



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE KRONİK HEPATİT D TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ BOZKURT

DANIŞMAN

DR. ÖĞR.ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2025



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE KRONİK HEPATİT D TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ BOZKURT

DANIŞMAN

DR. ÖĞR.ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2025

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN danışmanlığında Dr. Ali BOZKURT tarafından yapılan "Kliniğimizde Kronik Hepatit D Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi " adlı tez çalışması tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavının ardından, jüri üyelerimizce yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışma, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Ramazan Ulu

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN

ÜYE: Doç. Dr. Ayşe Şahin Tutak

Yukarıda yer alan imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu beyan ederim.
.../.../...

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, katkı ve destekleriyle mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan kıymetli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde rehberliğiyle yol gösteren, akademik desteğini her zaman hissettiren danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN'a;

Hayatım boyunca yanımda olan, destekleriyle her an güç kaynağım olan sevgili anneme, babama;

Bu tez çalışmasının tamamlanmasında en büyük destekçilerimden ve moral kaynağım olan sevgili eşime ve canım çocuğuma en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	1
TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	8
TABLolar DİZİNİ	9
ÖZET	10
ABSTRACT	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI.....	17
2.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN REPLİKASYON SÜRECİ.....	18
2.3. DELTA HEPATİTİNİN HASTALIK GELİŞİMİ	20
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	22
2.4.1. HDV'nin Dünyadaki Epidemiyolojisi	22
2.4.2. HDV'nin Türkiye'deki Epidemiyolojisi	24
2.5. HASTALIK YAPICI DURUMLAR	25
2.5.1. Koenfeksiyonda Durum	26
2.5.2. Süperenfeksiyonda Durum	27
2.5.3. Kronik Enfeksiyonda Durum	27
2.6. TANI	28
2.7. TEDAVİ ŞEKİLLERİ.....	31
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. BİLGİLERİN DERLENMESİ	34
3.2. ETİK KURUL ONAYI	35
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. FREKANS TESTLERİ	36
4.1.1. Örneklemin Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı	36

4.1.2.	Örneklemin (141 hasta) Şimdiki Yaşına Göre Frekans Dağılımı	37
4.1.3.	Örneklemin İlk HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	37
4.1.4.	Örneklemin Hepatit B Tedavisi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı	37
4.1.5.	Örneklemin Hepatit B Tedavisinde Kullandığı İlaça Göre Frekans Dağılımı	38
4.1.6.	Örneklemin İlk USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	38
4.1.7.	Örneklemin İlk HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	39
4.1.8.	Örneklemin Son USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı.....	39
4.1.9.	Örneklemin Son HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	39
4.1.10.	Örneklemin Son HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	40
4.1.11.	Alt Örneklemin (ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 Hasta) İlk ve Son Laboratuvar Değerlerine Göre Frekans Dağılımı	40
4.1.12.	Alt Örneklemin (51 Kişi) Exitus Olma Durumuna Göre Frekans Dağılımı	41
4.1.13.	Alt Örneklemin (Hepatit B Tedavisi alan 87 Hasta) Son HBV DNA Bulgusuna Göre Frekans Dağılımı	41
4.2.	ÇAPRAZ TABLOLAR	42
4.2.1.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası HGB Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	42
4.2.2.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası PLT Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	43
4.2.3.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası AFP Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	44
4.2.4.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası ALT Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	45
4.2.5.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası ALB Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	46
4.2.6.	Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası İNR Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi.....	47
4.2.7.	Tedavi Alan Hastaların İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin Ki-Kare Testi	48
4.2.8.	Tedavi Almayan Hastaların İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin Ki-Kare Testi.....	50
4.2.9.	Tedavi Süresi-Tedavi Sonucuna İlişkin Ki-Kare Testi	51
4.2.10.	İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin K-Kare Testi.....	53

4.2.11. Tedavi Alıp Almama Durumu-Son HDV RNA Değerine İlişkin K-Kare Testi.....	55
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER.....	68
8.1. ETİK KURUL ONAY FORMU	68



SİMGELER VE KISALTMALAR

HDV: Hepatit Delta Virüsü

HD_{Ag}: Hepatitis Delta Antigen

S-HD_{Ag}: Small Hepatitis Delta Antigen

HDV-RNA: Hepatit Delta Virüsü Ribonükleik Asit

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

ADAR1: Adenosine Deaminase RNA-specific 1

AFP: Alfa Feto Protein

ALP: Alkalan fosfataz

HBV: Hepatit B Virüsü

HBV-DNA: Hepatit B Virüsü Deoksiribonükleik Asit

HBe_{Ag}: Hepatitis B envelope Antigen

HBs_{Ag}: Hepatitis B surface Antigen

HCC: Hepatocellular Carcinoma

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta

NTCP: Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide

PT: Protrombin Time

S-HBs_{Ag}: Small Hepatitis B surface Antigen

M-HBs_{Ag}: Medium Hepatitis B surface Antigen

NK: Natural Killer

INR: International Normalized Ratio

L-HDAg: Large Hepatitis Delta Antigen

L-HBsAg: Large Hepatitis B surface Antigen

MAIT: Mucosa Associated Invariant T cells



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hepatit Delta Virüsünün Yapısı.....	17
Şekil 2. Akut Koenfeksiyonda ALT Seyri	27



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Tanısı	28
Tablo 2. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Teşhis Yöntemleri.....	30
Tablo 3. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Tedavisi.....	32
Tablo 4. Cinsiyete Göre (141 hasta) Frekans Dağılımı Tablosu	36
Tablo 5. Cinsiyete Göre (ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hasta) Frekans Dağılımı Tablosu.....	36
Tablo 7. Yaşa Göre Frekans Dağılımı Tablosu	37
Tablo 8. İlk HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	37
Tablo 9. Hepatit B Tedavisi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	37
Tablo 10. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaça Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	38
Tablo 11. İlk USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	38
Tablo 12. İlk HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	39
Tablo 13. Son USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	39
Tablo 14. Son HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	39
Tablo 15. Son HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	40
Tablo 16. İlk ve Son Laboratuvar Değerlerine Frekans Dağılımı Tablosu.....	40
Tablo 17. Ex Olma Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	41
Tablo 18. Son HBV DNA Bulgusuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	42
Tablo 19. H ₁ Hipotezinin Testi.....	43
Tablo 20. H ₂ Hipotezinin Testi.....	44
Tablo 21. H ₃ Hipotezinin Testi.....	45
Tablo 22. H ₄ Hipotezinin Testi.....	46
Tablo 23. H ₅ Hipotezinin Testi.....	47
Tablo 24. H ₆ Hipotezinin Testi.....	48
Tablo 25. H ₇ Hipotezinin Testi.....	49
Tablo 26. H ₈ Hipotezinin Testi.....	50
Tablo 27. H ₉ Hipotezinin Testi.....	52
Tablo 28. H ₁₀ Hipotezinin Testi.....	54
Tablo 29. H ₁₁ Hipotezinin Testi.....	55

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Hepatit D tanılı hastaların laboratuvar verilerinin, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi uzun dönem klinik sonuçlarla birlikte retrospektif olarak incelenmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinde 2012-2025 yılları arasında Delta antikoru pozitif olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastalar; delta antikoru pozitif olanlar içinde HDV RNA değeri pozitif, negatif veya HDV RNA değerine bakılmayanlar olarak gruplara ayrıldı. Ayrıca hepatit B tanılı hastalara çalışmamızda yer verildi. Çalışmada, hastaların yıllara göre laboratuvar bulguları ve klinik seyirleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Delta Antikoru pozitif olan 141 hastanın %51,10'u (n=72) erkek, %48,90'ı (n=69) kadındı. HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastanın %66,70'u (n=34) erkek, %33,30'ı (n=17) kadındı. Tanı yaşı bağlamında 141 hastanın en genç olanı 25 yaşında iken en yaşlı olanı 78 yaşındadır. Yaş ortalaması 47,333'tür. 141 hastanın ilk HDV RNA sonucu bağlamında %35,50'sinin (n=50) Pozitif ve %51,80'inin (n=73) Negatif bulguya sahip olduğu, %12,80'ine (n=18) ise HDV RNA değerine bakılmadığı görüldü. 141 hastanın %61,70'i (n=87) Hepatit B açısından tedavi aldığı, %38,30'unun (n=54) ise Hepatit B tedavisi almadığı görülmüştür. 141 hastanın son HBV DNA sonucu bağlamında %86,50'sinin (n=122) negatif değere sahip olduğu, %13,50'sinde (n=19) ise HBD DNA değerine bakılmadığı görülmüştür. 141 hastanın %16,30'unun (n=23) Entekavir, %40,40'ının (n=57) Tenofovir Disoproksil ve %5,00'ının (n=7) Lamivudin kullandığı, %38,30'nun (n=54) ise ilaç kullanmadığı görülmüştür. İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastanın %3,90'ı (n=2) exitus olmuşken, %96,10'u (n=49) exitus olmamıştır. ve Hepatit B tedavisi alan 87 hastanın %90,80'inin (n=79) son HBV DNA bulgusunun negatif olmuşken, %9,20'sinin (n=8) HBV DNA bulgusuna bakılmamıştır. 141 hastanın son USG sonucu bağlamında %77,30'unun (n=109) Normal, %21,30'unun (n=30) Siroz ve %1,40'ının (n=2) Siroz + HCC bulgusuna sahip olduğu görülmüştür. İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan tedavi alıp almaması durumu "Evet" bulgu olan hastaların son HDV RNA değeri bağlamında %52,00'ının "Pozitif" bulguda ve %48,00'ının "Negatif" bulguda olduğu görülmüştür. İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan tedavi alıp almaması durumu "Hayır" bulgu olan hastaların son HDV RNA değeri bağlamında

%69,20'sinin "Pozitif" bulguda ve %30,80'inin "Negatif" bulguda olduğu görülmüştür

Sonuç: Çalışmamızda Delta antikoru pozitif olan hastalar içinde aktif delta hepatiti tanısı alan hastaların az oluşu bize HDV RNA değerinin tanı için elzem olduğunu gösterdi. Delta antikoru değerine bakılmayan hepatit B tanılı hastaların da büyük oranda olduğu sonucuna vardık. Hepatit B tanılı hastaların tedavilerindeki başarının çok yüksek oranda olduğunu gördük. Rutin taramalarda hepatit B tanısına yönelik testlere yer verilmesi, bize tarama testlerinde daha ayrıntılı bir metot izlememiz gerektiğini gösteriyor. Ayrıca bu durum bize her Hepatit B tanılı hastadan Delta antikoru değerine bakılması gerektiğini, Delta antikoru pozitif çıkan hastaların da HDV RNA değerine bakılması gerektiğini göstermektedir. Bu sayede delta hepatitinin tanı ve tedavisinde daha etkili olabileceğimizi göstermektedir. Halen en etkili tedavi olduğu düşünülen pegile interferon tedavisi, HDV-RNA negatifleşmesinde kısmi bir katkı sağlasa da siroz ve HCC gelişimini engellemede yeterince etkili olmadığını gördük. Hepatit delta tedavisi alanların yüzde 48'inin(12 hasta) başarılı olduğunu bulduk

Anahtar Kelimeler: Hepatit Delta virüsü, Hepatit B virüsü, Hepatosellüler Karsinom, Pegile İnterferon, Antiviral Tedavi, Siroz

ABSTRACT

Objective:

This study aims to retrospectively evaluate the laboratory data of patients diagnosed with Hepatitis D, along with long-term clinical outcomes such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and Methods:

Patients with positive Delta antibody results who presented to the outpatient clinics of Adiyaman Training and Research Hospital between 2012 and 2025 were retrospectively analyzed. Within this group, patients were classified based on their HDV RNA status as positive, negative, or not tested. Additionally, patients diagnosed with Hepatitis B were also included in the study. Laboratory findings and clinical courses of the patients were comparatively evaluated over the years.

Results:

Among the 141 patients who were positive for Delta antibody, 51.10% (n=72) were male and 48.90% (n=69) were female. Of the 51 patients with positive HDV RNA results, 66.70% (n=34) were male and 33.30% (n=17) were female. Regarding age at diagnosis, the youngest patient among the 141 participants was 25 years old, while the oldest was 78 years old. The mean age was 47.33 years. Concerning the initial HDV RNA results of the 141 patients, 35.50% (n=50) were positive, 51.80% (n=73) were negative, and 12.80% (n=18) were not tested for HDV RNA. Among the patients, 61.70% (n=87) were receiving treatment for Hepatitis B, whereas 38.30% (n=54) were not treated. The latest HBV DNA results showed that 86.50% (n=122) of patients had negative values, while 13.50% (n=19) were not tested for HBV DNA. Regarding antiviral therapy, 16.30% (n=23) of the patients were using Entecavir, 40.40% (n=57) Tenofovir Disoproxil, 5.00% (n=7) Lamivudine, and 38.30% (n=54) were not on any medication. Among the 51 patients with an initial positive HDV RNA result, 3.90% (n=2) had died (exitus), while 96.10% (n=49) were alive. Of the 87 patients receiving Hepatitis B treatment, 90.80% (n=79) had negative final HBV DNA results, and 9.20% (n=8) had no follow-up HBV DNA data. The last ultrasound (USG) findings of the 141 patients showed that 77.30% (n=109) had normal liver imaging, 21.30% (n=30) had cirrhosis, and 1.40% (n=2) had both cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Among the 51 patients initially positive for HDV RNA, those who received treatment ("Yes" group) had final HDV RNA

results showing 52.00% positive and 48.00% negative. In contrast, patients who did not receive treatment (“No” group) had 69.20% positive and 30.80% negative final HDV RNA results.

Conclusion:

In our study, the relatively low number of patients diagnosed with active delta hepatitis among those who were anti-HDV positive highlights the critical role of HDV RNA testing in establishing an accurate diagnosis. We also observed that a considerable proportion of patients diagnosed with Hepatitis B had not been tested for anti-HDV, suggesting a significant gap in screening practices. Furthermore, the high rate of treatment success among Hepatitis B patients underscores the effectiveness of current antiviral therapies. The absence of routine anti-HDV testing in standard Hepatitis B screening protocols suggests the need for a more comprehensive diagnostic approach. Our findings support the recommendation that all patients diagnosed with Hepatitis B should be screened for anti-HDV, and if positive, further evaluated for HDV RNA to confirm active infection. This approach would enhance both the diagnosis and management of delta hepatitis. Although pegylated interferon—currently considered the most effective available treatment—contributed partially to HDV RNA clearance, it appeared insufficient in preventing the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Among those receiving treatment for delta hepatitis, we found that 48% (n=12) achieved a successful treatment outcome.

