

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK DELTA HEPATİTLİ HASTALARDA
İNERLÖKİN-28B GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIK
ŞİDDETİ VE TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Murat İSPİROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal ihtisasım süresince yetişmemde emeği geçen bilim insanı saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU'na,

İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Emir DÖNDER'e,

Her zaman desteğini hissettiğim bilim dalı başkanı saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Mehmet YALNIZ' a,

Değerli tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim Sn. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca birlikte çalışmaktan çok büyük zevk aldığım Gastroenteroloji Bilim Dalı hemşire ve personeli ile tez çalışmamda kullanılan genotip analizleri için gerekli tıbbi malzemenin teminini sağlayan Merck Sharp & Dohme İlaçları Ltd. Şti.'ye gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bugünlere gelmemde emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anne ve babama, her zaman destek ve fedakarlığı ile yanımda olan eşim ve çocuklarıma teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Kronik HDV' nin tedavisi pegileinterferon' dur. İnterferonun ciddi yan etkileri olması, pahalı ve başarısı sınırlı olması gibi nedenlerden dolayı tedaviye yanıtı öngören faktörlerin bilinmesi önemlidir. IL-28B geni polimorfizmlerinin kronik HCV spontan klirensi ve tedaviye yanıtı ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle kronik HDV hastalarında pegileinterferon tedavisine cevap ve prognozda IL28B polimorfizminin ilişkisinin araştırılması planlandı.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğimizde 2007-2012 tarihleri arasında takip edilen ve en az bir yıl süreyle pegileinterferon tedavisi almış 47 hasta incelendi. Hastalar tedavi yanıtına göre KVV 15 (%32), yanıtız 25 (%53) ve nüks 7 (%15) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, biyokimya (albümin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP, GGT), hemogram, HBeAg, HBsAg, HBVDNA, HDV RNA ve IL28B genotipleri (CC, CT, TT), karaciğer biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. Tedavi başındaki AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin değerleri yanıtız grupta anlamlı yüksek olup yaş ve diğer laboratuvar düzeylerinin farklı olmadığı gözlemlendi. IL28B genotip incelemesinde üç grup arasında CC, CT, TT sıklıkları farklı izlenmedi. KVV grubunda 8 (%53) CC, 7 (%47) CT, TT izlenmedi. Yanıtızlarda 13 (%52) CC, 8 (%32) CT, 4 (%16) TT izlendi. Nüksülerde 3 (%43) CC, 4 (%57) CT, TT genotipli hasta izlenmedi.

Kalıcı viral yanıt, yanıtız ve nüksü gruplarda polimorfizm olan (CC, CT) ve polimorfizm olmayan (TT) hasta sıklıkları incelendiğinde polimorfizm olanların sıklığı farklı olmayıp polimorfizm olmayanların (TT) hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel inceleme yapılamadı.

Kronik HDV'de IL28B rs12979860 polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmaların faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Delta hepatit, İnterlökin 28B, İnterferon

ABSTRACT

THE EFFECT OF INTERLEUKIN-28B GENE POLYMORPHISMS ON DISEASE SEVERITY AND TREATMENT RESPONSE OF PATIENTS WITH KRONIC DELTA HEPATITIS

The treatment of chronic HDV is pegileinterferon. Interferon has serious side effects , is more expensive and limited the success of the treatment so it is important to know predictors of response. Spontan chronic HCV clearance and response to treatment has been found to be a strong relationship with IL-28B gene polymorphisms. Therefore we aimed to investigate the relationship between response of pegyleinterferon treatment, cinical prognosis and IL28B polymorphisms.

Between 2007-2012, 47 patients with chronic HDV were examined which have followed up Firat University Medical Faculty Department of Gastroenterology. They have received at least one year pegylinterferon treatment. Patients were grouped according to treatment response. Sustained viral response (SVR) 15 (%32), non-response 25 (%53) and relapse 7 (%15) group. Age, sex, biochemistry (albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP, GGT), hemogram, HBeAg, HBsAg, HBVDNA, HDVRNA and IL28B genotypes (CC, CT, TT), liver biopsy results were compared between groups. At he beginning of treatment AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, serum albumin levels were significantly higher in non-responded group but age and other laboratory levels was not different between groups. IL28B genotype comparison between three groups CC, CT, TT genotypes frequencies were not different. 8 (%53) CC, 7 (%47) CT, 0(%0) TT in SVR group, 13 (%52) CC, 8 (%32) CT, 4 (%16) TT in non responded group, 3 (%43) CC, 4 (%57) CT, 0 (%0) TT in relaps group, were determined. If frequency of patients with polymorphism (CC, CT) compared between the groups there is no different. Number of the patients without polymorphism (TT)is small(only 4 patients) so frequency could not be calculated statistically.

There is no relationship between IL28B rs12979860 polymorphism and response of chronic HDV treatment. However, we think that larger number of patients groups with chronic HDV would be useful.

Keywords: Delta hepatitis, Interleukin 28B, Interferon

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Viral Yapı ve Replikasyon	2
1.1.2. HDV Genotiplemesi	4
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.4. Patogenez Ve Histolojik Bulgular	5
1.1.4.1. Patogenez	5
1.1.4.2. Histolojik Bulgular	7
1.1.5. Klinik Ve Tanı	7
1.1.5.1. Akut Delta Hepatiti	7
1.1.5.1.1. Koinfeksiyon	9
1.1.5.1.2. Süperenfeksiyon	10
1.1.5.2. Kronik Delta İnfeksiyonu	11
1.1.5.3. Fulminan Hepatit	13
1.1.5.4. Doğal Seyir	14
1.1.6. KC Biyopsi Değerlendirmesi (Knodell ve Modifiye Knodell (ISHAK) Sınıflaması)	15
1.1.7. Tedavi	17
1.1.7.1. Akut Delta Hepatit Tedavisi	17

1.1.7.2. Kronik Delta Hepatit Tedavisi	17
1.1.7.3. Tedavide Kullanılan Ajanlar	17
1.1.7.3.1. Nükleozid ve Nükleotid Analogları (NA)	17
1.1.7.3.2. İnterferon Tedavisi	18
1.1.7.3.3. Kombinasyon Tedavisi	19
1.1.7.3.4. Karaciğer Transplantasyonu	20
1.1.8. IL28B Polimorfizmi Ve Viral Hepatitdeki Önemi	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Gruplar	23
2.2. Laboratuvar Değerlendirme	24
2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	24
2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü	24
2.2.3. Genotip Değerlendirme	24
2.2.3.1. Örneklerin Toplanması ve DNA Ayrıştırılması	24
2.2.3.2. IL28B rs12979860 Genotipinin Saptanması	24
2.3. Histopatolojik Değerlendirme	25
2.4. İstatistiksel Analiz	25
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	38
6. EKLER	52
7. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Delta hepatit koinfeksiyon ve süperinfeksiyonunun klinik özellikleri	12
Tablo 2. HDV infeksiyonunda serolojik testlerin değerlendirilmesi	13
Tablo 3. Modifiye Knodell sınıflaması (ISHAK)	16
Tablo 4. Kronik HDV infeksiyonu olgularının demografik ve laboratuvar özellikleri	27
Tablo 5. KVY'lı ve nükslü hasta gruplarında EVY ve TVY oranları	28
Tablo 6. Tedaviye verilen yanıt ile laboratuvar ve demografik özelliklerin karşılaştırılması	29
Tablo 7. Tedavi yanıtı ile bazal HBsAg, HBV-DNA, HDV-RNA düzeylerinin karşılaştırılması	29
Tablo 8. Tedaviye verilen yanıt ile laboratuvar ve demografik özelliklerin karşılaştırılması	30
Tablo 9. Gruplar arasında IL28B rs12979860 genotip oranlarının karşılaştırması	31
Tablo 10. Gruplar arasında polimorfizm sıklığı karşılaştırması	32
Tablo 11. EVY,TVY ve yanıtız gruplarda polimorfizm sıklığının karşılaştırılması	32
Tablo 12. Farklı genotipli hasta grupları arasında tedavi başlangıcı histopatolojik ve serolojik verilerin karşılaştırılması	33

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. A.) HDV elektron mikroskopi görünümü, B.) HDV virion yapısı	2
Şekil 2. HDV RNA sentezi	3
Şekil 3. Akut HDV enfeksiyonu doğal seyri	9
Şekil 4. İnterferon alfa/β ve interferon λ sinyal yolları	21
Şekil 5. IL28B genotipi, pegIFN/RBV'le tedavi edilen HCV genotip I hastalarda KVY'ın bazal en güçlü prediktörü	22
Şekil 6. IL28B genotip analizinde erime noktası ve erime eğrisi	25
Şekil 7. Normal populasyon ile çalışma grubu IL28B rs12979860 genotip sıklığı oranları	30
Şekil 8. TVY, EVY, KVY ve nüks olan ve olmayanlar arasında polimorfizimli hasta sıklığı karşılaştırması	33

KISALTMALAR LİSTESİ

- ADV:** Adefovir
- ALT:** Alanin aminotransferaz
- Anti-HBe:** HBV e antijenine karşı antikor
- Anti-HDV IgM, G:** Delta antijenine karşı antikorlar
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- ELİSA :** Enzim İşaretli İmmunassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
- EVY :** Erken virolojik yanıt
- GWA :** Genome-wide association
- HAI:** Histolojik Aktivite İndeksi
- HAV:** Hepatit A Virusü
- HBcAg:** Hepatit B Kor Antijeni
- HBeAg:** Hepatit B e Antijeni
- HBV:** Hepatit B Virusü
- HBsAg:** Hepatit B Yüzey Antijeni
- HCV-RNA:** Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit
- HCV:** Hepatit C Virüsü
- HDAg:** Hepatit D virus Antijeni
- HDV:** Hepatit D Virusü
- HDV RNA:** Hepatit D Virus Ribonükleik Asit
- HIV:** Human Immundeficiency Virus
- HRM:** Yüksek rezolüsyonlu erime analizi (High Resolution Melting)
- HSK :** Hepatosellüler karsinom
- HVY:**Hızlı viral yanıt
- IFN:** İnterferon
- IFN α :** İnterferon alfa
- IFN λ :** İnterferon lambda
- IL-28B:** İnterlökin 28B
- ISGs:** İnterferon Stimulated Genes
- kb:** Kilobaz
- KVY(SVY):** Kalıcı virolojik yanıt
- LAM:** Lamivudin

L-HDAg: Büyük Hepatit D virus Antijeni

mRNA: Mesenger RNA

NA: Nükleoz(t)id Analöğü

PegIFN: Pegile interferon

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

RBV: Ribavirin

RIA: Radyoimmunoassay

RNA: Ribonükleik Asit

S-HDAg: Küçük Hepatit D virus Antijeni

SNP(s): Single nucleotide polymorphism(s) (tek nükleotid polimorfizm)

TVY: Tedavi sonu viral yanıt

1. GİRİŞ

Tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan Hepatit Delta Virüsü (HDV) ilk kez 1977 yılında Mario Rizzetto ve arkadaşları tarafından hepatit B virus (HBV) yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarının hepatositlerinde tanımlanmıştır (1, 2). Bilindiği üzere, delta hepatiti sadece HBsAg pozitif bireylerde akut koinfeksiyon ve/veya kronik HBV infeksiyonunda delta süperinfeksiyon şeklinde meydana gelebilir (3, 4). Başlıca bulaş yolu parenteraldir (5, 6). Ülkemizin özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %30 gibi yüksek seroprevalans oranları ile ciddi bir sağlık problemidir (7). Batı ülkelerinde ise prevalans daha düşük olup, özellikle HBsAg pozitif intravenöz ilaç bağımlılarında prevalans daha yüksektir (8, 9). Delta infeksiyonunun ciddi ve hızlı bir hastalık progresyonu göstermesi HDV'yi yüksek bir patojen virus haline dönüştürmektedir. HDV olgularının %70'inde siroz gelişmekle birlikte bu süreç birkaç yıl ile 10 yıla kadar değişiklik gösterebilmektedir.

