

DELTA HEPATİT

Dr. Suat Ali DOĐAN

Yozgat Sorgun Devlet Hastanesi

- **55 yaşında, kadın hasta**
- **1994 yılında Kronik HBV tanısı almış**
- **Öncesinde düzenli takipleri olmayan hasta**
- **Lamivudin kullanma öyküsü mevcut (kaç yıl kullanmış ?)**
- **Özgeçmiş ve soygeçmişinde belirgin bir özellik yok**
- **Hepatit B bulaş riski için belirgin riskli bir durum tanımlamıyor**

- **Hastanın düzenli takiplere geldiğinde (17.03.2010),**

HBV-DNA: 3.32 x 10 IU/mL

ALT:64 u/L

HBs Ag (+), HBe Ag (-), anti HBe (+)

Anti HDV (+) ve HDV-RNA: (+)

Otoantikörler (-),

α - fetoprotein: 3.2 ng/m

Lipit paneli normal

Hemogram normal

Total protein/alb.:7.7/4 g/dL

Protein elektroforezinde globulin değerlerinde artış mevcut,

Batın USG: Grade 2 hepatosteatoz saptandı, portal sistem normal olarak raporlandı.

- **Hastaya 18.05.2010 tarihinde karaciğer biyopsisi yapıldı**

Knodell HAI: 6/18

Fibrozis: 2/6

- **Hepatit konseyinde hastada delta süperenfeksiyon düşünülerek peg İFN α tedavisinin başlanmasına karar verildi.**
- **27.05.2010 tarihinde 1x180 mcg/hafta peg İFN α tedavisi başlandı**

- **Tedavinin 24. haftasında**

ALT: 57 u/L

HBV-DNA: 2.4x1000 IU/mL

- **Protein elektroforezinde albumin / globulin oranında düzelme olduğu tespit edildi.**

- **Tedavinin 36. haftasında**

HDV-RNA: (-) olarak tespit edilirken

HBV-DNA: 1.06x100 IU/mL

ALT: 54 olarak tespit edildi.

Tedavi sonu (48. hafta) HBV-DNA : <20 IU/mL

Protein elektroforezinde albumin /globülin oranında albumin lehine artış var.

- **Tedavi sonu 3. ayda**

ALT: 64 u/L

HBV-DNA: 2.1x1000 IU/mL

HBe Ag (-), Anti HBe (+)

Tedavi sonu 9. ayda

HBV-DNA: 1.97x1000 IU/mL

- **Tedavi sonu 1. yılda**

ALT: 64

HBV-DNA: 2.86x1000 IU/mL

- **Tedavi sonu 18. ayda**

ALT: 69

HBV-DNA: 5.19x100 IU/mL

Anti HDV: (+) ve α -feto protein: 4.3

- **Tedavi sonu 24. ayda**

ALT:45

HBV-DNA:9.34x100 IU/mL

HBe Ag (-), Anti HBe (+)

α -feto protein: 4.3 ng/dL

- **Tedavi sonu 30. ayda (27.12.2013)**

ALT:60

HBV-DNA: 7.38x100 IU/mL

HDV-RNA: 62.8x1000 IU/mL

Tedavi süresi	HBV-DNA (IU/mL)	ALT (u/L)	HDV-RNA
Tedavinin 24. haftası	2.4 x 1000	57	
Tedavinin 36. haftası	1.06 x 100	54	(-)
Tedavinin 48. haftası	< 20	56	
Tedavi sonu 3. ay	2.10 x 1000	64	
Tedavi sonu 9. ay	1.97 x 1000	56	
Tedavi sonu 12. ay	2.86 x 1000	64	
Tedavi sonu 18. ay	5.19 x 100	69	
Tedavi sonu 24. ay	9.34 x 100	45	
Tedavi sonu 30. ay	7.38 x 100	60	62. 8 x 1000

