



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Kronik HDV infeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA ve HDV RNA
düzeyleri ile histolojik bulguların hastalığın klinik evreleriyle ilişkisi:
Karşılaştırmalı prospektif klinik çalışma**

Dr. Mehmet Suat YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2008

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA ve HDV RNA
düzeyleri ile histolojik bulguların hastalığın klinik evreleriyle ilişkisi:
Karşılaştırmalı prospektif klinik çalışma**

Dr. Mehmet Suat YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR 2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Fikri Canoruç ve İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, Prof. Dr. Vedat Göral, Prof. Dr. M.Emin Yılmaz, Prof. Dr. Mithat Bahçeci, Prof. Dr. Orhan Ayyıldız, Doç. Dr. Abdurrahman Işıkdogan, Doç. Dr. Alpaslan Tuzcu, Doç. Dr. Mehmet Dursun, Doç. Dr. Şerif Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Dede Şit, Yrd. Doç. Dr. Kadim Bayan, Yrd. Doç. Dr. Ramazan Danış, Yrd. Doç. Dr. Şehmus Özmen, Yrd. Doç. Dr. Şenay Arıkan, Yrd. Doç. Dr. Deniz Gökalp, Yrd. Doç. Dr. Yekta Tüzün, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş, Yrd. Doç. Dr. Davut Akın ve Yrd. Doç. Dr. Timuçin Çil'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Doç. Dr. Kendal Yalçın'a teşekkürlerimi sunarım.

İstataistik analiz çalışmalarında yardımını esirgemeyen Biyoistatistik A.B.D Başkanı Prof. Dr. Yusuf Çelik'e teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği olan değerli hocamız Prof. Dr. Halil Değertekin'e teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez ve Hematoloji laboratuvarlarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, değerli eşim Nermin ve gülcükleriyle bana destek olan oğlum Deniz Çağan'a ve katkılarından dolayı kardeşim Fadime Yalçın'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER	6
TABLolar	7
ÖZET	8
SUMMARY	10
GİRİŞ VE AMAÇ	12
GENEL BİLGİLER	13
A. HEPATİT DELTA VİRÜS İNFEKSİYONU	13
B. HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYONU.....	27
C. KARACİĞER SİROZUNDA PATOGENEZ	47
GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
BULGULAR.....	52
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
CRP	: C-reaktif protein
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖV	: Gastroözefagial varis
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HRS	: Hepatorenal sendrom
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
MHC	: Majör histolojik uyumluluk kompleksi
KHD	: Kronik delta hepatit
KHB	: Kronik hepatit B
PG E2	: Prostaglandin E2
PHT	: Portal hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTZ	: Protrombin zamanı
SAAG	: Serum-asit-albumin gradiyenti
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
TGF-β1	: Transforming growth factor beta1
TNF	: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. HDV ve HBV'nin karşılaştırılması.....	14
Şekil 2. HDV Genom ve Antigenom şemaları.....	17
Şekil 3. HBV-HDV koinfeksiyonu serolojik bulguları.....	23
Şekil 4. HBV-HDV süpirenfeksiyonu serolojik bulguları.....	24
Şekil 5. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.....	29
Şekil 6. HBV viryonunun şematik yapısı.....	30
Şekil 7. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.....	32
Şekil 8. KDH grubunda HDV RNA ile fibrozis evresi ilişkisi.....	61
Şekil 9. KHB'li grupta LogHBV DNA ile ALT ilişkisi.....	61
Şekil 10. KHB'li grupta LogHBV DNA ile AST ilişkisi.....	62

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Siroz (Grup 1) Grubunda olan hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.....	57
Tablo 2. Kronik delta hepatitli (Grup 2) hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.....	58
Tablo 3. Kronik hepatit B’li (Grup 3) hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.....	59
Tablo 4. Tüm hasta gruplarının demografik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin univariete analizi.....	60
Tablo 5. Kronik hepatit B ve D’li hastaların histolojik bulguları.....	60
Tablo 6. Tüm hastaların serolojik ve virolojik bulguları.....	60
Tablo 7. KHD’li hastaların korelasyon sonuçları.....	63
Tablo 8. KHB’li hastaların korelasyon sonuçları.....	63

ÖZET

Giriş ve amaç: Hepatit delta virüsü defektif bir RNA virüsüdür ve viral replikasyon açısından mutlak olarak hepatit B virus yüzey antijenine gereksinim duyar. Kronik hepatit B ve D virüs infeksiyonları asemptomatik taşıyıcılıktan, kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya kadar giden geniş bir klinik spektruma sahiptirler. Fakat bu klinik çeşitliliğin altında yatan mekanizma hala tam anlaşılamamıştır. Bölgemizde hepatit delta virüs infeksiyonu hala yaygın ve ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmadaki amacımız hepatit delta virüs infeksiyonunda hastalığın progresyonuyla korelasyon gösteren biyokimyasal, hematolojik, virolojik, serolojik, histolojik parametreleri incelemek ve kantitatif PCR metoduyla saptanan HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri ile hastalığın evresi arasındaki ilişkiyi irdelemektedir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 220 hasta prospektif olarak alındı. Hastalar hepatit delta virüse bağlı sirozu olanlar (Grup 1), kronik delta hepatit (Grup 2) ve kronik hepatit B’li hastalar (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların biyokimyasal, hematolojik, virolojik ve serolojik parametreleri çalışıldı. Kronik hepatit B ve D’li hastalara histolojik inceleme için biyopsi planlandı. Histolojik skora için Ishak histolojik aktivite indeksi kullanıldı. Ayrıca HBV DNA, HDV RNA düzeyleri kantitatif PCR metodu ile çalışıldı. Sonuçlar üç grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 44’ü (%20) grup 1’den, 86’sı (%39.09) grup 2’den ve 90’ı (%40.9) grup 3’den oluşuyordu. Hepatit delta virüs infeksiyonuna bağlı siroz ve kronik aktif hepatitli grupta kronik hepatit B’li gruba göre HBV DNA’nın anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi. Albumin, hemoglobin ve lökosit değerleri sirozlu hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu. HBsAg titresi, ALT, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve GGT değerleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ferritin ve AFP düzeyleri sirozlu grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. AST ve protrombin zamanı bakımından sirozlu hastalarda hepatit B viruslu gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Alkalen fosfataz bakımından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık bulunmazken, grup 1 ve grup 2’de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Platelet düzeyleri grup 1’de 2. ve 3. gruplara göre ve grup 2’de grup 3’e göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kreatinin, glukoz ve LDH açısından grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptandı. Globulin düzeyleri açısından grup 1’de hem 2. hem de 3. gruba göre ve 2. grupta 3. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Total bilirubin düzeyleri açısından üç grup arasında anlamlı fark olduğu saptandı.

Sonuç: Kronik hepatit delta virüs infeksiyonunda HBV DNA düzeyi hepatit delta virüse bağlı olarak daha düşük düzeydedir. Hepatit delta virüse bağlı sirozu olan ve olmayan gruplar arasında HDV RNA farklı bulunmamıştır. Kronik delta hepatitli hastalarda serum HDV RNA ve fibrotik evre ile nekroinflamasyon skoru ile ALT arasında korelasyon mevcuttur. Bunun yanında kronik hepatit B’li hastalarda ise ALT ve AST ile nekroinflamasyon skoru ve HBV DNA arsında anlamlı korelasyon mevcuttur. Histolojik olarak kronik delta hepatitli hastalarda daha yüksek nekroinflamasyon skoru ve ileri fibrotik evreye bağlı olarak daha ağır bir hastalık formu mevcuttur. Ferritin, total globulin ve AFP düzeyleri hastalık şiddetiyle doğru korelasyon göstermektedir. Bu bulgular kronik HDV infeksiyonlu hastaların takip ve tedavisinde gz önünde bulundurulması yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatit delta virus, PCR, hepatit B virus, HBV DNA, HDV RNA.

SUMMARY

Background and aim: Hepatitis delta virus is a defective RNA virus and it certainly requires hepatitis B virus in terms of viral replications. Chronic Hepatitis B and D virus infections have a wide clinic spectrum beginning from asymptomatic carriers continuing with chronic active hepatitis B, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. However, the mechanism causing this clinical spectrum is still cannot be understood. In our region, hepatitis delta virus is common and still continuing to be a serious problem. In this study, our aim is to analyze biochemical, haematological, virological, serologic, histological parameters correlating with the disease progression and to investigate the relationship between the disease progression, HBV DNA and HDV RNA levels obtained through quantitative PCR method.

Material and method: 220 patients were analyzed prospectively in this study. The patients were divided into three groups: ones who have cirrhosis depending on hepatitis delta virus (Group 1), chronic delta hepatitis (Group 2), chronic hepatitis B (Group 3). Initially, biochemical, haematological, virological and serological variables of patients were studied. Liver biopsy was planned to perform in all chronic hepatitis B and D patients for histological analysis. Ishak histological activity index was used for histological scoring. HBV DNA, HDV RNA levels were also studied through quantitative PCR method. Results of three groups were compared.

Results: Group 1 included 44 patients(%20), group 2 included 86 patients(39.09%), and group 3 included 90 patients (40.9%). It was found out that cirrhotics and chronic hepatitis D sufferers had significantly less level of HDV DNA when compared to the group with chronic hepatitis B. The levels of albumin, haemoglobin and leukocyte count in cirrhotics patients were significantly low. There was no significant difference among three groups in terms of HBsAg titres, ALT, serum iron, serum iron binding capacity and GGT values. The levels of ferritin and AFP was found significantly high in patients with cirrhosis when compared to the other two groups. In group of cirrhotic patients, in terms of time AST and protrombin time was found significantly high when compared to group with hepatitis B virus. In terms of alkalin phosphates there was no significant difference between group 1 and group 2; but it was significantly high in group 1 and 2 when compared to group 3. Platelet levels were significantly low in group 2 when compared to group 3. There was significant difference between group 1 and group 3 in terms of creatinine, glucose, and LDH. Globulin levels were significantly high in group 1 when compared to either the second or the third group; and it was higher in the second group when compared to the third one. There was a significant difference among three groups in terms of total bilirubine levels.

Conclusions: In chronic hepatitis delta virus infections, serum HBV DNA level is lower due to the suppressive effects of hepatitis delta virus. There was no difference between chronic hepatitis D patients with or without cirrhosis in terms of serum HDV RNA levels. There is a correlation between serum HDV RNA and stage of fibrosis, ALT and necroinflammation scores in patients with chronic hepatitis D. In addition, there are correlations between ALT/AST and necroinflammation scores and serum HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B. Histologically, patients with chronic hepatitis D have more severe disease according to higher score of necroinflammation and a more advanced fibrotic stage. There is a correlation between ferritin, total globulin, AFP levels and severity of the disease. It can be useful to take into consideration these findings while following and treating patients with chronic HDV.

Key Words: Hepatitis delta virus, Real Time PCR, hepatitis B virus, HDV RNA, HBV DNA.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit delta virüsü (HDV) defektif bir RNA virüsüdür. HDV, Hepatit B virüsünün (HBV) yüzey antijenini kullanarak koinfeksiyon ve süperinfeksiyon meydana getirir. HDV enfeksiyonu yaygındır fakat İtalya'nın Güney Yakası, Güney Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde endemik olduğu rapor edilmiştir [1].

Hepatit B virüs enfeksiyonlu yetişkinlerdeki HDV enfeksiyonu fulminant hepatit riskini artırır fakat yetişkinlerin sadece %2'si kronik HDV enfeksiyonu içeren anti-hepatit delta antikorı için sürekli pozitif olur. Diğer taraftan HDV süperinfeksiyonlu kronik HBV taşıyıcıları arasından %70'i anti hepatit delta antikorı için sürekli pozitif olur [1].

Kronik HBV ve HDV enfeksiyonları bir asemptomatik fenotip, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomayı içeren çeşitli klinik durumlar geliştirirler. Fakat bu klinik çeşitliliğin altında yatan mekanizma açık değildir [1].

Bu konuda çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar hastalığın progresyonunda HDV'yi suçlarken bazıları da HBV'yi suçlamaktadır. Bizim bu çalışmayı yapmamızdaki amacımız bölgemizin yaygın bir sorunu olan HDV enfeksiyonunun progresyonuyla korelasyon gösteren parametreleri ortaya çıkarmak ve kantitatif PCR metoduyla saptanan HBV DNA ve HDV RNA miktarı ile hastalığın klinik evresi arasındaki ilişkiyi irdelemektedir.

GENEL BİLGİLER

A. HEPATİT DELTA VİRÜS İNFEKSİYONU

A.1 TANIM

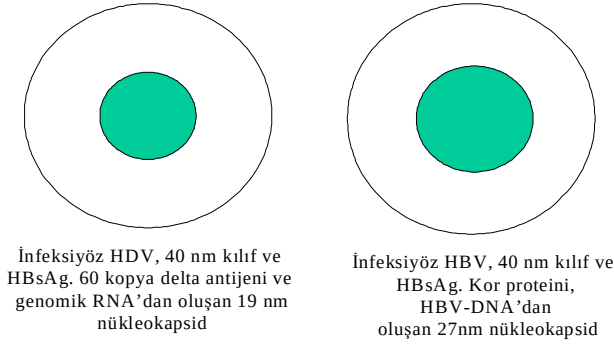
Rizzetto ve arkadaşlarının [2] 28 yıl önce, hepatit B virusu (HBV) ile infekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde immunofluoresan yöntemi ile gösterdikleri ve HBV'nin o güne dek tanımlanmamış yeni bir antijeni olarak değerlendirdikleri yapının, sonraki çalışmalarda farklı bir etkene ait olduğu belirlenmiş ve bu yeni hepatotrop mikroorganizma, hepatit delta virusu (HDV) olarak isimlendirilmiştir. Özellikle 1986 yılında HDV genomunun klonlanması ve dizi analizinin gerçekleştirilmesi, etkenin çeşitli özelliklerinin belirlenmesini mümkün kılmış; sonuçta o güne dek tanımlanmış ve insanlarda hastalık etkeni olan virüslerden farklı, bitki patojenlerine yakın bir etken ile karşı karşıya olduğumuz anlaşılmıştır [3]. Özellikle RNA tipi genomun yapısal özellikleri ve replikasyon mekanizması, HDV'nin, viroidler ve bitkilerde rastlanılan virüsler ile ortak özelliklere sahip, alışlagelenin dışında bir patojen olduğunu kanıtlamaktadır [4].

A.2 VİROLOJİ

HDV 36 nm çapında olup, 22 nm çapında HBsAg ve 42 nm çapında HBV partikülünden farklıdır. HDV, HBV'ye benzemektedir, ancak HBV'nin 27 nm'lik nükleokapsidine karşın, HDV'nin nükleokapsidi 19 nm'dir ve nükleokapsid RNA ile bir fosfoprotein olan delta antijeninden oluşur [5].

Hepatit delta virüsü

HDV, infeksiyon etkeni olarak HBV ile anlam kazanmaktadır. HBV'den tamamıyla farklı olan bu virus infeksiyon için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin yüzeyel proteinleri HBV'nin yüzey antijeni tarafından oluşturulur ve HBsAg'nin S-, M- ve L- formlarını içerir. HBV'den kaynaklanan bu zarf 1.7 kb tek iplikçikli HDV genomu ile birlikte büyük (L-HDAg) ve küçük (S-HDAg) delta antijenlerinin 60 kopyasından oluşan 19 nm'lik bir nükleokapsidi çevreler (Şekil1) [5]. HDV büyük oranda viroidlere benzer ve deltavirus genusunun tek üyesidir. Bütün genom dizileri 3 farklı virus izolatından elde edilmiştir [6]. Viroidler küçük, çıplak RNA molekülleri olup bitkilerde infeksiyona neden olur. Viroidler HDV-RNA'sındaki gibi, self cleavage (spontan kırılma) ve RNA self ligation (spontan bağlanma) fonksiyonlarına sahiptir. Viroidler HDV'den daha küçüktür (<400 bp) ve protein kodlamazlar. Oysa HDV 1700 nt'lik genoma sahiptir ve Hepatit delta antijenini kodlar [6].



Şekil 1. HDV'nin ve HBV'nin karşılaştırılması

Viral genom

HDV viryon partikülleri yaklaşık 36 nm çapında RNA genomu ve HDAG ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir. HDV, HBV olmadan yayılamadığı için HBV ile infekte hücreden çıkarken HBV'ne ait bir zarf alır. Bu zarf HBsAg'nin her üç formunu da (L,S,M) içerir. HDV sirküler, negatif tek iplikçikli RNA genomu içerir. HDV 1700 bp içeren, insan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip defektif bir RNA virusudur. HDV sadece hepatositlerde replike olur, ekstra hepatik replikasyona dair bir bulgu yoktur [7].

1700 bp büyüklüğünde genom daireseldir, fakat G+C oranının yüksek olması ve yine yüksek oranda internal baz çifti tamamlayıcılarının olması nedeniyle, genom kendi üzerine katlanabilir ve stabil dallanmamış rod-like (çomaksı) yapıda bulunur [6]. Denatüre olduğunda ise dairesel yapıda görülür.

Genomun yaklaşık %70'i çift halledir (çift olmayan kalan kısım büyük olasılıkla interferonun etkin indüksiyonunu engellemektedir). Genomik RNA ve komplementer antigenom, spontan kırılma ve spontan bağlanma reaksiyonlarının yürütülmesi için ribozim fonksiyonu görür [7, 8].

Son çalışmalar nükleotid dizisindeki çeşitliliğe dayanarak en az 3 farklı genotip şeklinde gruplandırılabilceğini göstermiştir (Genotip 1, 2, 3). Dünyada yaygın olarak bulunan ve ciddi patojen olan tip Genotip 1'dir. Genotipler arasında davranış, hastalık şiddeti ve tedaviye cevap açısından bir farklılık tespit edilmemiştir [8]. Genotip 2 Asya'da bulunmuştur ve daha hafif bir karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Genotip 3 Güney Amerika'da görülmektedir ve çoğunlukla ciddi enfeksiyona neden olmaktadır [6,8].

Enfekte hücrede viral RNA

Enfekte hücre yaklaşık 300.000 viral genomik RNA ve bunun dışında farklı 2 RNA içerir. Birincisi viral genomik RNA'nın komplementeri olup, antigenom olarak adlandırılır ve hücrede 50.000 kopya bulunur. İkincisi ise delta antijenini kodlayan 800 bp'lik polyadenile olmuş mRNA'dır ve hücrede 600 kopya bulunur. Delta antijeni HDV'nin yaptığı tek proteindir. Hem genomik hem de antigenomik formlar karaciğer hücrelerinde gösterilebilir, ancak serumda sadece antigenomik form bulunabilir [4,6].

