle, bazı HDV-RNA analizleri numunelerin %5'ine kadar hatalı negatif sonuçlar verebilir veya belirli genotiplerde viral yükü olduğundan az tahmin edebilir (54).

Anti-HDV, aktif HDV enfeksiyonundan ziyade HDV ile maruziyetin bir delili olup viral eradikasyon sonrasında da sebat edebilmektedir. HDV-RNA ise hastalık aktivitesine göre dalgalanmalar göstermektedir. Bu nedenle HDV'nin gerçek prevalansının belirlenmesinde HDV-RNA tetkikinin daha değerli olduğu kabul edilmektedir (55). HDV-RNA negatif sonuçlanırsa PCR testinin tekrarlanması veya

karaciğer biyopsisi yapılarak immünohistolojik yöntemlerle HDAg bakılması önerilmektedir (8).

Akut enfeksiyonun başlangıç döneminde HDV'ye karşı antikorlar oluşmamış olabilir. Akut hepatit kliniği olan hastada anti-HDV negatif saptandığında tekrarlayan antikor testleri yapılabilir ya da HDV-RNA bakılarak antikorun oluşmadığı dönemde de HDV enfeksiyonu tanısı konulabilir (8).

HDV antikorları tespit edildiğinde koenfeksiyon ve süperenfeksiyon ayrımı için anti-HBc Ig M taraması yapılarak HBV enfeksiyonunun fazının belirlenmesi önemlidir. Anti-HBc Ig M pozitifliği genellikle akut hepatit B lehinedir. Anti-HBc Ig M pozitifliğine eşlik eden anti-HDV pozitifliği akut HDV koenfeksiyonunu düşündürür (8).

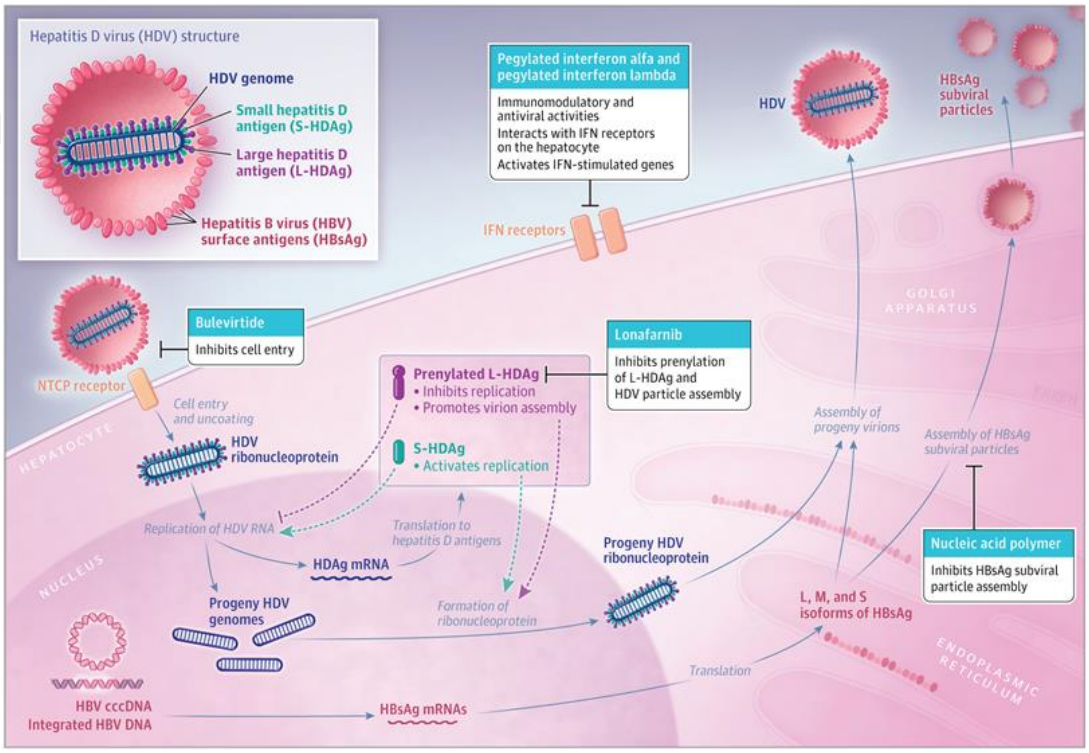
2.7. TEDAVİ

Kronik Delta hepatitinin henüz kesin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Şimdiye kadar pegile interferonlar tedavide en yaygın şekilde kullanılmıştır. Ancak 1 yıllık pegile interferon tedavisinden sonra hastaların yaklaşık %25'inde viral baskılanma sağlanır, %40-70'inde transaminazlar normal düzeye iner ve %60-97'sinde nüksler görülür (8).

Daha etkili tedaviler açısından pegile interferonla çeşitli ilaçların kombinasyonlarını içeren çalışmalar yapılmıştır. Famsiklovir, ribavirin, lamivudin, entekavir, adefovir ve tenofovir ile yapılan monoterapilerin veya interferon kombinasyonlarının daha etkili olduğu gösterilememiştir. Pegile interferon tedavi süresi tartışmalı olsa da 2 yıllık tedavilerin 1 yıllık tedaviden etkili olmadığı gösterilmiştir (8).

Saptanabilir HDV-RNA'sı olan ve transaminazları yüksek olan hastalar için 1 yıllık pegile interferon alfa-2a veya 2b tedavisi önerilmektedir. Tedavi sonunda halen HDV-RNA saptanabiliyorsa, özellikle yüksek transaminaz düzeyleri eşlik ediyorsa bir yıl daha tedavi verilmesi önerilmektedir. Kompanse sirozu olan hastalarda pegile interferon verilebilir ancak dekompanse sirozu olan hastalarda pegile interferonlar kontrendikedir (8).

Pegile interferon dışında yeni tedavi seçenekleri üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir. Prenilasyon inhibitörü olarak lonafarnib ve NTCP reseptör blokörü olarak bulevertide ümit verici tedaviler olarak görünmektedir (56,57). Lonafarnib, konakçı farnesiltransferazı inhibe eden oral bir ilaçtır. Farnesiltransferaz, HDV parçacık birleşiminin önemli bir adımı olan L-HDAg'nin prenilasyonunda rol oynar. Bulevirtide ise HBsAg'nin pre-S1 alanının 47 amino asidine karşılık gelen bir lipopeptiddir. HDV ve HBV ile NTCP reseptörü arasındaki bağlanmayı inhibe eder (54).



Şekil 2.9. HDV'ye yönelik tedavilerin etki mekanizmaları. Pegile interferon immün modülasyon ile antiviral aktiviteyi arttırır. Bulevertide, NTCP'ye bağlanarak HDV'nin hepatositlere girişini engeller. Lonafarnib ise L-HDAg'nin prenilasyonunu inhibe ederek virionun zarflanıp toplanmasını engeller (54).

Tedavi başarısının en iyi göstergesi HBsAg'nin klirensidir ancak bu durum nadir görülür. Bunun yerine HDV-RNA, HBsAg ve ALT değerlerinin düşmesi tedavi yanıtını izlemede daha sık kullanılmaktadır. Belirlenemeyen HDV-RNA düzeylerinin sebat etmesi tedavi yanıtı açısından önemli bir belirteçtir. Kalıcı virolojik yanıt tedavi bitiminden 6 ay sonra HDV-RNA'nın saptanamaması olarak tanımlanır. Tedavinin 6. ayında HDV-RNA'da 3 log düşüş görülmesi erken virolojik yanıt olarak değerlendirilir ve kalıcı virolojik yanıtın iyi bir göstergesi olabilir (8).

İnterferon bazlı çalışmaların büyük çoğunluğunda kalıcı virolojik yanıt için tedaviden sonraki 6.ay son nokta olarak alınmıştır. Ancak Delta hepatitli hastalarda ilerleyen dönemde ne yazık ki nüksler görülebilmektedir. Bu nedenle aslında 6.ayda hedeflenen saptanamayan HDV-RNA düzeyi güvenilir bir son nokta değildir (31). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda HDV-RNA testleri ile saptanamasa da HDV-RNA'nın düşük düzeylerde devam edebileceği gösterilmiştir. Kalıcı viral yanıt alındığı düşünülen hastalarda daha hassas yöntemlerle yapılan bir çalışmada hastaların üçte birinde devam eden viremi olduğu gösterilmiştir (58). Tedavinin en olası virolojik son noktası, zaman içinde devam eden saptanamayan HDV-RNA'dır. Daha hassas HDV-RNA testlerinin kullanılmasıyla kalıcı virolojik yanıt tanımı daha doğru yapılacaktır ve yanlış nüks tanıları da azalacaktır (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamızın amacı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerinde 01.01.2015-01.06.2022 tarihleri arasında Delta hepatiti tanısı alarak ilaçlı ya da ilaçsız olarak takip edilmiş olan hastaların laboratuvar sonuçlarının klinik süreçleri ile siroz ve HCC gibi uzun dönem komplikasyonları açısından geriye dönük olarak irdelenmesidir. Araştırma protokol kodu 2022/395 olan bu çalışmamız, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2022 tarihinde 2022-03-06 karar numarasıyla etik olarak uygun bulunmuştur.