Keywords: Hepatitis Delta Virus, Hepatocellular Carcinoma, Pegylated Interferon, Antiviral Therapy, Cirrhosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatitlerin nedeni olan virüsler, dünya nüfusunda önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam etmekte olup, etken virüslerin çeşitliliği ve klinik seyirlerindeki farklılıklar, bu alandaki bilimsel araştırmaları giderek daha karmaşık hâle getirmektedir. Hepatit B virüsüne (HBV) bağımlı bir enfeksiyöz ajan olan Hepatit Delta Virüsü (HDV), bu çeşitlilik içerisinde özel bir yer tutmakta ve ko-enfeksiyon ya da süperenfeksiyon durumlarında klinik seyri ağırlaştırmaktadır. HDV'nin keşfi, hepatit araştırmaları açısından çığır açan bir gelişme olarak kabul edilmektedir.

20.yüzyılın son çeyreğinde (yıl 1977) Rizzetto ve yakın ekibi, yapılan çalışmalarda Hepatit Delta Virüsü'nü (HDV) ilk kez tanımladılar. Araştırmacılar, bazı hepatit B hastalarının karaciğer biyopsi örneklerinde konvansiyonel belirteçlerden farklı bir antijen tespit etmişlerdir. Bu alışılmadık yapının, tüm vakalarda olmaması dikkat çekici bulunmuş ve daha sonra "Delta antijeni" denilerek not edilmiştir. Yapılan ileri düzey virolojik analizler, bu antijenin HBV'ye bağımlı, ancak ayrı bir viral ajan olan HDV'ye ait olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu antijene karşı gelişen özgül antikörlerin hasta serumlarında saptanması, virüsün bağışıklık sistemi tarafından tanındığını ve enfeksiyon sürecine dahil olduğunu göstermiştir. Bu önemli buluş yalnızca yeni bir viral etkenin tanımlanmasını sağlamamış, aynı zamanda hepatitlerin moleküler patogenezi ve tanısal süreçleri açısından da literatüre değerli katkılar sunmuştur (1).

Tek zincirli halkasal RNA virüsü olan Hepatit Delta Virüsü (HDV), taksonomik olarak satellit virüsler grubundandır. Yalnız başına çoğalma yetisi olmayan bu virüs, yayılımını sürdürmek istediğinde Hepatit B Virüsü'nün (HBV) yüzey antijeninin (HBsAg) desteğine ihtiyaç duymaktadır. Bundan dolayı, HDV yalnızca HBsAg pozitiflilerde enfeksiyon nedenidir (2,3).

HBV enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin yüksek oranlarda nedenlerindendir. Delta hepatitinin var oluşu ise karaciğer hasarını daha da çoğaltmaktadır. HBV kaynaklı siroza tanı alanların yaklaşık altıda biri ve HCC tanılarının ise beşte biri HDV enfeksiyonuyla birlikte olduğu gün yüzündedir (4).

Hepatit Delta Virüsü (HDV), bulaşma yolları açısından Hepatit B Virüsü (HBV) ile büyük benzerlik göstermekte olup temelde enfekte vücut sıvıları aracılığıyla yayılmaktadır. HBV gibi HDV de kan ve kan ürünleriyle doğrudan temas, damar içi

uyuşturucu kullanımı sırasında ortak enjeksiyon malzemelerinin paylaşılması, cinsel temas ve perinatal yolla anneden bebeğe geçiş gibi yollarla bulaşabilir. Bunun yanı sıra tıraş bıçağı veya diş fırçası gibi kişisel eşyaların ortak kullanımı da bulaşma riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. HBV ile benzer bulaş mekanizma sahipliğine rağmen, HDV'nin yaygınlığı coğrafik dağılımlara, sosyoekonomik şartlara ve halk sağlığında alınan önlemlerine bağlı olarak farklı parametreler göstermektedir (4-5).

Son senelerde yapılan araştırmalara göre, dünya çapında HBsAg pozitiflilerin %4,5 ile %13,6'sının anti-HDV pozitif olduğu öngörülmektedir (4-6). Ancak Delta hepatiti manasındaki farkındalık seviyesinin minimal düzeyde olması, tarama testlerine her koşulda erişilememesi ve kesin bir tedavinin olmaması gibi faktörler sebebiyle, HBsAg pozitiflerde yeterli tarama aşamasına gelinememektedir. Bu anlatılan olay, HDV enfeksiyonunun doğru prevalansını gözler önüne sermeyi zor hale sokmaktadır (7).

HDV enfeksiyonu, HBV varlığına bağlı olarak farklı klinik tablolarla ortaya çıkmakta olup üç ana enfeksiyon modeli anlatılmaktadır: Koenfeksiyon, süperenfeksiyon ve kronik enfeksiyon. Koenfeksiyon, kişinin aynı anda hem HBV hem de HDV ile enfekte oluşudur. Bu şekil, çoğunda akut hepatit tablosu ile, hastaların büyük bir kısmında enfeksiyon kendiliğinden yok oluşturma ve kronikleşme ihtimali az kalmaktadır. Bunun tersini düşündüren süperenfeksiyon, daha önce HBV taşıyıcısı olan kişilerin sonraları HDV ile enfekte oluşudur ve klinik açıdan daha agresif bir bakışa dönüşür. Süperenfeksiyonlularda, hastalığın kronikleşmesi bayağı yüksek olup, bağışıklık sistemi virüs mikrobunu tamamen temizleyemediğinde karaciğerde her geçen gün daha da artan hasar meydana gelebilmektedir (8).

Delta hepatiti tedavisinde onayını almış ve faydası gösterilmiş yegâne tedavi seçeneği pegile interferon alfa'dır. Ancak, pegile interferon tedavisi sonrası elde edilen virolojik yanıt kıyaslamaları yapılan çalışmalarda yalnızca %25 civarında bulunmuştur. Ayrıca pegile interferon ile hepatit B'ye yönelik oral antiviral tedavilerin birliktelikleri tedaviye ek bir yarar sağlamamıştır (8).

Kronik HDV enfeksiyon durumu, özellikle süper enfekte hastalarda daha çok gözlemlenmekte ve hastalığın uzun vadeli etkileri açısından önem arz eden bir klinik tablo not ettirmektedir. Kronik Hepatit Delta, karaciğerde fibrozis gelişimini hızlandırarak siroz oluşumuna neden olabilmekte ve uzun vadede hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskini belirgin formda artırmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, HDV ile ilişkili kronik hepatitin, diğer viral hepatit

türlerine kıyasla daha hızlı progresyon gösterdiğini ve karaciğer yetmezliği gibi ciddiye gösteren komplikasyonlara yol açabileceğini ortaya sermektedir. HDV enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavi yaklaşımları, hastalığın nerelere varacağını önemini gözler önüne sermektedir (9,10).

Bu çalışmada, kliniğimizde Delta antikoru pozitif olan hastalarda; tedavi alan veya almayan hastaların klinik seyirlerini, laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirerek, aynı zamanda siroz ve HCC gibi uzun vadeli komplikasyonlar açısından geriye dönük bir analiz yaparak değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

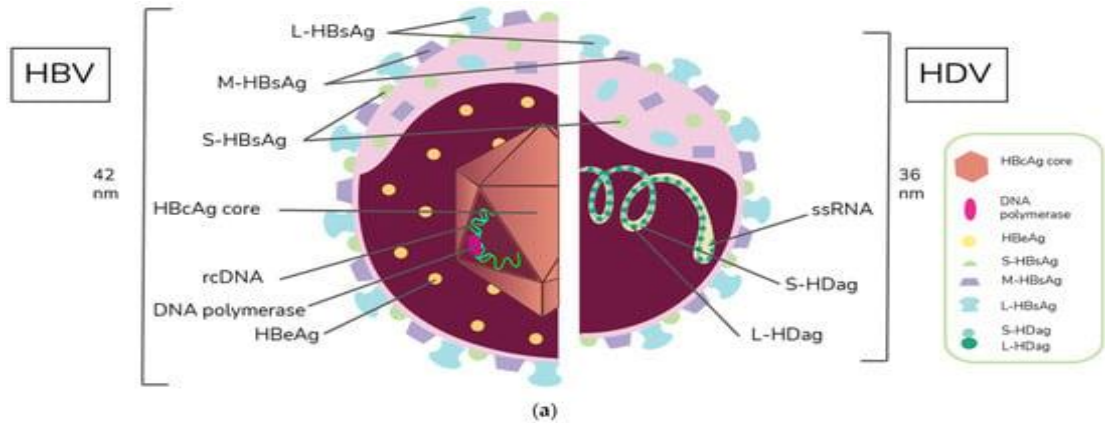
2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI

HDV, oldukça küçük boyutlarda yaklaşık 36 nm çapında, küresel bir morfolojidedir. Virionun yapısal hali, HDV genomu, Hepatit Delta antijeni (HDAg) ve HBV kaynaklı lipoprotein bir zarf içermektedir. Nükleokapsid yapısı 19 nm çapındadır ve polihedral simetri sergilemektedir (11).

HDV genomu, 1679 nükleotidden oluşan, sarmalı tek ve polaritesi negatif halkasal bir RNA yapısındadır. Yüksek baz eşleşme oranından dolayı, genom bir çubuğa benzer ve bunu içe doğru katlandığı için yapar. Hayvan virüsleri arasında tanınan en küçük ve halkası tek RNA genomuna sahip virüs olarak ön saflardadır (11).

HDV genomu, 1986 senesinde hayvanlarda tespit edilen ilk halkasal RNA genomu olarak tanımlanmıştır. Daha önceleri halkasal RNA yapısal formlarının yalnızca bitkilerde olan virüslerde bulunduğu anlatılırdı. Bu keşif, HDV'nin genetik yapısının bitki viroidleriyle benzerlik göstermesi hasebiyle, olası bitki kökenli bir virüs olabileceği yolunda tartışmalara yol açmıştır (12).

HDV'nin not edilen 8 genotipi vardır. Analiz edilen nükleotitlerde, aynı genotip izolatları arasında %16'ya kadar ve benzemeyen genotipler arasında %40'a yaklaşan sekans farklılıkları vardır (13). Bu genetik çeşitlilik, HDV'nin evrimsel özelliklerini ve coğrafi dağılımını anlamada önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 1. Hepatit Delta Virüsünün Yapısı

Hepatit Delta Antijeni (HDAg), HDV'nin yapısal bileşeni olup, aynı

zamanda genomla ilişkili yegâne antijenik yapı özelliğini göstermektedir. Yaklaşık 70 HDAg moleküler yapı, HDV-RNA ile yakınlaşarak ribo nükleoprotein kompleksini oluşturmaktadır (14). HDAg, büyük HDAg (L-HDAg) ve küçük HDAg (S-HDAg) olmak üzere farklı olan iki izoformdan oluşmaktadır. S-HDAg, 195 amino asitten, L-HDAg ise 214 amino asitten yapı almaktadır. İki izoformda, HDV genomunda gen ekspresyonunun gerçekleştiği tek bir alandan kaynaklanmaktadır. Replikasyon zamanında gerçekleşen RNA düzenleme mekanizması ile S-HDAg'nin karboksil sonlanmasına 19 amino asit katılması ile L-HDAg izoformu oluşuvmektedir (13).

"HDV, dış kısmı lipit yapılı bir zar ile çevrilidir ve bu zarfla üç farklı Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) yer alır: küçük (S-HBsAg), orta (M-HBsAg) ve büyük (L-HBsAg). Bu proteinlerin HDV'deki dağılımı sırasıyla 95:1:1 şeklindeyken, HBV'de bu oran 4:1:1 olarak farklılık göstermektedir (16) (Şekil1)."

2.2.HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN REPLİKASYON SÜRECİ

HDV'nin enfeksiyon oluşturmaları genellikle HBV'ye bağılıdır. Ancak bazı araştırmalar, HDV'nin HBV olmadan da karaciğer hücrelerine girebildiğini ve burada çoğalabildiğini göstermiştir. İnsan karaciğer hücreleri taşıyan farelerle yapılan çalışmalarda, HDV'nin tek başına hücrelere yerleştiiği ve yaklaşık altı hafta kaldığı görülmüştür. Bu süreçte HBV ile süperenfeksiyon gelişirse, HDV aktif hale geçmektedir. Sonuç olarak, HDV çoğalabilir ama yeni virüs parçacıkları üretmek için HBV'ye ihtiyaç duyar (15).

HDV, zarfında bulunan L-HBsAg (Pre-S1) proteini aracılığıyla hepatositlere bağlanarak enfeksiyon sürecini başlatır. Enfeksiyon oluşturabilen virionlar, L-HBsAg içermekte olup, M-HBsAg ve S-HBsAg tek başına hepatosit enfeksiyonu için yeterli değildir (20). HDV'nin hücreye girişinde kritik rol oynayan reseptör, sodyum taurokolat kotransport proteini (NTCP)'dir. NTCP, yalnızca HDV için değil, aynı zamanda HBV'nin de giriş reseptörü olarak işlev görmektedir (21).

HDV, (NTCP) ile hepatosit yüzeyine bağlandıktan sonra endositoz mekanizmasıyla içeriye alır. Hücre içine girdikten sonra viral zarfını bırakarak ribo nükleoprotein kompleksi sitoplazmaya gönderilir. Bu kompleks, hücresel importinlerle taşınarak nükleusa iletilir. Özellikle, S-HDAg'nin bu süreçte kolaylaştırıcı bir rol oynadığı ve nükleer taşınmayı desteklediği gösterilmiştir

(17,22).

HDV, yalnızca HDAg'yi kodladığından, RNA sentezi için konak hücreye ait RNA polimerazlara bağımlıdır (17). Genomunun halkasallığına rağmen ortasının çökük olması nedeniyle çubuksu bir yapı oluşturduğu ve bu formun çift sarmallı DNA'ya benzerliği sayesinde RNA polimeraz için uygun bir şablon işlevi gördüğü düşünülmektedir (18). Nükleus içinde, RNA polimeraz II aracılığıyla S-HDAg sentezi için gerekli mRNA'nın transkripsiyonu gerçekleşir ve bu mRNA sitoplazmaya taşınır. Bununla birlikte, nükleusta RNA polimeraz I tarafından HDV genomundan komplementer RNA (anti genomik RNA) sentezlenir. Daha sonra, anti genomik RNA'dan RNA polimeraz II aracılığıyla yeni genomik RNA kopyaları üretilir (17). S-HDAg sentezini sağlayan mRNA yaklaşık 0.8 kilobaz büyüklüğünde olup, anti genomik RNA ise 1.7 kilobaz boyutundadır (24).