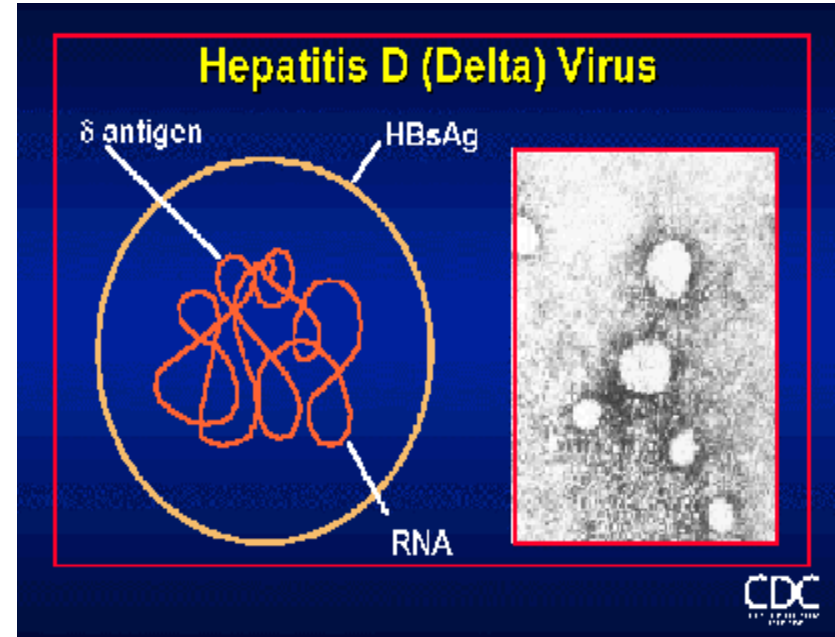


- EKSİKLERİMİZ NELER ???

- NE YAPALIM ???

Hepatit Delta Virüsü

- Hepatit Delta Virüsü (HDV) detektif bir RNA virüsüdür.
- Viral taksonomide yeri satellit virüsler içerisinde kabul edilmektedir.
- Bu gruptaki virüslerin özeliği, ancak "helper virüs" olarak adlandırılan bir diğer virüsle enfekte olan konakta hastalık oluşturmalarıdır.
- Dünyada HBV taşıyıcılarının %5'i (10-15 milyon) HDV ile enfekte olarak kabul edilmektedir.