Altı aydan uzun süredir HBsAg'nin pozitif olması ile birlikte Anti-Delta total (Ig M ve G antikorlarından biri veya her ikisinin pozitifliği olarak rapor edilen pozitif sonuç) testinin pozitif olması durumunda hastalara Delta Hepatiti tanısı konmuştur. Hastalara ait veriler geçmişe dönük olarak hastane bilgi yönetim sisteminden alınmıştır. Polikliniğimizde takibi bırakan, Hepatit C veya HIV koenfeksiyonu olan, alkole bağlı hepatit veya otoimmün hepatit tanısı olan ve verilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Delta hepatiti tanısı aldıkları yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, takip süreleri, tedavi alıp almadıkları, tedavi almışlarsa hangi tedavi rejimini kullandıkları, takip süreleri boyunca yapılan ultrasonografi raporları, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, alfa fetoprotein (AFP), albumin, protrombin zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), trombosit sayısı, HDV-RNA, HBV-DNA ve Hepatit B virüsü e Antijeni (HBeAg) test sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kaydedildi. Çalışmamızda ele alınan laboratuvar parametrelerinin normal değer aralıkları hastanemiz laboratuvarı tarafından standardize edilmiş olan AST için erkekte 0-37 U/L, kadında 0-32 U/L; ALT için erkekte 0-41 IU/L, kadında 0-33 IU/L; GGT için erkekte 0-60 U/L, kadında 0-36 U/L, ALP için erkekte 40-129 U/L, kadında 35-104 U/L; total bilirubin için <1.2

mg/dL, PT için 11-16 sn, INR için 0.9-1.2, albumin için 3.5-5.2 mg/dL, AFP için 0-7 mcg/L ve trombosit sayısı için 155000-366000 hücre/uL değerleri olarak esas alınmıştır. HDV-RNA PCR testi, Rotor Gene Qiagen sisteminde çalışılmıştır. HDV-RNA PCR kiti, plazma örnekleri için valide edilmiştir. Kullanılan sistemin kantitasyon aralığı 200-20.000.000.000 IU/mL'dir.

Delta antikoru pozitifliğinin saptandığı tarih takip süresinin başlangıcı olarak kabul edildi. Buna göre yukarıdaki değerler yıllara göre ayrı ayrı not edildi. 5 yıldan uzun takip süresine sahip hasta sayısının istatistiksel olarak değerlendirilebilecek sayıya ulaşmaması sebebiyle 6.yıldan sonrasına ait laboratuvar sonuçları istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Hastalar tedavisiz grup, pegile interferon grubu, oral antiviral grubu ve kombine tedavi (pegile interferon ve Hepatit B tedavisi için oral antiviral kullananlar) grubu olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı. Kronik hepatit B tedavisi için kullanılan lamivudin 100 mg/gün, entekavir 0,5 mg/gün, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 245 mg/gün veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) 25 mg/gün oral tekli tedavi alternatiflerinden birini alan hastalar oral antiviral grubunda tanımlanmıştır. Kronik Delta hepatiti esas alınarak 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mcg pegile interferon alfa-2a tedavisi alanlar ise pegile interferon grubunda tanımlanmıştır. Pegile interferon tedavisini tolere edemeyen yahut tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkilerden biri gelişen hastalar ayrıca kaydedilmiştir. Yan etkileri sebebiyle pegile interferon tedavisi başlamadan önce hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmış olup hastalardan onam formunu imzalamayanlara pegile interferon tedavisi verilmemiştir. Pegile interferon alfa-2a ile birlikte oral antiviral kullananlar kombine tedavi grubu olarak tanımlanmıştır. Bu dört grup yıllara göre laboratuvar sonuçları, siroz gelişimi, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi, karaciğer nakil ihtiyacı ve ölüm durumu açısından karşılaştırılarak hastalık sürecinin değerlendirilmesi çalışmanın birincil amacı olarak belirlenmiştir. Ayrıca, siroz gelişen hastalarla diğer hastaların laboratuvar sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılarak siroz gelişimiyle ilgili parametrelerin belirlenmesi de ikincil amaç olarak belirlenmiştir.

Hastaların kliniğimize ilk başvurusu sonrası yapılan karaciğer biyopsi materyalleri, hastanemiz patoloji kliniğinde karaciğer biyopsisi konusunda deneyimi

olan patoloji uzman doktorları tarafından değerlendirilmiştir. Ülkemizde kronik Delta hepatiti tedavisi için karaciğer biyopsisi şartı olmadığından sadece biyopsi şartı olan kronik hepatit B tedavisini almış olan hastalar ile biyopsi endikasyonu olan hastaların karaciğer biyopsisi sonuçları çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda siroz tanısı için hastanın klinik bulguları, laboratuvar parametreleri ve karaciğer görüntülemeleri tanı kriteri olarak esas alınmıştır (59). Serum biyomarkerları (AST, ALT, albumin, trombosit sayısı) ile FIB-4, APRI ve AST/ALT oranı için skorlamalar yapıldı. Siroz tanısı için bu skorlar hastanın karaciğer ultrasonografisi, portal ven doppler ultrasonografisi ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirildi. HCC tanısı için histopatolojik tanı veya primovistli dinamik batın MR yöntemi esas alınmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 27.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik metotları (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) kullanılmıştır. Hasta sayısında hesaplanan ondalık değerler yuvarlanmış olarak belirtilmiştir.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi; iki gruba göre değerlendirmelerde ise Student t testi kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn test ve iki gruba göre değerlendirmelerde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirmelerinde Pearson ve/veya Spearman’s testi ve Lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi, örneklem sayısı 15’in altına düştüğü durumlarda ise Fisher’s Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Delta hepatiti tanısıyla kliniğimizde takip edilen 115 hastadan 17'sinin takip süresinin 1 yıldan az olması, 3'ünün immunsupresif tedavi alması ve 2'sinin de HIV koenfeksiyonu olması nedeniyle toplam 22 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışma kriterlerine uyan toplam 93 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 48'i kadın (%52) ve 45'i erkekti (%48). Tüm hastaların tanı aldıkları yaşların ortalaması 41,74 ± 14,47 yıl; kadın hastaların yaş ortalaması 39,42 ± 13,13 yıl ve erkek hastaların ise 44,22 ± 15,53 yıl olarak hesaplandı. Kadın ve erkeklerin tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,051). Çalışmamıza alınan hastaların takip süresi ortanca değeri 4 yıl ve takip süresi ortalaması 4,38 ± 2,7 yıl olarak hesaplandı. Erkek hastaların takip süresi ortanca değeri 4 yıl ve takip süresi ortalaması 4,91 ± 3,02 yıl; kadın hastaların takip süresi ortanca değeri 3 yıl ve takip süresi ortalaması 3,88 ± 2,29 yıl olarak hesaplandı. Toplam 85 hastada (%91) HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif iken 8 hastada (%9) HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif olarak saptandı. Takip sürelerinin başlangıcında toplam 73 hastada (%78) HBV-DNA 2000 IU/mL'nin altındaydı, 20 hastada (%22) ise HBV-DNA düzeyi 2000 IU/mL'nin üzerindeydi. Bu 20 hastadan 14'ü (%70) oral antiviral kullanıyordu. Değerlendirilmeye alınan hastalardan 43'ü (%46) tedavisiz grupta, 22'si (%24) kombine tedavi grubunda, 19'u (%20) oral antiviral grubunda ve 9'u (%10) pegile interferon grubunda yer aldı. Takip süreleri boyunca toplam 7 hastada (%8) siroz, 1 hastada HCC (%1) gelişti ve 3 hastaya (%3) karaciğer nakli yapıldı. Çalışmada değerlendirilen 93 hastanın hiçbirinde ölüm görülmedi.

Tedavisiz gruptaki 43 hastanın 25'i (%58) kadın ve 18'i (%42) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 45,19 ± 12,14 yıl, takip süresi ortanca değeri 3 yıl ve takip süresi ortalaması 3,42 ± 1,61 yıl idi. Bu gruptaki 2 hastanın (%5) HBeAg'si pozitifti ve 6'sına ilk başvurusunda karaciğer biyopsisi yapılmış olup fibrozis skorları 1 hastada 0/6, 2 hastada 1/6, 3 hastada 2/6 ve histolojik aktivite indeksleri 1 hastada 0/18, 2 hastada 2/18, 1 hastada 3/18, 2 hasta 6/18 olarak raporlanmıştır. Fibrozis skorları ortalaması 1,33/6 ve histolojik aktivite indeksleri ortalaması 3,67/18 idi. HDV-RNA 39 hastada (%91) negatifti ve 2 hastada (%5) pozitifti (ortalama 9257,5 ± 13052,48

IU/mL). ALT düzeyleri 30 hastada (%70) takip süreleri boyunca hep normal aralıkta seyretti, 8 hastanın (%19) başlangıçta normal sınırının üstünde olan ALT düzeyleri takip süreleri içerisinde normal sınırlara geriledi, 5 hastada (%11) ise normal üst sınırın üzerinde seyretti. Spontan HDV-RNA negatifleşmesi 2 hastadan birinde görüldü ve 9 hastada (%21) HBsAg negatifleşirken bu hastalardan 4'ünde (%9) anti-HBs serokonversiyonu gerçekleşti. HBsAg negatifleşmesi sadece bu grupta görüldü ve Delta hepatiti tanısından HBsAg negatifleşmesine kadar geçen süre ortalaması 2,77 ± 1,48 yıl idi. Anti-HBs oluşma süresi 4 hastada ortalama 4 ± 1,87 yıl olarak hesaplandı. Bu gruptaki hiçbir hastada siroz ve HCC gelişmedi.