Genomik RNA'dan sentezlenen anti genomik RNA'nın belirli bir bölümü, RNA üzerinde etkili bir enzim olan ADAR1 (Adenozine Deaminase RNA-spesifik 1) tarafından yeniden düzenlenir. Bu düzenleme sonucunda, oluşan yeni genomik RNA, L-HDAg'nin sentezlenmesini sağlayacak mRNA'nın transkripsiyonu için kalıp görevi üstlenir. ADAR1 enzimi, anti genomik RNA'daki S-HDAg bölgesinin 195. pozisyonunda bulunan UAG stop kodonunu UGG'ye çevirerek HDAG proteininin 19 amino asit uzamasına neden olur (17). HDV'nin yaşam döngüsü açısından ADAR1 tarafından gerçekleştirilen bu düzenleme kritiktir. Çünkü S-HDAg replikasyonu teşvik ederken, L-HDAg ise replikasyonu baskılayan güçlü bir inhibitör rolü üstlenir. Replikasyon süreci, S-HDAg ve L-HDAg'nin miktarları arasındaki dengeye bağlı olarak kontrol edilir. Bunun yanı sıra, L-HDAg virionun paketlenmesi ve hücre dışına salınması için de gereklidir (23).

Sitoplazmada sentezlenen S-HDAg ve L-HDAg proteinleri, yeni sentezlenen genomik RNA'larla birleşerek ribo nükleoprotein komplekslerini oluşturmak üzere çekirdeğe taşınır. Küçük ve büyük HDAG'lerin HDV genomu ile birleşmesi sonucunda oluşan ribo nükleoprotein kompleksleri, çekirdekten çıkıp endoplazmik retikuluma yönlendirilir. L-HDAg, S-HDAg'den farklı olarak C-terminal bölgesinde 19 aminoasitlik ek bir dizilim içerir (8). Bu ek aminoasit dizisi, S-HBsAg ile etkileşime girerek HDV'nin zarf yapısını kazanmasına olanak tanır. L-HDAg'nin aktif rol oynadığı bu süreç sonucunda, HDV ribo nükleoproteinleri, HBsAg içeren zarf ile kaplanarak enfektif bir form kazanır ve hücre dışına salınır (12). HDV'nin zarf kazanım sürecinde, L-HDAg'nin karboksi terminalindeki sistein kalıntısı

izoprenilasyona uğrayarak lipofilik hale gelir. Bu lipofilik özellik sayesinde L-HDAg, HDV ribo nükleoproteininin etrafına HBsAg içeren lipoprotein yapıda bir zarf kazandırır ve virüsün olgunlaşmasını sağlar (23).

HBV ile HDV replikasyonları arasındaki ilişkilerin kesin mekanizması halen tam olarak çözülememiştir. Ancak mevcut çalışmalar, HDV'nin çoğu durumda HBV replikasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymaktadır (19). Bu biyolojik süreçlerin daha ayrıntılı şekilde anlaşılması, HDV ve HBV'nin birlikte görüldüğü enfeksiyonların klinik gidişatına dair önemli bilgiler sağlayabilir.

2.3.DELTA HEPATİTİNİN HASTALIK GELİŞİMİ

HDV'nin hastalık yapıcı etkilerine dair bilgiler halen sınırlıdır ve enfeksiyonun gelişim süreci tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalar, HDV'nin akut enfeksiyonda doğrudan hücrelere zarar verebildiğini ortaya koymaktadır. Ancak kronik dönemde, HDV'nin belirgin hücre hasarına yol açmadığı, karaciğerdeki hasarın büyük ölçüde bağışıklık sisteminin, özellikle doğal ve kazanılmış immün yanıtların tetiklediği iltihabi süreçler sonucu oluştuğu belirlenmiştir. Bundandır ki HDV enfeksiyonunun seyri ve karaciğerde oluşturduğu zarar virüs ile bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlıdır (25).

İnsan embriyonik böbrek hücreleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, HDV enfeksiyonunun bulunan 3000 proteinden 89'unun ekspresyonunu değiştirdiği gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin çoğunun hücre döngüsü düzenlemesi ve pirüvat metabolizması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle p53 ekspresyonundaki azalma ve G2/M DNA hasar kontrol noktasındaki bozulmalar, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminde kritik bir rol oynayabilir (26).

HDV, hem H3 histonunun asetilasyonunu sağlayarak, clusterin promoterini etkileyerek clusterin ekspresyonunun artmasına da sebep olur (27). Bir diğer çalışmada, hepatoselüler karsinom (HCC) tanısı almış hastaların %89'unda clusterin seviyelerinin fazla miktarda yüksek olduğu tespit edilmiştir (28). Bu bulgular ışığında, HDV'nin clusterin ekspresyonunu artırarak HCC gelişimine katkı sağlama olasılığı oldukça güçlüdür (30).

L-HDAg, NADPH oksidazla etkileşime girerek endoplazmik retikulumda serbest oksijen radikallerinin düzeyini artırır. Bu serbest radikal birikimi, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) yolunun aktivasyonunu tetikler ve intrahepatik inflamasyonu başlatır. Ayrıca, L-HDAg Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) molekülünü

aktive ederek karaciğer fibrozis sürecini hızlandırır. HDV, diğer hepatotropik virüsler gibi glutatyon S-transferaz P1 (GSTP1) geninin ekspresyonunu inhibe eder. S-HDAg'nin GSTP1 ekspresyonunu baskılaması, hücre içinde serbest radikallerin birikmesine, apoptozun indüklenmesine ve malign transformasyon riskinin artmasına neden olur. Bu süreçte, S-HDAg'nin GSTP1 tümör süpresör genini inhibe etmesi, L-HDAg'nin ise c-Fos proto-onkogenini aktive etmesi dikkat çekici rol oynar (29, 30, 31).

HDV'nin hepatositlerde sayısının artması, doğal immün yanıtı tetikler ve tip I ve III interferonlarının sentezini artırır. İnterferonlar, JAK-STAT yollarını aktive ederek, virüse karşı hücre içi savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Doğal immün yanıtın, Delta hepatitinin patogeneziindeki önemi büyüktür. Eğer yanıt güçlü ve dengesiz durumda olursa, hepatositlerde immün aracılı hasar meydana gelebilir (20). HDV, interferon yanıtını güçlü bir şekilde tetiklese de JAK kinaz T2'nin tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek STAT-1 ve STAT-2'nin nükleusa geçişini bozar. Bu durum, IFN- α 'ya karşı hücrenin antiviral yanıtını inhibe eder (32).

Kronik HBV enfeksiyonunda, Natural Killer (NK) hücrelerinin karaciğer patolojisini belirlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. HDV enfeksiyonunda ise NK hücrelerinin rolü üzerine yapılan çalışmalarda, tedavi edilmemiş hastalarda fenotipik olarak farklılaşmış hücrelerin sayısının arttığı, interferon tedavisi gören hastalarda ise bu farklılaşmış hücrelerin azaldığı ve immatür NK hücrelerinin sayısının arttığı gözlemlenmiştir. Ancak, bu NK hücrelerinin farklılaşma profili, şu ana kadar HDV patolojisi ile doğrudan ilişkilendirilmiş değildir (20).

Kronik HDV enfeksiyonunda, adaptif immün sistemin CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ sitotoksik T hücreleri ve MAIT (Mucosa Associated Invariant T cells) hücreleri aracılığıyla yanıt verdiği gözlemlenmektedir. Özellikle ileri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda, sitotoksik CD4⁺ T hücrelerinin sayısının artması, özellikle yaşlı hastalarda hastalığın daha ciddi seyrini işaret etmektedir. MAIT hücreleri, karaciğerdeki immün hücrelerin yaklaşık yarısını oluşturmakta ve inflamatuvar sitokinler salgılayarak enfekte hücreler üzerinde sitopatik etkiler oluşturur. MAIT hücrelerinin fonksiyonu, hepatositlerden salgılanan IL-7 tarafından düzenlenmektedir. Bu hücreler, fibrojenik hücrelerin mitojenik ve proinflamatuvar fonksiyonlarını destekler. HDV enfeksiyonunda MAIT hücre popülasyonunun HBV mono enfeksiyonuna göre daha düşük olduğu ve MAIT hücre fonksiyonlarının bozulduğu bildirilmiştir. Ayrıca, MAIT hücre ölümüne yol açan IL-12 ve IL-18 sitokinlerinin

arttığı gözlemlenmiştir. Ya pılan çalışmalar, CD4+, CD8+ T hücreleri ve MAIT hücreleri ile bağışıklık yanıtının HDV enfeksiyonuna yetemediğini ortaya sermektedir. Bu olay, HDV enfeksiyonunun kontrolünde doğal immün sistemin daha kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, Delta hepatiti (HDV) enfeksiyonunun ilerlemesiyle ilişkili olarak cinsiyetin erkek oluşu, ileriki yaşlar ve HIV koenfeksiyonu gibi belirteçlerin, hastalığın daha kritik bir seyir izlemesine katkıda bulunduğu anlatılmıştır (20).

2.4.EPİDEMİYOLOJİ

2.4.1. HDV'nin Dünyadaki Epidemiyolojisi

HDV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı oldukça çeşitlidir. HDV'nin daha sık görüldüğü bölgeler arasında Orta Asya, Doğu Avrupa, Latin Amerika'nın merkezi ve Sahra Altı Afrika'nın batı kesimi yer almaktadır. HBsAg pozitif hastalar arasında HDV prevalansı en yüksek seviyelerde Asya (%44,41–%56,55) ve Afrika'da (%22,30–%38,37) gözlemlenmektedir. HDV, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygın olmakla birlikte, bu bölgelere ait veriler hala sınırlıdır. Çin, Hindistan ve Nijerya, HDV prevalansının yüksek olduğu ülkeler arasında öne çıkmaktadır (6).

HDV, özellikle Afrika, Akdeniz ülkeleri ve Güney Amerika'nın Amazon bölgesi gibi yüksek endemik coğrafyalarda yaygınlık göstermektedir. Türkiye ise orta derecede endemik bölgeler arasındadır. Ülkedeki HDV görülme sıklığı, coğrafi farklılıklara bağlı olarak %16 ile %33 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (33,34,35).

Şu ana dek HDV prevalansı, coğrafi dağılımı ve risk faktörlerine dair pek çok araştırma gerçekleştirilmiş olup, en güncel veriler 2019 ve 2020 yıllarında yapılan üç büyük meta-analiz ile elde edilmiştir (36).

1977-2016 yılları arasında Chen ve ekipleri, 182 çalışmayı içine alan bir meta-analizde, dünya genelinde HBsAg pozitifliler arasında HDV prevalansını %13,57 (95% güven aralığı %12,93–16,27) olarak not etmişlerdir (30). Stockdale ve grubunun yaptığı bir başka meta-analizde ise 1998-2019 yılları arasında 95 ülkeden 282 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve genel popülasyonda Delta antikoru (anti-HDV) pozitiflik oranı %0,16 (95% güven aralığı %0,11–0,25), HBsAg pozitif bireylerde ise bu oran %4,5 (95% güven aralığı %3,6–5,7) olarak belirlenmiştir. Bu raporlamalar,

dünya genelinde yaklaşık 12 milyon (95% güven aralığı 8,7-18,7 milyon) kişinin anti-HDV pozitif olduğunu tahmin etmektedir (4). Miao ve arkadaşlarının 2020 yılındaki meta-analizi, 83 ülkede yapılan 634 çalışmayı değerlendirmiş ve 2019 yılına kadarki tüm çalışmaları kapsayacak şekilde anti-HDV prevalansını genel popülasyonda %0,8 (95% güven aralığı %0,63–1,00), HBsAg pozitiflerde ise %13,02 (95% güven aralığı %11,96–14,11) olarak hesaplamıştır. Bu bulgular dünya genelinde 48-60 milyon insanın anti-HDV pozitif olduğunu öngörmektedir (6).

HBV enfeksiyonu taşıyan hastaların HDV açısından yeterince taranmamış olmaları, HDV prevalansının doğru bir şekilde belirlenmesinde zorluklara yol açmaktadır. Farklı araştırmalar, ABD'de HBV'li hastaların HDV taranma oranının %8,5 ile %42 arasında değiştiğini, Avrupa ülkelerinde ise bu oranının %25 ile %47 arasında olduğunu göstermektedir. Gelişmekte olan bazı ülkelerde ise HDV testi oranları oldukça düşüktür. Tarama eksikliklerinin başlıca nedenleri arasında, HDV konusunda yeterli farkındalığın olmaması, HDV'ye yönelik etkili ve onaylanmış bir tedavinin bulunmaması ve HDV testlerine erişimin zorluğu sayılabilir. Bu yetersiz taramalar, HDV'nin gerçek prevalansının tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (36).

HDV'nin genotip dağılımı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Dünya genelinde en yaygın olan genotip 1, Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Orta Doğu gibi bölgelerde de baskın olarak görülmektedir. Genotip 2, Asya ve Rusya'da daha yayginken, genotip 3 Güney Amerika'da daha sık karşılaşılmaktadır. Japonya ve Tayvan gibi ülkelerde ise genotip 4 daha yaygın bir şekilde yer almaktadır. Afrika'da ise genotipler 5 ile 8 arasında değişen türler çoğunlukla tanımlanmıştır (36).

Kuzey Afrika bölgesinde gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analiz, Mısır, Tunus, Sudan, Moritanya, Cezayir ve Libya'da yapılan toplam 312 çalışmanın sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu analizde, genel popülasyonda HDV enfeksiyonunun yaygınlık oranı %5,01 olarak tespit edilirken, karaciğer hastalığı bulunan bireylerde bu oranın %20,7'ye yükseldiği belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, HDV enfeksiyonunun özellikle karaciğer hastalığı olan bireylerde daha yüksek bir risk faktörü oluşturduğunu ve bölgesel sağlık politikalarının bu doğrultuda şekillendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (41).

HDV enfeksiyonunun küresel yaygınlığını belirlemek amacıyla 2020 yılında

gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analizde, 95 ülkeden elde edilen verileri içeren 282 çalışma incelenmiştir. Bu analiz sonucunda, tüm HBsAg pozitif bireylerin %4,5'inde, hepatoloji kliniklerine başvuran hastaların ise %16,4'ünde anti-HDV pozitifliği tespit edilmiştir. Meta-analiz verilerine dayanarak dünya genelinde yaklaşık 12 milyon kişinin HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bölgesel dağılıma bakıldığında, HBsAg pozitif bireylerde HDV görülme oranının Afrika'da %5,97, Amerika kıtasında %5,91, Doğu Akdeniz ülkelerinde %3,54, Avrupa'da %3, Doğu ve Batı Asya'da %3,2, Batı Pasifik ülkelerinde %4,09 olduğu saptanmıştır. Türkiye özelinde ise bu oranın %2 ile %5 arasında değiştiği belirlenmiştir (42).