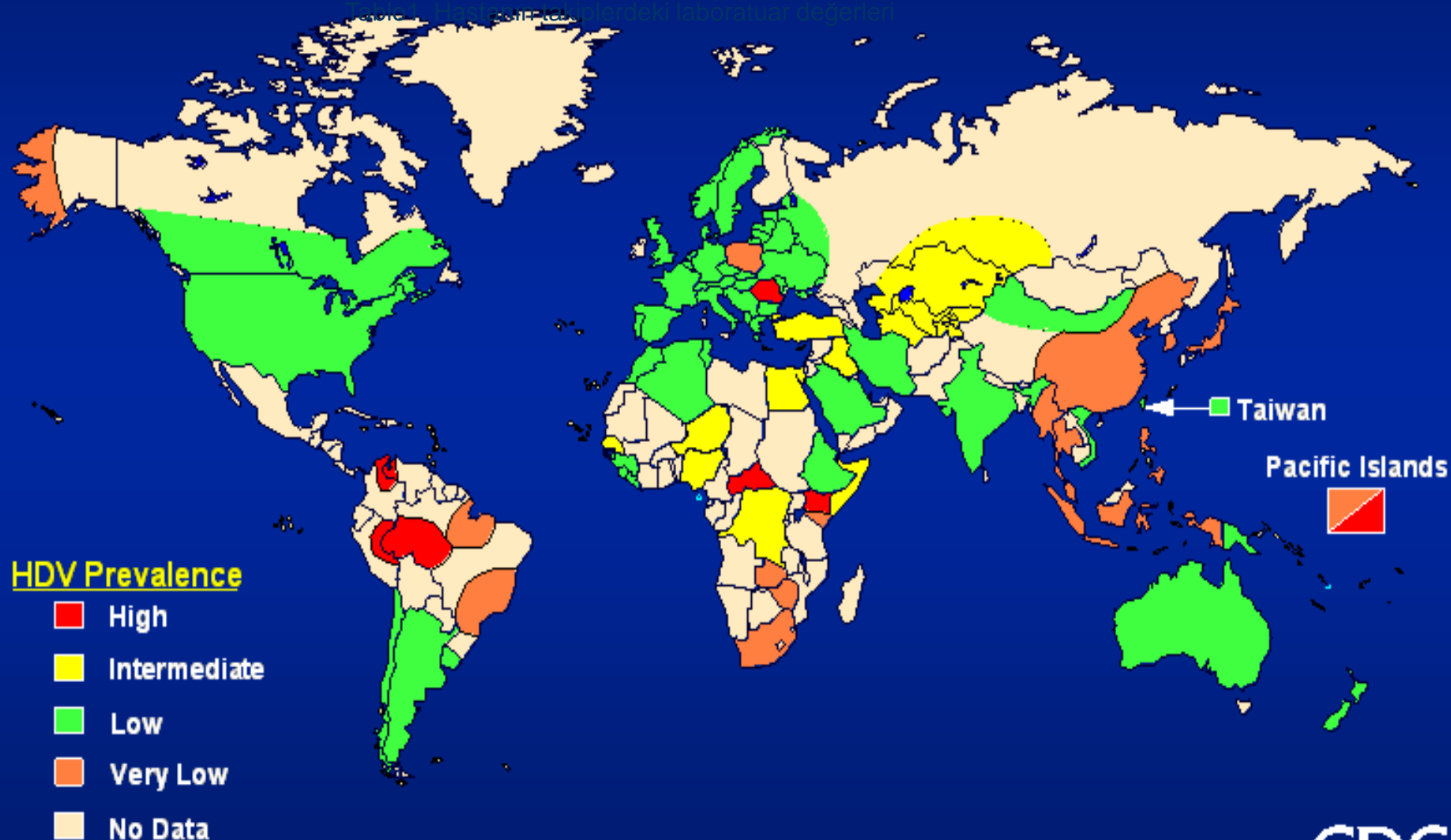


Tosun S, Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisinde Değişim ve Ülkemizdeki Güncel Durum, *Viral Hepatitis Journal* 2013;19(1):1-7

Hepatit Delta Virüsü

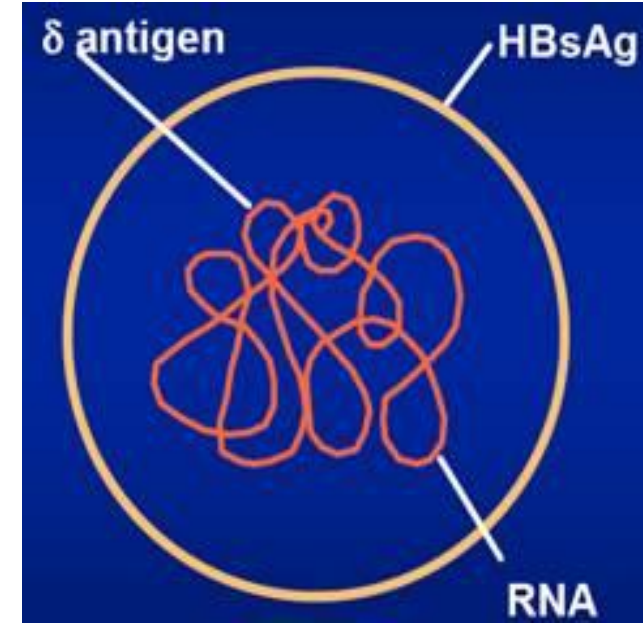
- Olguların sayısında son yıllarda belirgin azalma olmakla birlikte son 5 yıldır Avrupa'da artış görülmeye başlanmıştır
- HIV ile enfekte kişilerde Delta hepatiti görülme oranı %15 civarında
- Ülkemiz Delta hepatiti yönünden orta endemik bölgede
- Ülkemiz için esasen Güneydoğu Anadolu bölgesi için sorun olduğu son yıllarda yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş
- Kronik HBV olgularında Delta pozitifliği oranı %20
- Sirotik olgularda Delta pozitifliği oranı %32.5
- İnaktif HBV taşıyıcılarında Delta pozitifliği oranı %5 civarında