HDV RNA genomu HDAg'nini kodlayan bir open reading frame ve gerçek ribozim aktivitesi olan yaklaşık 85 nukleotidlik bir dizi içerir. RNA replikasyonu için HDV ribozim aktivitesine gereksinim vardır [9]. Genomik ve antigenomik RNA çomaksı yapıda kendi üzerine katlanmış olup her ikisi de RNA ribozim olarak fonksiyon görmektedir. Her RNA özgül olarak spontan kırılmanın olduğu tek bir bölgeye sahiptir. Bu kırılma bölgeleri psödoknot olarak bilinen 4 köklü yapı oluşturan viral RNA'ya karşılık gelen bölgelerdir. Genomik ve antigenomik RNA'larda kırılmanın olduğu bölgelerde spontan bağlanma reaksiyonları ortaya çıkar. Ayrıca HDV RNA'sındaki spontan kırılma aktivitesi viral yaşam siklusu esnasında inhibe edilmesi gereken potansiyel letal aktivitedir. Çomaksı düzenleme ribozim dizileri arasında oluşur ve viral genomda 'attenuator diziler' olarak adlandırılır. Bu olay ribozim aktivitesi için gereken psödoknot yapının oluşumunu engelleyerek, viral genomun kendi kendini ikiye kesmesine engel olur [4,6]. Viral replikasyon esnasında konak spesifik faktörler (veya RNA chaperonlar) bu attenuator dizilerle ilişkisini önleyerek replikasyon esnasında ribozimi aktive eder [10].

HDV'nin hayat siklusu

Konağa giriş HBV'den derive olmuş viral zarf ile olur. Viral RNA konak hücre çekirdeğinde komplementer pozitif RNA kullanılarak replike olur. Replikasyonda hücrenin RNA polimeraz 2 enzimi rol alır. Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu enzim RNA kalıbını kullanarak işlemi yürütür. Bu işlemlerin viral RNA yapısına bağlı olabileceği, ancak HDAg'ne bağlı olmadığı görülmektedir. HD antijeninin 24 kD ve 27 kD büyüklüğünde S ve L olmak üzere iki türü vardır. Her ikisinde aynı ATG kodonundan başlar ve N terminal sekansları benzerdir, ancak sonlanma kodonlarının kullanımında farklılık vardır. Delta antijeninin kısa formu (S-HDAg) genom replikasyonunun ilerlemesi için gereklidir ve RNA chaperon aktivitesi olduğuna inanılır [9]. Delta antijeninin büyük formu (L-HDAg) genom replikasyonunu inhibe eder, ancak viryon partiküllerinin taşınmasında ve bir araya getirilmesinde ihtiyaç duyulur [6,10].

HDV RNA'nın sentezi

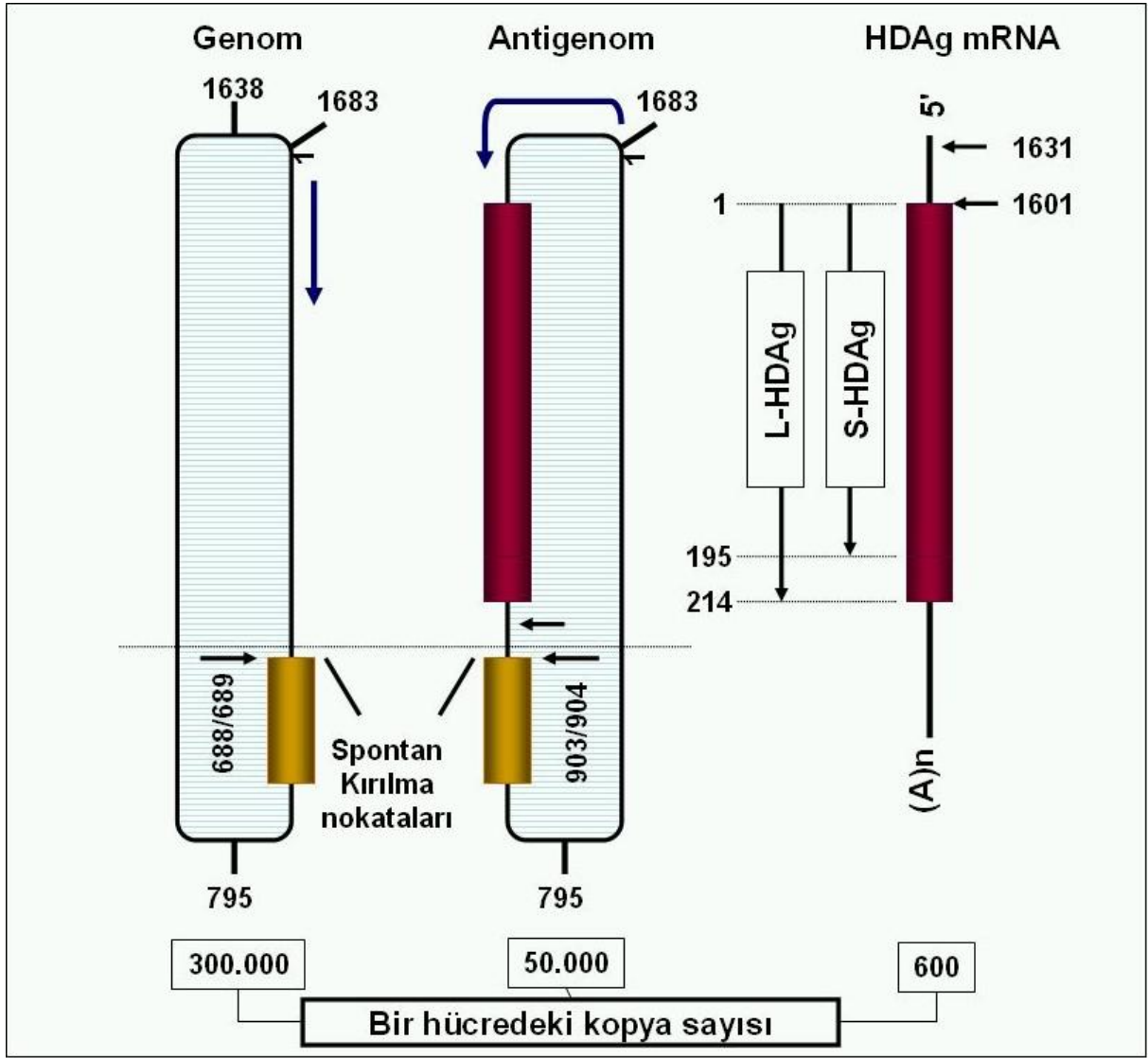
Genomik RNA'nın transkripsiyonu, çomaksı yapının tepesine yakın yerdeki tek bir pozisyondan başlar. Yeni sentez edilen RNA poliadenilasyon işlemine tabi tutularak delta antijenini kodlayan mRNA serbest kalır. Devam eden transkript spontan kırılmaya uğrar ve transkripsiyon viral genom etrafında devam eder, bu esnada poliadenilasyon baskılanır. PoylA sinyalinin baskılanması ya uzun, çomaksı, ilk transkriptte benzemeyen RNA türlerinin yapısı yoluyla ya da çomaksı RNA'ya bağlanan ve daha sonra poliadenilasyonu baskılayan HDag'nin aktivitesi yoluyla. RNA sentezi devam ederken, uzayan antigenomik RNA ikinci bir spontan kırılmaya uğrar. Bu işlem spontan bağlanma ile devam eder. Bunu takiben tam olan, kapalı sirküler, antigenomik RNA oluşur. Daha sonra bu antigenom yeni genomik RNA'lar oluşturmak için transkripsiyona uğrar (antigenomda RNA uzaması işlemini etkileyecek polyA bölgesi yoktur). Bu nedenle antigenom her bir genom biriminin spontan kırılma sonucu serbest kalması yoluyla 'rolling circle' mekanizması kullanılarak replike olur [8,11].

Translasyon

HDV sadece tek bir mRNA türü üretir, fakat delta antijeninin 2 farklı formunu kodlar. Bu özgül post transkripsiyonel RNA editing (ekleme) olayından dolayı, virusun aynı mRNA'dan 2 protein yapmasına olanak tanır. S-HDag'nin 195 aminoasidinin sonunda sonlandırıcı UAG kodonu UGG triptofan kodonuna değişir ki bu trp'nin protein ile birleşmesine neden olur, C terminalinin 19 aminoasit eklenip genişlemesi ile HDag'nin 214 aminoasitlik (L-HDag) formu üretilir (Şekil2) [5,6].

HDag'nin her iki formu da RNA'ya bağlanır ve her ikisi de nükleer lokalizasyon sinyali içerir, ancak proteinler önemli fonksiyonel farklılıklara sahiptir. S-HDag replikasyon için gerekli iken, geniş formu replikasyonun güçlü inhibitörüdür. Diğer taraftan ise, sadece L-HDag virionlarda paketlenmiştir ve virüs oluşumunda gereklidir.

Virus oluşumunda L-HDag gereksinimi en az bir parçasındaki post-translasyon modifikasyonuna maruz kalma kabiliyeti ile ilişkilidir. Özgül olarak L-HDag'nin C-terminalindeki son dört rezidü Cys-xxx'tir. Bu olay prenilasyon olarak bilinen işlemdeki uzun zincirli lipidlerin proteinlere eklendiği bölgeye karşılık gelir.



Şekil 2. HDV Genom ve Antigenom Şemaları

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

HDV replikasyonu esnasında S-HDAg'yi kodlayan S genomları, L-HDAg'yi kodlayan L genomlarına mutasyonel yolla dönüşür. Bu reversibl tek baz çifti mutasyonu ile S-HDAg tarafından yürütülen viral replikasyon, L-HDAg oluşumu ile viryon morfogenezisi ve paketlenmesi gerçekleştirilir. Bu olay virus yaşam siklusunda spesifik bölgeye RNA eklenmesine bağlı bir basamaktır [5]. HDV'deki spesifik bölge eklenme reaksiyonu viral RNA'nın 1012. pozisyonu bölgesindeki çomaksı yapıyı oluşturma kabiliyetidir. Böylece RNA sekonder yapısı RNA eklenmesinde kritik role sahiptir.

Özellikle HDV genomik dizileri, genomik RNA üzerinde 1012. pozisyonunda sitozin veya üridin içerir. Üridin varlığı komplementer antigenomik RNA üzerinde sonlandırıcı bir kodonun oluşumuna neden olur. Bu değişim meydana geldiğinde protein translasyonu sona

erer ve HDağ'nin 195 aminoasitlik bir formu oluşur. Eğer üridin değil de sitozin var ise bu durumda HDağ'nin 214 aminoasit içeren daha büyük formu oluşur.

HDV'deki RNA eklenme mekanizması, adenozinin deaminasyonu sonucu, bunun inozin'e çevrilmesi ile gerçekleştirilir. Bu HDV antigenomik RNA'sında guanozin ile adenozin'in yer değiştirmesiyle sonuçlanır [12]. Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda olayın sadece antigenomik RNA üzerinde değil, genomik RNA üzerinde de gerçekleşebileceği ifade edilmektedir [13, 14].

Adenozinin inozine değişimi hücresel enzim olarak bilinen çift zincirli RNA adenozin deaminaz (double-stranded RNA adenosine deaminase = dsRAD) tarafından yapılmaktadır. Bu değişimin önemi inozinin, guanozin gibi C ile eşleşmeyi kabul etmesidir. Sonuç olarak hücrenin translasyonel mekanizması inozini guanozin olarak yorumlamasıdır. İlginç olarak oksidatif deaminasyon olayı ya dsRAD tarafından ya da RED 1 olarak bilinen enzim tarafından katalize edilir. Hücresel RNA'larda ayrıca meydana geldiği gösterilmiştir.

HDV oluşumu ve HBV ile etkileşimi

HDV virusunun oluşumu, HBV'nin veya bağlantılı bir hepadnavirusun kılıf proteinlerinin kullanımını gerektirir. Ayrıca LHDağ ise enfeksiyöz HDV partikülünün olgunlaşması için gereklidir. Oysa S-HDağ enfeksiyöz HDV partikülünün olgunlaşması için gerekli değildir, ancak HDV partiküllerinin içinde bulunmaktadır [10].

HDV ve deney hayvanları

HDV doğada yalnızca insanda bulunur ve deneysel olarak HBV ile birlikte primatlara bulaştırılabilir. HDV çalışmaları için şempanzeler iyi bir modeldir, enfeksiyon insanlardakine benzemektedir [15].

A.3 EPİDEMİYOLOJİ:

Hepatit delta virüs (HDV) enfeksiyonu bütün dünyada görülen önemli bir karaciğer hastalığıdır. HDV ilk defa 1977 yıllarında tarif edilmesine rağmen oldukça eskiden beri var olan bir virüstür. 1930'larda Brezilya'da yapılan ve saklanan karaciğer biyopsi örneklerinde HDV'ye rastlanmıştır. Ayrıca 1947'lerden beri saklanan ABD ordusu kan örneklerinde ve 1976'da Los Angeles'teki kanlarda yine HDV tespit edilmiştir [17].

HDV enfeksiyonunun dünyadaki epidemiyolojik özellikleri genel çizgileri ile HBV'ye benzemektedir. Ancak HDV ile HBV epidemiyolojisi arasında bazı önemli farklar da vardır. HBV'nin orta endemisite gösterdiği bazı bölgelerde HBV ile HDV sıklığı benzerlik göstermemektedir. Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Afrika ve Alaska'da HBV sıklığı yüksek buna karşılık HDV sıklığı düşüktür. Buna karşılık Akdeniz Ülkeleri'nde HDV sıklığı HBV'ye paralellik göstermektedir. Örnek olarak HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında anti-

HDV oranı İtalya'da %20-30 iken, Japonya'da %3'den azdır. Bu bölgesel farkın nedeni bilinmemektedir.

HDV enfeksiyonu endemisitenin yüksek olduğu bölgelerde HDV süperenfeksiyonu şeklindedir. HDV çocukluk ve adolesan çağında alınır, yakın temas ön plandadır. HDV enfeksiyonu epidemiyaptığı zaman daha çok çocuklar ve genç erişkinleri tutar, fulminant seyir ve ölüm görülebilir. Bu örneğe en çok Amazonlar'da rastlanmaktadır. Endemisitenin düşük olduğu bölgelerde ise HDV koinfeksiyon şeklindedir. Erkeklerde sıktır ve parenteral bulaşım ön plandadır.

HDV enfeksiyonu 4 endemite örneği göstermektedir. Yüksek endemite örneğinde anti HDV pozitifliği, HBsAg taşıyıcılarında %20'nin, KBH'de ise %60'ın üstündedir. Bu oranlar orta endemisitede %10-19 ve %30-60, düşük endemisitede %3-9 ve %10-25, çok düşük endemisitede ise %0-2 ve %10'a inmektedir. Endemisitenin ülkelere göre dağılımı da farklılıklar gösterir. En yüksek oranlar Afrika, Güney Amerika, bazı Avrupa ve Orta Doğu Ülkeleri'nde görülür. Türkiye ve diğer Akdeniz Ülkeleri'nde orta sıklık söz konusudur.

HDV'nin genotip dağılımı da bölgesel özellikler göstermektedir. Son zamanlarda HDV genotipleri 7'ye çıkmıştır. Daha önceki bilgilere göre 3 tip olan genotipler aynı zamanda prognozla da ilgili görülmektedir. Türkiye'de genotip 1 hakimdir.

HBV aşısı ile HDV enfeksiyonu sıklığında belirgin azalma olmuştur. Günümüzde Batı Ülkeleri'nde HDV artık seyrek rastlanan bir hastalıktır. Ülkemizde de son yıllarda HDV enfeksiyonu azalmakta ve HDV'li hastaların yaş ortalaması giderek artmaktadır. Bu durum HDV'li vakaların giderek azaldığını göstermektedir. Bu azalmada Batı Ülkeleri'nde olduğu gibi HBV aşısının yanı sıra HBV ile ilgili bilgi ve önlemlerin artmasının rolü olmuştur. Ancak son yıllarda Batı Avrupa'da, Doğu Avrupa'dan gelen göçmenler ve benzer şekilde yurdumuzda Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan Batı Anadolu'ya göçler nedeni ile HDV sıklığında artma izlenmektedir [18].

A.4 BULAŞMA YOLLARI:

Bulaşım esas olarak parenteraldir, kan ve kan ürünleri ile olur. Vertikal geçiş HBeAg varlığına bağlıdır. Perinatal bulaşım nadirdir. Seksüel ve aile içi bulaşım vardır, ancak HBV'ye göre daha düşük orandadır. HDV enfeksiyonu diyaliz hastaları ve hemofilik hastalarda daha sıktır [16].

A.5 PATOGENEZ:

HDV, HBV ile aynı anda (koinfeksiyon) veya sonradan HBV enfeksiyonuna katılımı yoluyla (süperenfeksiyon) enfeksiyon oluşturmaktadır. Koinfeksiyonların büyük kısmı remisyon gösterirken %2.4-4.7'si kronikleşir [19, 20]. Bu seyrin sebebi; HDV'nin HBV

replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli optimal koşulların ortadan kalkmasına bağlanmaktadır. Süperinfeksiyonluların ise %50-70'inde ağır akut hepatit formları gelişmekte ve %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir. Bunda ise D virüsünün B'nin ağırlıklı kolonize olduğu hepatositlerikendi replikasyonu için infekte etmesinden kaynaklanır. Hem koinfeksiyon hem de süperinfeksiyonda fulminant hepatit ve ölüm insidansı hepatit B'den 5 kat daha yüksek olup %5 civarındadır [21].

HDV infeksiyonunun ciddi ve hızlı bir hastalık progresyonu göstermesi onu yüksek patojenik virüs haline dönüştürmektedir. HDV infeksiyonlu hastaların %70'inde siroz gelişmektedir. Genellikle siroza progresyon 5-10 yıl kadar sürmekte ise de bunların yaklaşık %15'inde ilk birkaç yıl içinde görülmektedir. Bununla birlikte siroz gelişiminden sonra yıllarca stabil olarak devam edebilmektedir [5,6].

HDV infeksiyonunun patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. HDV'nin direkt sitopatik etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. HDV'nin küçük ve büyük proteinlerinin deneysel modellerde infekte hücrelerdeki ekspresyonu; büyüme potansiyelini azaltmış veya toksisiteye neden olmuştur. Küçük proteininin avian hücrelerinde eksprese olduğunda ise anlamlı olarak apoptosisi indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte HDV ile infekte insanların hepatositlerinde, transgenik fare modellerinde ve sadece Delta antijeni eksprese eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarı saptanmadığını dolayısıyla sitopatik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [22-25].