Damar içi uyuşturucu kullanıcıları, hemodiyaliz hastaları, seks işçileri ve HCV ya da HIV koenfeksiyonu taşıyan bireylerde anti-HDV pozitiflik oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (4). Chen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde, HDV enfeksiyonu açısından iki ana risk faktörü dikkat çekmektedir (37). İntravenöz ilaç kullanmayan ve yüksek riskli cinsel davranış sergilemeyen karma popülasyonda anti-HDV seroprevalansı %10,58 olarak hesaplanırken, intravenöz ilaç kullanan bireylerde bu oran %37,57 ve yüksek riskli cinsel davranışlar gösterenlerde %17,01 olarak belirlenmiştir (5). Damar içi uyuşturucu kullanımının HDV enfeksiyon riski üzerindeki etkisi 15 kat kadar artabilirken, bu grup tüm HDV enfekte bireylerinin yalnızca %1-2'sini oluşturmaktadır (6).

Hepatit B aşılması yapılan gelişmiş ülkelerde HDV prevalansı önemli ölçüde düşüş sağlamıştır. Gelişmekte olan ülkelere ise yeni başlatılan aşılama programlarıyla HDV oranlarında düşüşler gözlenmektedir. Ancak, ülkeler arası göç trafiğiyle HDV, endemik bölgelerden gelişmiş ülkelere yayılmaya devam etmektedir. Birçok gelişmemiş ülkede ise HDV prevalansı bilinmemekte ve hastalıkla mücadele için sınırlı kaynaklar bulunmaktadır (38).

Şu ana kadar yapılan araştırmalar, HDV prevalansının HBV prevalansına göre daha düşük olduğunu göstermiş olsa da yeni veriler HDV'nin tahmin edilenden daha yaygın olabileceğini ortaya koymaktadır (39).

2.4.2. HDV'nin Türkiye'deki Epidemiyolojisi

Türkiye, HDV açısından orta düzeyde endemisite gösteren bir ülke olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde HDV seroprevalansını inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Türkiye'de HDV prevalansına yönelik oldukça kapsamlı bir meta-analiz

çalışması yürüten Değertekin ve çalışma arkadaşları, farklı bölgelerde anti-HDV pozitiflik oranlarını değerlendirmiştir. Bu analizde, İstanbul'un da içinde olduğu Batı bölgesinde anti-HDV pozitiflik oranı %4,8 olarak görülürken, Güneydoğu Anadolu'da bu oranın %27,1'e kadar çıktığı tespit edilmiştir (43).

2015 yılında, Türkiye genelini yansıtan 5.460 kişilik bir örnekleme yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitif olan 218 kişinin %2,8'inde anti-HDV varlığı tespit edilmiştir (44).

Türkiye'de 2018-2023 yıllarını kapsayan Sağlık Bakanlığı Viral Hepatiti Önleme Programı'nın istatistiksel verilerine göre, 1995 öncesi ve sonrası dönem yan yana getirildiğinde, kronik Hepatit B ve siroz vakalarında Hepatit Delta enfeksiyonunun yaygınlığında genel bir düşüş gözlemlenmiştir. Özellikle Batı Anadolu bölgesinde HDV prevalansının %38'den %20'ye gerilediği rapor edilmiştir (45).

1995-2004 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmaları sorgulayan bir meta-analizde, kronik HBV enfeksiyonu taşıyan hastalarda anti-HDV seropozitifliğinin batı bölgelerinde %5, doğu bölgelerinde ise %27 olduğu tespit edilmiştir. Aynı meta-analiz, Hepatit B'ye bağlı siroz tanısı alanlarda anti-HDV pozitifliğinin batıda %20, doğuda ise %46 oranında olduğunu anlatmıştır (40).

Her ne kadar aşılama oranlarının artmasıyla HDV prevalansında genel bir düşüş yaşansa da Türkiye'nin doğu bölgelerinde bu oran hâlâ yüksek düzeylerde seyretmektedir (33).

Son dönemde HBV ve HDV enfeksiyonlarının prevalansında bir azalma gözlemlense de özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, Batı bölgelerine göre HDV, hala önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak öne çıkmaktadır (46).

Dünya genelinde yaklaşık 20 milyon kişinin HDV ile enfekte olduğu öngörülse de Hepatit B aşılmasının artan etkisiyle bu enfeksiyonun görülme sıklığında önemli bir düşüş gözlemlenmektedir (47).

2.5.HASTALIK YAPICI DURUMLAR

HDV, üç değişik durumda hastalık yapıcı olabilir: Akut koenfeksiyon, akut

süperenfeksiyon ve kronik enfeksiyon (49).

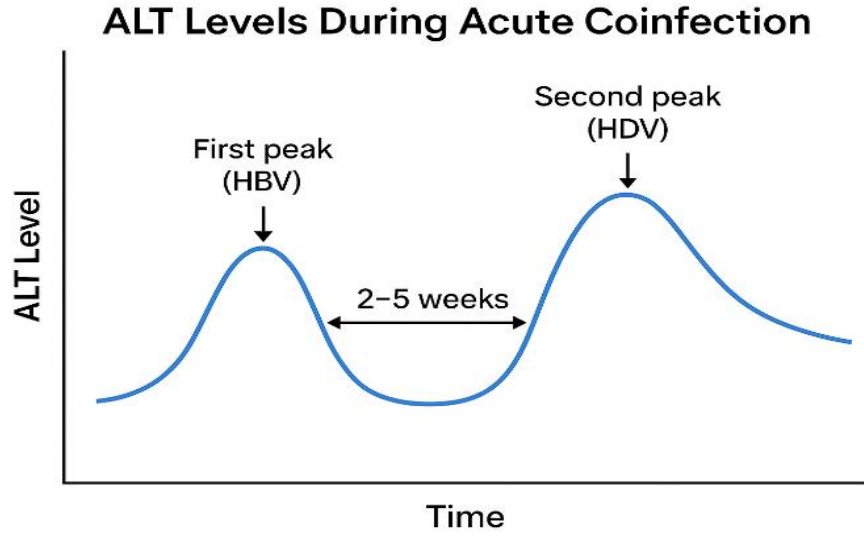
2.5.1. Koenfeksiyonda Durum

Akut HBV/HDV koenfeksiyonu, daha önce HBV ile enfekte olmamış kişilerde görülen bir tabloyu tanımlar. Bu tabloda hasta hem HBV hem de HDV ile aynı anda enfektedir. Genellikle bu klinik durum hafiftir ve tedaviye gereksinim duymadan iyileşir. Ancak akut HBV tek başına enfeksiyonuna kıyasla, akut karaciğer yetmezliği riski daha yüksektir. Kronik HDV enfeksiyonuna dönüşebilmesi için HBV enfeksiyonunun da kronikleşmesi gereklidir. Bu nedenle, kronik HDV enfeksiyonuna geçiş oranı %2-%5 arasında olup, bu oran HBV'nin kronikleşme olasılığı ile yakınlık gösterir (50).

HDV enfeksiyonunun kuluçka süresi 21 ile 60 gün arasında değişir. Enfeksiyonun ilk başında halsizlik, bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi semptomlar görülür ve bu belirtilerin yaklaşık bir hafta sonrasında sarılık meydana gelir. Aynı dönemde aminotransferaz belirteçlerinde artış gözlemlenir (51).

Akut koenfeksiyonun seyri sırasında ALT seviyelerinde genellikle iki aşamalı bir dalgalanma gözlemlenir (Şekil 2). Başlangıç ALT yükselmesi, HBV'nin varlığıyla meydana gelirken, 2-5 hafta sonra görülen ikinci pikin nedeni HDV'den dolayıdır (11). Yaşı büyük koenfekte hastaların %90-95'inde, 2-10 hafta içinde spontan iyileşme gerçekleşir. Ancak %5'lik bir hasta grubunda, yüksek mortaliteye yol açan yaygın karaciğer nekrozu gelişebilir. Kalan hastalarda ise enfeksiyon kronikleşir ve uzun zaman alan bir süreç beklenir (8).

Akut koenfeksiyonun seyri sırasında ALT seviyelerinde genellikle iki aşamalı bir dalgalanma gözlemlenir. Başlangıç ALT yükselmesi, HBV'nin varlığıyla meydana gelirken, 2-5 hafta sonra görülen ikinci pikin nedeni HDV'den dolayıdır (11). (Şekil 2)



Şekil 2. Akut Koenfeksiyonda ALT Seyri

2.5.2. Süperenfeksiyonda Durum

HDV süperenfeksiyonu, önceden HBV taşıyıcılığı bilinmeyen bir kişide akut hepatit tablosu olarak ya da bilinen bir kronik HBV taşıyıcısında akut olarak hepatit alevlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir (52). Bu durum, koenfeksiyona göre çok daha ciddi bir seyir izler ve akut karaciğer yetmezliği riski oldukça yüksektir. HDV süperenfeksiyonu, kronik hepatit B'nin akut alevlenmesiyle karışabileceği gibi, daha önce HBV taşıyıcılığı fark edilmeyen bir hasta, akut Hepatit B ile de yanlışlıkla tanı alabilir. HDV süperenfeksiyonlarının büyük bir kısmı (%90'dan fazlası) kronikleşir ve spontan iyileşme oldukça azdır (11). Kronikleşme oranının yüksek olması, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) benzeri komplikasyonların ortaya çıkışını artırır (8).

Fulminan karaciğer yetmezliği, yüksek ölümlerle seyreder ve akut hepatit belirtilerinin ortaya çıkmasından 4-30 gün sonra karaciğer yetmezliği gelişir. Transaminaz seviyeleri yüksek olabilir, ancak karaciğerde geniş çapta nekroz oluşursa, transaminaz seviyeleri ve HDV-RNA replikasyonu hızla azalır. Eğer ilk 10 gün civarında karaciğere nakil gerçekleştirilemezse, ölümler %80'e kadar gidebilir (8).

2.5.3. Kronik Enfeksiyonda Durum

Akut enfeksiyonun ardından 6 ay sonra kanda HDV-RNA'nın tespiti veya immünohistokimya yöntemiyle karaciğerde HDAg varlığının belirlenmesi, kronik HDV enfeksiyonunu işaret eder. Kronik HDV enfeksiyonu çoğu zaman HDV süperenfeksiyonunun ardından gelişir (11).

Kronik HDV enfeksiyonu olan hastalar, asemptomatik taşıyıcılıktan ciddi karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik yelpazede farklı tablolar sergileyebilirler. Kronik Delta hepatiti, en ağır seyirli kronik viral hepatit türüdür ve diğer kronik viral hepatitlere göre daha hızlı ilerler. HBV monoenfeksiyonuna kıyasla, kronik Delta hepatiti hastalarında siroza ilerleme daha hızlıdır ve hepatosellüler karsinom (HCC) riski daha yüksektir. HDV enfeksiyonu, HBV monoenfeksiyonuna göre siroz ve HCC gelişim riskini üç kat artırır. Delta hepatiti tanısı konan hastalarda, 2 yıl içinde siroz gelişme riski %10-15, 5-10 yıl içinde ise %70-80 arasındadır (8,11). Ayrıca, karaciğer yetmezliği gelişme riski, HDV enfeksiyonu olan hastalarda HBV enfeksiyonuna göre iki kat daha fazladır (11).

Yapılan araştırmalar, Delta hepatiti olan hastaların, HBV monoenfeksiyonuna sahip olanlara kıyasla daha yüksek ALT değerlerine sahip olduğunu ve bu hastaların karaciğer biyopsilerinde histolojik aktivite indeksinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (53).

2.6. TANI

Hepatit Delta Virüsü (HDV) enfeksiyonunun tanısı, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan bireylerde özel testler planlanarak gerçekleştirilir. İlk başta, vücudun delta antijenine karşı geliştirdiği antikorların mevcudiyeti Anti-HDV testi ile kontrol edilir. Eğer bu antikorlar bulunabilirse, enfeksiyonun varlığı da doğrulanmış olur. Sonrasında, HDV RNA testi kullanılarak virüsün genom materyali araştırılmaya çalışılır. Bu sayede, enfeksiyonun aktif olup olmadığı anlaşılır ve en uygun tedavi süreci belirlenir (48). (Tablo 1)

HDV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk seviye, serolojik açıdan anti-HDV testinin uygulanmasıdır. Anti-HDV pozitifliği saptanan bireylerde, enfeksiyonun aktif replikasyon gösterip göstermediğini görmek amacıyla ileri aşamada moleküler yöntemler kullanılarak HDV RNA analizi yapılmalıdır (53).

Tablo 1. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Tanısı

Test	Açıklama	Tanıdaki Rolü
HBsAg	Hepatit B virüsü varlığını gösterir.	HDV varlığı için gereklidir.
Anti-HDV IgM	Akut HDV enfeksiyonunu gösterir.	Akut enfeksiyon tanısı.

Anti-HDV IgG	Geçirilmiş veya kronik HDV enfeksiyonunu gösterir.	Geçirilmiş enfeksiyon tanısı.
HDV RNA (PCR)	Aktif HDV replikasyonunu gösterir.	Kesin tanı koydurur.
HDAg (Hepatit D Antijeni)	Kısa süreli saptanabilir.	Akut enfeksiyon göstergesi.
Karaciğer Biyopsisi	Fibrozis ve inflamasyon derecesini belirler.	Hastalık şiddetini değerlendirir.

Akut HDV enfeksiyonunun yaklaşık ilk iki haftasında, antikorlar oluşmadan evvel, Delta antijeni Enzyme Linked Immunosorbent Assay Enzyme (ELISA) ve Radio Immunoassay (RIA) testleriyle bulunabilir. Bu dönemin ardından, antijen geçici olarak saptanabilir ve varlığı, virüsün aktif replikasyon gösterdiğini işaret eder. Kronik enfeksiyonlarda ise HDAg çoğunda negatif çıkar. Akut enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ilk test negatif olsa bile, sonuçları doğrulamak için tekrarlanan testler yapılmalıdır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde, Delta antijeni daha uzun süre pozitif kalabilir (11,18).

Anti-HDV IgM, akut hepatit başlangıcından 2-3 hafta sonra kanda belirginleşir ve yaklaşık 2 ay içinde kaybolur. HDV süperenfeksiyonunda ise bu antikorlar, 9 aya kadar kanda tespit edilebilir. Kanda anti-HDV IgM bulunması, akut enfeksiyonunun işaretçisidir; ancak kronik HDV enfeksiyonundaki alevlenmelerde de IgM düzeylerinde artış görülebilir (11). Klinik belirtilerin başlamasından 21-60 gün sonra ortaya çıkarlar ve serumdaki titreleri, HDV replikasyonu ile paralel olarak yükselir. Yüksek IgG seviyeleri, kronik enfeksiyonlarda kötü prognosisla ilişkilidir (18).