Geographic Distribution of HDV Infection



Hepatit Delta Virüsü

- Hepatit Delta Virüsü (HDV) ilk kez 1977 yılında Rizzetto tarafından yapılan bir çalışmada HBsAg (+) hastaların serumunda saptanan bir antijen olarak duyurulmuş, daha sonraki dönemde ise Hepatit B virüsü (HBV) varlığında patojen olabilen yeni bir virüs olduğuna karar verilmiştir.
- Hastalığın iki farklı bulaşma formunun olduğu tanımlanmıştır. Bunlar süperenfeksiyon ve koenfeksiyondur.

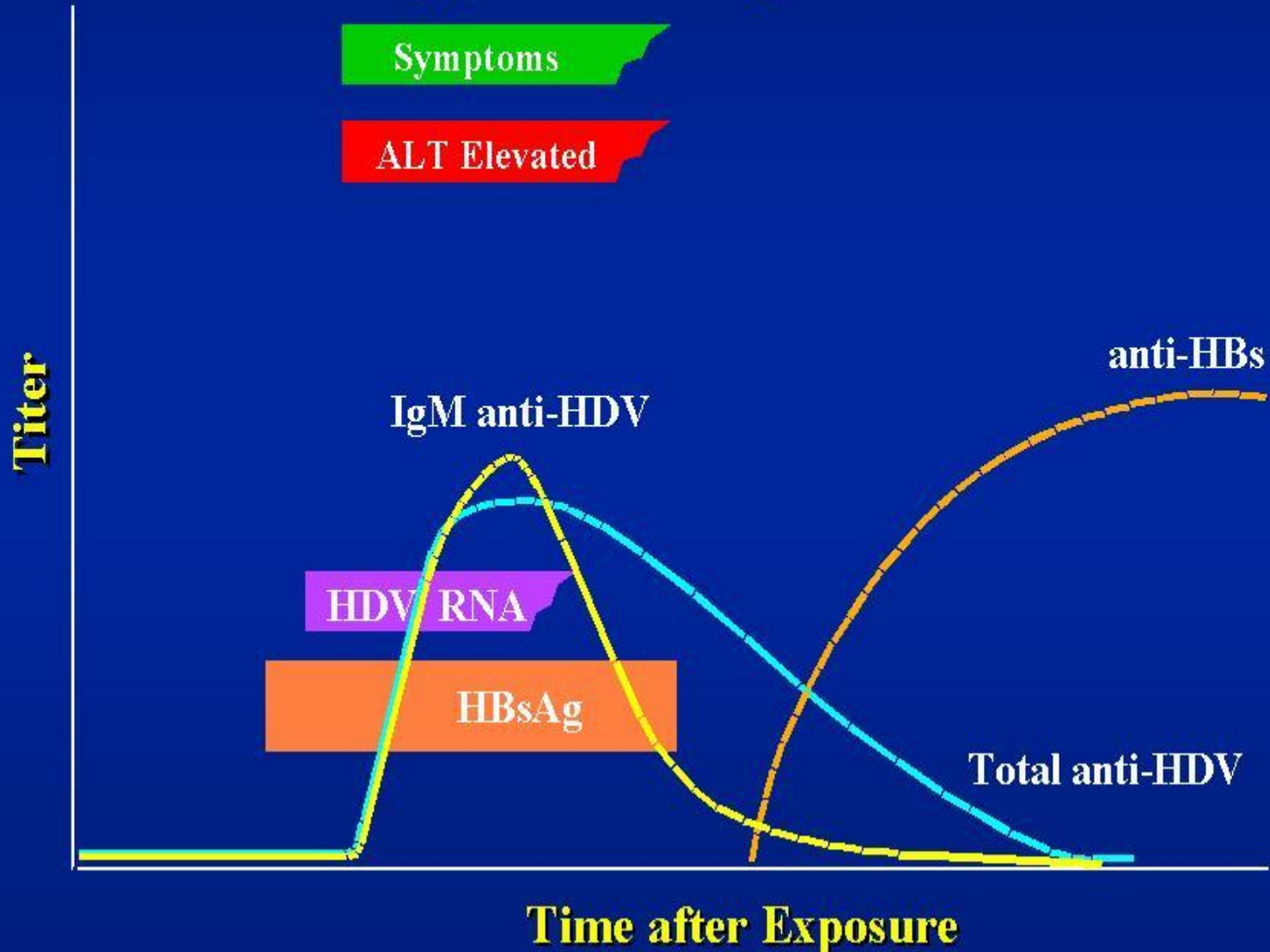


Ko-enfeksiyon:

- **Delta virüsünün hepatit B ile birlikte alınması ko-enfeksiyon olarak adlandırılmakta olup bu hastalık formunda klinik seyir büyük ölçüde tipik bir akut hepatit B enfeksiyonuna benzemektedir.**
- **Ko-enfeksiyonda fulminant hepatit riskinin arttığına ilişkin bazı bilgiler bulunmaktaysa da bu konu hala tartışmalıdır. Büyük bir ihtimalle virüsün genotipi ile de ilgili olarak bazı bölgelerde daha sık karşılaşılabilmektedir.**
- **Ko-enfeksiyonların kronik HDV enfeksiyonuna dönüşme oranı %2-20'dir. Aslında Delta koenfeksiyonu sık karşılaşılan bir durum olmayıp bu konuda yapılmış olan çalışmalar da sınırlı sayıdadır.**

