

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK DELTA İNFEKSİYONUNUN DEMOGRAFİK
KLİNİKOPATOLOJİK VE SEROLOJİK BULGULARININ
KRONİK VİRAL B HEPATİT İNFEKSİYONU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nevzat GÖZEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU

ELAZIĞ

2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Emir DÖNDER _____

Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU _____

Prof. Dr. Ahmet IŞIK _____

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN _____

Doç Dr. Yusuf ÖZKAN _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU ve tezimin tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Cem AYGÜN başta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ile diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Doç. Dr. Ramis ÇOLAK, Doç. Dr. Aziz KARAOĞLU, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. Mehmet YALNIZ, Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGÜN'e teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen çok kıymetli anneme, babama ve sevgili eşime en kalbi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B'li hastalarda delta hepatiti prevalansını saptamak ve delta hepatiti olan hastalarımızın epidemiyolojik ve klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2005-2009 yılları arasında kronik viral hepatit B tanısı ile takip edilen 282 hasta değerlendirildi.

Tüm hastalarda hepatit belirteçleri, tam kan sayımı, biyokimya, biyopsi yapılanlarda karaciğer histopatolojisi, anti-HDV antikoru bakıldı. Anti-HDV pozitif tespit edilen 128 hastanın 116 tanesinde HDV RNA PCR yöntemiyle çalışıldı.

Kronik hepatit B infeksiyonu nedeni ile takip ettiğimiz hastalarımızda Anti-HDV pozitifliği % 45.5 (128/282) olarak saptandı. Anti-HDV pozitif hastaların ortalama yaşı 48.65 ± 13.38 olup anti-HDV negatif hastaların ortalama yaşı 46.66 ± 14.63 idi ($p=0.23$). Anti-HDV pozitif hastaların ($n=128$) ortalama AKŞ, AST, Tbil, LDH, GGT, Tprot değerlerinde anti-HDV negatif hastalara ($n=154$) göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmez iken ALT, Alb, PTZ, Hb, Plt değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Anti-HDV pozitifliği olan 128 hastanın [86 E (% 67.2); 42 K (% 32.8)], 116'sında HDV RNA PCR yöntemi ile çalışıldı, bu hastaların 66'sında (% 56.9) HDV RNA pozitif saptandı. Tüm Hepatit B olgularımız göz önüne alındığında HDV RNA pozitifliği % 23.4 (66/282) olarak bulundu. Anti-HDV pozitifliği saptanan hastalarda aile öyküsü, dış tedavisi öyküsü, cinsel bulaş ve iv ilaç kullanım öyküsü sırasıyla % 60.2, % 65.2, % 4.7, % 7, % 3.1 iken anti-HDV negatif hastalarda bu değerler sırasıyla % 73.9, % 58.2, % 7.2, % 8.5, % 0.5 olarak görüldü. Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde Anti-HDV pozitif hastalar ile Anti-HDV negatif hastalar arasında histolojik aktivite indeksi (HAI) açısından istatistiksel anlamlı ölçüde fark görülmedi ancak anti-HDV pozitif hastaların fibrozis skorları anti-HDV negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 2.51 ± 0.88 ve 2.12 ± 1.11 $p=0.027$).

Bölgemizde kronik hepatit B infeksiyonuna delta hepatiti oldukça sık eşlik etmektedir. Aile içi bulaş delta infeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Delta infeksiyonu düşük albumin, uzamış PTZ ve düşük trombosit değerleri ile yüksek fibrozis skoru gibi olumsuz hastalık parametreleri ile seyretmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, hepatit delta virüsü, siroz

ABSTRACT

COMPARISON OF DEMOGRAPHICAL, CLINICOPATHOLOGICAL AND SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC DELTA INFECTION WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B INFECTION

Hepatitis delta virus (HDV) is a serious cause of liver related morbidity and mortality. Coexistent infection with HDV tends to aggravate the course of hepatitis B virus (HBV) associated liver disease. The aim of this study was to determine the prevalence of HDV infection among patients chronically infected with HBV in Elazig region which is located in Eastern Turkey.

A group of 282 chronic HBV infected patients was investigated for the study. Anti-HDV seropositivity was investigated in all patients. The anti-HDV positive cases were further tested for HDV RNA. Severity of liver disease was assessed by liver biopsy.

Of 282 chronic HBV cases 192 were males (68,1%) and 90 were females (31,9%). The mean age was $43,8 \pm 12,7$ (between 18 and 73 years). Anti-HDV was positive in 45,5% of the patients (128/282). Among the 128 anti-HDV positive cases 116 were checked for HDV RNA and 56,9% were positive (66/116). Chronic HDV infection rate was at least 23,4% in the whole study group (66/282). There were 83 cirrhotic patients (29,4%) in the study group. Anti-HDV and HDV RNA seroprevalence was higher in the cirrhotic group (61,4% and 42,2%, respectively).

No significant relationship was found between anti-HDV seropositivity and demographic factors such as age, sex, and operation or transfusion history except family history. HDV RNA positive patients had significantly higher ALT and lower albumin levels when compared to HDV RNA negative cases. HDV RNA positive patients had also significantly higher fibrosis stage.

These findings demonstrated that HDV infection is endemic and still a serious problem in Elazig region of Eastern Turkey. HDV infection seems significantly related to the family exposure and increases the risk of severe liver fibrosis in this region .

Key words: Chronic hepatitis B, hepatitis delta virus, cirrhosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Hepatit B Virus İnfeksiyonu	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Viroloji	1
1.1.2.1. Viral replikasyon	4
1.1.3. Epidemiyoloji	5
1.1.4. Bulaşma Yolları	8
1.1.5. Patogenez	8
1.1.5.1. HBV mutantları	9
1.1.5.2. Basal core promoter/ precore ve core bölgesinde izlenen mutasyonlar	9
1.1.5.3. X bölgesinde izlenen mutasyonlar	10
1.1.5.4. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar	10
1.1.5.5. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar	11
1.1.6. Klinik Seyir	11
1.1.6.1. Akut HBV infeksiyonu klinik bulguları	11
1.1.6.2. Kronik HBV infeksiyonu klinik bulguları	13
1.1.7. Tanı	15
1.1.7.1. Serolojik tanı yöntemleri	15
1.1.7.2. Moleküler tanı yöntemleri	17
1.1.8. Tedavi	18
1.1.9. Korunma	20
1.2. Hepatit Delta Virus İnfeksiyonu	22
1.2.1. Tanım	22

1.2.2. Viroloji	22
1.2.2.1. Hepatit delta virüsü	23
1.2.2.2. Viral genom	23
1.2.2.3. İnfekte hücrede viral RNA	24
1.2.2.4. HDV'nin hayat siklusu	25
1.2.2.5. HDV RNA'nın sentezi	25
1.2.2.7. S-HDAg'nin L-HDAg'ye dönüşümü ve RNA eklenmesinin mekanizması	27
1.2.2.8. HDV oluşumu ve HBV ile etkileşimi	27
1.2.2.9. HDV ve deney hayvanları	28
1.2.3. Epidemiyoloji	28
1.2.4. Bulaşma Yolları	29
1.2.5. Patogenez	29
1.2.6. Klinik Seyir	32
1.2.6.1. Akut HDV infeksiyonu	32
1.2.6.2. Kronik HDV infeksiyonu	33
1.2.6.3. Fulminan hepatit	34
1.2.7. Tanı	34
1.2.8. Tedavi	35
1.2.8.1. İnterferona yanıt prediktörleri	36
1.2.9. Korunma	37
1.3. Karaciğer Sirozu	37
1.3.1. Etyoloji	37
1.3.2. Patogenez	37
1.4. Knodell Skoru	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	42
2.1. Gereç	42
2.2. Yöntemler	42
2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	42
2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü	43
2.2.3. Biyopsilerin Değerlendirilmesi	43
2.2.4. İstatistiksel Analizler	43

3. BULGULAR	44
3.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri	44
3.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı olan hastalarda delta enfeksiyonu sıklığı	44
3.3. Delta hepatiti olan hastaların klinik özellikleri	45
3.4. HDV RNA pozitif ve negatif kronik hepatit B hastalarının klinik özellikleri	45
3.5. Çalışma grubunda belirlenen delta enfeksiyonu risk faktörleri	46
3.6. Karaciğer biyopsi örneklerinin delta hepatiti ile karşılaşmış olan ve olmayan hastalarda değerlendirilmesi	47
3.7. Karaciğer biyopsi örneklerinin kronik delta hepatiti olan ve olmayan hastalarda değerlendirilmesi	48
3.8. Kronik hepatit Delta virüsü enfeksiyonunun hepatit B serolojik göstergeleri üzerindeki etkisi	48
3.9. Kronik hepatit B ve D enfeksiyonu üzerine diabetes mellitus'un etkisi	48
3.10. Siroz tanısı konulmuş olan kronik hepatit B hastalarında delta enfeksiyonu sıklığının araştırılması	49
5. KAYNAKLAR	60
6. ÖZGEÇMİŞ	77

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Knodell skorlama sistemi	42
Tablo 2. Anti- HDV pozitif ve negatif olguların biyokimyasal özellikleri.	46
Tablo 2. HDV RNA negatif ve pozitif olguların epidemiyolojik ve biyokimyasal özellikleri	47
Tablo 3. Anti- HDV Pozitif Olguların Histopatolojik Özellikleri	48
Tablo 4. HDV RNA negatif ve pozitif olguların histopatolojik özellikleri	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.	2
Şekil 2. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.	6
Şekil 3. HDV RNA sentezi	26
Şekil 4. Kronik hepatit B hastalarında anti-Delta pozitifliği	45
Şekil 5. Kronik hepatit B hastalarında HDV RNA pozitifliği	45
Şekil 6. Çalışma grubundaki risk faktörlerinin anti-HDV pozitifliğine göre dağılımı.	48
Şekil 7. Siroz tanısı olan hastalarda delta enfeksiyonu (anti-Delta pozitifliği) dağılımı	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AKŞ	: Açlık kan şekeri
Alb	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virusu
Hct	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C virusu
HDV	: Hepatit D virusu
HIV	: İnsan immun yetmezlik virusu
HRS	: Hepatorenal sendrom
HSK	: Hepatosellüler karsinom
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
KHB	: Kronik hepatit B
KHD	: Kronik hepatit D
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MHC	: Majör histolojik uyumluluk kompleksi
PCR	: Polimer zincir reaksiyonu
PEG-IF	: Pegile interferon
PG E2	: Prostaglandin E2
PHT	: Portal hipertansiyon
Plt	: Platelet
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTZ	: Protrombin zamanı

RIA	: Radyoimmunoassay
SAAG	: Serum-asit-albumin gradiyenti
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
Tbil	: Total bilirubin
TGF-β1	: Transforming growth factor beta 1
TNF	: Tumor nekroz faktörü
Tprot	: Total protein
RT	: Revers transkriptaz

1.GİRİŞ

1.1. Hepatit B Virus İnfeksiyonu

1.1.1. Tanım

Hepatit B virusu(HBV) akut/kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden birisidir (1).

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV'nin infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında, 22nm'lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (2). HBV kanatlı ve memelilerde infeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzerlikler gösteren çeşitli viruslardan oluşan Hepadnaviridae ailesi içinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir (3).

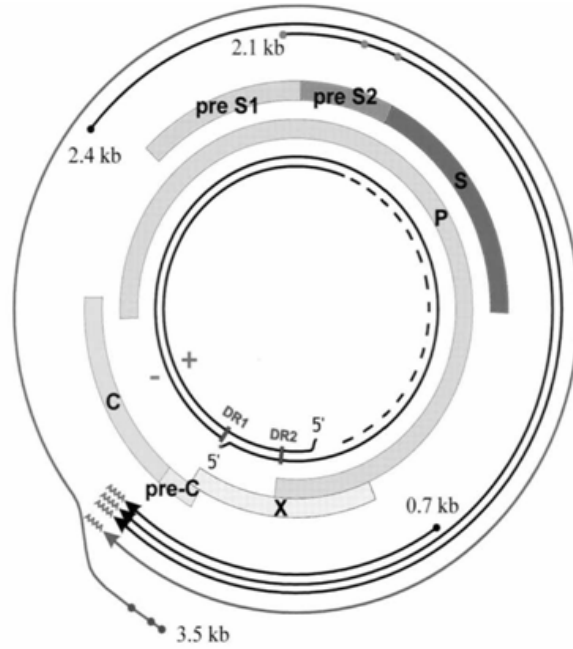
1.1.2. Viroloji

HBV küçük, zarflı bir DNA virusudur ve diğer DNA viruslarından farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom; yaklaşık 3200 nükleotitten meydana gelen oldukça küçük, kısmen çift (~ % 70), kısmen de tek iplikli (~ % 30) çembersel DNA'dan oluşur. İkozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virusu olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV, infekte hücre çekirdeğinde bir mini kromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektanlara direncini sağlar (3, 4).

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde % 8'i; S geninde ise % 4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 -

majör genotip oluşturmaktadır. Bunun dışında HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri de tanımlanmıştır. Ortak "a" determinantı taşıyan HBV serotipleri günümüzde 9 grupta incelenmektedir. S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmesine karşın, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin, serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (5, 6).

HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur. Bunlardan en büyüğü olan Pol, viral polimerazı kodlar. Zarf yapılarına ait ORF de Pol ORF'si içinde yer alır. Özyapı (core, C) ve X ORF'leri de zarf ORF'si ile kısmi olarak üst üste binmiş şekilde bulunur. cccDNA yapısı tüm viral transkriptler için kaynak oluşturur ve virusa ait 3.5- (pre- genomik RNA), 2.4-, 2.1- ve 0.7-kb'lik mRNA'lar cccDNA kalıp alınarak sentezlenir. Viral RNA'ların ekspresyonu sırasıyla enhancer II / bazal core, büyük yüzey antijeni (L) ve majör yüzey antijeni (S) ve enhancer I / X geni promotorları tarafından kontrol edilir (7). HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 1'de verilmektedir.



Şekil 1. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.

HBV zarf proteinleri, karboksi terminalinde yer alan, 225 aminoasitleri ortak olan küçük HBs antijeni (SHBs Ag; p24 ve gp27), orta HBs antijeni (MHBs Ag; gp33 ve gp36) ve büyük HBs antijen (LHBs Ag; p39 ve gp42)'inden meydana gelmektedir. Her üç zarf proteini, S domaininde yer alan sistein grupları arasında oluşan disülfid bağlarıyla stabilize edilen glikozile, tip 2 transmembran proteini özelliği gösterir. 42 nm'lik infeksiyöz Dane partiküllerinde her üç bileşen de yer alır. L ve M antijenleri, yaklaşık eşit miktarlarda bulunur ve birlikte virion zarfındaki proteinlerin % 30'unu meydana getirir. S antijeni ise virion zarfının ana proteini şeklinde karşımıza çıkar. HBV yüzey antijenleri infekte hücrelerden infektif virion miktarının yaklaşık 100 katı oranında salınan, non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. Bu sferik ve filamentöz partiküller, infekte kişilerin plazmasında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeylerinde bulunabilmekte ve partiküllerin antikorlarıyla oluşturduğu komplekslerin HBV ile infekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (3, 8, 9).

Viral özyapı (core) ve polimeraz gen ürünleri, kapsid proteinlerinden (HBcAg) nükleokapsid oluşumu ve viral DNA replikasyonunda görev alır. Core proteinlerinin subviral ikozahedral partikülleri meydana getirmesi için; protein ünitelerinin disülfid bağları ile stabilize edilerek dimerleşmesi ve dimerlerin bir çekirdek yapı oluşturması gereklidir. Viral polimeraz polipeptidi de amino ve karboksi terminallerinde yer alan iki domainin bir bağlantı bölgesi (spacer) ile ayrılması şeklinde sentezlenmektedir. Polimerazın terminal protein adı da verilen amino terminali, pre-genomik RNA'nın paketlenmesi ve DNA sentezi için priming görevini üstlenirken; karboksi terminali ise revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesinden sorumludur. Hepadnavirus polimerazları enzimatik aktiviteleri için çeşitli hücrel faktörlere ihtiyaç göstermektedir (3, 10-12).

HBe antijeni (HBeAg) pre-core/core bölgesinden sentezlenen ürünün proteolizi ile meydana getirilir. HBeAg'in ilk bölümü molekülün endoplazmik retikulum lümenine taşınması için bir sinyal peptidi görevini yaparken, karboksi terminalinden 29 aminoasidin Golgi aygıtında çıkarılması sonrasında olgunlaşan HBeAg kana salınır. HBx proteini ise indirekt etkiyle viral ve bazı hücrel genlerin transkripsiyonunu arttırabilme özelliği taşır (3, 13, 14).

1.1.2.1. Viral replikasyon

Göreceli olarak az miktarda bulunmasına karşın LHBs Ag'nin amino terminalinde bulunan ve viral alt tiplere göre, 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin; hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplari içerdiği saptanmıştır. LHBs Ag ve diğer HBV zarf proteinlerini bağlayan çeşitli hücresele ligandlar tanımlanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre-S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak tanımlanmış, bu bölgenin virusun HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan mutagenез çalışmalarında ise bu epitop içerisinde yer alan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi tanımlanmıştır. HBV'nin organ ve doku özgülüğünün belirlenmesinde QLDPAF dizisi dışında yer alan pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteininin de amino terminalinde benzer QLDPAF dizisi taşımasıdır. Bu bölgenin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği, X proteininin de hücreye tutunmada rol oynaması olasılığını akla getirmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitoplari taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu saptanmıştır. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (8, 15-17).