Hastalığa yanıtta oluşan farklılıklar virüse, konağa veya çevresel faktörlere bağlı olabilir. Viral faktörler arasında HBV ve HDV replikasyonu arasındaki ilişki, yüksek sensitif PCR testleri kullanılmasıyla tekrar değerlendirilmeye alınmıştır. Kronik HDV infeksiyonlu hastaların büyük bir kısmında anti-HBe pozitif ve düşük düzeyde HBV DNA replikasyonu vardır [26, 27]. HDV negatif kronik hepatit B'li hastalardakinin aksine kronik hepatit D'li hastalardaki HBV DNA ile ALT arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu da bu hastalarda karaciğer hasarının başlıca nedeninin HDV olduğunu göstermektedir [27]. Benzer bir şekilde asemptomatik HDV taşıyıcılarında HBV baskılanmıştır [28]. Bununla birlikte HDV'nin düşük düzeyleri ile karakterize paterninde, orta düzey yükseklikte ALT ile birlikte HBV reaktivasyonu, Tayvan'lı delta hepatitli hastalarda tarif edilmiştir [29]. Damar içi madde bağımlılarında HDV infeksiyonu en sık HBeAg pozitifliği ve aktif HBV replikasyonu ile birliktelik gösterir. Bu patern HDV'nin patojenitesini artırabilir [30].

HDV replikasyonun konak hücre proliferasyonu üzerine zararlı etkileri in vitro transfekte edilmiş hücrelerde gösterilmiştir [31]. HDV süperinfeksiyonu sonrası karaciğer hücrelerinin mononükleer hücreler tarafından belirgin olarak infiltre olması, delta hepatitinde

karaciğer hasarının primer olarak immun sistem aracılıklı olabileceğini düşündürmüştür. Daha sonraları yapılan çalışmalarda da HDV'li hastaların periferik kanlarında infeksiyon aktivitesinin düşmesi ile ilişkili olarak HDV-Ag'e spesifik T hücre (CD4+ ve CD8+) yanıtı saptanmış ve delta antijenine spesifik CD4+Th (T hepler) yanıtının karaciğer hasarının artmasında ve viral klerenste etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunlar aktif delta hepatitinde gösterilemediğinden konak immun sistemin (CD4+ ve CD8+ T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rolü olduğu olası görülmemektedir [32,33]. Bununla birlikte otoimmun olguların multiplerinde kronik hepatit D varlığı rapor edilmiştir.

HDV antijenleri kodlayan dizilerdeki özellikle B ve T hücre epitoplarındaki genetik rekombinasyon virüsün evolüsyonunda ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim akut alevlenme sonrası S-HDAg (küçük delta antijeni)'nin B hücre epitoplarında aminoasit değişiklikleri sonucu meydana gelmiş yeni dominant epitoplar saptanmıştır. Bu değişiklikler sonucunda konağın immun yanıtından kaçmasını sağlayan kaçak (escape) mutasyonlar meydana gelebildiği de bildirilmiştir [21]. Ayrıca viral persistans ve hastalığın seyri ile ilişkili olan birçok viral infeksiyonda saptanmış defektif virüsler kronik HDV infeksiyonlu hastalarda da saptanmıştır. Bunlar doğal tipleri olmadıkça replike olamaz ve yeni bir virüs yapısı oluşturamazlar. Bu parametrelerin HDV'nin yüksek kronisitesinde ve patojenezinde etkili olduğu düşünülmektedir [22].

Kronik hepatit D'nin doğal seyrini değiştirebilecek diğer faktör diğer virüslerle koinfeksiyondur. Üçlü infeksiyonlarda HDV'nin hem HBV ve hem HCV'yi inhibe ederek dominant rol oynadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Kronik HDV infeksiyonu eşzamanlı HIV infeksiyonundan ise pek etkilenmemektedir. Yalnız bu vakalarda HDV'ye karşı antikor immun yanıtı yoktur veya saptanması çok zordur [23].

Hepatit D'nin klinik gidişi ve viral genotipler arasındaki ilişki, son yıllarda önemli bir araştırma alanını teşkil etmektedir. Bununla birlikte Hepatit D'nin şiddeti ve patojenezinde genotiplerin farklı bir rol oynayıp oynamadığı sorusuna cevap ise hala bulunamamıştır. Ancak genotip 3 ile fulminant hepatit gelişimi arasındaki bağlantı bu genotipin yüksek bir patojeniteye sahip olduğunu göstermektedir. Öt yandan genotip 1'in fulminant hepatitin de dahil olduğu hastalığın şiddetinin geniş bir spektrumuyla birlikte görülmesi hastalığın patojenezinde genotipin direkt rol oynadığı görüşüne uymamaktadır [23].

A.6 KLİNİK SEYİR

HDV infeksiyonu ancak HBsAg taşıyıcısı olgularda ortaya çıkabilmektedir. HDV infeksiyonunun tabii seyri oldukça değişik şekillerde olabilmektedir. HDV yüksek patojeniteye sahip bir virüs olarak oldukça hızlı ilerleyen bir hastalık şeklinde seyredebilir.

Ancak çok nadir olarak kendiliğinden iyileşme de gösterebilmektedir. Toplam olguların %70 kadarında siroz gelişimi olabildiği ve bunların yaklaşık %15'inde siroz hastalığının ilk 1-2 yılında gelişmektedir. Hastalık uzun seyirli de olabilmektedir. HBV taşıyıcısı hastalarda HDV enfeksiyonunun eklenmesi, ortalama 6,6 yıllık bir kompanse siroz sonucunda hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır.

HDV enfeksiyonunun muhtemel seyir şekilleri; akut, kronik, fulminan ve siroz/hepatosellüler karsinom gelişimi şeklinde sıralanabilir.

HDV enfeksiyonunda kuluçka süresi 21 gün ile 2 ay arasındadır. Klinik bulgular, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık gibi genel enfeksiyon bulguları şeklinde başlamaktadır. Yaklaşık 3-7 gün sonra sarılık ortaya çıkabilir. Bu bulgulara karaciğer fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir. Akut enfeksiyon tablosu 15-75 gün kadar devam eder ama genellikle birkaç haftada iyileşmeye başlar. Klinik tablonun ağırlığı ve seyri çok değişkenlik gösterir. İyileşme döneminde önce iştah açılır ve sarılık azalmaya başlar. Yorgunluk ve halsizlik hissi daha uzun süre devam edebilir. Bu durum iyi seyirli ve kendini sınırlayan olgular için geçerlidir. Akut olguların yaklaşık %5-20'si kaybedilmektedir [34, 35].

Akut HDV enfeksiyonu

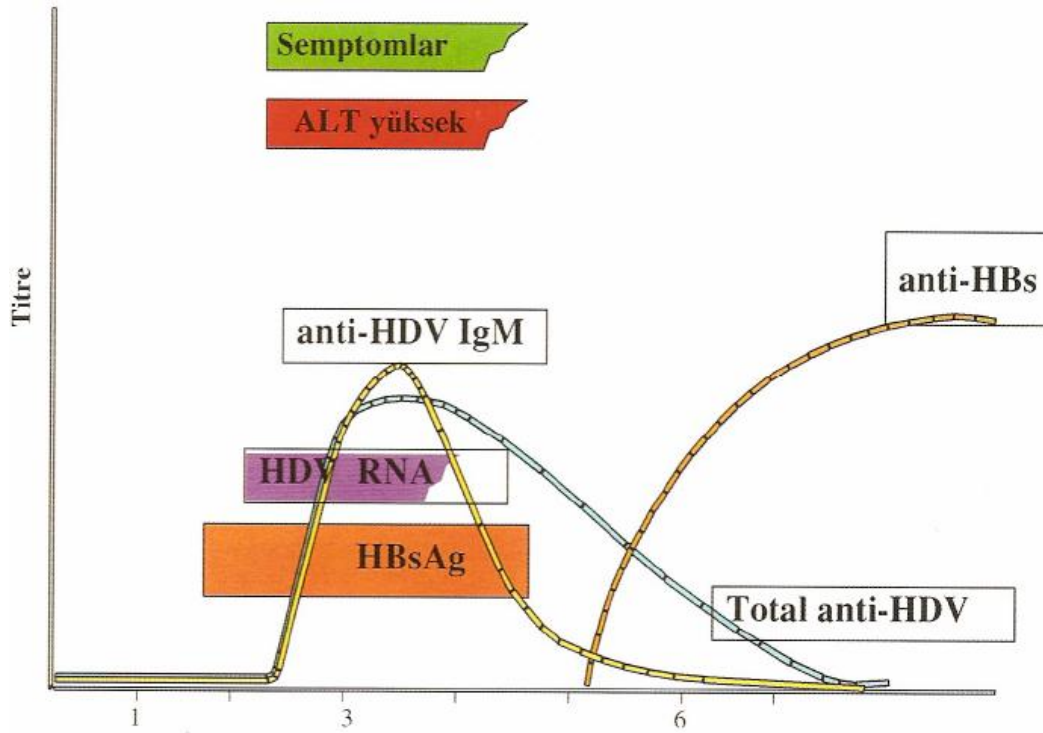
Hepatit delta virüsü ile enfekte olan olguların yaklaşık üçte ikisinde diğer hepatotrop viruslarla oluşanlara benzer akut viral hepatit gelişmektedir. HDV ile oluşan akut enfeksiyonları klinik seyir, tanı ve akıbetleri açısından iki farklı formda ortaya çıkarlar.

Koinfeksiyon formu: daha önceden HBV taşıyıcılığı olmayan kişiye eşzamanlı olarak HBV ve HDV enfeksiyonlarının bulaşıyla ortaya çıkan delta enfeksiyonu tablosudur. Süperenfeksiyon formu ise önceden Hepatit B taşıyıcısı olan kişide, bunun üzerine eklenen HDV enfeksiyonu ile oluşan tablodur. Koinfeksiyona göre süperenfeksiyon daha ağır seyreder [6, 12, 13].

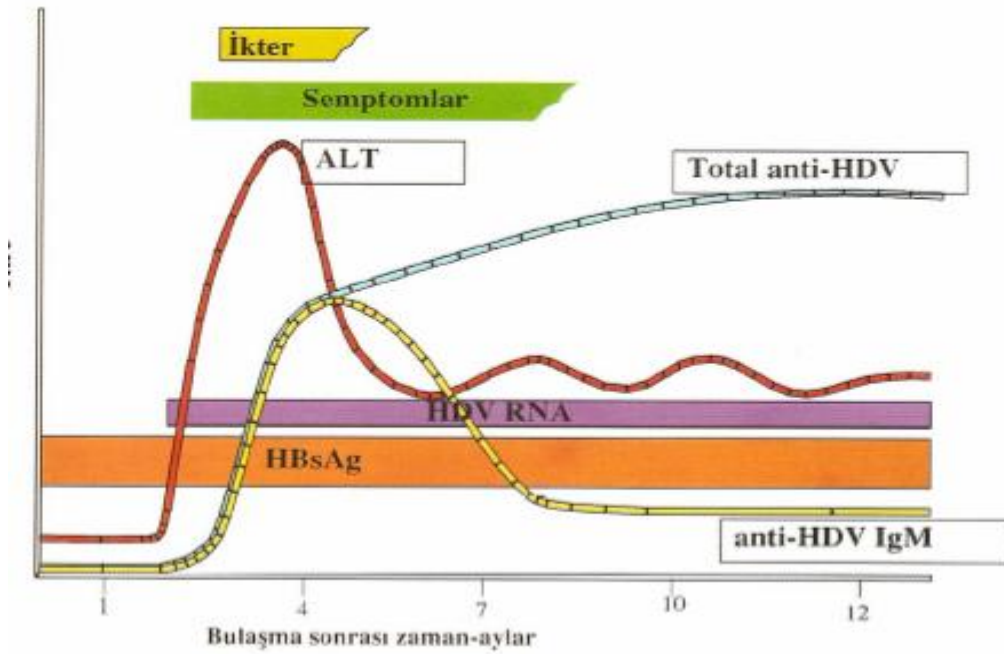
Akut hastalığın koinfeksiyon formunda HBV ve HDV bulaşı genellikle birlikte ya da çok kısa süre aralıkla meydana gelmiştir ve tablo tek başına olan akut Hepatit B enfeksiyonundan ayırt edilemez. Klinik ve laboratuvar (Delta göstergeleri hariç) bulgular tamamen aynıdır. Delta koinfeksiyonu tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha ciddi hastalık oluşturduğu ve yüksek fulminan hepatit riski taşıdığı (%2-20) kabul edilmektedir. Bazı olgularda bifazik karaciğer enzim yüksekliği tablosu görülebilir. Koinfeksiyon olgularında kronikleşme riski düşüktür [35].

Süperenfeksiyon olgularında klinik seyir genellikle akut başlar ve daha şiddetlidir. İnkübasyon süresinin daha kısa olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca bu olgularda fulminan seyir daha sık görülebilir. İlerleyen yıllarda %70'lere varan oranda siroza ilerleme olmaktadır.

Oysa bu oran tek başına HBV taşıyanlarda %15-30 civarındadır. Süperinfeksiyonun büyük oranda kronikleştiği bilinmektedir. Özellikle bazı HDV genotiplerinin (Genotip 3) daha hızlı seyirli süperinfeksiyon yaptıkları kabul edilmektedir. Klinik seyir açısından farklılık arzeden Genotip 2b'nin bir alt tipinin (2b M alt tipi) olduğu da bilinmektedir. Bu alt tipin yaptığı hastalıklar da daha sık kronikleşmekte ve daha hızlı siroza ilerlemektedir [30].



Şekil 3. HBV-HDV koinfeksiyonu serolojik bulguları



Şekil 4. HBV-HDV Süperenfeksiyonu serolojik bulguları.

Kronik HDV enfeksiyonu

Akut olguların %2-5 kadarı kronikleşmektedir. Kronik hepatit formunda ise anormal karaciğer transaminaz değerleri, HBsAg pozitifliği devamlılığı, anti-HDV titre artışı ve serumda HDV-RNA'nın pozitif kalmaya devam etmesi gibi bulgular vardır. Serolojik testlerden HDV-RNA, anti-HDV IgM, HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif olarak devam eder [34]. HBV-DNA ise genellikle baskılanmıştır. Kronik HDV genellikle süperenfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Süperenfeksiyon olgularının yaklaşık %15'inde siroz gelişimi yaklaşık 12 ay içinde olmaktadır. Olguların %15-20'sinde ise spontan iyileşme görülmektedir. Geri kalanlarda yavaş bir siroz gelişim seyri beklenmelidir. Gençlerde siroza gidiş daha sıktır [36, 37, 38].

Süperenfeksiyon olgularını üç faza ayırmak mümkündür: aktif HDV replikasyonu ve yüksek ALT düzeyiyle birlikte HBV'nin baskılanması, kronik faz, HDV'nin azalması ve orta düzeyde ALT yüksekliği ile birlikte HBV reaktivasyonu ve geç faz, virüs replikasyonu ile siroz ve HSK gelişimi veya her iki virüsün ciddi şekilde azalması ile remisyon [34].

Kronik HDV olguları tipik değildir ve diğer hepatitlerden klinik olarak ayrılamazlar. Kronik HDV enfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda görülür ve HDAg'de karaciğer dokusundan immunohistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilir [39, 40].

Fulminan hepatit

HDV enfeksiyonlarında tek başına HBV enfeksiyonlarına göre daha sık fulminan gidiş görülebilmektedir. Özellikle süperenfeksiyon olgularında fulminan seyre gidiş olabilmektedir.

HDV olgularında diğer hepatit türlerinin on katı daha sık fulminan seyir geliştiği kabul edilmektedir. Toplam fulminan hepatit olgularının %3-25'ini Delta hepatitinin yaptığı kabul edilmektedir. HBV pozitif olgularda gelişen fulminan olguların yaklaşık %30'undan HDV sorumludur. Hiperendemik bölgelerdeki salgınlarda %20'leri aşan mortalite görülebilmektedir. Fulminan hepatit ensefalopati ve koagülasyon bozukluğuyla seyreder. Başlangıçta uyku bozuklukları, konfüzyon, konsantrasyon azalması, kişilik bozuklukları gibi değişiklikler görülür. İleri olgularda anormal davranış biçimleri, uykuya meyil ve koma gelişir. İleri derecede sarılık, ALT ve AST değerlerinde azalma görülmesi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir. Olguların yaklaşık %80'i ölümlle sonuçlanmaktadır. Erken dönem karaciğer transplantasyonu yapılabilir [34, 40].

A.7 TANI

Delta Hepatiti HBsAg taşıyıcısı herkeste göz önünde tutulmalıdır. Özellikle yüksek riskli hastalarda ve hiperendemik bölgede yaşayanlarda ciddi olarak araştırılmalıdır.

HDV enfeksiyonu tanısı serumda HD antijenine karşı oluşan IgM ve IgG cinsi antikorların gösterilmesine dayalı olarak dolaylı yoldan konulabilir. Akut olgularda HBsAg koenfeksiyonlarda her zaman pozitif olsa da süperenfeksiyonlarda pozitif olmayabilir. Akut koenfeksiyon ve süperenfeksiyon olgularında Anti-HBc IgM, HDAg, anti-HD IgM, HDV-RNA ve total anti-HDV pozitif olmaktadır. Kronik olgularda ise anti-HBc IgM ve HDV-RNA'nın her zaman pozitif, HDAg, anti-HD IgM ve total anti-HDV sıklıkla pozitif olarak bulunurlar [34].

HDV enfeksiyonunun tanısında moleküler tekniklerin gelişmesi ile oldukça kolaylıklar sağlanmış bulunmaktadır. Günümüzde en güvenilir tanı araçlarından biri HDV-RNA'nın PCR ile gösterilmesidir. Bu test ile erken dönemde ve antikor oluşumunu beklemeden tanı konulabilmektedir. Hem akut hemde kronik formda kullanışlıdır. PCR'a dayalı metotlar çok daha duyarlı olarak yapılan antiviral tedavinin etkinliğinde takip edebilmektedirler. Bu testler 10-100 kopya sayısı kadar viral genomu bile gösterebilmektedirler. HDV genotipi RFLP metoduyla karaciğer biyopsilerinden gösterilebilmektedir. Bu amaçla genotipe özgü anti-HD antikorlar immunohistokimyasal boyalar kullanılmaktadır.

Hastalığın tabii seyrini anlamada anti-HD önemli bir araç olarak görülmektedir. Kronik HDV enfeksiyonlarında yüksek titrede IgM ve IgG sınıfı anti-HD bulunmaktadır. Ancak kronik olgularda bulunan IgM antikorlar monomerik yapıdadır ve yeni vakalardaki gibi pentamerik değildir. Akut safhada HBV enfeksiyonu ile HDV enfeksiyonu ayırımında bifazik karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı önemli bir göstergedir. Ancak bu süperenfeksiyon olgularında görülmeyebilir. Hastalığın seyrinde koenfeksiyon olgularında

kanda HBsAg genellikle negatif olur. Bu hastalarda tanıyı gösteren önemli bir laboratuvar bulgusu anti-delta IgG pozitifliği olmaktadır [41].

