

Viral Hepatitlerden Hepatoselüler Karsinomaya HDV-HCC

Prof. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Olgu

- 52 yaş erkek
- HBsAg(+), HBV DNA: negatif
- Anti-HDV(+), HDV RNA: 224.000 IU/mL
- Takiplerine düzenli gelmiyor, tedavi yok takibe gelsem ne olur!!!
- En son kontrolü 4 yıl önce

Olgu

- ALT: 88 U/L, AST: 102 U/L
- Total bilirubin: 2.25 mg/dL, INR 1.8
- Albümin: 2.5 g/dL, Total protein: 6.0 g/dL
- Trombosit: 78.000/mm³

Olgu

- Batın USG'de 2.1 cm nodül
- AFP 36 ng/mL
- Elastografi: 19 kPa
- Endoskopide küçük varis
- Kontrastlı MR: arteriyel kontrastlanma + washout

Olgu

- Bu hastada hepatoselüler karsinom (HCC) erken yakalanabilir miydi?
- Tedavi başlansaydı HCC riski değişir miydi?
- Tedavi edilen hastalarda HCC sürveyansı bırakılmalı mı?

HCC: Küresel yükü

- Karaciğer kanseri, dünyada en sık görülen 6. kanser
- Kanser ilişkili ölümlerde 3. sırada
- Primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ı HCC
- Olguların çoğu kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişir
- Erken tanı, küratif tedavi şansını belirleyen temel basamaktır

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinomaJ Hepatol. 2025;82:315-374.

HCC Epidemiyolojisi

- Viral hepatitler küresel yükün önemli bir bölümünü oluşturuyor
- HBV aşılması ve HBV/HCV antiviral tedavileri riski azaltıyor
- Ancak antiviral tedavi HCC riskini tamamen ortadan kaldırmıyor
- MASLD, obezite, diyabet ve alkol ilişkili karaciğer hastalığının payı artıyor
- HCC, özellikle MASLD'de siroz gelişmeden de ortaya çıkabilir

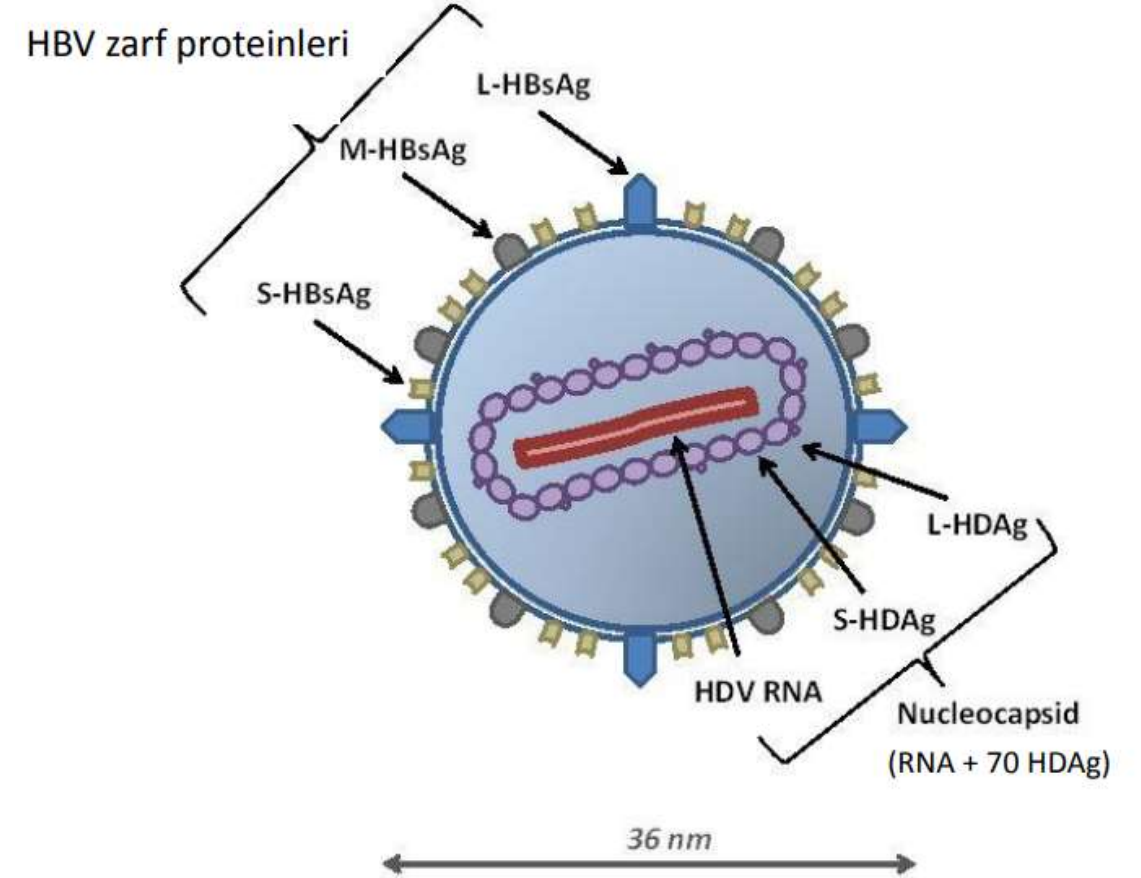
EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma J Hepatol. 2025;82:315-374.