Kombine tedavi grubundaki 22 hastadan 15'i (%68) erkek ve 7'si (%31) kadın iken hastaların yaş ortalaması ise 37,18 ± 19,42 yıl idi. Takip süresi ortanca değeri 6 yıl ve ortalaması 6,64 ± 3,67 yıl idi. HBeAg 3 hastada (%14) pozitifti. Karaciğer biyopsisi 22 hastadan 19'una ilk başvurusunda yapılmış, fibrozis skoru 8 hastada 2/6, 7 hastada 3/6, 3 hastada 4/6, 2 hastada 5/6 ve histolojik aktivite indeksleri 1 hastada 5/18, 2 hastada 6/18, 2 hastada 7/18, 6 hastada 8/18, 3 hastada 9/18, 3 hastada 10/18, 1 hastada 11/18, 1 hastada 12/18 olarak raporlanmıştı. Fibrozis skorları ortalaması 2,95/6 ve histolojik aktivite indeksleri ortalaması 8,37/18 idi. HDV-RNA pozitifliği 15 hastada (%68; ortalama 2505657 ± 5571022 IU/mL) saptanırken 7 hastada (%32) HDV-RNA negatifti. Oral antiviral kullanma süresi ortalama 6,32 ± 3,96 yıl (süre aralığı 1-12 yıl) ve pegile interferon ortalama kullanma süresi 14,64 ± 7,61 ay (süre aralığı 3-31 ay) olarak hesaplandı. 13 hasta (%59) TDF, 4 hasta (%18) entekavir, 4 hasta (%18) TAF ve 1 hasta (%5) lamivudin kullanmaktaydı. ALT düzeyleri takip süreleri boyunca 12 hastada (%55) normalin üzerinde seyretti, 4 hastada (%18) tedavi sonrası normal değerlere dönerken, 4 hastada ise (%18) sürekli normal değer aralıklarında seyretti. HDV-RNA pozitifliği olan 15 hastanın 5'inde (%33) tedavi sonrası HDV-RNA negatifleşti. HDV-RNA'sı negatifleşen bu 5 hastanın hiçbirinin takiplerinde nüks görülmedi. 4 hastada (%18) hem HDV-RNA negatifleşmesi hem de ALT normalizasyonu görüldü. Bu grupta siroz tanısı almış 3 hastadan 2'sine takiplerinin ilk senesinde karaciğer biyopsisi yapılmış, birinde fibrozis skoru 2/6, histolojik aktivite indeksi 9/18; diğerinde ise fibrozis skoru 3/6, histolojik aktivite indeksi 10/18 olarak raporlanmıştır.

Oral antiviral grubundaki 19 hastadan 12'si (%63) kadın, 7'si (%37) erkekti ve hastaların yaş ortalaması 40,26 ± 13,55 yıl idi. Takip süresi ortanca değeri 4 yıl ve ortalama takip süresi 4,05 ± 2,07 yıl idi. Oral antiviral grubunda antiviral kullanma süresi ortalama 2,95 ± 2,20 yıl (süre aralığı 1-8 yıl) olarak hesaplandı. 6 hasta (%32) TDF, 5 hasta (%26) entekavir, 4 hasta (%21) TAF ve 4 hasta (%21) lamivudin kullanmaktaydı Bu grupta 3 hastada (%16) HBeAg pozitif, 16 hastada (%84) HDV-RNA negatif ve 2 hastada (%11) HDV-RNA pozitifti (ortalama 221123 ± 202136,4 IU/mL). Oral antiviral grubunda HDV-RNA pozitifliği olan 2 hastanın 2'sinde de (%100) HDV-RNA pozitifliği devam etti. 19 hastadan 16'sına ilk başvurusunda karaciğer biyopsisi yapılmış, buna göre fibrozis skoru 1 hastada 0/6, 2 hastada 1/6, 10 hastada 2/6, 3 hastada 3/6 ve histolojik aktivite indeksleri 1 hastada 3/18, 4 hastada 5/18, 7 hastada 6/18, 1 hastada 7/18, 2 hastada 10/18, 1 hastada 11/18 idi. Fibrozis skorlarının ortalaması 1,94/6 ve histolojik aktivite indekslerinin ortalaması 6,44/18 idi. 7 hastada (%37) tedavi sonrası ALT normal değerlere dönerken, 5 hastada (%26) ALT yüksekliği devam etti. ALT düzeyi 4 hastada (%21) ise tedaviden önceki dönemde olduğu gibi normal değer aralıklarındaydı. Siroz tanısı alan 2 hasta (%11) kaydedilmiş olup 1 hastaya siroz nedeniyle ve 1 hastaya da siroz + HCC nedeniyle olmak üzere toplam 2 hastaya (%11) karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Siroz ve HCC gelişen hastanın ilk başvurusundaki karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru 1/6 histolojik aktivite indeksi 6/18 idi. Bu hastanın biyopsisi Delta hepatiti tanısı almasından 5 yıl önce kronik hepatit B nedeniyle yapılmıştır. Siroz tanılı diğer hastaya karaciğer biyopsisi yapılmamıştır.

Pegile interferon grubundaki 9 hastadan 5'i (%56) erkek, 4'ü (%44) kadındı ve hastaların yaş ortalaması 39,56 ± 9,91 yıl idi. Takip süresi ortanca değeri 3 yıl ve takip süresi ortalaması 4.11 ± 2,52 yıl idi. Pegile interferon kullanım süresi 13,78 ± 5,33 ay (süre aralığı 12-28 ay) olarak hesaplandı. Bu gruptaki hastaların tamamında HBeAg negatifti. HDV-RNA pozitifliği 6 hastada (%67; ortalama 13795453 ± 2781482 IU/mL) saptanırken 3 hastada (%33) HDV-RNA negatifti. HDV-RNA pozitifliği olan 6 hastadan 4'ünde (%67) interferon tedavisi sonrası HDV-RNA'ları negatifleşti. Bu 4 hastadan birinde (%25) takip sırasında nüks gelişti. Karaciğer biyopsisi 9 hastadan 6'sına yapılmış, fibrozis skorları 1 hastada 1/6, 3 hastada 2/6, 1 hastada 3/6, 1 hastada 4/6 ve histolojik aktivite indeksleri 3 hastada 6/18, 1 hastada 9/18, 2 hastada 11/18

olarak raporlanmıştır. Fibrozis skorlarının ortalaması 2,33/6 ve histolojik aktivite indekslerinin ortalaması 8,17/18 idi. 4 hastada (%44) ALT yanıtı alınamazken, 2 hastada (%22) tedavi sonrası hem HDV-RNA negatifleşmesi hem de ALT normalizasyonu görüldü ve bu 2 hastada nüks saptanmadı. ALT düzeyleri 1 hastada (%11) hep normal aralıktaydı. Siroz tanısı 2 hastaya (%22) konurken 1 hastaya (%11) karaciğer nakli gerçekleştirildi. Siroz tanılı 2 hastadan 1'inde Delta hepatiti takibinin 3.yılında yapılan karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru 2/6 histolojik aktivite indeksi 9/18 olarak raporlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların albumin değerleri incelendiğinde 1. yılda 4 hastada (%7), 2. yılda 4 hastada (%9), 3. yılda 3 hastada (%8), 4. yılda 2 hastada (%5), 5. yılda 4 hastada (%6), 6. yılda 1 hastada (%3) 3,5 mg/dL'nin altındaydı.

Trombosit sayısı 1. yılda 14 hastada (%18), 2. yılda 13 hastada (%23), 3. yılda 10 hastada (%21), 4. yılda 9 hastada (%19), 5. yılda 9 hastada (%28), 6. yılda 7 hastada (%23) 150000/uL'nin altındaydı. Trombosit sayısı 1. yılda 4 hastada (%5), 2. yılda 6 hastada (%11), 3. yılda 5 hastada (%10), 4. yılda 3 hastada (%6), 5. yılda 3 hastada (%9), 6. yılda 2 hastada (%7) 100000/uL'nin altındaydı.

Dört grup arasında ALT ortalama değerleri ve normal aralıkta bulunmaları açısından 1. yıl, 4. yıl, 5. yıl ve 6. yıllarda; AST ortalama değerleri ve normal aralıkta bulunmaları açısında 3. yıl dışında tüm yıllarda; trombosit ortalama değerleri ve normal aralıkta bulunmaları açısından 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıllarda; HBV-DNA ortalama değerleri ve negatif veya saptanabilir düzeyde bulunmaları açısından 6. yılda; HDV-RNA ortalama değerleri ve negatif veya saptanabilir düzeyde bulunmaları açısından 1. yıl, 3. yıl, 4. yıl, 5. yıl ve 6. yıllarda; GGT ortalama değerleri açısından 1. yılda, PT ortalama değerleri açısından 1.yılda, total bilirubin ortalama değerleri açısından 1. ve 2. yılda; albümin ortalama değerleri açısından 2.yıl, 4.yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.1 ve 4.2).

