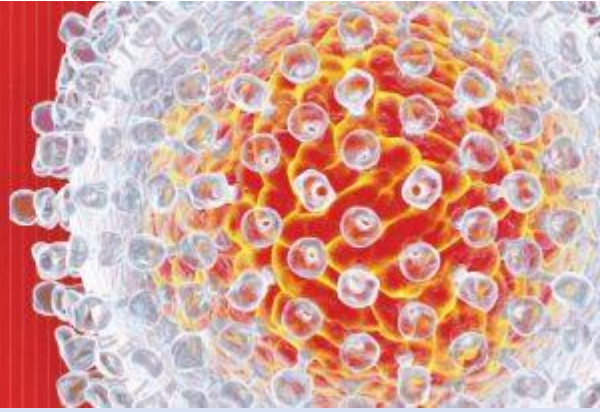


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

# TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018  
Novotel Diyarbakır



# ***DELTA HEPATİT***

**Dr. Suat Ali DOĞAN**

**Adana Ceyhan Devlet Hastanesi**

**Diyarbakır 2018**



- **55 yaşında, kadın hasta**
- **1994 yılında Kronik HBV tanısı almış**
- **Öncesinde düzenli takipleri olmayan hasta**
- **Lamivudin kullanma öyküsü mevcut**
- **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: (+)**

**Otoantikolar (-),**

**$\alpha$  - 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 süperinfeksiyon düşünülerek peg İFN  $\alpha$  tedavisinin başlanmasına karar verildi.**
- **27.05.2010 tarihinde 1x180 mcg/hafta peg İFN  $\alpha$  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  $\alpha$ -feto protein: 4.3**

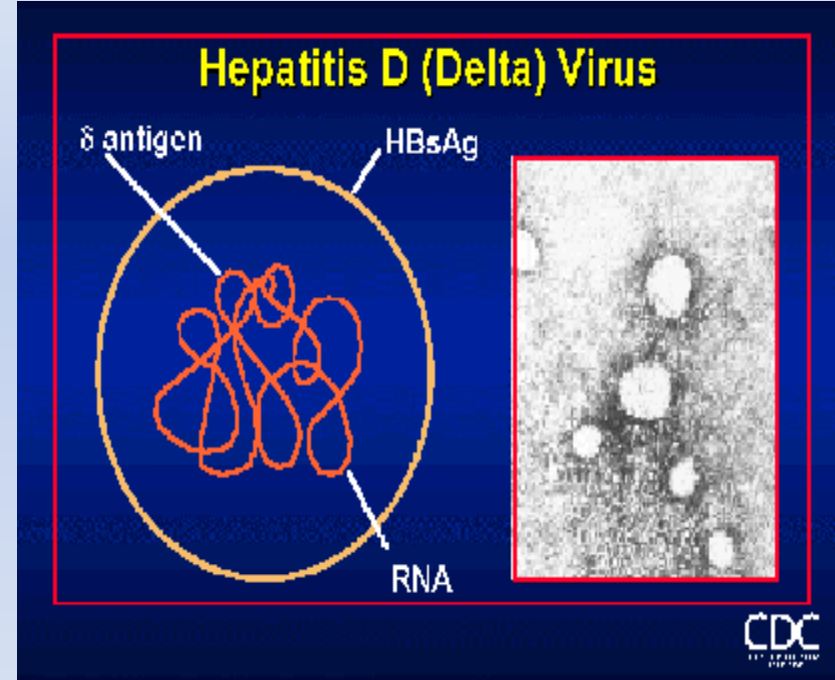
- **Tedavi sonu 24. ayda**  
**ALT:45**  
**HBV-DNA:9.34x100 IU/mL**  
**HBe Ag (-), Anti HBe (+)**  
 **$\alpha$ -feto protein: 4.3 ng/dL**
- **Tedavi sonu 30. ayda (27.12.2013)**  
**ALT:60**  
**HBV-DNA: 7.38x100 IU/mL**  
**HDV-RNA: 62.8x1000 IU/mL**