Kronik delta hepatitinin tedavisinde günümüzde pegile interferon alfa kullanılmakta olup elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranı %20-40 arasında değişmektedir (10, 11). Bilindiği üzere HCV ve HBV hastalarında da kullanılan interferonun ciddi yan etkileri olması, pahalı ve başarı oranı sınırlı olması gibi nedenlerden dolayı tedaviye yanıtı öngören faktörlerin bilinmesi önemlidir. İnterlökin 10 üyesi olan IL-28B ile yapılan çalışmalarda, interlökin 28B geni polimorfizmlerinin interferon $\lambda 3$ ekspresyonu ile kronik C hepatitli hastalarda spontan klirens ve tedaviye yanıt ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda IL28B'nin C hepatitli hastalarda tedaviye cevap konusunda ön fikir verdiği hem kabul görülmektedir. Yine kronik hepatit B 'li hastalarla yapılan bir çalışmada da kesin olmamakla birlikte benzer ilişki olduğu gözlenmiştir (13).

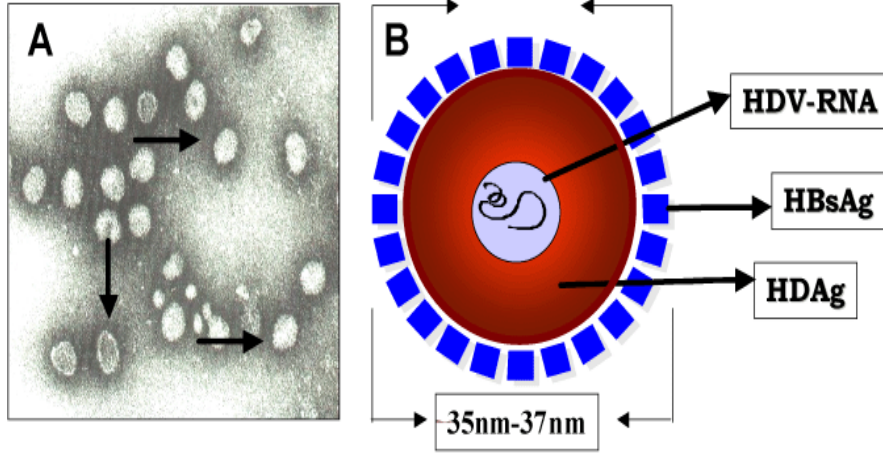
Kronik delta hepatiti nedeni ile tedavi edilen hastalarda interlökin 28B polimorfizminin pegile interferon alfa tedavisi cevabı ve hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Viral Yapı ve Replikasyon

Delta hepatit virüsü, viral sınıflamada satellit virusler içerisinde olup diğer satellit virüslerde olduğu gibi yardımcı bir virüs varlığında konakta hastalık oluşturabilmektedir. HDV de sadece hepatit B virus (HBV) infeksiyonu olan kişilerde patojen etki gösterir. İlk olarak 1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları tarafından HBV ile infekte hastaların karaciğer hücrelerinde yeni bir antijen olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonraları 1986 yılında HDV genomunun klonlanması ve dizi analizinin gerçekleştirilmesi ile HDV genomik yapısı tam olarak çözülebilmiştir (14).

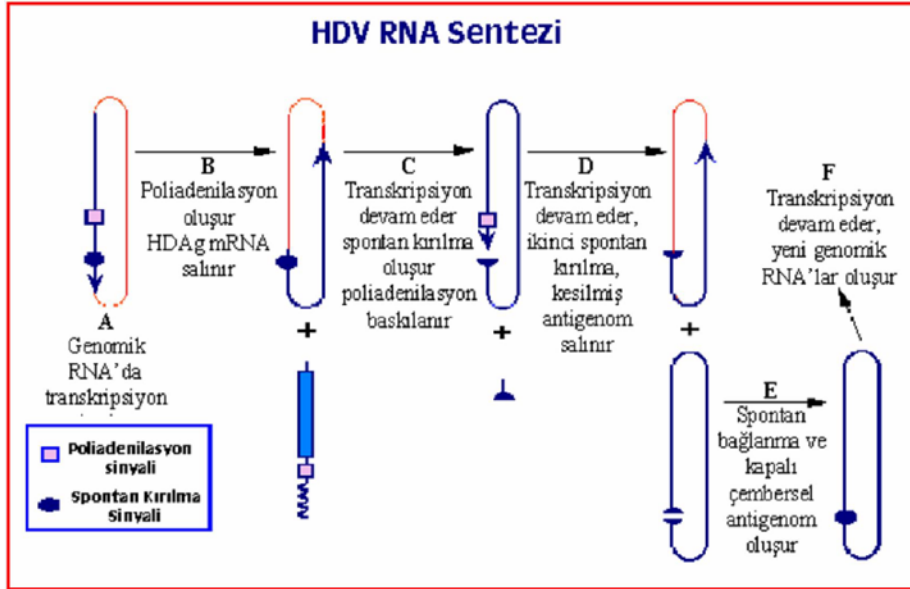
Hepatit D virüsü, tek sarmallı ve yaklaşık 1700 nükleotidden oluşan, 35 - 42 nm çaplarında sferik yapıda bir RNA virusudur. Zarflı bir virüs olan Hepatit D virusunun yüzey proteinleri HBV yüzey antijeni tarafından oluşturulur ve HBsAg'nin S-, M- ve L formlarını içerir. HBV kaynaklı bu zarf; 1.7 kb tek iplikçikli HDV genomu ile birlikte büyük delta antijeni (L-HDAg) ve küçük delta (S-HDAg) antijenlerinin 60 kopyasından oluşan 19 nm'lik bir nükleokapsidi çevreler. Böylece, HDV virion partikülleri 38 nm çaplı RNA genomu ve HDAg ile bunu çevreleyen HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir (15) (Şekil 1).



Şekil 1. A. HDV elektron mikroskopi görünümü, B. HDV virion yapısı

Hepatit D virusu sadece hepatositlerde replike olur, ekstrahepatik replikasyonuna ait bir kanıt yoktur (16). 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 II enzimi rol alır.

Nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu enzim, RNA kalıbını kullanarak işlemi yürütür. Deltaantijeninin kısa formu (S-HDAg) genom replikasyonunun ilerlemesi için gereklidir ve RNA chaperon aktivitesi olduğuna inanılır (17). Delta antijeninin büyük formu (L-HDAg) genom replikasyonunu inhibe eder, ancak virion partiküllerinin taşınmasını ve bir araya getirilmesini sağlar (18, 19). HDV-RNA replikasyonu poliadenilasyon, spontan kırılmalar, spontan bağlanmaların izlendiği dairesel bir mekanizma ile gerçekleşir (20) (Şekil 2). HDV-RNA, HDV antijeni (HDAg) olarak isimlendirilen, 68.000 daltonluk bir nükleokapsid ile çevrilidir. Nonglikozile fosfoprotein olan HDAg, HDV genomunun tek ürünüdür (14). Virusun RNA polimeraz enziminin olmaması ve hücresel RNA polimeraz II aracılığı ile replike olması en önemli özelliğidir. DNA'dan RNA sentezleyen bu hücresel enzimin viral RNA'ya yönlendirilmesi HDV'ye özgüdür. HDAg direkt olarak RNA polimeraz II'ye bağlanarak molekülü aktive eder. Oluşan lineer RNA molekülleri hücre sitoplazmasına geçerek HDAg sentezine başlar. Sentezlenen genomik RNA'lar HDAg ile bağlanır. Bir yandan da HDAg dimerizasyonu ile nükleokapsit oluşur. Hücre çekirdeğinde oluşan nükleokapsit endoplazmik retikulumda HBsAg ile etkileşerek zarf yapısını alır. Hücre dışına salınma HBV'ye benzer şekilde olduğu düşünülmektedir (21).



Şekil 2. HDV RNA sentezi

1.1.2. HDV Genotiplemesi

Hepatit D virüsü'ünün genotipleme çalışmalarında klinik seyirleri farklılık gösterebilen başlıca 8 farklı genotipi tanımlanmıştır.

Genotip I: Daha çok batı ülkelerinde (Birleşik Devletler ve Avrupa) ve Ortadoğu'da dominant olan genotiptir (22). Tip I akut delta hepatitinin fulminan seyir riski, akut HBV hepatitinden daha fazladır (23). Siroza progresyon da hızlı olabilmektedir (24). Bu hastalarda siroz geliştikten sonra transplantasyon yapılmadan 5-10 yıllık surveyleri %40-50 civarındadır. Ancak aktif HBV ve HDV replikasyonu saptanan hastalarda dekompanseasyon gelişimi daha hızlıdır (25).

Genotip II: Uzak Doğu (Japonya, Tayvan) ve Rusya'da baskın görülen genotiptir. Fulminan seyir riski daha azdır ve kronik hepatit formunda hastalık progresyon hızı daha yavaştır (26, 27).

Genotip III: Venezuela, Kolombiya, Brezilya'nın bazı bölgeleri, Peru ve Amazon havzasında büyük salgınlar şeklinde görülmüştür (28- 31).

