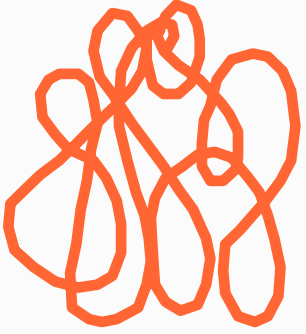


# VİRAL HEPATİT DELTA

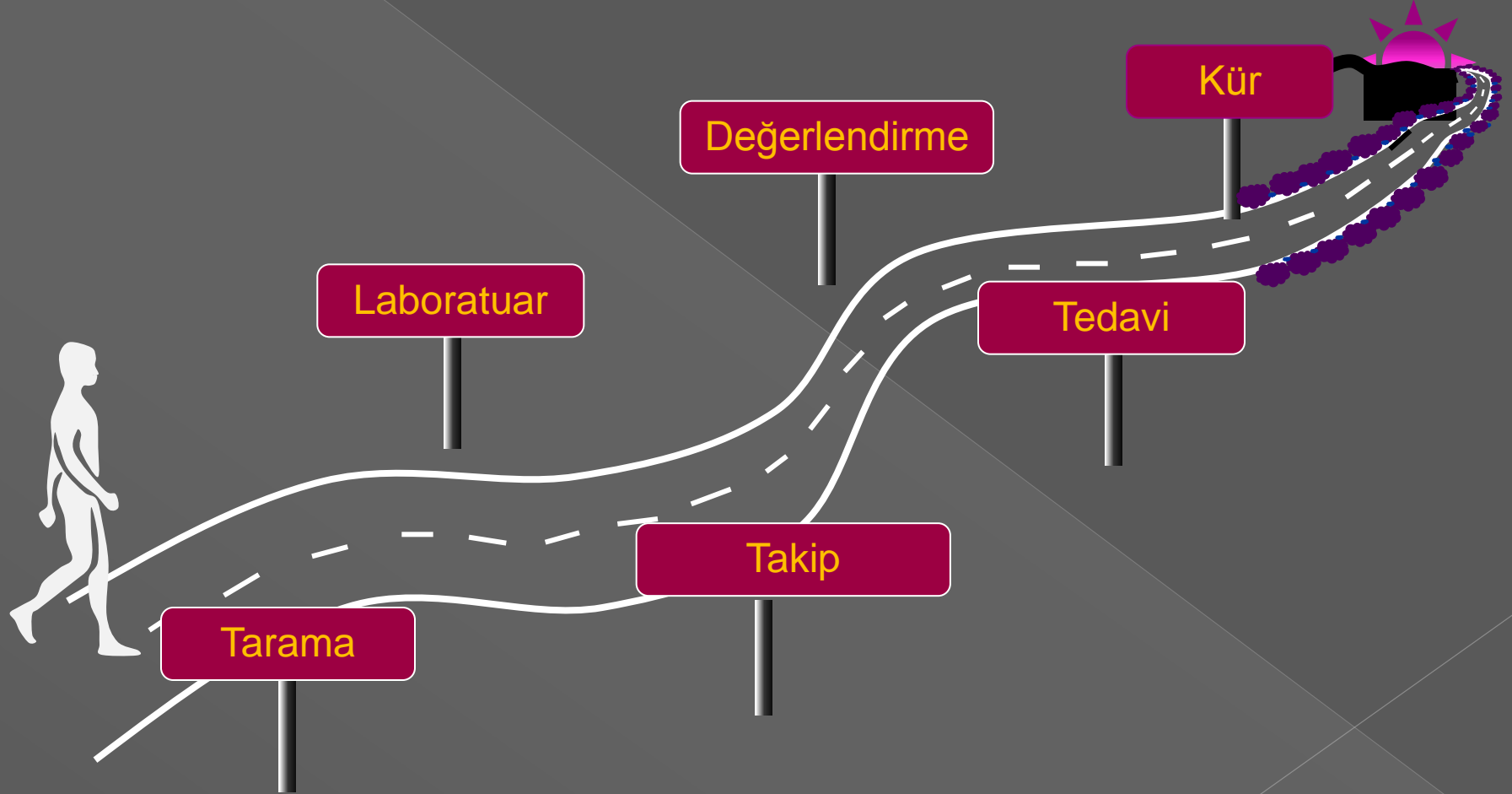
## “GÜNCEL YAKLAŞIM”