Korunma: iki basamak

- İlk adım: sirozu ve hastalık progresyonunu önlemek
- HBV ve HCV’de kullanılan antiviraller komplikasyonları ve HCC riskini azaltır
- Alkol, tütün, obezite ve metabolik risklerin azaltılması da önemli
- İkinci adım: devam eden riski sürveyansla yönetmek ve erken yakalamak

Hepatit D Virüsü

- Delta virus cinsinin tek üyesi
- İnsanda patojen olan en küçük virus
- Tek zincirli RNA virüsü
- 1970'li yıllarda Mario Rizzetto ve ark. tarafından tanımlandı
- HDV kendi başına replike olamayan defektif virus



Robinson A. Chronic Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus: New Developments. Clin Liver Dis 2023

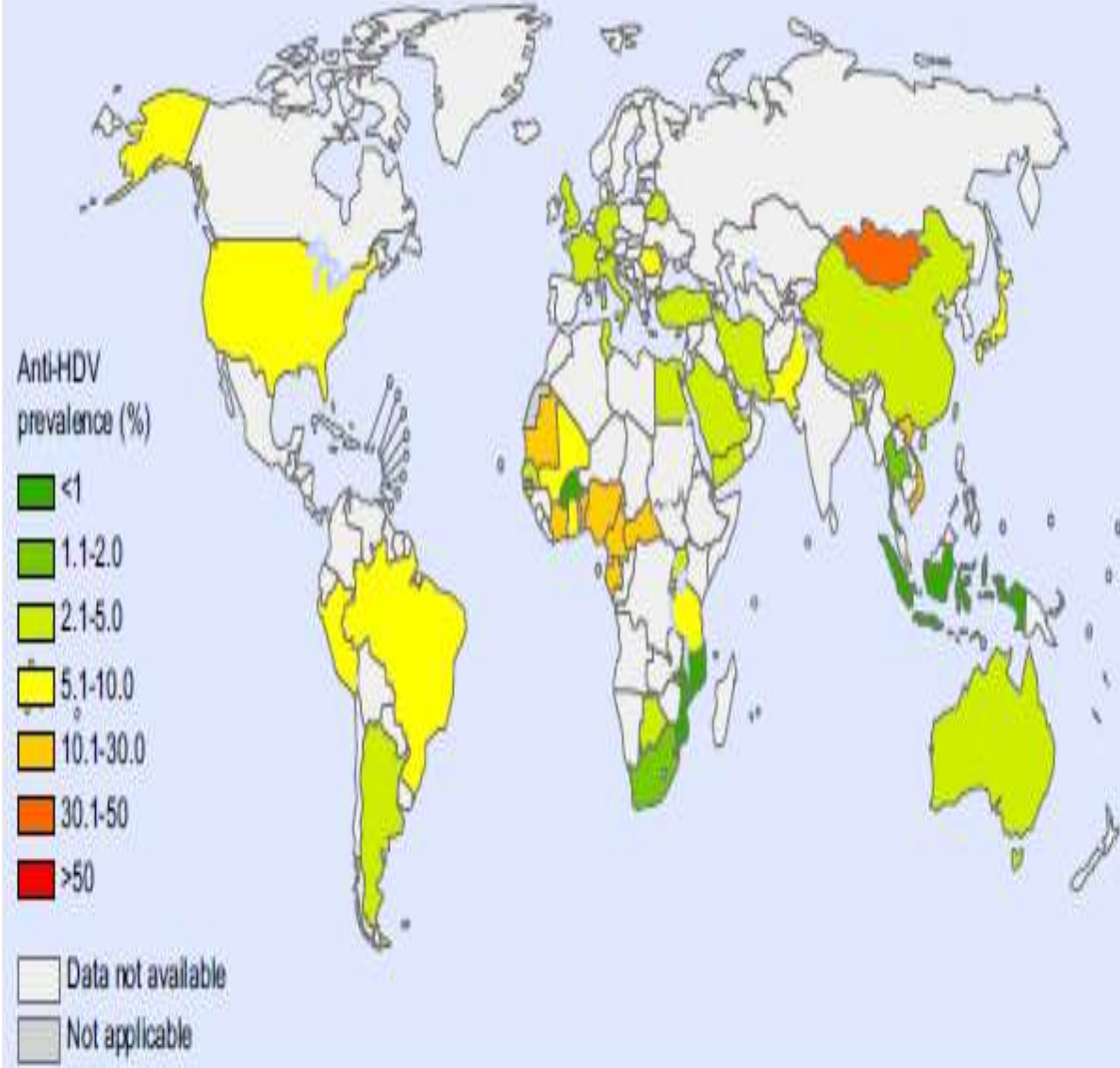
Hrvoje Roguljic H et al. Current Management and Novel Therapeutic Strategies to Combat Chronic Delta Hepatitis June 3rd 2015