Cinsiyet açısından, tanı aldıkları yaş ortalamalarına göre, HBeAg serolojik durumuna göre ve GGT, ALP, total bilirubin, PT, INR, albümin, AFP değerleri normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında dört grup arasında tüm yıllarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Siroz tanısı alan hastaların 5'i erkek (%71) ve 2'si kadındı (%29). Siroz tanısı aldıkları yaş ortalaması ise 48,9 yıl idi. Siroz tanısı alan 7 hasta ile diğer hastaların AST, ALT, INR, albumin, trombosit sayısı, HDV-RNA ve HBV-DNA değerleri karşılaştırıldı. Sirotik hastalarda AST, ALT, INR değerlerinin daha yüksek; trombosit sayısı, albumin ve HDV-RNA değerlerinin ise daha düşük seyrettiği görüldü (Tablo 4.3 ve 4.4).

Her iki grup arasında AST değerleri açısından sirotik hastalarda daha yüksek olmak üzere 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). 5. yılda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3). AST değerleri normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise 1. yıl, 2. yıl, 4. yıl ve 5. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Her iki grup arasında ALT değerleri açısından sirotik hastalarda daha yüksek olmak üzere 1. yıl, 2. yıl, 4. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). 3. ve 5.yılda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3). ALT değerleri normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise 2. yıl, 4. yıl, 5. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Her iki grup arasında sirotik hastalarda daha uzun olmak üzere INR değerleri açısından 5. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3). INR değerleri normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise 1. yıl, 2. yıl, 4. yıl, 5. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

		TEDAVİSİZ GRUP		KOMBİNE TEDAVİ GRUBU		ORAL ANTİVİRAL GRUBU		PEG-İFN GRUBU		
		n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama	p
AST (U/L)	1. YIL	43	26.49	15	228.07	18	46.5	7	39.57	**0.000**
	2. YIL	28	28.11	14	38.07	13	39.46	5	60.8	**0.002**
	3. YIL	22	26.09	11	41.73	12	31.75	6	33.17	**0.035**
	4. YIL	20	20.35	12	48.17	11	40	5	31.8	**0.000**
	5. YIL	13	21.69	11	48.27	8	32.75	3	60.67	**0.002**
	6. YIL	12	18.92	11	52.36	6	38.33	2	62	**0.001**
ALT (IU/L)	1. YIL	43	29.93	15	188.93	18	62.94	7	54	**0.002**
	2. YIL	28	33.96	14	36.5	13	48.54	5	51.8	0.145
	3. YIL	22	30.82	11	48.73	12	36.25	6	32.33	0.210
	4. YIL	20	20.65	12	59.42	12	54.75	5	53.4	**0.000**
	5. YIL	13	23.31	11	51.27	8	38.5	3	85.33	**0.010**
	6. YIL	12	22.75	11	61	6	35.83	2	130	**0.011**
GGT (U/L)	1. YIL	30	25.93	12	56.5	14	45.5	5	51.2	**0.013**
	2. YIL	23	33.39	10	41.6	12	22.17	4	76	0.111
	3. YIL	21	33.38	10	45.9	10	27.2	5	71.2	0.273
	4. YIL	17	21.94	11	37.27	11	37.55	5	84.4	0.054
	5. YIL	10	21.6	11	40	7	39.29	3	72.33	0.341
	6. YIL	11	23.55	10	32.4	6	53.33	2	60	0.461
ALP (U/L)	1. YIL	15	72.4	9	83	5	107.8	3	65	0.170
	2. YIL	14	76.21	8	83	9	94.22	2	57	0.351
	3. YIL	12	87.5	9	83.44	8	103.38	3	75.33	0.792
	4. YIL	14	88.07	8	86.5	10	104.8	4	75.25	0.304
	5. YIL	7	72.43	8	86.75	4	103	3	87	0.487
	6. YIL	10	73.1	9	122.89	5	113	2	74.5	0.192
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	1. YIL	20	0.4385	10	1.579	13	0.7415	6	0.6217	**0.003**
	2. YIL	18	0.4361	11	0.6864	10	0.736	4	0.7825	**0.027**
	3. YIL	14	0.5479	10	0.585	10	0.61	5	0.638	0.778
	4. YIL	14	0.5071	10	0.788	8	0.9288	5	0.562	0.286
	5. YIL	5	0.414	9	0.55	7	0.6357	2	0.595	0.593
	6. YIL	10	0.41	10	0.832	5	0.486	2	0.5	0.090
PT (sn)	1. YIL	33	12.47	11	13.9909	12	13.4333	5	12.58	**0.007**
	2. YIL	17	12.65	10	13.04	8	13.65	3	11.3333	0.159
	3. YIL	11	13.79	4	13.275	7	13.9571	5	13.32	0.699
	4. YIL	11	13.42	7	13.5714	9	14.6778	5	12.7	0.411
	5. YIL	8	12.97	5	13.56	6	14.35	2	14.8	0.175
	6. YIL	7	13.91	8	14.5125	5	13.84	1	14.5	0.869

Tablo 4.1. Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1

		TEDAVİSİZ GRUP		KOMBİNE TEDAVİ GRUBU		ORAL ANTİVİRAL GRUBU		PEG-İFN GRUBU		
		n	**Ortalama**	**n**	**Ortalama**	**n**	**Ortalama**	**n**	**Ortalama**	**p**
INR	1. YIL	32	1.0147	11	1.1073	12	1.0767	5	1.008	0.053
	2. YIL	17	0.9921	10	1.067	8	1.0675	3	0.9167	0.320
	3. YIL	11	1.0782	4	1.0825	7	1.0786	5	1.028	0.672
	4. YIL	11	1.03	7	1.1	9	1.1767	5	0.958	0.119
	5. YIL	8	0.9913	5	1.062	6	1.1117	2	1.17	0.093
	6. YIL	7	1.0486	7	1.1786	5	1.088	1	1.09	0.438
ALB (mg/L)	1. YIL	29	4.3424	13	4.1185	12	3.9167	4	4.3125	0.088
	2. YIL	20	4.3145	11	3.8682	11	4.2245	4	3.9325	**0.035**
	3. YIL	15	4.2747	6	3.94	11	4.2009	5	4.368	0.260
	4. YIL	17	4.5335	10	4.08	11	4.3236	5	4.036	**0.015**
	5. YIL	8	4.5662	6	3.9764	8	4.4463	3	4.36	0.163
	6. YIL	12	4.7283	11	3.9964	6	4.3317	2	4.4	**0.005**
AFP (ng/mL)	1. YIL	35	3.4989	13	5.7923	15	6.566	4	5.6675	0.494
	2. YIL	16	3.2788	12	8.6042	10	4.266	4	5.6075	0.223
	3. YIL	14	3.8971	9	6.8722	10	5.043	5	82.448	0.185
	4. YIL	14	4.0264	10	3.088	10	8.277	5	5.132	0.399
	5. YIL	6	2.7583	8	10.35	6	2.7267	3	5.4033	0.589
	6. YIL	10	4.688	7	20.1071	5	2.638	2	8.53	0.325
PLT (hücre/uL)	1. YIL	42	231047.62	15	154400	17	218470.59	6	162166.67	**0.000**
	2. YIL	28	220346.43	13	135076.92	13	238230.77	3	202666.67	**0.002**
	3. YIL	22	220454.55	10	143900	11	227636.36	5	220000	**0.030**
	4. YIL	20	226650	11	180909.09	11	205000	5	178200	0.083
	5. YIL	12	211333.33	9	154666.67	8	193250	3	169333.33	0.089
	6. YIL	12	247666.67	11	197545.45	6	220166.67	2	131500	0.061
HDV RNA (IU/mL)	1. YIL	24	1.17	11	1039319.64	11	7108.28	5	2502952.2	**0.000**
	2. YIL	12	1594.5	11	34330.73	4	0	5	2183263.8	0.055
	3. YIL	8	0	9	2434087	7	52007.86	6	2171.67	**0.006**
	4. YIL	11	0	6	1184211.67	6	35603.5	4	0	**0.000**
	5. YIL	8	0	4	2858563.25	2	0	2	28405.5	**0.007**
	6. YIL	10	0	7	139763.25	4	0	2	32870.5	**0.007**
HBV DNA (IU/mL)	1. YIL	42	2199.55	15	22993210.87	18	8468571.89	7	672.29	0.146
	2. YIL	21	2126.29	12	3702.17	12	273782.33	5	74.8	0.453
	3. YIL	16	7589.25	12	1558.75	11	1961.55	6	754	0.073
	4. YIL	20	214.85	11	9636383.91	10	7624.9	5	452.6	0.752
	5. YIL	11	3438.45	8	16.5	8	48.63	3	21.33	0.485
	6. YIL	11	2941.55	9	9.33	6	2.33	3	3.33	**0.000**

Tablo 4.2. Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2

Her iki grup arasında albumin değerleri açısından sirotik hastalarda daha düşük olmak üzere 2.yıl, 4.yıl ve 6.yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3). Albumin değerleri normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise 3. yıl, 4. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Her iki grup arasında trombosit sayısı açısından sirotik hastalarda daha düşük olmak üzere 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). 5. yılda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4). Trombosit sayısı normal aralıkta olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 6. yılda yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Her iki grup arasında HDV-RNA değerleri açısından non-sirotik hastalarda daha yüksek olmak üzere 1. yıl, 4. yıl ve 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4). HDV-RNA değerleri negatif veya saptanabilir düzeyde olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında 1. yıl, 4. yıl ve 6. yılda yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Her iki grup arasında HBV-DNA değerleri açısından non-sirotik hastalarda daha yüksek olmak üzere 1. yıl, 2.yıl ve 4.yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer yıllarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4). HBV-DNA değerleri negatif veya saptanabilir düzeyde olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında 1. yıl ve 4. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