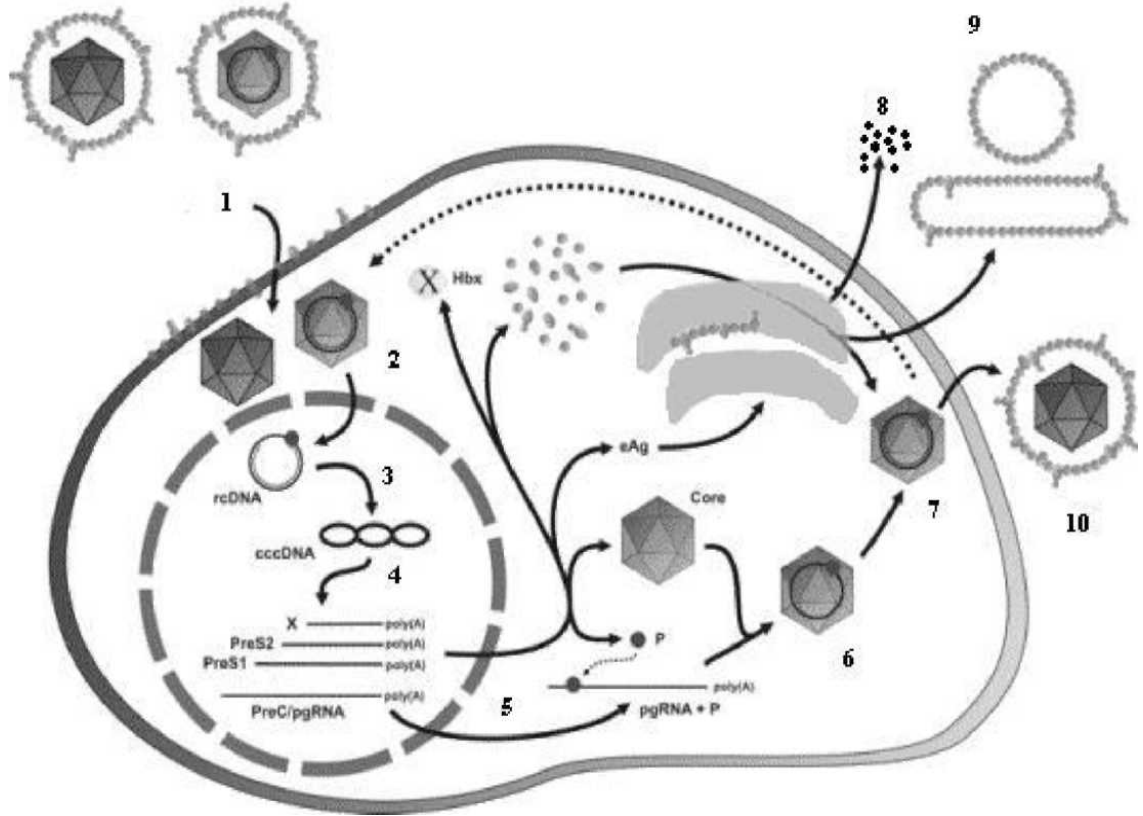
HBV virionları baskın olarak tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) taşır. İn situ priming mekanizması ile oluşmuş az miktarda lineer DNA da HBV virionlarında yer alabilmektedir. Replikasyon döngüsünün başlangıcı ile her iki form da cccDNA'da dönüştürülür. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumunun infekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan RT enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplikçik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanmaktadır. Bu aşamalarda hücresele DNA tamir enzimleri ile viral RT enziminin birlikte rol aldığına, ayrıca virus özyapısının çekirdeğe taşınmasında Core ve RT

proteinlerinin etkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür. Ayrıca; virusun antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. cccDNA molekülünün meydana gelişi, viral DNA'nın nükleer membrandan transportu ile çekirdeğe ulaşması sonrasında, virusa ait transkripsiyonlar, hücresel RNA polimerazlar tarafından başlatılmaktadır. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler; nükleokapsid proteini ya da HBcAg (3.5 kb RNA'dan), HBe antijeni (3.5 kb RNA'dan), Viral Polimeraz (3.5 kb RNA'dan), zarf proteinleri (2.4 ve 2.1 kb RNA'dan) ve X proteini (0.7 kb RNA'dan) sentezlenir. Viral transkriptlerin oluşmasında hücreye ait transkripsiyon faktörleri de rol oynamaktadır. Nükleokapsid ve polimeraz proteinlerinin sentezlendiği 3.5 kb RNA, ek olarak viral genomik DNA için kalıp olan pre-genomik RNA olarak da replikasyonda görev alır. Viral genomik DNA'nın sentezi için RT pre-genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içinde paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatır. Negatif iplikli DNA oluştuğundan sonra RT enzimi RNaz H aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalar ve pozitif ipliğin sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu arttırma işlevi de yapabilmektedir. Core proteinlerinin LHBsAg amino terminali kısmına bağlanmaları partiküllerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olur. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan Golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (2, 3,18-20). HBV replikasyonu Şekil 2'de şematik olarak gösterilmektedir.

1.1.3. Epidemiyoloji

Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500.000-1.200.000 ölüme neden olan bir virustur. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir.

Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (21, 22). Bu infeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (23).



- | | |
|--|--|
| 1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon | 2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması |
| 3. cccDNA'nın oluşması | 4. Transkripsiyon / viral RNA'lann sentezi |
| 5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi | 6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu |
| 7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi | 8. HBe antijeni salınımı |
| 9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı | 10. Olgun, infeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı |

Şekil 2. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.

İnfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde % 0.1-20 arasında değişmektedir (24, 25).

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0.1-2'dir. Ancak bu bölgelerdeki eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar'da, Yeni Zellanda Maorileri'nde, Avustralya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde infeksiyon oranı yüksektir. İnfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için infeksiyonla karşılaşma oranı % 20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütan temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon, HBV infeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder (21, 24).

İnfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nin genotipleridir. İnfeksiyon açısından düşük endemite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virusun baskın genotipi genotip A'dır (26). Orta endemite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği % 2-5 oranındadır. Yetişkinlerin % 20-60'ında anti-HBs pozitifdir. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütan ya da horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olduğu için perinatal bulaş nadirdir (21, 24). Bu bölgelerden Batı Amazon bölgesinde HBV'ye bağlı fulminant hepatit siktir ve infeksiyonun en önemli geçiş yolu cinsel temastır. Baskın HBV genotipinin genotip F ve H olduğu belirtilmektedir (27,28). Yüksek endemite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği % 5-20 oranındadır ve yetişkinlerin % 70'ten fazlası infeksiyona karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (21, 24). Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut infeksiyondan sonra yetişkin hastaların % 5'i kronik olarak infekte kalmaktadır. Eğer infeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme % 20-50 olmaktadır (21, 22, 24). Hepatit B'de; deoksiribonükleik asit (HBV DNA) pozitifliği ile giden gizli HBV infeksiyonuna ve izole olarak HBV kor antijenine karşı total anikorların (anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanılmaktadır. İngiltere ve ABD'de izole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerin de önemli bir kısmında HBV DNA negatif tespit edilmiştir. Gizli HBV infeksiyonu daha önce HBV infeksiyonu geçirip iyileşenlerde % 18 oranında, geçirmeyenlerde % 8.1 oranında bulunmuştur (29, 30).

1.1.4. Bulaşma Yolları

Bu infeksiyonda bulaş yolları endemisiteye göre değişiklik göstermektedir:

1-Perinatal (vertikal) bulaşma; yüksek endemik bölgelerde (kronik HBsAg pozitifliği > % 8) yenidoğanlara ana bulaş yoludur. Diğer bulaş yolu ise erken çocukluk döneminde (<10 yaş) horizontal bulaşmadır.

2-Horizontal bulaşma; orta endemik bölgelerde (kronik HBsAg pozitifliği % 2-8) ana bulaş yoludur. Geç çocukluk döneminde (>10 yaş), adolesanlar ve genç erişkinlerde görülür.

3-Cinsel yol ve İV ilaç kullanımı ile bulaşma; düşük endemik bölgelerde (kronik HBsAg pozitifliği <%2) ana bulaş yollarıdır. Riskli erişkinler arasında bulaşma olmaktadır (29, 30).

1.1.5. Patogenez

Kronik HBV infeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile infekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon-alfa, - beta, - gama; tümör nekrozis faktör (TNF) - alfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (31).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (18,31-33).

Kronik HBV infeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri

etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri, kronik infeksiyonlarda da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (34-36). HBV infeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır (31, 37).

1.1.5.1. HBV mutantları

HBV infeksiyonu, insan immünyetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir.

Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına karşın virusla infekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkmaktadır. HBV RT enzimin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. Oluşan viral mutantlar; fonksiyonel kısıtlamalar, immün sistemin etkileri gibi endojen ve aşılama, ilaç tedavisi gibi eksojen faktörlerle sınırlandırılmakta; tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak yeniden karşımıza çıkmaktadır (38-42).

1.1.5.2. Basal core promoter/ precore ve core bölgesinde izlenen mutasyonlar

Düşük düzey ya da ortadan kalkmış HBeAg ekspresyonu ile ilişkisi ortaya konulan iki önemli mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan ilkinde, Pre-core bölgesinde 1896. nükleotidde (kodon 28: TGG, Triptofan) izlenen G - A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBeAg ekspresyonu durmaktadır. HBV genotipleri B, D, E ve G'de ve bazı C genotiplerinde 1858. nükleotid timidin şeklindedir ve mutasyon sonucu oluşan stop kodonu A-T baz çifti oluşturarak fonksiyonel sekonder yapıyı

stabilize etmektedir. HBV genotipleri A, F ve bazı C genotiplerinde ise 1858. pozisyonda sitozin bulunmakta; bu genotiplerde pre-core stop kodonu mutasyonu nadiren izlenmektedir (18,43).

Diğer bir mutasyon grubu da basal core promoter bölgesini etkilemekte ve pre-core ve core RNA'larının transkripsiyonunda azalma şeklinde kendini göstermektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla 1762. ve 1764. pozisyonlarda izlenir. Basal core promoterda A1762T ve G1764A mutasyonları viral genotiplere bağlı olarak yalnız ya da pre-core mutasyonları ile birlikte görülebilirler. A1762T ve G1764A çift mutasyonunun varlığı HBe antijeni sentezinde azalmaya ve viral yükte artışa neden olmaktadır. Genel olarak bu mutasyon tipi sıklıkla A genotipi ile infekte kişilerde ortaya çıkmaktadır (44).

Core proteininin arjininden zengin karboksi terminali, pre-genomik RNA'nın bağlanma bölgesini, ek olarak da önemli B hücre ve sitotoksik T hücre epitoplarnı da içermektedir. Kronik HBV infeksiyonunda virusla infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerinin etkisiyle temizlendiği dönemlerde bu epitoplarda mutasyon taşıyan viruslar seçilmektedir. Bu bölgede sıklıkla mutasyon izlenen sıcak noktalar; majör sitotoksik T hücre epitoplarnı taşıyan 18-30. aminoasitler, yardımcı T bölgeleri olan 50-70. aminoasitler, 75-90 ve 120-140. aminoasitler arasında yer alan iki önemli B lenfosit epitoplarnıdır. Core geninde izlenen mutasyon oranları pre-core stop kodonu mutasyonlarının varlığı, HBe antijeni sentezi ve karaciğer hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir (35, 36, 45, 46).

1.1.5.3. X bölgesinde izlenen mutasyonlar

X proteininin sentezi ve özellikleri, basal core promoter ya da Enhancer II gibi replikasyonun kontrolünde görev alan regülatör bölgelerde meydana gelecek mutasyonlardan etkilenebilmektedir (45).

1.1.5.4. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar

Pre-S bölgesi HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenlik izlenen bölgesidir. Hepatit B taşıyıcılarından elde edilen serumlarda bu bölgede nokta mutasyonları, delesyonlar ve Pre-S geni içerisinde rekombinasyonlar tanımlanmıştır (45).

1.1.5.5. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar

HBV tedavisinde nükleozit/nükleotid analoglarının kullanımı ile *Pol* geninde mutasyon taşıyan, ilaçlara dirençli viruslar seçilerek ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Tedavide İnterferon ile birlikte en sık kullanılan ilaç olan Lamivudin'e karşı direnç tedavi alan hastaların % 14-32'sinde ilk yılda izlenmekte; 4 yılın sonunda ise % 70'e kadar çıkmaktadır. HBV'de izlenen ve nükleozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin dNTP bağlayan bölgesinde (domain C, YMDD motifi) izlenmektedir. Bunların arasında Lamivudin direncinden sorumlu olan rtM204V(YVDD), rtM204I(YIDD) ve yakın zamanda tanımlanan rtM204S(YSDD) mutasyonları sayılabilir. YMDD motifinde aminoasit değişimi taşıyan dirençli mutantların in vitro replikasyon etkinliğinin wild-type viruslara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (47-50).

1.1.6. Klinik Seyir

1.1.6.1. Akut HBV enfeksiyonu klinik bulguları

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virusun genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virus enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. HBV ile infekte olan erişkinlerin sadece % 5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda % 10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların % 50'sinde sarılık görülür. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların % 10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makülopapüler raş, artralji, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit

kliniğine rastlanılabılır. Hastaların % 30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini % 2.5-3 mg'nin üzerinde olduğu durumda skleralardaki ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 hafta kadar sürer. Nadiren 4 haftayı geçer. Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (% 10), splenomegali (% 5) ve lenfadenopati (% 5) saptanabilir (51-56). Vaskülit, immun kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immun kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (57-61).

Primer infeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken infeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virusun akut infeksiyonda mililitredeki miktarı 10^9 - 10^{10} virion civarında ve oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin % 75-100'ünün infekte olduğu gösterilmiştir (62).

Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immun cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virus titresini hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klirens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybindan sonra ve antiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir (51-53). Bu DNA'nın bütün virionları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak

bilinmemekle beraber, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (62). Akut hepatit B infeksiyonunun seyirinde bir diğer olası durum fulminant hepatittir. Precor ve cor promoter mutasyonlarına sahip viruslarla fulminant seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (63-64).

Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virusa bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (65).

Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkter başladıktan sonra genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. % 0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgalık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (66).

1.1.6.2. Kronik HBV infeksiyonu klinik bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut infeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresini değiştirmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik bölgelerde infekte anneden yenidoğana perinatal infeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine, temas sonucu horizontal infeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon kazanıldığında, % 95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran % 30 civarındadır. İmmün tolerans dönemi olarak ta adlandırılan bu dönemde virusla infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virus yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg

pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV infeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs- konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemisite gösteren bölgelerde infeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV infeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece % 3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik infeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immun cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virusun prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo "inaktif HBsAg taşıyıcılığı" olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (67, 68).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikâyetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (69). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (70, 71).

Görülebilir diğer bulgular ise; sarılık, spider nevüs, splenomegali, assit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik rash, glomerülonerit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (52, 55, 66).

Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, assit, özofagus varis

kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme görülürken, sirozlu hastaların % 20'sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl % 1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda % 1-2 civarındadır (51, 52, 72).

1.1.7. Tanı

1.1.7.1. Serolojik tanı yöntemleri

HBV ile infeksiyon oluştuğunda organizmada virusa ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV infeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta RIA yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik infeksiyonun ayırımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır (73-75).

Akut HBV infeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut infeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Aslında akut dönemde anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immün komplekslerin bunu maskelediği düşünülmektedir. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs antikorları negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV infeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV infeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Anti-HBs

akut HBV infeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak ta oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir (pasif olarak alınan antikorlar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar). Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU / ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (73, 74, 76-78). Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür (73, 76). Akut infeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'nın pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği infeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir infeksiyon tablosunun görülebilmesidir. Bir diğer sürpriz tablo da, hastada HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla; sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir (74, 77, 79, 80).

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan fazla sürmesi kronik HBV infeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV infeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (77).

HBcAg erken dönemde süratle spesifik antikor ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bu antijeni saptayan bir EIA yöntemi geliştirildiğinden ve burada HBcAg miktarının HBV DNA seviyesi

ile uyumlu olduğundan bahsedilmektedir (81). Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk başta anti-HBc'nin hakim immünoglobülin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM infeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, bundan sonra titresini azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Bu bilgiler ışığında akut HBV infeksiyonunun tanısı ile ilgili olarak şunu belirtebiliriz: HBsAg pozitif olan bir olguda anti-HBc IgM antikorunu negatif buluyorsa o hastada akut infeksiyon olasılığı söz konusu değildir. Anti-HBc IgM sınıfı antikorlarının görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadırlar (78, 79).

1.1.7.2. Moleküler tanı yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV DNA saptanmıştır. Ancak bu yöntemler ile 10^5 virus partikül/ml ve üzeri belirlenebilmekte, örnekte daha az sayıda DNA varlığında yöntem yetersiz kalmaktadır. Bu sıkıntıları aşmak için, PCR gibi ortamdaki nükleik asit miktarını saptanabilir düzeye kadar çoğaltacak yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle önceleri örnekte viral genomun varlığı kalitatif yönden araştırılmakta iken, geliştirilen tekniklerle bunun yanı sıra kantitatif olarak genomun örnekteki miktarı da saptanmaya başlanmıştır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Serumda HBV DNA'yı saptamak için ticari kitlerin yanısıra PCR yöntemleri de kullanılmaktadır. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de vardır. Bu tür teknikler amplifikasyon temelli yöntemlerin duyarlılığına ulaşmasalar da HBV infeksiyonunun durumunun izlenmesinde yararlıdırlar. HBV DNA'nın kantitasyonu için sinyal veya hedef amplifikasyon teknikleri gibi çeşitli teknikler de kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon tekniklerinin dezavantajı HBV DNA çok düşük miktarlarda

olduğunda (<5000 kopya/ml) saptayamamalarıdır. PCR temelli testler gibi, hedef amplifikasyon teknikleri de oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptirler (10 kopya / ml miktarındaki HBV DNA'yı saptamaktadırlar). Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (77, 79, 82-87).

1.1.8. Tedavi

PEG-IFNa-2b ile serum HBeAg kaybı olarak tanımlanan kalıcı cevaba hastaların % 24-54'ünde ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda PEG-IFNa-2b kronik hepatit tedavisinde monoterapi ya da lamivudin ile kombine olarak % 24-% 54 oranında kalıcı yanıt sağlamıştır. PEG-IFNa-2b ile birlikte verilen lamivudin, daha iyi viral kinetik ve tedavi sonu cevap oranlarına rağmen peginterferon alfa-2b'nin tek başına verilmesine göre üstünlük sağlamamıştır. Sonuç olarak; PEG-IFNa-2b'nin kronik hepatit B tedavisinde etkin, kabul edilebilir yan etkilere sahip ve iyi tolere edilen bir terapötik ajan olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında, PEG-IFNa-2b'nin kronik hepatit B tedavisinde haftada bir kez 1,5 mcg/kg dozunda 48 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir. PEG-IFNa-2a, konvansiyonel INF'ye göre daha iyi kalıcı yanıt oranı sağlamaktadır (% 27'ye % 11 HBeAg kaybı ve ALT normalleşmesi). En yüksek kalıcı yanıt oranları başlangıç ALT düzeyi yüksek ve başlangıç HBV DNA düzeyi düşük hastalarda elde edilmiştir (88).

PEG-IFNa-2a ile HBeAg pozitif hastalarda lamivudine göre de üstün yanıt elde edilmiştir (% 32'e % 19). HBeAg-negatif KHB'li hastalarla yapılan tam karşılaştırma çalışmasında, PEG-IFNa-2a, lamivudin'den daha üst düzeyde bir etkinlik göstermiştir (% 59'a % 44 ALT normalleşmesi, % 43'e % 29 HBV DNA kaybı). PEG-IFNa-2a'nın kronik hepatit B için önerilen kullanım şekli, 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir. Haftada 3 kez uygulanan standart interferon ile karşılaştırıldığında, pegile-interferonlar benzer güvenilirlik profiline sahip olurken daha kolay ve uygun dozlama (haftalık) ile etkinlikte artış sağlamaktadır. Doz uygunluğu basitleştirilmiş doz rejimi ile birlikte tedaviye uyumu artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir. Lamivudin (3TC) sitozin analogudur.