HBV - HDV Coinfection

Typical Serologic Course

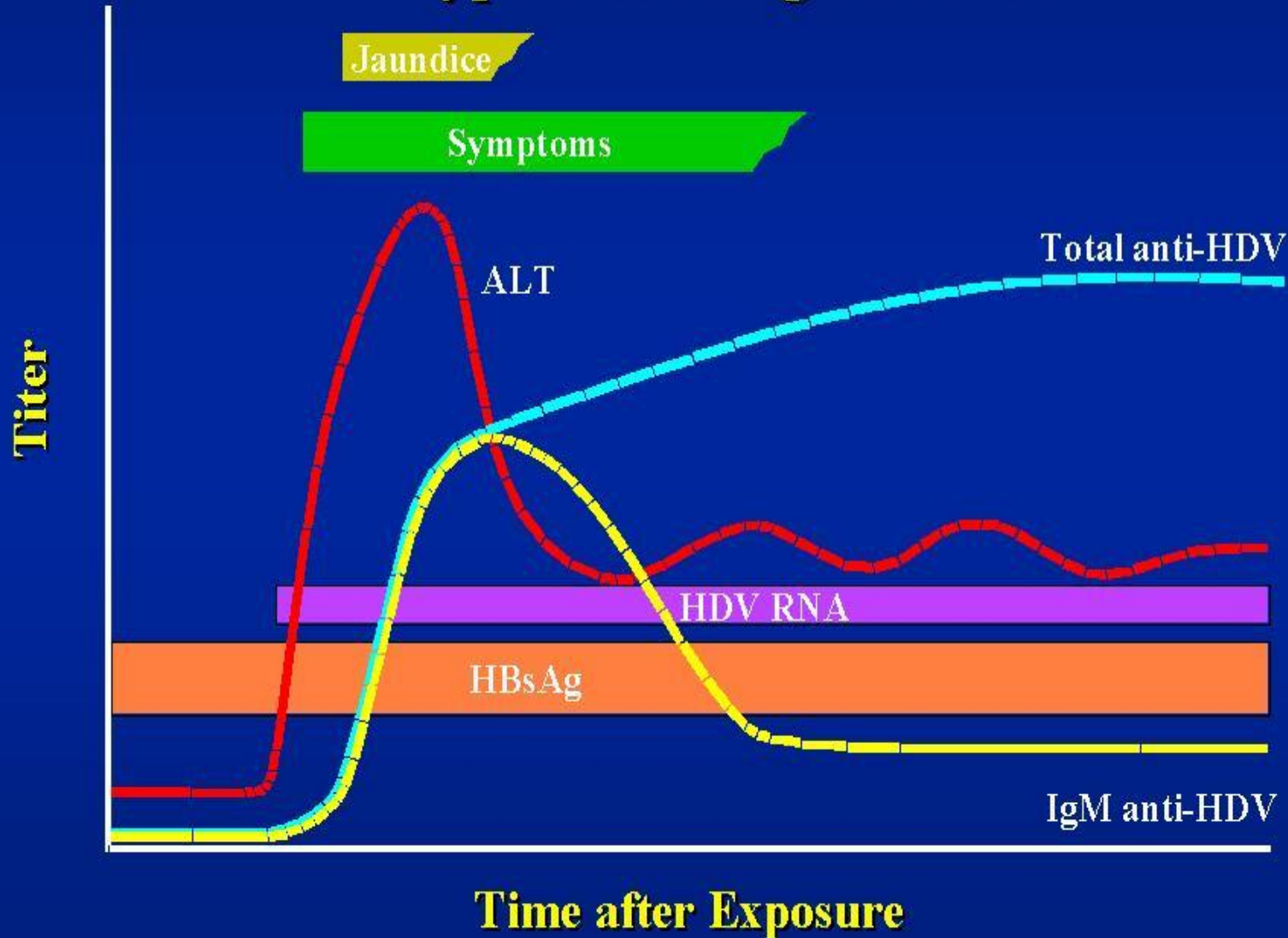


HDV süperenfeksiyonu:

- HBsAg pozitif bir kişinin sonradan HDV ile enfekte olması durumudur.
- Burada klinik seyir fulminan hepatite kadar gidebilen ağır bir akut hepatit atağı şeklinde başlamakta ve daha önceden mevcut olan hepatitin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularında belirgin bir ağırlaşma ile devam etmektedir.
- Bu olgularda klinik seyir akut başlar ve daha şiddetlidir. İnkübasyon süresi koenfeksiyona göre daha kısa olduğu kabul edilmektedir.
- Kronikleşme oranı %70-95 olduğu ve özellikle genotip-III'ün daha hızlı kronikleştiği kabul edilmektedir.

HBV - HDV Superinfection

Typical Serologic Course



- İy bilinen bu iki hastalık Őeklinin dıŐında sonraki yıllarda karaciğer nakli yapılan hastalarda görülen ve HBV enfeksiyonundan bağımsız olarak ortaya çıkan yeni bir Delta hepatiti formu daha tanımlanmıştır.

- **HDV'nin yaptığı enfeksiyonlar diğer hepatitlerle benzer olmakla birlikte daha ağır seyirlidir.**
- **Her iki formda da daha sık fulminan seyir görülmektedir. Kuluçka süresi ortalama 21- 60 gündür.**
- **Yorgunluk, bulantı, iştahsızlık en sık görülen klinik yakınmalardır. Klinik belirtilerden 3-7 gün sonra sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler izlenmektedir.**
- **Akut enfeksiyon tablosu genelde 15-75 gün sürmektedir.**

Kronik Delta Enfeksiyonu

- **Kronik hepatit formunda anormal karaciğer enzim değerleri, HBsAg (+) varlığı, Anti-Delta (+) ve serumda HDV-RNA pozitifliğinin en az 6 ay süresince saptanmasıdır.**
- **HBV-DNA genellikle baskılandığı için saptanmamaktadır.**
- **Kronik HDV enfeksiyonu genelde, delta süperenfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Kronik HDV olguları tipik değildir ve klinik olarak diğer hepatitlerden ayrılmazlar.**
- **Kronik HDV enfeksiyonunda Anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür ve HDAg de karaciğer dokusundan immünohistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilir.**