Anti-HDV IgM ve toplam anti-HDV testleri, HDV enfeksiyonunun taranmasında kullanılır. HDV antikorunu tespit edildikten sonra, HDV-RNA ile enfeksiyonun doğrulanması gereklidir. HDV-RNA için daha hassas PCR yöntemleri geliştirilmiş olup, Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası RNA standardı onay almıştır. Genotip analizleri daha zorlu olmakla birlikte, pan-genotipik analizler sıradan kullanım için uygundur. Ancak, HDV genomunun yüksek sekans heterojenliği sebebiyle bazı HDV-RNA testleri, numunelerin %5'ine kadar yanlış negatif sonuç verebilir veya belirli genotiplerde viral yükü düşük tahmin edebilir (54).

Tablo 2. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Teşhis Yöntemleri

Teşhis Yöntemi	Bilimsel Temeli ve Kullanımı	Özgüllük ve Hassasiyet	Uygulama Koşulları ve Sınırlamalar
Serolojik Testler	HDV antikorlarının (Anti-HDV IgM ve IgG) varlığı	Yüksek özgüllük, aktif veya kronik enfeksiyon	Geçmiş ve mevcut enfeksiyon arasında ayırım yapamaz
Moleküler Testler (PCR)	HDV RNA'nın varlığıyla aktif enfeksiyon doğrulanır ve viral yük ölçülür.	En hassas ve kesin yöntem	Yüksek maliyetli ve özel laboratuvar şartları
HBsAg Testi	HDV enfeksiyonu için zorunlu olan HBV varlığını tanımlama	HBV enfeksiyonunun taranması	Dolaylı bir teşhis, tek başına yeterli değil
Karaciğer Fonksiyon Testleri	ALT, AST vb. enzim seviyeleriyle karaciğer hasarını değerlendirme	Genel karaciğer hakkında bilgi	HDV'nin spesifik etkilerini belirleyemez
Karaciğer Biyopsisi	Histolojik inceleme ile karaciğer dokusundaki inflamasyon ve fibrozis derecesi	Karaciğer hasarını kesin değerlendirme	İnvaziv bir işlem, komplikasyon riski

Anti-HDV, aktif HDV enfeksiyonunu değil, HDV ile maruziyeti gösteren bir belirteçtir ve viral eradikasyon sonrası da kanda kalabilir. HDV-RNA ise hastalık aktivitesine paralel olarak dalgalanma gösterir. Bu nedenle, HDV'nin gerçek prevalansını belirlemede HDV-RNA testi daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (55). Eğer HDV-RNA negatif çıkarsa, PCR testi tekrarlanmalı veya

karaciğer biyopsisi yapılarak immün histolojik yöntemlerle HDVAg analizi yapılmalıdır (8). HDV-RNA, enfeksiyonun gerçek prevalansının belirlenmesinde kritik bir biyobelirteçtir, çünkü anti-HDV antikorları enfeksiyonun erken safhalarında veya bağışıklık yanıtının minimal seviyede olduğu şartlarda tespit edilemeyebilir (58).

HDV enfeksiyonunun erken ve hızlı laboratuvar tanısı, hastalığın teşhis edilmesi, izlenmesi ve bulaşın kontrol altına alınması açısından kritik bir öneme sahiptir. HDV'nin yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen klinik seyri göz önünde bulundurulduğunda, klinik belirtilerden bağımsız olarak tüm HBsAg pozitif bireylerde anti-HDV testi refleks olarak uygulanmalıdır (15).

Akut enfeksiyonun başlangıcında, HDV'ye karşı antikorlar henüz oluşmamış olabilir. Akut hepatit tablosu gösteren bir hastada, anti-HDV negatif sonuç alındığında, tekrarlayan antikor testleri yapılabilir veya HDV-RNA testi kullanılarak, antikorların henüz oluşmadığı dönemde bile HDV enfeksiyonu tanısı konulabilir (8).

HDV antikorları tespit edildiğinde, koenfeksiyon ve süperenfeksiyon arasındaki ayırım için anti-HBc IgM taraması yapılması önemlidir, çünkü bu test HBV enfeksiyonunun hangi fazda olduğunu belirlemeye yardımcı olur. Anti-HBc IgM pozitifliği genellikle akut hepatit B'yi işaret eder. Ayrıca, anti-HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti-HDV pozitifliği, akut HDV koenfeksiyonunu düşündürür (8).

2.7.TEDAVİ ŞEKİLLERİ

Kronik Delta hepatitinin kesin olarak etkili bir tedavisi maalesef henüz bulunamadı. Şu ana dek, tedavide kullanılan en başarılı yöntem pegile interferonlardır (Tablo 3). Ancak yaklaşık on iki ay süren pegile interferon tedavisinin ardından, hastaların sadece %25'inde viral baskılanma sağlanabilir, %40-70'inde transaminaz seviyeleri normal düzeye gelir ve %60-97'sinde hastalık nükseder (8).

Saptanabilir HDV-RNA ve yüksek transaminaz seviyelerine sahip hastalar için, on iki ay süreyle pegile interferon alfa-2a veya alfa-2b tedavisi önerilmektedir. Tedavi sonrasında HDV-RNA hala saptanıyorsa, özellikle yüksek transaminaz seviyeleri varsa, tedaviye on iki ay daha devam edilmesi başarı sağlayabilir. Kompanse sirozu olan hastalarda pegile interferon denenebilir, ancak dekompanse sirozu olanlarda pegile interferonlar kontrendikedir (8).

Pegile interferon dışında, tedaviye götüren yeni klinik araştırmalar devam etmektedir. Lonafarnib, konakçı farnesiltransferazı inhibe eden oral bir ilaçtır ve

HDV'nin L-HDAg prenilasyonunda kritik bir rol oynayan farnesiltransferazı hedef tahtasına koyar. Bulevirtide ise HBsAg'nin pre-S1 alanındaki 47 amino asidi hedefleyen bir lipopeptiddir ve HDV ile HBV'nin NTCP reseptörüyle birleşmesini engeller. Bu buluşlar, yüz güldürücü alternatifler olarak öne çıkmaktadır (54,56,57).

Tedavi başarısının en güvenilir belirteci HBsAg klirensi olsa da bu olay nadiren görülür. HDV-RNA, HBsAg ve ALT seviyelerindeki gerilemeler, tedaviye yanıtı görmek için daha yaygın olarak kullanılır. HDV-RNA düzeylerinin belirlenememesi, tedaviye yanıtın iyi olduğunu gösteren önemli bir işarettir. Kalıcı virolojik yanıt, tedaviden sonraki 6 ay boyunca HDV-RNA'nın tespit edilememesi olarak tanımlanır. 6. ay sonunda HDV-RNA değerinde 3 log azalış görülmesi, erken virolojik karşılık olarak kabul edilir ve kalıcı virolojik yanıt için güçlü bir göstergedir (8).

İnterferon bazlı çoğu çalışmada, kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesinde tedavi sonrası 6. ay sonu belirleyici bir nokta olarak kabul edilmiştir. Ancak, Delta hepatiti olan hastalarda ilerleyen dönemde nüksler görülebileceği için, 6. ayda hedeflenen saptanamayan HDV-RNA düzeyinin güvenilir bir son nokta olmadığı ortaya çıkmıştır (31). Bazı çalışmalar, HDV-RNA düzeyleri saptanmasa da viral yükün düşük seviyelerde devam edebileceğini göstermektedir. Kalıcı viral yanıt elde edildiği düşünülen hastalarda yapılan bir diğer çalışmada, daha hassas yöntemlerle yapılan testlerde hastaların üçte birinde hala viremi olduğu tespit edilmiştir (58). Dolayısıyla, tedavinin en güvenilir virolojik son noktası, zaman içinde hiç saptanamayan HDV-RNA'dır. Daha hassas HDV-RNA testlerinin kullanımı, kalıcı virolojik yanıt tanımını daha doğru hale getirecek ve yanlış nüks tanımlarının önüne geçecektir (31).

Tablo 3. Hepatit Delta Virüsü (HDV) Tedavisi

Tedavi Yöntemi	Açıklama	Etkililiği	Kullanım Durumu
Pegile İnterferon Alfa	HDV replikasyonunu baskılar, bağışıklık sistemini güçlendirir.	Orta	Standart tedavi
Nükleoz(t)id Analogları	HBV'yi baskılamak için kullanılır (HDV'yi doğrudan etkilemez).	Düşük	Destekleyici
Bulevirtide (Hepcludex)	Virüsün hepatositlere girişini engeller.	Yüksek	Onaylanmış, yeni tedavi

Karaciğer Nakli	Son evre sirozlu hastalar için uygulanır.	Çok yüksek	Ağır vakalar
Destekleyici Tedaviler	Karaciğer koruyucu önlemler (diyet, hepatoprotektörler, takip).	Değişken	Yardımcı tedavi



3. MATERYAL VE METOD

3.1.BİLGİLERİN DERLENMESİ

Bu çalışmanın amacı, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinde 2012-2025 yılları arasında Delta hepatiti tanısı alarak ilaçlı ya da ilaçsız olarak izlenen hastaların laboratuvar bulgularını, klinik seyirlerini ve siroz ile hepatoselüler karsinom (HCC) gibi uzun dönem komplikasyonlarını geriye dönük olarak değerlendirmektir. Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01/10/2024 tarihinde 2024/8-1 sayılı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği bulunan ve Anti-Delta total (IgM ve/veya IgG) testi pozitif saptanan hastalar, Delta hepatiti tanısıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak elde edilmiştir. Poliklinik takibini sürdüremeyen veya kayıtlarında eksiklik bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, takip süreleri, tedavi durumu ve uygulanan tedavi rejimleri gibi demografik ve klinik bilgileri kaydedilmiştir. Ayrıca, takip süresince yapılan ultrasonografi raporları ile laboratuvar sonuçları (AST, ALT, AFP, albümin, INR, trombosit sayısı, HDV-RNA ve HBV-DNA düzeyleri) hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla toplanmıştır.

Çalışmamızda ele alınan laboratuvar parametrelerinin normal değer aralıkları hastanemiz laboratuvarı tarafından standardize edilmiş olan AST için 5-40 U/L; ALT için 5-40 U/L; INR için 0.9-1.2, albümin için 3.5-5 g/dL, AFP için 0-9ng/mL ve trombosit sayısı için 142000-424000 hücre/uL değerleri olarak esas alınmıştır. HDV RNA PCR kiti, plazma örnekleri için valide edilmiştir. Kullanılan sistemin kantitasyon aralığı 200-20.000.000.000 IU/mL'dir.

Delta antikoru pozitifliğinin tespit edildiği tarih, takip süresinin başlangıcı olarak kabul edildi ve bu tarihe göre belirtilen değerler kaydedildi.

Hastalar delta antikoru pozitif ve negatif olanlar arasından, delta antikor test sonucu pozitif olanlar arasından seçildi. Delta antikoru pozitif olanlar arasından HDV RNA test sonucu pozitif olanlar (tedavi alanlar ve tedavi almayanlar), negatif olanlar ve test sonucuna bakılmayanlar şeklinde gruplara ayrıldı. Tedavi alanlar başarılı veya başarısız oldukları şeklinde anlatıldı. Hangi tedaviyi ne kadar sürede aldıkları

sonuçları ile birlikte değerlendirildi. Ayrıca HBV DNA test sonucu pozitif ve negatif olanlar, hangi tedaviyi aldıkları, başarılı veya başarısız oldukları sonuçlar tek tek not edildi

3.2.ETİK KURUL ONAYI

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na "Kronik Hepatit Delta Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi" konulu klinik araştırmaya 01/10/2024 tarihinde 2024/8-1 karar sayısı ile onay verilmiştir.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız analitik ve kesitsel, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Değişkenlerine ilişkin frekans dağılımları ile sürekli değişkenlerin frekans, ortalama ve standart sapma değerleri tablolar ve grafikler halinde sunulmuştur.

, Delta Antikoru pozitif olan 141 hastadan, Hepatit B tedavisi alan 87 hastadan, İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan ve İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan elde edilen veri setinin analizinde istatistiki analiz paket programı olan lisanslı SPSS 23.0 kullanılmıştır.

Veri seti istatistiki olarak değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart Sapma, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) ile değişkenler arasındaki farklılıkları 141 hastadan elde edilen veriler bağlamında belirlemek amacıyla karşılaştırılmasında Ki-kare Testi, Paired-Samples T Testi ve Independent Samples T Testi yapılmıştır.

Anlamlılık değeri (p) 0,05'in altında ise fark anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu bölümde Delta Antikoru pozitif olan 141 hastadan, Hepatit B tedavisi alan 87 hastadan, ilk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon) 25 hastadan ve ilk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan, HDV RNA değerine bakılmayan 23 hastadan elde edilen veri setine ait Frekans Testleri ve Çapraz Tablolar verilmiştir.

4.1.FREKANS TESTLERİ

Çalışmamıza Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2012-2025 yılları arasında başvuran ve Delta Antikoru pozitif tanısı alan 141 hasta dahil edilmiştir.

örneklemelerin çeşitli değişkenlerine ait frekans dağılımları aşağıda verilmiştir.

4.1.1. Örneklem Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı

ve Delta Antikoru pozitif olan 141 hastanın %51,10'u (n=72) erkek, %48,90'ı (n=69) kadındır.

Tablo 4. Cinsiyete Göre (141 hasta) Frekans Dağılımı Tablosu

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	69	48,90
Erkek	72	51,10
Toplam	141	100,0

Tablo 5. Cinsiyete Göre (ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hasta) Frekans Dağılımı Tablosu

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	17	33,30
Erkek	34	66,70
Toplam	51	100,0

4.1.2. Örneklemin (141 hasta) Şimdiki Yaşına Göre Frekans Dağılımı

Yaş bağlamında 141 hastanın en genç olanı 23 yaşında iken en yaşlı olanı 81 yaşındadır. Örneklemdaki en genç ve en yaşlı hasta arasındaki yaş farkı 58 olmakla birlikte örneklemin yaş ortalaması 50,965'tir.

Tablo 6. Yaşa Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı (n)	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
141	50,965	13,442	23	81	58

4.1.3. Örneklemin İlk HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın ilk HDV RNA sonucu bağlamında %35,50'sinin (n=50) pozitif ve %51,80'inin (n=73) negatif bulguya sahip olduğu, %12,80'ine (n=18) ise HDV RNA değerine bakılmadığı görüldü.