HBV DNA titresini 4.4 log azaltır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz oral 100 mg/gün'dür. HBeAg negatif kronik viral hepatit B'de HBV DNA ve ALT yanıtı, HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük bir çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptaz'ın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. YMDD variantların oranı 1.yılda % 15-25, 2.yılda % 35-40 iken, 4.yılda % 70'lere kavuşur. YMDD variantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile biraradadır. Dolayısı ile tedavinin 1.yılında ALT normalliği % 96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda % 60'a kadar geriler. Lamivudin şu ana kadar, en güvenilir nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyon ile sonuçlanan direnç gelişimi en önemli sorundur. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovir'e duyarlıdır. Entekavir'e ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavir'e direnç gelişimini de kolaylaştırır. Adefovir dipivoksil antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adenozin monofosfatın fosfonat nükleotid analogu olan adefovir'in, oral etkili prodrogudur. Barsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovir'e çevrilir. Yarılanma süresi 7.5 saat olup, böbrek yetersizliğinde uzar. Atılımı idrar yolu ile olur. HBV DNA titresini 3-4 log azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimal düzeydedir. Lamivudin ve entekavir'e dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden daha yavaştır (% 2/ 2 yıl). Entekavir antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid), siklopentil guanozin analogudur. Lamivudin ve adefovir'den farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür. HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Lamivudin'e dirençli suşlara da etkilidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir (88). Gıdalar emilimini geciktirir, dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solusyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/

gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gün dür. Adolesan (>16 yaş) olgularda doz, erişkin dozu ile aynıdır(88). Tenofovir isoproksil fumarat, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5'monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovir'e hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfat'a fosforillenir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığıının görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6.6 log azaltır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Emtrisitabin (FTC), sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini 3 log azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. Kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil), selektif HBV inhibitörü, pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir. Val-d-sitozin (LdC), L-deoksi-timidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin, Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT...) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkileri yoktur. Ancak telbivudin 600 mg/gün dozda lamivudinden daha etkili olabilir. Valtorsitabin, LdC'in PO iyi emilen prodrogudur. Optimum dozu 900 mg/gündür (88).

1.1.9. Korunma

HBV enfeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir (89).

1. Davranış değişiklikleri

Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta yapılan değişiklikler transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personelinin bulaş yolu açacak riskli temaslardan kaçınmaları ve bu konuda gerekli eğitimi almaları gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

2. Pasif immunoprofilaksi

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve çocuklar erken yaşlarda infeksiyonu kapma riskine daha çok sahiptir. Bu toplumlarda hem aktif hem de pasif bağışıklama daha etkindir (89). Pasif immunoprofilaksiste kullanılan hepatit B immunglobulini (HBIG), 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır. Pasif immunoprofilaksinin kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile infekte anneden doğan yenidoğanlar,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası (89).

Hepatit B immunglobulin (HBIG)'i temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte endikedir. Aşıya yanıt vermeyen kişilerin temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmasında ise HBIG tek başına verilir. Hepatit B immunglobulini HBsAg'ye karşı yüksek düzeyde antikora sahip, seçilmiş vericilerin plazmalarından hazırlanmış steril bir solüsyondur. Plazmalar HBsAg, antiHIV, antiHCV açısından taranmaktadır. Bu taramalara ek olarak, HBIG hazırlanmasında kullanılan teknik HBV, HCV ve HIV viruslarını inaktive ederek, son ürünü meydana getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde HBIG'i >100.000 antiHBs titresine sahip olup, timerosal içermemektedir ve bugüne kadar immunglobulin kullanımına bağlı HBV, HCV ve HIV bulaşı bildirilmemiştir (90, 91).

Standart doz; HBsAg(+) anneden doğan infantlarda 0.5ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06ml/kg'dır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşıları HBIG uygulandıktan en erken 3 ay sonra yapılabilir. Çünkü HBIG bu aşılarla olan yanıtı önler (90).

3. Aktif immunoprofilaksi

Aşıda kullanılan antijen HBsAg'dir. İlk jenerasyon hepatit B aşısı inaktif plazma kökenli aşı olup, 1982 yılında kullanıma girmiştir. Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen daha etkin ve güvenilir olan ikinci jenerasyon aşıların 1986 yılında kullanıma girmesi ile birinci jenerasyon aşılar kullanımdan kalkmıştır (89,92). Hepatit B aşısı, rekombinant DNA tekniği ile mayalara veya memeli hücrelerine HBsAg'yi kodlayan S geni klonlanarak üretilen HBsAg polipeptidlerini

içermektedir. Aşılarda 10-40µg HBsAg protein/ml, 0.5 mg/ml aluminyum hidroksit ve koruyucu olarak timerosal(1:20000) bulunur (91-93). Mart 2000'den itibaren ABD'deki hepatit B aşılarında timerosal ya hiç bulunmamakta ya da eser miktarda (<1 µg civa/ml) bulunmaktadır. Diğer aşılarla kombine formları da lisans alarak üretilmektedir (90).

Aşı güvenli olup, bildirilen en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (% 3-29) ve >37.7°C ateş (% 1-6)'tir. Anafilaksi nadirdir. Hepatit B aşısı ile Guillain-Barre sendromu ve multipl skleroz arasında nedensel bir ilişki varlığının kanıtı henüz bulunamamıştır. Aşı sonrası kronik yorgunluk sendromu, nörolojik bozukluklar (lökoensefalit, optik nörit, tranvers miyelit), romatoid artrit, tip I diyabet ve otoimmün hastalıkların görüldüğü nadir vakalar bildirilmiş olmasına karşın aşı ile ilişkileri kanıtlanamamıştır. Bir doz hepatit B aşısı sonrasında anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görülen kişilerde ek dozların yapılmaması gerekir. Gebelik aşı için kontrendikasyon olmayıp, fetüs için bir risk içermemektedir (90).

1.2. Hepatit Delta Virus İnfeksiyonu

1.2.1. Tanım

Mario Rizzetto ve ark. (94) 1977'de, hepatit B virusu (HBV) ile infekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde immunofluoresan yöntemi ile gösterdikleri ve HBV'nin o güne dek tanımlanmamış yeni bir antijeni olarak değerlendirdikleri yapının, sonraki çalışmalarda farklı bir etkene ait olduğu belirlenmiş ve bu yeni hepatotrop mikroorganizma, hepatit delta virusu (HDV) olarak isimlendirilmiştir. Özellikle 1986 yılında HDV genomunun klonlanması ve dizi analizinin gerçekleştirilmesi ile etkenin çeşitli özelliklerinin belirlenmesini mümkün olmuş; sonuçta o güne dek tanımlanmış ve insanlarda hastalık etkeni olan viruslardan farklı, bitki patojenlerine yakın bir etken ile karşı karşıya olduğumuz anlaşılmıştır (95).

Özellikle RNA tipi genomun yapısal özellikleri ve replikasyon mekanizması, HDV'nin, viroidler ve bitkilerde rastlanılan viruslar ile ortak özelliklere sahip, alışlagelenin dışında bir patojen olduğunu kanıtlamaktadır (96).

1.2.2. Viroloji

HDV 36 nm çapında olup, 22 nm çapında HBsAg ve 42 nm çapında HBV partikülünden farklıdır. HDV, HBV'ye benzemektedir, ancak HBV'nin 27 nm'lik

nükleokapsidine karşın, HDV'nin nükleokapsidi 19 nm'dir ve nükleokapsid RNA ile bir fosfoprotein olan delta antijeninden oluşur (97).

1.2.2.1. Hepatit delta virüsü

HBV'den tamamıyla farklı olan bu virus infeksiyon için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin yüzeyel proteinleri HBV'nin yüzey antijeni tarafından oluşturulur ve HBsAg'nin S-, M- ve L- formlarını içerir. HBV'den kaynaklanan bu zarf 1.7 kb tek iplikçikli HDV genomu ile birlikte büyük (L-HDAg) ve küçük (S-HDAg) delta antijenlerinin 60 kopyasından oluşan 19 nm'lik bir nükleokapsidi çevreler (97). HDV büyük oranda viroidlere benzer ve deltavirus genusunun tek üyesidir. Bütün genom dizileri 3 farklı virus izolatından elde edilmiştir (98). Viroidler; küçük, çıplak RNA molekülleri olup bitkilerde infeksiyona neden olur. Viroidler HDV-RNA'sındaki gibi, self cleavage (spontan kırılma) ve RNA self ligation (spontan bağlanma) fonksiyonlarına sahiptir. Viroidler HDV'den daha küçüktür (<400 bp) ve protein kodlamazlar. Oysa HDV 1700 nt'lik genoma sahiptir ve hepatit delta antijenini kodlar (98).

1.2.2.2. Viral genom

HDV virion partikülleri yaklaşık 36 nm çapında RNA genomu ve HDAg ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir. HDV, HBV olmadan yayılmadığı için HBV ile infekte hücreden çıkarken HBV'ne ait bir zarf alır. Bu zarf HBsAg'nin her üç formunu da (L,S,M) içerir. HDV sirküler, negatif tek iplikçikli RNA genomu içerir. HDV 1700 bp içeren, insan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip olan defektif bir RNA virusudur. HDV sadece hepatositlerde replike olur, ekstra hepatik replikasyona dair bir bulgu yoktur (99).

1700 bp büyüklüğünde genom daireseldir, fakat G+C oranının yüksek olması ve yine yüksek oranda internal baz çifti tamamlayıcılarının olması nedeniyle, genom kendi üzerine katlanabilir ve stabil dallanmamış rod-like (çomaksı) yapıda bulunur (98). Denatüre olduğunda ise dairesel yapıda görülür. Genomun yaklaşık % 70'i çift haldedir (çift olmayan, kalan kısım büyük olasılıkla interferonun etkin indüksiyonunu engellemektedir). Genomik RNA ve komplementer antigenom, spontan kırılma ve spontan bağlanma reaksiyonlarının yürütülmesi için ribozim fonksiyonu görür (99, 100).

Son alışmalar nükleotid dizisindeki eřitlilikēe dayanarak en az 3 farklı genotip şeklinde gruplandırılabilceēini göstermiştir (Genotip 1, 2, 3). Dünyada yaygın olarak bulunan ve ciddi patojen olan tip Genotip 1'dir. Genotipler arasında davranış, hastalık şiddeti ve tedaviye cevap açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (100). Genotip 2 Asya'da bulunmuştur ve daha hafif bir karaciēer hastalıēına neden olmaktadır. Genotip 3 Güney Amerika'da görülmektedir ve oēunlukla ciddi enfeksiyona neden olmaktadır (98, 100).

1.2.2.3. İnfekte hücrede viral RNA

İnfekte hücre yaklaşık 300.000 viral genomik RNA ve bunun dışında farklı 2 RNA içerir. Birincisi viral genomik RNA'nın komplementeri olup, antijenom olarak adlandırılır ve hücrede 50.000 kopya bulunur. İkinicisi ise delta antijenini kodlayan 800 bp'lik poliadenile olmuş mRNA'dır ve hücrede 600 kopya bulunur. Delta antijeni HDV'nin yaptığı tek proteindir. Hem genomik hem de antijenomik formlar karaciēer hücrelerinde gösterilebilir, ancak serumda sadece antijenomik form bulunabilir (96, 98).

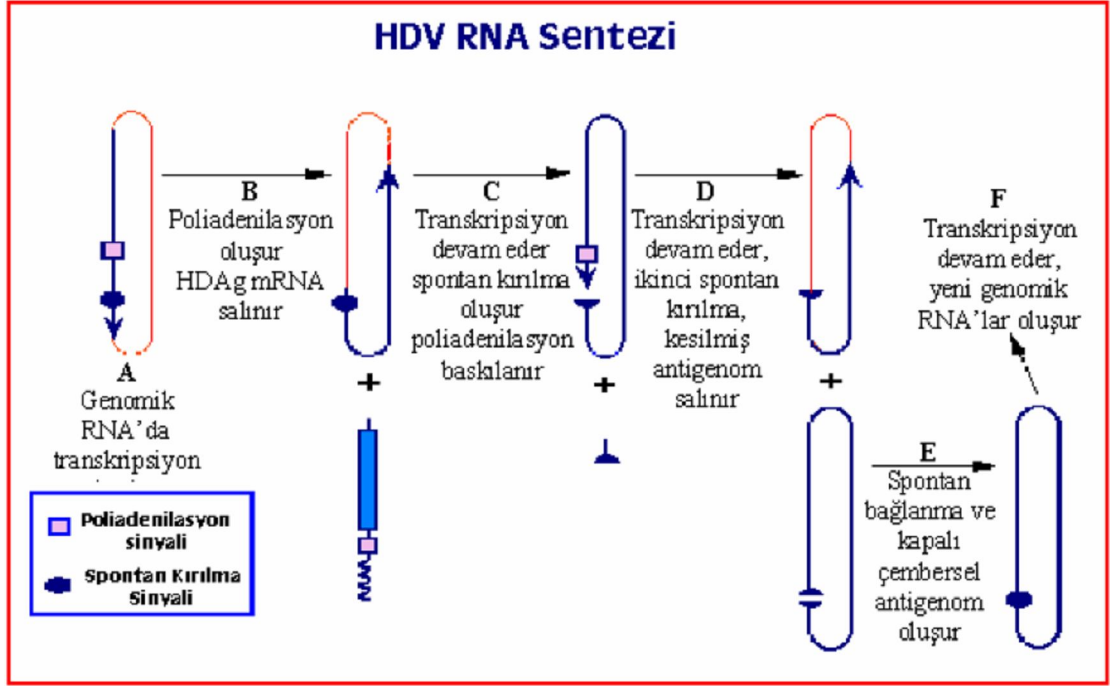
HDV RNA genomu HDAg'yi kodlayan bir open reading frame ve gerçek ribozim aktivitesi olan yaklaşık 85 nükleotidlik bir dizi içerir. RNA replikasyonu için HDV ribozim aktivitesine gereksinim duyar (101). Genomik ve antijenomik RNA omaksı yapıda kendi üzerine katlanmış olup her ikisi de RNA ribozim olarak fonksiyon görmektedir. Her RNA zgl olarak spontan kırılmanın oluřtuēu tek bir bölgeye sahiptir. Bu kırılma bölgeleri psdoknot olarak bilinen 4 köklü yapı oluşturan viral RNA'ya karşılık gelen bölgelerdir. Genomik ve antijenomik RNA'larda kırılmanın olduēu bölgelerde spontan baēlanma reaksiyonları ortaya çıkar. Ayrıca HDV RNA'daki spontan kırılma aktivitesi viral yaşam siklusu esnasında inhibe edilmesi gereken potansiyel letal aktivitedir. omaksı düzenleme ribozim dizileri arasında oluşur ve viral genomda 'attenuator diziler' olarak adlandırılır. Bu olay ribozim aktivitesi için gereken psdoknot yapının oluşumunu engelleyerek, viral genomun kendi kendini ikiye bölmesini engeller (96, 98). Viral replikasyon esnasında konak spesifik faktörler (veya RNA chaperonlar) bu attenuator dizilerle ilişkisini önleyerek replikasyon esnasında ribozimi aktive eder (102).

1.2.2.4. HDV'nin hayat siklusu

Konağa giriş HBV'den derive olmuş viral zarf ile olur. Viral RNA konak hücre çekirdeğinde komplementer pozitif RNA kullanılarak replike olur. Replikasyonda hücrenin RNA polimeraz 2 enzimi rol alır. Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu enzim RNA kalıbını kullanarak işlemi yürütür. Bu işlemlerin viral RNA yapısına bağlı olabileceği, ancak HDAG'ne bağlı olmadığı görülmektedir. HD antijeninin 24 kD ve 27 kD büyüklüğünde S ve L olmak üzere iki türü vardır. Her ikisinde aynı ATG kodonundan başlar ve N terminal sekansları benzerdir, ancak sonlanma kodonlarının kullanımında farklılık vardır. Delta antijeninin kısa formu (S-HDAG) genom replikasyonunun ilerlemesi için gereklidir ve RNA chaperon aktivitesi olduğuna inanılır (101). Delta antijeninin büyük formu (L-HDAG) genom replikasyonunu inhibe eder, ancak virion partiküllerinin taşınmasını ve bir araya getirilmesini sağlar (98, 102).

1.2.2.5. HDV RNA'nın sentezi

Genomik RNA'nın transkripsiyonu, çomaksı yapının tepesine yakın yerdeki tek bir pozisyondan başlar. Yeni sentez edilen RNA poliadenilasyon işlemine tabi tutularak delta antijenini kodlayan mRNA serbest kalır. Devam eden transkript spontan kırılmaya uğrar ve transkripsiyon viral genom etrafında devam eder, bu esnada poliadenilasyon baskılanır. PoliA sinyalinin baskılanması; ya uzun, çomaksı, ilk transkripte benzemeyen RNA türlerinin yapısı yoluyla ya da çomaksı RNA'ya bağlanan ve daha sonra poliadenilasyonu baskılayan HDAG'nin aktivitesi yoluyla olur. RNA sentezi devam ederken, uzayan antigenomik RNA ikinci bir spontan kırılmaya uğrar. Bu işlem spontan bağlanma ile devam eder. Bunu takiben tam olan; kapalı, sirküler, antigenomik RNA oluşur. Daha sonra bu antigenom yeni genomik RNA'lar oluşturmak için transkripsiyona uğrar (antigenomda RNA uzaması işlemini etkileyecek polyA bölgesi yoktur). Bu nedenle antigenom her bir genom biriminin spontan kırılma sonucu serbest kalması yoluyla 'rolling circle' mekanizması kullanılarak replike olur (100,103). Şekil 3'te HDV RNA sentezi şematik olarak görülmektedir.