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

# 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

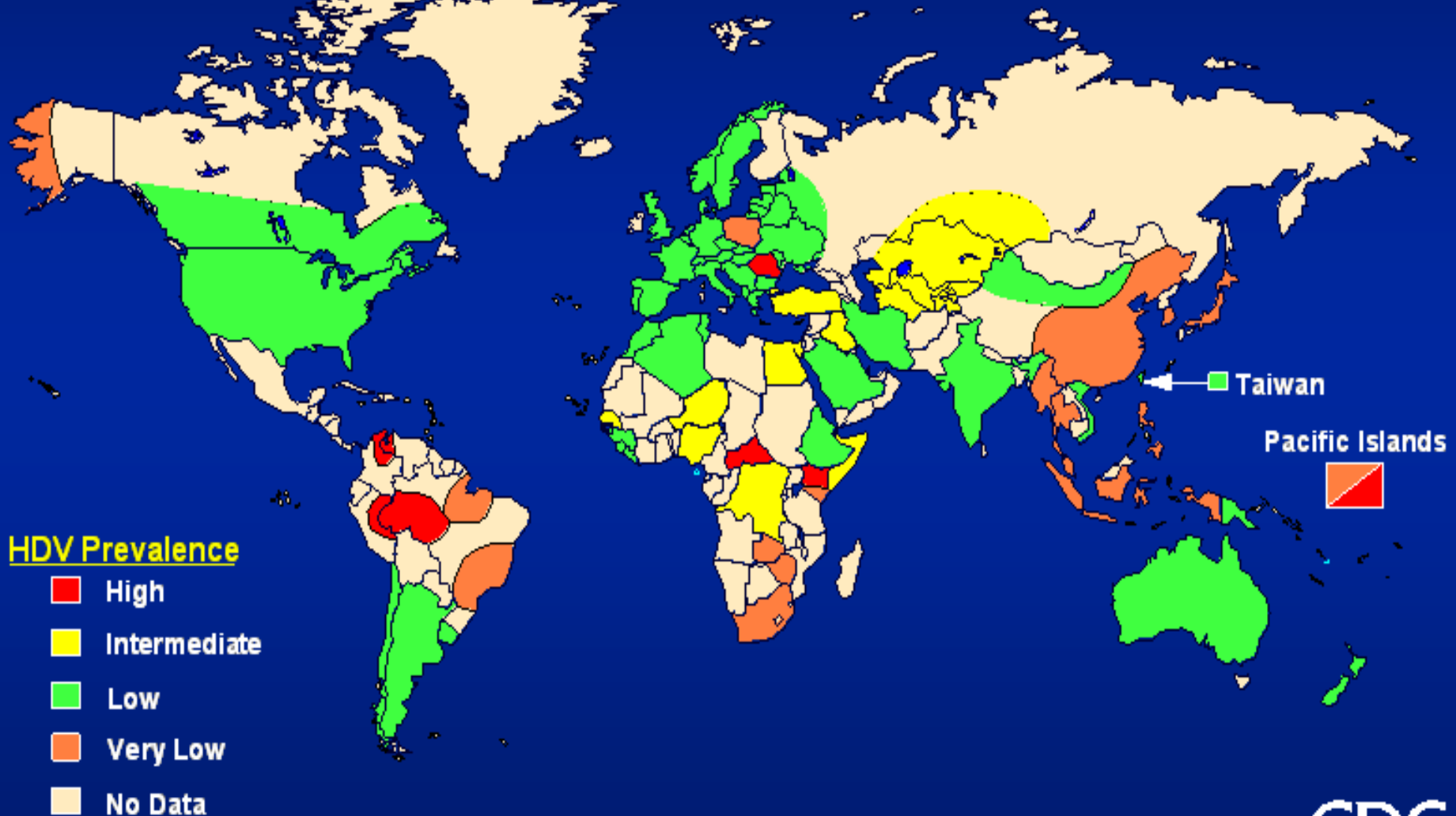
# Hepatit Delta Virüsü

- 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



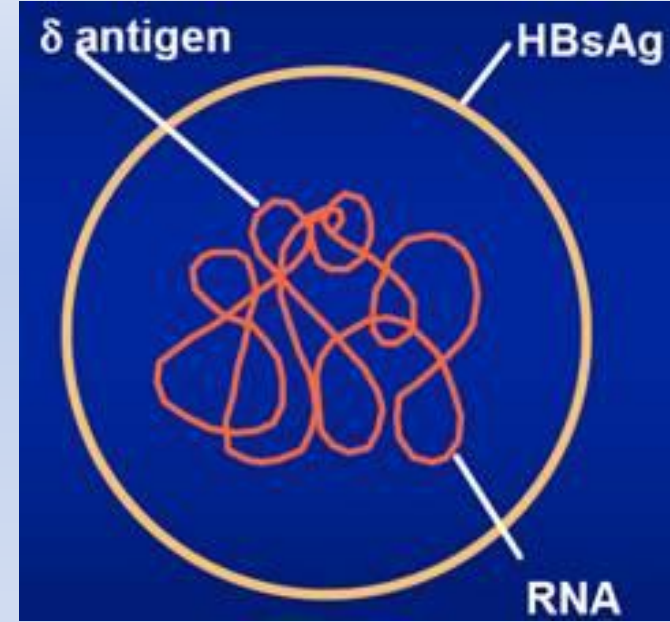
# Geographic Distribution of HDV Infection

Table 1. Hastanın takiplerindeki laboratuvar değerleri



# 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 süperinfeksiyon ve ko-infeksiyondur.



# Ko-infeksiyon:

- **Delta virüsünün hepatit B ile birlikte alınması ko-infeksiyon olarak adlandırılmakta olup bu hastalık formunda klinik seyir büyük ölçüde tipik bir akut hepatit B infeksiyonuna benzemektedir.**