Hepatit D Virusu

- HDV küresel bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir
- HBV aşısına rağmen 2019 yılında karaciğer sirozu ve HCC ilişkili 820.000 ölüm
- CDC; gözden kaçan bir hepatit etkeni olarak tanımlamakta
- Önlenebilir bir hastalıktır

Robinson A. Chronic Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus: New Developments. Clin Liver Dis 2023

Prevalence of anti-HDV among HBsAg positive people in the general population



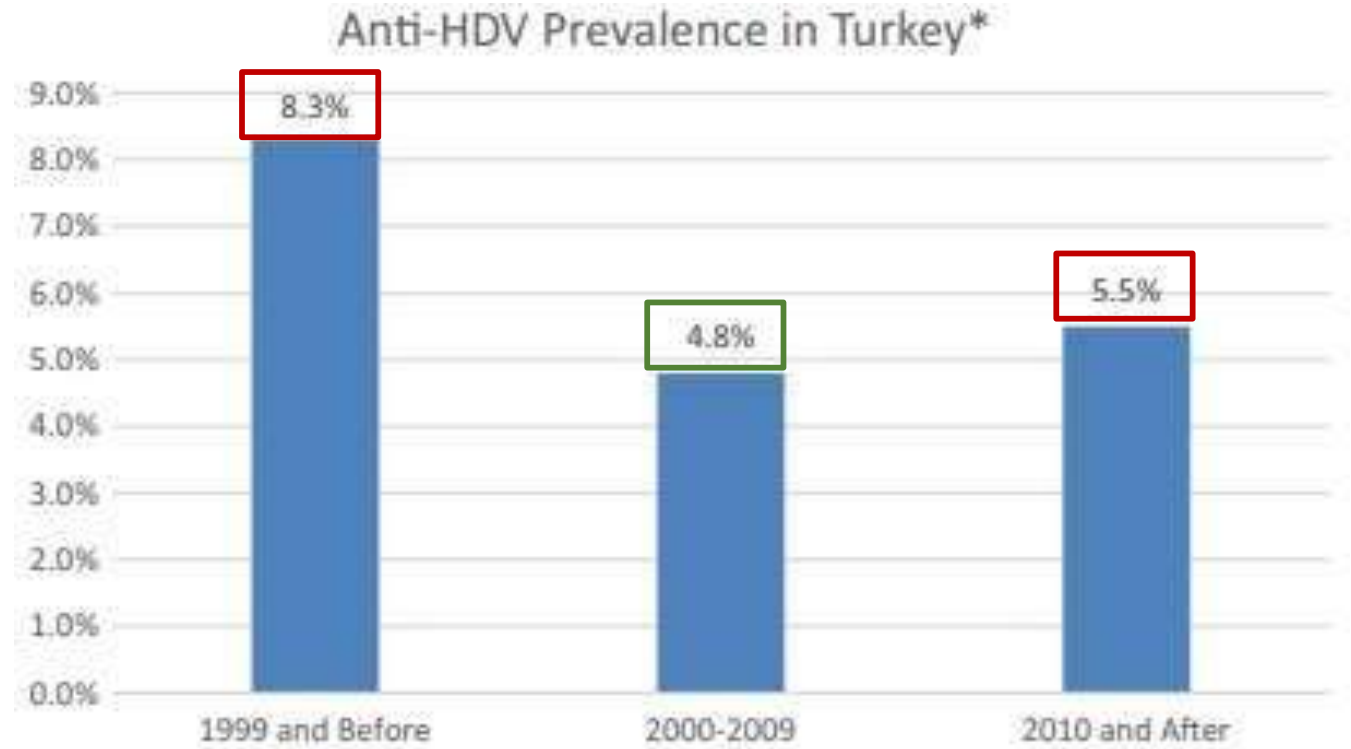
The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis

- DSÖ'ye göre HBV ile yaşayan bireylerin %5'inin HDV ile infekte
- Damar içi ilaç kullanan, HCV veya HIV ile yaşayan bireylerde daha sık
- Karaciğer sirozunun %18 ve HCC'nin %20'sinin sebebidir

Stockdale J et al. Journal of Hepatology. 2020, 73, 523–532

Korkmaz P, Türkoğlu E, Çelen MK, Tekin S. [Management of chronic hepatitis delta virus infection:– 2025 Update]. Klimik Derg. 2025;38(3):139-57

HDV-Epidemiyoloji Türkiye



	1999 and before	2000-2009	2010 and after	p
Inactive carriers	102/2079 (4.9%)	224/4697 (4.8%)	89/1726 (5.2%)	.8
Chronic hepatitis B	367/2047 (17.9%)	646/12,397 (5.2%) ^a	870/12,625 (6.9%) ^a	<.00001
All HBsAg-positive patients	655/9372 (7.0%)	83/2739 (3.0%) ^a	978/20,662 (4.7%) ^b	<.00001
Total	1124/13,498 (8.3%)	953/19,833 (4.8%) ^a	1937/35013 (5.5%) ^c	<.00001

Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? J Viral Hepat. 2023;00:1-9.

HDV'nin doğal seyri: Koinfeksiyon-Süperinfeksiyon

	HBV/HDV Koinfeksiyonu	HDV Süperinfeksiyonu
Başlangıç	HBV + HDV eş zamanlı	Kronik HBV üzerine HDV
Akut hepatit	Genellikle bifazik olabilir	Genellikle daha ağır
Fulminan seyir	Artmış risk	Artmış risk
Kronikleşme	Görece düşük	Çok yüksek
Uzun dönem	Çoğu iyileşebilir	Kronik HDV → siroz

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. *Hepatitis delta virus*. *Lancet*. 2011;378:73–85.

HDV'nin doğal seyri: Neden farklı?

- Kronik HDV'de fibroz progresyonu, HBV monoinfeksiyonundan daha hızlı
- Hastaların önemli bir bölümü ileri fibroz/siroza ilerler
- Persistan HDV replikasyonu, kötü klinik sonuçların belirleyicisidir
- Başlıca uzun dönem sonuçlar: Siroz → dekompanseasyon → HCC → transplantasyon/ölüm

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

HDV'de kötü prognozu ne belirler?

Viral faktörler

- Persistan HDV RNA
- Aktif viral replikasyon
- HBV/HDV etkileşim

Konak/hastalık faktörleri

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- İleri fibroz/siroz
- Portal hipertansiyon
- Düşük trombosit
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonları

Ek karaciğer hasarı

- Alkol
- Metabolik faktörler
- HIV/HCV gibi koinfeksiyonlar

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

HDV neden en agresif viral hepatittir?

- Kronik HDV, kronik viral hepatitlerin en ağır formlarından biri
- Large HDAg endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal disfonksiyon oluşturarak doğrudan sitopatik etki yapar
- Sitopatik etkisinin yanı sıra çok güçlü bir immün yanıt oluşturur
- Yoğun hepatosit ölümü, kronik inflamasyon ve sürekli rejenerasyon gelişir