Şekil 3. HDV RNA sentezi

1.2.2.6. Translasyon

HDV sadece tek bir mRNA türü üretir, fakat delta antijeninin 2 farklı formunu kodlar. Bu özgül post transkripsiyonel RNA editing (ekleme) olayından dolayı, virusun aynı mRNA'dan 2 protein yapmasına olanak tanır. S-HDAg'nin 195 aminoasidinin sonunda sonlandırıcı UAG kodunu UGG triptofan kodonuna değiştir ki bu trp'nin protein ile birleşmesine neden olur, C terminalinin 19 aminoasit eklenip genişlemesi ile HDAg'nin 214 aminoasitlik (L-HDAg) formu üretilir. HDAg'nin her iki formu da RNA'ya bağlanır ve her ikisi de nükleer lokalizasyon sinyali içerir, ancak proteinler önemli fonksiyonel farklılıklara sahiptir. S-HDAg replikasyon için gerekli iken, geniş formu replikasyonun güçlü inhibitörüdür. Diğer taraftan ise, sadece L-HDAg virionlarda paketlenmiştir ve virus oluşumunda gereklidir. Virus oluşumunda L-HDAg gereksinimi en az bir parçasındaki post-translasyon modifikasyonuna maruz kalma kabiliyeti ile ilişkilidir. Özgül olarak L-HDAg'nin C-terminalindeki son dört rezidü Cys-xxx'tir. Bu olay prenilasyon olarak bilinen işlemdeki uzun zincirli lipidlerin proteinlere eklendiği bölgeye karşılık gelir (97, 98).

1.2.2.7. S-HDAg'nin L-HDAg'ye dönüşümü ve RNA eklenmesinin mekanizması

HDV replikasyonu esnasında S-HDAg'yi kodlayan S genomları, L-HDAg'yi kodlayan L genomlarına mutasyonel yolla dönüşür. Bu reversibl tek baz çifti mutasyonu ile S-HDAg tarafından yürütülen viral replikasyon, L-HDAg oluşumu ile virion morfogenezisi ve paketlenmesi gerçekleştirilir. Bu olay virus yaşam siklusunda spesifik bölgeye RNA eklenmesine bağlı bir basamaktır (97). HDV'deki spesifik bölge eklenme reaksiyonu viral RNA'nın 1012. pozisyonu bölgesindeki çomaksı yapıyı oluşturma kabiliyetidir. Böylece RNA sekonder yapısı RNA eklenmesinde kritik role sahiptir. Özellikle HDV genomik dizileri, genomik RNA üzerinde 1012. pozisyonda sitozin veya üridin içerir. Üridin varlığı komplementer antigenomik RNA üzerinde sonlandırıcı bir kodonun oluşumuna neden olur. Bu değişim meydana geldiğinde protein translasyonu sona erer ve HDAg'nin 195 aminoasitlik bir formu oluşur. Eğer üridin değil de sitozin var ise bu durumda HDAg'nin 214 aminoasit içeren daha büyük formu oluşur. HDV'deki RNA eklenme mekanizması, adenozinin deaminasyonu sonucu, bunun inozin'e çevrilmesi ile gerçekleştirilir. Bu HDV antigenomik RNA'sında guanozin ile adenozin'in yer değiştirmesiyle sonuçlanır (104). Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda olayın sadece antigenomik RNA üzerinde değil, genomik RNA üzerinde de gerçekleşebileceği ifade edilmektedir. Adenozinin inozine değişimi hücrel enzim olarak bilinen çift zincirli RNA adenozin deaminaz (double-stranded RNA adenosine deaminase = dsRAD) tarafından yapılmaktadır. Bu değişimin önemi inozinin, guanozin gibi C ile eşleşmeyi kabul etmesidir. Sonuç olarak hücrenin translasyonel mekanizması inozini guanozin olarak yorumlamasıdır. İlginç olarak oksidatif deaminasyon olayı ya dsRAD tarafından ya da RED 1 olarak bilinen enzim tarafından katalize edilir. Hücrel RNA'larda ayrıca meydana geldiği gösterilmiştir (105, 106).

1.2.2.8. HDV oluşumu ve HBV ile etkileşimi

HDV virusunun oluşumu, HBV'nin veya bağlantılı bir hepadnavirusun kılıf proteinlerinin kullanımını gerektirir. Ayrıca LHDAG ise infeksiyöz HDV partikülünün olgunlaşması için gereklidir. Oysa S-HDAg infeksiyöz HDV

partikülünün olgunlaşması için gerekli değildir, ancak HDV partiküllerinin içinde bulunmaktadır (102).

1.2.2.9. HDV ve deney hayvanları

HDV doğada yalnızca insanda bulunur ve deneysel olarak HBV ile birlikte primatlara bulaştırılabilir. HDV çalışmaları için şempanzeler iyi bir modeldir, infeksiyon insanlardakine benzemektedir (107).

1.2.3. Epidemiyoloji

Hepatit delta virüs (HDV) infeksiyonu bütün dünyada görülen önemli bir karaciğer hastalığıdır. HDV ilk defa 1977 yıllarında tarif edilmesine rağmen oldukça eskiden beri var olan bir virustur. 1930'larda Brezilya'da yapılan ve saklanan karaciğer biyopsi örneklerinde HDV'ye rastlanmıştır. Ayrıca 1947'lerden beri saklanan ABD ordusu kan örneklerinde HDV tespit edilmiştir (108).

HDV infeksiyonunun dünyadaki epidemiyolojik özellikleri genel çizgileri ile HBV'ye benzemektedir. Ancak HDV ile HBV epidemiyolojisi arasında bazı önemli farklar da vardır. HBV'nin orta endemisite gösterdiği bazı bölgelerde HBV ile HDV sıklığı benzerlik göstermemektedir. Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Afrika ve Alaska'da HBV sıklığı yüksek buna karşılık HDV sıklığı düşüktür. Buna karşılık Akdeniz Ülkeleri'nde HDV sıklığı HBV'ye paralellik göstermektedir. Örnek olarak HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında anti-HDV pozitiflik oranı İtalya'da % 20-30 iken, Japonya'da % 3'den azdır. Bu bölgesel farkın nedeni bilinmemektedir. HDV infeksiyonu endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde HDV süperinfeksiyonu şeklindedir. HDV çocukluk ve adolesan çağında alınır, yakın temas ön plandadır. HDV infeksiyonu epidemiyolojisi zaman zaman daha çok çocuklar ve genç erişkinleri tutar, fulminant seyir ve ölüm görülebilir. Bu örneğe en çok Amazonlar'da rastlanmaktadır. Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde ise HDV koinfeksiyon şeklindedir. Erkeklerde siktir ve parenteral bulaşım ön plandadır. HDV infeksiyonu 4 endemisite örneği göstermektedir. Yüksek endemisite örneğinde anti HDV pozitifliği, HBsAg taşıyıcılarında % 20'nin, KBH'de ise % 60'ın üstündedir. Bu oranlar orta endemisitede % 10-19 ve % 30-60, düşük endemisitede % 3-9 ve % 10-25, çok düşük endemisitede ise % 0-2 ve % 10 şeklindedir. Endemisitenin ülkelere göre dağılımı da farklılıklar gösterir. En yüksek oranlar Afrika, Güney Amerika, bazı

Avrupa ve Orta Doğu Ülkeleri'nde görülür. Türkiye ve diğer Akdeniz Ülkeleri'nde orta sıklık söz konusudur. HDV'nin genotip dağılımı da bölgesel özellikler göstermektedir. Son zamanlarda HDV genotipleri 7'ye çıkmıştır. Daha önceki bilgilere göre 3 tip olan genotipler aynı zamanda prognozla da ilgili görülmektedir. Türkiye'de genotip 1 hakimdir. HBV aşısı ile HDV enfeksiyonu sıklığında belirgin azalma olmuştur. Günümüzde Batı Ülkeleri'nde HDV artık seyrek rastlanan bir hastalıktır. Ülkemizde de son yıllarda HDV enfeksiyonu azalmakta ve HDV'li hastaların yaş ortalaması giderek artmaktadır. Bu durum HDV'li vakaların giderek azaldığını göstermektedir. Bu azalmada Batı Ülkeleri'nde olduğu gibi HBV aşısının yanı sıra HBV ile ilgili bilgi ve önlemlerin artmasının rolü olmuştur. Ancak son yıllarda Batı Avrupa'da, Doğu Avrupa'dan gelen göçmenler ve benzer şekilde yurdumuzda Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan Batı Anadolu'ya göçler nedeni ile HDV sıklığında artma izlenmektedir (109).

1.2.4. Bulaşma Yolları

Bulaş şekli esas olarak parenteraldir, kan ve kan ürünleri ile olur. Vertikal geçiş HBeAg varlığına bağlıdır. Perinatal bulaşma nadirdir. Seksüel ve aile içi bulaş söz konusudur, ancak HBV'ye göre daha düşük orandadır. HDV enfeksiyonu diyaliz hastaları ve hemofili hastalarında daha sıktır (110).

1.2.5. Patogenez

HDV, HBV ile aynı anda (koinfeksiyon) veya sonradan HBV enfeksiyonuna katılımı yoluyla (süperenfeksiyon) enfeksiyon oluşturmaktadır. Koinfeksiyonların büyük kısmı remisyon gösterirken % 2.4-4.7'si kronikleşir (111, 112). Bu seyrin sebebi; HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli olan optimal koşulların ortadan kalkmasına bağlanmaktadır. Süperenfeksiyonluların ise % 50-70'inde ağır akut hepatit formları gelişmekte ve % 80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir. Bu ise D virusunun B'nin ağırlıklı kolonize olduğu hepatositleri kendi replikasyonu için enfekte etmesinden kaynaklanır. Hem koinfeksiyon hem de süperenfeksiyonda fulminant hepatit ve ölüm insidansı hepatit B'den 5 kat daha yüksek olup % 5 civarındadır (113).

HDV enfeksiyonunun ciddi ve hızlı bir hastalık progresyonu göstermesi onu yüksek patojenik virus haline dönüştürmektedir. HDV enfeksiyonlu hastaların %

70'inde siroz gelişmektedir. Genellikle siroza progresyon 5-10 yıl kadar sürmekte ise de bunların yaklaşık % 15'inde ilk birkaç yıl içinde görülmektedir. Bununla birlikte siroz gelişiminden sonra yıllarca stabil olarak devam edebilmektedir (97, 98).

HDV enfeksiyonunun patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. HDV'nin direkt sitopatik etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. HDV'nin küçük ve büyük proteinlerinin deneysel modellerde infekte hücrelerdeki ekspresyonu; büyüme potansiyelini azaltmış veya toksisiteye neden olmuştur. Küçük proteininin, avian hücrelerinde eksprese olduğunda ise; anlamlı olarak apoptosisi indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte HDV ile infekte insanların hepatositlerinde, transgenik fare modellerinde ve sadece Delta antijeni eksprese eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarı saptanmadığını dolayısıyla sitopatik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (114-117). Hastalığa yanıtta oluşan farklılıklar virusa, konağa veya çevresel faktörlere bağlı olabilir. Viral faktörler arasında HBV ve HDV replikasyonu arasındaki ilişki, yüksek sensitif PCR testleri kullanılmasıyla tekrar değerlendirmeye alınmıştır. Kronik HDV enfeksiyonlu hastaların büyük bir kısmında anti-HBe pozitif ve düşük düzeyde HBV DNA replikasyonu vardır (118, 119). HDV negatif kronik hepatit B'li hastaların aksine kronik hepatit D'li hastalardaki HBV DNA ile ALT arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu da bu hastalarda karaciğer hasarının başlıca nedeninin HDV olduğunu göstermektedir (119). Benzer bir şekilde asemptomatik HDV taşıyıcılarında HBV baskılanmıştır (120). Bununla birlikte Tayvan'lı delta hepatitli hastalarda HDV'nin düşük düzeyleri ile karakterize paterninde, orta düzey yükseklikte ALT ile birlikte HBV reaktivasyonu, tarif edilmiştir (121). Damar içi madde bağımlılarında HDV enfeksiyonu en sık HBeAg pozitifliği ve aktif HBV replikasyonu ile birliktelik gösterir. Bu patern HDV'nin patojenitesini artırabilir (122).

HDV replikasyonunun konak hücre proliferasyonu üzerine zararlı etkileri in vitro transfekte edilmiş hücrelerde gösterilmiştir (123). HDV süperenfeksiyonu sonrası karaciğer hücrelerinin mononükleer hücreler tarafından belirgin olarak infiltre olması, delta hepatitinde karaciğer hasarının primer olarak immun sistem aracılı olabileceğini düşündürmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda da HDV'li hastaların periferik kanlarında enfeksiyon aktivitesinin düşmesi ile ilişkili olarak HDV-Ag'e spesifik T hücre (CD4+ ve CD8+) yanıtı saptanmış ve delta antijenine

spesifik CD4+Th (T hepler) yanıtının karaciğer hasarının artmasında ve viral klirenste etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunlar aktif delta hepatitinde gösterilemediğinden konak immun sistemin (CD4+ ve CD8+ T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rolü olduğu olası görülmemektedir (124,125). Bununla birlikte otoimmün olguların çoğunda kronik hepatit D varlığı rapor edilmiştir. HDV antijenlerini kodlayan dizilerdeki özellikle B ve T hücre epitoplardaki genetik rekombinasyon virusun evolüsyonunda ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim akut alevlenme sonrası S-HDAg (küçük delta antijeni)'nin B hücre epitoplarda aminoasit değişiklikleri sonucu meydana gelmiş yeni dominant epitoplara saptanmıştır. Bu değişiklikler sonucunda konağın immun yanıtından kaçmasını sağlayan kaçak (escape) mutasyonlar meydana gelebildiği de bildirilmiştir (113). Ayrıca viral persistans ve hastalığın seyri ile ilişkili olan birçok viral enfeksiyonda saptanmış defektif viruslar kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda da saptanmıştır. Bunlar doğal tipleri olmadıkça replike olamaz ve yeni bir virus yapısı oluşturamazlar. Bu parametrelerin HDV'nin yüksek kronisitesinde ve patojenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (114).

Kronik hepatit D'nin doğal seyrini değiştirebilecek bir faktör de diğer viruslarla koinfeksiyondur. Üçlü enfeksiyonlarda HDV'nin hem HBV ve hem HCV'yi inhibe ederek dominant rol oynadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Kronik HDV enfeksiyonu, eşzamanlı HIV enfeksiyonundan ise pek etkilenmemektedir. Yalnız bu vakalarda HDV'ye karşı antikor immun yanıtı yoktur veya saptanması çok zordur (115).

Hepatit D'nin klinik gidişi ve viral genotipler arasındaki ilişki, son yıllarda önemli bir araştırma alanını teşkil etmektedir. Bununla birlikte Hepatit D'nin şiddeti ve patojenezinde genotiplerin farklı bir rol oynayıp oynamadığı sorusuna cevap ise hala bulunamamıştır. Ancak genotip 3 ile fulminant hepatit gelişimi arasındaki bağlantı bu genotipin yüksek bir patojeniteye sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan genotip 1'in, fulminant hepatitin de dahil olduğu hastalığın şiddetinin geniş bir spektrumuyla birlikte görülmesi, hastalığın patojenezinde genotipin direkt rol oynadığı görüşüne uymamaktadır (115).

1.2.6. Klinik Seyir

HDV infeksiyonu ancak HBsAg taşıyıcısı olan olgularda ortaya çıkabilmektedir. HDV infeksiyonunun doğal seyri oldukça değişik şekillerde olabilmektedir. HDV yüksek patojeniteye sahip bir virus olarak oldukça hızlı ilerleyen bir hastalık şeklinde seyredebilir. Ancak çok nadir olarak kendiliğinden iyileşme de gösterebilmektedir. Toplam olguların % 70 kadarında siroz gelişebildiği ve bu olguların yaklaşık % 15'inde siroz, hastalığın ilk 1-2 yılında gelişmektedir. Hastalık uzun seyirli de olabilmektedir. HBV taşıyıcısı hastalarda HDV infeksiyonunun eklenmesi, ortalama 6,6 yıllık bir kompanse siroz sonucunda, hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır. HDV infeksiyonunun muhtemel seyir şekilleri; akut, kronik, fulminant ve siroz/hepatosellüler karsinom gelişimi şeklinde sıralanabilir. HDV infeksiyonunda kuluçka süresi 21 gün ile 2 ay arasındadır. Klinik bulgular, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık gibi genel infeksiyon bulguları şeklinde başlamaktadır. Yaklaşık 3-7 gün sonra sarılık ortaya çıkabilir. Bu bulgulara karaciğer fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir. Akut infeksiyon tablosu 15-75 gün kadar devam eder ama genellikle birkaç haftada iyileşmeye başlar. Klinik tablonun ağırlığı ve seyri çok değişkenlik gösterir. İyileşme döneminde önce iştah açılır ve sarılık azalmaya başlar. Yorgunluk ve halsizlik daha uzun süre devam edebilir. Bu durum iyi seyirli ve kendini sınırlayan olgular için geçerlidir. Akut olguların yaklaşık % 5-20'si kaybedilmektedir (126, 127).

1.2.6.1. Akut HDV infeksiyonu

Hepatit delta virusu ile infekte olan olguların yaklaşık üçte ikisinde diğer hepatotrop viruslarla oluşanlara benzer akut viral hepatit gelişmektedir. HDV ile oluşan akut infeksiyonlar; klinik seyir, tanı ve sonuçları açısından iki farklı formda ortaya çıkarlar. Koinfeksiyon formu; daha önceden HBV taşıyıcılığı olmayan kişiye eşzamanlı olarak HBV ve HDV infeksiyonlarının bulaşıyla ortaya çıkan delta infeksiyonu tablosudur. Süperinfeksiyon formu ise önceden Hepatit B taşıyıcısı olan kişide, bunun üzerine eklenen HDV infeksiyonu ile oluşan tablodur. Koinfeksiyona göre süperinfeksiyon daha ağır seyreder (98, 104, 105).

Akut hastalığın koinfeksiyon formunda HBV ve HDV bulaşı genellikle birlikte ya da çok kısa bir süre ara ile meydana gelmiştir ve bu tablo tek başına olan akut Hepatit B infeksiyonundan ayırt edilemez. Klinik ve laboratuvar (Delta göstergeleri hariç) bulgular tamamen aynıdır. Delta koinfeksiyonunun tek başına HBV infeksiyonuna göre daha ciddi hastalık oluşturduğu ve yüksek fulminan hepatit riski taşıdığı (% 2-20) kabul edilmektedir. Bazı olgularda bifazik karaciğer enzim yüksekliği tablosu görülebilir. Koinfeksiyon olgularında kronikleşme riski düşüktür (127).

Süperinfeksiyon olgularında klinik seyir genellikle akut başlar ve daha şiddetlidir. İnkübasyon süresinin daha kısa olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca bu olgularda fulminan seyir daha sık görülebilir. İlerleyen yıllarda % 70'lere varan oranlarda siroza ilerlemektedirler. Oysa bu oran tek başına HBV olgularında % 15-30 civarındadır. Süperinfeksiyonun büyük oranda kronikleştiği bilinmektedir. Özellikle bazı HDV genotiplerinin (Genotip 3) daha hızlı seyirli süperinfeksiyon yaptıkları kabul edilmektedir. Klinik seyir açısından farklılık arzeden Genotip 2b'nin bir alt tipinin (2b M alt tipi) olduğu da bilinmektedir. Bu alt tipin yaptığı hastalıklar daha sık kronikleşmekte ve siroza daha hızlı ilerlemektedirler (122).