- **Ko-infeksiyonda 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-infeksiyonların kronik HDV infeksiyonuna dönüşme oranı %2-20'dir.**
- **Aslında Delta ko-infeksiyonu sık karşılaşılan bir durum olmayıp bu konuda yapılmış olan çalışmalar da sınırlı sayıdadır.**



*Rosina F, Rizzetto M. Epidemiology and natural history. Viral Hepatitis.*

*2005: 583- 592.*



# HDV süperinfeksiyonu:

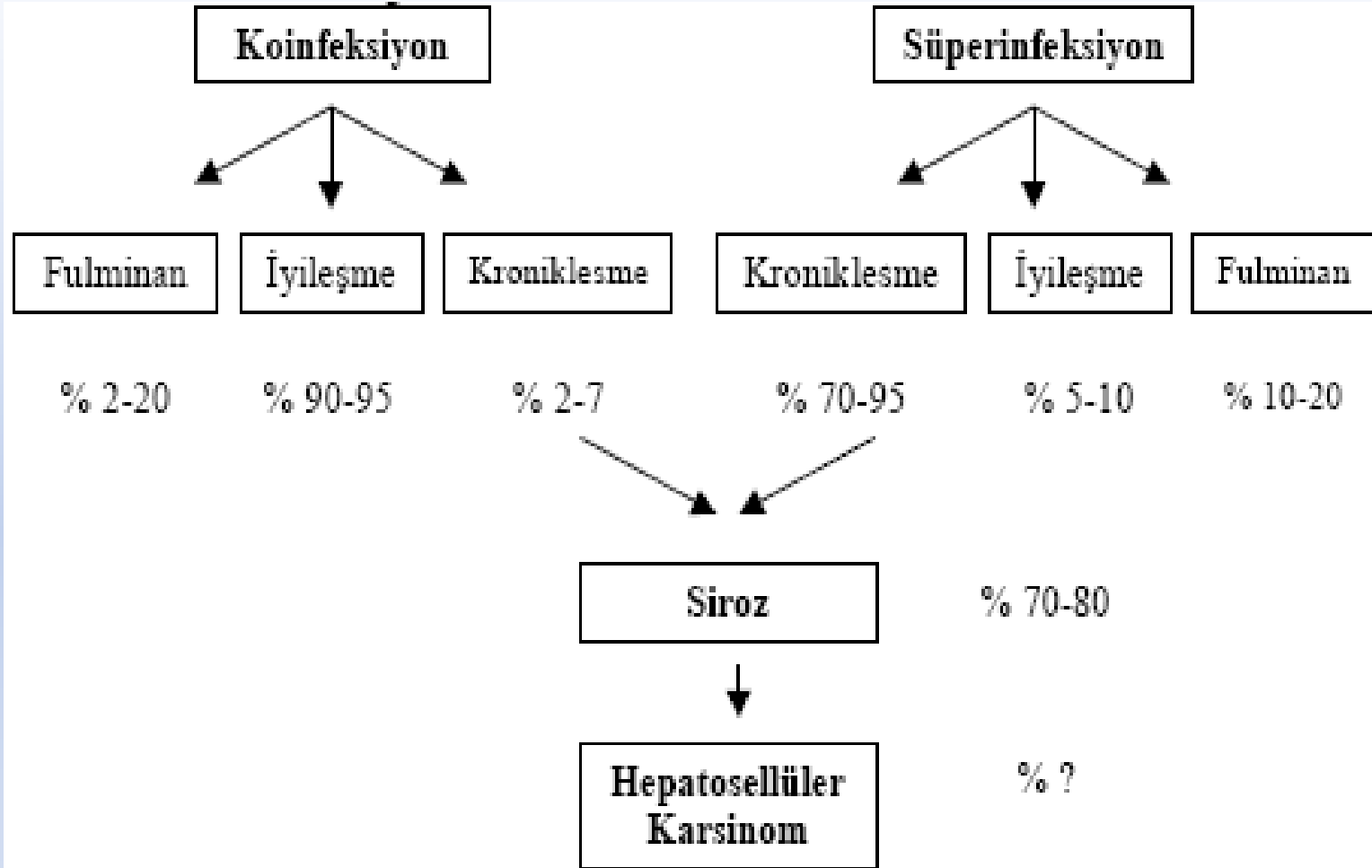
- HBsAg pozitif bir kişinin sonradan HDV ile infekte olması durumudur.
- Burada klinik seyir fulminant hepatite kadar gidebilen ağır bir akut hepatit atağı şeklinde başlamakta ve daha önceden mevcut olan hepatitin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularında belirgin bir ağırlaşma ile devam etmektedir.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