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

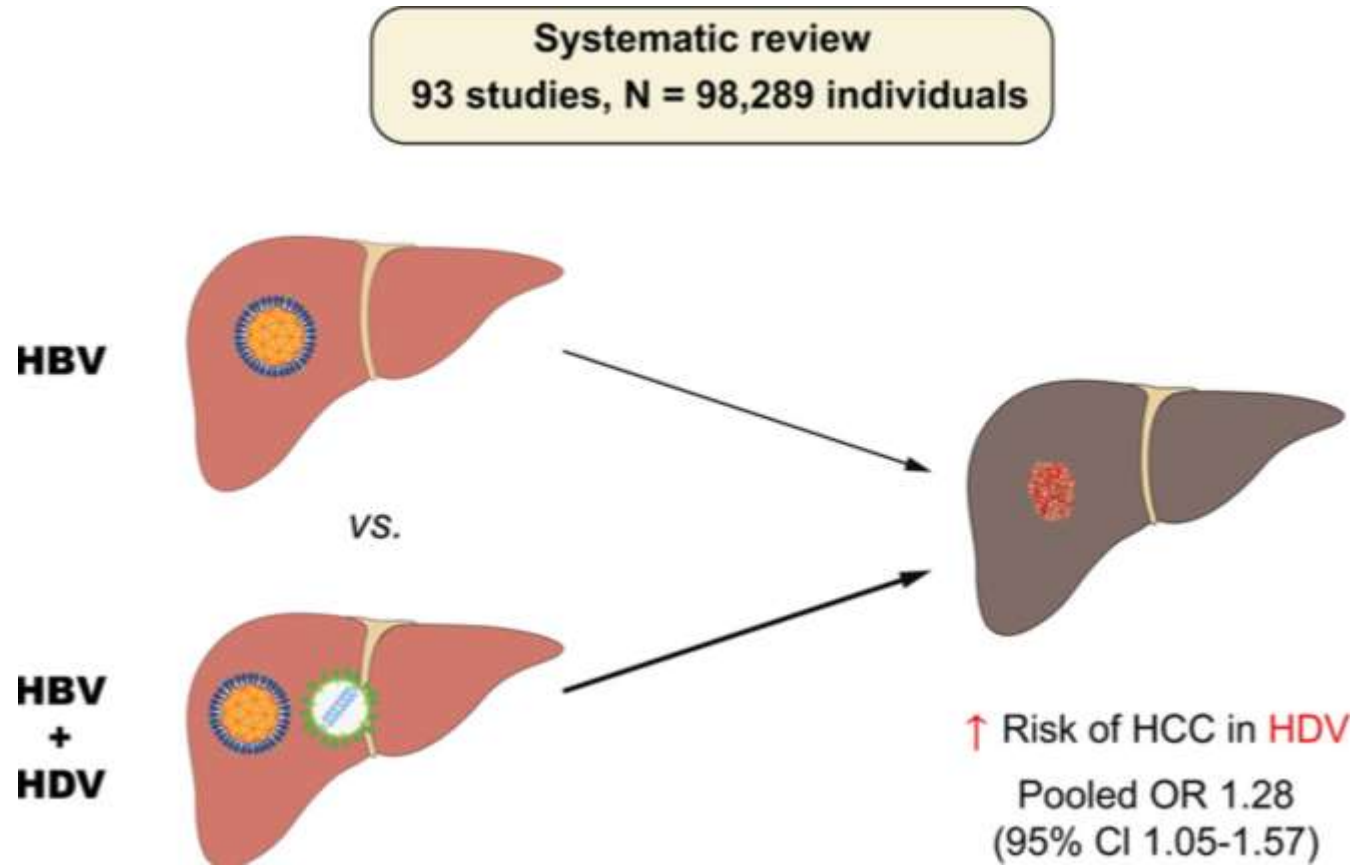
Kamal H, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020.

28 yıllık takip bize ne öğretti?

- Romeo ve arkadaşlarının uzun dönem İtalyan kohortu
- Kronik HDV hastaları yaklaşık 30 yıl takip edilmiş
- HDV uzun dönem prognozu değiştiren bağımsız klinik faktör olarak tanımlanmış
- Persistan HDV enfeksiyonu; siroz, hepatik dekompanseasyon ve HCC gelişimiyle ilişkili bulunmuş
- HCC vakalarının önemli bölümü ileri karaciğer hastalığı zemininde gelişmiş

Romeo R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136:1629–1638.

HDV infeksiyonu HCC riskini artırıyor mu?



Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of Hepatology, 2020; 73, 533-539