1.2.6.2. Kronik HDV infeksiyonu

Akut olguların % 2-5 kadarı kronikleşmektedir. Kronik hepatit formunda ise anormal karaciğer transaminaz değerleri, HBsAg pozitifliği devamlılığı, anti-HDV titre artışı ve serumda HDV-RNA'nın pozitif kalmaya devam etmesi gibi bulgular vardır. Serolojik testlerden HDV-RNA, anti-HDV IgM, HBsAg ve anti-HBc IgG pozitifliği devam eder (126). HBV-DNA ise genellikle baskılanmıştır. Kronik HDV genellikle süperinfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Süperinfeksiyon olgularının yaklaşık % 15'inde siroz gelişimi ortalama olarak 12 ay içerisinde olmaktadır. Olguların % 15-20'sinde ise spontan iyileşme görülmektedir. Geri kalanlarda yavaş bir siroz gelişim seyri beklenmelidir. Gençlerde siroza gidiş daha sıktır (128-130).

Süperinfeksiyon olgularını üç faza ayırmak mümkündür: aktif HDV replikasyonu ve yüksek ALT düzeyiyle birlikte HBV'nin baskılanması, kronik faz, HDV'nin azalması ve orta düzeyde ALT yüksekliği ile birlikte HBV reaktivasyonu

ve geç faz, virus replikasyonu ile siroz ve HSK gelişimi veya her iki virusun ciddi şekilde azalması ile remisyon (126).

Kronik HDV olguları tipik değildir ve diğer hepatitlerden klinik olarak ayrılamazlar. Kronik HDV infeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür ve HD-Ag de karaciğer dokusundan immunohistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilir (131, 132).

1.2.6.3. Fulminan hepatit

HDV infeksiyonlarında tek başına HBV infeksiyonlarına göre daha sık fulminan seyir görülebilmektedir. Özellikle süperinfeksiyon olgularında fulminan seyre gidiş olabilmektedir. HDV olgularında diğer hepatit türlerinin on katı daha sık fulminan seyir geliştiği kabul edilmektedir. Toplam fulminant hepatit olgularının % 3-25'ini Delta hepatitinin yaptığı kabul edilmektedir. HBV pozitif olgularda gelişen fulminant olguların yaklaşık % 30'undan HDV sorumludur. Hiperendemik bölgelerdeki salgınlarda % 20'leri aşan mortalite görülebilmektedir. Fulminant hepatit ensefalopati ve koagülasyon bozukluğuyla seyrederek. Başlangıçta uyku bozuklukları, konfüzyon, konsantrasyon azalması, kişilik bozuklukları gibi değişiklikler görülür. İleri olgularda anormal davranış biçimleri, uykuya meyil ve koma gelişir. İleri derecede sarılık, ALT ve AST değerlerinde azalma görülmesi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir. Olguların yaklaşık % 80'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (126, 132).

1.2.7. Tanı

Delta Hepatiti HBsAg taşıyıcısı olan herkeste göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle yüksek riskli hastalarda ve hiperendemik bölgede yaşayanlarda ciddi olarak araştırılmalıdır. HDV infeksiyonu tanısı serumda HD antijenine karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının gösterilmesine dayalı olarak dolaylı yoldan konulabilir. Akut olgularda HBsAg koinfeksiyonlarda her zaman pozitif olsa da süperinfeksiyonlarda pozitif olmayabilir. Akut koinfeksiyon ve süperinfeksiyon olgularında Anti-HBc IgM, HDAg, anti-HD IgM, HDV-RNA ve total anti-HDV pozitif olmaktadır. Kronik olgularda ise anti-HBc IgM ve HDV-RNA'nın her zaman pozitif, HDAg, anti-HD IgM ve total anti-HDV sıklıkla pozitif olarak bulunurlar (126). Moleküler tekniklerin gelişmesi ile HDV infeksiyonunun tanısında, oldukça

kolaylıklar sağlanmıştır. Günümüzde en güvenilir tanı araçlarından biri HDV-RNA'nın PCR yöntemi ile gösterilmesidir. Bu test ile erken dönemde ve antikor oluşumunu beklemeden tanı konulabilmektedir. Hem akut hemde kronik formda kullanışlıdır. PCR'a dayalı metodlar ile çok daha duyarlı olarak, yapılan antiviral tedavinin etkinliği de takip edilebilmektedir. Bu testler 10-100 kopya sayısı kadar viral genomu bile gösterebilmektedirler. HDV genotipi RFLP metoduyla karaciğer biyopsilerinden gösterilebilmektedir. Bu amaçla genotipe özgü anti-HD antikorlar ve immunohistokimyasal boyalar kullanılmaktadır. Hastalığın doğal seyrini anlamada anti-HD önemli bir araç olarak görülmektedir. Kronik HDV infeksiyonlarında yüksek titrede IgM ve IgG sınıfı anti-HD antikorları bulunmaktadır. Ancak kronik olgularda bulunan IgM antikorları monomerik yapıdadır ve yeni vakalardaki gibi pentamerik değildir. Akut evrede HBV infeksiyonu ile HDV infeksiyonu ayırımında bifazik karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı önemli bir göstergedir. Ancak bu süperenfeksiyon olgularında görülmeyebilir. Hastalığın seyrinde koinfeksiyon olgularında kanda HBsAg genellikle negatif olur. Bu hastalarda tanıyı gösteren önemli bir laboratuvar bulgusu anti-delta IgG pozitifliği olmaktadır (133).

1.2.8. Tedavi

Akut delta hepatitli hastalar fulminan hepatit açısından yakından izlenmelidir. Normal seyirli koinfeksiyonda iyileşme beklenirken, süperenfeksiyonda kronikleşme sıktır. Akut delta hepatiti tedavisinde etkili bir ilaç yoktur. Fulminan seyir yani akut karaciğer yetersizliği gelişen vakalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir. Kronik delta hepatiti tedavisinde interferonlar (pegile-interferonlar) dışında yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneği de yoktur (134). Umut bağlanan ve ufuk olarak görülen ilaçlarla (örn: prenilasyon inhibitörleri) ilgili olarak ise henüz insanlar üzerinde yapılmış klinik araştırma yoktur. HDV, hepatit B virusu ve onun yardımcılığında infeksiyon yapabildiğinden, HBV'ye dönük tedavi rejimlerinin yararlı olabileceği düşünülse de, denenmiş hiçbir nükleozid analogu, etkin olarak bulunmamış ve interferon tedavisine, ilave bir yarar sağlamamıştır (135-137).

Bununla birlikte, HBV+HDV koinfeksiyonunda genellikle; HDV, karaciğer hasarını belirleyen virustur. Ve HBV replikasyonunu baskılar. Ancak seyrek de olsa bazı olgularda, HBV hepatiti dominanttır ve HDV baskılanmıştır. Bu durumda, söz

edilen HBV hedefli tedaviler (örn: nükleozid analogu) karaciğer hasarını baskılayabilir. Ancak bununla ilgili olarak; kişisel deneyimler dışında, olgular üzerinde yapılmış yeterli çalışma yoktur. Biyokimyasal (ALT normalleşmesi), virolojik (HDV RNA kaybı) ve histolojik düzelmenin ortaya konulduğu tek tedavi ajanı interferonlardır (134). İnterferonun, kronik delta hepatit doğal seyrini değiştirdiği de ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, tedaviye yanıtın interferon dozu ile ilişkili olduğu ve yüksek dozlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğudur (138).

Ayrıca yüksek dozdan daha düşük dozlara geçilince de yanıt sıklıkla ortadan kalkmakta beraberinde ALT artışı ve HDV RNA artışı ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde tedavi süresi de yanıtta belirleyicidir. Tedaviye yanıt kriterleri (ALT normalleşmesi ve HDV RNA kaybı) tedavi boyunca çok değişik zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. 1 yıldan daha kısa tedaviler etkisiz olmaktadır ve bugünün standardı uzun süreli tedavidir. Tedavi süresi 1 yılın, tercihen 2 yılın üzerinde olmalıdır. İnterferon tedavisine yanıtın ortaya çıkma zamanının çok değişken olması ve kimi olgularda tedavinin geç dönemlerinde hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması uzun süreli tedavinin bir başka yararına işaret etmektedir. Bütün bunlara rağmen kalıcı yanıt olasılığı düşüktür. Bazen kalıcı yanıt, HBsAg kaybı ile birlikte (139).

Uzun süreli interferon tedavisine yanıt vermeyen ve yüksek ALT ile seyreden olgularda, özellikle ileri düzeyde karaciğer hasarı olanlarda çok ısrarcı olunmamasında yarar vardır. Süregiden ve indüklenen alevlenmeler karaciğer hasarını artırabilir (133)

1.2.8.1. İnterferona yanıt prediktörleri

İnterferona yanıt prediktörleri net olarak ortaya konulmamıştır. HBeAg+ olguların interferona yanıtları düşük olmaktadır (134).

HBe serokonversiyonu, kalıcı yanıtı öngörmemektedir. Bu şekilde hem HBV hem de HDV hasarı olan olgularda interferona yanıt düşük olmaktadır. HBV ile ilgili hasarın da olduğu olgularda nükleozid analogları HBV'yi baskılayarak karaciğer hasarını azaltabilir. Çocukların tedaviye yanıtları iyi bulunmamıştır. Bir diğer prediktör ALT seviyesi olabilir. Düşük ALT'li olguların tedaviye yanıtı daha iyi olabilir. Bununla beraber tedaviye yanıt veren, ALT ve HDV RNA kaybı olan

olguların tekrarlanan tedaviye yanıt verdikleri ve bu şekilde uzun süreli tedavilerden faydalanabilecekleri anlaşılmaktadır (133).

1.2.9. Korunma

Delta hepatitinde korunma genel olarak HBV enfeksiyonu gibidir. Sağlıklı insanlar veya HBV'li hasta yakınlarının HDV enfeksiyonuna karşı korunmalarında en etkili ve kesin yöntem HBV aşısıdır. Bu nedenle aşı endikasyonu olan bütün hedef gruplar, özellikle HBV'li hasta eşleri, aile üyeleri ve temas ettiği yakınları muhtemel HDV süperenfeksiyonuna karşı aşılmalıdır. HBV enfeksiyonlu hastalarda ister inaktif taşıyıcı olsun ister kronik karaciğer hastalığı bulunsun HDV süperenfeksiyonuna karşı dikkatli olunmalıdır. Hastalığın temel bulaşma yolu parenteral bulaşma olduğu için kan ve kan ürünlerinin nakli ve enjeksiyonlar büyük önem kazanır. Özellikle HBsAg taşıyıcısı sağlık personelinin, başta hekimler, hemşireler ve tıp fakültesi öğrencileri olmak üzere kan ve kan ürünleri ile temasta titiz davranmaları gereklidir (109).

1.3. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (140, 141).

1.3.1. Etyoloji

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalılık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin % 60, alkolün % 11, alkol+viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (Otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı saptanmış ve % 16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV'nin katkısı % 42.6, HCV'nin katkısı % 34.5 ve HDV'nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur (142, 143).

1.3.2. Patogenez

Karaciğerin nekroza yanıtı sınırlıdır. Hepatik lobüllerin kollapsı, yaygın fibröz septaların oluşumu, karaciğer hücrelerindeki nodüler dönüşüm en önemli yanıtlardır. Etyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-

1'deki interface hepatit, portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibrozis'e yol açar. Hücre ölümü, hepatik yapıyı bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir. Portal-santral köprüleşme yerinde, sinüzoidler rejener nodülün etrafında bulunmayı sürdürürler. Portal akım nodüle uğramaz ve nodül merkezinde (zon 3) vasküler yetmezlik oluşur. Anormal bağ doku matriksi, Disse aralığına yerleşir ve karaciğer hücreleri arasındaki metabolik değişimi engeller. Nekrotik karaciğer hücreleri ve proliferen olan duktuslar etrafında yeni fibroblastlar oluşur. Zon 1'de ve lobül içinde asellüler, kalıcı septa oluştuğunda, süreç reversibl halden irreversibl hale geçer. Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri; fibrojenizde önemli rol oynarlar. Bağ doku üretiminin artması ve yıkımının azalması sonucu düşük dansiteli bazal membranın yerini yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu alır. Normalde karaciğer, Tip 4 (non-fibriler) kollajeni, glikoproteinleri (fibronektin ve laminin de içeren) ve proteoglikanları (heparan sülfat) içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. Bunlar, Disse aralığındaki düşük dansiteli bazal membranı oluştururlar. Hepatik hasardan sonra fibril oluşturan kollajen (Tip 1, 3), hücresel fibronektin, hyalüronik asit ve diğer matriks proteoglikanları ile glikokonjugatları içeren 3-8 kat artmış yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu oluşur. Hepatosit mikrovillüsleri ve endotel hücre fenestrasyonları kaybolur. Böylece karaciğer hücreleri ile kan dolaşımı arasındaki madde alışverişini engelleyen sinüzoidal kapillarizasyon oluşur. Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit veya liposit) fibrojenizdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, kupfer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca mediatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak; sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstraselüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyarıcı PDGF'dir. Stellat hücreler; TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol

metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da arttırır. Hepatik fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metaloproteinazlar (MMP), MMP- doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin-1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar. Hepatik hasardan sonraki fibrozis derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, olarak; sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozis'ten şiddetli fibrozise ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir (144).

Karaciğer, dominant olarak da kupfer hücreleri TNF-a, IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve kupfer hücre baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF-a, IL-1 ve INF-a yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur (145).

IL-1, IL-6 ve TNF-a hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve alfa 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (145).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir (146).

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozisi gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozisin derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (144).

1.4. Knodell Skoru

Kronik hepatit olgularında karaciğer biyopsisi; klinik tanıyı desteklemek, birlikte görülen farklı bir patolojinin varlığını değerlendirmek, nekroinflamatuvar yanıt/fibrozisin şiddetini ve tedavi yanıtını belirlemek amacı ile uygulanır. Günümüzde, rutin uygulamada karaciğer biyopsi patoloji raporu; tanı ve etyolojinin yanı sıra, nekroinflamasyonun şiddetini ve fibrozisin yaygınlığını da yansıtmaktadır. Kronik hepatit olgularında derecelendirme hepatosit hasarı ve inflamatuvar yanıtın miktarı ve dağılımı göz önüne alınarak yapılır. Derecelendirme, kronik hepatitin aktivitesi olarak yorumlanır. Evrelendirme ise, karaciğerin normal yapısının kaybına yol açabilen kollajen birikiminin yoğunluğu ve dağılımını yansıtır. Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI), 1981 yılından günümüze kadar yaygın olarak kullanılan ilk skorlama sistemidir. Kronik hepatit biyopsilerinde izlenen farklı morfolojik bulguları; objektif, semikantitatif ve tekrarlanabilir bir sistem içinde değerlendirmeyi gözetken bu sistem daha sonraki yıllarda yayımlanan diğer derecelendirme ve evrelendirme sistemlerine öncülük etmiştir. Knodell HAI skorunun en çok eleştirildiği nokta nekroinflamasyon ve fibrozis skorlarının toplam skor olarak ifade edilmesidir. Ayrıca; periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon, portal inflamasyon ve fibrozis skorlanırken birbiriyle devamlılık göstermeyen sayısal değerlerin önerilmesi sistemin doğruluğunu tartışmalı hale getirmiştir. Knodell skorlama sistemi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (147).

Tablo 1. Knodell skorlama sistemi

Periportal ± köprüleşme nekrozu	
1	Hafif güveyeniği nekrozu(GN)
3	Orta şiddette GN(birçok portal alan /<% 50)
4	Şiddetli GN (birçok portal alan / >% 50)
5	Orta şiddette GN +köprüleşme nekrozu
6	Şiddetli GN +köprüleşme nekrozu
10	Multilobüler nekroz
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	
1	Hafif(lobül veya nodüllerin <1/3)
3	Orta (lobül veya nodüllerin 1/3-2/3)
4	Şiddetli (lobül veya nodüllerin >2/3)
Portal inflamasyon	
1	Hafif (portal alanların <1/3,az inflamatuvar hücre)
3	Orta (portal alanların 1/3-2/3,artmış inflamatuvar hücre)
4	Şiddetli (portal alanların >2/3,yoğun inflamatuvar hücre)
Fibrozis	
1	Portal fibröz ekspansiyon
2	Köprüleşme fibrozisi
3	Siroz

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B'li hastalarda delta hepatiti prevalansını saptamak ve delta hepatiti olan hastalarımızın epidemiyolojik, klinikopatolojik ve serolojik özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilimdalı polikliniğine 2000–2009 tarihleri arasında başvuran ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 16 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı. Demografik olarak; yaş, cinsiyet, bulaş şekli, aile öyküsü gibi risk faktörleri irdelenmiştir.

Hastaların laboratuvar bulguları ve karaciğer biyopsi sonuçları hasta dosyalarından veya hastane arşivinden retrospektif olarak incelendi. Hastalar anti-Delta antikoru bakılmış kronik hepatit B olguları arasından seçildi. Hepatit C infeksiyonu, metabolik veya genetik karaciğer hastalıkları gibi eşlik eden diğer karaciğer patolojisi olan hastalar, alkol alımı 20gr/gün den fazla olan hastalar ile hepatotoksik ilaçlara maruz kalma öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalarda; HBsAg titresi, HBcAg titresi, anti-HBcAg titresi, HBV-DNA titresi, anti-Delta IgG (Total) antikoru bakılmış olma şartı arandı.

Hastalar; anti-HDV pozitif (grup 1) ve anti-HDV negatif (grup 2) olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı. Anti-HDV pozitif hastalar ise HDV RNA pozitif ve HDV RNA negatif olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Hasta grubu ayrıca kendi içinde sirozlu ve sirozlu olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Karaciğer sirozlu hastaların tanısı abdominal ultrasonografide karaciğer yüzey düzensizliği, karaciğer parankim bozukluğu, splenomegali, assit ve endoskopide özofagus varisleri varlığına göre veya karaciğer biyopsi sonuçlarına göre teşhis edildi.

2.2.Yöntemler

2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, total protein, albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP ve GGT olarak; Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari

kitler kullanılarak ölçülmüştür. Hematolojik (hemoglobin, platelet) parametreler için CELL-DYN 3700,USA cihazı kullanılmıştır. Protrombin zamanı (PTZ), Clotting yöntemi ile STA Compact, France cihazında çalışılmıştır.