Diğer Genotipler: Ek olarak 5 farklı genotipi daha tanımlanmıştır (32, 33). Bu tiplerin seyri konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. Daha önce genotip IIB olarak adlandırılan genotip artık genotip IV olarak bilinmektedir. Türkiyede ise başlıca genotip I baskın olduğu bilinmektedir (34).

1.1.3. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 15-20 milyon anti-HDV pozitif insan olduğu bilinmektedir (4). HBV ve HDV koenfekte bireylerin ise tüm HbsAg taşıyıcılarının %5 kadarını oluşturduğu gözlemlenmiştir (35). İlk defa 1977 yıllarında tarif edilmesine rağmen oldukça eskiden beri var olan bir virustur. 1930'larda Brezilya'da yapılan ve saklanan karaciğer biyopsi örneklerinde HDV'ye rastlanmakla beraber 1947'lerden itibaren saklanan ABD askerlerinin kan örneklerinde de HDV tespit edilmiştir (36). Bulaş yolları açısından HDV enfeksiyonu HBV enfeksiyonuna benzer özellikler göstermektedir. Başlıca bulaş yolu parenteraldir (5, 6). En sık damar içi yoldan ilaç kullananlar, sık kan ürünü verilenler, çok sayıda cinsel partneri olanlar, dövme yaptıranlar ve HDV enfeksiyonu olan kişilerin aile bireylerinde görülür. Batı ülkelerinde prevalans düşük olup özellikle HBsAg pozitif intravenöz ilaç bağımlılarında daha çok görülmektedir (8, 9). Organ ve doku nakli ile bulaşabilir. Hijyen koşullarının kötü olduğu, aşırı kalabalık yaşam koşullarında virüsün

bulaşması kolaylaşır. Bir çalışmada aile içi bulaşmada en önemli risk faktörünün, aynı evde yaşayan birey sayısı olduğu bulunmuştur (6, 37). Anneden bebeğe vertikal geçiş nadirdir.

Delta infeksiyonunun dünyadaki epidemiyolojik özellikleri genel çizgileriyle HBV'na benzemektedir. Başlıca 4 endemisite örneği mevcuttur: Yüksek endemisite bölgelerinde anti-HDV pozitifliği HBsAg taşıyıcılarında %20'nin, kronik B hepatitlerde %60'ın üzerindedir. Bu oranlar orta endemik bölgelerde %10-19 ve %30-60, düşük endemik bölgelerde %3-9 ve %10-25 ve çok düşük endemik bölgelerde de %0-2 ve %10 düzeyindedir. 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 (38-44). HBV prevalansının yüksek olduğu her ülkede HDV prevalansı yüksek değildir. HBV'nin alınma yaşı gibi bazı faktörlerin, HDV sıklığını etkilediği düşünülmektedir. Örneğin Alaska yerlilerinde HBV infeksiyonu çocukluk çağında alınmaktadır, HDV infeksiyonu ise ihmal edilecek kadar düşüktür (39).

Ülkemizde 32 çalışmanın alındığı bir meta analizde inaktif HBV taşıyıcılarında 1980-1990 yılları arasında %7.4 olan HDV sıklığının 2001-2009 yılları arasında %1.4'e gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü üzere son on yıl içinde HDV epidemiyolojisinde değişim olmuştur. Bunun nedeni olarak çevresel koşulların düzelmesi, hijyen konusunda bilinçlenme, HBV aşısının yaygın kullanımı olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalarda kronik HBV li hastalarda anti-HDV pozitifliği batı Anadolu'da %5 düzeylerinde, Güneydoğu Anadolu'da ise yaklaşık %30 düzeylerinde olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmanın verilerinde batı illerimizde HBV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda delta prevalansı %20 iken, güneydoğu illerimizde %45 olduğu saptanmıştır (45).

1.1.4. Patogenez Ve Histolojik Bulgular

1.1.4.1. Patogenez

Henüz patogenezle ilgili kesin bilgiler mevcut olmayıp akut dönemde HDAg veya HDV RNA hepatositler için sitotoksik etkili olabileceği düşünülmektedir. S-HDAg çok miktarda ekspresse edilmesi durumunda, hücre için direkt sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (46). HDV nin direkt sitopatik etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (47). Bununla birlikte, HDV ile infekte insanların hepatositlerinde,

transgenik fare modellerinde ve sadece HDAg ekspresse eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarının izlenmediği yani sitopatik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (48, 49).

Klinik deneyimler ise immun sistemle ilişkili bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Kronik HDV enfeksiyonunda karaciğer biyopsisinde hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücreler görülmesi ve çeşitli otoantikörlerin oluşması immunopatogenezi desteklemektedir. Virusa karşı oluşan otoantikörler akut enfeksiyonda düşük, kronik enfeksiyonda yüksek titrelerde saptanır. Bu nedenle virüsü etkisizleştiremediği düşünülür. HDAg'ye karşı oluşan IgM tipi antikörlerin nötralizan etkisi kesin değildir. Yapılan çalışmalarda HDV'li hastaların periferik kanlarında enfeksiyon aktivitesinin düşmesi ile ilişkili olarak HDV antijenine spesifik T hücre (CD4+ ve CD8+) yanıtı saptanmış ve delta antijenine spesifik CD4+ T helper yanıtının karaciğer hasarının artmasında ve viral klirenste etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunların akut hastalık döneminde gösterilememesi nedeniyle konak immun sisteminin (CD4+ ve CD8+ T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rolü olduğu olası görülmemektedir (50, 51).

Patogeneizde sonuç olarak virusa ait faktörler (Genotip ve HDVAg tipi), konağın immun yanıtı ile beraber yardımcı virus olan HBV' nin genotipi ve replikasyon düzeyi gibi faktörlerinde etken olabileceği düşünülmektedir. Çünkü kronik HDV enfeksiyonlu hastaların büyük bir kısmında anti-HBe pozitif ve düşük düzeyde olsa HBV-DNA replikasyonu vardır (52, 53). İV ilaç bağımlılarında HDV pozitifliği beraberinde daha çok HBeAg pozitifliği ve aktif HBV replikasyonu mevcut olup bununla HDV'nin patojenitesini arttırabileceği bildirilmiştir (54). Ancak HDV negatif kronik hepatit B'li hastaların aksine kronik hepatit D'li hastalarda ölçülen HBV DNA ile ALT arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu da karaciğer hasarının başlıca nedeninin HDV olduğunu düşündürmektedir (53). Bu sonucu destekleyen bir çalışmada asemptomatik HDV taşıyıcılarında HBV' nin baskılandığı izlenmiştir (55). Ayrıca HDV yapısında, akut enfeksiyon döneminde B ve T hücre etkisiyle viral yapıda immun sistemden kaçmasını sağlayacak mutasyonlar oluşabildiği gösterilmiştir (56). Ayrıca viral persistans ve hastalığın seyri ile ilişkili olan birçok viral enfeksiyonda saptanmış defektif viruslar kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda da saptanmıştır. Bununla HDV'nin yüksek

kronisitesinde ve patogeneğinde etkili olduğu düşünölmektedir (47). Diğer viruslarla koinfeksiyon durumunda örneğin üçlü infeksiyonlarda HDV'nin hem HBV ve hem HCV'yi inhibe ederek dominant rol oynadığı ancak eşzamanlı HIV infeksiyonundan ise pek etkilenmediği izlenmiştir. HDV genotiplerine incelendiğinde genotip 3 daha sık fulminan hastalık gelişmesi, genotip 1 ise daha çok kronik ve ağır hastalık oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak genotiple patogeneğ arasında direk ilişki saptanmamıştır (48).

1.1.4.2. Histolojik Bulgular

Kronik delta hepatitinde, kronik B hepatitinde saptanan histopatolojik değişikliklere ek olarak virusa spesifik bulgular izlenir. Kronik HDV de, karaciğer hasarı daha fazla, dolayısıyla histolojik aktivite indeksi daha yüksektir. HDV viremisinin düzeyi ile histolojik aktivite arasında korelasyon yoktur (57). Hepatit D virusu selektif olarak HBcAg ve HBeAg'yi supresse eder. Ancak HBsAg'yi baskılamaz. Kronik HDV de belirgin "interface" (arayüz) aktivitesi ve lobuler hepatit izlenir. Nükleuslarda fazla miktarda HDAg toplanması nedeniyle kronik HBV ye benzer biçimde kumsu görünüm izlenir. HDV enfeksiyonu için en spesifik bulgu, delta antijeninin hepatosit nükleusunda immunhistokimyasal olarak gösterilmesidir. Sitoplazmik boyanma genellikle izlenmez. Akut HDV infeksiyonunun erken dönemlerinde, en fazla delta antijeni ekspresyonu izlenirken, kronik dönemde azalır. Bu boyanma oranının azalmasının virusun replikasyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünölmektedir. Boyanmanın heterojen ve ileri dönemlerde az olması nedeniyle, örneklemeye bağlı, her kronik delta hepatitinde, HDAg pozitifliği saptanamayabilir. HDV RNA insitu hibridizasyon yöntemiyle de dokuda gösterilebilir ve sensitivitesi immunohistokimyasal boyama yönteminden daha fazladır.

1.1.5. Klinik Ve Tanı

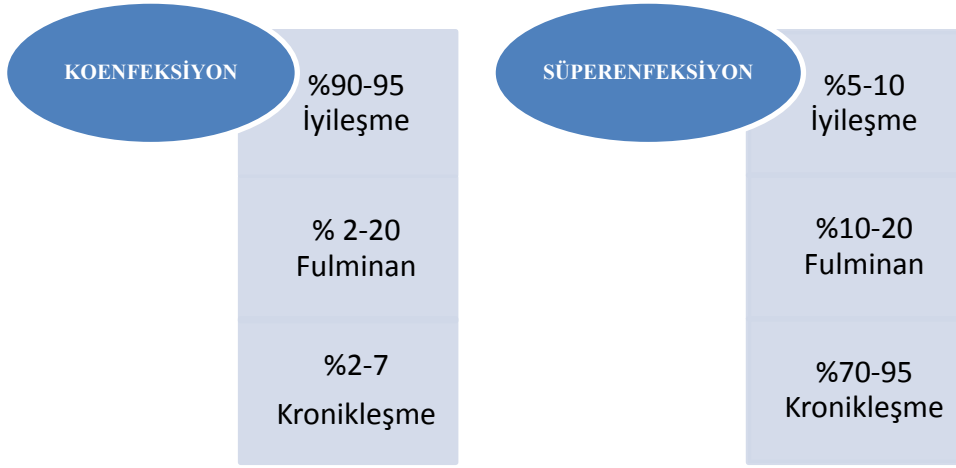
Hastalar akut veya kronik tablo ile karşımıza çıkar.