**Doç.Dr. Mustafa Kemal ÇELEN**  
**Dicle Üniversitesi Hastanesi**  
**İnfeksiyon Hastalıkları A.D.**

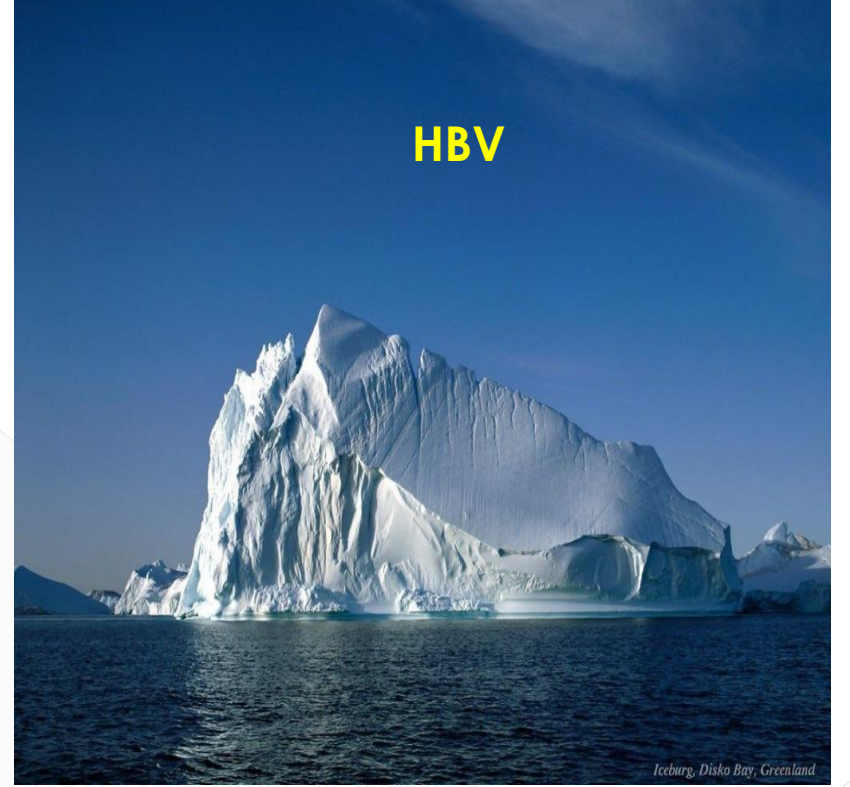
[mkcelen@hotmail.com](mailto:mkcelen@hotmail.com)

VH'de tarama, Kalıcı yanıtta doğru giden yolun ilk basamağıdır



# HBV mi? HBV, Delta ajanlı mı?

HBV, DELTA AJANLI



**BAKIŞ AÇISI ÖNEMLİDİR!**

# HDV

- ◉ 1977 yılında İtalyan araştırmacı Rizzetto tarafından bulundu
- ◉ Viroid olarak kabul edilir
- ◉ Defektif bir RNA virüsüdür
- ◉ Ancak HBsAg varlığında hastalık oluşturabilmektedir

# Epidemiyoloji

- Parenteral
- Perinatal
- Horizontal
- Seksüel

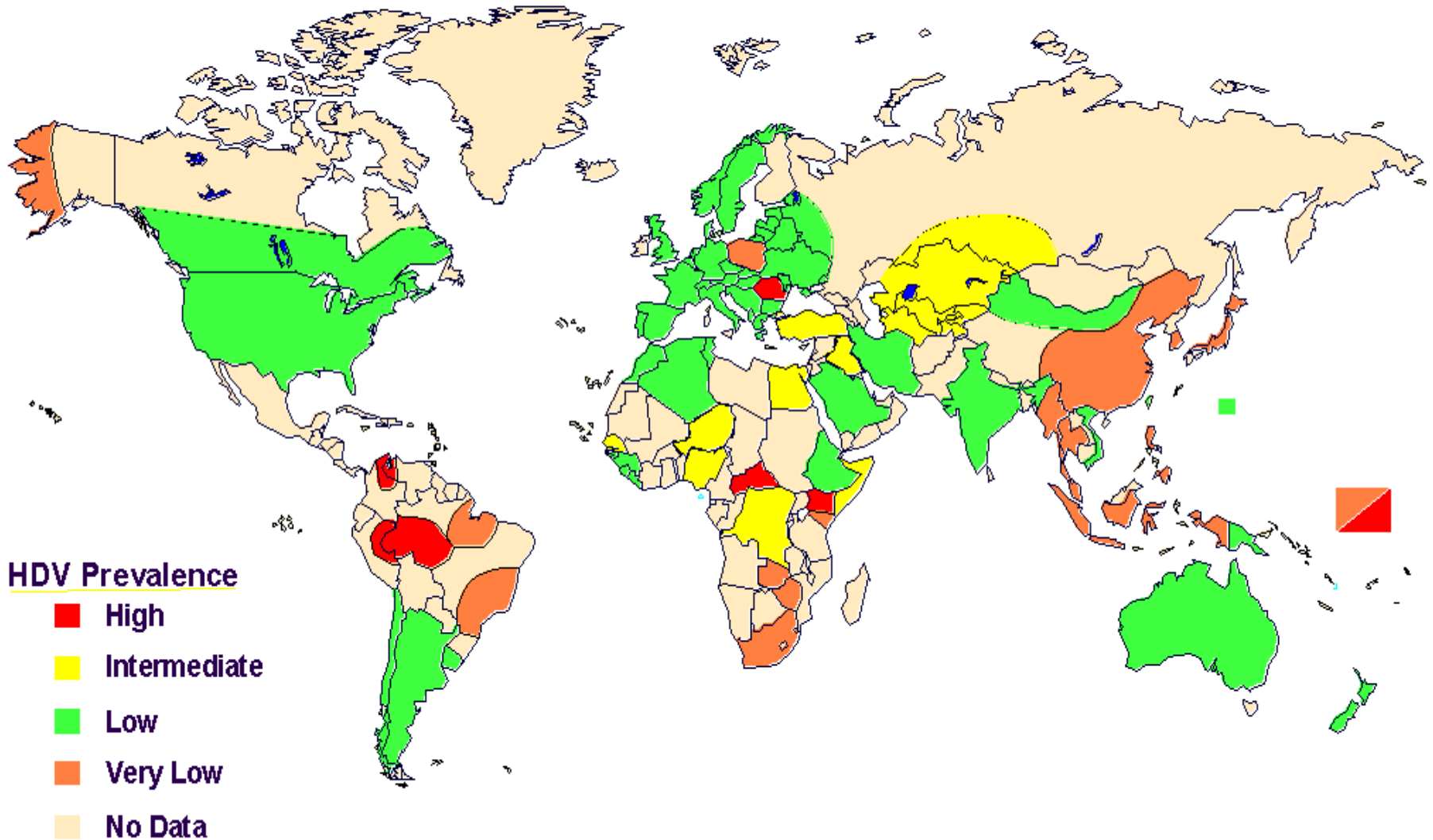
HDV infeksiyonu coğrafi bölgelere göre ciddi farklılıklar göstermektedir!