		NON-SİROTİK HASTALAR		SİROTİK HASTALAR		
		n	**Ortalama**	**n**	**Ortalama**	p
AST (U/L)	1.YIL	78	67.21	5	86.40	**0.014**
	2.YIL	55	31.96	5	75.80	**0.004**
	3.YIL	47	29.91	4	51.75	**0.034**
	4.YIL	43	30.05	5	58.40	**0.003**
	5.YIL	30	33.07	5	53.00	0.081
	6.YIL	28	33.50	3	73.00	**0.038**
ALT (IU/L)	1.YIL	78	66.56	5	88.00	**0.043**
	2.YIL	55	36.49	5	69.00	**0.033**
	3.YIL	47	35.34	4	45.50	0.240
	4.YIL	44	39.55	5	62.00	**0.032**
	5.YIL	30	38.30	5	56.40	0.144
	6.YIL	28	43.57	3	66.33	**0.044**
INR	1.YIL	55	1.04	5	1.12	0.141
	2.YIL	33	1.01	5	1.12	0.109
	3.YIL	25	1.06	2	1.25	0.610
	4.YIL	29	1.05	3	1.34	0.196
	5.YIL	18	1.02	3	1.29	**0.008**
	6.YIL	18	1.06	2	1.56	**0.023**
ALBUMİN (mg/L)	1.YIL	53	4.22	5	3.97	0.305
	2.YIL	41	4.23	5	3.52	**0.006**
	3.YIL	33	4.27	4	3.69	0.063
	4.YIL	38	4.38	5	3.86	**0.027**
	5.YIL	21	4.39	4	4.21	0.394
	6.YIL	27	4.48	4	3.66	**0.023**

Tablo 4.3. Sirotik hastalarla diğer hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1

		NON-SİROTİK HASTALAR		SİROTİK HASTALAR		
		n	**Ortalama**	**n**	**Ortalama**	p
TROMBOSİT SAYISI (hücre/uL)	1.YIL	75	216000.00	5	101400.00	**<0.001**
	2.YIL	52	216148.08	5	78200.00	**<0.001**
	3.YIL	44	215863.64	4	98750.00	**0.006**
	4.YIL	43	216511.63	4	89750.00	**0.003**
	5.YIL	27	193444.44	5	151800.00	0.177
	6.YIL	28	231250.00	3	84666.67	**0.008**
HDV RNA (IU/mL)	1.YIL	47	481872.85	4	344368.00	**0.001**
	2.YIL	29	389065.21	3	10066.67	0.909
	3.YIL	26	842328.27	4	95833.25	0.079
	4.YIL	25	71343.56	2	2767651.00	**0.006**
	5.YIL	15	762283.53	1	56811.00	0.147
	6.YIL	21	46571.71	2	33038.50	**0.034**
HBV DNA (IU/mL)	1.YIL	77	6460123.68	5	4.20	**0.005**
	2.YIL	46	73365.87	4	2.50	**0.033**
	3.YIL	40	4144.52	5	90.60	0.126
	4.YIL	41	2587391.02	5	0.00	**0.017**
	5.YIL	26	1476.23	4	6.50	0.246
	6.YIL	27	1202.41	2	0.00	0.220

Tablo 4.4. Sirotik hastalarla diğer hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2

5. TARTIŞMA

Delta hepatiti tedavisinde ilk hedef olan HDV-RNA'nın negatifleşmesi çalışmamızda pegile interferon grubunda %67 (4/6 hasta) oranında gerçekleşirken, bu gruptaki hasta sayısının azlığı elde edilen oranın yüksekliği ile ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan kombine tedavi grubundaki hastaların %33'ünde (5/15 hasta), tedavisiz hasta grubunda 2 hastadan birinde HDV-RNA'nın negatifleşmesi ve oral antiviral grubundaki hiçbir hastada HDV-RNA'nın negatifleşmemesi mevcut tedavilerin başarısının sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır. Delta hepatiti tedavisi için pegile interferon ile yapılan çalışmalarda tedavi sonrası HDV-RNA negatifleşmesi Kamal ve arkadaşlarının çalışmasında %19, Heller ve arkadaşlarının çalışmasında %30, Gheorge ve arkadaşlarının çalışmasında %33 ve Bockmann ve arkadaşlarının çalışmasında %17 oranlarında bildirilmiştir (60–63). Gheorghe ve arkadaşları, 52 hafta süreyle pegile interferon alfa-2b ile tedavi edilen 36 hastanın 12'sinde (%33) HDV-RNA'nın negatifleştiğini bildirmiştir. Bu oran 104 haftalık takip süresinin sonunda %25'e düşmüş, 7 hastada (%19) hem virolojik hem biyokimyasal yanıt alındığı bildirilmiştir. HDV-RNA negatifleşmesi oranı çalışmamızdakine benzer olduğu gibi HDV-RNA negatifleşmesi ile birlikte ALT yanıtı alınma oranı da benzer bulunmuştur. Bu çalışmada tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsilerinde histolojik aktivite indeksi ortalaması 9,72/18, fibrozis ortalaması ise 2,03/6 olup çalışmamızdaki biyopsi sonuçlarına yakın olduğu görüldü (62). Albayrak ve arkadaşları ise 2012'de Erzurum'da yaptıkları çalışmada pegile interferon verilen 12 hastaya yapılan karaciğer biyopsilerinde histolojik aktivite indeksi ortalamasının 8,92/18 ve fibrozis ortalamasının ise 1,91/6 olduğunu bildirmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 52,5 yıl olduğu bu çalışmada hastaların karaciğer biyopsilerindeki fibrozis skorlarının ortalamasının daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu çalışmada 27 hastanın tedavi öncesi HDV-RNA ortalaması (274436 kopya/mL) çalışmamızdaki ortalamalara göre (kombine tedavi grubunda 1039319 IU/mL, pegile interferon grubunda 2502952 IU/mL) daha düşük olup tedavi sonrası 12. ayda 27 hastanın 10'unda (%37) HDV-RNA negatifleşmiştir (64). HDV için şu ana kadar yapılan çalışmalarda kısmi de olsa etkinliği gösterilen tek tedavi pegile interferon tedavisidir. Ancak HDV'nin hücre içi

interferon yanıt mekanizmalarını bozması nedeniyle pegile interferonun HDV-RNA negatifleşmesindeki etkisinin sınırlı kaldığı görülmektedir (27). Bu nedenle kronik Delta hepatitinde farklı tedavilere ihtiyaç olduğu açıktır.

Pegile interferonla beraber hepatit B tedavisinde kullanılan oral antivirallerden birinin beraber kullanıldığı kombine tedavinin etkisini değerlendirmek amacıyla Wedemeyer ve arkadaşlarının 90 hasta ile yaptıkları çalışmada pegile interferon ve adefovir alan 31 hastanın 7'sinde (%23), pegile interferon ve plasebo alan 29 hastanın 7'sinde (%24) tedavinin 48. haftasında HDV-RNA negatifleşmiştir. Sadece adefovir alan 30 hastanın ise hiçbirinde HDV-RNA negatifleşmesi görülmemiştir (65). Bu çalışmada adefovir monoterapisi ile HDV-RNA negatifleşmesi görülmediği gibi başka çalışmalarda lamivudin ve entekavir monoterapilerinin de HDV-RNA negatifleşmesi üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (66–68). Kombine tedavinin etkinliği için yapılan başka bir çalışmada pegile interferon + tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tedavisi alan 59 hastadan 28'inde (%48) ve pegile interferon + plasebo alan 61 hastadan 20'sinde (%33) HDV-RNA negatifleşmiştir (69). Adefovir ve TDF ile yapılan bu iki çalışmada kombine tedavinin HDV-RNA negatifleşmesi açısından ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde lamivudin ve pegile interferon kombine tedavisinin de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü olmadığı başka bir çalışma ile gösterilmiştir (66). Tüm bu çalışmalardan pegile interferon tedavisine oral antiviral eklenmesinin HDV-RNA negatifleşmesi üzerine ekstra bir etkisi olmadığı ve oral antiviralin tek başına verilmesinin de fayda sağlamadığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da kombine tedavinin pegile interferon tedavisine ek bir katkı sağlamadığı ve oral antiviral monoterapisinin HDV-RNA negatifleşmesine etkisinin olmadığı görülmektedir.