2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü

Serolojik olarak; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcAg markerlarına Makro Eliza (Abbott AXSYM SYSTEM Germany) yöntemi ile anti-delta markerine mikroeliza (Murex anti-delta; Abbott, Portugal) yöntemi ile bakılmıştır. Virolojik olarak ise; HBV DNA ve HDV RNA testleri real time revers transcriptase PCR (ICycler IQ Real-Time PCR; BioRad, USA) metodu ile çalışılmıştır.

2.2.3. Biyopsilerin Değerlendirilmesi

Hastaların karaciğer biyopsileri kronik hepatit B ve delta infeksiyonu açısından Knodell sınıflaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Delta hepatiti tespit edilen ve edilmeyen kronik hepatit B hastaları histolojik aktivite indeksleri ve fibrozis skorları açısından karşılaştırılmıştır.

2.2.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 12.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi, ikili grupların karşılaştırılması Student-t testi veya Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

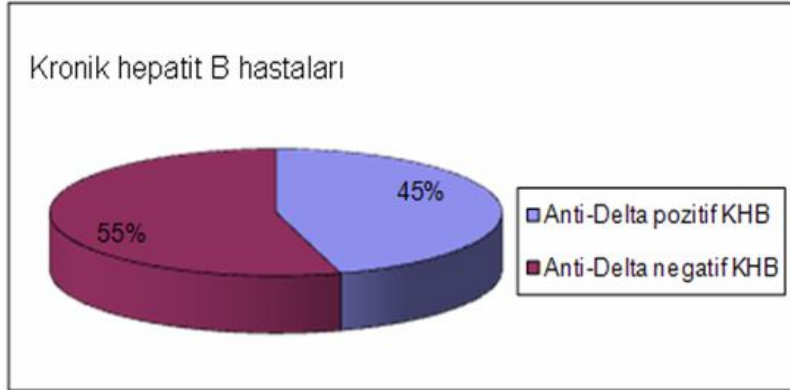
3. BULGULAR

3.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

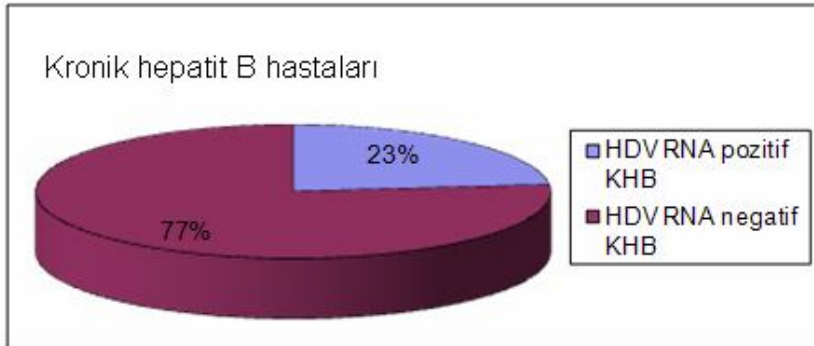
Çalışma grubu 282 kronik hepatit B hastasından oluşmuştur. Bu hastaların % 68.1'i (n=192) erkek olup % 31.9'u (n=90) kadındı. Hastalarımızın yaşları 18-73 yıl arası olup yaş ortalaması 43.8 ± 12.7 idi. HbeAg ve Anti-HBe pozitiflik oranları sırasıyla % 21.6 (61/282) ve % 78.4 (221/282) olarak izlendi.

3.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı olan hastalarda delta enfeksiyonu sıklığı

İncelenen 282 kronik hepatit B hastasının 128'inde (% 45.5) anti-HDV pozitif bulundu (Şekil 4). Anti- HDV testi pozitif bulunan 128 [86 E (% 67.2); 42 K (% 32.8)] hastanın 116'sında HDV RNA çalışılmış olup bu hastalar arasında 66 (% 56.9; 66/116) olguda HDV RNA pozitif bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki tüm hastalar göz önüne alındığında kronik HDV enfeksiyonu oranı % 23.4 (66/282) olarak bulunmuştur (Şekil 5).



Şekil 4. Kronik hepatit B hastalarında anti-Delta pozitifliği



Şekil 5. Kronik hepatit B hastalarında HDV RNA pozitifliği

3.3. Delta hepatiti olan hastaların klinik özellikleri

Anti-HDV pozitif hastaların ortalama yaşı 48.65±13.38 olup anti-HDV negatif hastaların ortalama yaşı 46.66±14.63 idi (p= 0.23). Anti-HDV pozitif hastaların (n=128) ortalama AKŞ, AST, Tbil, LDH, GGT, Tprot değerlerinde anti-HDV negatif hastalara (n=154) göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmez iken ALT, Alb, PTZ, Hb, Plt değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (tablo 1).

Tablo 2. Anti- HDV pozitif ve negatif olguların biyokimyasal özellikleri.

	Anti-HDV (+), n=128	Anti-HDV(-), n=154	P
Yaş	48.65±13.38	46.66±14.63	0.23
AKŞ(mg/dL)	99,94±32.09	104.1±31.81	0.27
ALT(IU/L)	73.36±45.61	120.9±255,46	0.025*
AST(IU/L)	64.73±39.94	89.87±190.25	0.112
Tbil(mg/dL)	1.95±4.3	1.41±2.66	0.195
LDH(U/L)	348.66±460.05	290.05±154.06	0.139
GGT(IU/L)	81,91±96,33	77,45±	0.71
Tprot(g/dL)	7,46±0,76	7,50±0,76	0.64
Alb(g/dL)	3,75±0,74	4,07±0,69	0.0001*
PTZ(sec)	15,59±4,35	14,43±2,43	0.008*
Hb(g/dL)	13,93±2,10	14,45±2,33	0.047*
Plt(K/UL)	146840±68665	199040±78873	0.0001*

* P<0.05

3.4. HDV RNA pozitif ve negatif kronik hepatit B hastalarının klinik özellikleri

HDVRNA 'sı pozitif olan hastaların 43'ü (% 65.2) erkek olup 23'ü (% 34.8) kadın idi. Hastaların cinsiyeti göz önüne alındığında HDVRNA pozitifliği erkek hastalarda kadın hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.01). Çalışma grubu klinik olarak daha ileri değerlendirme açısından anti-HDV ve HDVRNA pozitifliği göz önüne alınarak alt gruplara ayrılmıştır.

Biyokimyasal olarak, HDV RNA pozitif grupta HDV RNA negatif gruba göre anlamlı derecede daha düşük albümin düzeyleri ile yüksek ALT düzeyleri vardı

(sırasıyla, $p = 0.028$ ve $p < 0.001$). Çalışma grubunda HDV RNA pozitif ve negatif hastaların epidemiyolojik ve biyokimyasal özellikleri Tablo-2’te sunulmuştur.

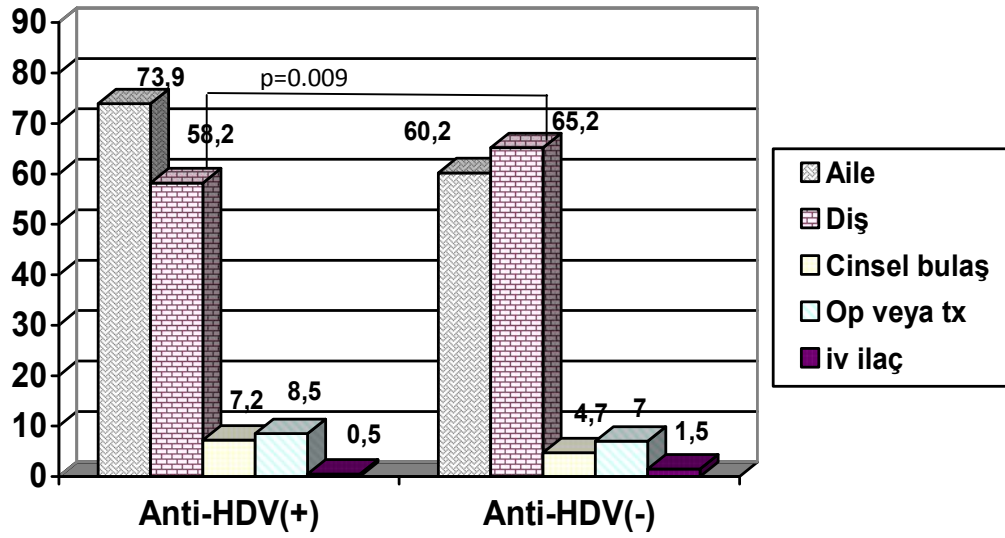
Tablo 3. HDV RNA negatif ve pozitif olguların epidemiyolojik ve biyokimyasal özellikleri

	HDV RNA (-) n=216	HDV RNA (+) n=66	P
Yaş (yıl)	43,9±13,1	43,2±11,5	0,78
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	99,9±28,3	98,9±40,7	0,89
ALT(IU/L)	84,25±114,9	110,5±53,9	0,028
AST(IU/)	52,6±47,9	73,9±40,5	0,25
Tbil(mg/dL)	1,02±2,2	2,39±7,2	0,09
LDH(U/L)	279,5±167,2	314,5±129,7	0,25
GGT(IU/L)	52,8±53,9	64,8±63,10	0,32
TProt(g/dL)	7,67±0,6	7,59±0,7	0,58
Alb(g/dL)	4,28±0,5	3,76±0,6	<0,001
PT(sec)	13,8±1,8	14,4±1,4	0,14
Hb(g/dL)	14,8±2,1	14,6±1,3	0,25
Plt(K/UL)	205627±70000	181000±61000	0,09
HBV DNA(kopya/ml)	1,9x10 ⁹ ±1,4x10 ¹⁰	1,2x10 ⁷ ±0,7x10 ⁷	<0,001

3.5. Çalışma grubunda belirlenen delta enfeksiyonu risk faktörleri

Çalışma grubundaki risk faktörleri tarandığı zaman anti-HDV pozitif alt grubun aile öyküsü % 73.9, dış tedavisi öyküsü % 58.2, şüpheli HBV taşıyıcısı ile cinsel temas öyküsü % 7.2, operasyon veya kan transfüzyonu öyküsü % 8.5 ve iv ilaç kullanım öyküsü %0.5 olarak bulundu. Anti-HDV negatif alt grupta ise aile öyküsü % 60.2, dış tedavi öyküsü % 65.2, şüpheli HBV taşıyıcısı ile cinsel temas öyküsü % 4.7, operasyon veya kan transfüzyonu öyküsü % 7 ve iv ilaç kullanım öyküsü % 1.5 idi. Sorgulanan risk faktörleri arasında aile öyküsü anti-HDV pozitif hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.009$). Çalışma grubumuzdaki risk faktörleri şekil 6’da anti-HDV pozitif ve negatif hastalarımızda karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Demografik faktörler ve anti-HDV pozitifliği arasında yapılan multivaryant regresyon analizi sonucunda aile öyküsü delta hepatiti için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (odds oranı:1.39;% 95 confidence

interval: 1.09-1.87). Diğer risk faktörleri ile delta hepatiti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Aile: Aile öyküsü, Diş: Diş tedavisi öyküsü, Cinsel bulaş: Şüpheli HBV pozitif kişi ile cinsel temas öyküsü, Op veya tx: Operasyon veya transfüzyon öyküsü, iv ilaç: iv ilaç kullanım öyküsü. Değerler yüzde olarak verilmiştir.

Şekil 6. Çalışma grubundaki risk faktörlerinin anti-HDV pozitifliğine göre dağılımı.

3.6. Karaciğer biyopsi örneklerinin delta hepatiti ile karşılaşmış olan ve olmayan hastalarda değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde Anti-HDV pozitif hastalar ile Anti-HDV negatif hastalar arasında histolojik aktivite indeksi (HAİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark görülmez iken Anti-HDV pozitif hastalar anti-HDV negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fibrozis skoruna sahipti (sırasıyla $2,51 \pm 0,88$ ve $2,12 \pm 1,11$ $p=0.027$).

Tablo 4. Anti- HDV Pozitif Olguların Histopatolojik Özellikleri

	Anti-HDV (+)	Anti-HDV(-)	P
HAİ	10,46± 2,20	9,91±2,46	0.19
Fibrozis	2,51± 0,88	2,12±1,11	0.027*

* $P < 0.05$

3.7. Karaciğer biyopsi örneklerinin kronik delta hepatiti olan ve olmayan hastalarda değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi sonuçları incelendiğinde, HDV RNA pozitif olan grubun HDV RNA negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek fibrozis düzeyi gösterdiği tespit edildi. Histolojik aktivite indeksleri incelendiğinde HDV RNA pozitif grubun daha yüksek skora sahip olduğu görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktaydı. HDV RNA pozitif ve negatif hastaların karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik özellikleri Tablo-4'te özetlenmektedir.

Tablo 5. HDV RNA negatif ve pozitif olguların histopatolojik özellikleri

	HDV RNA (-) n=216	HDV RNA (+) n=66	P
HAI	9,97±2,52	10,65±1,57	0,09
Fibrozis Evresi	2,11±1,04	2,67±0,81	0,03

HAI: Histopatolojik Aktivite İndeksi (Knodell's skorlama sistemine göre)

3.8. Kronik hepatit Delta virüsü enfeksiyonunun hepatit B serolojik göstergeleri üzerindeki etkisi

HDV RNA pozitifliği olan hastalar ile negatif olan hastalar karşılaştırıldığında HDV RNA pozitif grubun ortalama HBV DNA düzeyleri, HDV RNA negatif olan gruba göre düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık oluşmamaktaydı (sırasıyla $1.2 \times 10^7 \pm 4.4 \times 10^7$ ve $4.8 \times 10^8 \pm 1.3 \times 10^8$ p= 0.087). Benzer şekilde HBeAg ve anti-HBe titreleri arasında düşüş olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla 8.2 ± 35 ile 4.9 ± 24 , p= 0.56 ve 0.639 ± 1.26 ile 0.593 ± 0.91 , p= 0.81). Bununla beraber HDV RNA pozitif grubun ortalama HbsAg titresinin HDV RNA negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (314 ± 76 ve 280 ± 96 , p= 0.04).

3.9. Kronik hepatit B ve D enfeksiyonu üzerine diabetes mellitus'un etkisi

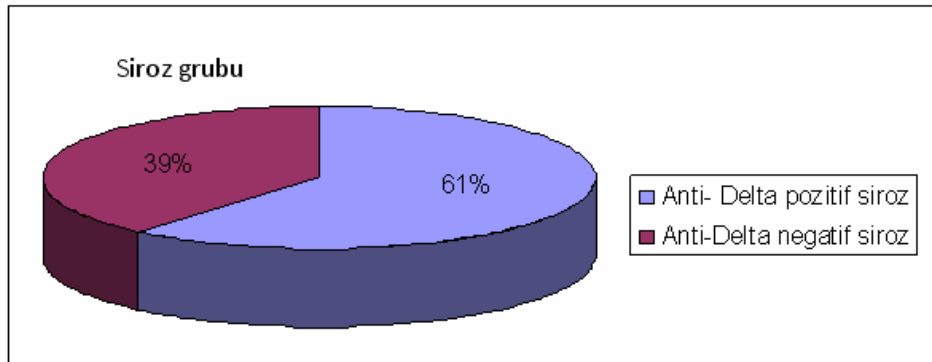
Kronik HBV nedeni ile takibi yapılan 282 hastanın 43'ünde (% 15.2) DM tanısı mevcuttu. DM tanısı olan kronik HBV hastaları ile DM tanısı olmayan HBV hastaları arasında yaş, ALT, AST, Tbil, LDH, ALP, Tprot, alb, PTZ, kre, lökosit, hb, plt, HbsAg titresini, HBV DNA ve HAI düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Bununla birlikte DM tanısı olan kronik HBV hastalarının DM tanısı olmayan HBV hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek fibrozis skoruna (sırasıyla 2.61 ± 0.94 ile 2.15 ± 1.01 , $p=0.032$) ve düşük platelet değerlerine (sırasıyla 174500 ± 68900 ile 207240 ± 67875 , $p=0.029$) sahip oldukları görüldü. Anti-Delta pozitif 128 hastanın 19'unda (% 14.8) diabetes mellitus mevcut iken anti-Delta negatif 154 hastanın 24'ünde (% 15.6) diabetes mellitus olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.499$). Anti-Delta pozitif hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde diabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastalar arasında HAI ve fibrozis skorları açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.494$ ve $p=0.813$).

3.10. Siroz tanısı konulmuş olan kronik hepatit B hastalarında delta enfeksiyonu sıklığının araştırılması

Çalışma grubumuzda 83 hasta siroz tanısı ile takip edilmekteydi (% 29.4; 83/282). Bu 83 sirozlu hastanın 58'i erkek (% 69,9) ve 25'i kadın (% 30,1) idi. Daha önceden geçirilmiş veya kronik HDV enfeksiyonu olduğunu düşündüren anti-HDV pozitif grupta siroz tanısı % 39.8 (51/128) iken, delta virusu ile karşılaşmadığını düşündüğümüz anti-HDV negatif grupta siroz tanısı % 20.8 (32/154), ($p<0.001$) idi.

Anti-HDV pozitif hastalarda siroz görülme sıklığı anti-HDV negatif olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. Siroz tanısı olan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde anti-HDV pozitifliği % 61.4 (51/83) olarak bulunmuştur. Siroz grubunun HDV RNA pozitiflik oranı % 42.2 (35/83) olarak bulunmuştur. Siroz tanısı olan hastalarda delta enfeksiyonu (anti-Delta pozitifliği) dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Siroz tanısı olan hastalarda delta enfeksiyonu (anti-Delta pozitifliği) dağılımı

4.TARTIŞMA

Hepatit D virusu (HDV), sadece önceden hepatit B virusu (HBV) ile infekte olan kişileri infekte edebilen defektif bir RNA virusudur. Seyrek olmasına rağmen sıklıkla karaciğer transplantasyonu gerektiren, ağır seyirli karaciğer hastalığı ile seyreden ve kronik hepatite yol açan hepatit viruslarından biridir. Son yıllarda HDV enfeksiyonlarında azalma saptanmasına rağmen dünya nüfusunun % 5'i HBsAg taşıyıcısıdır ve bunlarında % 5'inin HDV ile infekte olduğu bilinmektedir. Bu oran dünyada toplam 10-15 milyon HDV taşıyıcısının olduğunu göstermektedir. İnfeksiyöz hastalıklar birçok faktör tarafından etkilenir. Bu faktörler arasında; çevresel faktörler, patojenlerle ilişkili faktörler, konak kaynaklı faktörler ve özellikle de genetik çeşitlilik en önemli olanlarıdır (148).

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye'nin doğusunda yer alan Elazığ bölgesinde kronik HBV'li hastalar arasındaki yüksek HDV endemisitesini göstermektedir.