# HDV infeksiyonu ve güncel durumu?

- ◉ Dünya'da HBV taşıyıcılarının %5'inin HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir
- ◉ Amazon bölgesinde hiperendemik seyir mevcut
- ◉ Prevelansın azaldığı düşünülmektedir

Sizce HDV sıklığı azalmakta mıdır?

# Geographic Distribution of HDV Infection



# Seroprevalence of Hepatitis D Virus and its Risk Factors in the West of Iran

Amir Houshang Mohammad Alizadeh<sup>a\*</sup>, Mitra Ranjbar<sup>b</sup>, Ali Shabahang Saber Tehrani<sup>a</sup>, Fariba Keramat<sup>c</sup>, Moggan Mamani<sup>c</sup>, Mehdi Rezazadeh<sup>c</sup>, Peyman Aini<sup>c</sup>, Alireza Khalilian<sup>c</sup>, Amir Majlesi<sup>c</sup>, Mehrdad Hajilooi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

J Microbiol Immunol Infect 2010;43(6):519–523

**Table.** Age, sex, chronic hepatitis or carrier state, liver enzymes and positive HBeAg serology compared with anti-hepatitis D virus positive and negative groups<sup>a</sup>

Characteristics	anti-HDV IgG positive (n=14)	anti-HDV IgG negative (n=67)	p
Sex, male	12 (85.7)	43 (64.2)	0.41
Age (yr)	36.9±12.6	35.4±15.6	0.77
Mother's carrier state	9 (64.2)	24 (35.8)	0.03
Blood transfusion	1 (7.1)	10 (14.9)	0.21
Intravenous drug abuser	2 (14.3)	5 (7.4)	0.21
HBeAg positive	6 (42.8)	17 (25.4)	0.16
Chronic hepatitis B	4 (28.6)	26 (38.8)	0.31
Hepatitis B carrier	10 (71.4)	38 (58.5)	0.41
Serum ALT (IU/L)	40.1±26.0	55.6±38.0	0.37
Serum AST (IU/L)	32.9±9.9	41.9±22.0	0.34

<sup>a</sup>Data presented as n (%) or mean ± standard deviation. IgG=immunoglobulin G; ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase.

HBsAg pozitif hastaların %17.3'ünde Delta Pozitifliği saptanmış

Değerlendirilen 81 hastanın 14'ü HDV pozitif



# Ülkemizde HDV Prevelansı

Araştırmacı	Tarih Aralığı	Sağlıklı taşıyıcılarda %	Kronik hepatit B (%) hastalarında
Değertekin H.	2000-2006	4.6	16
Mıstık R.	1985-1999	5.3	18.1
Çelen MK.	2002-2004	6.0	27.5

# Anti-HDV seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey

*Mustafa K. Celen, MD, Celal Ayaz, MD, Salih Hosoglu, MD, Mehmet F. Geyik, MD, Mehmet Ulug, MD.*



- 2002-2004 yılları arasında
- 889 inaktif hepatit B taşıyıcı
- 120 kronik hepatit B hastası değerlendirildi
- Taşıyıcılarda %6
- Kronik hepatit B hastalarında %27.5
- HBsAg taşıyıcılığının süresi uzadıkça, Delta infeksiyonu gelişme riskinin yükseldiği görüldü

# Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisinde Değişim ve Ülkemizdeki Güncel Durum

The Change in Epidemiological Pattern of Hepatitis Delta Virus Infection and the Current Stituation in our Country

Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Manisa, Türkiye

## ÖZET

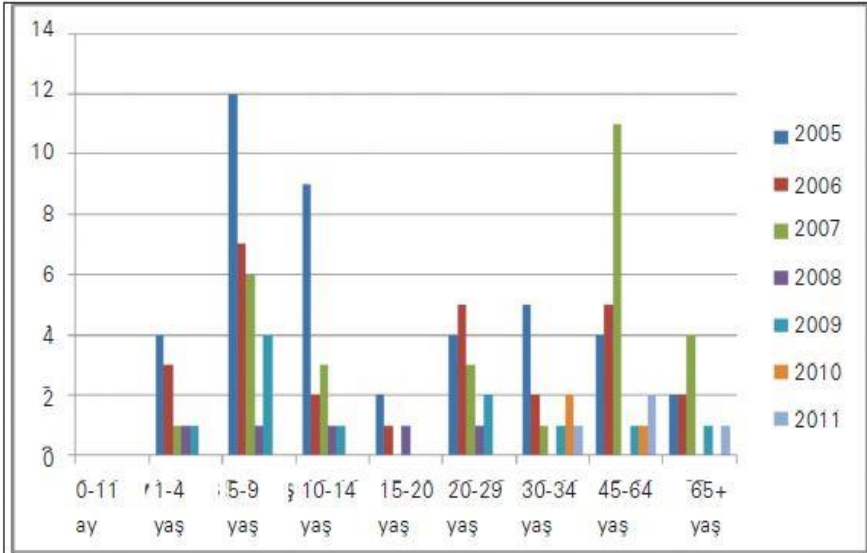
Hepatit delta virus (HDV) enfeksiyonu önemli viral enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Defektif bir virüs olan HDV sadece hepatit B virüs (HBV) varlığında enfeksiyona yol açabilmektedir. Dünyada yaklaşık 15 milyon kişinin HDV ve HBV ile koenfekte olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde HDV prevalansı bazı endemik bölgelerde azalmakla birlikte göçler nedeniyle kuzey ve orta Avrupa'da artış göstermektedir. Ülkemizde de son yıllarda HDV prevalansında azalma görülmekle birlikte Güneydoğu Anadolu bölgesinde ve düşük sosyoekonomik düzeydeki bölgelerde halen sorun olmaya devam etmektedir. Bu derlemede delta virüs enfeksiyonu ve son yıllarda ülkemizdeki prevalans değişikliği gözden geçirilmiştir. (*Viral Hepatit Dergisi 2013; 19(1): 1-7*)

**Anahtar Kelimeler:** HDV enfeksiyonu, prevalans

## ABSTRACT

Hepatitis delta virus (HDV) infection is one of the important viral infectious diseases. HDV is a defective RNA virus that can infect only individuals who have hepatitis B virus (HBV). It is known that more than 15 million people are co-infected with HDV and HBV worldwide. The prevalence of HDV is declining in some endemic areas but increasing in northern and central Europe because of immigration. Despite the decrease of its prevalence in Turkey, delta hepatitis remains a significant health problem in parts of the country (especially southeastern of Turkey) with low socio-economic level. In this review, HDV infection and its prevalence in Turkey are evaluated. (*Viral Hepatitis Journal 2013; 19(1): 1-7*)

**Key words:** HDV infection, prevalence



**Grafik 1.** Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HDV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (Kaynak: Sağlık Bakanlığı verileri, alınma tarihi Nisan 2012)

**Tablo 2.** Ülkemizde delta hepatit olguları (14)

Olgu grubu	n	Anti-HDV pozitifliği %	ortalama
Akut viral hepatit	1416	%2,5-7,5	3%
Akut HBV enfeksiyonu	766	%2,5-21,8	8.10%
İnaktif HBV taşıyıcı	6613	%0,9-16,2	4.90%
Kronik HBV enfeksiyonu	5961	%9-51,7	20%
Karaciğer sirozu	1264	%23-74	32%
HCC	784	%4,2-45	23%

**Tablo 3.** Delta antikor pozitifliği 2000 yılı öncesi çalışmalar (14 no.lu kaynaktan kısaltarak alınmıştır)

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	1991	Erbaş ve ark.	%31,5	191
Ankara	1992	Okçu ve ark.	%21,8	51
Ankara	1993	Özyılkan ve ar.	%28,4	123
İstanbul	1997	Ökten ve ark.	%4,5	526
Bursa	1997	Nak ve ark.	%3,5	579
Diyarbakır	1998	Değertekin ve ark.	20%	120
İzmir	1999	Ersöz ve ark.	%4,7	1551
Eskişehir	1999	Us ve ark.	%15,6	77

**Tablo 4.** Delta antikor pozitifliği 2000 yılı sonrası çalışmalar (14 no.lu kaynaktan kısaltarak alınmıştır)

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	2000	Görenek ve ark.	%8,6	89
İstanbul	2001	Tabak ve ark.	7%	423
İzmir	2001	Akarca ve ark.	%6,1	526
Elazığ	2001	Yalnız ve ark.	%16,5	209
İstanbul	2003	Ökten ve ark.	7%	423
Diyarbakır	2003	Yalçın ve ark.	%32,1	168

# Elazığ Bölgesinden bir çalışma...

- HBsAg pozitif 282 (KHB)
- 128 hastada Anti-HDV pozitif
- %45.5
- Bu hastaların 83 siroz...