HBV-DNA ve HDV-RNA pozitifliğinin karaciğer ilişkili klinik olay gelişimine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada HBV-DNA ve HDV-RNA pozitif olan hasta grubunda HBV-DNA ve HDV-RNA negatif olanlara göre daha fazla HCC, assit ve karaciğer yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (%77'ye karşı %21) (70). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada 15 yıllık sağkalım oranları HBV-DNA negatif seyreden hastalarda %78,3 iken HBV-DNA pozitif olanlarda %57,6 olarak bildirilmiştir. Önceki çalışmayı destekler şekilde bu çalışmada da HBV-DNA ve HDV-RNA pozitifliği olan hastalarda klinik remisyon daha az görülmüştür (71). Romeo ve

arkadaşlarının bir çalışmasında yüksek HDV-RNA düzeyleri siroz ve HCC gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (72). HDV-RNA'nın negatifleşmemesi ve takip süresi boyunca pozitif kalması da karaciğer ilişkili mortalitenin önemli bir öngörücüsü olarak gösterilmiştir (73). Mevcut çalışmalardan kronik Delta hepatitinde zaman geçtikçe siroz gelişim riskinin arttığı ve bu riskin HDV-RNA ve HBV-DNA pozitif olan hastalarda daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. HDV-RNA pozitifliği ile siroz gelişimi arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda daha net gösterilmişken, HDV-RNA pozitifliği ile HCC gelişimi arasındaki direkt ilişki için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü yapılan çalışmalarda hastaların birçoğunda siroz tanısı olduğundan HCC gelişiminin siroza sekonder mi geliştiği yoksa direkt onkojenik etki ile mi olduğu net olarak ortaya konamamıştır.

HDV-RNA'nın pozitif olması ve takip süresi boyunca pozitif seyretmesi siroz ve HCC açısından bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (70,72). Ancak serum HDV-RNA'sı negatif olan hastalarda bu riskin tamamen ortadan kalktığını söylemek mümkün değildir. HDV hepatositler içerisinde oluşturduğu endoplazmik retikulum stresi ile fibrozis yolaklarını ve inflamasyonu aktive ederek siroz gelişimini hızlandırmaktadır. HDV, doğal immün sistem tarafından temizlenmeye çalışılsa da HDV'nin JAK tirozin kinaz aracılığıyla interferon yanıtını bozması kronik bir inflamasyon yanıtına sebep olur. Doğal immün sistem tarafından tam olarak temizlenemeyen HDV, yukarıda geçen mekanizmalarla ilerleyici karaciğer hastalığına neden olur (20). Delta hepatiti tanılı hastaların karaciğer biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada serum HDV replikasyon düzeyleri ile karaciğerdeki inflamasyon arasında bir korelasyon bulunmamıştır (74). Negro ve arkadaşlarının çalışmasında ise intrahepatik HDAg ekspresyonu ile karaciğer inflamasyonu arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür (75). Bu çalışmalar göz önüne alındığında Delta hepatitinde serum HDV-RNA seviyeleri düşük veya negatif olsa bile hücresel düzeyde hasarın devam edebildiği görülmektedir. Bunu destekleyen 9 yıllık takibi içeren bir çalışmada başlangıçta 112 hastanın (%93) HDV-RNA'sı pozitifken takip süresinin sonunda bu sayı 80'e (%66) düşmüş. HDV-RNA'sı pozitif olan hasta sayısı zamanla azalmasına rağmen siroz tanısı olan hasta sayısı aynı süre içerisinde 65'ten (%54) 86'ya (%71) yükselmiş (76).

HDV enfeksiyonun seyri sırasında mitoz kontrol mekanizmalarının bozulması, p53, GSTP1 gibi genlerin ekspresyonunun inhibe edilmesi, c-Fos proto-onkogeninin aktivasyonu ve clusterin üzerindeki epigenetik değişiklikler gibi yollarla malign transformasyona zemin hazırlanmaktadır (20). Toplam 93 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde Delta hepatiti tanısı olan hastalarda HBV monoenfeksiyonuna göre HCC gelişiminin anlamlı olarak hafif düzeyde arttığı gösterilmiştir (OR 1.28, %95 güven aralığında 1.05-1.57), ancak HIV koenfeksiyonu olanlarda ise yüksek oranda arttığı bildirilmiştir (OR 7.13, %95 güven aralığında 2.83-17.92) (77). Siroz tanılı 200 hastanın incelendiği başka bir çalışmada anti-HDV pozitif olan hastalarda HBV monoenfeksiyonuna göre HCC riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (78).

Mangia ve arkadaşlarının 55 hastanın 15 yıllık takiplerini inceledikleri bir çalışmada siroz, karaciğer nakli veya ölüm gerçekleşen 30 hastanın diğer 25 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p:0.21) başlangıç ALT değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup trombosit sayısı açısından karşılaştırıldığında ise siroz, karaciğer nakli veya ölüm gerçekleşen grupta trombosit sayısı daha düşük olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.028) (79). Surana ve arkadaşları 1027 kronik viral hepatit (HCV:701, HBV:240, HDV:86) tanılı hastada sirozu öngörmede kullanılabilecek biyokimyasal belirteçleri araştırmış. Bu çalışmada AST, ALT, ALP, PT, albümin, total bilirubin ve trombosit sayısı değerlerinin karaciğer biyopsisindeki fibrozis evrelemesi ile ilişkili olduğu; ancak bu parametrelerden AST, ALT, ALP, PT ve trombosit sayılarının >0,3 Spearman korelasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu 5 parametre içerisinde de trombosit sayısının diğerlerine göre sirozu daha iyi öngördüğü ve 143000/uL altındaki trombosit değerinin sirozu öngörmedeki negatif prediktif değerinin %94 olduğu gösterilmiştir (80). Çalışmamızda siroz tanılı hastalarda diğer hastalara göre AST, ALT ve INR değerlerinin daha yüksek olduğu, albumin ve trombosit değerlerinin ise daha düşük olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 4.3, Tablo 4.4). Kronik Delta hepatitinde siroz gelişimi açısından kötü prognostik faktörler; AST, ALT, INR yüksekliği, trombositopeni ve albumin değerinin düşüklüğü olarak çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda gözlemlenmektedir. Buna göre Delta hepatiti hastalarında bu prognostik testlerde bozukluk olması durumunda siroz ve HCC açısından yakın takip edilmesi ve gerekirse de karaciğer nakli için hazırlanması uygun olacaktır.

Çalışmamızda hastalar ortalama 4,4 yıl takip edilmiş olup 93 hastadan 7'sinde siroz ve siroz gelişen hastalardan birinde HCC gelişmiştir. Siroz nedeniyle 2 hastaya ve HCC nedeniyle de 1 hastaya karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Wedemeyer ve arkadaşlarının pegile interferon ve adefovir tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmadaki hasta grubunun 10 yıllık takiplerini Wranke ve arkadaşları incelemiş. İlk çalışmada bulunan 90 hastadan 60 tanesi uzun dönem takip edilmiş (takip süresi median değeri 8,9 yıl). Tedavi bitiminde HDV-RNA yanıtı alınan toplam 14 hastadan 8'inde HDV-RNA tekrar pozitifleşmiş. Toplam 12 hastada karaciğer ilişkili klinik olay gerçekleşmiş. Bu 12 hastadan 10'unda karaciğer dekompansasyonu ve 2'sinde HCC gelişmiş. Dekompansasyon gelişen 10 hastadan 2'sinde daha sonra HCC gelişirken, ilk olarak HCC gelişen 2 hastada da karaciğer dekompansasyonu gelişmiş ve 3 hastada HCC nedeniyle olmak üzere toplam 6 hastada karaciğer nakli gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu hastalardan 2'si HCC, 1'i varis kanaması ve 1'i de dekompanse siroz nedeniyle olmak üzere 4 hasta mortal sonuçlanmış. Bu çalışmada karaciğer ilişkili klinik olay gerçekleşmesi için geçen ortalama süre 5,9 yıl olarak hesaplanmıştır (81). Çalışmamızda ortalama takip süresi 4,38 yıl gibi nispeten kısa sayılabilecek bir süre olduğundan siroz ve HCC gelişme oranları diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Çalışmamızda karaciğer hasarına bağlı ölüm gerçekleşmemesi öncelikle siroz ve HCC gelişme oranlarının düşüklüğüne bağlı olduğunu ve hastalığın aktivitesinin düşük seyrederek komplikasyon gelişimi açısından sınırlı karaciğer hasarına sebep olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan siroz ve HCC gelişen hastaların karaciğer biyopsilerine bakıldığı zaman başlangıç skorlarının hastalığın gidişatını göstermede yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır.

Bockmann ve arkadaşları 49 Delta hepatiti tanılı hastada karaciğer ilişkili ciddi klinik olay gelişimini değerlendirdikleri ortalama takip süresi 3 yıl (süre aralığı 0.25-7,67 yıl) olan çalışmada, 49 hastanın 11'inde karaciğer ilişkili ciddi klinik olay (HCC, karaciğer nakli ve ölüm) gerçekleşmiş. Çalışmanın başlangıcında 18 hastada siroz tanısı var iken 8 hastada HCC gelişmiş, toplam 8 hasta ölmüş ve 2 hastaya da karaciğer nakli yapıldığı bildirilmiştir. HCC gelişen tüm hastalarda siroz tanısı mevcutmuş. HDV-RNA 49 hastadan 34'ünde pozitif iken 18'i pegile interferon tedavisi almış. Dikkat çekici olarak HDV-RNA negatif olan 15 hastadan 2'sinde HCC gelişmiş. Pegile interferon alan hastalar arasında HCC gelişimi veya ölüm görülmemiş.

Karaciğer ilişkili ciddi klinik olay gelişen 11 hastadan 10'unun pegile interferon kullanmadığı bildirilmiştir (63). Ortalama takip süresi çalışmamızdan daha kısa olmasına rağmen oran olarak daha fazla HCC, karaciğer nakli ve ölüm gerçekleşmesi başlangıçta siroz tanısı olan hastaların sayısının fazlalığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta siroz tanısı olan hasta yoktu.