1.1.5.1. Akut Delta Hepatiti

Vakaların büyük çoğunluğunda diğer hepatotrop virüs enfeksiyonlarına benzer bir akut viral hepatit tablosu gelişmektedir. HDV enfeksiyonu; klinik seyir, tanı ve sonuçları açısından farklı olan iki ayrı formda ortaya çıkar. Koinfeksiyon formu; Daha önceden HBV taşıyıcılığı olmayan kişiye eşzamanlı olarak HBV ve HDV infeksiyonlarının bulaşıyla ortaya çıkan delta enfeksiyonu tablosudur.

Süperenfeksiyon formu ise önceden Hepatit B taşıyıcısı olan kişide, bunun üzerine eklenen HDV infeksiyonu ile oluşan tablodur. Koenfeksiyona göre süperenfeksiyon daha ağır seyrederek (18, 58). Koenfeksiyonların büyük bir kısmı remisyona girerken, %2-4.7'si kronikleşir (59, 60). Bu seyrin sebebi; HDV'nun HBV replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonunda dolaylı olarak engellemesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte IV ilaç bağımlılarında tablonun karaciğer yetersizliği gibi kötü prognozla seyrinin daha sık olduğu bildirilmiştir (23). Süperenfeksiyon formunda seyir fulminan hepatite kadar gidebilen ağır bir akut hepatit atağı şeklinde başlamakta ve daha önce mevcut olan hepatit bulgularında belirgin ağırlaşma ile devam etmektedir (61). Süperenfeksiyonların %50-70'inde ağır akut hepatit formları izlenmekte ve %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir (Şekil 3). Bunun sebebi HDV'nun, hepatit B virusunun yoğun kolonize olduğu hepatositleri kendi replikasyonu için infekte etmesidir. Hem koenfeksiyon hem de süperenfeksiyonda fulminan hepatit ve ölüm insidansı HBV'den 5 kat daha yüksek olup, %5 düzeyindedir (62).

Akut delta hepatitinde özellikle süperenfeksiyon formunda - klinik diğer hepatit virüslerine benzer bir akut hepatit tablosu şeklinde kendini gösterir. Klinik seyir değişkenlik göstermekle birlikte, genel olarak diğer viral hepatitlere göre daha ağır seyrlidir (25). Yaklaşık 3-7 haftalık bir inkübasyon periyodundan sonra preikterik faz başlar. Bu evrede 3-7 gün kadar süren halsizlik, letarji, iştahsızlık ve bulantı gibi non-spesifik bulgular vardır. Preikterik faz boyunca karaciğer enzim düzeyleri bozulmaya başlar. Viral replikasyon ise azalmaktadır. İkterik fazın başlangıcı sarılık oluşumu ile karakterizedir. Ancak bu faz her zaman gelişmeyebilir. Halsizlik ve bulantı genellikle sebat eder ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar; idrar rengi koyulaşır. Akut ancak kendini sınırlayan infeksiyonu olan hastalarda iyileşme dönemi, klinik semptomların kaybolmasıyla başlar. İştahsızlık ve bulantı görece olarak daha erken kaybolur, ancak halsizlik ve letarji haftalar veya aylarca sürebilir. Akut infeksiyon tablosu 2-10 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Akut HDV hepatitinde mortalite %5-20 arasında değişmektedir. Şayet fulminan tablo gelişmesi durumunda, mortalite daha da artmaktadır. Fulminan hepatit hastalarının %3-25'inden delta hepatiti sorumludur (18). Zeminde kronik B hepatiti bulunan fulminan hepatitli hastalarda bu oran %70 düzeylerine erişmektedir (27).



Şekil 3. Akut HDV enfeksiyonu doğal seyri

1.1.5.1.1. Koinfeksiyon

Hepatit B ve D virusleri tarafından aynı anda veya çok kısa süre arayla oluşan akut bir enfeksiyon tablosudur. Akut HBV enfeksiyonlu hastalarda risk faktörü olanlarda (intravenöz ilaç bağımlıları, endemik bölgeden gelenler) veya beklenenin ötesinde ciddi ve uzamış hepatit geçirenlerde koinfeksiyon olasılığı düşünülmesi gerekir. Klinik seyir tipik bir akut hepatit B enfeksiyonuna benzemektedir. Ancak bazı hastalarda saptanabilen bifazik enzim yükselmesi (önce delta, sonra B hepatitine bağlı) tipik bir bulgudur (63, 64). Koinfeksiyonda fulminan hepatit riskinin arttığına dair bazı bilgiler bulunmaktaysa da bu konu hala tartışmalıdır. Özellikle damar içi ilaç kullanan topluluklarda ve genotip II HDV'nun (sitopatik etkili, mikroveziküler steatoz ile karakterize ve sıklıkla HBV genotip F ile birlikte) endemik olduğu Güney Afrika Ülkeleri'nde fulminan hepatit sıklığının %10-40 arasında olduğu bildirilmiştir (65, 66). Koinfeksiyonların kronikleşme oranı %5-7'dir (64). Türkiyede yapılan bir çalışmada akut delta koinfeksiyonu sıklığı %13, ciddi veya fulminan hepatit gelişme sıklığı %10, bifazik enzim yükselmesi %30 ve kronikleşme ise %5 olarak bildirilmiştir (67).

Akut delta koinfeksiyonu biyokimyasal ve klinik özellikler olarak akut B hepatitinden ayırt edilemez. Bu nedenle akut HBV hepatiti düşünülen hastada HDV serolojik göstergelerinin araştırılması, tek tanı yoludur. Akut B hepatitini gösteren anti-HBcIgM pozitifliği ile birlikte total anti-HDV testinin pozitif bulunması tanı koydurucudur. Ancak erken dönemde anti-HDV negatif bulunabilmektedir (vakaların sadece %15'inde erken dönemde pozitif) ve 1 ay sonra test

tekrarlandığında %100'e yakın oranda pozitifleştiği bilinmektedir (68). Anti-HDV IgM antikorları, akut HDV infeksiyonunda kısa süreli saptanabilir. Yaygın olarak kullanılan bir test değildir. Anti-HDV IgG antikorları infeksiyonun geç döneminde ortaya çıkar. Ayrıca anti-HDV IgM ve IgG'nin ayırımı klinik olarak çok kullanışlı değildir, akut veya kronik infeksiyon tanısını kesin olarak koydurmaz (kronik infeksiyonda her ikisinde yüksek titrelerde bulunur). Hepatit D virus replikasyonunda anti-HDV IgM negatifliği veya tam tersi HDV RNA negatif iken anti-HDV IgM'nin pozitif olabildiği gösterilmiştir. Koinfeksiyon paterninde viral replikasyona ait tüm göstergeler (sıklıkla anti-HDV IgM ve IgG dahil) erken iyileşme döneminde ortadan kaybolurlar; bu dönemde HDV RNA pozitifliği akut hepatit tanısı için değerlidir. Aslında HDV RNA akut infeksiyonun erken göstergesi olup, kronik hastalarda replikasyonun bir belirteci olarak değerlendirilmelidir. Akut infeksiyonda olguların %90'ında serumda HDV RNA saptanabilir (kronik infeksiyonluların ise %60-75'inde saptanabilir).

Hepatit D viral RNA'nın tespitinde hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olmak üzere iki ayrı yöntem kullanılır. HDV-RNA konsantrasyonu HDAg ile paralellik göstermekte olup, karaciğerde HDAg varlığı ile korele olduğu saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda HDV-RNA'nın klinik takip ve tedaviye cevap konusunda fikir verdiğini gözlemişlerdir (69-71). Ancak HDV (+) olupta HDV- RNA'nın negatif olabildiği hastalar da vardır; bu durum vireminin durduğu iyileşmiş olgularda görülür. Ayrıca, aralıklı viremi (HDV-RNA'nında dalgalanması) veya RNA testinin saptama yetersizliği (yalancı negatiflik) sözkonusu olabilir.

1.1.5.1.2. Süperenfeksiyon

En sık görülen akut delta hepatit formudur. HBV kronik infeksiyonu olan hastalarda delta virusunun alınmasıyla görülen tablodur. HBV'ye bağlı hepatik hasarın hızlanmasına ve klinik tablonun ağırlaşmasına neden olur. Klinik olarak süperenfeksiyon 3 faza bölünebilir:

Akut Faz : Aktif HDV replikasyonu mevcut olup, ALT yüksek, HBV supresedir.

Kronik Faz: HDV replikasyonu azalır, ALT seviyesi azalır, genelde HBV reaktif olur ve replikasyonu artar.

Geç Faz: Siroz tablosunun oluştuğu süreçtir. Her iki virusunda replikasyonunda azalma gözlenir (72). Gerek inaktif taşıyıcılardaki HBeAg negatifliği, gerekse HDV enfeksiyonunun HBV replikasyonunu baskılayıcı etkisi nedeniyle kronik delta hepatitli hastaların çoğunda HBeAg negatifliği, HBV DNA negatifliği veya düşük derecede pozitifliği ile karakterli non-replikatif veya düşük derecede replikatif bir HBV enfeksiyonu profili sözkonusudur (73). Esas tanı anti-HDV pozitifliği ile konulur. Anti-HDV titresi kronikleşen vakalarda artış göstermekle beraber HDV-RNA artışı ve doku HDAg (+) liğine eşlik etmesi halinde kronik delta hepatiti tanısı konulmasını sağlayan en güvenilir parametrelerdir (3, 63).

1.1.5.2. Kronik Delta İnfeksiyonu:

Kronik Delta hepatit formunda anormal karaciğer enzim değerleri, HBsAg pozitifliği, anti-Delta pozitifliği ve serumda HDV RNA pozitifliğinin en az 6 ay süreyle saptanmasıdır. Kronik viral hepatitlerin diğer formlarının aksine, kronik delta hepatiti genellikle klinik olarak belirgin bir akut enfeksiyonla birlikte başlar. Semptomlar akut hepatitte görülenlere benzerdir, ancak daha hafif seyreder HBV-DNA genellikle baskılanmıştır. Kronik delta enfeksiyonu sıklıkla süperenfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Kronik delta enfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG serumda saptanır. Karaciğer dokusundan immunhistokimyasal boyalar veya insitu hibridizasyon ile gösterilebilir. Süperenfeksiyon olgularının yaklaşık % 15'inde siroz gelişimi ortalama olarak 12 ay içerisinde olmaktadır. Olguların % 15-20'sinde ise spontan iyileşme görülmektedir. Geri kalanlarda yavaş bir siroz gelişim seyri beklenmelidir. Gençlerde siroza gidiş daha sıktır (74-75). Kronik delta enfeksiyonu kronik B monoinfeksiyonuna kıyasla; fibroziste hızlanma, erken dekompanseasyon ve artmış hepatoselüler kanser riski taşımaktadır (74). Doğu Anadolu bölgesindeki delta enfeksiyonuna bağlı sirozlu vakaların yaklaşık dörtte birinde hepatoselüler karsinom geliştiği gözlemlenmiştir (76). Tayvan' da yapılan bir çalışmada kronik delta hepatitli hastaların 15 yıllık sağkalım oranı %50'nin altında saptanmıştır (77). Hastalarda sık görülen yakınmalar halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda saptanan karın ağrısıdır.