TEDAVİ

Tedavinin amacı

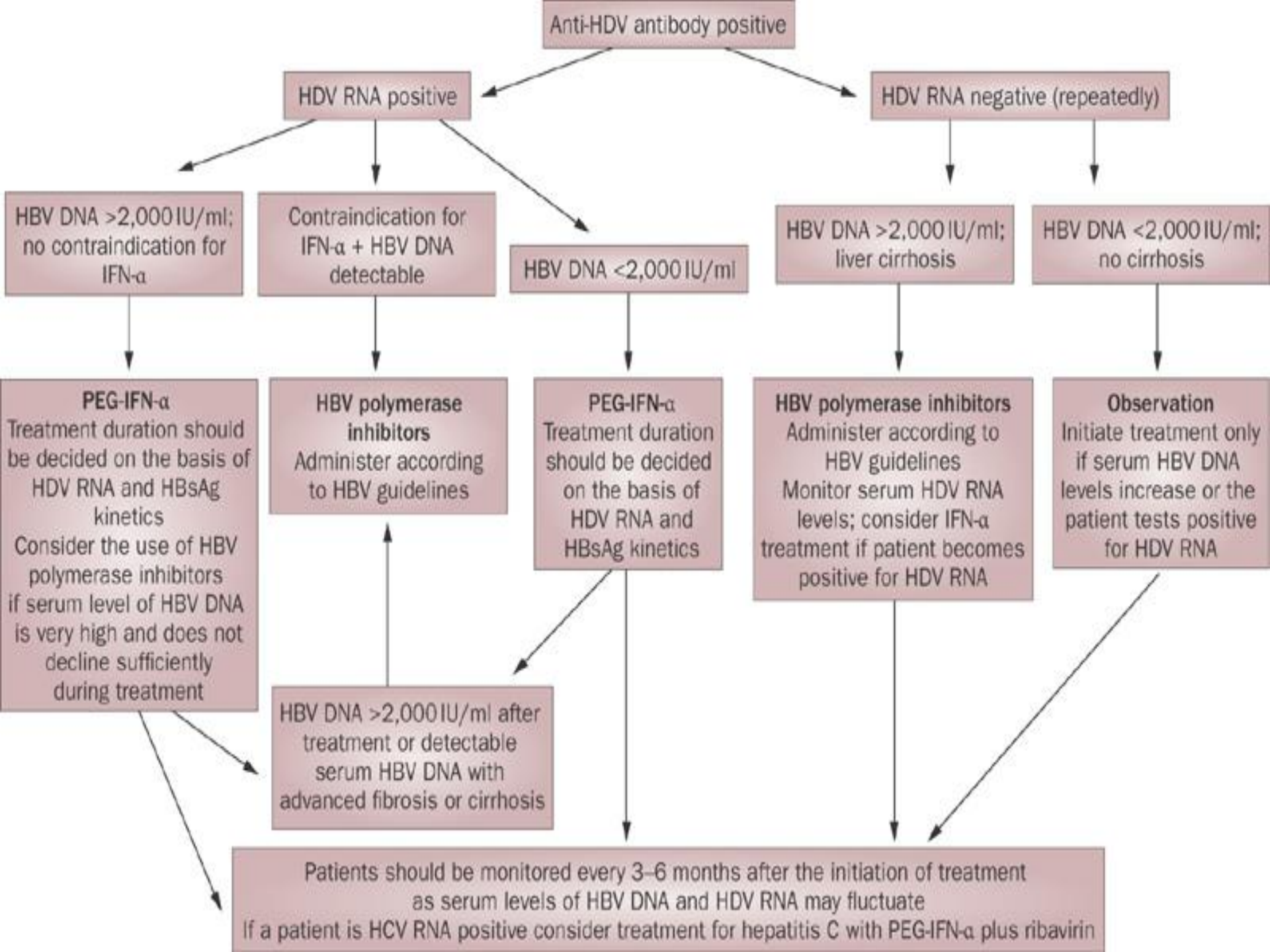
Siroz,

Dekompanse siroz,

Son evre karaciğer hastalığı,

HCC ve ölümlerle son bulacak şekilde ilerlemesini önlemek;