**Bahçeciođlu İH. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. J Viral Hepat. 2011**

www.epikriz.com

Hasta Bilgileri

Kullanıcı Bilgilerim

Canlı Destek  
MESAJ BIRAKINIZ

Merhaba MUSTAFA KEMAL ÇELEN

HEP-NET ?

Güvenli Çıkış

## Hasta Bilgileri

- ▶ Göstergeler
- ▶ Hasta Bilgileri
- ▶ Başvurular
- ▶ Randevu Takip
- ▶ Hasta Sorgulama
- ▶ Başvuru Sorgulama
- ▶ Grafik Çizimi
- ▶ Raporlar
- ▶ Projeler
- ▶ Veri Transferi

## Hasta Bilgileri

## Hastalarınızda Etken Madde Dağılımı

Etken Madde	Hasta Listesi
Adefovir	<a href="#">i</a>
Entekavir	<a href="#">i</a>
Klasik IFN	<a href="#">i</a>
Lamuvudin	<a href="#">i</a>
Peg IFN	<a href="#">i</a>
Tenofovir	<a href="#">i</a>

## HEP-NET Son 1 Aylık Yeni Hasta Girişi



HEP-NET (VHSD)

# DELTA İNFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRÜ

- Ülke genelinde 7366 HBsAg pozitif tarandı
- 206 adet HDV pozitif hasta saptandı
- Anti-HDV pozitifliği %2.8
- GDA Bölgesinde bu oran %4.5
  
- Hastaların %63,6'sı erkek
- Yaş ortalaması 34,4±15,9
- HBeAg pozitifliği %20.1

15 merkezin katıldığı bir çalışma...

# Risk faktörleri...

- Erkek olmak
- 5 yıldan uzun süreli HBsAg taşıyıcılığı
- Ailede en az bir HBsAg pozitifliği
- Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaşamak

2013 SCIE MAKALE

APASL 2012

**Ayaz C, Tekin Koruk S, Asan A, Yamazhan T, Aygen B, Tosun S, Celen MK, Tabak F.  
Ve HEP-NET çalışma grubu.2011**



# Hepatit Delta'da klinik...

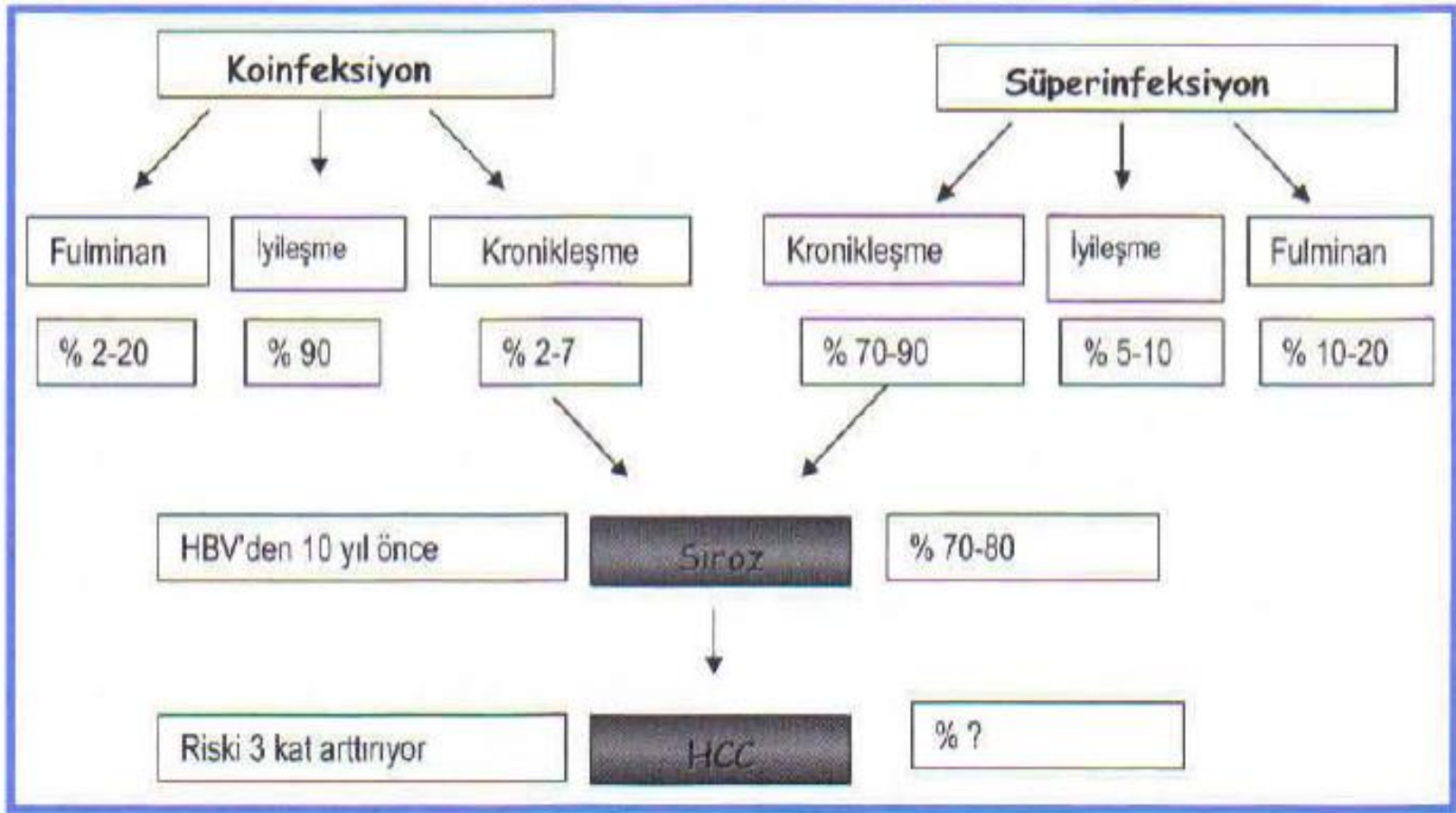
- **Koinfeksiyon**

- Akut hastalık seyri şiddetlidir
- Kronik infeksiyon riski düşüktür

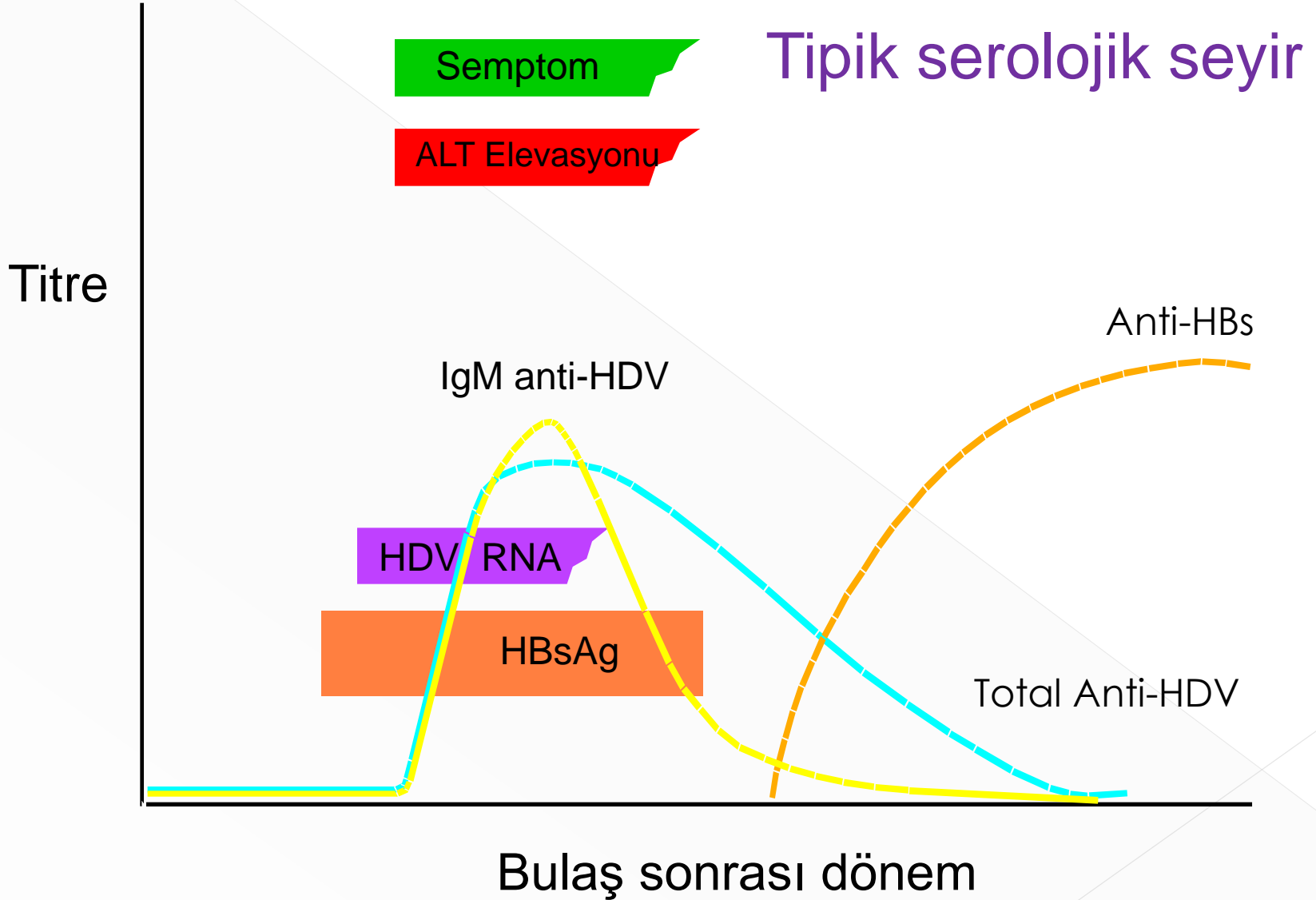
- **Süperinfeksiyon**

- Genelde kronik HDV infeksiyonu gelişir
- Kronik infeksiyon riski yüksektir
- Akut hepatit şeklinde seyredebilir