Dikkat edilmesi gereken, akut hepatit tablosu ile başvuran HBsAg pozitif her olguda anti-HDV testi bakılması ve negatif ise 1 ay sonra tekrarlanmalıdır. Klinik olarak akut hepatit alevlenmesi olan her kronik HBV enfeksiyonlu olguda da anti-

HDV ve HDV RNA analizi yapılmalıdır. Özellikle Şu durumlarda kronik delta hepatiti akla gelmelidir.

- Anti-HBe (+), HBV DNA (-) kronik B hepatiti
- Kronik HBV hastalık aktivasyonu
- Hızlı seyreden ve kısa sürede siroz gelişen hepatit B olguları

Yapılan bir çalışmada akut ve kronik HDV ayırımında anti-HDV titresinin $\geq 1/100$ olmasının daha güvenilir olduğu gözlenmiştir (78). Koinfeksiyon ile süperinfeksiyonu birbirinden ayırt etmede anti-HDV IgM'den yararlanılabilir: koinfeksiyonda anti-HDV IgM pentamerik (19S) iken, süperinfeksiyonda monomeriktir (7S) (79). Anti-HDV IgG ise, her iki tabloda da pozitif iken, süperinfeksiyonda titresini hızla artar (Tablo 1). Öte yandan klinik hastalığın şiddeti daha önce de belirtildiği gibi HDV genotipleriyle de ilişkilidir. Genotip I ve III'de daha ağır seyre karşın, genotip II'de hafif seyir dikkati çeker.

Tablo 1. Delta hepatit koinfeksiyon ve süperinfeksiyonunun klinik özellikleri (72)

	Koenfeksiyon	Süperinfeksiyon
HBV Enfeksiyonu	Akut	Kronik
Sonuç	Seroklirensle iyileşme	Persistan infeksiyon
<u>Göstergeler</u>		
HBsAg	Erken ve geçici (+)	Kalıcı (+)
Anti-HBcIgM	(+)	(-)
Anti-HBs	İyileşme fazında (+)	(-)
HDV Enfeksiyonu	Akut	Akut veya kronik
Sonuç	Seroklirensle iyileşme	Persistan infeksiyon
<u>Göstergeler</u>		
Serum HDAg	Erken ve kısa süreli (+)	Erken-geçici (+), sonra (-)
KC doku HDAg	Geçici (+)	(+), geç dönem (-)
Serum HDV RNA	Erken ve geçici (+)	Erken ve kalıcı (+)
Anti-HDV	Geç akut fazda, düşük titreli	Hızla artar, yüksek titreli
Anti-HDV IgM	Geçici (+), pentamerik	Hızla artar, yüksek titreli, monomerik

Tablo 2. HDV infeksiyonunda serolojik testlerin değerlendirilmesi

Klinik	HBsAg	Anti-HBcIgM	Anti-HDV	Anti-HDVIgM	HDV-RNA	Tanı
Akut Hepatit	+/-	+	-	-	-	Akut HBV
Akut Hepatit (HBV/HDV)	+/-	+	+	+	+	Koinfeksiyon
Akut Hepatit (HBV-HDV)	+	-	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik Hepatit	+	-	+	+	+	Kronik HDV

Özet olarak; Akut HDV koinfeksiyonunda anti-HDV IgM ve IgG düzeyinde artış beklenir ancak anti HDV oluşumu nispeten daha yavaştır. IgM yanıtı hepatitin başlamasından günler haftalar sonrasına kadar gecikebilir. Konvalesan fazda anti-HDV IgG cevabı görülür ve IgM düzeyi düşer. Koinfeksiyon süresince serumda HDV RNA pozitifliği erken dönemde ve kısa süreli olarak saptanabilmektedir. Süperinfeksiyonda antikor artışı daha belirgin olup, hem IgM hem IgG düzeyleri yükselir. Kronikleşen hastalarda özellikle her iki antikor titresinde yükselme saptanır ve HDV RNA erken dönemlerden itibaren saptanabilir ve kalıcıdır. İyileşme gösteren grupta ise anti-HDV IgG düzeyleri yavaş yavaş düşerken, IgM hızla kaybolur ve HDV RNA düzeyi azalarak kaybolur.

Kronik HDV tablosunda, HBsAg pozitifliği ile anti-HDV antikorlarının varlığı ve KC enzim yüksekliği durumunda karaciğer biyopsisi ile tanı konulur. Anti-HDV IgM ise kronikleşen olgularda düşük titrede pozitif kalmaya devam eder. Karaciğerde immunhistokimyasal yöntemle HDAg'nin gösterilmesi de değerli fakat rutin yapılan bir test değildir. HDV RNA'nın kantitatif sonuç veren yöntemlerle tayini, tanıyı doğrulamada ve tedaviye cevabın takibinde önemlidir (Tablo 2).

1.1.5.3. Fulminan Hepatit

Hepatit D olgularında diğer hepatit türlerinin on katı daha sık fulminan seyir geliştiği kabul edilmektedir. Toplam fulminant hepatit olgularının %3-25'ini Delta hepatitinin yaptığı kabul edilmektedir. Çoğunlukla süperinfeksiyon olgularında fulminana gidişlabilmektedir. HBV pozitif olgularda gelişenfulminant olguların yaklaşık % 30'undan HDV sorumludur. Hiperendemikbölgelerdeki salgınlarda % 20'leri aşan mortalite görülebilmektedir. Fulminan hepatit ensefalopati ve

koagülasyon bozukluğuyla seyreder. Başlangıçta uykubozuklukları, konfüzyon, konsantrasyon azalması, kişilik bozuklukları gibideğişiklikler görölür. İleri olgularda anormal davranış biçimleri, uykuya meyil vekoma gelişir. İleri derecede sarılık, ALT ve AST değerlerinde azalma görölmesikaraciğer hasarının ciddiyyetini gösterir. Olguların yaklaşık % 80'i kaybedilmektedir (80, 81).

1.1.5.4. Doğal Seyir

Hepatit D virüsü doğal seyriyle ilgili veriler, patogenezin net bilinmemesi ve hastaların düzenli takib edilememesi gibi sebeplerden dolayı sınırlıdır. Diğer viral hepatitlere göre daha ciddi bir hepatit tablosuna neden olmaktadır. Daha önce belirttiğimiz gibi akut delta hepatiti koinfeksiyonlarının büyük bir kısmı remisyon gösterirken, %2–5 kadarı kronikleşmekte (59, 60), süperinfeksiyonların da %50-70'inde ağır akut hepatit formları gelişerek %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir (62). Mevcut veriler dünya genelinde HBV taşıyıcılarının %5'inin HDV ile infekte olduğunu göstermektedir. Bu da dünya genelinde yaklaşık 15 milyon delta hepatitli olduğunu göstermektedir.

Aseptomatikten fulminan hepatite kadar çok geniş bir spektrumda infeksiyona neden olmaktadır. Yapılan gözlemsel değerlendirmeler ciddi ve fulminan hepatitlerin HBV/HDV koinfeksiyonlarında, HBV monoinfeksiyonlarına göre daha sık görölüğünü düşündürmektedir (23). HBV/HDV koinfeksiyonu sonrası kronikleşme oranı HBV monoinfeksiyonu sonrası kronikleşme oranı ile benzerdir (<%5). HBV/HDV süperinfeksiyon sonrası % 70-80 kronikleşme beklenmektedir. Kronikleşen vakalarında yaklaşık %70-80'inde 5-10 yıl içerisinde siroza ilerleme beklenmektedir (82). Kronik delta hepatitlilerde hastalık progresyonu kronik B hepatitlilere göre daha hızlıdır ve 2 yıl iğerinde hastaların %10-15 'i siroza ilerlemektedir (83). 40 yaş altında sirozlu hastalarla yapılan bir çalışmada etyolojide daha çok 3 hastalığın görölüğü izlenmiş; Bunlar HIV ile koinfekte HCV, otoimmün hepatit ve HDV infeksiyonudur (84).

Retrospektif bir çalışmada HBV monoenfeksiyonu veya kronik delta hepatitli kompanse sirozlu (Child A) 200 hastanın klinik verileri karşılaştırılmıştır. Antiviral tedavi, steroid tedavisi, ek metabolik hastalığı ve başvuru anında HCC olanlar çalışmaya alınmamış. Ortalama 7 yıllık takip verileri değerlendirildiğinde kronik delta hepatitlilerde (n=39) erken yaşta siroz (p<0.0001) ve hepatoselüler

kanser geliştiği ($p < 0.0001$) saptanmış. Multivaryans analizde kronik HDV hastalarda 5 yıllık tahmini hepatoselüler kanser görölme olasılığı %13, dekompanasyon olasılığı da % 37 saptanmıştır. HBV monoenfeksiyonlu hastalara göre kronik delta hepatitinde hepatoselüler kanser gelişme riskinde 5 yılda 3 kat, dekompanasyon riskinde de 2 kat artış olduğu saptanmıştır (85).

Tayvanda yapılan diğer bir çalışmada 30 HDV süperenfeksiyonlu hasta grubu ile 30 HDV negatif HBV hasta grubu karşılaştırılmış. 6-96 ay arasında değişen sürelerde yapılan takipte HDV pozitif hastalarda siroz gelişme oranı HDV negatif olanlardan 2 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (86). İntravenöz ilaç kullananlarda progresyon daha hızlı olmaktadır. Hepatit D virusunun HSK ile ilişkisi virusun direkt karsinojenik etkisinden ziyade yüksek siroz progresyonuyla açıklanabilmektedir. Klinik olarak çok geniş spektrumlarda hastalık görmek mümkündür. Hepatit B ve hepatit delta viruslerinin farklı genotipleri ve bunların farklı kombinasyonları ile konağın immunitesi bu geniş spektrumun sebebidir. Ülkemizdeki HSK'lı olgularda anti-HDV sıklığına bakıldığında, Batı Anadolu'da %8.8, Orta Anadolu'da %33.3 ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da da %42 düzeylerinde olduğu saptanmıştır (87).