Tablo 7. İlk HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

İlk HDV RNA Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pozitif	51	36,20
Negatif	67	47,50
Bakılmadı	23	16,30
Toplam	141	100,0

4.1.4. Örneklemin Hepatit B Tedavisi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın %61,70'i (n=87) Hepatit B tedavisi aldığı, %38,30'unun (n=54) ise tedavisi Hepatit B tedavisi almadığı görüldü.

Tablo 8. Hepatit B Tedavisi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Hepatit B Tedavisi Alıyor mu?	Sayı (n)	Yüzde (%)
----------------------------------	----------	-----------

Evet	87	61,70
Hayır	54	38,30
Toplam	141	100,0

4.1.5. Örneklemenin Hepatit B Tedavisinde Kullandığı İlaça Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın %16,30'unun (n=23) Entekavir, %40,40'ının (n=57) Tenofovir Disoproksil ve %5,00'ının (n=7) Lamivudin kullandığı, %38,30'nun (n=54) ise ilaç kullanmadığı görüldü.

Tablo 9. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaça Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaç	Sayı (n)	Yüzde (%)
Entekavir	23	16,30
Tenofovir Disoproksil	57	40,40
Lamivudin	7	5,00
Yok	54	38,30
Toplam	141	100,0

4.1.6. Örneklemenin İlk USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın ilk USG sonucu bağlamında %85,80'inin (n=121) Normal, %13,50'sinin (n=19) Siroz ve %0,70'inin (n=1) Siroz + HCC bulgusuna sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 10. İlk USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

İlk USG Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	121	85,80
Siroz	19	13,50
Siroz + HCC	1	0,70
Toplam	141	100,0

4.1.7. Örneklemin İlk HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın ilk HBV DNA sonucu bağlamında %77,30'unun (n=109) pozitif ve %22,70'inin (n=32) negatif olduğu görüldü.

Tablo 11. İlk HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

İlk HBV DNA Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pozitif	110	78,00
Negatif	31	22,00
Toplam	141	100,0

4.1.8. Örneklemin Son USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın son USG sonucu bağlamında %77,30'unun (n=109) Normal, %21,30'unun (n=30) Siroz ve %1,40'ının (n=2) Siroz + HCC bulgusuna sahip olduğu görüldü. Bu da zamanla hastalarda siroz ve HCC geliştiğini gösteriyor.

Tablo 12. Son USG Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Son USG Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	109	77,30
Siroz	30	21,30
Siroz + HCC	2	1,40
Toplam	141	100,0

4.1.9. Örneklemin Son HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın son HDV RNA sonucu bağlamında %22,70'inin (n=32) pozitif ve %65,20'sinin (n=92) negatif sonuca sahip olduğu, %12,10'una (n=17) ise bakılmadığı görüldü.

Tablo 13. Son HDV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Son HDV RNA Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
-----------------------	----------	-----------

Pozitif	32	22,70
Negatif	92	65,20
Bakılmadı	17	12,10
Toplam	141	100,0

4.1.10. Örneklemin Son HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

141 hastanın son HBV DNA sonucu bağlamında %86,50'sinin (n=122) negatif sonuca sahip olduğu, %13,50'sine (n=19) ise bakılmadığı görüldü.

Tablo 14. Son HBV DNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Son HBV DNA Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	122	86,50
Bakılmadı	19	13,50
Toplam	141	100,0

4.1.11. Alt Örneklemin (ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 Hasta) İlk ve Son Laboratuvar Değerlerine Göre Frekans Dağılımı

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastanın ilk ve son laboratuvar değerlerine göre frekans dağılımı aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 15. İlk ve Son Laboratuvar Değerlerine Frekans Dağılımı Tablosu

Lab. Değeri	İlk/Son	Aralık	Minimum	Maximum	Ortalama	Std, Sapma
HGB	İlk	5,400	11,600	17,000	14,061	1,600
	Son	9,300	7,700	17,000	13,459	2,150
PLT	İlk	333,000	27,000	360,000	167,235	71,022
	Son	462,000	18,000	480,000	159,569	81,054

AFP	İlk	30,600	1,400	32,000	5,612	5,667
	Son	500,800	1,200	502,000	15,232	69,646
ALT	İlk	231,000	3,000	234,000	60,235	47,134
	Son	182,100	6,900	189,000	44,135	44,067
ALB	İlk	2,400	2,300	4,700	3,678	0,510
	Son	4,400	2,000	6,400	3,665	0,727
İNR	İlk	0,700	1,000	1,700	1,229	0,169
	Son	1,200	0,900	2,100	1,277	0,240

4.1.12. Alt Örneklemen (51 Kişi) Exitus Olma Durumuna Göre Frekans Dağılımı

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastanın %3,90'ı (n=2) Ex olmuşken, %96,10'u (n=49) Ex olmamıştır.

Tablo 16. Ex Olma Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Ex Olma Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	2	3,90
Hayır	49	96,10
Toplam	51	100,0

4.1.13. Alt Örneklemen (Hepatit B Tedavisi alan 87 Hasta) Son HBV DNA Bulgusuna Göre Frekans Dağılımı

ve Hepatit B tedavisi alan 87 hastanın %90,80'inin (n=79) son HBV DNA'sı negatif olmuşken, %9,20'sinin (n=8) HBV DNA'sına bakılmamıştır.

Tablo 17. Son HBV DNA Bulgusuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Son HBV DNA Bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	79	90,80
Bakılmadı	8	9,20
Toplam	87	100,0

4.2. ÇAPRAZ TABLOLAR

Bu bölümde, değişkenler arasındaki farklılıkları İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan elde edilen veriler bağlamında belirlemek amacıyla karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi ve Independent Samples T Testi yapılmıştır.

4.2.1. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası HGB Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası HGB değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H1: Tedavi alan hastaların HGB'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Çalışmaya dahil İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası HGB değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo 19'da yer almaktadır.

Tablo 18. H₁ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
HGB (Tedavi Öncesi)	25	14,288	1,470	0,294	24	2,171	0,040	Desteklendi
HGB (Tedavi Sonrası)	25	13,540	1,952	0,390				

Tablo 19'a göre; tedavi alan hastaların HGB'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = 2,171$ ve $p = 0,003 < 0,05$) bulunmuştur. Sonuç olarak; H₁ hipotezi desteklenmiştir.

Bu durumda; tedavinin HGB değeri bağlamında katkı sağladığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.2. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası PLT Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası PLT değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H2: Tedavi alan hastaların PLT'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası PLT değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo-20'de yer almaktadır.

Tablo 19. H₂ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
PLT (Tedavi Öncesi)	25	171,120	73,209	14,642	24	-0,590	0,561	Desteklenmedi
PLT (Tedavi Sonrası)	25	179,640	88,846	17,770				

Tablo-20'ye göre; tedavi alan hastaların PLT'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = -0,590$ ve $p = 0,561 > 0,05$) bulunamamıştır.

Sonuç olarak; H₂ hipotezi desteklenmemiştir.

Bu durumda; tedavinin PLT değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.3. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası AFP Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası AFP değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H3: Tedavi alan hastaların AFP'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası AFP değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo-21'de yer almaktadır.

Tablo 20. H₃ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
AFP (Tedavi Öncesi)	25	6,132	7,116	1,423	24	-0,964	0,345	Desteklenmedi
AFP (Tedavi Sonrası)	25	25,520	99,367	19,873				

Tablo-21'e göre; tedavi alan hastaların AFP'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = -0,964$ ve $p = 0,345 > 0,05$) bulunamamıştır.

Sonuç olarak; H₃ hipotezi desteklenmemiştir.

Bu durumda; tedavinin AFP değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.4. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası ALT Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası ALT değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H4: Tedavi alan hastaların ALT'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası ALT değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo-22'de yer almaktadır.

Tablo 21. H₄ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
ALT (Tedavi Öncesi)	25	59,360	43,854	8,771	24	2,156	0,041	Desteklendi
ALT (Tedavi Sonrası)	141	37,676	33,873	6,775				

Tablo-22'ye göre; tedavi alan hastaların ALT'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = 2,156$ ve $p = 0,041 < 0,05$) bulunmuştur.

Sonuç olarak; H₄ hipotezi desteklenmiştir.

Bu durumda; tedavinin ALT değeri bağlamında katkı sağladığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.5. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası ALB Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası ALB değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H5: Tedavi alan hastaların ALB'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

141 hasta İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada da tedavi öncesi-tedavi sonrası ALB değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo-23'te yer almaktadır.

Tablo 22. H₅ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
ALB (Tedavi Öncesi)	25	3,632	0,485	0,097	24	-1,144	0,264	Desteklenmedi
ALB (Tedavi Sonrası)	25	3,816	0,735	0,147				

Tablo-23'e göre; tedavi alan hastaların ALB'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = -1,144$ ve $p = 0,264 > 0,05$) bulunamamıştır.

Sonuç olarak; H₅ hipotezi desteklenmemiştir.

Bu durumda; tedavinin ALB değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.6. Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası İNR Değerine İlişkin Paired-Samples T Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası İNR değerine ilişkin arasındaki istatistiki farklılığın Paired-Samples T Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H₆: Tedavi alan hastaların İNR'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi öncesi-tedavi sonrası İNR değerine ilişkin arasında istatistiki olarak bir farklılık olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Paired-Samples T Testi sonuçları Tablo-24'te yer almaktadır.

Tablo 23. H₆ Hipotezinin Testi

Test	N	Ortalama	S.S.	S.H.	Df	t	p	Hipotezin Desteklenme Durumu
İNR (Tedavi Öncesi)	25	1,236	0,193	0,039	24	-0,157	0,876	Desteklenmedi
İNR (Tedavi Sonrası)	25	1,244	0,164	0,033				

Tablo-24'e göre; tedavi alan hastaların İNR'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($t_{24} = -0,157$ ve $p = 0,876 > 0,05$) bulunamamıştır. Sonuç olarak; H₆ hipotezi desteklenmemiştir.

Bu durumda; tedavinin İNR değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.7. Tedavi Alan Hastaların İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin Ki-Kare Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada ilk USG sonucunda elde edilen bulgu ile son USG sonucunda elde edilen bulgu arasındaki istatistiki ilişkinin K-Kare Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H7: Tedavi alan hastaların ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki olarak bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Ki-Kare Testi sonuçları Tablo-25'te yer almaktadır.

Tablo 24. H₇ Hipotezinin Testi

		Son USG			Ki-Kare (X ²)	Serbestlik Derecesi (SD)	PHI	Anlamlılık (p)
		Normal	Siroz	Toplam				
İlk USG	Normal	Gözlenen Frekans	14	4	18	12,374	1	0,704
		Beklenen Frekans	10,10	7,90	18,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	77,80	22,20	100,00			
	Siroz	Gözlenen Frekans	0	7	7			
		Beklenen Frekans	3,90	3,10	7,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	0,00	100,00	100,00			
	Toplam	Gözlenen Frekans	14	11	25			
		Beklenen Frekans	14,00	11,00	25,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	56,00	44,00	100,00			

****p<0,01**

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır ($X^2(1) = 12,374$; $p < 0,01$). Bu durumda H₇ hipotezi desteklenmiştir.

Bununla birlikte Tablo-25 incelendiğinde;

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan ilk USG sonucu “Normal” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %77,80’inin “Normal” bulguda, %22,20’sinin “Siroz” bulguda olduğu görülmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan ilk USG sonucu “Siroz” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %100’ünün “Siroz” bulguda olduğu görülmüştür.

Bu durumda ilk USG sonucu bulgusunun son USG sonucu bulgusu için de

kuvvetli bir şüphe olduğu çıkarımında bulunulabilir.

4.2.8. Tedavi Almayan Hastaların İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin Ki-Kare Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastada ilk USG sonucunda elde edilen bulgu ile son USG sonucunda elde edilen bulgu arasındaki istatistiki ilişkinin K-Kare Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H8: Tedavi almayan hastaların ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastada ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki olarak bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Ki-Kare Testi sonuçları Tablo-26’da yer almaktadır.

Tablo 25. H₈ Hipotezinin Testi

		Son USG				Ki-Kare (X ²)	Serbestlik Derecesi (SD)	PHI	Anlamlılık (p)
		Normal	Siroz	Siroz, HCC	Toplam				
İlk USG	Normal	Gözlenen Frekans	11	7	1	19	16,459	4	0,796
		Beklenen Frekans	8,80	8,80	1,50	19,00			
		İlk USG İçerisinde ki Oran (%)	57,90	37,80	5,30	100,00			
	Siroz	Gözlenen Frekans	1	5	0	6			
		Beklenen Frekans	2,80	2,80	0,50	6,00			
		İlk USG İçerisinde ki Oran (%)	16,70	83,30	0,00	100,00			
	Siroz, HCC	Gözlenen Frekans	0	0	1	1			
		Beklenen Frekans	0,5	0,5	0,1	1,00			

Toplam	İlk USG İçerisinde ki Oran (%)	16,70	83,30	0,00	100,00
	Gözlenen Frekans	12	12	2	26
	Beklenen Frekans	12,00	12,00	2,00	26,00
	İlk USG İçerisinde ki Oran (%)	46,20	46,20	7,70	100,00

****p<0,01**

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır ($X^2(4) = 16,459$; $p<0,01$).

Bu durumda H_8 hipotezi desteklenmiştir.

Bununla birlikte Tablo-26 incelendiğinde;

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan ilk USG sonucu “Normal” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %57,90’ının “Normal” bulguda, %36,80’inin “Siroz” ve %5,30’unun “Siroz, HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan ilk USG sonucu “Siroz” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %16,70’inin “Normal” bulguda, %8,30’unun “Siroz” ve %0,00’inin “Siroz, HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan 26 hastadan ilk USG sonucu “Siroz + HCC” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %100,00’inin “Siroz + HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

Bu durumda ilk USG sonucu bulgusunun son USG sonucu bulgusu için de kuvvetli bir şüphe olduğu çıkarımında bulunulabilir.

4.2.9. Tedavi Süresi-Tedavi Sonucuna İlişkin Ki-Kare Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi süresi ile tedavi sonucu arasındaki istatistiki ilişkinin Ki-Kare Testi

ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H9: Tedavi alan hastaların tedavi süresi ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastada tedavi süresi ile tedavi sonucu arasında istatistiki olarak bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Ki-Kare Testi sonuçları Tablo-27’de yer almaktadır.