HDV enfeksiyonunun dünyadaki epidemiolojik özellikleri genel çizgileri ile HBV'ye benzemektedir. Bulaşım esas olarak parenteraldir. Yani bulaşta ana yol olarak kan ve kan ürünleri yer almaktadır. Bununla birlikte vertikal ve horizontal geçiş de söz konusudur. Aile içi bulaşım HBV'ye benzer şekilde görülebilmektedir ancak yapılan çalışmalarda bulaş yolları HBV kadar net araştırılmamıştır. HDV ile HBV epidemiolojisi birçok yönden benzerlik gösterse de her iki enfeksiyon arasında bazı önemli farklar da vardır. HBV'nin endemik olduğu belirli bölgelerde HDV sıklığı HBV kadar yüksek olmayabilmektedir. Aslında yapılan birçok çalışmada HDV'nin global prevalansı çok değişkendir ve aynı bölgede bile değişik zaman periyodlarında değişik prevalanslara rastlamak mümkün görünmektedir. Bu açıdan bölgemizde her ne kadar HBV sıklığı yüksek olarak bilinse de, HDV enfeksiyonunun prevalansını ve epidemiolojik özelliklerini araştırmak oldukça önemli bir ihtiyaçtı (148).

Çalışmamız bu ihtiyaç doğrultusunda bölgemizdeki HDV enfeksiyonunun prevalansını ve karakteristik özelliklerini tanımlamak amacıyla planlanmıştır

Belirli risk gruplarında ve özellikle de yaşam tarzı değişikliklerine bağlı risk faktörlerinden dolayı enfeksiyon riski taşıyan insanlara (örneğin; iv madde kullanıcıları, sağlık çalışanları, aile bireylerinde hepatit taşıyıcılığı öyküsü olanlar,

çoklu cinsel partneri olanlar) yönelik yapılan aşılama programları, HBV immunglobulinine ulaşım koşullarının artması, sosyoekonomik koşullarda iyileşme ve standart önlemlerin daha yaygın uygulanması HBV/HDV insidansını düşürmede oldukça önemli ve etkilidir. Hiperendemik bölgelerde perinatal ve horizontal geçiş, yükselmekte olan prevelansın belli başlı ve en önemli kaynaklardır. Bu yüksek riskli bölgelerde tüm yaş grupları infeksiyon için risk taşımaktadır, fakat infeksiyonların çoğu bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülürler. Bu çalışmada; HDV pozitif HBV hastalarında, HDV negatif olan hastalara göre aile hikayesi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılık ifade ediyordu ($p=0.009$). Türkiye'nin Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde aile içi HBV ve HDV geçişi oranlarının yüksek olduğu önceki çalışmalarda özellikle de Türkdogan MK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (149).

HDV infeksiyonu, endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde HDV süperinfeksiyonu şeklinde görülür. Bu bölgelerde; HDV çocukluk ve adolesan çağlarda alınır ve bulaşta yakın temas ön plandadır. Yüksek endemik bölgelerdeki süperinfeksiyon durumunda hastalık daha ağır seyrederek, karaciğer hasarı, siroz ve ölüm daha fazla görülür. Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde ise HDV koinfeksiyon şeklinde ortaya çıkar, parenteral yolla bulaşır ve hastalık daha hafif seyirlidir. HDV infeksiyonu saptanan hastalarda aile içi geçişinin yüksek saptanması ve hastalığın seyrinin ağır olması, bölgemizde HDV infeksiyonunun süperinfeksiyon şeklinde seyrettiğini düşündürmektedir (148).

Son yıllarda Batı ülkelerinde HDV prevelansının düştüğü ileri sürülmektedir. Özellikle Güney Avrupa'da, büyük çaplı aşılama protokolleri ve transfüzyon ile ilgili tıbbi denetimlerin artması sayesinde HDV infeksiyonu büyük oranda azalmıştır.

Ülkemizde de alınan çeşitli önlemler sayesinde bulaşıcı karaciğer hastalıklarında düşüş olması beklenebilir ancak bazı bölgelerde, çalışmamızda da görüldüğü gibi halen yüksek HDV sıklığı bulunabilir. Bu bölgesel farklılıkların nedeni kesin olarak bilinmemektedir (150).

Doğu Avrupa'nın belli bölgeleri, Asya'nın batı kısımları, Ortadoğu ve Pasifik Adaları yüksek prevelanslı bölgeler olmaya devam etmektedir. Son yirmi yıl içerisinde Türkiye'nin Batı ve Orta kesimlerinde HDV seroprevelansının % 7'den % 0.9'a düştüğü tahmin edilmektedir. Bununla birlikte Türkiye'nin güneydoğu ve

doğusunda oranlar hala yüksek seyretmeye devam etmektedir. Gerçekten de bu bölgelerde HBV'den sonra % 8-% 51 lik prevelansı olan HDV'nin, kronik karaciğer hastalığının ikinci major sebebi olduğu bildirilmiştir. Türkiye'nin güney doğusunun en büyük ili olan Diyarbakır'da karaciğer sirozundaki HDV enfeksiyonu prevelans oranı Yalçın ve ark.(151) yaptığı çalışmada % 47 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak Diyarbakır'a yakın olan Elazığ'da yaptığımız çalışmada, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında HDV seropozitivitesinin yüksek olduğunu ortaya koymuş bulunmaktayız. HDV enfeksiyonu ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkemiz genelinde son yıllarda HBV/HDV sıklığı azalmaktadır ancak bölgemizde halen ciddi oranlarda HBV/HDV pozitif hasta sayısı bulunmaya devam etmektedir. Dolayısıyla, özellikle bölgemizde karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde HDV enfeksiyonu göz ardı edilmemelidir (148).

Avrupa'da 1970-1980'lerde HDV enfeksiyonu sıklığının kayda değer bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. İtalya'da 1980'lerin başında HBsAg taşıyıcılarında kronik HBV prevelansı % 25 iken, 1990'larda bu oranın % 8'e düşmesi oldukça önemlidir. Benzer şekilde, azalan oranlar Türkiye'nin batısı, Tayvan ve İspanya'da da görülmüştür. Bununla birlikte son on yıl içerisinde orta Avrupa ve Türkiye'nin doğusunda HDV görülme sıklığı azalmamıştır. Bu azalmadaki durmanın sebebi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Muhtemelen endemik HDV bölgelerinden buralara yapılan göçler enfeksiyonlardaki azalmayı dengeleyerek HDV enfeksiyonu oranlarının bu kadar uzun süre sabit kalmasına neden olmuş olabilir. Yine özellikle çalışmamızda görüldüğü kadarıyla aile içi geçişin yüksek olması, HDV enfeksiyonu oranlarının yüksek seyretmesinin bir diğer nedeni olabilir. Bu da orta Avrupa'da HDV enfeksiyonun önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve bunun dışında gelişmekte olan ülkelerde de yeni enfeksiyon odaklarının tanımlanmaya devam edileceği anlamına gelmektedir (152).

Çoğu epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre hiperendemik bölgelerde HBV/HDV havuzundaki hasta sayısı artmaktadır. Gayotto LC. ve Torres JR'nin yaptıkları iki ayrı çalışmada; Brezilya'nın batı ve orta kesimlerindeki HBV enfeksiyonunun yüksek derecede endemik olduğu topluluklarda; HDV enfeksiyonunun yüksek prevelansa sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgelerde anti-HDV pozitifliği, akut hepatitliler ile HBsAg taşıyıcılarında % 20-30, fulminan

hepatit B'lilerde % 30-50, kronik aktif hepatitli ve sirozlularda ise % 85-90 oranında bulunmuştur (153,154). Hiperendemik bölgelerde HDV infeksiyonundan korunmak genel olarak HBV infeksiyonunda olduğu gibi olmalıdır. Sağlıklı insanlar veya HBV'li hasta yakınlarının HDV infeksiyonuna karşı korunmalarında en etkili yol HBV aşısıdır. Bu nedenle aşı endikasyonu olan bütün hedef gruplar, özellikle HBV'li hasta eşleri, aile üyeleri ve temas ettiği yakınları mutlaka aşılanmalıdır. Çalışmamızda aile öyküsünün en önemli risk faktörü olarak bulunması bölgemizde hastalığın temel kaynağının aile içi bulaş yolu olduğunu düşündürmektedir (148).

Yine yakın zamanda Seetlani ve ark. (155) yaptığı bir çalışmada güney Pakistan'da HBsAg pozitif hastalarda HDV insidansı oldukça yüksek bulunmuştur. 363 HBsAg pozitifliği olan hasta anti-HDV yönünden test edilmiş ve % 58.6 (212 vaka)'sında anti-HDV pozitif bulunmuştur. Aynı grupta 65 anti-HDV pozitif hasta HDV RNA yönünden test edilmiş ve % 46.2 (30 vaka)'sinde virus pozitif bulunmuştur.

İran'da Somi ve ark.(156) tarafından yapılan bir çalışmada, HBV ile infekte 847 hasta değerlendirilmiş ve HDV seroprevalansı % 9.3 bulunmuştur. Kronik hepatit B' li hastalarda bu oran % 12.7 ile daha yüksek bulunmuştur.

İngiltere'de, Cross TJ. ve ark.(157) HBV ile infekte 962 yetişkin hasta ile yapılan retrospektif çalışmada anti-HDV pozitifliği % 8.5 oranında saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada ise 282 kronik hepatit B hastasının 128'inde (% 45.5) anti-HDV pozitif bulundu. Yine çalışmamızda 116 hastada HDV RNA çalışılmış olup bunların 66'sında (% 56.9; 66/116) HDV RNA pozitif bulunmuştur.

Almanya'da Heidrich ve ark.(158) tarafından yapılan oldukça güncel bir çalışmada retrospektif olarak 2363 HBsAg pozitif hasta analiz edildiğinde anti-HDV pozitifliği ve HDV koinfeksiyonu % 11 olarak bulunmuştur. Yazarlar delta hepatitinin ileri evre karaciğer hastalığında daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Burada anlatılanlara göre bazı ülkelerde HDV infeksiyonu oranı azalmaktadır, çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle biz çoğu endemik bölgede HDV prevalansının hala yüksek olduğunu ortaya koyduk. Yaptığımız çalışma, gerek Avrupa gerekse de Doğu Asya'da yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında-ki ülkemiz bu bölgelerin ortasında yer almaktadır- doğruya doğru gidildikçe sosyo-ekonomik

düzeşin azalıyor olması göz önüne alınırđa; HDV sıklığıının azalan sosyo-ekonomik ve kültürel düzey ile ters orantılı olarak arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Yaptığımız çalışmada; Anti-HDV pozitif hastaların ortalama yaşı 48.65±13.38 olup, anti-HDV negatif hastaların ortalama yaşı 46.66±14.63 idi (p= 0.23). Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak anlam ifade etmiyor idi. Çalışma sonuçlarımıza bakarak yaşın kronik HDV enfeksiyonunda direk olarak fibrozu kötüleştirici bir etkisi olduğunu söylemek zordur. HDV enfeksiyonu olan kronik HBV hastalarında HDV enfeksiyonu olmayan gruba göre daha yüksek fibroz skoru olduğu görülmüştür. Yaş, hem kronik HBV hem de HDV'de karaciğer fibrozu için önemli bir faktördür.

Ayrıca hastalık yaşının da karaciğer hastalığı üzerinde önemli bir rolü vardır. Çalışmamızda, kesitsel olarak hepatit hastaları incelendiğı ve hastalarda hepatit tanısı yeni konulduğu için, hastalık yaşının karaciğer hasarı üzerine etkisinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda Anti-HDV pozitif hastaların ortalama açlık kan şekerleri 99.94±32.09, anti-HDV negatif hastaların ortalama açlık kan şekerleri 104.1±31.81 (p= 0.27) bulunmuştur. Anti-HDV negatif hastaların ortalama açlık kan şekeri daha yüksek ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. DM risk faktörleri arasında ilerlemiş yaş, obezite, aile öyküsü sık bilinen faktörler olmakla birlikte kronik hepatit C, steatohepatit veya sirozun da DM için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamız bütün bu risk faktörlerine ek olarak kronik hepatit D enfeksiyonunun da DM için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer birçok metabolik fonksiyonunun yanı sıra endokrin sistem ile de yakından ilişkili görünmektedir.

Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz glukoneogenezde rol oynayan, sırasıyla oxalo-asetik asit ve piruvik asit oluşturmak amacıyla aspartik asit ve alaninden amino gruplarını ketoglutarik aside transferini katalizleyen enzimlerdir.

ALT sitozolik bir enzimdir ve göreceli olarak karaciğer spesifik iken AST hem sitozolik hem de mitokondrial izoenzimler olup karaciğerin yanı sıra çizgili kaslarda, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur. Permeabilite artışı veya hücrenel nekroz nedeni ile bu enzimleri içeren hücrelerden enzim sızması sonucu serum enzim düzeyleri normal sınırların üzerine çıkar (159). Anti-HDV pozitif hastaların ortalama ALT düzeyleri 73±45.61, anti-HDV negatif hastaların ortalama

ALT düzeyleri 120.9 ± 255.46 ($p= 0.025$) bulunmuştur. Anti-HDV negatif hastaların ortalama ALT düzeyleri istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde daha yüksek idi.

Anti-HDV negatif hastaların ortalama ALT düzeylerindeki yükseklik ya da anti-HDV pozitif hastaların ortalama ALT düzeylerindeki düşüklük, anti-HDV pozitif hastalarda sağlam hepatositlerin yani karaciğer rezervinin daha az olduğu şeklinde yorumlanabilir. Kronik HDV özellikle endemisitesi yüksek bölgelerde genellikle süperinfeksiyon şeklinde gelişmektedir. Süperinfeksiyon olgularının küçümsenmeyecek bir kısmında yaklaşık 1 yıl kadar kısa bir süre içinde siroz gelişmektedir. Olguların önemli bir kısmında ise yavaş bir siroza gidiş seyri görülmektedir. Süperinfeksiyon yaşı genç olursa siroza gidiş daha da hızlanmaktadır (148).

Siroz gelişen hastalarda karaciğer enzimlerinde düşüş görülmesi beklenen bir bulgudur. Çalışmamız göstermiştir ki, kronik HDV olgularının kliniği tipik olmayabilir ve laboratuvar bulguları diğer hepatitlerden farklı seyredebilir. Bununla birlikte çalışmamızda anti-HDV pozitif hastaların ortalama AST düzeyleri 64.73 ± 39.94 , anti-HDV negatif hastaların ortalama AST düzeyleri 89.87 ± 190.25 ($p= 0.112$) olup, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Benzer olarak, anti-HDV pozitif ve anti-HDV negatif hastalarda; total bilirubin, LDH, GGT ve total protein düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık oluşturacak bir fark tespit edilmemiştir.

Albuminin plazmadaki konsantrasyonu viral hepatitler için faydalı bir yol göstericidir. Albumin hepatositlerde yaklaşık 10 gr kadar üretilir ve plazma proteinlerinin en büyük bölümünü oluşturur. Kan düzeyi günlük alınan aminoasit miktarı, plazma onkotik basıncı ve fonksiyon gören hepatositlerin sayısı gibi birçok faktör tarafından etkilenir. Plazma yarı ömrü normalde yaklaşık 20 gündür. Akut hepatitlerde albuminin yarı ömrünün uzunluğu nedeni ile plazma albumin düzeyi nadiren düşer, fakat kronik hepatitlerde hastalık siroza ilerledikçe albumin sentez kapasitesi azalarak plazma düzeyi yavaş yavaş azalır. Albuminin düşük konsantrasyonu dekompanseasyon ve siroz prognozunun önemli bir göstergesidir (159).

Çalışmamızda, karaciğerin sentez fonksiyonlarının önemli belirteçlerinden biri olan albumin seviyeleri anti-HDV pozitif hastalarda 3.75 ± 0.74 , anti-HDV

negatif hastalarda 4.07 ± 0.69 ($p=0.0001$) olarak bulunmuş olup, istatistiki anlamlılık saptanmıştır. Bu bulgular bölgemizdeki HBV/HDV enfeksiyonunun sadece HBV enfeksiyonuna göre daha ağır seyrettiği yönünde bir ipucu vermektedir.

Vasküler endotelden ve retikuloendotelyal sistemden sentezlenen faktör VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenir. Bu yüzden bir diğer sentez fonksiyonu belirteci olan PTZ düzeylerinin ölçümü kronik hepatit hastalarında kritik rol oynar (159). Çalışmamızda PTZ değerleri sırasıyla anti-HDV pozitif hastalarda 15.59 ± 4.35 , anti-HDV negatif hastalarda 14.43 ± 2.43 ($p=0.008$) olarak bulunmuş olup, her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Albumin düzeylerindeki düşüş gibi PTZ uzaması da anti-HDV pozitifliğinin karaciğerin sentez fonksiyonlarını olumsuz etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda anti-HDV pozitif hastalarda hemoglobin düzeyi 13.93 ± 2.10 , anti-HDV negatif hastalarda 14.45 ± 2.33 ($p=0.047$) olarak bulunmuştur. Aynı hastalarda trombosit sayıları sırasıyla; 146.480 ± 68.665 ve 199.040 ± 78.873 ($p=0.0001$) bulunmuş olup, hem hemoglobin düzeyi hem de trombosit sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur. Aradaki fark yani anti-HDV pozitif hastalarda hemoglobin düzeyi ve trombosit sayılarının daha düşük olması büyümüş dalaktaki göllenmeye bağlı olabilir şeklinde yorumlanabilir.

İlerlemiş karaciğer yetmezliğinde portal hipertansiyon ve portal akımın önündeki engel, dalakta büyümeye ve kanla dolgunluğa neden olur. Sonuç olarak gelişen hipersplenizm kan hücrelerinin hepsinde ya da bazılarında sekestrasyona veya parçalanmaya neden olarak eritrosit yaşam süresinde kısaltmaya, nötropeni ve trombositopeniye neden olur. Bu hematolojik anormallikler genellikle ileri evre karaciğer hastalığında daha belirgin olarak ortaya çıkar. HDV'nin yaptığı enfeksiyonlar diğer hepatitlerle benzer olmakla beraber daha ağır seyirli olmaktadır.

Çalışmamızda; HDV RNA'sı pozitif olan hastaların 43'ü ($43/66$; % 65.2) erkek olup 23'ü ($23/66$; % 34.8) kadın idi. Hastaların cinsiyeti göz önüne alındığında HDV RNA pozitifliği erkek hastalarda kadın hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

HBV'de kronik karaciğer inflamasyonu gelişmesi için belirleyici faktörler arasında bireyin ilk enfeksiyonu aldığı yaş, konağın bağışıklık durumu, cinsiyet ve akut enfeksiyonun ağırlığı sayılabilir. Hastalık kendiliğinden ya da iyatrojenik olarak

bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve hemodiyalize giren kişilerde daha fazla kronikleşmektedir. Başlangıçta hastalığın ağır seyretmesi ile kronikleşme arasında zayıf bir ilişki vardır. HBV’de kadınlar erkeklere göre daha az etkilenmektedir. Aynı şekilde bulgularımız HDV’nin erkek cinsiyeti daha yüksek oranda etiklediğini göstermektedir (160).