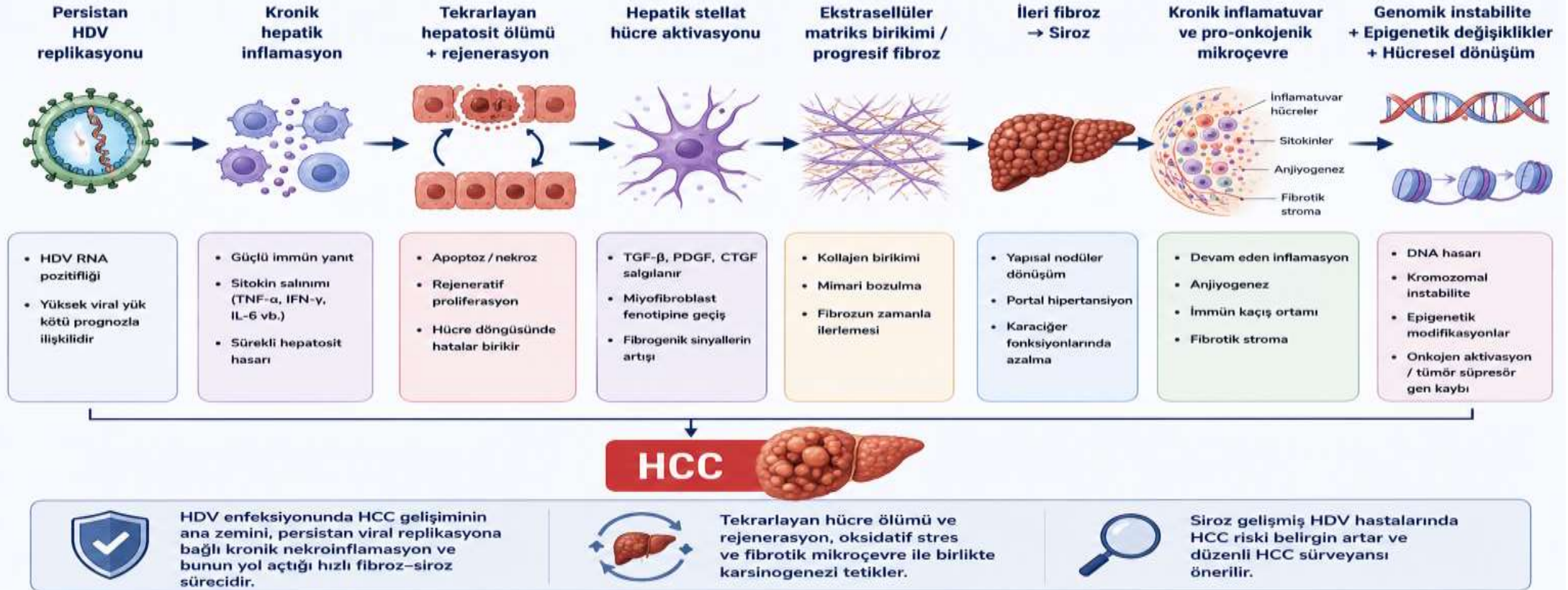
HDV'nin doğrudan pro-onkojenik etkileri olabilir mi?

- HDAg ve kronik HDV enfeksiyonu ile ilişkili oksidatif stres
- Reaktif oksijen türleri
- DNA hasarı
- Hücresel stres yanıtları
- Proliferatif sinyal yollarında değişiklik
- Fibrojenik sinyal artışı
- Epigenetik değişiklikler bildirilmiştir

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

Romeo R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136:1629–1638.

HDV'DEN HCC'YE: KANITI EN GÜÇLÜ YOL



Kaynaklar:

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79:433–460.
2. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136:1629–1638.
3. Kamal H, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;71(6):1987–2000.

Kamal H, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020..

HDV'de HCC için risk skorları var mı?

- HDV'ye özgü valide edilmiş bir HCC risk skoru henüz yoktur
- HBV'de kullanılan; PAGE-B, mPAGE-B, REACH-B, CU-HCC gibi skorlar HDV-HCC riskini değerlendirmek için valide değildir

EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis D Virus. *Journal of Hepatology*. 2023.

Bugün HCC riskini nasıl değerlendiriyoruz?

Fibrozis derecesi	Trombosit sayısı
Siroz varlığı	Karaciğer fonksiyon testleri
Yaş	Viral aktivite
Cinsiyet	Aile öyküsü
Portal hipertansiyon	Metabolik/alkol ilişkili ek riskler

HDV’de bugün için en güçlü **risk skoru**, hastalığın evresidir

EASL HDV CPG. *J Hepatol.* 2023;79:433–460.

Kimlere HCC sürveyansı?

- Tedaviden bağımsız olarak, ilerlemiş fibroz veya siroz varlığında
- HCC sürveyansı her 6 ayda bir ultrasonografi ile yapılmalı
- Alfa-fetoprotein ölçümü, erken tanıyı destekleyebilir
- AASLD ve EASL, AFP ölçümünü hekim tercihine bırakmakta

Korkmaz P, Türkoğlu E, Çelen MK, Tekin S. [Management of chronic hepatitis delta virus infection: 2025 Update]. Klimik Derg. 2025;38(3):139-57.

Kimlere HCC sürveyansı?

- Ciddi obezite veya hepatik steatoz gibi USG'nin teknik olarak zor olduėu durumlarda BT veya MR yapılabilir
- Sirotik olmayan hastalarda HCC insidansına ilişkin yeterli veri az
- Alkol, tütün kullanımı, obezite, HIV ve HCV koinfeksiyonu ile aile öyküsü gibi diğer HCC için ek risk faktörleri varsa HCC sürveyansı önerilebilir