1.1.5. KC biyopsi değerlendirmesi (Knodell ve modifiye Knodell (ISHAK) sınıflaması)

Kronik hepatit olgularında karaciğer biyopsisi; klinik tanıyı desteklemek, birlikte görölün farklı bir patolojinin varlığını değerlendirmek, nekroinflamatuvar yanıt/fibrozisin şiddetini ve tedavi yanıtını belirlemek amacı ile uygulanır. Günümüzde, rutin uygulamada karaciğer biyopsi patoloji raporu; tanı ve etyolojinin yanı sıra, nekroinflamasyonun şiddetini ve fibrozisin yaygınlığını da yansıtmaktadır. Kronik hepatit olgularında derecelendirme hepatosit hasarı ve inflamatuvar yanıtın miktarı ve dağılımı göz önüne alınarak yapılır. Derecelendirme, kronik hepatitin aktivitesi olarak yorumlanır. Evrelendirme ise, karaciğerin normal yapısının kaybına yol açabilen kollajen birikiminin yoğunluğu ve dağılımını yansıtır.

Knodell histolojik aktivite indeksi (HAİ), 1981 yılından günümüze kadar yaygın olarak kullanılan ilk skora sistemidir. Kronik hepatit biyopsilerinde izlenen farklı morfolojik bulguları; objektif, semikantitatif ve tekrarlanabilir bir sistem içinde değerlendirmeyi gözeten bu sistem daha sonraki yıllarda yayımlanan diğer derecelendirme ve evrelendirme sistemlerine öncülük etmiştir. Knodell HAİ

skorunun en çok eleştirildiği nokta nekroinflamasyon ve fibrozis skorlarının toplam skor olarak ifade edilmesidir. Ayrıca; periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon, portal inflamasyon ve fibrozis skorlanırken birbiriyle devamlılık göstermeyen sayısal değerlerin önerilmesi sistemin doğruluğunu tartışmalı hale getirmiştir. Bu nedenle Knodell HAI skor sistemini iyileştirme arayışları hala sürmektedir (88). Kombine bir HAI yerine nekroinflamatuvar aktiviteyi (grading) ve fibrozis (staging) skorunu ayrı ayrı skorlamak daha mantıklı görünmüştür. Günümüzde, Ishak ve ark. tarafından modifiye edilen HAI skoru, en sık kullanılan yöntemler arasındadır (89) (Tablo 3).

Tablo 3. Modifiye Knodell sınıflaması (ISHAK) (89)

A. Periportal or periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4
E. Fibrozis	
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

1.1.7. Tedavi

Tedavinin hedefi hepatit B hem de hepatit D virusunu eradike etmek ya da uzun dönem supresyonunu sağlamaktır. HDV RNA serumda saptanmaması ve karaciğerde HDAg negatifliğide viral supresyonun göstergeleridir. HBV serokonversiyonu sonucu oluşan anti-HBs varlığı ile kişi hem hepatit B hemde hepatit deltaya karşı reinfeksiyonlardan korunmuş olur. Viral dominantlığın ve genotiplerin farklılığı ile farklı klinik sonuçlar ve hastaya özgü farklı tedavi modaliteleri gerektirmektedir.

1.1.7.1. Akut Delta Hepatit Tedavisi

Prognozu kötü olan fulminan hepatit açısından yakından takip edilmelidir. Koinfeksiyonda iyileşme beklenirken, süperinfeksiyonda kronikleşme sıktır. Akut delta hepatitinin etkin bir ilaç tedavisi yoktur. Sadece foskarnetin HBV + HDV koinfeksiyonuna bağlı gelişen fulminan hepatitte yararlı olabileceği düşünülmüştür (90). Akut karaciğer yetersizliği gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu tek tedavi seçeneği iken, kronikleşen olgularda interferon tedavisi uygulanabilir (91, 92).

1.1.7.2. Kronik Delta Hepatit Tedavisi

Tedavide başarı oranı oldukça düşüktür. Tedavisi en zor hepatitlerden biri olup tedavide esas amaç hem HBV hem de HDV'yi eradike etmek veya uzun süreli suprese etmek ve uzun vadede de siroz, dekompanse ve HSK gelişimini önlemektir. Tedavide beklenen sonuçlar; ilk olarak serum HDV-RNA ve doku HDAg kaybı sağlanarak AST-ALT düzeyinin ve biyopsideki inflamasyonun azalması, ikinci olarak HBV eradikasyonunun sağlanmasıdır.

1.1.7.3. Tedavide Kullanılan Ajanlar

1.1.7.3.1. Nükleozid ve Nükleotid Analogları (NA)

Birçok nükleozid ve nükleotid analogları delta infeksiyonlarında etkisizdir. Famsiklovir, lamivudin, ribavirin tek başına ve interferon ile kombine verilmesini içeren çalışmalarda bu ilaçların etkisiz olduğu gösterilmiştir. Tenofovir ve clevudin ile devam eden çalışmalar olmakla beraber henüz tedavi protokollerine yansıtacak düzeyde değildir (93-97). Lamivudin (100 mg/gün, en az 24 hafta) ile yüksek doz konvansiyonel IFN- α (9 MU, haftada 3 gün, 12 ay)'nun kombine edildiği çalışmada tedavi sonrası 12 hafta takip edilen 8 hastanın sadece 2'sinde HBsAg konsantrasyonu

düşmüştür. Tedavi sonunda sadece bir hastanın ALT seviyesi normale dönerken, 3'ünde seviyede azalma olmuştur (94).

1.1.7.3.2. İnterferon Tedavisi

İnterferon- α

Kronik delta hepatitinde onaylanmış tek tedavi seçeneği interferondur. Daha öncede belirttiğimiz gibi HBV'ye dönük tedavi rejimlerinin yararlı olabileceği düşünülse de, denenmiş hiçbir nükleozid analogu, etkin olarak bulunmamış ve interferon tedavisine, ilave bir yarar sağlamamıştır (98-100). Pegileinterferon konvansiyonel interferona göre daha etkili görülmekle birlikte bu konudaki bilgilerimiz sınırlıdır. Tedavi edilen hastaların küçük bir kısmında HDV eradikasyonu sağlanabilmektedir. İnterferonun kronik delta hepatitli hastalardaki etki mekanizması açık değildir (101). İn vivo etkinliğinin patogenezi henüz kesin olarak bilinmesede yardımcı virus HBV'ye etkisi ya da immunmodulator etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (102). İnterferon- α tedavisine yanıtı etkileyen demografik, biyokimyasal, klinik ve histolojik bulgular tedaviye yanıt veren ve vermeyenler arasında farklı değildir. İnterferon tedavisi ile HBV DNA'nın klirensi ve anti-HBe oluşumu izlenen kronik HDV olgularında beklenildiği gibi ALT seviyesinin normalleşmemesi sık gözlenen bir sonuçtur. Yine de HBsAg'nin kaybolması IFN- α tedavisine yanıtın önemli bir göstergesidir. Hepatit D virus genotiplerinin tedaviye yanıtı hakkında henüz yeterli veri yoktur. Hepatit D süperinfeksiyonu olgularının %90'ında hızla kronikleşme olduğu için IFN- α 'nın erken dönemde verilmesi yanıt oranını arttırabilir. Bu nedenle tedavinin akut hepatit döneminde kronikleşmeye gidiş saptanır saptanmaz verilmesi önerilir. Tedavi yanıtı erken dönemde izlenemeyebilir, tedavinin 10. ayına dek uzayabilir. Bu nedenle hastaya tedaviye yanıtı diyebilmek için en az bir yıl IFN- α verilmesi gereklidir. Yapılan bir çalışmada 61 kronik delta hepatitli hastaların hepsine 16 hafta boyunca 5 M/U IFN alfa haftada 3 kez uygulandıktan sonra gruplar ikiye bölünerek bir gruba 12 aya tamamlanacak şekilde 3 M/U (haftada 3 kez) IFN alfa, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Tedavisi 48 haftaya tamamlanan grubun % 25'inde serum ALT 'si normale dönerken kontrol grubunda ALT normalleşmesi görülmemiştir. Tedavi grubunda tedavi bitiminde % 45 HDV RNA negatifleşirken, kontrol grubunda bu oran % 27'de kalmıştır (10). Bir çalışmada 2 yıldan daha fazla süre interferon

tedavisi verilen HDV hastalarında klirens oranının daha yüksek olduğu izlenmiş (11) ayrıca 12 yıl interferon tedavisi alan HDV hepatitli hastalarda hem HDV hemde HBsAg klirensi saptanmıştır (103).

Sonuç olarak uzun süre ve daha yüksek doz interferon tedavisinin kronik delta hepatitinde en etkili tedavi rejimi olduğu ortak görüşü oluşmuştur.

Pegile İnterferon alfa:

Pegileinterferon (PegIFN)'lar, konvansiyonel IFN- α 'dan daha etkin ve uzun süren etkisiyle tek doz kullanım avantajı ile daha rahat uygulanabilen ajanlar olup ilk olarak hepatit C enfeksiyonlu hastaların tedavisinde kalıcı virolojik cevap sağlamada faydalı olduğu gözlenmiştir (104, 105). Kronik HDV enfeksiyonunda pegile interferon ile yapılan ilk çalışmalardan bir tanesinde 14 hastaya 48-70 hafta aralığında pegile interferon (PEGIFN) alfa2b verilmiştir. Sonuç olarak kalıcı virolojik yanıt 6 (%43) hastada saptanmıştır (106). Ancak sirotik hastalarda tedaviye yanıtın daha düşük (%28' e karşın %74) olduğu gözlenmiştir. Ferenci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, konvansiyonel IFN- α tedavisine dirençli kronik HDV olgularının PegIFN-2a tedavisine iyi yanıt verdikleri ve tedaviden 6 ay sonra kalıcı HDV RNA negatifliğinin devam ettiği gösterilmiştir (107).