Tablo 26. H₉ Hipotezinin Testi

		Son USG			Ki-Kare (X ²)	Serbestlik Derecesi (SD)	PHI	Anlamlılık (p)
		Normal	Siroz	Toplam				
Tedavi Süresi	6 Ay	Gözlenen Frekans	1	2	3	2,228	3	0,704
		Beklenen Frekans	1,70	1,30	3,00			
		İlk Tedavi Süresi İçerisindeki Oran (%)	33,30	66,70	100,00			
	12 Ay	Gözlenen Frekans	11	7	18			
		Beklenen Frekans	10,10	7,90	18,00			
		İlk Tedavi Süresi İçerisindeki Oran (%)	61,10	38,90	100,00			
	18 Ay	Gözlenen Frekans	0	1	1			
		Beklenen Frekans	0,60	0,40	1,00			
		İlk Tedavi Süresi İçerisindeki Oran (%)	0,00	100,00	100,00			
	36 Ay	Gözlenen Frekans	2	1	3			
		Beklenen Frekans	1,70	1,30	3,00			
								0,527*

Toplam	İlk Tedavi Süresi İçerisindeki Oran (%)	66,70	33,30	100,00
	Gözlenen Frekans	14	11	25
	Beklenen Frekans	14,00	11,00	25,00
	İlk Tedavi Süresi İçerisindeki Oran (%)	56,00	44,00	100,00

*p>0,05

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) 25 hastadan tedavi süresi ile tedavi sonucu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır ($X^2(3) = 2,228$; $p > 0,05$).

Bu durumda H_0 hipotezi desteklenmemiştir.

Bu durumda tedavi süresinin ile tedavi sonucu için anlamlı bir parametre olmadığı çıkarımında bulunulabilir.

4.2.10. İlk USG Sonucu Bulgusu-Son USG Sonucu Bulgusuna İlişkin K-Kare Testi

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastada ilk USG sonucunda elde edilen bulgu ile son USG sonucunda elde edilen bulgu arasındaki istatistiki ilişkinin Ki-Kare Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

H_{10} : İlk HDV RNA değeri pozitif hastaların ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastada ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki olarak bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Ki-Kare Testi sonuçları Tablo-28’de yer almaktadır.

Tablo 27. H₁₀ Hipotezinin Testi

		Son USG				Ki-Kare (X ²)	Serbestlik Derecesi	PHI	Anlamlılık (p)
		Normal	Siroz	Siroz, HCC	Toplam				
İlk USG	Normal	Gözlenen Frekans	25	11	1	37	40,288	4	0,889 ,000**
		Beklenen Frekans	18,90	16,70	1,50	37,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	67,60	29,70	2,70	100,00			
	Siroz	Gözlenen Frekans	1	12	0	13			
		Beklenen Frekans	6,60	5,90	0,50	13,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	7,70	92,30	0,00	100,00			
	Siroz, HCC	Gözlenen Frekans	0	0	1	1			
		Beklenen Frekans	0,50	0,50	0,00	1,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	0,00	0,00	100,00	100,00			
	Toplam	Gözlenen Frekans	26	23	2	51			
		Beklenen Frekans	26,00	23,00	2,00	51,00			
		İlk USG İçerisindeki Oran (%)	51,00	45,10	3,90	100,00			

****p<0,01**

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan ilk USG bulgusu ile son USG bulgusu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır ($X^2(4) = 40,288$; $p < 0,01$). Bu durumda H₁₀ hipotezi desteklenmiştir.

Bununla birlikte Tablo-28 incelendiğinde;

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan ilk USG sonucu “Normal” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %67,60’sının “Normal” bulguda, %29,70’inin “Siroz” bulguda ve %2,70’inin “Siroz + HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan ilk USG sonucu “Siroz” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %7,70’inin “Normal” bulguda, %92,30’unun “Siroz” bulguda ve %0,00’inin “Siroz + HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan ilk USG sonucu “Siroz + HCC” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %0,00’inin “Normal” bulguda, %0,00’inin “Siroz” bulguda ve %100,00’ünün “Siroz + HCC” bulguda olduğu görülmüştür.

Bu durumda ilk USG sonucu bulgusunun son USG sonucu bulgusu için de

kuvvetli bir şüphe olduğu çıkarımında bulunulabilir.

4.2.11. Tedavi Alıp Almama Durumu-Son HDV RNA Değerine İlişkin K-Kare Testi

ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastada tedavi alıp almaması durumu ile son HDV RNA değeri arasındaki istatistiki ilişkinin Ki-Kare Testi ile araştırılması amacıyla aşağıdaki hipotez kurulmuştur:

H₁₁: İlk HDV RNA değeri pozitif hastaların tedavi alıp almaması durumu ile son HDV RNA değeri arasında anlamlı bir ilişki vardır.

ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastada tedavi alıp almaması durumu ile son HDV RNA değeri arasında istatistiki olarak bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere uygulanan Ki-Kare Testi sonuçları Tablo-29’da yer almaktadır.

Tablo 28. H₁₁ Hipotezinin Testi

		Son HDV RNA			Ki-Kare (X ²)	Serbestlik Derecesi	PHI	Anlamlılık (p)
		Pozitif	Negatif	Toplam				
Tedavi Durumu	Evet	Gözlenen Frekans	13	12	25	1,587	1	-0,176 0,258*
		Beklenen Frekans	15,20	9,80	25,00			
		Tedavi Durumu İçerisindeki Oran (%)	52,00	48,00	100,00			
	Hayır	Gözlenen Frekans	18	8	26			
		Beklenen Frekans	15,80	10,20	26,00			
		Tedavi Durumu İçerisindeki Oran (%)	69,20	30,80	100,00			
	Toplam	Gözlenen Frekans	31	20	51			
		Beklenen Frekans	31,00	20,00	51,00			
		Tedavi Durumu İçerisindeki Oran (%)	60,80	39,20	100,00			

*p>0,05

ilk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastada tedavi alıp almaması durumu ile son HDV RNA değeri arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır (X₂ (4) = 1,587; p>0,05). Bu durumda H₁₁ hipotezi desteklenmemiştir.

Bununla birlikte Tablo-29 incelendiğinde;

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan tedavi alıp almaması durumu “Evet” bulgu olan hastaların son HDV RNA değeri bağlamında %52,00’ının

“Pozitif” bulguda ve %48,00’inin “Negatif” bulguda olduğu görölmüştür.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan tedavi alıp almaması durumu “Hayır” bulgu olan hastaların son HDV RNA değeri bağlamında %69,20’sinin “Pozitif” bulguda ve %30,80’inin “Negatif” bulguda olduğu görölmüştür.

Bu durumda tedavi alıp almaması durumunun son HDV RNA değeri için kuvvetli bir şüphe olmadığı çıkarımında bulunulabilir.



5. TARTIŞMA

Delta hepatiti tedavisi için pegile interferon ile yapılan çalışmalarda tedavi sonrası HDV-RNA negatifleşmesi Kamal ve arkadaşları çalışmalarında bu oranı %19 olarak bildirirken, Heller ve ekibi %30, Gheorge ve çalışma arkadaşları %33 ve Bockmann ile ekibi ise %17 olarak raporlamıştır (59–62).

Delta hepatiti tedavisinde ilk hedef olan HDV-RNA'nın negatifleşmesi çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuştur ve %52'sinin "Pozitif" olduğu, %48'inin "Negatif" olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 25 hasta pegile interferon tedavisi aldı ve bunlardan 12'sinin tedavisinin başarılı olduğunu gördük. Bu gruptaki hasta sayısının azlığı elde edilen oranın yüksekliği ile ilişkilendirilebilir.

Gheorghe ve arkadaşları, 52 hafta süreyle pegile interferon alfa-2b ile tedavi edilen 36 hastanın 12'sinde (%33) HDV-RNA'nın negatifleştiğini bildirmiştir. Bu oran 104 haftalık takip süresinin sonunda %25'e düşmüş, 7 hastada (%19) hem virolojik hem biyokimyasal yanıt alındığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tedavi süresi ile tedavi sonucu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır. Bu durumda tedavi süresinin tedavi sonucu için anlamlı bir parametre olmadığı çıkarımında bulunulabilir. HDV-RNA negatifleşmesi oranı çalışmamızdakine benzer olduğu gibi HDV-RNA negatifleşmesi ile birlikte ALT yanıtı alınma oranı da benzer bulunmuştur. (63).

Günümüzde HDV tedavisinde kısmen etkili olduğu gösterilmiş tek seçenek pegile interferon tedavisidir. Ancak HDV'nin, hücre içindeki interferon yanıt yollarını baskılaması nedeniyle, bu tedavi yöntemi HDV-RNA'nın kalıcı olarak negatifleşmesinde yeterince başarılı olamamaktadır (32). Bu nedenle, kronik Delta hepatitinin tedavisinde yeni ve farklı yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Wedemeyer ve arkadaşları, pegile interferon ile hepatit B tedavisinde kullanılan oral antiviral ajanlardan biri olan Adefovir'in birlikte kullanımını değerlendirmiştir. Çalışmada 90 hasta üç gruba ayrılmıştır. Pegile interferon ve Adefovir kombinasyonu alan 31 hastanın 7'sinde (%23) ve pegile interferon ile plasebo alan 29 hastanın 7'sinde (%24), 48. hafta sonunda HDV-RNA negatifleşmesi sağlanmıştır. Buna karşılık, yalnızca Adefovir kullanan 30 hastanın hiçbirinde HDV-RNA negatifliği görülmemiştir (57).

Kronik Delta hepatiti olan hastalarda zamanla siroz gelişme riski artar. Bu risk, özellikle hem HDV-RNA hem de HBV-DNA pozitif olan bireylerde daha yüksektir. HDV-RNA varlığı ile siroz arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Ancak hepatoselüler

karsinom (HCC) ile bu ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Bunun nedeni, birçok çalışmada hastaların zaten sirozlu olması ve HCC'nin doğrudan HDV'ye mi yoksa siroz zeminine mi bağlı olarak geliştiğinin ayırt edilememesidir. Yine de HDV-RNA pozitifliğinin devam etmesi hem siroz hem de HCC gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (64–66).

Serumda HDV-RNA negatif olan hastalarda bile siroz gelişme riskinin tamamen ortadan kalkmadığı vurgulanmalıdır. HDV, karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulum düzeyinde stres oluşturarak fibrozis ve inflamasyon süreçlerini tetikler. Bu durum, sirozun ilerlemesini hızlandırır. HDV, doğal bağışıklık yanıtı ile temizlenmeye çalışılsa da JAK tirozin kinaz sinyal yolunu kullanarak interferon yanıtını baskılar ve bu da kronik inflamasyona neden olur. Sonuç olarak, bağışıklık sistemi tarafından tam olarak ortadan kaldırılamayan HDV, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunur (25).

Negro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, karaciğer dokusunda tespit edilen HDV antijen (HDAg) ifadesi ile hepatik inflamasyon düzeyi arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur (67).

Literatürdeki bulgular, serumda HDV-RNA düzeyi düşük ya da tespit edilemez olsa bile, Delta hepatitinde karaciğer hücrelerindeki hasarın devam edebileceğini göstermektedir. Bu durumu destekleyen uzun süreli bir gözlem çalışmasında, başlangıçta hastaların %93'ünde (112 kişi) HDV-RNA pozitifliği bulunurken, 9 yılın sonunda bu oran %66'ya (80 kişi) gerilemiştir. Ancak HDV-RNA pozitif hasta sayısındaki azalmaya rağmen, aynı takip süresinde siroz tanısı alanların oranı %54'ten (65 kişi) %71'e (86 kişi) yükselmiştir (68).

Surana ve arkadaşları, HCV, HBV ve HDV enfeksiyonu bulunan 1027 hastayı içeren bir çalışmada, siroz öngörüsünde kullanılabilecek laboratuvar parametrelerini incelemiştir. Karaciğer biyopsisinde belirlenen fibrozis derecesi ile AST, ALT, ALP, protrombin zamanı (PT), albümin, total bilirubin ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Özellikle AST, ALT, ALP, PT ve trombosit sayısının fibrozis derecesiyle en güçlü ilişkiyi gösterdiği saptanmıştır (Spearman korelasyon katsayısı > 0,3). Çalışmanın sonucunda, trombosit sayısının sirozu öngörmeye en güvenilir parametre olduğu belirlenmiş; özellikle 143.000/ μ L'nin altındaki değerlerin sirozu dışlama açısından %94 doğruluk sağladığı ifade edilmiştir (69).

Çalışmamızda tedavi öncesi(ortalama:59,36) ile tedavi sonrası(ortalama:37,67) ALT değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu durumda; tedavinin

ALT değeri bağlamında katkı sağladığı çıkarımında bulunulabilir.

Kronik Delta hepatitinde tedavi alan hastaların siroz gelişimi açısından kötü prognostik faktörler olan; AST, ALT, INR yüksekliği, trombositopeni ve albümin değerinin düşüklüğü, çalışmamızda çok anlamlı olarak bulunamamıştır. Delta hepatiti hastalarında bu prognostik testlerde bozukluk olması durumunda siroz ve HCC açısından yakın takip edilmesi ve gerekirse de karaciğer nakli için hazırlanması uygun olacaktır.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan (Pegile İnterferon tedavisi) hastalarda PLT'ye ilişkin tedavi öncesi (ortalama:171,120) değerleri ile tedavi sonrası(ortalama:179,640) değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu durumda; tedavinin PLT değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir. Tedavi alan hastaların AFP'ye ilişkin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tedavi alan hastaların İNR'ye ilişkin tedavi öncesi(ortalama;1.23) değerleri ile tedavi sonrası(ortalama:1.24) değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu durumda; tedavinin İNR değeri bağlamında katkı sağlamadığı çıkarımında bulunulabilir. Tedavi alan hastaların ALB'ye ilişkin tedavi öncesi (ortalama:3.63) değerleri ile tedavi sonrası (ortalama 3.81) değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Rizzetto ve arkadaşlarının kronik Delta hepatiti tanılı 75 hastayı kapsayan çalışmasında, yaklaşık 6 yıllık takip sürecinde hastaların %41'inde (n=31) siroz geliştiği bildirilmiştir (70).

Kamal ve arkadaşlarının 337 anti-HDV pozitif hasta üzerinde yaptığı çalışmada, HDV-RNA pozitifliğinin karaciğerle ilgili ciddi sorunlara etkisi incelenmiştir. HDV-RNA pozitifliğinin HCC gelişimine anlamlı bir etkisi bulunmazken, bu hastalarda karaciğer yetmezliği, nakil ve ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur. HDV-RNA pozitif hastalarda karaciğerle ilgili sorun yaşama riski 3,83 kat, sirozlu hastalarda ise 11,01 kat artmıştır. Bu sonuçlar, sirozun ciddi karaciğer komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (59).