# HDV & Doğal Seyir

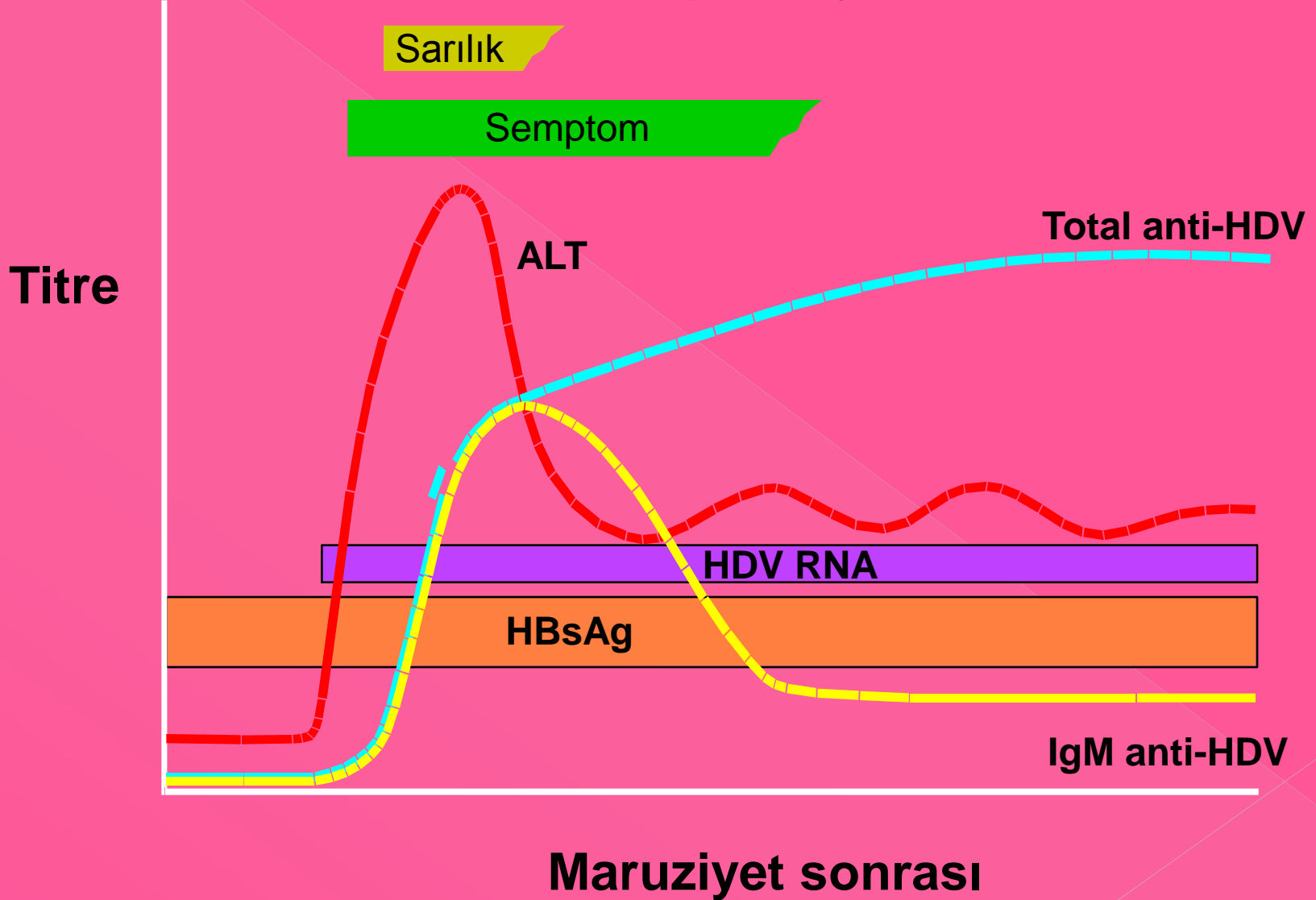


# HBV - HDV Koinfeksiyon



# HBV - HDV Süperinfeksiyon

Tipik serolojik seyir



# Tanı

- ◉ HBsAg pozitif
- ◉ Anti-Delta pozitif
- ◉ Histolojik tanı
- ◉ HDV- RNA pozitif
- ◉ ALT normal veya yüksek
- ◉ Altı aylık izlem

# Hepatit Delta İnfeksiyonu ve Seyri

- ◉ Ko-enfeksiyonunda fulminant seyir ↑
- ◉ Süper enfeksiyonda persistan seyir ↑
- ◉ Kronik hepatit Deltada yıllık mortalite %7-9
- ◉ 2-5 yıllık izlemde, siroz gelişme riski %20
- ◉ HCC riski, HBV'ye göre 3 kat fazla

# Tedavi Kararı

- ◉ HBsAg pozitif
- ◉ Anti-HDV pozitif
- ◉ HDV-RNA pozitif
- ◉ ALT yüksekliği, histoloji

saptanan kronik karaciğer hastalığı mevcut olanlara

**“Pegile-interferon alfa”**

tedavisi verilmektedir...