Yaşam kalitesini ve sağ kalımı geliştirmek



HDV'de tedavi seçenekleri

- Standart İFN
- PEG-IFN- α
- NA
- Kombinasyon tedavileri
- Gelecek tedaviler

HDV tedavi-İFN alfa

- Kalıcı biyokimyasal yanıt hastalarda değişken oranlarda; **% 0-36**
- *Virolojik yanıt Ort.; %10-20*
- *Yüksek doz daha etkili 😊 / ☹️*
- *Bazı çalışmalarda virolojik yanıt >12 aydan daha uzun süre gerekli*

Farci et al., NEJM 1994

Di Marco et al., J Viral Hepatitis 1996

Niro et al., J Viral Hepatitis 2005;

Yurdaydin et al., J Viral Hepatitis 2008

- Yüksek İFN dozları az sayıda hasta içeren çalışmada daha iyi sonuç vermiştir.

Farci et al., Gastroenterology 2004

HDV-tedavi NA

- **Famsiklovir etkisiz**

Yurdaydin et al., J Hepatol 2002

- **Lamivudine etkisiz**

*Wolters et al., J Viral Hepatitis 2000; Niro, Aliment Pharmacol Ther. 2005 ;
Niro et al., J Viral Hepatitis 2008; Yurdaydin et al., J Viral Hepatitis 2008*

- **Ribavirin etkisiz**

*Niro et al., Hepatology 2006; Garripoli et al., Liver 1994; Gunsar et al., Antiv
Therapy 2005.*

HDV-Entekavir / Tenofovir

- 13 hastada entekavir 1 mg/ gün 1 yıl HDV-RNA, ALT ve HBsAg

- Entekavir etkisiz

Kabaçam G. Et al. Clin 2012;55:645-650;

- 16 hasta HIV+HBV+HDV, tenofovir ort. 6.1 yıl 3 hastada HDV-RNA (-)

- HDV-RNA düzeylerinde anlamlı azalma

Sheldon J. Et al. Antiviral Ther 2008; 13:97-102

HDV-kombinasyon tedavileri

- İFN- ribavirin

Kaymakođlu et al, Antimicrob Agents Chemother 2005; Günşar et al, Antiviral Ther 2005; Niro et al, Hepatology 2006

- İFN-lamivudin

Wolters et al, J Viral Hepat 2000; Yalçın et al, Curr Res Ther Clin Exp 2002; Canbakan et al J Gastroenterol Hepatol 2006, Yurdaydın et al, J Viral Hepat 2008

- İFN-adefovir

Wedemeyer et al, NEJM 2011

- ***İFN monoterapisine üstün deđil***

İFN tedavisinde yanıtıız hastalar ☹

- Tedavi etkinliđinin deđerlendirilmesi
- Tedavi süresi gerçekte ne olmalı
- Sirozlu vakalar
- Tedavi görmüş hastalar
- Tedavi predikte edilebilir mi?
- Tedavi etkinliğini değerlendirmede başka marker aramalı mıyız?

Karaciğer transplantasyonu 😊

- **Karaciğer transplantasyonu hepatit Delta'ya bağlı son dönem karaciğer sirozlu hastada tek seçenektir.**
- **Hepatit D'ye bağlı sirozlu hastalarda transplantasyon sonrası seyir oldukça iyidir.**

Gelecekteki tedaviler

- PEG-IFN- α 2a + tenofovir, ile uzun süreli kombinasyon tedavileri
 - IFN- λ
 - Prenilasyon inhibitörleri
 - Myrcludex-B
- Bordier, B. B. et al. J. Clin. Invest 2003; 112: 407–414.*
- Kısa süreli tedavide anti HBV nükleos(t)id analoglarının HDV replikasyonu üzerine etkisi yoktur
 - PEG-IFN- α tedavisi halen tek ve ilk seçenek tedavi olarak karşımızda durmaktadır
 - Gelecek için *Prenilasyon inhibitörleri* umut vericidir 😊

TEŞEKKÜRLER 😊 😊 😊