Kronik Delta hepatitiyle ilgili yapılan uzun süreli çalışmalarda sirozun, karaciğerle ilişkili sağlık sorunlarında önemli bir risk oluşturduğu görülmektedir. Bockmann ve arkadaşları, pegile interferon tedavisi almayan hastalarda ciddi karaciğer problemlerinin daha sık yaşandığını belirtmiştir (62). Ancak genel literatür incelendiğinde, tedavi gören ve görmeyen hastalar arasında siroz ve HCC gelişimi

açısından anlamlı bir fark olmadığı dikkat çekmektedir. Bu da mevcut tedavilerin bu hastalıkların önlenmesinde yeterince etkili olmadığını düşündürmektedir.

İlk HDV RNA değeri pozitif olan 51 hastadan ilk USG sonucu “Normal” olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %67,60’sının “Normal”, %29,70’inin “Siroz” ve %2,70’inin “Siroz + HCC” olduğu görülmüştür. hastalardan ilk USG sonucu “Siroz” olan hastaların son USG sonuçlarının %7,70’inin “Normal”, %92,30’unun “Siroz” olduğu görülmüştür.

ilk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi alan hastalardan ilk USG sonucu “Normal” olan hastaların son USG sonuçlarının %77,80’inin “Normal”, %22,20’sinin “Siroz” olduğu görülmüştür. Tedavi alan hastalardan ilk USG sonucu “Siroz” olan hastaların son USG sonuçlarının %100’ünün “Siroz” olduğu görülmüştür.

ilk HDV RNA değeri pozitif olan ve tedavi almayan hastalardan ilk USG sonucu “Normal” olan hastaların son USG sonuçlarının %57,90’ının “Normal”, %36,80’inin “Siroz” ve %5,30’unun “Siroz + HCC” olduğu görülmüştür. Çalışmada tedavi almayan hastalardan ilk USG sonucu “Siroz” olan hastaların son USG sonuçlarının %16,70’inin “Normal”, %8,30’unun “Siroz” olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları olduğu açıktır. Öncelikle sadece bizim kliniğe başvuran hastalar değerlendirildiği için, sonuçların tüm hasta grubuna genellenmesi zordur. Bu durum çalışmayı daha çok kesitsel bir yapıya sokuyor. Hastaların çoğunda, HDV-RNA’nın negatif bulunması ve tedavi almamış olması ya da bu test değerine bakılmaması da bu tabloyu desteklemektedir. Ayrıca pegile interferon kullanan hasta sayısının az olması, tedavi yanıtlarını net bir şekilde değerlendirmemizi engelledi. Takip süresi orta vadeyle sınırlı kaldı ve zamanla takipte olan hasta sayısı da azaldı. Son olarak, gruplar arasındaki hasta sayılarının hem az hem de dengesiz olması, istatistiksel karşılaştırmaların güvenilirliğini etkiledi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Delta antikoru pozitif olan hastalar içinde delta hepatiti tanısı alan hastaların az oluşu bize HDV RNA değerinin tanı için elzem olduğunu gösterdi. HDV RNA değerine bakılmayan hepatit B tanılı hastaların da büyük oranda olduğu sonucuna vardık. Hepatit B tanılı hastaların tedavilerindeki başarının çok yüksek oranda olduğunu gördük. Rutin taramalarda hepatit B tanısına yönelik testlere yer verilmesi, bize tarama testlerinde daha ayrıntılı bir metot izlememiz gerektiğini gösteriyor. Ayrıca bu durum bize her Hepatit B tanılı hastadan HDV RNA değerine bakılması gerektiğini, bu sayede delta hepatitinin tanı ve tedavisinde daha etkili olabileceğimizi gösteriyor.

Çalışmamızda Kronik Delta hepatitinde tedavi alan hastaların siroz gelişimi açısından kötü prognostik faktörler olan; AST, ALT, INR yüksekliği, trombositopeni ve albümin değerinin düşüklüğü, çok anlamlı olarak bulunamamıştır. Laboratuvar değerleri ile birlikte hastaların tanı yaşlarının, bilinen diğer kronik rahatsızlıklarının, tedaviye uyum oranlarının, hepatit B tedavisindeki başarı durumunun da etkili parametreler içinde olduğunu düşündük.

Halen en etkili tedavi olduğu düşünülen pegile interferon tedavisinin, HDV-RNA negatifleşmesinde kısmi bir katkı sağlasa da siroz ve HCC gelişimini engellemede yeterince etkili olmadığını gördük. Siroz ve HCC hastalarının tedavi alan, tedavi almayan veya delta hepatiti tanısı almayan hastalarda kestiremeyeceğimiz oranlarda görülmesi, bu durumun farklı parametrelere (tanı yaşı, kronik rahatsızlıklar vb.) bağlı olabileceğini gösterdi. Ayrıca pegile interferon kullanan hasta sayısının az olması, tedavi yanıtlarını net bir şekilde değerlendirmemizi engelledi. Takip süresi orta vadeyle sınırlı kaldı ve zamanla takipte olan hasta sayısı da azaldı.

Çalışmamızda delta hepatiti tanısı alan hastaların ex olma oranları düşük bulundu. Ayrıca ex olma oranlarının çok çeşitli parametrelere bağlı olması bu oranın güvenilirliğini etkilemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. 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(12):997-1003. doi:10.1136/gut.18.12.997
2. Us DA. Virusların moleküler, kimyasal ve morfolojik yapıları. In: Us DA, Ergünay K, eds. *Moleküler, Klinik ve Tanısal VİROLOJİ*. Bilimsel Top Yayınevi; 2012.
3. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet*. 2011;378(9785):73-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
4. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3):523-532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
5. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601
6. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(10):1677-1687. doi:10.1093/infdis/jiz633
7. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):586-592. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.025
8. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos ADO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J*. 2017;14(1):177. doi:10.1186/s12985-017-0845-y
9. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):31-40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
10. Romeo R. Ruolo del virus dell'epatite delta nella patogenesi della cirrosi epatica e del carcinoma epatocellulare: attuali acquisizioni [Role of the hepatitis Delta virus on the pathogenesis of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent advances]. *Recenti Prog Med*. 2010 Feb;101(2):52-6. Italian. PMID: 20433000.
11. Bichko V, Netter HJ, Wu TT, Taylor J. Pathogenesis associated with replication of hepatitis delta virus. *Infect Agents Dis*. 1994 Apr-Jun;3(2-3):94-7. PMID: 7812659.
12. Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, Van Der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta (Δ) virus possesses a circular RNA. *Nature*. 1986;323(6088):558-560. doi:10.1038/323558a0
13. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis d. *Gastroenterology*. 2019;156(2):461-476.e1. doi:10.1053/j.gastro.2018.09.058

14. Poison AG, Bass BL, Casey JL. RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. *Nature*. 1996;380(6573):454-456. doi:10.1038/380454a0
15. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1991 ;364:1-20. PMID: 2020686.
16. Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 6th ed. Wolters Kluwer health - Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
17. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos ADO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J*. 2017;14(1):177. doi:10.1186/s12985-017-0845-y
18. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis d. *Gastroenterology*. 2019;156(2):461-476.e1. doi:10.1053/j.gastro.2018.09.058
19. Poison AG, Bass BL, Casey JL. RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. *Nature*. 1996;380(6573):454-456. doi:10.1038/380454a0
20. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):31-40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
21. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis b and d viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1070-1083.e6. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.024
22. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *WJG*. 2019;25(32):4580-4597. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4580
23. Özacar T. Hepatit D Virüsü. In: Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. Nobel Matbaacılık; 2008.
24. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *Journal of Hepatology*. 2010;52(5):658-664. doi:10.1016/j.jhep.2009.10.036
25. Tseligka ED, Clément S, Negro F. Hdv pathogenesis: unravelling ariadne's thread. *Viruses*. 2021;13(5):778. doi:10.3390/v13050778
26. Mendes M, Pérez-Hernandez D, Vázquez J, Coelho AV, Cunha C. Proteomic changes in HEK-293 cells induced by hepatitis delta virus replication. *Journal of Proteomics*. 2013;89:24-38. doi:10.1016/j.jprot.2013.06.002
27. Liao FT, Lee YJ, Ko JL, Tsai CC, Tseng CJ, Sheu GT. Hepatitis delta virus epigenetically enhances clusterin expression via histone acetylation in human hepatocellular carcinoma cells. *Journal of General Virology*. 2009;90(5):1124-1134. doi:10.1099/vir.0.007211-0
28. Kang YK, Hong SW, Lee H, Kim WH. Overexpression of clusterin in human hepatocellular carcinoma. *Human Pathology*. 2004;35(11):1340-1346.

doi:10.1016/j.humpath.2004.07.021

29. McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene*. 2006;25(11):1639-1648. doi:10.1038/sj.onc.1209373
30. Goto T, Kato N, Ono-Nita SK, et al. Large isoform of hepatitis delta antigen activates serum response factor-associated transcription. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(48):37311-37316. doi:10.1074/jbc.M002947200
31. Treisman R, Ammerer G. The SRF and MCM1 transcription factors. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1992;2(2):221-226. doi:10.1016/S0959-437X(05)80277-1
32. Pugnale P, Pazienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling #. *Hepatology*. 2009;49(2):398-406. doi:10.1002/hep.22654
33. Tosun S. The change in epidemiological pattern of hepatitis delta virus infection and the current situation in our country. *vhd*. 2013;19(1):1-7. doi:10.4274/Vhd.77487
34. Tülek, N, Hepatit D: Viroloji, epidemiyoloji, patogenezi, Klinik Hepatit Akademisi, Hatay, 2016.
35. Rizzetto M. Hepatitis d virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576. doi:10.1101/cshperspect.a021576
36. Kushner T. Delta hepatitis epidemiology and the global burden of disease. *Journal of Viral Hepatitis*. 2023;30(S1):5-11. doi:10.1111/jvh.13797
37. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601
38. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *Journal of Hepatology*. 2021;74(5):1200-1211. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.014
39. Yurdaydin C, Toy M. Hepatitis delta virus infection: a large burden after all? *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(10):1573-1575. doi:10.1093/infdis/jiz634
40. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International*. 2008;28(4):494-498. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x
41. Daw MA, Daw AM, Sifennasr NEM, et al. The epidemiology of hepatitis d virus in north africa: a systematic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*. 2018;2018:1-11. doi:10.1155/2018/9312650
42. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3):523-532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
43. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol*.

2006 Mar;17(1):25-34. PMID: 16830274.

44. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-1026. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.028

45. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiyede Viral Hepatit Önleme Programı 2018-2023.

46. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiyede Viral Hepatit Önleme Programı 2018-2023.

47. World Health Organisation(WHO), Global Hepatitis Report, 2017

48. World Health Organisation(WHO), Global Hepatitis Report, 2017

49. Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *Journal of Hepatology*. 2009;50(5):1043-1050. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.004

50. Caredda F, d'Arminio Monforte A, Rossi E, Farci P, Smedile A, Tappero G, Moroni M. Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. *Prog Clin Biol Res*. 1983;143:245-50. PMID: 6669581.

51. Çelen MK. HDV Enfeksiyonunun Doğal Seyri. In: Tabak F, Balık İ, editors. *Viral Hepatit*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Express Matbaası; 2009. p. 183–6.

52. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A review of hdv infection. *Viruses*. 2022;14(8):1749. doi:10.3390/v14081749

53. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos ADO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J*. 2017;14(1):177. doi:10.1186/s12985-017-0845-y

54. Negro F, Lok AS. Hepatitis d: a review. *JAMA*. 2023;330(24):2376. doi:10.1001/jama.2023.23242

55. Negro F, Bergmann KF, Baroudy BM, et al. Chronic hepatitis d virus (Hdv) infection in hepatitis b virus carrier chimpanzees experimentally superinfected with hdv. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;158(1):151-159. doi:10.1093/infdis/158.1.151

56. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(10):1167-1174. doi:10.1016/S1473-3099(15)00074-2

57. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (Myr202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(1):117-129. doi:10.1016/S1473-3099(22)00318-8

58. Yolcu A, Karabulut N, Alaçam S, et al. Frequency of hepatitis delta virus in hepatitis b surfaceantigen-positive patients. *vhd*. 2019;25(1):14-18. doi:10.4274/vhd.galenos.2018-0018

59. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177-1190. doi:10.1002/hep.31214
60. Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):93-104. doi:10.1111/apt.12788
61. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Constantinescu I, Caruntu F, Sporea I, Grigorescu M. Weight-based dosing regimen of peg-interferon α -2b for chronic hepatitis delta: a multicenter Romanian trial. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011 Dec;20(4):377-82. PMID: 22187703.
62. Bockmann JH, Grube M, Hamed V, et al. High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV co-infection: longitudinal analysis of a German cohort. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):24. doi:10.1186/s12876-020-1168-9
63. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Constantinescu I, Caruntu F, et al. Weight Based Dosing Regimen of Peg-Interferon α -2b for Chronic Hepatitis Delta: a Multicenter Romanian Trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Aug 13];20(4):377–82. Available from: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2011.4.10>
64. Smedile A, Rosina F, Saracco G, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology*. 1991;13(3):413-416. doi:10.1002/hep.1840130305
65. Su C, Huang Y, Huo T, et al. Genotypes and viremia of hepatitis b and d viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis d patients. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1625-1635. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.035
66. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of hdv rna are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. Wedemeyer H, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92062. doi:10.1371/journal.pone.0092062
67. Negro F, Baldi M, Bonino F, et al. Chronic HDV (Hepatitis delta virus) hepatitis. Intrahepatic expression of delta antigen, histologic activity and outcome of liver disease. Published online 1988. Accessed May 21, 2025. <https://iris.unito.it/handle/2318/33663>
68. Caviglia GP, Martini S, Ciancio A, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *Journal of Advanced Research*. 2021;33:183-187. doi:10.1016/j.jare.2021.02.009
69. Mentha N, Clément S, Negro F, Alfaïate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *Journal of Advanced Research*. 2019;17:3-15. doi:10.1016/j.jare.2019.03.009
70. Surana P, Hercun J, Takyar V, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Platelet count as a screening tool for compensated cirrhosis in chronic viral hepatitis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2021;12(3):40-50. doi:10.4291/wjgp.v12.i3.40
71. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis b surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen: an active and progressive disease

unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med.* 1983;98(4):437-441.
doi:10.7326/0003-4819-98-4-437



8. EKLER

8.1.ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
15/10/2024	8	2024/8-1

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Ali Rıza ÇALIŞKAN'nın "Kliniğimizde Kronik Hepatit D tanısı ile takip edilen hastaların takip sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 01/10/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(Katılmadı)

Prof.Dr. Serdar OLT
Üye

(Katılmadı)

Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(Katılmadı)

Dr.Öğr.Üys.Savaş SAĞMAK
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCİ
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Nezir YILMAZ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys.Ayşe TAŞ
Üye

(İmza)

Doç.Dr.Tuba Koç ÖZKAN
Üye