A.8 TEDAVİ

Akut delta hepatitli hastalar fulminan hepatit açısından yakından izlenmelidir. Normal seyirli koinfeksiyonda iyileşme beklenirken, süperinfeksiyonda kronikleşme sıktır. Akut delta hepatiti tedavisinde etkili bir ilaç yoktur. Fulminan seyir yani akut karaciğer yetersizliği gelişen vakalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir.

Kronik delta hepatiti tedavisinde interferonlar (pegile-interferonlar) dışında yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneği de yoktur [42]. Bel bağlanan ve ufuk olarak görülen ilaçlarla (örn: prenilasyon inhibitörleri) ilgili olarak ise henüz insanlar üzerinde klinik araştırma yoktur. HDV, hepatit B virüsü ve onun yardımcı fonksiyonunun varlığında infeksiyon yapabildiğinden, HBV'ye dönük tedavi rejimlerinin yararlı olabileceği düşünülse, denenmiş hiçbir nükleozid analogu, etkin olarak bulunmamış ve interferon tedavisine ek bir yarar ilave etmemiştir [43-45]. Bununla birlikte, HBV+HDV koinfeksiyonunda genellikle HDV karaciğer hasarını belirleyen virüstür ve HBV replikasyonunu baskılar. Ancak seyrek de olsa bazı olgularda, HBV hepatiti dominanttır ve HDV baskılanmıştır. Bu durumda, söz edilen HBV hedefli tedaviler (örn: nükleozid analogu) karaciğer hastalığını baskılayabilir. Ancak bununla ilgili, kişisel deneyimler dışında yeterli olgu üzerinde yapılmış çalışma yoktur.

Biyokimyasal (ALT normalleşmesi), virolojik (HDV RNA kaybı) ve histolojik düzelmenin ortaya konduğu yegane tedavi ajanı interferonlardır [42]. İnterferonun, kronik Delta hepatit doğal seyrini değiştirdiği de ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, tedaviye yanıtın interferon dozu ile ilişkili olduğu ve yüksek dozlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğudur [46]. Ayrıca yüksek dozdan daha düşük dozlara geçilince de yanıt sıklıkla ortadan kalkmakta ve ALT artışı ve HDV RNA belirmesi ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde tedavi süresi de yanıtta belirleyicidir. Tedaviye yanıt kriterleri (ALT normalleşmesi ve HDV RNA kaybı) tedavi boyunca çok değişik zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. 1 yıldan daha kısa tedaviler etkisiz olmaktadır ve bugünün standardı uzun süreli tedavidir. Tedavi süresi 1 yılın, tercihen 2 yılın üzerinde olmalıdır.

İnterferon tedavisine yanıtın ortaya çıkma zamanlamasının çok değişken olması ve kimi olgularda tedavinin geç dönemlerinde hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıkması uzun süreli tedavinin bir başka yararına işaret etmektedir. Bütün bunlara rağmen kalıcı yanıt olasılığı düşüktür. Bazen kalıcı yanıt, HBsAg kaybı ile birlikte [47].

Uzun süreli interferona yanıt vermeyen ve yüksek ALT ile seyreden olgularda, özellikle ileri hasarı olanlarda çok ısrarcı olunmamasında yarar vardır. Süregiden ve indüklenen alevlenmeler karaciğer hasarını artırabilir [41].

İnterferona yanıt prediktörleri

İnterferona yanıt prediktörleri net olarak ortaya konmamıştır. HBeAg+ olguların interferona yanıtları düşük olmaktadır [42]. HBe serokonversiyonu, kalıcı yanıtı öngörmemektedir. Bu şekilde hem HBV hem HDV hasarı olan olgularda interferona yanıt düşük olmaktadır. HBV ile ilgili hasarında olduğu olgularda nükleozid analogları HBV'yi baskılayarak karaciğer hasarını azaltabilir. Çocukların tedaviye yanıtları iyi bulunmamıştır. Bir diğer prediktör ALT seviyesi olabilir. Düşük ALT'li olguların tedaviye yanıtı daha iyi olabilir. Bununla beraber tedaviye yanıt veren ve ALT ve HDV RNA kaybı olan olguların tekrarlanan tedaviye yanıt verdikleri ve bu şekilde uzun süreli tedavilerden faydalanabilecekleri anlaşılmaktadır [41].

A.9 KORUNMA

Delta hepatitinde korunma genel olarak HBV enfeksiyonu gibidir. Sağlıklı insanlar veya HBV'li hasta yakınlarının HDV enfeksiyonuna karşı korunmalarında en etkili ve kesin yöntem HBV aşısıdır. Bu nedenle aşı endikasyonu olan bütün hedef gruplar, özellikle HBV'li hasta eşleri, aile üyeleri ve temas ettiği yakınları muhtemel HDV süperenfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır.

HBV enfeksiyonlu hastalarda ister inaktif taşıyıcı olsun ister kronik karaciğer hastalığı bulunsun HDV süperenfeksiyonuna karşı dikkatli olunmalıdır. Hastalığın temel bulaşım yolu parenteral olduğu için kan ve kan ürünlerinin nakli ve enjeksiyonlar büyük önem kazanır. Özellikle HBsAg taşıyıcısı sağlık personelinin, başta hekimler, hemşireler ve tıp fakültesi öğrencileri olmak üzere kan ve kan ürünleri ile temasta titiz davranmaları gereklidir [18].

B. HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONU

B.1 TANIM

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22nm'lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif

edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir [48].

HBV kanatlı ve memelilerde infeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzerlikler gösteren çeşitli viruslardan oluşan Hepadnaviridae ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir.

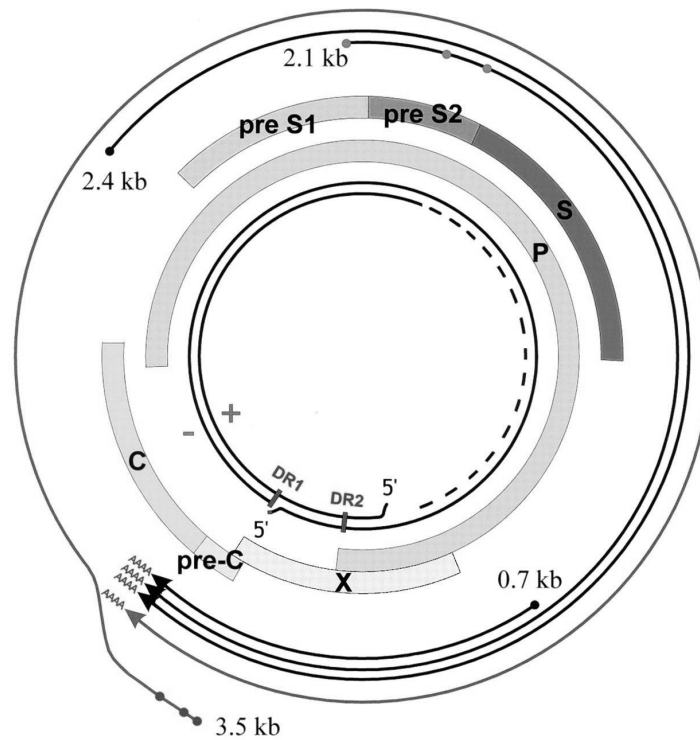
B.2 VİROLOJİ

HBV küçük, zarflı bir DNA virusudur ve diğer DNA viruslarından farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotitten oluşan oldukça küçük ve kısmen çift ($\approx$ % 70), kısmen tek iplikli ($\approx$ % 30) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virusu olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar [49, 50].

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8'i; S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Bunun dışında HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri de tanımlanmıştır. Ortak "a" determinantı taşıyan HBV serotipleri günümüzde 9 grupta incelenmektedir. S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmesine karşın, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir [51, 52].

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

X geni promotorları tarafından kontrol edilir (47). HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 5'de verilmektedir.



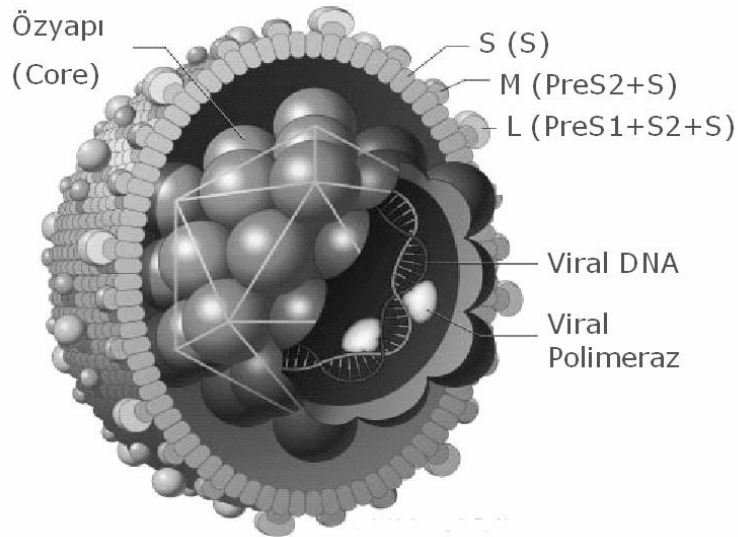
Şekil 5. HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar.

HBV zarf proteinleri, karboksi terminalinde yer alan 225 aminoasitleri ortak olan küçük HBs antijeni (SHBs Ag; p24 ve gp27), orta HBs antijeni (MHBs Ag; gp33 ve gp36) ve büyük HBs antijeni (LHBs Ag; p39 ve gp42)'den meydana gelmektedir. Her üç zarf proteini, S domaininde yer alan sistein grupları arasında oluşan disülfid bağlarıyla stabilize edilen glikozile, tip 2 transmembran proteini özelliği gösterir. 42 nm'lik infeksiyöz Dane partiküllerinde her üç bileşen de yer alır. L ve M antijenleri, yaklaşık eşik miktarlarda bulunur ve birlikte virion zarfındaki proteinlerin % 30'unu meydana getirir. S antijeni ise virion zarfının ana proteini şeklinde karşımıza çıkar. HBV yüzey antijenleri infekte hücrelerden infektif virion miktarının yaklaşık 100 katı oranında salınan, non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. Bu sferik ve filamentöz partiküller, infekte kişilerin plazmasında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeylerinde bulunabilmekte ve partiküllerin antikorlarıyla oluşturduğu komplekslerin HBV ile infekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir [49, 53, 54].

Viral özyapı (core) ve polimeraz gen ürünleri, kapsid proteinlerinden (HBcAg) nükleokapsid oluşumu ve viral DNA replikasyonunda görev alır. Core proteinlerinin subviral ikozahedral partikülleri meydana getirmesi için; protein ünitelerinin disülfid bağları ile stabilize edilerek dimerleşmesi ve dimerlerin bir çekirdek yapısı oluşturması gereklidir. Viral

polimeraz polipeptidi de amino ve karboksi terminallerinde yer alan iki domainin bir bağlantı bölgesi (spacer) ile ayrılması şeklinde sentezlenmektedir. Polimerazın terminal protein adı da verilen amino terminali, pre-genomik RNA'nın paketlenmesi ve DNA sentezi için priming görevini üstlenirken; karboksi terminali ise revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesinden sorumludur. Hepadnavirus polimerazları enzimatik aktiviteleri için çeşitli hücrel faktörlere ihtiyaç göstermektedir [49, 55-57]. HBV virionunun şematik yapısı Şekil 6'da verilmektedir.

HBe antijeni (HBeAg) pre-core/core bölgesinden sentezlenen ürünün proteolizi ile meydana getirilir. HBeAg'in ilk bölümü molekülün endoplazmik retikulum lümenine taşınması için bir sinyal peptidi görevini yaparken, karboksi terminalinden 29 aminoasidin Golgi aygıtında çıkarılması sonrasında olgunlaşan HBeAg kana salınır. HBx proteini ise indirekt etkiyle viral ve bazı hücrel genlerin transkripsiyonunu arttırabilme özelliği taşır [49, 58, 59].



Şekil 6. HBV virionunun şematik yapısı.

Viral replikasyon

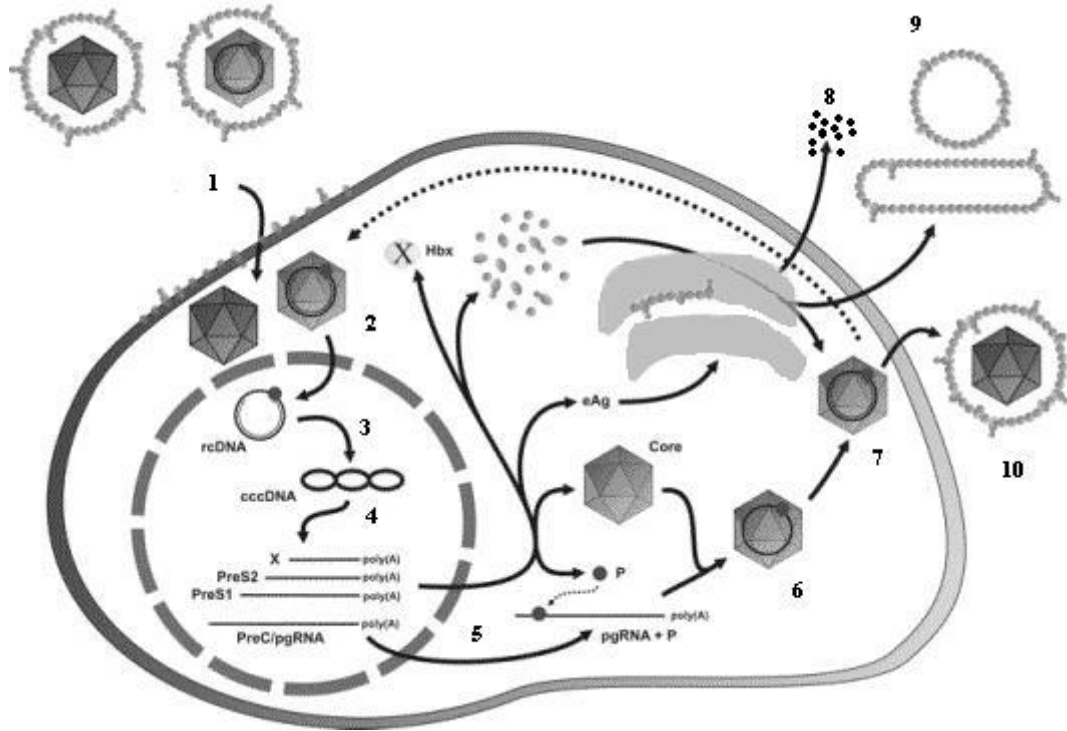
Göreceli olarak az miktarda bulunmasına karşın LHBs Ag'nin amino terminalinde bulunan ve viral alttiplere göre 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplara içerdiği saptanmıştır. LHBs Ag ve diğer HBV zarf proteinlerini bağlayan çeşitli hücrel ligandlar tanımlanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen pre-S1 bölgesinde tutunma aktivitesinden sorumlu kısım 21-47. aminoasitler olarak tanımlanmış, bu bölgenin virusun HepG2 tutunması için gerekli ve yeterli olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan mutagenез çalışmalarında ise bu epitop içerisinde yer alan ve hücreye tutunmada kritik rol oynayan QLDPAF dizisi

tanımlanmıştır. HBV'nin organ ve doku özgüllüğünün belirlenmesinde QLDPAF dizisi dışında yer alan pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteininin de amino terminalinde benzer QLDPAF dizisi taşımasıdır. Bu bölgenin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği, X proteininin de hücreye tutunmada rol oynaması olasılığını akla getirmektedir. Viral pre-S1 bölgesi hücreye tutunma için ana epitopları taşısa da, tutunma basamağında pre-S1 dışında ikinci bir epitopun da rolü olduğu saptanmıştır. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır [53, 60-62].

HBV virionları baskın olarak tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) taşır. In situ priming mekanizması ile oluşmuş az miktarda lineer DNA'da HBV virionlarında yer alabilmektedir. Replikasyon döngüsünün başlangıcı ile her iki form da cccDNA'da dönüştürülür. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumunun infekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan RT enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplikçik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanmaktadır. Bu aşamalarda hücresel DNA tamir enzimleri ile viral RT enziminin birlikte rol aldığına, ayrıca virus özyapısının çekirdeğe taşınmasında Core ve RT proteinlerinin etkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virusun antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. cccDNA molekülünün meydana gelişi viral DNA'nın nükleer membrandan transportu ile çekirdeğe ulaşması sonrasında virusa ait transkripsiyonlar hücresel RNA polimerazlar tarafından başlatılmaktadır. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler; nükleokapsid proteini ya da HBcAg (3.5 kb RNA'dan), HBe antijeni (3.5 kb RNA'dan), Viral Polimeraz (3.5 kb RNA'dan), zarf proteinleri (2.4 ve 2.1 kb RNA'dan) ve X proteini (0.7 kb RNA'dan) sentezlenir. Viral transkriptlerin oluşmasında hücreye ait transkripsiyon faktörleri de rol oynamaktadır. Nükleokapsid ve polimeraz proteinlerinin sentezlendiği 3.5 kb RNA, ek olarak viral genomik DNA için kalıp olan pre-genomik RNA olarak da replikasyonda görev alır. Viral genomik DNA'nın sentezi için RT pre-genomik RNA'nın 5'ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatır. Negatif iplikli DNA oluştuktan sonra RT enzimi RNaz H aktivitesi ile pregenomik RNA'yı parçalar ve

pozitif ipliğin sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikulumda tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına imkan sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu artırma işlevi de yapabilmektedir. Core proteinlerinin LHBs Ag amino terminali kısmına bağlanmaları partiküllerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olur. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulum'dan Golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır [48, 49, 63-65]. HBV replikasyonu Şekil 7'de şematik olarak verilmektedir.

Şekil 7. HBV replikasyonunun şematik gösterimi.



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

B.3 EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500 000-1 200 000 ölüme neden olan bir virustür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'na bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan

sayısı ise iki milyardır [66, 67]. Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir [68].

Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır [69, 70].

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı %0.1-2'dir. Ancak bu bölgelerdeki eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar'da, Yeni Zellanda Maorileri'nde, Avustralya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde enfeksiyon oranı yüksektir. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyon HBV enfeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder [66, 69]. Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nun genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virusun baskın genotipi genotip A'dır [71].