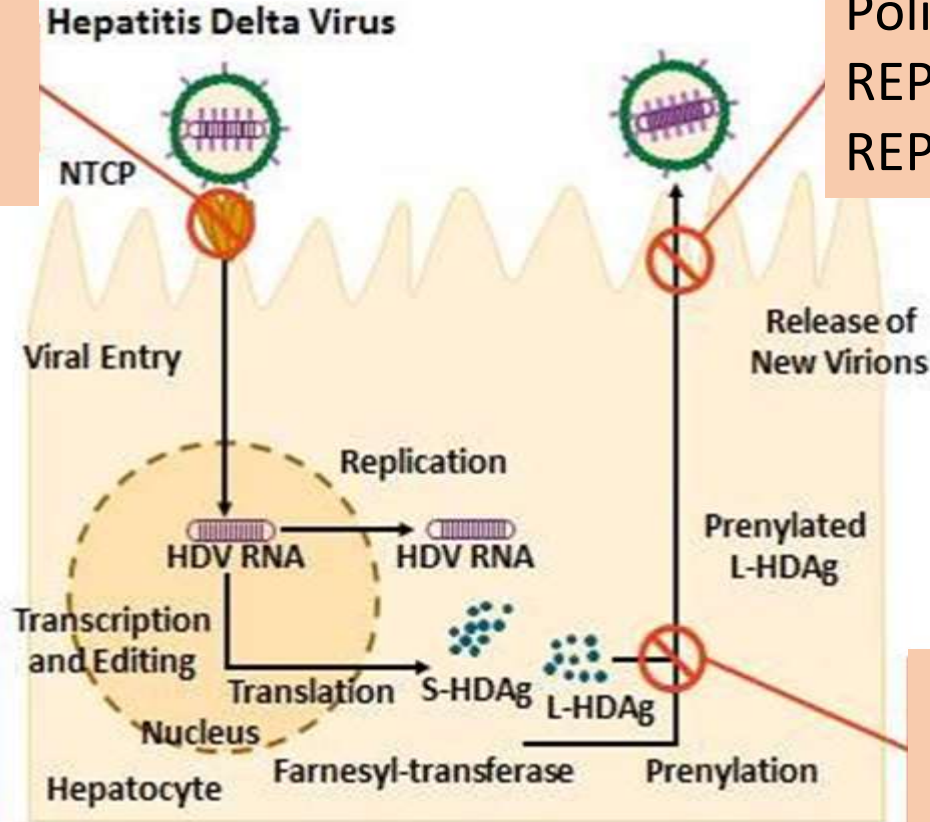
Korkmaz P, Türkoğlu E, elen MK, Tekin S. [Management of chronic hepatitis delta virus infection: 2025 Update]. Klimik Derg. 2025;38(3):139-57.

Singal AG, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023.

HDV- Tedavi Hedefleri

Giriş
İnhibitörü
Bulevirtid

Nükleik Asid
Polimerleri
REP-2139
REP-2165



İmmün Modülatörler
Peg IF alfa
Peg IF lamda

Prenilasyon İnhibitörü
Lonafarnib

Tedavi HCC riskini azaltıyor mu?

- HCC açısından kanıt dolaylıdır
- Daha az siroz, daha az HCC gelişimini sağlayabilir
- HCC insidansında doğrudan ve kesin azalma gösterilmiş değildir

EASL. Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol.2023;79:433–460..

Olguya geri dönelim...

HCC erken yakalanabilir miydi?

- Büyük olasılıkla evet
- Düzenli takip edilmiş olsaydı, daha küçük boyutta, erken evre HCC saptanma olasılığı mümkün
- Erken tanı sayesinde küratif rezeksiyon, ablasyon, transplantasyon şansı artabilirdi
- Olguda sorun HCC'nin oluşması değil, geç yakalanmasıdır.

Tedavi başlansaydı HCC riski değişir miydi?

- Kesin bir yanıt vermek zor, muhtemelen evet
- Tedavi ile HDV RNA azalır, ALT düşer, inflamasyon azalır
- Fibrozis progresyonu yavaşlar
- Portal hipertansiyon ve dekompanzasyon daha az görülebilir
- Teorik olarak HCC riski de azalabilir
- Ancak bunu kanıtlayacak bilimsel veriler yetersiz

Tedavi edilen hastalarda HCC sürveyansı bırakılmalı mı?