1.1.7.3.3. Kombinasyon Tedavisi

Daha öncede belirtildiği gibi interferon- α ile kombinasyon tedavileri çok yaygın olmamakla birlikte henüz umut vermemiştir. Bu amaçla IFN- α asiklovir, ribavirin (RBV) ve lamivudin ile kombine edilmiştir. Hiçbir kombinasyon IFN- α tedavisine üstünlük göstermemiştir.Çoğu konvansiyonel IFN- α tedavisine yanıtı olmayan 38 hastaya 48 hafta boyunca pegile interferon pegIFN-2b (1.5 MU/kg/hafta) tek başına veya ribavirinle kombine olarak verilmiş.Kombine tedavi alan grupta yanıt, monoterapiden farksız bulunmuştur. Öncesinde IFN- α almamış hastalarda tedaviye yanıt oranı, alanlardan daha yüksek bulunmuştur(96). 90kronik HDV' li hasta randomize şekilde 3 gruba ayrılmış ve birinci gruba PEG-IFN alfa2a ile beraber adefovir dipivoxil, ikinci gruba PEG-IFN alfa2a ile beraber plasebo, üçüncü gruba ise sadece adefovir 48 hafta süreyle verilmiştir. Yüzde yirmibeş hastada kalıcı virolojik yanıt geliştiği gösterilmiştir. Adefovir monoterapisinin HBV DNA ve HDV RNA düzeylerine anlamlı bir katkısı olmadığı gösterilmiştir. Pegile interferon ve adefovirkombinasyon tedavisinin HDV RNA düzeyine çok küçükte olsa anlamlı

katkısı olmuştur. Kombinasyon tedavisinin monoterapilere kıyasla delta hepatitli hastalarda HbsAg titresinde azda olsa anlamlı düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (108).

Özet olarak kronik HDV enfeksiyonunda tedavi başarı oranı düşüktür. Günümüzde pegile interferonlar tedavide yer almıştır. Erken tedavinin önemi büyüktür. Bu nedenle tedavinin erken dönemde en az 1 yıl mümkünse 2 yıl ve yüksek doz verilmesi önerilmektedir.

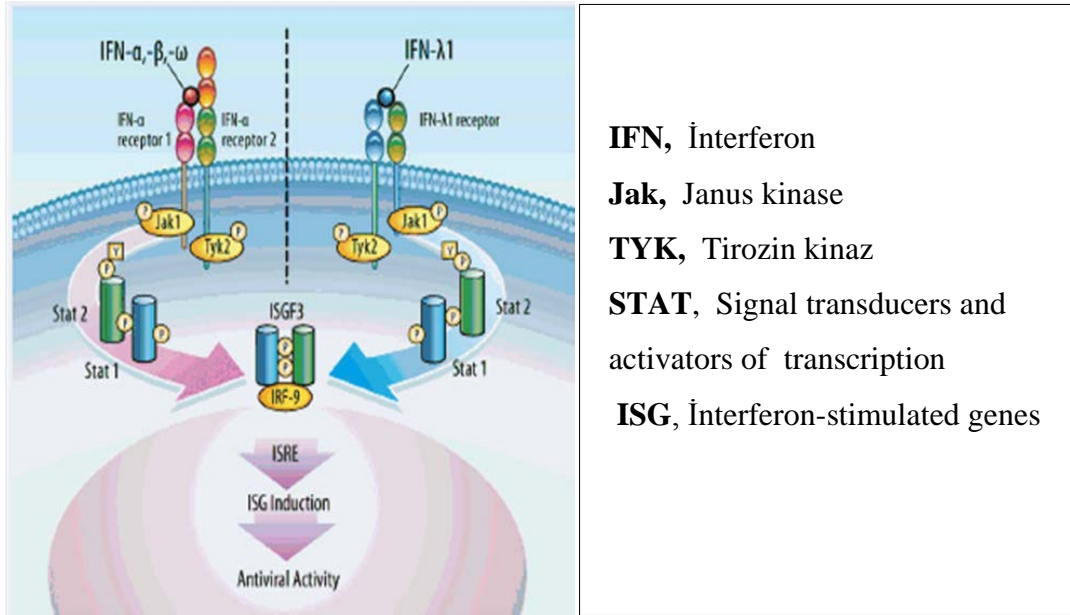
1.1.7.3.4. Karaciğer Transplantasyonu

Tedavide son basamak KC transplantasyonudur. Prognozu oldukça iyidir (109, 110).Transplantasyon sonrası dönemde HBV nüksü ve dolayısıyla HDV enfeksiyonu gelişmesini önlemek için aynı zamanda hepatit B hiperimmünglobülini ve NA tedavisi kullanılmalıdır. Reinfeksiyon riski %80 civarında iken, rekürren hepatit %40'tır (110).

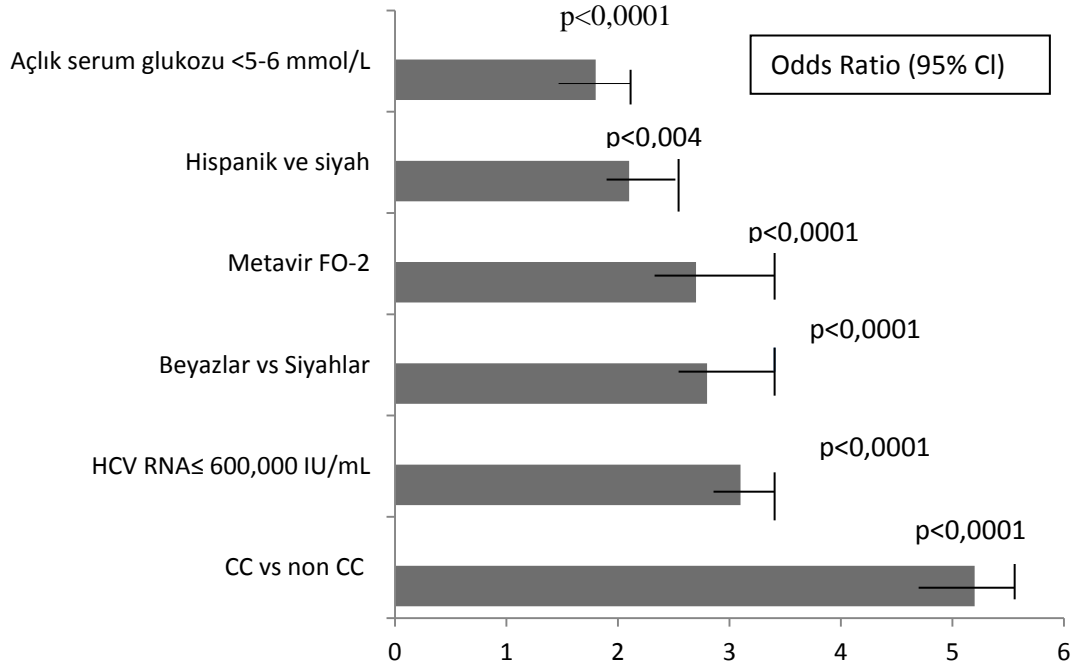
1.1.8. IL28B Polimorfizmi Ve Viral Hepatitdeki Önemi

Polimorfizm genom yapısındaki iki veya fazla sayıda farklı fenotiplerin varlığı olarak tanımlanabilir. Mutasyonlardan farklı olarak daha küçük çaplı genom değişiklikleri olup, mutasyonlar gibi hastalık nedeni olmayıp hastalığa yatkınlık artışına neden olurlar. Polimorfizmler daha sık izlenmekle birlikte en sık görülen şekli, tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'dir. Çeşitli hastalıklarda tedaviye cevapta, ırklar arasındaki büyük farklılıklar olması üzerine bu farklılığın insan genetik değişkenliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bilinen beşyüzbinden fazla single nucleotide polymorphism (SNP) ile ilgili hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran Genom-wide association (GWAS) çalışmaları başlamıştır. Konağa yönelik genom ilişkili yapılan bu çalışmalarda tedaviye cevapla ilişkili IL28B genom yapısında tek nükleotide ait polimorfizmler (single nucleotide polymorphisms –SNPs) bulunmuştur (111, 112). IL-28B 'e ait toplam 6 adet SNP tespit edilmiştir ancak tedaviye yanıt ile en fazla ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 ve rs8099917'dir. Rs12979860 varyantının genotipleri CC, CT ve TT; Rs8099917' nin genotipleri ise TT, GT ve GG dir. En iyi bilinen ve araştırılan varyantı IL28B rs12979860'dir. Bu SNP'ler 19. kromozom üzerinde IL-28B'yi kodlayan genin 3 kilobaz (kb) ve 8 kb yukarısında (upstream) saptanmıştır (113). IL-28B, IL-28A ve IL-29 ile birlikte IL-10 ailesinin alt grubunu oluşturan sitokinlerdir. IL28B, tip III interferonu [(interferon lambda 3

(IFN λ -3)] kodlar. Diğer üyeler olan interferon λ 1 IL29, interferon λ 2 ise IL28A tarafından kodlanmaktadır. Bu üç interlökin de 19. kromozomda birbirine yakın olarak kodlanmaktadır. INF λ -1,2,3 viral infeksiyon veya bakteriyel etkileşimleri takiben özellikle dentritik hücrelerden olmakla beraber tüm çekirdekli hücrelerden üretilir ve etkilerini IL-28R1 (IFN- λ R1) +IL-10R2 reseptör kompleksi aracılığıyla gösterirler (114). Bu reseptöründe ikincil habercisi JAK-STAT yolu aracılığıyla hücrel antiviral aktivitenin önemli üyesi “interferon stimulated genes (ISGs)” üretimi başlar (Şekil 4). İnterferon λ ’nın hücredeki baskın kaynağı dentritik hücreler, makrofajlar (Kupfer hücreleri), karaciğer sinuzoidal endotelial hücrelerdir (115). 2009 yılında HCV ile yapılan ilk çalışmalarda IL28B’nin peginterferon+ribavirin tedavisi alan hastalarda tedaviye cevapta önemli bir prediktör olduğu tespit edilmiştir (116-118). Yapılan diğer bir çalışmada peginterferon/ribavirin tedavisinde kalıcı viral cevap (KVC) elde edilmesinde çok çeşitli konak ve viral faktörlerin etkin olduğu gözlenmiş ve konak faktörleri içinde en önemlisi ise kromozom 19q13 üzerindeki IL28 B polimorfizm olduğu gözlenmiş (119) (Şekil 5).