Rizzetto ve arkadaşlarının bir çalışmasında kronik Delta hepatiti tanılı 75 hastanın 6 yıla kadar olan takiplerinde 31 (%41) hastada siroz geliştiği bildirilmiştir (82). İtalya'da yapılan yaklaşık 20 yıllık takip süreli başka bir çalışmada ise başlangıçta sirozu olmayan hastaların %42'sinde siroz geliştiği görülmüştür (83). Wranke ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında anti-HDV pozitif olan 136 hastanın uzun dönem klinik gidişatları incelenmiş. Ortalama takip süresi 5,2 yıl (değer aralığı 0,6-18,8 yıl) olan çalışmada başlangıçta sirozu olmayan 74 hastadan 30'unda siroz gelişmiş. Çalışmada değerlendirilen 136 hastadan 26'sında karaciğer nakli ihtiyacı gelişmiş, 3 hastada ise karaciğer yetmezliği nedeniyle ölüm gerçekleşmiş. Bu çalışmada pegile interferon alan hastalarla almayan hastalar karşılaştırıldığında HCC gelişimi açısından anlamlı fark saptanmazken, pegile interferon alan hastalarda karaciğer dekompansasyonu ve karaciğer nakil ihtiyacının daha az görüldüğü saptanmıştır (84). Kamal ve arkadaşları 337 hastayı inceledikleri bir çalışmada anti-HDV pozitif hastalarda HDV-RNA pozitifliğinin karaciğer ilişkili ciddi klinik olaylara etkisini araştırmışlar. HDV-RNA pozitif 233 hasta ile HDV-RNA negatif olan 91 hasta karşılaştırıldığında HDV RNA'nın pozitif olmasının HCC gelişimine ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiş. Ancak HDV RNA'sı pozitif olan hastalarda karaciğer dekompansasyonu, ölüm ve karaciğer nakli istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmüş. Karaciğer ilişkili herhangi bir klinik olay (dekompansasyon, HCC, karaciğer nakli ve ölüm) gelişme riski HDV-RNA pozitif olan hastalarda 3,83 kat artarken bu oran sirozlu hastalarda 11,01 olarak hesaplanmıştır. Siroz tanısı olan hastalarda HCC, karaciğer dekompansasyonu, karaciğer nakli ve ölüm görülme riskinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (60). Kronik Delta hepatitinin uzun dönem sonuçları ile ilgili yapılan çalışmalarda siroz varlığının karaciğer ilişkili klinik olay gelişimi açısından çok önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bockmann ve arkadaşlarının çalışmasında (63) karaciğer ilişkili ciddi klinik olaylar pegile interferon almayan hastalarda daha çok görülmüş olsa da çalışmaların çoğunluğuna baktığımızda

Delta hepatiti tanılı hastaların tedavisiz takibinde siroz ve HCC gelişiminin tedavi alanlara göre anlamlı bir fark teşkil etmediği ve tedavi almanın siroz ve HCC gelişimini önleme açısından etkisinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da siroz ve HCC gelişen hastaların tamamı tedavi alan hastalardı.

Çalışmamızın sınırlılıkları (limitasyonları), sadece kliniğimize başvuran hastaların değerlendirilmesi nedeniyle çalışmanın kesitsel özellikte kalması, hastaların genç yaş grubunda olması, hastaların büyük kısmının tedavisiz ve HDV-RNA negatif olması, pegile interferon tedavisi alan hasta sayısının az olması, takip süresinin orta vade olarak kabul edilecek sürede kalması, 10-15 yıl gibi uzun sürelere ulaşmaması, takip süresi içerisinde zamanla hasta sayısının azalmış olması ve gruplardaki hasta sayılarının yüksek ve benzer olmaması olarak dikkat çekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan genç yaş grubundaki Delta hepatitli hastalarda siroz, HCC gelişimi ve karaciğer nakli ihtiyacı diğer çalışmalarda bildirilen oranlara göre daha az gerçekleşmiştir. Pegile interferon tedavisi HDV-RNA negatifleşmesinde kısmi yarar sağlasa da bu tedavinin siroz ve HCC gelişimini önlemede beklenilen düzeyde olmadığı gözlemlenmiştir. Kronik Hepatit B tedavisi için kullanılan oral antiviral ilaçların tek başına ya da pegile interferon tedavisi ile kombine olarak kullanımının ek bir fayda sağlamadığı görülmüştür. HDV-RNA negatif, tedavisiz hasta grubunda siroz ve HCC gelişme riskinin herhangi bir antiviral tedavi alanlara göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Delta hepatiti tanısının konması ile siroz tanısının konmasına kadar geçen sürenin çok uzun yıllar olmadığı görülmüştür. Karaciğerde inflamasyon ve hasarın göstergeleri olan AST, ALT, INR yüksekliği ile albumin ve trombosit düşüklüğü olan hastalarda siroz gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalığın seyrini biyokimyasal parametrelerdeki bozukluğun derecesi ve bu parametrelerdeki çeşitlilik belirlemektedir. Delta hepatiti tanısı konduktan sonra yapılan biyopsi sonuçlarındaki fibrozis ve HAİ skorlarının hastalığın seyrini öngörmede yetersiz olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et 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 [Internet]. 1977 Dec 1 [cited 2023 Feb 10];18(12):997–1003. Available from: https://gut.bmj.com/content/18/12/997

2. Rizzetto M. The adventure of delta. Liver Int [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Feb 11];36 Suppl 1:135–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725911/

3. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 11];378(9785):73–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511329/

4. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020 Sep 1;73(3):523–32.

5. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Jul 25];68(3):512–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228220/

6. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. Journal of Infectious Diseases. 2020 May 15;221(10):1677–87.

7. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. J Hepatol. 2015 Sep 1;63(3):586–92.

8. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos ADO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. Virol J [Internet]. 2017 Sep 13 [cited 2023 Feb 11];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903779/

9. Pathogenesis associated with replication of hepatitis delta virus - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7812659/

10. Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta (δ) virus possesses a circular RNA. Nature 1986 323:6088 [Internet]. 1986 [cited 2023 Feb 10];323(6088):558–60. Available from: https://www.nature.com/articles/323558a0

11. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. Gastroenterology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 11];156(2):461-476.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342879/

12. Polson AG, Bass BL, Casey JL. RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. Nature 1996 380:6573 [Internet]. 1996 Apr 4 [cited 2023 Jul 4];380(6573):454–6. Available from: https://www.nature.com/articles/380454a0

13. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. Prog Clin Biol Res [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2023 Jul 4];364:1–20. Available from: https://europepmc.org/article/med/2020686

14. Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb R, Martin M. Fields Virology, Volumes 1 and 2. 2013 [cited 2023 Jul 5]; Available from: https://socgenmicrobiol.org.uk/pubs/micro_today/book_reviews/MTNOV01/MTN01_13.cfm

15. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jul 25];7(1):31–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051970/

16. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. Gastroenterology [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 4];146(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361467/

17. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. World J Gastroenterol [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 Jul 25];25(32):4580. Available from: /pmc/articles/PMC6718034/

18. Özacar T. Hepatit D Virüsü. In: Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2008. p. 1905–10.

19. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. J Hepatol [Internet]. 2010 May [cited 2023 Jul 11];52(5):658–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346531/

20. Tseligka ED, Clément S, Negro F. HDV Pathogenesis: Unravelling Ariadne's Thread. Viruses [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Aug 22];13(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924806/

21. Mendes M, Pérez-Hernandez D, Vázquez J, Coelho A V., Cunha C. Proteomic changes in HEK-293 cells induced by hepatitis delta virus replication. J Proteomics [Internet]. 2013 Aug 26 [cited 2023 Aug 23];89:24–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770296/

22. Liao FT, Lee YJ, Ko JL, Tsai CC, Tseng CJ, Sheu GT. Hepatitis delta virus epigenetically enhances clusterin expression via histone acetylation in human hepatocellular carcinoma cells. J Gen Virol [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 23];90(Pt 5):1124–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264665/

23. Kang YK, Hong SW, Lee H, Kim WH. Overexpression of clusterin in human hepatocellular carcinoma. Hum Pathol [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Aug 23];35(11):1340–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668890/

24. McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene [Internet]. 2006 Mar 13 [cited 2023 Aug 23];25(11):1639–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16550164/

25. Goto T, Kato N, Ono-Nita SK, Yoshida H, Otsuka M, Shiratori Y, et al. Large isoform of hepatitis delta antigen activates serum response factor-associated transcription. J Biol Chem [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2023 Aug 23];275(48):37311–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961986/

26. Treisman R, Ammerer G. The SRF and MCM1 transcription factors. Curr Opin Genet Dev [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 23];2(2):221–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638115/

27. Pugnale P, Pazienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. Hepatology [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 23];49(2):398–406. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19085955/

28. Liuzzi AR, Kift-Morgan A, Lopez-Anton M, Friberg IM, Zhang J, Brook AC, et al. Unconventional Human T Cells Accumulate at the Site of Infection in Response to Microbial Ligands and Induce Local Tissue Remodeling. J Immunol [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2023 Sep 5];197(6):2195–207. Available from: https://europepmc.org/articles/PMC5009878