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olduğu için perinatal bulaş nadirdir [66, 69]. Bu bölgelerden Batı Amazon bölgesinde HBV'na bağlı fulminan hepatit sıktır ve enfeksiyonun en önemli geçiş yolu cinsel temastır. Baskın HBV genotipinin genotip F ve H olduğu belirtilmektedir [72, 73]. Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'ten fazlası enfeksiyona karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır [66, 69].

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır [66, 67, 69]. Hepatit B virusu deoksiribonükleik asit (HBV DNA) pozitifliği ile giden gizli HBV enfeksiyonuna ve izole olarak HBV kor antijenine karşı total anikorların (anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanılmaktadır. İngiltere ve ABD'nde izole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerin de

önemli bir kısmında HBV DNA negatif tespit edilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu daha önce HBV enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde %18 oranında, geçirmeyenlerde %8.1 oranında bulunmuştur [74, 75].

B.4 BULAŞMA YOLLARI

Bu enfeksiyonda bulaş yolları endemisitesine göre değişiklik göstermektedir:

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

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

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

B.5 PATOGENEZ

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile infekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon- alfa, - beta, - gama; tümör nekrozis faktör (TNF) - alfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır [76].

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır [63, 76-78].

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır [79-81].

HBV infeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır [76, 82].

HBV mutantları

HBV infeksiyonu insan immünyetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına karşın virusla infekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkmaktadır. HBV RT enzimin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV polimerazının hata oranının yılda nükleotid başına 1.4×10^{-5} - 5×10^{-5} olduğu hesaplanmıştır. Bu hata düzeyi, Retroviruslara yaklaşık bir orandır ve ancak DNA viruslarından 10^4 kat yüksektir (ref kramvis). Oluşan viral mutantlar; fonksiyonel kısıtlamalar, immün sistemin etkileri gibi endojen ve aşılama, ilaç tedavisi gibi eksojen faktörlerle sınırlandırılmakta; tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak yeniden karşımıza çıkmaktadır [83-87].

Basal core promoter/ precore ve core bölgesinde izlenen mutasyonlar

Düşük düzey ya da ortadan kalkmış HBeAg ekspresyonu ile ilişkisi ortaya konulan iki önemli mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, pre-core bölgesinde stop kodonu oluşturarak translasyonu durduran mutasyondur. Pre-core bölgesinde 1896. nükleotidte (kodon 28: TGG, Triptofan) izlenen G – A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBeAg ekspresyonu durmaktadır. 1896. nükleotidin aynı bölgede 1858. pozisyonda bulunan nükleotidle baz çifti oluşturdukları, bu yapının da virusun replikasyonunda görev aldığı bilinmektedir. HBV genotipleri B, D, E ve G'de ve bazı C genotiplerinde 1858. nükleotid timidin şeklindedir ve mutasyon sonucu oluşan stop kodonu A-T baz çifti oluşturarak fonksiyonel sekonder yapıyı stabilize etmektedir. HBV genotipleri A, F ve bazı C genotiplerinde ise 1858. pozisyonda sitozin bulunmakta; bu genotiplerde pre-core stop kodonu mutasyonu nadiren izlenmektedir [63, 88].

Diğer bir mutasyon grubu da basal core promoter bölgesini etkilemekte ve pre-core ve core RNA'larının transkripsiyonunda azalma şeklinde kendini göstermektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla 1762. ve 1764. pozisyonlarda izlenir. Basal core promoterda A1762T ve

G1764A mutasyonları viral genotiplere bağılı olarak yalnız ya da pre-core mutasyonları ile birlikte görülebirlirler. A1762T ve G1764A çift mutasyonunun varlığı HBe antijeni sentezinde azalmaya ve viral yükte artışa neden olmaktadır. Genel olarak bu mutasyon tipi sıklıkla A genotipi ile infekte kişilerde ortaya çıkmaktadır. Basal core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar karaciğere özgül transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında düşüşe, bunun sonucu olarak da daha az pre-core ve core transkriptinin ve core proteininin oluşmasına neden olurlar; ancak pre-genomik RNA transkripsiyonunu ya da polimeraz/core proteinlerinin translasyonunu etkilemezler [89].

Core proteininin arjininden zengin karboksi terminali, pre-genomik RNA'nın bağlanma bölgesini, ek olarak da önemli B hücre ve sitotoksik T hücre epitoplarını da içermektedir. Kronik HBV infeksiyonunda virusla infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerinin etkisiyle temizlendiği dönemlerde bu epitoplarda mutasyon taşıyan viruslar seçilmektedir. Bu bölgede sıklıkla mutasyon izlenen sıcak noktalar: majör sitotoksik T hücre epitoplarını taşıyan 18-30. aminoasitler, yardımcı T bölgeleri olan 50-70. aminoasitler ve 75-90 ve 120-140. aminoasitler arasında yer alan iki önemli B lenfosit epitoplarıdır. Core geninde izlenen mutasyon oranları pre-core stop kodonu mutasyonlarının varlığı, HBe antijeni sentezi ve karaciğer hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir [80, 81, 90, 91].

X bölgesinde izlenen mutasyonlar

X proteininin sentezi ve özellikleri, basal core promoter ya da Enhancer II gibi replikasyonun kontrolünde görev alan regülatör bölgelerde meydana gelecek mutasyonlardan etkilenebilmektedir. Basal core promoter bölgesinin X geni ile çakışmasına bağılı olarak yukarıda açıklanan A1762T ve G1764A core promoter mutasyonları X geninde de değişikliklere sebep olur. Ek olarak basal core promoter bölgesinde izlenen tüm delesyon ve insersiyonlar X geninde çerçeve kayması oluşturarak dallı ve kısa X proteinlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu mutant proteinler ise HBx antijeninin transaktivasyon aktivitesini, karboksi terminalinde 130-140.aminoasitler arasında yer alan fonksiyonel bölgenin sentezlenememesine bağılı olarak göstermemektedir [90].

Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar

Pre-S bölgesi HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenlik izlenen bölgesidir. Hepatit B taşıyıcılardan elde edilen serumlarda bu bölgede nokta mutasyonları, delesyonlar ve Pre-S geni içerisinde rekombinasyonlar tanımlanmıştır. Pre-S2 proteinlerini sentezleyemeyen viruslar özellikle asemptomatik taşıyıcılarda baskın popülasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Pre-S2 bölgesi *Pol* proteininin bağlayıcı spacer bölgesiyle çakışmakta, bu

nedenle Pre-S2 mutasyonları enzim aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmamaktadır [90].

Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar

HBV tedavisinde nükleozit/nükleotid analoglarının kullanımı ile, *Pol* geninde mutasyon taşıyan ilaçlara dirençli viruslar seçilerek ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Tedavide İnterferon ile birlikte en sık kullanılan ilaç olan Lamivudin'e karşı direnç tedavi alan hastaların %14-32'sinde ilk yılda izlenmekte; 4 yılın sonunda ise %70'e kadar çıkmaktadır. Direnç riski taşıyan durumlar arasında tedavi öncesinde yüksek HBV viral yük ve alanin transferaz düzeyleri ve virus replikasyonunun tam olarak baskılanamaması sayılmaktadır. HBVde izlenen ve nükleozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin dNTP bağlayan bölgesinde (domain C, YMDD motifi) izlenmektedir. Bunların arasında Lamivudin direncinden sorumlu olan rtM204V(YVDD), rtM204I(YIDD) ve daha yakın zamanda tarif edilen rtM204S(YSDD) mutasyonları sayılabilir. YMDD motifinde aminoasit değişimi taşıyan dirençli mutantların in vitro replikasyon etkinliğinin wild-type viruslara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte mutant virusun replikasyon etkinliğini kompanze edecek ikincil mutasyonların, dirençten sorumlu ana mutasyonlarla birlikte seçildiği bilinmektedir [92-95].

B.6 KLİNİK SEYİR

Akut HBV enfeksiyonu klinik bulguları

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir.

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

seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgulara genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini %2.5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşkar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir [96-101]. Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir [102-106].

Primer infeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkubasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken infeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut infeksiyonda mililitredeki miktarı 10^9 - 10^{10} virion civarında oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve antiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir [96-98]. Bu DNA'nın bütün viriyonları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır [107].

Akut hepatit B infeksiyonunun seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip viruslarla fulminan seyir ve kronisite arasında

bağlantı olabileceği bildirilmiştir [108, 109]. Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır [110]. Akut HBV enfeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV enfeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İktter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir [111].

Kronik HBV enfeksiyonu klinik bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresini değiştirmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda enfekte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal enfeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. İmmün tolerans dönemi olarak adlandırılan bu dönemde virüsle enfekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV enfeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs- konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyre sahiptir. Düşük endemisite gösteren alanlarda enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişki çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün prekor bölgesindeki

mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo “inaktif HBsAg taşıyıcılığı” olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur [112, 113].

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir [114]. Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir [115, 116].

Görülebilien diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir [97, 100, 111].

Kronik viral hepatit B’li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20’sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20’sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birliktedir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır [96, 97, 117].

B.7 TANI

Serolojik tanı yöntemleri

HBV ile infeksiyon oluştuğunda organizmada virusa ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV infeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta RIA yöntemleri

kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayırımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır [118-120].

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Aslında akut dönemde anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immüno komplekslerin bunu maskelediği düşünülmektedir. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs antikoru negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Anti-HBs akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir (pasif olarak alınan antikorlar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar). Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU / ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir [118, 119, 121-123].

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir [118, 121].

Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosunun görülebilesidir. Bir diğer sürpriz tablo da, hastada HBeAg'nin

sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla daha önce de belirtmiş olduğum gibi, sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir [119, 122, 124, 125].

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır [122].

HBcAg erken dönemde süratle spesifik antikorlu ile birleştikten sonra serumda saptanması güçtür. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bu antijeni saptayan bir EIA yöntemi geliştirildiğinden ve burada HBcAg miktarının HBV DNA seviyesi ile uyumlu olduğundan bahsedilmektedir [126]. Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk başta anti-HBc'nin hakim immünoglobülin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, bundan sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Bu bilgiler ışığında akut HBV enfeksiyonunun tanısı ile ilgili olarak şunu belirtebiliriz: HBsAg pozitif olan bir olguda anti-HBc IgM antikorlu negatif bulunuyorsa o hastada akut enfeksiyon olasılığı söz konusu değildir. Anti-HBc IgM sınıfı antikorlarının görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadırlar [123, 124].

Moleküler tanı yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV DNA'sı saptanmıştır. Ancak bu yöntemler ile 10^5 virus partikül/ml belirlenebilmekte, örnekte daha az sayıda DNA varlığında yöntem yetersiz kalmaktadır. Bu sıkıntıları aşmak için, PCR gibi ortamdaki nükleik asit miktarını saptanabilir düzeye kadar çoğaltacak yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle önceleri örnekte viral genomun varlığı kalitatif yönden araştırılmakta iken, geliştirilen tekniklerle bunun yanı sıra kantitatif olarak genomun örnekteki miktarı da saptanmaya başlanmıştır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Serumda HBV

DNA'yı saptamak için ticari kitlerin yanısıra PCR yöntemleri de kullanılmaktadır. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de vardır. Bu tür teknikler amplifikasyon temelli yöntemlerin duyarlılığına ulaşamaları da HBV enfeksiyonunun durumunun izlenmesinde yararlıdırlar. HBV DNA'nın kantitasyonu için sinyal veya hedef amplifikasyon teknikleri gibi çeşitli teknikler de kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon tekniklerinin dezavantajı HBV DNA'sı çok düşük miktarlarda olduğunda (<5000 kopya/ml) saptayamamalarıdır. PCR temelli testler gibi, hedef amplifikasyon teknikleri de oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptirler (10 kopya / ml miktarındaki HBV DNA'sını saptamaktadırlar). Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır [122, 124, 127-132].

B.8 TEDAVİ

PEG-IFN α -2b ile serum HBeAg kaybı olarak tanımlanan kalıcı cevaba hastaların %24-54'ünde ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda PEG-IFN α -2b kronik hepatit tedavisinde monoterapi ya da lamivudin ile kombine olarak %24-%54 oranında kalıcı yanıt sağlamıştır. Değerlendirilebilir histolojik verileri olan hastalardan PEG-IFN α -2b monoterapisi alanların %53'ünde, karaciğer inflamasyonunda iyileşme sağlanmıştır. PEG-IFN α -2b ile birlikte verilen lamivudin, daha iyi viral kinetik ve tedavi sonu cevap oranlarına rağmen peginterferon alfa-2b'nin tek başına verilmesine göre üstünlük sağlamamıştır.

Sonuç olarak PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B tedavisinde etkin, kabul edilebilir yan etkilere sahip ve iyi tolere edilen bir terapötik ajan olduğu görülmektedir. Elde edilen kalıcı HBeAg kaybı ve viral yük azalması oranları bu endikasyonda şimdiye kadar rapor edilmiş tüm eski çalışmalarla karşılaştırılabilir ya da daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Bu sonuçlar ışığında PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B tedavisinde haftada bir 1,5 mcg/kg dozunda 48 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir.

PEG-IFN α -2a, konvansiyonel INF'e göre daha iyi kalıcı yanıt oranı sağlamaktadır (%27'ye %11 HBeAg kaybı ve ALT normalleşmesi). En yüksek kalıcı yanıt oranları başlangıç ALT düzeyi yüksek ve başlangıç HBV DNA düzeyi düşük hastalarda elde edilmiştir. Kalıcı yanıt alınan vakalarda 2 yıllık izlem sonucunda da yanıtın büyük oranda sebat ettiği bildirilmiştir [133].

PEG-IFN α -2a ile HBeAg positif hastalarda lamuvidine göre de üstün yanıt elde edilmiştir (%32'e %19).

HBeAg-negatif KHB'li hastalarla yapılan tam karşılaştırma çalışmasında, PEG-IFN α -2a, lamivudinden daha üst düzeyde bir etkinlik göstermiştir (%59'a %44 ALT normalleşmesi, %43'e %29 HBV DNA kaybı).

Yanıt oranları, PEG-IFN α -2a'nın hem HBeAg-negatif, hem de HBeAg-pozitif KHB tedavisinde kullanımını desteklemektedir.

PEG-IFN α -2a'nın kronik hepatit B için önerilen kullanım şekli, 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir.

Peginterferonların etkinliği, muhtemelen farmakokinetik-farmakodinamik eğrisinin optimizasyonundan kaynaklanmaktadır. Haftada 3 kez uygulanan standart interferon ile karşılaştırıldığında, peginterferonlar benzer güvenilirlik profiline sahip olurken daha kolay ve uygun dozlama (haftalık) ile etkinlikte artış sağlamaktadır. Doz uygunluğu basitleştirilmiş doz rejimi ile birlikte tedaviye uyumu artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir.

Lamivudin (3TC) sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV DNA'a eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. HBV DNA titresini 4.4 log azaltır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz PO 100 mg/gün'dür. Pediyatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün- (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir.

HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde- HBV DNA ve ALT yanıtı, HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. YMDD variantların oranı 1.yılda %15-25, 2.yılda %35-40 iken, 4.yılda %70'e erişir. YMDD variantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile biraradadır. Dolayısı ile tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60'a kadar geriler.

Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli nukleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyon ile neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entakavire ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır.

Adefovir dipivoksil antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adenosin monofosfatın fosfanat nukleotid analogu olan adefovirin, PO etkili prodrogudur. Barsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevrilir. Yarılanma süresi 7.5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu ile olur. HBV DNA titresini 3-4 log azaltır. HIV tedavisi

için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimaldir. Lamivudin ve entecavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2/ 2 yıl).

Entekavir antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nukleosid), siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir. Lamivudin dirençli suşlara da etkilidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Gıdalar emilimini geciktirir dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solusyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nukleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/ gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gün dür. Adolesan ≥ 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur.

Tenofovir isoproksil fumarat, HIV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nukleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV infeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV infeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığıının görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6.6 log azaltır. HIV infeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproxil'e eşdeğer, 300 mg. disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur.

Emtrisitabin (FTC), sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini 3 log azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. HBV DNA kaybı, HbeAg serokonversiyon oranları, histolojik düzelme ve YMDD mutasyon gelişme hızı açısından lamivudinden farklı bulunmamıştır. Dolayısı ile kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır.

Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil -beta-L-arabinofuranosil urasil), selektif HBV inhibitörü pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir.

Val-d-sitozin (LdC), L-deoksitimidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin, Selektif HBV inhibitörü L-nukleozid analoglarıdır. β -L nukleozidler içerisinde yer alırlar. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT...) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkinlikleri yoktur. Ancak telbivudin 600 mg/gün dozda

lamivudinden daha etkili olabilir. Valtorsitabin, LdC'in PO iyi emilen prodrogudur. Optimum dozu 900 mg/gündür.

B.9 KORUNMA

HBV enfeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir [134]:

Davranış değişiklikleri

Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta yapılan değişiklikler transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personelinin bulaşa yol açacak riskli temaslardan kaçınmaları için gerekli eğitimi almalıdır. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

Pasif immunoprofilaksi

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve çocuklar erken yaşlarında enfeksiyonu kapma riskine daha çok sahiptir. Bu toplumlarda hem aktif hem de pasif bağışıklama daha etkindir [134].

Pasif immunoprofilakside kullanılan hepatit B immunglobulini (HBIG), 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır. Pasif immunoprofilaksinın kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile enfekte anneden doğan yenidoğanlar,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası [134].

Temas sonrası HBV enfeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte endikedir. Aşıya yanıt vermeyen kişilerin temas sonrası HBV enfeksiyonundan korunmasında ise HBIG tek başına verilir. HBsAg'ne karşı yüksek düzeyde antikora sahip, seçilmiş vericilerin plazmalarından hazırlanmış steril bir solüsyondur. Plazmalar HBsAg, antiHIV, antiHCV açısından taranmaktadır. Bu taramalara ek olarak, HBIG hazırlanmasında kullanılan teknik HBV, HCV ve HIV virüslerini inaktive ederek, son ürünü meydana getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde HBIG'i >100000 antiHBs titresine sahip olup, timerosal içermemektedir ve bugüne kadar immunglobulin kullanımına bağlı HBV, HCV ve HIV bulaşı bildirilmemiştir [135,136]. Standart doz HBsAg(+) anneden doğan infantlarda 0.5ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06ml/kg'dır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşıları HBIG uygulandıktan en erken 3 ay sonra yapılabilir. Çünkü HBIG bu aşılarla olan yanıtı önler [135].