- Hayır
- HCC sürveyansı yapmaya devam edilmeli
- Tedavi verilmesi veya virolojik yanıt alınması HCC sürveyansı gerekliliğini ortadan kaldırmaz

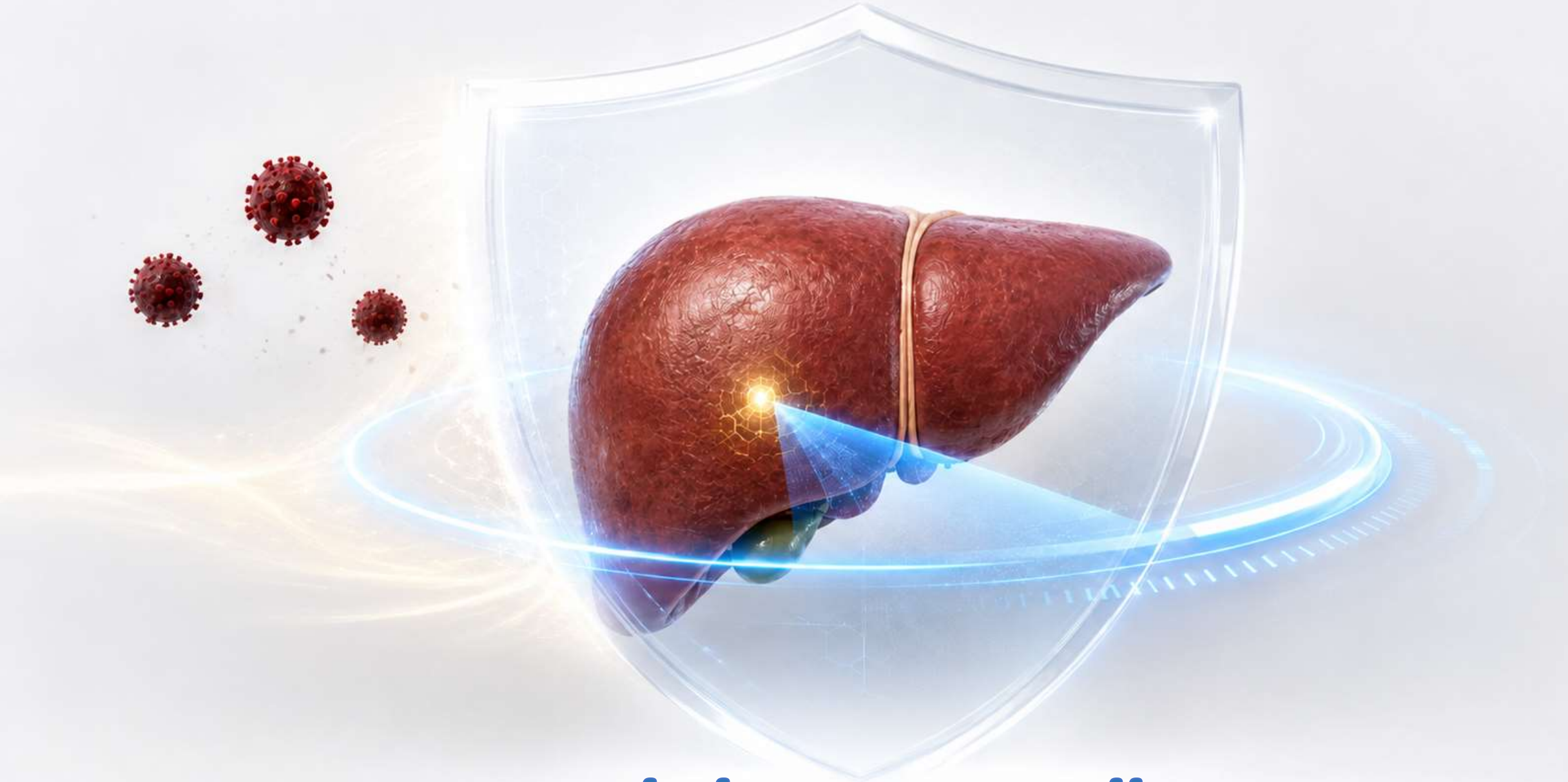
Olgu - Özet

- Düzenli sürveyans HCC'nin erken tanısını sağlar
- HDV tedavisi hastalığın doğal seyrini olumlu etkileyebilir
- Ancak mevcut kanıtlarla HCC'nin tamamen önlenebileceği söylenemez
- Sirozlu hastalarda tedaviye rağmen HCC riski devam eder
- Virolojik yanıt, sürveyansı sonlandırmak için yeterli değildir

Eve götürülecek mesajlar

- HDV, kronik viral hepatitler içinde en ağır seyirli infeksiyonlardan biri
- HCC riskindeki artışın en önemli nedeni hızlı fibroz ve siroz gelişimi
- Doğrudan pro-onkojenik mekanizmalar olası ancak kanıtlanmamış
- Sirozlu HDV hastasında HCC sürveyansı zorunludur
- Peg-IFN ve bulevirtide doğal seyri iyileştirebilir
- HDV'ye özgü valide edilmiş HCC risk skorları geliştirilmelidir

HDV'de HCC yönetiminde elimizdeki en güçlü strateji:
erken tanı + etkili antiviral tedavi + kesintisiz HCC
sürveyansıdır



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...