## Koenfeksiyon

- HBV ve HDV enfeksiyonunun aynı anda alınmasıdır.
- Klinik olarak akut HBV'den farklılık görülmez.
- Daha ağır,fulminan riski akut HBV'den fazla
- İki ALT ve AST peak görülür
- Kronikleşme oranı HBV ile aynıdır (<%5)

## Süperenfeksiyon

- HBV ile kronik enfekte kişilerin sonradan HDV ile enfekte olması
- Ciddi seyirli akut enfeksiyon
- Tamamına yakını kronikleşir (~%80)



Şekil 1. HDV İnfeksiyonunda Gelişim

- İyi bilinen bu iki hastalık şeklinin dışında sonraki yıllarda karaciğer nakli yapılan hastalarda görülen ve HBV infeksiyonundan bağımsız olarak ortaya çıkan ve sessiz seyreden yeni bir Delta hepatiti formu daha tanımlanmıştır.

- HDV'nin yaptığı infeksiyonlar 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 infeksiyon tablosu genelde 15-75 gün sürmektedir.



# Kronik Delta infeksiyonu

- 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 infeksiyonu genelde, delta süperinfeksiyonu sonucu oluşmaktadır.

Kronik HDV olguları tipik değildir ve klinik olarak diğer hepatitlerden ayrılmazlar.

- Kronik HDV infeksiyonunda Anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür ve HDV Ag de karaciğer dokusundan immünohistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilir.



# TEDAVİ

## Tedavinin amacı

**Siroz,**

**Dekompanse siroz,**

**Son evre karaciğer hastalığı,**

**HCC ve ölümlle son bulacak şekilde  
ilerlemesini önlemek;**

**Yaşam kalitesini ve sağ kalımı geliştirmek**



# HDV'de tedavi seçenekleri

- **Standart İFN**
- **PEG-IFN- $\alpha$**
- **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 için >12 aydan daha uzun süre li tedavi 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.**



# HDV-tedavi NA

- **Famsiklovir etkisiz**

*Yurdaydin et al., J Hepatol 2002*

- **Lamivudin 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 HDV'ye bağlı son dönem karaciğer sirozlu hastada tek seçenektir.**
- **Hepatit D'ye bağlı sirozlu hastalarda transplantasyon sonrası seyir oldukça iyidir.**

*Rosenau, J. et al J. Hepatol 2007; 46:635–644.Niro, G. A., J. Viral Hepat 2005; 12: 2–9.*