Çalışmamızda; HDV RNA negatif olan grupta HBV DNA düzeyi $1,9 \times 10^9 \pm 1,4 \times 10^{10}$ kopya/ml iken HDV RNA pozitif grupta $1,2 \times 10^7 \pm 0,7 \times 10^7$ kopya/ml bulunmuştur ($p < 0.001$). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HDV RNA pozitif grupta HBV DNA düzeyinin daha düşük olması delta enfeksiyonunun, HBV’nin çoğalmasını baskıladığı şeklinde yorumlanabilir.

HDV’nin HBV üzerindeki baskılayıcı etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Replikasyon için gereken viral proteinlerin infekte hepatosit içinde direk olarak etkileşimi söz konusu olabilir. Daha önceki çalışmalarda HBV replikasyonunun Huh-7 hücrelerinde HCV core proteini tarafından baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca, HDV’nin HBV üzerindeki baskılayıcı etkisi büyük delta antijeninin konak DNA-bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe etmesi ile de moleküler düzeyde açıklanmaya çalışılmıştır (161,162). Elde edilen bulgular çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermekte ve çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamız göstermiştir ki; HDV RNA pozitif ve HDV RNA negatif gruplar arasında açlık kan glukozu, AST, total bilirubin, LDH, GGT, total protein, PTZ, hemoglobin ve trombosit açısından istatistiksel anlamlılık oluşturacak fark bulunamamıştır.

Bununla birlikte çalışmamızda; HDV RNA pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında, HDV RNA pozitif olan grupta ALT seviyesi 110.5 ± 53.9 HDV RNA negatif grupta 84.25 ± 114.9 ($p = 0.028$) ölçülmüş olup aralarındaki farkta istatistiksel anlamlılık mevcut idi. Delta hepatitinin kronik seyri farklılıklar gösterebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda artmış ALT ve AST seviyeleri ile birlikte hepatit alevlenmesi olmaktadır. Bu karaciğer histolojisinde kötüleşmeye ve fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Aslında HDV superenfeksiyonunu üç ana faza ayırmak mümkündür. Akut faz aktif HDV replikasyonu ve yüksek ALT düzeyiyle birlikte HBV’nin baskılanması, kronik faz HDV’nin azalması ve orta düzeyde ALT ile birlikte HBV reaktivasyonu ve geç faz yavaşlamış virus replikasyonu ile siroz

gelişimi veya her iki virusun ciddi şekilde azalması ile remisyon dönemi şeklinde görülebilir. HDV’de diğer hepatitlerde olduğu gibi ALT ve AST değerlerinde ileri derecede azalma görülmesi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir (126).

Çalışmamızda; HDV RNA pozitif olan grupta albumin seviyesi 3.76 ± 0.6 HDV RNA negatif grupta 4.28 ± 0.5 ($p=0.001$) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Albumin konsantrasyonundaki düşüş kronik hepatitlerde karaciğerdeki fibrozis miktarında artışı ve hepatosit yetersizliğini dolayısıyla karaciğer rezervinin azaldığını gösterir. Hastalık siroza ilerledikçe albumin sentez kapasitesi azalarak serum albumin düzeyi yavaş yavaş düşer. Kronik HDV hastalarımızda görülen düşük albumin ve yüksek fibrozis skoru hastalığın siroza gidişatındaki etkiyi göstermiştir.

Karaciğerde fibrozis gelişimi kronik viral hepatitlerde istenmeyen ancak oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Ayrıca kronik hepatit hastalarında görülen mortalite hemen hemen her zaman ilerlemiş fibrozis veya siroza ve yahut ta; sirozun komplikasyonlarına bağlıdır.

Kronik HBV/HDV’de fibrozun en uygun yöntemlerle tespit edilmesi, yakından takip edilmesi ve ilerlemesini engelleyici tedbirlerin alınması önemlidir, çünkü günümüzdeki gelişmelerle artık fibrozun ilerlemesi durdurulabilmekte veya yavaşlatılabilmektedir. Bu amaçla interferonlar, oral yolla alınan antiviral ilaçlar, alkolün azaltılması, gibi tedavilerin faydalı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

HDVRNA negatif gruba göre HDV RNA pozitif grupta daha yüksek ALT seviyeleri ve fibroz skorları mevcuttu; albümin düzeyleri ise belirgin olarak daha düşüktü. HDV enfeksiyonu hepatit B nin gidişatına değişen miktarlarda etki eder, ille de şiddetli hepatit tablosu oluşturmaz. Bununla birlikte bu çalışmada bölgemizdeki HDV enfeksiyonu olan hastalarda sadece artmış inflamasyon değil, sirozu da içeren ileri evre karaciğer hastalığıyla birliktelik gösterdiğini tespit etmiş bulunuyoruz.

Endemik bölgelerde görüldüğü üzere enfeksiyonun şekli hastalığın şiddetiyle yakından ilişkili olabilir ve son evre karaciğer hastalığına kadar varan hızlı bir progresyona neden olabilir. Bu fikir; daha önce bildirilen, Türkiye’nin doğu ile güneydoğusunda diğer bölgelerine göre daha yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği şeklindeki raporu desteklemektedir (149).

Sonuç olarak, Türkiye'nin doğusunda yer alan Elazığ bölgesinde HDV büyük bir sağlık problemi olarak kalmaya devam etmektedir. Muhtemelen, son yıllarda düşmesine rağmen hala yüksek endemisine görülmektedir. HBV ve HDV ile infekte kişiler çok ciddi hepatik komplikasyonlar geçirme riski altındadırlar. Aşılamaya, kan bankası seçimine ve cinsel ilişki ile geçen hastalıklara dikkat edilmesine yönelik programlara rağmen bu bölgede çok sayıda bulunan infekte kişilerin varlığı durumun ciddiyetine dikkatleri çekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
2. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, (editor). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 2923-2970.
3. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64: 51-68.
4. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106: 199-209.
5. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol* 1992; 73: 3141-3145.
6. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409- 2423.
7. Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of HBsAg in patients with chronic delta hepatitis. *J Med Virol* 1994; 44: 389-392.
8. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1614: 89-96.
9. Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH. Immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987; 28: 14-25.
10. Crowther RA, Kiselev NA, Bottcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V et al. Three dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electro cryomicroscopy. *Cell* 1994; 77: 943-950.

11. Chang C, Zhou S, Ganem D, Standring DN. Phenotypic mixing between different hepadnavirus nucleocapsid proteins reveals C protein dimerization to be cis preferential. *J Virol* 1994; 68: 5225-5231.
12. Hu J, Toft DO, Seeger C. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 1997; 16: 59-68.
13. Paetzel M, Karla A, Strynadka N, Dalbey R. Signal peptidases, *Chem Rev* 2002; 102: 4549-4579.
14. Tong S. Mechanism of HBV genome variability and replication of HBV mutants. *J Clin Virol* 2005; 34: 134-138.
15. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* 1986; 46: 429-436.
16. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001; 75: 5343-5351.
17. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997; 71: 1310-1316.
18. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-10.
19. Tagawa M, Omata M, Okuda K. Appearance of viral RNA transcripts in the early stage of duck hepatitis B virus infection. *Virology* 1986; 152: 477-482.
20. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.

21. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editor). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005: 1426-1441.
22. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005; 34: 1 -3.
23. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. J Infect 2006; 52: 202-206.
24. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003: 121-128.
25. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. Viral Hepatit Derg 2003; 8: 160-165.
26. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) Genotip Dağılımı. Viral Hepatit Derg 2002; 1: 451-454.
27. Paraná R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. J Clin Virol 2005; 34: 130-133.
28. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. J Clin Virol 2005; 34: 8-13.
29. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J . Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005; 42: 480-485.
30. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B Virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. Viral Hepatit Derg 2003; 8: 10-15.
31. Guidotti LG, Rochford R, Chung J . Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-829.

32. Penna A, Del Prete G, Cavalli A. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022-1027.
33. Webster GJ, Reignat S, Maini MK. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124.
34. Ferrari C, Penna A, Giuberti T. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. *J Immunol* 1987; 139: 2050-2058.
35. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993; 168: 1133-1139.
36. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50.
37. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273: 221-227.
38. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006; 13: 427-434.
39. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4398-4402.
40. Fares MA, E.C. Holmes EC. A revised evolutionary history of hepatitis B virus (HBV). *J Mol Evol* 2002; 54: 807-814.
41. Hannoun C, Horal P, Lindh M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virus genome. *J Gen Virol* 2000; 81: 75-83.

42. Yang Z, Lauder IJ, Lin HJ. Molecular evolution of the hepatitis B virus genome. *J Mol Evol* 1995; 41: 587-596.
43. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4077-4081.
44. Hunt CM, McGill JM, Allen MI. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000; 31: 1037-1044.
45. Gunther S, Fischer L, Pult I. Naturally occurring variants of hepatitis B virus. *Adv Virus Res* 1999; 52: 25-137.
46. Akarca US, Lok AS. Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations. *Hepatology* 1995; 22: 50-60.
47. Das K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS, Sarafianos SG. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 2001; 75: 4771-4779.
48. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696.
49. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998; 27: 1670-1677.
50. Niesters HG, De Man RA, Pas SD, Fries E, Osterhaus AD. Identification of a new variant in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene selected during lamivudine therapy. *J Med Microbiol* 2002; 51: 695-699.
51. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500-6.

52. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
53. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.
54. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
55. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (editör). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-545.
56. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol* 1994; 68: 5792-5803.
57. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990; 12: 187-192.
58. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 192-195.
59. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111: 479-483.
60. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663-676.

61. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990; 69: 200-216.
62. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001; 41: 329-332.
63. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705-1709.
64. Aye TT, Uchida T, Becker SO. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1281-1287.
65. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998; 28: 1390-1397.
66. Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editör) *Viral Hepatit* 2003. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 129-134.
67. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 3-25.
68. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005; 28: 82-89
69. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editör) *Viral Hepatit* 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
70. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.

71. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 27-31.
72. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982; 49: 678-82.
73. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editor). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-1685.
74. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editor). *Fields Virology*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2738-2761.
75. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1092-1093.
76. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editör). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-1370.
77. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol*. 2006; 44: 71-76.
78. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment, *Clin Chemist*. 1997; 43: 1500-1506.
79. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (editör). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
80. Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westendt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B

virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, *J Med Virol.* 1995; 47: 336-341.

81. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1901-1906.
82. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (editor). *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th Ed, Washington, D.C.: ASM Pres, 2003: 1464-1479.
83. Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis, *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15: 1109-1126.
84. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection, *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 351-366.
85. Poljak M, Marin IJ, Seme K. Second generation hibrid capture test and amplicor monitor test generate highly correlated hepatitis B virus DNA levels, *J Virol Methods* 2001; 97: 165-169.
86. Gerken G, Gomes J, Lampertico P. Clinical evaluation and application of the amplicon HBV monitor test, a quantitative HBV DNA PCR assay, *J Virol Methods* 1998; 74: 155-165.
87. Pas SD, Niesters HG. Detection of HBV DNA using real time analysis, *J Clin Virol.* 2002; 25: 93-94.
88. Marcellin P. Efficacy and Safety of Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in patients with Chronic Hepatitis B Who had received prior treatment with NA-The PEGALAM COHORT, *J Hepatol* 2006: 187-192.
89. Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-57.

90. CDC (Centers for Disease Control). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54: 1-32.
91. Khouri ME, dos Santos VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59: 216-224.
92. Bilgiç A. Hepatit B'den özgül korunma. İkinci Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi Ankara 1994, 121-132.
93. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LAB. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2004; 99: 865-871.
94. Rizzetto M, Canese MG, Arico S 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* 1977; 18: 997-1003.
95. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ. Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986; 323: 508-514.
96. Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H: The hepatitis delta virus possesses a circular RNA. *Nature* 1986; 323: 558-560.
97. Denniston KJ, Hoyer BH, Smediler A. Cloned fragment of the Hepatitis delta virus genome: Sequence and diagnostic application. *Science* 1986; 232: 873-875.
98. Polish LB, Gallagher M, Fields HA. Delta Hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 211-229.

99. Koziel Mj, Siddiqui A, Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Editor) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 1864-1890.
100. Monjardino JP, Saldanha JA. Delta hepatitis: the disease and the virus. In: Zuckerman AJ. (editor). Viral hepatitis. British Medical Bulletin 1990; 46: 399-407.
101. Taylor J. Replication of human hepatitis delta virus: Recent developments. Trends Microbiol. 2003; 11: 185-190.
102. Ryu WS, Bayer M, Taylor J. Assembly of hepatitis delta virus particles. J Virol 1992; 66: 2310-2315.
103. Sharmeen L, Kuo MY, Taylor J. Self-ligation RNA sequences on the antigenome of human hepatitis delta virus. J Virol 1989; 63: 1428-1430.
104. Bas BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. Cell 1988; 55: 1089-1098.
105. Casey JL, Bergmann KF, Brown TL. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for uridine-to-cytidine editing mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 7149-7153.
106. Zheng H, Fu TB, Lazinski D. Editing on the genomic RNA of human hepatitis delta virus. J Virol 1992; 66: 4693-4697.
107. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. J Infect Dis 1980; 141: 590-602.
108. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Hepatitis B and hepatitis Delta Virus. 11 ed. 300-302, Blackwell-Science, UK, 2002.
109. Değertekin H, Dünyada ve Türkiye'de HDV epidemiyolojisi. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Türkiye'de Delta Virüs İnfeksiyonu, 2005: 36-44

110. Farci P. Delta hepatitis: on update. *J Hepatol.* 2003; 39: 212-218.
111. Hadziyannis SJ. Hepatitis Delta Virus. An overview In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, and Verme G, (editor). *Viral Hepatitis and Liver Disease*, turin,Ediozini Minerva Medica,1997,12: 289-298.
112. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis Delta Virus. In: Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, (editor). *Fields Virology*, 3rd ed.Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996 2819-2829.
113. Hepatitis D. World Health Organization, 2001.
114. Cole S. EJ, Gowans TB, Macnaughton PM, Burrell CJ. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology* 1991; 13: 845-851.
115. Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, Recchia S, Salizzoni m, Cornu C. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991; 101: 1649-1655.
116. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995; 21: 333-339.
117. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology* 1986; 6: 1303-1307.
118. Farci P, Orgiana G, Coiana A, Peddis G, Mandas A, Lai ME, et al. Epidemiology of HDV infection in Sardinia, an island with a high endemicity for HBV: A multicenter study. In: Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M, editors. *Progres in clinical and biological research, the hepatitis delta virus*. New York: Alan R. Liss, 1991; 40-50.

119. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol* 2001; 65: 478-484.
120. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, Chen YY, Chen HM, Lai MY, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988; 8: 1121-1124.
121. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995; 108: 796-802.
122. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology* 1991; 13: 413-416.
123. Wang D, Pearlberg J, Liu YT, Ganem D. Deleterious effects of hepatitis delta virus replication on host cell proliferation. *J Virol* 2001; 75: 3600-3604.
124. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, Bonino F, Rosina F, Santantonio T, et al. Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol* 1997; 71: 2241-2251.
125. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A*0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol* 2004; 85: 3089-3098.
126. Alavian SM, Alavian SH. Hepatitis Delta Virus Infection; Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5: 137-143.

127. Watanabe H, Nagayama K, Enomoto N. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype 2b variant is correlated with progressive liver disease. *J Gen Virol.* 2003; 84: 3275-3289.
128. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155: 931-935.
129. Huo TI, Wu JC, Chung-Ru L: Comparison of clinicopathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol* 1996; 25: 439.
130. Hadler SC, De Monzon MA, Rivero D. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yuca Indian of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1507-1516.
131. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286: 87-90.
132. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis Delta Virus infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-118.
133. Hoşoğlu S, HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler) *Viral Hepatit* 2007: 270-274.
134. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepatitis* 2005; 12: 2-9.
135. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266-271.
136. Niro GA, Laggett M, Tillman HL. Efficacy of lamivudine therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 159A.

137. Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K. Alpha-interferon and ribavirin combination therapy of chronic delta hepatitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49: 1135-1138.
138. Farci P, Mandas A, Coiana A. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994; 330: 88-94.
139. Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of HBsAg in patients with chronic delta hepatitis. *J Med Virol* 1994; 44: 389-392.
140. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-1859.
141. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2005; 626-633
142. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-450
143. Ökten A. Türkiye'de karaciğer sirozunun etyolojisi. Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı,1998; 67
144. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J, (editor). *Disease of the Liver and Biliary System*. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365-380.
145. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J Hepatol* 1997; 27: 1120-32.
146. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 1995; 345: 293-295.
147. *Hepatology* 1981; 1: 431-435
148. Değertekin H. Hepatit D virüs infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editör) *Viral Hepatit* 2007. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007; 256-262.

149. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I, Tuncer I, Irmak H, Buzgan T, Akdeniz H. Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16: 17-20.
150. Hoşoğlu S. HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editör) *Viral Hepatit 2007.* Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007; 270-273.
151. Yalcin K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH. Risk factors, clinical and virological characteristics of hepatitis delta virus infection in Turkey. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2003; 38: poster no: 4474.
152. Rizetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver Int* 2009; 29 Suppl1: 140-142.
153. Gayotto LC. Hepatitis delta in South America and especially in the Amazon region. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364: 123-135.
154. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 1996; 38: 48-55.
155. Seetlani NK, Abbas Z, Raza S, Yakoob J, Jafri W. Prevalence of hepatitis D in HBsAg positive patients visiting liver clinics. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 434-437.
156. Somi MH, Farhang S, Miri SM, Pouri AA, Mjidi G, Alavian SM. The frequency of hepatitis D virus in patients with hepatitis B in Iran: An increasing rate? *Trop Doct* 2009 39: 154-156.
157. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, Vergani D, Harrison PM. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J med Virol* 2008; 80: 277-282.

158. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP and Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009; 10: 1365-1366.
159. Uraz S. Biyokimyasal karaciğer testleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editör) *Viral Hepatit 2007*. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007; 354-366.
160. Özdemir D, Kurt H. Hepatit b virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editör) *Viral Hepatit 2007*. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007; 108-117.
161. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Chen CH, Changchien CS. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 727-732.
162. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231-236.

6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Adıyaman'da dünyaya geldim. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Adıyaman'da tamamladım. 1994 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 2001 yılında tamamladım. Sırasıyla; Adıyaman'da; Kuştepe Sağlık Ocağı, Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı, Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi acil servisinde 4 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım.

2005 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında, uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.