Aktif immunoprofilaksi

Aşıda kullanılan antijen HBsAg'idir. İlk jenerasyon hepatit B aşısı inaktif plazma kökenli aşı olup, 1982 yılında kullanıma girmiştir. DNA rekombinant teknolojiyle üretilen

daha etkin ve güvenilir olan ikinci jenerasyon aşıların 1986 yılında kullanıma girmesi ile birinci jenerasyon aşılar kullanımdan kalkmıştır [134,137]. Hepatit B aşısı, rekombinant DNA tekniği ile mayalara veya memeli hücrelerine HBsAg'ini kodlayan S geni klonlanarak üretilen HBsAg polipeptidlerini içermektedir. Aşılar da 10-40 µg HBsAg protein/ml, 0.5 mg/ml alüminyum hidroksit ve koruyucu olarak timerosal(1:20000) bulunur [136,138]. Mart 2000'den itibaren ABD'ndeki hepatit B aşılarında timerosal ya hiç bulunmamakta ya da eser miktarda (<1 µg civa/ml) bulunmaktadır. Diğer aşılarla kombine formları da lisans alarak üretilmektedir [135].

Aşı güvenli olup, bildirilen en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%3-29) ve >37.7°C ateş (%1-6)'tir. Anafilaksi nadirdir. Hepatit B aşısı ile Guillain-Barre sendromu ve multipl skleroz arasında nedensel bir ilişki varlığının kanıtı henüz bulunamamıştır. Aşı sonrası kronik yorgunluk sendromu, nörolojik bozukluklar (lökoensefalit, optik nörit, transvers miyelit), romatoid artrit, tip I diyabet, otoimmün hastalıkların görüldüğü nadir vakalar bildirilmiş olmasına karşın aşı ile ilişkileri kanıtlanamamıştır. Bir doz hepatit B aşısı sonrası anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görünen kişilerde ek dozların yapılmaması gerekir. Gebelik aşı için kontrendikasyon olmayıp, fetus için bir risk içermemektedir [135].

C. KARACİĞER SİROZUNDA PATOGENEZ

Karaciğerin nekroza yanıtı sınırlıdır. Hepatik lobüllerin kollapsı, yaygın fibröz septaların oluşumu, karaciğer hücrelerindeki nodüler dönüşüm en önemli yanıtlardır. Et-yoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1'deki interface hepatit, portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü, hepatik yapıyı (architecture) bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir.

Portal-santral köprüleşme yerinde sinüzoidler rejenera nodülün etrafında bulunmayı sürdürürler. Portal akım nodüle uğramaz ve nodül merkezinde (zon 3) vasküler yetmezlik oluşur. Anormal bağ doku matriksi, Disse aralığına yerleşir ve karaciğer hücreleri arasındaki metabolik değişimi engeller. Nekrotik karaciğer hücreleri ve proliferen olan duktusla etrafında yeni fibroblastlar oluşur. Zon 1'de ve lobül içinde aselüler kalıcı septa oluştuğunda, süreç reversibl halden irreversible hale geçer.

Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrojenizde önemli rol oynarlar. Bağ doku üretiminin artması ve yıkımının azalması sonucu düşük dansiteli bazal membranın yerini yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu alır.

Normalde karaciğer, Tip 4 (nonfibriler) kollajeni, glikoproteinleri (fibronektin ve laminin de içeren) ve proteoglikanları (heparan sülfat) içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. Bunlar, Disse aralığındaki düşük dansiteli bazal membranı oluştururlar. Hepatik hasardan sonra fibril oluşturan kollajen (Tip 1, 3), hücrel fibronektin, hyalüronik asit ve diğer matriks proteoglikanları ile glikokonjugatları içeren 3–8 kat artmış yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu oluşur. Hepatosit mikrovillüsleri ve endotel hücre fenestrasyonları kaybolur. Böylece karaciğer hücreleri ile kan dolaşımı arasındaki madde alışverişini engelleyen sinüzoidal kapillarizasyon oluşur.

Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit veya liposit) fibroenezdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, kupffer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstraselüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyaran PDGF'dir.

Stellat hücreler; TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır. Hepatit fibroenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metaloproteinazlar (MMP), MMP- doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin-1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibrozize ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. PHT reversibl kısım (stellat hücre

kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur [139].

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur [140].

IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır [140].

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyaranıdır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir [141].

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbirisi fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır [139].

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2004-Ocak 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, yaşları 15-70 arasında olan 75'i kadın (%34.09), 145'i erkek (%65.90) olmak üzere toplam 220 hasta alındı.

Tüm hastalar hiç tedavi almamış veya en az altı aydır tedavi almayan hastalardan oluşuyordu. Hastalar karaciğer sirozlu (Grup 1) 44 (%20) hasta, kronik delta hepatitli (Grup 2) 86 (%39.09) ve kronik HBV enfeksiyonlu (Grup 3) 90 (%40.90) hasta olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 220 hastanın 130'unda hastaların serumunda aynı anda hem anti-delta antikoruna hem de HBsAg pozitif olarak saptandı. Bu 130 hasta mevcut klinik, biyokimyasal, virolojik ve radyolojik bulgulara göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1: HDV'ye bağlı sirozlu hastalar, Grup 2: HDV'ye bağlı kronik aktif hepatitli hastalar. Karaciğer sirozlu (Grup 1) 44 (%20) hastanın tanısı abdominal ultrasonografide karaciğer yüzey düzensizliği, caudat lob hipertrofisi, splenomegali, karaciğer parankim bozukluğu ve endoskopide özofagus varisleri varlığına göre teşhis edildiler. Kronik aktif delta hepatitli (Grup 2) 86 hasta (%39.09) altı ay boyunca HBsAg ve anti delta antikoruna pozitif, anti HBs negatif seyreden, ALT/AST düzeyleri normalin üst sınırından 1.5 kattan fazla olan ve histopatolojik olarak orta ve ağır şiddette aktif hepatit tablosu gösteren hastalardan oluşuyordu.

Kronik hepatit B virus enfeksiyonlu (Grup 3) 90 hasta (%40.90) serumlarında altı ay boyunca HBsAg pozitif, anti HBs negatif, ALT düzeyleri ondülan seyir gösteren histopatolojik olarak orta ve ağır aktif hepatit tablosu gösteren hastalardan oluşuyordu.

ALT'nin düzeylerine olası etkileri olabilecek diğer faktörleri ekarte etmek için; hepatit C antikorları, antinükleer antikorları pozitif olanlar, ultrasonografi incelemeleri yağlı karaciğer bulgusu gösteren, alkol alımı 20gr/gün den fazla olanlar ile hepatotoksik ilaçlara maruz kalma öyküsü olanlar çalışmadan çıkarıldılar.

Tüm hastalarda biyokimyasal (albumin, globulin, LDH, total bilirubin, ALT, AST, kreatinin, glukoz, ALP ve GGT AFP), hematolojik (ferritin, serum demir, SDBK, lökosit, hemoglobin, platelet, protrombin zamanı) parametreleri çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler Architect C 16000 cihazı ile hemogram ise cell dyn 3700 cihazıyla çalışıldı.

Serolojik olarak HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe markerlarına Makro Eliza yöntemi ile anti-delta IgM, anti-delta IgG markerlarına mikroeliza yöntemi ile bakıldı. Virolojik olarak ise HDV RNA real time revers transcriptase PCR (ABI-PRISM/7700 Sequence Detector, AJ Roboscreen GmbH, Germany) metodu ile HBV DNA ise COBAS Ampli Prep / Cobas Taq Man HBV test (ROCHE, USA) metoduyla çalışıldı.

Kronik hepatit B ve D'li hastalara histolojik inceleme için biyopsi planlandı. Hastalara ultrasonografi eşliğinde Menghini tekniği ile karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalleri tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Histolojik skorlama için Ishak histolojik aktivite indeksi kullanıldı (144).

İstatiksel analiz:

İstatiksel değerlendirme 'SPSS 15.0 for windows' paket programı ile yapıldı. Değerler mean $\pm$ SEM olarak verildi. Korelasyonlar için pearson veya spearman korelasyon analizleri kullanıldı, $p < 0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 75'i kadın (%34.09), 145'i erkek (%65.90), yaş ortalamaları 38.04 olan toplam 220 hasta prospektif olarak alındı. Siroz grubunda (Grup 1) olan 44 hastanın 16'sı (%36,36) kadın, 28'i (%63,64) erkek, ortalama yaş 44,37 idi. Grup 1 hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Kronik delta hepatit grubunda (Grup 2) olan 86 hastanın 31'i (%36,04) kadın, 55'i (%63,96) erkek, ortalama yaş 37,92 idi. Grup 2 hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Kronik hepatit B grubunda (Grup 3) olan 90 hastanın 28'i (%31,1) kadın, 62'si (%68,9) erkek, ortalama yaş 35,06 idi. Grup 3 hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları Tablo 3'te verilmiştir.

Sirozlu hastaların yaş ortalaması (44.37 ± 12.42), kronik delta hepatitli gruptaki hastalara göre (37.92 ± 12.07) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.006$). Sirozlu hastaların yaş ortalaması kronik hepatit B'li gruba göre (35.06 ± 9.53) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Kronik delta hepatit grubu ile kronik hepatit B'li grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.208$). Siroz grubunda yaş ortalamasının diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Siroz grubunda Log_{10} tabanına göre HBV DNA düzeyi (3.42 ± 1.05), kronik delta hepatitli grupta 3.84 ± 1.09 saptandı. Kronik hepatit B grubunda HBV DNA 5.31 ± 1.70 olarak saptandı. Siroz grubu ile kronik delta hepatitli hastaların HBV DNA'ları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.466$), siroz grubunda HBV DNA düzeyi kronik hepatit B'li hastalardan anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Kronik delta hepatitli hastaların HBV DNA düzeyi kronik hepatit B'lilere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Bu bulgular göz önüne alındığında siroz ve kronik delta hepatit (Grup 1 ve 2) arasında HBV DNA düzeyleri anlamlı fark saptanmazken, grup 1 ve grup 2'nin HBV DNA düzeylerinin grup 3'e göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Siroz grubundaki hastalarda Log_{10} tabanına göre HDV RNA 4.35 ± 1.41 , kronik delta hepatitli grupta ise 4.69 ± 1.63 olarak tespit edildi. Bu iki grup karşılaştırıldığında HDV RNA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.335$) (Tablo 6).

HBsAg titresi sirozlu grupta 3029.69 ± 1337.68 , kronik delta hepatitlilerde 2648.54 ± 1585.31 , kronik hepatit B'lilerde 2744.13 ± 1467.93 olarak tespit edildi. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.352$), grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.551$), grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark

saptanmadı ($p=0.905$). Böylece her üç grup arasında da HBsAg düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

ALT düzeyleri grup 1’de 83.64 ± 62.98 , grup 2’de 94.83 ± 100.37 ve grup 3 te 80.57 ± 60.56 olarak saptandı. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.725$). Grup1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.976$), grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.456$). Serum ALT düzeyleri bakımından her üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

AST düzeyleri grup 1 de 96.14 ± 73.90 , grup 2 de 70.21 ± 112.61 , grup 3 te 50.50 ± 45.29 olarak saptandı. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.213$), grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında, grup 1 de AST anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.009$) ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.259$). Buna göre serum AST düzeyleri bakımından sirozlu hastalar ile kronik hepatit B’li hastalar arasında anlamlı fark olduğu ancak siroz ile kronik delta hepatit ve kronik delta hepatit ile kronik hepatit B virüs enfeksiyonlu grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

ALP ortalamaları grup 1 de 118.00 ± 54.46 , grup 2de 103.12 ± 47.10 , grup 3 te 79.51 ± 25.98 olarak tespit edildi. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.134$). Grup 1 de ALP grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Yine grup 2’de ALP grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.001$).

GGT ortalamaları grup 1 de 96.14 ± 109.50 , grup 2 de 62.76 ± 56.79 , grup 3 te 59.73 ± 122.13 olarak saptandı. Grup1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.167$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.115$). Ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.978$). Böylece tüm gruplar arasında serum GGT düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Albumin düzeyleri grup 1 de 3.26 ± 0.53 , grup 2 de 4.02 ± 0.43 , grup 3 te 4.12 ± 0.35 olarak saptandı. Grup 1 de albumin düzeyi grup 2’ye göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında, grup 1 de grup 3’e göre albumin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3’ün albumin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.321$). Bulunan sonuçlara göre sirozlu hastaların serum albumin düzeylerinin hem kronik delta hepatitli hastalara göre hem de kronik hepatit B’ li hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Kronik delta hepatitli ve kronik hepatit B’li hastalar arasında ise serum albumin düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Total globulin düzeyleri grup 1 de 4.53 ± 0.92 , grup 2 de 3.87 ± 0.78 , grup 3 te 3.43 ± 0.48 olarak saptandı. Grup 1 globulin düzeyi, grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Grup 1 globulin düzeyi, grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup 2 ile grup 3 globulin değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Bu sonuçlara göre siroz hastalarında serum globulin düzeylerinin hem kronik aktif delta hepatit hem de kronik hepatit B’li gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu aynı zamanda kronik aktif delta hepatitli hastalarda da kronik hepatit B virüs infeksiyonlu hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Total bilirubin ortalaması grup 1 de 1.72 ± 1.34 , grup 2 de 1.00 ± 1.55 , grup 3 te 0.82 ± 0.55 olarak tespit edildi. Grup 1 de grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Grup 1 de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Grup 2 de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Kreatinin düzeyleri grup 1 de 0.80 ± 0.20 , grup 2 de 0.85 ± 0.19 , grup 3 te 0.89 ± 0.19 olarak tespit edildi. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.353$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.025$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.289$).

Glukoz değerleri grup 1 de 112.11 ± 46.65 , grup 2 de 102.22 ± 38.85 , grup 3 te 94.83 ± 23.19 olarak tespit edildi. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.286$). Grup 1 de glukoz grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.022$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.348$).

Serum LDH düzeyi grup 1 de 251.36 ± 118.92 , grup 2 de 209.43 ± 97.98 , grup 3 te 206.94 ± 92.57 olarak saptandı. Grup 1 de grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.065$). Grup 1 de grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.045$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.985$).

Hemoglobin düzeyi grup 1 de 12.54 ± 2.04 , grup 2 de 14.32 ± 1.68 , grup 3 te 14.74 ± 1.66 olarak saptandı. Grup 1 de grup 2’ye göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup1 de grup 3’e göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.260$).

Lökosit düzeyleri grup 1 de 4559.09 ± 2172.68 , grup 2 de 6221.77 ± 2108.35 , grup 3 te 6787.67 ± 1492.03 olarak saptandı. Grup 1 de grup 2’ye göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup1 de grup 3’e göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.119$).

Platelet değerleri grup 1 de 87281.82 ± 40736.11 , grup 2 de 173096.51 ± 56620.97 , grup 3 te 226788.89 ± 55345.39 olarak tespit edildi. Grup 1 de grup 2’ye göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 1 de grup 3’e göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Grup 2 de grup 3’e göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$).

Protrombin zamanı grup 1 de 1.39 ± 0.23 , grup 2 de 1.23 ± 0.96 , grup 3 te 1.04 ± 0.14 olarak saptandı. Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.339$). Grup 1 de grup 3'e göre protrombin zamanının anlamlı olarak uzadığı tespit edildi ($p=0.007$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında protrombin zamanı düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.113$).

Kronik hepatit B'li 77 hastaya KHD'li ise 45 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalleri tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi.

Histolojik aktivite skoru Ishak sınıflamasına göre (nekroinflamasyon) grup 2 de 9.30 ± 2.89 , grup 3 te 5.95 ± 2.82 olarak saptandı. Grup 2 de grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Tablo 5'te verilmiştir.

Fibrozis evresi değerleri grup 2 de 3.14 ± 1.24 , grup 3 te 1.94 ± 1.40 olarak saptandı. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında, grup 2 de fibrozisin grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Tablo 5'te verilmiştir.

Serum demir düzeyleri grup 1 de 90.33 ± 53.97 , grup 2 de 101.34 ± 46.24 , grup 3 te 103.93 ± 46.65 olarak tespit edildi. Grup1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.440$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.290$). Ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.935$).

Serum demir bağlama kapasitesi düzeyleri grup 1 de 227.49 ± 116.96 , grup 2 de 252.45 ± 85.46 , grup 3 te 228.39 ± 79.02 olarak saptandı. Grup1 ile grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.305$). Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.998$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.201$).

Ferritin düzeyleri grup 1 de 293.25 ± 483.88 , grup 2 de 156.33 ± 186.00 , grup 3 te 131.85 ± 232.99 olarak tespit edildi. Grup 1 de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.032$). Grup1 de grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.010$). grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.848$).

AFP düzeyleri grup 1 de 8.44 ± 9.48 , grup 2 de 4.97 ± 8.17 , grup 3 te 3.23 ± 4.12 olarak tespit edildi. Grup 1 de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.029$). Grup1 de grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.001$). Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.270$).

Log₁₀ tabanına göre HDV RNA düzeyleri sirozlu hastalarla (4.35 ± 1.41) kronik aktif delta hepatitli hastalar (4.69 ± 1.63) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.335$).

Kronik delta hepatit ve kronik hepatit B grubundaki hastaların korelasyon tabloları tablo 7 ve tablo 8'de gösterilmiştir.

Kronik delta hepatit grubunda HDV RNA ile HBV DNA arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi ($r=-0.084$, $p=0.697$). Kronik delta hepatit grubunda histolojik nekroinflamasyon skoru ile HDV RNA arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptandı ($r=-0.350$, $p=0.080$). Yine bu grupta fibrozis evresi ile HDV RNA arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.572$, $p=0.002$) (Şekil 8). HDV RNA ile ALT ($p=0.743$) ve AST ($p=0.347$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 7).

Kronik delta hepatit grubunda nekroinflamasyon skoru ile HBV DNA arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi ($r=-0.079$, $p=0.691$). Fibrozis evresi ile HBV DNA arasında yine anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi ($r=0.046$, $p=0.815$). Kronik delta hepatit grubunda nekroinflamasyon skoru ile ALT arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($r=0.350$, $p=0.021$). Nekroinflamasyon skoru ile AST arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.257$, $p=0.097$) (Tablo 7).

Kronik hepatit B'li grupta HBV DNA ile ALT arasında ($r=0.417$, $p<0.001$) (Şekil 9) ve AST arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($r=0.344$, $p=0.001$) (Şekil 10). Kronik hepatit B'li grupta HBV DNA ile nekroinflamasyon skoru arasında ($r=0.139$, $p=0.237$) ve fibrozis evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.141$, $p=0.231$). Yine bu grupta ALT ile nekroinflamasyon skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0.290$, $p=0.010$). ALT ile fibrozis evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.191$, $p=0.096$). AST ile nekroinflamasyon skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.385$, $p=0.001$). AST ile fibrozis evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.193$, $p=0.092$) (Tablo 8).