29. Kushner T. Delta hepatitis epidemiology and the global burden of disease. J Viral Hepat [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Jul 25];30 Suppl 1(S1):4–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625781/

30. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Feb 16];68(3):512–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228220/

31. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. J Hepatol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 6];74(5):1200–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484770/

32. Yurdaydin C, Toy M. Hepatitis Delta Virus Infection: A Large Burden After All? J Infect Dis [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2023 Feb 16];221(10):1573–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778169/

33. Değertekin H, Yalçin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. Liver International [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2023 Feb 11];28(4):494–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x

34. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, … RICM, 2015 undefined. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP

study. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 13]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15006904

35. Ergen P, Karadağ F, Dergisis ÖAVH, 2020 undefined. Investigating the Prevalence of Hepatitis Delta and Assessment of Treatment Response. cms.galenos.com.tr [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 13]; Available from: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_43017/VHD-26-135-En.pdf

36. Aydemir Ö, Terzi HA, Karakece E, Köroğlu M, Altındiş M. Delta Hepatitis Positivity in Hepatitis B Virus Infected Patients; Coinfection or Superinfection? Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2023 Feb 13];24(2):131–5. Available from: https://acikerisim.sakarya.edu.tr/handle/20.500.12619/65625

37. Kaya S, Çelebi K, Karabey M, Güngör S, Baran N, Gamze Şener A, et al. Evaluation of Hepatitis D Virus serology results of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital. Journal of Immunology and Clinical Microbiology J Immunol Clin Microbiol [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 13];4(3):91–6. Available from: http://www.jiacm.com

38. Yolcu A, Karabulut N, Alaçam S, Önel M, Büyük M, Güllüoğlu M, et al. Frequency of Hepatitis Delta Virus in Hepatitis B Surfaceantigen-positive Patients. Viral Hepatitis Journal [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Feb 13];25(1):14–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/332679781_Frequency_of_Hepatitis_Delta_Virus_in_Hepatitis_B_Surfaceantigen-positive_Patients

39. TOYRAN A, COŞKUN FA, GÜRKAN Y, ÇETİN F, AKSOY A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne2010-2013 Yılları Arasında Başvuran Hastaların HBsAg ve Anti-HDV Seroprevalanslarının Değerlendirilmesi. Viral Hepatitis Journal [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 13];19(3):148–51. Available from: http://search/yayin/detay/179918

40. Korkmaz P, Aykin N, Çağlan Çevİk F, Mustafa GÜLDÜREN H, Alpay Y, İli E, et al. Seropositivity of Delta Hepatitis in HBsAg Positive Patients in Eskişehir Province. [cited 2023 Feb 13]; Available from: http://www.tasl.org.

41. Eser-Karlıdağ G, Fethi E, Hastanesi SŞ, Hastalıkları Ve Klinik İ, Kliniği M, Özgün T, et al. Kronik Hepatit B Hastalarında Hepatit Delta Sıklığı Prevalence of Hepatitis Delta in Chronic Hepatitis B Patients. KLIMIK Derg. 2019;32(3):281–5.

42. Dulger AC, Suvak B, Gonullu H, Gonullu E, Gultepe B, Aydin I, et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. Arch Med Sci [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Feb 13];12(2):415–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186189/

43. Duman Y, Sait Tekerekoğlu M, Ay S, Devlet Hastanesi A, Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD İ, Author C. Seroprevalence of HBsAg, Anti-HBs, anti-HDV and HDVAg in İnönü University Medical Faculty Hospital, 2012. Med Sci (Turkey) [Internet]. 2014 Jun 18 [cited 2023 Feb 13];3(1):982–90. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/medsci/issue/10419/127479

44. Eser-Karlıdağ G. Prevalence of hepatitis delta in chronic hepatitis B patients. KLIMIK Derg. 2019 Dec 1;32(3):281–4.

45. Ayaz C, Sarı T. Treatment results of chronic delta hepatitis patients. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2019 Mar 31;11(1):73–7.

46. Makalesi A, Research Article /. Adıyaman'da HBsAg Pozitif Kişilerde Delta Hepatit Seropozitifliği Seropositivity of Delta Hepatitis in HBsAg Positive Patients in Adıyaman Province. Viral Hepatitis Journal. 2012;19(1):8–10.

47. Uyanıkoğlu A. The Distribution Clinical and Demographic Features of HBsAg Positive Patients in Şanlıurfa Region Ad dress for Cor res pon den ce. Research Article Viral Hepatitis Journal [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 13];21(3):89–93. Available from: https://www.researchgate.net/publication/289500774

48. BAL T. Siirt İlinde Yüksek Hepatit Delta Antikoru Sıklığı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020 Sep 1;

49. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. J Hepatol [Internet]. 2009 May [cited 2023 Jul 4];50(5):1043–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285743/

50. Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6669581/

51. Çelen MK. HDV Enfeksiyonunun Doğal Seyri. In: Tabak F, Balık İ, editors. Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Express Matbaası; 2009. p. 183–6.

52. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7286594/

53. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. J Viral Hepat [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 11];18(7):518–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546500/

54. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. JAMA [Internet]. 2023 Nov 9 [cited 2023 Nov 12]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2811969

55. Negro F, Bergmann KF, Baroudy BM, Satterfield WC, Popper H, Purcell RH, et al. Chronic hepatitis D virus (HDV) infection in hepatitis B virus carrier chimpanzees experimentally superinfected with HDV. J Infect Dis [Internet]. 1988 [cited 2023 Feb 16];158(1):151–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3392412/

56. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jul 7];15(10):1167–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189433/

57. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection

(MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Aug 13];23(1):117–29. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1473309922003188/fulltext

58. Bremer B, Anastasiou OE, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. Liver Int [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jul 9];41(2):295–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217778/

59. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 Nov 7 [cited 2023 Sep 13];21(41):11567–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556987/

60. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. Hepatology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jul 9];72(4):1177–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145073/

61. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Long term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 13];40(1):93. Available from: /pmc/articles/PMC5510621/

62. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Constantinescu I, Caruntu F, et al. Weight-Based Dosing Regimen of Peg-Interferon α-2b for Chronic Hepatitis Delta: a Multicenter Romanian Trial. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Aug 13];20(4):377–82. Available from: https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2011.4.10

63. Bockmann JH, Grube M, Hamed V, Von Felden J, Landahl J, Wehmeyer M, et al. High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV co-infection: longitudinal analysis of a German cohort. BMC Gastroenterol [Internet]. 2020 Jan 30 [cited 2023 Aug 13];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000689/

64. COŞKUN M, KİBAR Yİ, TAY A, YILMAZ H, UYANIKOĞLU A, BAYIR Y, et al. Kronik Hepatit Delta'sı Olan Hastaların Pegile İnterferon Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi. Viral Hepatitis Journal [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 13];18(2):68–70. Available from: http://search/yayin/detay/179728

65. Wedemeyer H, Yurdaydìn C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med [Internet]. 2011 Jan 27 [cited 2023 Dec 17];364(4):322–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21268724/

66. Yurdaydin C, Bozkaya H, Önder FO, Şentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs

interferon. J Viral Hepat [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Aug 16];15(4):314–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307594/

67. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2023 Aug 16];22(3):227–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091060/

68. Kabaçam G, Önder FO, Yakut M, Seven G, Karatayli SC, Karatayli E, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. Clin Infect Dis [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2023 Aug 13];55(5):645–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573857/

69. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Aug 13];19(3):275–86. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1473309918306637/fulltext

70. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabino A, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2023 Aug 23];13(3):413–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.1840130305

71. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. Gastroenterology [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 23];130(6):1625–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697726/

72. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 21 [cited 2023 Aug 23];9(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658127/

73. Romeo R, Ninno E Del, Rumi M, Gastroenterology AR, 2009 undefined. A 28-year study of the course of hepatitis Δ infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 13]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508509001541

74. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. Liver Int [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Aug 23];30(3):430–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840253/

75. Negro F, Baldi M, Bonino F, Rocca G, Demartini A, Passarino G, et al. Chronic HDV (hepatitis delta virus) hepatitis. Intrahepatic expression of delta antigen, histologic activity and outcome of liver disease. J Hepatol [Internet]. 1988 [cited 2023 Aug 23];6(1):8–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3346535/

76. Caviglia GP, Martini S, Ciancio A, Niro GA, Olivero A, Fontana R, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. J Adv Res [Internet].

2021 Nov 1 [cited 2023 Aug 13];33:183–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34603788/

77. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hepatol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jul 9];73(3):533–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151618/

78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 23];46(3):420–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673308/

79. Mangia A, Squillante MM, Fraticelli F, Cavorsi MC, Paroni G, Zaffarano L, et al. HDV RNA Levels and Progression of Hepatitis Delta Infection: A 14 Year Follow Up Experience in Italy. Cells [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Oct 22];12(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37408247/

80. Surana P, Hercun J, Takyar V, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Platelet count as a screening tool for compensated cirrhosis in chronic viral hepatitis. World J Gastrointest Pathophysiol [Internet]. 2021 May 5 [cited 2023 Oct 31];12(3):40. Available from: /pmc/articles/PMC8160599/

81. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçin K, Tabak F, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. J Viral Hepat [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Aug 13];27(12):1359–68. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvh.13366

82. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò 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(4):437–41.

83. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 23];136(5):1629–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208358/

84. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. Hepatology [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Aug 17];65(2):414–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770553/