# Tedavi Şecenekleri

- ◉ “Pegile interferon alfa” tek tedavi yöntemidir
- ◉ Lamivudine etkisiz
- ◉ Adefovir etkisiz
- ◉ Famsiklovir etkisiz
- ◉ Ribavirin etkisiz
- ◉ Tenofovir????

Tedavi süresi, hala bir muamma?!



# Pegile-interferon & Adefovir

31 hastaya pegasys+adefovir

29 hastaya pegasys+plasebo

30 hastaya adefovir

Grup	HBsAg seviyesinde 1 log ↓	HDV RNA kaybı(%)
Pegasys+Adefovir	10 hasta	23
Pegasys+Plasebo	2 hasta	24
Adefovir	0	0

Celen MK, Ayaz C, Bayan K, Geyik MF.

Therapy of Chronic Hepatitis Delta with Pegylated-Interferon alfa 2a.  
APASL 2007, Kyoto, Japan P-288

- Kronik Hepatit Deltalı 16 hasta
- 12 ay pegile-interferon alfa 2a
- Ortalama yaş  $33.2 \pm 13.1$
- Erkek/Kadın: 9/7
- Kalıcı Viral Yanıt %25
- Kalıcı viral yanıtı hastalarda histolojik düzelme görüldü ( $p=0.048$ )

**Pegylated-Interferon-a-2a plus tenofovir or placebo for the treatment of hepatitis delta: First results of the HIDIT-2 study.**

Cihan Yurdaydin<sup>1</sup>, Heiner Wedemeyer<sup>2,12</sup>, Alexandru Caruntu<sup>3</sup>, Monica Radu<sup>3</sup>, Manuela G.Curescu<sup>4</sup>, Kendal Yalcin<sup>5</sup>, Mustafa K. Celen<sup>5</sup>, Ulus S. Akarca<sup>6</sup>, Selim Gürel<sup>7</sup>, Stefan Zeuzem<sup>8</sup>, Andreas Erhardt<sup>9</sup>, Stefan Luth<sup>10</sup>, George V. Papatheodoridis<sup>11</sup>, Onur Keskin<sup>1</sup>, Kerstin Port<sup>2</sup>, Ramazan Idilman<sup>1</sup>, Ingmar Mederacke<sup>12</sup>, Benjamin Heidrich<sup>12</sup>, Hans Peter Dienes<sup>13</sup>, Michael P.Manns<sup>2,12</sup>

**AASLD 2012**

*CY and HW contributed equally*

**HIDIT-II ÇALIŞMASI**

- 120 hasta; PEG-INF monoterapisi ve PEG-INF+TDF tedavisi aldı
- 48.hafta sonunda HDV-RNA negatifliği, HBsAg kaybı, HBsAg titresinde 0.5 log düşüş ve ALT normalizasyonu açısından
- Kombinasyon grubunda HDV-RNA düşüşü anlamlı bulundu
- Çalışmada tedavi 96 haftaya uzatıldı
- 5 yıllık izlem süresi mevcut

# Delta İnfeksiyonunda Son Durum !

- ◉ 30 yılı aşkın bir süredir içimizde
- ◉ Karaciğer sirozu ve HCC ile doğrudan ilişkilidir
- ◉ Oral antiviral tedaviler etkisizdir
- ◉ Pegile interferon alfa kullanımı viral yükü %25 oranında negatifleştirmektedir
- ◉ Geleceğin tedavisi

**“Prenylation İnhibitörleri”**

# Sağlık Uygulama Tebliđi

2011 yılına ait son tebliğe göre

- HBsAg pozitif
- Anti-HDV pozitif

olan hastalara “1 yıllık” tedavi başlanabilir

**“Pegile-interferon alfa”**

# SUT 2011

- HBV-DNA > 2.000 IU/ml olan hastalara

Biyopsi yapmak koşulu ile

Fibrosis $\geq$ 2 ise oral antiviral eklenebilir

?

## 6.2.13.D- Kronik Hepatit D (=Delta) tedavisi

- (1) Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda İnterferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir.
- (2) Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir.

(Anti HDV(+) ve HBV DNA sonucunu gösteren gösterir laboratuvar sonucu rapora eklenir)

# Sonuç Olarak

- ◉ HDV, viral hepatit etkenleri arasında **prognozu en kötü olandır**
- ◉ Etkin tedavi seçeneğinde sadece **pegile-interferon**
- ◉ Tedavi süresi mevcut SUT ile **12 ay**
- ◉ **Çok sayıda gizli vaka mevcut**



KEŐKE HERŐEY BU KADAR  
BASİT OLSAYDI

TEDAVİ ☺ YANITI ?

HBV

HDV

HBV/HDV İNFEKSİYONU