Tablo.1 Siroz (Grup 1) grubunda olan hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.

Parametreler	Grup I (n=44)
Yaş	44.37 ± 12.42
Cins (K/E)	16 / 28
ALT U/L (10-35)	83.64 ± 62.98
AST U/L (10-40)	96.14 ± 73.90
ALP U/L (40-150)	118.00 ± 54.46
GGT U/L (9-64)	96.14 ± 109.50
Albumin g/dl (3.5-5.0)	3.26 ± 0.53
Globulin g/dl (2.6-3.7)	4.53 ± 0.92
Total bilirubin mg/dl (0.2-1.2)	1.72 ± 1.34
Kreatinin mg/dl (0.6-1.3)	0.80 ± 0.20
Glukoz mg/dl (70-115)	112.11 ± 46.65
LDH U/L (125-243)	251.36 ± 118.92
Hemoglobin g/dl (	12.54 ± 2.04
Lökosit (/mm ³)	4559.09 ± 2172.68
Platelet (/ mm ³)	87281.82 ± 40736.11
INR	1.39 ± 0.23
Demir (ug/dl)	90.33 ± 53.97
SDBK (ug/dl)	227.49 ± 116.96
Ferritin (ug/dl)	293.25 ± 483.88
AFP	8.44 ± 9.48
HBsAg	3029.69 ± 1337.68
Log ₁₀ HBV DNA	3.42 ± 1.05
Log ₁₀ HDV RNA	4.35 ± 1.41

Tablo.2 Kronik delta hepatitli (Grup 2) hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.

Parametreler	Grup 2 (n=86)
Yaş	37.92 ± 12.07
Cins(K/E)	31 / 55
ALT U/L (10-35)	94.83 ± 100.37
AST U/L (10-40)	70.21 ± 112.61
ALP U/L (40-150)	103.12 ± 47.10
GGT U/L (9-64)	62.76 ± 56.79
Albumin g/dl (3.5-5.0)	4.02 ± 0.43
Globulin g/dl (2.6-3.7)	3.87 ± 0.78
Total bilirubin mg/dl (0.2-1.2)	1.00 ± 1.55
Kreatinin mg/dl (0.6-1.3)	0.85 ± 0.19
Glukoz mg/dl (70-115)	102.22 ± 38.85
LDH U/L (125-243)	209.43 ± 97.98
Hemoglobin g/dl (	14.32 ± 1.68
Lökosit (/mm ³)	6221.77 ± 2108.35
Platelet (/ mm ³)	173096.51 ± 56620.97
INR	1.23 ± 0.96
Nekroinflamasyon skoru	9.30 ± 2.89
Fibrozis evresi	3.14 ± 1.24
Demir (ug/dl)	101.34 ± 46.24
SDBK (ug/dl)	252.45 ± 85.46
Ferritin (ug/dl)	156.33 ± 186.00
AFP	4.97 ± 8.17
HBsAg	2648.54 ± 1585.31
Log ₁₀ HBV DNA	3.84 ± 1.09
Log ₁₀ HDV RNA	4.69 ± 1.63

Tablo.3 Kronik hepatit B’li (Grup 3) hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik bulguları.

Parametreler	Grup 3 (n=90)
Yaş	35.06 ± 9.53
Cins(K/E)	28 / 62
ALT U/L (10-35)	80.57 ± 60.56
AST U/L (10-40)	50.50 ± 45.29
ALP U/L (40-150)	79.51 ± 25.98
GGT U/L (9-64)	59.73 ± 122.13
Albumin g/dl (3.5-5.0)	4.12 ± 0.35
Globulin g/dl (2.6-3.7)	3.43 ± 0.48
Total bilirubin mg/dl (0.2-1.2)	0.82 ± 0.55
Kreatinin mg/dl (0.6-1.3)	0.89 ± 0.19
Glukoz mg/dl (70-115)	94.83 ± 23.19
LDH U/L (125-243)	206.94 ± 92.57
Hemoglobin g/dl (	14.74 ± 1.66
Lökosit (/mm ³)	6787.67 ± 1492.03
Platelet (/ mm ³)	226788.89 ± 55345.39
INR	1.04 ± 0.14
Nekroinflamasyon skoru	5.95 ± 2.82
Fibrozis evresi	1.94 ± 1.40
Demir (ug/dl)	103.93 ± 46.65
SDBK (ug/dl)	228.39 ± 79.02
Ferritin (ug/dl)	131.85 ± 232.99
AFP	3.23 ± 4.12
HBsAg	2744.13 ± 1467.93
Log ₁₀ HBV DNA	5.31 ± 1.70

Tablo. 4 Tüm hasta gruplarının demografik, biyokimyasal ve hemayolojik parametrelerinin univariete analizi.

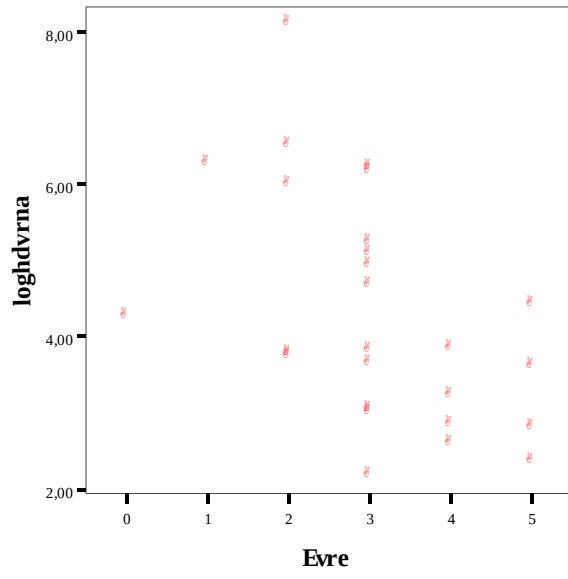
Değişken	Grup I (n=44)	Grup 2 (n=86)	Grup 3(n=90)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Yaş	44.37 ± 12.42	37.92 ± 12.07	35.06 ± 9.53	0.006	<0.001	0.208
Cins (K/E)	16 / 28	31 / 55	28 / 62			
ALT	83.64 ± 62.98	94.83 ± 100.37	80.57 ± 60.56	0.725	0.976	0.456
AST	96.14 ± 73.90	70.21 ± 112.61	50.50 ± 45.29	0.213	0.009	0.259
ALP	118.00 ± 54.46	103.12 ± 47.10	79.51 ± 25.98	0.134	<0.001	0.001
GGT	96.14 ± 109.50	62.76 ± 56.79	59.73 ± 122.13	0.167	0.115	0.978
Albumin	3.26 ± 0.53	4.02 ± 0.43	4.12 ± 0.35	<0.001	<0.001	0.321
Globulin	4.53 ± 0.92	3.87 ± 0.78	3.43 ± 0.48	<0.001	<0.001	<0.001
T. Bilirubin	1.72 ± 1.34	1.00 ± 1.55	0.82 ± 0.55	<0.001	<0.001	<0.001
Kreatinin	0.80 ± 0.20	0.85 ± 0.19	0.89 ± 0.19	0.353	0.025	0.289
Glukoz	112.11 ± 46.65	102.22 ± 38.85	94.83 ± 23.19	0.286	0.022	0.348
LDH	251.36 ± 118.92	209.43 ± 97.98	206.94 ± 92.57	0.065	0.045	0.985
Hemoglobin	12.54 ± 2.04	14.32 ± 1.68	14.74 ± 1.66	<0.001	<0.001	0.260
Lökosit	4559.09 ± 2172.68	6221.77 ± 2108.35	6787.67 ± 1492.03	<0.001	<0.001	0.119
Platelet	87281.82±40736.11	173096.51±56620.97	226788.89±55345.39	<0.001	<0.001	<0.001
INR	1.39 ± 0.23	1.23 ± 0.96	1.04 ± 0.14	0.339	0.007	0.113
Demir	90.33 ± 53.97	101.34 ± 46.24	103.93 ± 46.65	0.440	0.290	0.935
SDBK	227.49 ± 116.96	252.45 ± 85.46	228.39 ± 79.02	0.305	0.998	0.201
Ferritin	293.25 ± 483.88	156.33 ± 186.00	131.85 ± 232.99	0.032	0.010	0.848
AFP	8.44 ± 9.48	4.97±8.17	3.23 ± 4.12	0.029	<0.001	0.270

Tablo. 5 Kronik hepatit B ve D’li hastaların histolojik bulguları.

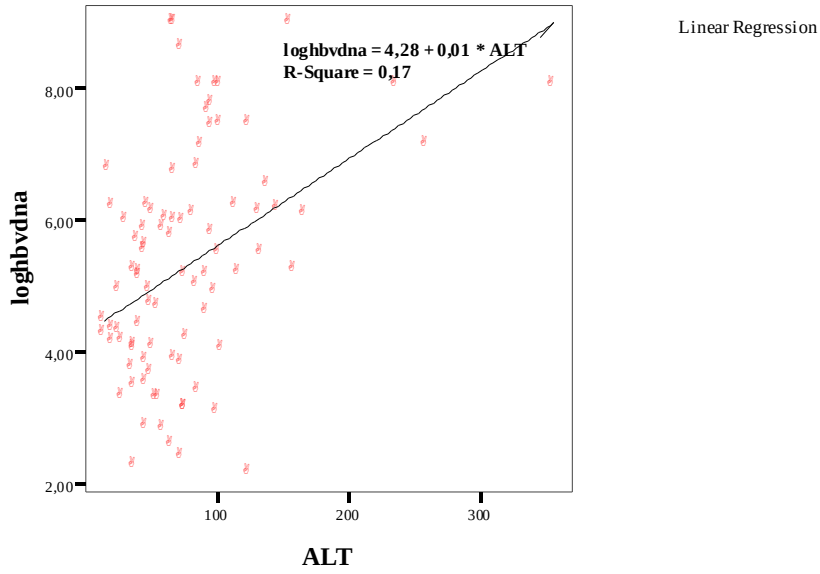
Parametre	KHD (n=86)	KHB (n=90)	p
Nekroinflamasyon skoru	9.30 ± 2.89	5.95 ± 2.82	p<0.001
Fibrozis evresi	3.14 ± 1.24	1.94 ± 1.40	p<0.001

Tablo. 6 Serolojik ve virolojik parametreler.

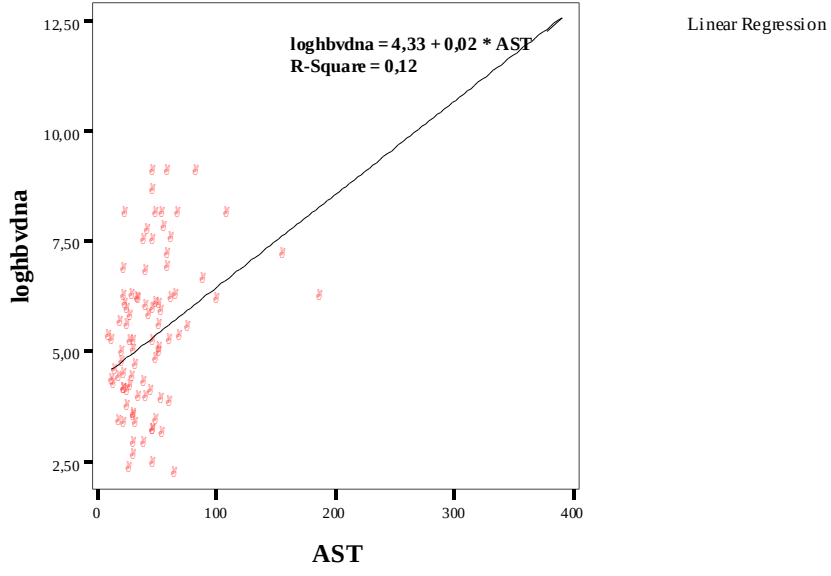
Parametre	Siroz (n=44)	KHD (n=86)	KHB (n=90)	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
HBsAg titresi	3029.69 ± 1337.68	2648.54±1585.31	2744.13 ± 1467.93	0.352	0.551	0.905
LogHBVDNA	3.42 ± 1.05	3.84 ± 1.09	5.31 ± 1.70	0.466	<0.001	<0.001
LogHDVRNA	4.35 ± 1.41	4.69 ± 1.63	-	0.335	-	-



Şekil 8. Kronik delta hepatit grubunda HDV RNA ile fibrozis evresi ilişkisi.



Şekil 9. Kronik hepatit B’li grupta LogHBV DNA ile ALT ilişkisi.



Şekil 10. Kronik hepatit B’li grupta LogHBV DNA ile AST ilişkisi.

Tablo 7. KHD'li hastaların korelasyon sonuçları.

			loghdvrna	loghbvdna	NIA	Evre	ALT	AST
Spearman's rho	loghdvrna	Correlation Coefficient	1,000	-,084	-,350	-,572(**)	-,049	,140
		Sig. (2-tailed)	.	,697	,080	,002	,743	,347
		N	47	24	26	26	47	47
	loghbvdna	Correlation Coefficient	-,084	1,000	-,079	,046	,198	,222
		Sig. (2-tailed)	,697	.	,691	,815	,168	,121
		N	24	50	28	28	50	50
	NIA	Correlation Coefficient	-,350	-,079	1,000	,579(**)	,350(*)	,257
		Sig. (2-tailed)	,080	,691	.	,000	,021	,097
		N	26	28	43	43	43	43
	Evre	Correlation Coefficient	-,572(**)	,046	,579(**)	1,000	,095	,089
		Sig. (2-tailed)	,002	,815	,000	.	,543	,570
		N	26	28	43	43	43	43
	ALT	Correlation Coefficient	-,049	,198	,350(*)	,095	1,000	,865(**)
		Sig. (2-tailed)	,743	,168	,021	,543	.	,000
		N	47	50	43	43	86	86
	AST	Correlation Coefficient	,140	,222	,257	,089	,865(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,347	,121	,097	,570	,000	.
		N	47	50	43	43	86	86

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 8. KHB'li hastaların korelasyon sonuçları.

		loghbvdna	ALT	AST	NIA	Evre
loghbvdna	Pearson Correlation	1	,417(**)	,344(**)	,139	,141
	Sig. (2-tailed)		,000	,001	,237	,231
	N	87	87	87	74	74
ALT	Pearson Correlation	,417(**)	1	,726(**)	,290(*)	,191
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,010	,096
	N	87	90	90	77	77
AST	Pearson Correlation	,344(**)	,726(**)	1	,385(**)	,193
	Sig. (2-tailed)	,001	,000		,001	,092
	N	87	90	90	77	77
NIA	Pearson Correlation	,139	,290(*)	,385(**)	1	,568(**)
	Sig. (2-tailed)	,237	,010	,001		,000
	N	74	77	77	77	77
Evre	Pearson Correlation	,141	,191	,193	,568(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,231	,096	,092	,000	
	N	74	77	77	77	77

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit delta virüsü defektif bir RNA virüsüdür ve hepatit B virüsü yüzey antijenini kullanarak infeksiyon meydana getirir. Bazı kronik delta virüslü HBV taşıyıcıları kronik hepatit tablosu oluşturarak ilerleme gösterirken bir kısmı ise herhangi bir karaciğer hastalığı bulgusu göstermezler. HBV'li yetişkinlerdeki HDV koenfeksiyonu fulminan hepatit riskini artırır fakat sadece %2'si kronik HDV infeksiyonu içeren anti-delta antikoru için pozitif olur. Diğer taraftan HDV süperinfeksiyonlu kronik HBV taşıyıcıları arasından %70'i anti-delta antikoru için sürekli pozitif olur. Kronik HBV ve HDV infeksiyonları bir asemptomatik fenotip, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomayı içeren çeşitli klinik durumlar geliştirir. Kronik delta hepatiti olan hastaların klinik seyirlerinde meydana gelen klinik farklılığın ve hastalığın ilerleyişinde hangi virüsün daha dominant olduğu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmadaki amacımız hepatit delta viruslu hastalarda HDV RNA ve HBV DNA miktarı ile karaciğer hastalığının klinik evresi arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca hastalığın progresyonu ile korelasyon gösteren virolojik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri araştırmaktır.

Wu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; HBV ve HDV pozitif olan 185 hasta çalışmaya alınarak PCR yöntemiyle hastaların DNA ve RNA düzeylerini tespit etmişler [142]. Çalışmaya aldıkları hastaları akut hepatit, kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma ve remisyon gruplarına ayırmışlar. Yapılan analizlerde HDV-RNA düzeylerini ve serum ALT oranlarının akut hepatit grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak ($p<0.005$) yüksek bulmuşlar. HBV-DNA düzeyini akut hepatit grubunda diğer gruplara oranla anlamlı olarak ($p<0.002$) düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda hepatit delta virüsünün hastalığın ilerleyişinde daha dominant olduğu sonucunu vurgulamışlardır.

Yamashiro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise HDV'nin endemik olduğu Japonya'nın Miyako adalarından 48 hasta alınmış. Bu hastaları üç gruba ayırmışlar; asemptomatik 14 hasta, kronik hepatit daltalı 20 hasta ve karaciğer sirozlu grupta 14 hasta ile çalışılmış. Serum ALT düzeyleri açısından kronik delta ile siroz grubu arasında anlamlı fark bulunmazken asemptomatik grubun ALT düzeyinin diğer iki gruba göre anlamlı ($p<0.005$) olarak düşük olduğu saptanmıştır. Serum albumin düzeyleri bakımından üç hasta grubu arsındada anlamlı fark tespit edilmemiştir. GGT düzeyleri açısından asemptpmatik grup ile kronik daltalı grubun sirozlu hastalara göre anlamlı olarak düşük ($p<0.005$ ve $p<0.001$) olduğu saptanmıştır. Platelet değerleri bakımından sirozlu gruptaki hastaların hem

asemptomatik hem de kronik delta lı gruba göre anlamlı olarak ($p<0.005$ ve $p<0.05$) d     olarak saptamışlardır. Yapılan çalışmada kronik delta hepatit ve sirozlu hastalarda HDV RNA düzeyi asemptomatik gruba göre anlamlı olarak ($p=.0012$ ve $p=.0003$) yüksek saptanmış. Üç grup arasında HBV DNA düzeyleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır. ALT düzeylerinin sirozlu grupta HDV RNA ile zayıf olarak korelasyon gösterdiğini tespit ettiler. Sonuç olarak serumda sirküle eden HDV RNA düzeyinin kronik HDV infeksiyonunun klinik manifestasyonu ile ilişkisinin HBV DNA düzeyine göre daha g     bir ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir [143].