# Gelecekteki tedaviler

- PEG-IFN- $\alpha$  2a + tenofovir, ile uzun süreli kombinasyon tedavileri
- IFN- $\lambda$
- Prenilasyon inhibitörleri
- Myrcludex-B

*Bordier, B. B. et alJ. Clin. Invest 2003; 112: 407–414.*

- Kısa süreli tedavide anti HBV nükleos(t)id analoglarının HDV replikasyonu üzerine etkisi yoktur
- PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi halen tek ve ilk seçenek tedavi olarak karşımızda durmaktadır
- Gelecek için *Prenilasyon inhibitörleri* umut vericidir 😊



# BİZDE DURUM NASIL?

- 2002-2004 yılları arasında KHBV enfeksiyonlu hastaların %27.5'unda HDV (+) olduğu saptanmıştır (Çelen ve ark).

889 inaktif HBSAg taşıyıcısında %6, KHB hastalarının %27.5 'unda HDV (+)

HBsAg taşıyıcılığının süresi uzadıkça, HDV enfeksiyonu gelişme riskinin yükseldiğı görülmüş.

Elazığ bölgesinden yapılmış başka bir çalışmada (Bahçeciođlu ve ark.)

HBsAg (+) 282 KHB hastasının 128'inde anti-HDV (+) (%45.5) ve 83'ü siroz

Ülke genelinde (15 merkezli) 7366 HBsAg (+) hastanın 206'sında HDV (+) (% 2.8) ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde bu oran (% 4.5).





# ÖZET

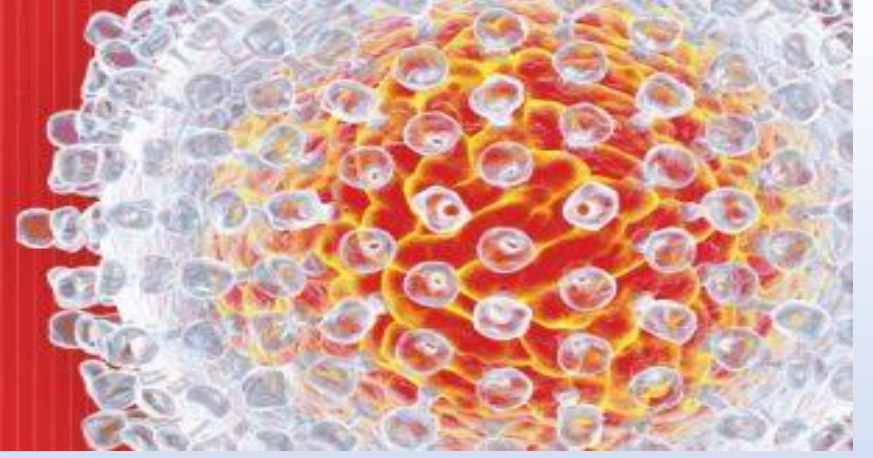
- HDV defektif bir RNA virüsüdür ve HBsAg olmadan replike olmaz.
- 8 tip genotipi olup, ülkemizde %100 genotip 1 görülmektedir.
- HDV sadece hepatositlerde replike olur ve HDV replikasyonu, HBV'den tamamen bağımsız replike olur.
- Ko-infeksiyonun iyileşme oranı yüksek ve kronikleşme oranı düşüktür.
- Süperinfeksiyonun iyileşme oranı daha düşük, kronikleşme oranı ve karaciğer sirozu oranı süperinfeksiyonda daha yüksektir.
- Fulminan hepatit oranları benzerdir (süperinfeksiyonda bir miktar daha yüksek).
- HDV direkt sitopatik etkili iken HDVAg direkt sitotoksik etkilidir. Ayrıca immün mekanizma ile de KC hasarı yapmaktadır.
- Ko-infeksiyonun en iyi göstergesi anti HDV(+) olmasının yanısıra yüksek titredeki anti HBc IgM olup, süperinfeksiyonda anti HBc IgM (-), anti HBc IgG(+) dir.
- Tedavisi zor, nüks oranı yüksek (%50-90), kalıcı yanıt düşüktür (%20).



KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

# TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018  
Novotel Diyarbakır



**TEŞEKKÜRLER** 😊 😊 😊