Yaptığımız inisiyal analizlerde; ya  ortalamaları bakımından siroz hastalarının (44.37 ± 12.42), hem kronik aktif delta hepatitli (37.92 ± 12.07) hem de kronik HBV’li hastalardan (35.06 ± 9.53) anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0.006$ ve $p<0.001$). Yamashiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sirozlu hastaların ya  ortalamaları (65.9 ± 9.3), asemptomatik (61.8 ± 16.4) ve kronik aktif delta hepatitli hastalara (54.2 ± 12.0) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu ($p<0.05$ ve $p<0.05$). Bu açıdan bizim çalışmamız Yamashiro ve arkadaşlarının bulgularıyla örtüşmektedir. Ancak bizim hastalarımızın ya  ortalamaları belirtilen çalışmadaki hastaların ya larına göre daha genç hastalardan oluşmaktadır. Bu bulgu bize başvuran hastalar arasında yeni olguların sayı olarak oldu   fazla olduğunu ve hepatit B’ye karşı aşılamanın önemini göstermektedir.

Serum ALT düzeyleri açısından bizim çalışmamızda üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.725$, $p=0.976$, $p=0.456$). Yamashiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kronik aktif delta hepatit ve siroz grupları arasında ALT düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmazken, asemptomatik hastaların ALT düzeyleri hem kronik aktif delta grubuna ($p<0.05$) hem de siroz grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı olarak d     saptanmıştı. Aslında bizim bulgularımız ile Yamashiro’nun çalışmasında ortaya çıkan bulgular örtüşmektedir. Aradaki farklılık bizim çalışmamızda asemptomatik hasta grubunun olmamasından kaynaklanmaktadır.

Albumin düzeyleri bakımından çalışmamızda siroz grubunda bulunan hastaların diğer gruplara göre anlamlı olarak d     albumin düzeyine sahip olduğunu tespit ettik ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Kronik aktif delta hepatit ve HBV grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.321$). Yamashiro’nun çalışmasında ise albumin düzeyleri siroz (4.4 ± 0.8), kronik aktif delta hepatit (4.5 ± 0.5) ve asemptomatik hastalar (4.5 ± 0.5) arasında anlamlı fark saptanmamı tı. Serum albumin düzeyleri açısından bizim çalışmamızla Yamashiro’nun çalışması çakışmaktadır.

GGT düzeyleri bakımından ise bizim çalışmamızda üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.167$, $p=0.115$, $p=0.978$). Yamashiro'nun çalışmasında ise, asemptomatik grup ile kronik aktif delta hepatitli grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı. Sirozlu hastalarda ise asemptomatik olanlara göre ve kronik aktif delta hepatit olanlara göre anlamlı olarak GGT yüksek bulunmuştur ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Platelet değerleri çalışmamızda sirozlu hastalarda hem kronik aktif dotalı hastalara göre hem de HBV'li hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). Kronik aktif dotalı grubun platelet düzeyide HBV'li gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Yamashiro'nun çalışmasında sirozlu hastaların platelet değerleri asemptomatik ($p<0.005$) ve kronik aktif dotalı gruba göre ($p<0.005$) anlamlı olarak düşük bulunmuştu. Çalışmamız bu bulguyu desteklemektedir.

HBV DNA düzeyleri açısından bizim çalışmamızda sirozlu grup ile kronik delta hepatitli grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.466$). Ancak sirozlu hastaların HBV DNA düzeyleri HBV'li hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Kronik aktif dotalı hastaların HBV DNA düzeyi HBV'li hastalara göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi ($p<0.001$). Yamashiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kendi hasta grupları arasında HBV DNA düzeylerinin farklılaşmadığı tespit edilmişti. Bizim çalışmamız ve Yamashiro'nun çalışmaları bu konuda örtüşmektedir. Her iki çalışmada da delta antijen pozitif olan hastalarda HBV DNA düzeyi baskılandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda Yamashiro'nun hasta gruplarından farklı olarak HBV enfeksiyonlu hasta grubunun olmasından dolayı HBV enfeksiyonlu grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı.

Yaptığımız bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak; HBsAg titreleri bakımından üç grup arasında anlamlı fark olmadığını ($p=0.351$, $p=0.551$, $p=0.905$) saptadık. AST düzeyleri sirozlu hastalarda HBV enfeksiyonlu gruba göre ($p=0.009$) anlamlı olarak yüksek olarak saptandı. ALP düzeyleri sirozlu grupta HBV'li gruba göre ($p<0.001$) ve kronik delta hepatitli grupta HBV'li gruba göre ($p=0.001$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Kreatinin düzeyleri siroz ile HBV enfeksiyonlu grup arasında anlamlı ($p=0.025$) fark olduğu saptandı. Glukoz değerleri sirozlu hastalarda HBV'li hastalara göre anlamlı olarak ($p=0.022$) yüksek bulundu. LDH değerleri sirozlu hastalarda HBV'li hastalara göre anlamlı olarak ($p=0.045$) yüksek saptandı. Ferritin düzeyleri kıyaslandığında sirozlu hastaların hem kronik dotalı gruba göre ($p=0.032$) hem de HBV enfeksiyonlu gruba göre ($p=0.010$) anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Bizim çalışmamızda HDV RNA düzeyleri sirozlu hasta grubu ile kronik aktif delta hepatitli hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.335$). Yamashiro'nun

alışmasında ise kronik aktif delta hepatit ve siroz hasta gruplarında HDV RNA düzeyi asemptomatik hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştı ($p=.0012$ ve $p=.0003$). HDV RNA düzeyleri ile ilgili sonuçlar bizim çalışmamızda ve Yamashiro'nun çalışmasında örtüşmektedir. Aradaki farklılık yine asemptomatik hasta grubunun bizim çalışmamızda olmamasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; delta antijeni taşıyan hastalarda HBV'li hastalara göre HBV DNA düzeylerinin anlamlı olarak baskılandığını tespit ettik. Buna bağlı olarak kronik HDV enfeksiyonunda HBV DNA düzeyi HDV'ye bağlı olarak daha düşük düzeyde seyretmektedir. HDV'ye bağlı sirozu olan ve olmayan gruplar arasında HDV RNA farklı bulunmamıştır. KHD'li hastalarda serum HDV RNA ile fibrotik evre ve NIA ile ALT arasında korelasyon mevcuttur. Bunun yanında KHB'li hastalarda ise ALT ve AST ile NIA ve HBV DNA arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Histolojik olarak KHD'li hastalarda daha yüksek nekroinflamasyon skoru ve ileri fibrotik evreye bağlı olarak daha ağır bir hastalık formu mevcuttur. Ferritin, total globulin, ileri yaş ve AFP düzeyleri hastalık şiddetiyle doğru korelasyon göstermektedir. Bu yüzden bu bulgular hastalığın şiddetini göstermesi açısından önemli parametreler olabilir. Mevcut bulgular kronik HDV enfeksiyonlu hastaların takip ve tedavisinde göz önünde bulundurulması yararlı olabilir

KAYNAKLAR

- (1). Gerin JL, Casey JL, Purcell RH. Hepatitis delta virus. In: Hollinger FB, Purcell RH, Gerin JL, et al., eds. Viral hepatitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:169–82.
- (2). Rizzetto M, Canese MG, Arico Set al: Immunofluorescence detection of new antiijen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18: 997-1003.
- (3). Wang KS, Choo QL, Weiner AJ et al: Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. Nature 1986; 323: 508-514.
- (4). Kos A, Dijkema R, arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H: The hepatitis delta virus posseses a circular RNA. Nature 1986; 323: 558-560.
- (5). Denniston KJ, Hoyer BH, Smediler A, et al. Cloned fragment of the Hepatitis delta virus genome: Sequence and diagnostic application. Science 1986; 232:873-875.
- (6). Polish LB, Gallagher M, Fields HA, et al. Delta Hepatitis: Moleculer biology and clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1993; 6(3):211-229.
- [7] Koziel Mj, Siddiqui A, Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed Philadelphia:Churchill Livingstone; 2005:1864-1890.
- [8] Monjardino JP, Saldanha JA. Delta hepatitis: the disease and the virus. In: Zuckerman AJ.(ed). Viral hepatitis. British Medical Bulletin 1990; 46(2):399-407.
- [9] Taylor J. Replication of human hepatitis delta virus: Recent developments. Trends Microbiol. 2003;11:185-190.
- [10] Ryu WS, Bayer M, Taylor J. Assembly of hepatitis delta virus particles. J Virol 1992; 66:2310-2315.
- [11] Sharmeen L, Kuo MY, Taylor J. Self-ligation RNA sequences on the antigenome of human hepatitis delta virus. J Virol 1989; 63:1428-1430.
- [12] Bas BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. Cell 1988; 55:1089-1098.
- [13] Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, et al. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus:evidence for uridine-to-cytidine editing mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:7149-7153.
- [14] Zheng H, Fu TB, Lazinski D, et al. Editing on the genomic RNA of human hepatitis delta virus. J Virol 1992; 66:4693-4697.

- [15] Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL. et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980; 141:590-602.
- [16] Farci P. Delta hepatitis: on update. *J Hepatol.* 2003; 39 (Suppl.1): 212-218.
- [17] Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Hepatitis B and hepatitis Delta Virus. 11 ed. 300-302, Blackwell-Science, UK, 2002.
- [18] Değertekin H, Dünyada ve Türkiye’de HDV epidemiyolojisi. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Türkiye’de Delta Virüs İnfeksiyonu, 2005: 36-44
- [19] Hadziyannis SJ. Hepatitis Delta Virus. An overview In:Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, and Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, turin,Ediozini Minerva Medica,1997,12(4):289-298.
- [20] Purcell RH, and Gerin JL. Hepatitis Delta Virus. In:Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd ed.Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996 2819-2829.
- [21] Hepatitis D. World Health Organization, 2001.
- [22] Cole, S., E.J. Gowans, T.B. Macnaughton, P.M. Hall, and C.J. Burrell.1991. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology* 13:845-851.
- [23] Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, Recchia S, Salizzoni m, Cornu C, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649-1655.
- [24] Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995;21(2):333-339.
- [25] Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology* 1986;6:1303-1307.
- [26] Farci P, Orgiana G, Coiana A, Peddis G, Mandas A, Lai ME, et al. Epidemiology of HDV infection in Sardinia, an island with a high endemicity for HBV: A multicenter study. In: Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M, editors. *Progres in clinical and biological research, the hepatitis delta virus*. New York: Alan R. Liss, 1991. pp.40-50.
- [27] Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays is patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol* 2001;65:478-484.
- [28] Chen PJ, Chen DS, Chen CR, Chen YY, Chen HM, Lai MY, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-1124.

- [29] Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995;108:796-802.
- [30] Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology* 1991;13:413-416.
- [31] Wang D, Pearlberg J, Liu YT, Ganem D. Deleterious effects of hepatitis delta virus replication on host cell proliferation. *J Virol* 2001;75:3600-3604.
- [32] Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, Bonino F, Rosina F, Santantonio T, et al. Human CD4⁺ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol* 1997;71:2241-2251.
- [33] Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A*0201-restricted CD8⁺ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol*. 2004 ct;85(Pt 10):3089-98.
- [34] Alavian SM, Alavian SH. Hepatitis Delta Virus Infection; Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5: 137-143.
- [35] Watanabe H, Nagayama K, Enomoto N, et al. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype 2b variant is correlated with progressive liver disease. *J Gen Virol*. 2003; 84:3275-3289.
- [36] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155: 931-935.
- [37] Huo TI, Wu JC, Chung-Ru L: Comparison of clinicopathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol* 1996; 25:439.
- [38] Hadler SC, De Monzon MA, Rivero D, et al. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yuca Indian of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1507-1516.
- [39] Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286: 87-90.
- [40] Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis Delta Virus infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13 (suppl4): 116-118.
- [41] Hoşoğlu S, HDV enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler) *Viral Hepatit* 2007: 270-274.
- [42] Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepatitis* 2005; 12:2-9.

- [43] Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37(2): 266-271.
- [44] Niro GA, Laggett M, Tillman HL, et al. Efficacy of lamivudine therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38(2): 159A.
- [45] Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K, et al. Alpha-interferon and ribavirin combination therapy of chronic delta hepatitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49(3): 1135-1138.
- [46] Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994; 330: 88-94.
- [47] Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH et al. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of HBsAg in patients with chronic delta hepatitis. *J Med Virol* 1994; 44: 389-392.
- [48] Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2923–2970.
- [49] Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000;64(1):51-68.
- [50] Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004;106(2):199-209.
- [51] Norder H, Courouce AM, Magnus LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol* 1992;73:3141–3145.
- [52] Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005;23:2409-2423.
- [53] Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003;1614:89-96.
- [54] Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH. Immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987;28:14-25.
- [55] Crowther RA, Kiselev NA, Bottcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V et al. Three-dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electron cryomicroscopy. *Cell* 1994;77:943-950.
- [56] Chang C, Zhou S, Ganem D, Standring DN. Phenotypic mixing between different hepadnavirus nucleocapsid proteins reveals C protein dimerization to be cis preferential. *J Virol* 1994;68:5225-5231.
- [57] Hu J, Toft DO, Seeger C. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 1997;16:59-68.

- [58] Paetzel M, Karla A, Strynadka N, Dalbey R. Signal peptidases, *Chem Rev* 2002;102:4549–4579.
- [59] Tong S. Mechanism of HBV genome variability and replication of HBV mutants. *J Clin Virol* 2005;34(1):S134-S138.
- [60] Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* 1986;46:429–436.
- [61] Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001;75:5343–5351.
- [62] Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997;71:1310–1316.
- [63] Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-10 .
- [64] Tagawa M, Omata M, Okuda K. Appearance of viral RNA transcripts in the early stage of duck hepatitis B virus infection. *Virology* 1986;152:477-482.
- [65] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
- [66] Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441.
- [67] Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection,disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 (supp1):1 –3.
- [68] Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. *J Infect* 2006;52:202-206.
- [69] Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003:121-128.
- [70] Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003;8: 160-165.
- 69.
- [71] Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virüsü (HBV) Genotip Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:451-454.
- [72] Paran  R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34(supp1):130-133.

- [73] Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y, Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34(supp 2):8-13.
- [74] Minuk GY, Sun DF, Uhanova J et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005;42:480-485.
- [75] Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B Virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:10-15.
- [76] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825–829.
- [77] Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997;25: 1022–1027.
- [78] Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117–1124.
- [79] Ferrari C, Penna A, Giuberti T, et al. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. *J Immunol* 1987;139:2050–2058.
- [80] Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993;168: 1133–1139.
- [81] Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43–50.
- [82] Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221–227.
- [83] Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006;13:427-434 .
- [84] Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4398–4402.
- [85] Fares MA, E.C. Holmes EC. A revised evolutionary history of hepatitis B virus (HBV). *J Mol Evol* 2002;54:807–814.
- [86] Hannoun C, Horal P, Lindh M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virus genome. *J Gen Virol* 2000;81:75–83.
- [87] Yang Z, Lauder IJ, Lin HJ. Molecular evolution of the hepatitis B virus genome. *J Mol Evol* 1995;41:587–596.

- [88] Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4077–4081.
- [89] Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000;31:1037–1044.
- [90] Gunther S, Fischer L, Pult I, et al. Naturally occurring variants of hepatitis B virus. *Adv Virus Res* 1999;52:25–137.
- [91] Akarca US, Lok AS. Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations. *Hepatology* 1995;22:50–60.
- [92] Das K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS, Sarafianos SG. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 2001;75:4771–4779.
- [93] Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
- [94] Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998;27:1670–1677.
- [95] Niesters HG, De Man RA, Pas SD, Fries E, Osterhaus AD. Identification of a new variant in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene selected during lamivudine therapy. *J Med Microbiol* 2002;51:695–699.
- [96] Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:1500-6.
- [97] Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.
- [98] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
- [99] Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-35.
- [100] Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-45.
- [101] Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol* 1994;68: 5792-803.

- [102] Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187–92.
- [103] Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1:192-5.
- [104] Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111:479–83.
- [105] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663–76.
- [106] Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990;69:200–16.
- [107] Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001;41: 329-32.
- [108] Liang TJ, Hasegawa K, Rimón N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-9.
- [109] Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39:1281-7.
- [110] Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998 ;28:1390-7.
- [111] Kurt H. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (eds) *Viral Hepatit* 2003. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;129-34.
- [112] EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:3-25.
- [113] Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005;28:82.
- [114] Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) *Viral Hepatit* 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76-82.
- [115] Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-12.
- [116] Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:27-31.
- [117] Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49:678–82.

- [118] Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85.
- [119] Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2738-61.
- [120] Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1995; 332: 1092-3.
- [121] Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-70.
- [122] Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, J Hepatol. 2006; 44: 71-6.
- [123] Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment, Clin Chemist. 1997; 43: 1500-6.
- [124] Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
- [125] Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westendt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, J Med Virol. 1995; 47: 336-41.
- [126] Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. J Clin Microbiol. 2003; 41: 1901-6.
- [127] Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology, 8th Ed, Washington, D.C.: ASM Press, 2003: 1464-79.
- [128] Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis, Infect Dis Clin North Am. 2001; 15: 1109-26.
- [129] Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection, Clin Microbiol Rev. 1999; 12: 351-66.
- [130] Poljak M, Marin IJ, Seme K, et al. Second generation hibrid capture test and amplicor monitor test generate highly correlated hepatitis B virus DNA levels, J Virol Methods 2001; 97: 165-9.

- [131] Gerken G, Gomes J, Lampertico P, et al. Clinical evaluation and application of the amplicon HBV monitor test, a quantitative HBV DNA PCR assay, J Virol Methods 1998; 74: 155-65.
- [132] Pas SD, Niesters HG. Detection of HBV DNA using real time analysis, J Clin Virol. 2002; 25: 93-4.
- [133] Marcellin P, et al. Efficacy and Safety of Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in patients with Chronic Hepatitis B Who had received prior treatment with NA-The PEGALAM COHORT, J Hepatol 2006 (Suppl 2): S187, 502A.
- [134] Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Int J Med Sci 2005; 2(1): 50-57.
- [135] CDC (Centers for Disease Control). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005; 54 (No. RR-16): 1-32.
- [136] Khouri ME, dos Santos VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 2004; 59(4): 216-224.
- [137] Bilgiç A. Hepatit B'den özgül korunma. İkinci Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi Ankara 1994, 121-132.
- [138] Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LAB. Multicenter syudy on the immunogenicity and sefety of two recombinant vaccines against hepatitis B. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004; 99(8): 865-871.
- [139] Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365–380.
- [140] Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J HepatoI 1997;27(6):1120–32.
- [141] Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995;345(8945):293–5.
- [142] Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral süperinfection: signifiante of viremia detected by polymerase chain reaction. Gastroenterology 1995; 108:796-802.
- [143] Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, Sakugawa H, Watanabe M. Quantitation of the level of Hepatitis Delta Virus RNA in serum,

by Real Time Polymerase Chain Reaction-and Its possible correlation with the clinical stage of liver disease. J Infectious Disease 2004 189:1151-7.

(144). Ihsak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.