Şekil 4. İnterferon alfa/β ve interferon λ sinyali yolları



Şekil 5. IL28B genotipi, pegIFN/RBV’le tedavi edilen HCV genotip I hastalarda KVVY’nin bazal en güçlü prediktörü

Hepatit C ile yapılan çalışmalarda, viral yükü yüksek olan hastalarda daha çok IL28B ‘nin rs12979860 C/C varyantı izlendiği ve bunlarında tedaviye daha iyi cevap verdiği tespit edilmiştir (111, 116). Kalıcı viral yanıt oranındaki artış viral yükün yüksek olmasından mı yoksa IL28B polimorfizmine bağlı olduğu kesin bilinmemekle birlikte viral yük artışının polimorfizimede bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Farklı etnik grupların HCV tedavisine yanıtını inceleyen çalışmalarda rs12979860 C/C alleli taşıma sıklığı yüksek popülasyonlarda tedavi başarısının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bir çalışmada Doğu Asyalılarda C/C allel görülme sıklığı %95, Avrupalılarda %75, Afrikalılarda %42 bulunmuştur. Buradan Asya ırkında tedavi yanıtının neden yüksek olduğu açıklanabilir (119, 120). İDEAL çalışmasında yer alan genotip 1 peginterferon/ribavirinle tedavi edilen HCV’li hastaların değerlendirildiği çalışmada rs12979860’da iki olumlu alleli taşıyanlarda (CC genotip) % 69 oranında KVC elde edilirken, CT genotiplilerde % 33, TT genotiplilerde % 27 KVC elde edilebilmiştir (115). Ancak HCV genotip 2 ve 3 hastalarda peginterferon/ribavirin tedavisi sonrası KVC predikte etmede IL28B polimorfizminin etkinliği sınırlı bulunmuştur (121).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasının projesi T.C. Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, kurulun 5 Eylül 2013 gün ve 3 sayılı toplantısında 21 sayılı karar no ile Etik Kurul Onayı almıştır.

2.1. Gruplar

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğimizde 2007-2012 tarihleri arasında takip edilen ve en az bir yıl süreyle pegileinterferon tedavisi almış 47 hasta *Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu* onayı alındıktan sonra çalışmaya alındı. Tedavi yanıtına göre hastalar gruplandırıldı. Tedavi yanıt şekilleri;

- **Erken Viral Yanıt (EVY):** Verilen tedavinin 12. haftasında HDV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesi,
- **Kalıcı Viral Yanıt (KVY):** Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HDV-RNA'nın negatif devam etmesi,
- **Tedavi Sonu Viral Yanıt (TVY):** Tedavinin kesilmesi sırasındaki elde edilen HDV-RNA (-) liği,
- **Nüks:** Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HDV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesi,
- **Biyokimyasal Yanıt :** Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

İnterlökin 28B rs12979860 gen polimorfizmleri ile kronik delta hepatitinin tedaviye yanıtı ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

A). Çalışma Dahil Etme Kriterleri:

- >18 yaş
- >6 aydır anti-HDV ve HDV-RNA (PCR) pozitifliği
- >6 aydır bilinen HBsAg veya HBV DNA pozitifliği
- Kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biyopsi varlığı

B). Çalışma Dışlanma Kriterleri:

- Eşlik eden otoimmün, metabolik ve viral kronik karaciğer hastalığı bulunan koinfeksiyonlu hastalar. (otoantikör pozitifliği, anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HIV pozitif olgular)
- Başvuru sırasında hepatoselüler karsinom saptanan hastalar

2.2. Laboratuvar Değerlendirme

2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; Albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP ve GGT olarak; Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Hematolojik (hemoglobin, platelet) parametreler için CELL-DYN 3700, USA cihazı kullanılmıştır.

2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü

Hepatit B e antijeni, HBsAg ve anti Delta-total testleri “Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır. Kantitatif HBV DNA testi COBAS AmpliPrep/ COBAS Taqman 96 sistemi (Roche) ile çalışılmıştır. Kitin dinamik ölçüm aralığı 20 IU/mL-170 000 000 IU/mL arasındadır. Kantitatif HDV RNA testi Real Time PCR (LightCycler) yöntemi ile çalışılmıştır. Kitin dinamik ölçüm aralığı 400 - 40 000 000 kopya/mL dir.

2.2.3. Genotip Değerlendirme

2.2.3.1. Örneklerin Toplanması ve DNA Ayrıştırılması

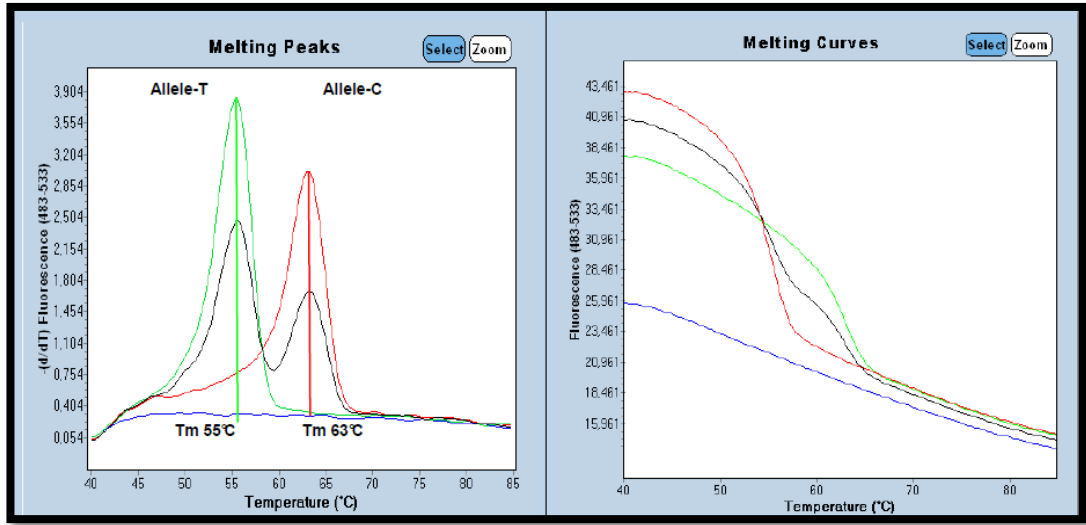
Toplanan kan örnekleri endorf tüplerinde testler çalışılincaya kadar -80 °C’de saklanmıştır. DNA’larının ekstraksiyonu “High Pure PCR Template Preparation “ kiti (Roche, Almanya) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

2.2.3.2. IL28B rs12979860 Genotipinin Saptanması

Kan örneklerinden elde edilen genomik DNA’lar, IL28B geninde SNP gösteren rs12979860 genotipini tespit eden primer dizilerini içeren “LightMix” (TIB Molbiol GmbH, Almanya) amplifikasyon karışımı ve “LightCycler Fast Start DNA Master Hybridization” problemleri (Roche, Almanya) kullanılarak LightCycler 2,0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazı ile çoğaltılmıştır. 5 µl örnek DNA’sı final hacim 20 µl olacak şekilde 1.6 µl Mg²Cl² solüsyonu (25 mM), 2 µl reagent mix (primer ve prob), 2 µl Roche master mix ve 9.4 µl steril deiyonize su ile karışım hazırlanmıştır. Liyofilize kontrol DNA’lar (IL28B alel C, alel T ve alel C/T) her reaksiyon için 10⁵ hedefe eş DNA içerecek şekilde steril deiyonize su ile sulandırılmıştır.

Sonrasında LightCycler cihazında PCR koşulları, 95 °C’de 10 dakika denatürasyon 95°C’de 5’’, 60°C’de 10’’, 72°C’de 15’’ olacak şekilde 45 döngülük hedef DNA çoğaltılması, 95°C’de 20’’, 40°C’de 120’’ sürede floresan ışımının devamı ile birlikte ısının 85°C’ye yükselmesi sonucu erime eğrisi analizi ve 40°C’de 30’’ soğutma ile tamamlanmıştır.

Ürünlerin erime eğrisi ve erime noktası (Tm) analizleri yine aynı cihazda yapılmıştır. rs12979860 genotip bölgesi için PCR sonuçları SimpleProbe probu ile kanal 530’da analiz edilmiştir. rs12979860 SNPs için örnekler kanal 530’da wild type homozigot alel (T/T) için 51.4±2,5 °C, heterozigot alel (C/T) için 51±2,5-59±2,5 °C, homozigot variant alel (C/C) için 59.2±2,5 °C’de pik veren standartlar ile birlikte değerlendirilmiştir. rs12979860 SNPs için kullanılan negatif kontrollerde herhangi bir pik gözlenmemiştir. Şekilde görüldüğü üzere 55°C pik yapan yeşil renk grafi TT, 55°C ve 63 °C de pik yapan siyah renkli grafi CT, 63 °C pik yapan kırmızı renkli grafi ise CC genotipini göstermektedir (Şekil 6).



Şekil 6. IL28B genotip analizinde erime noktası ve erime eğrisi (122)

2.3. Histopatolojik Değerlendirme

Evreleme ve derecelendirme Modifiye Knodell ‘‘Ishak Skorum Sistemi’’ ne göre yapılmıştır (89).

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 18.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi, ikili grupların karşılaştırılması Student-t testi veya Mann Whitney U testi ile

değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Tüm hastaların yaş ortalaması 46,5±10 (23-69) olup her biri en az 12 ay peginterferon tedavisi almış toplam 47 hasta incelendi. Hastaların %36'sı (17) kadın, %64'ü (30) erkek idi. Hastaların 10'u (%22) sirotik aşamada, 37'si (%78) kronik hepatit idi. Tüm çalışma hastalarımızda incelenen laboratuvar ve demografik özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Kronik HDV enfeksiyonu olgularının demografik ve laboratuvar özellikleri
Tüm Hastalar Kadın n(%) / Erkek n(%) : 17(%37) / 30 (%63)

	Ortalama + SD	Değer Aralığı
Yaş(yıl)	46,5 ± 10	23-69
Lökosit (mm ³)	5000 ±1600	2700-8320
Hemoglobin (mg/dl)	13,72 ±1,74	10-16
Trombosit(10 ³ /µL)	149400±67500	54000-339000
AST (IU/L)	86,12 ±81,99	21-397
ALT (IU/L)	94 ±95,3	14-539
ALP (IU/L)	94 ±47,44	25-289
GGT (IU/L)	74 ±78,22	12-398
T.bilirubin (mg/dl)	0,98 ±0,549	0,4-2,7
Albumin (g/dl)	4,09 ± 0,64	2-5
HBsAg (IU/ml)	1115 ± 1043	34-3997
HBV-DNA (kopya/ml)	548463 ±25212	110-14x10 ⁶
HDV-RNA(kopya/ml)	300000 ±713000	126-426x10 ⁴
HBeAg - / + (%)		8 (%18) / 39 (%82)
Pegile İnterferon alfa 2a (%)		32 (%68)
Pegile İnterferon alfa 2b(%)		15 (%32)
ISHAK Biyopsi Skoru Ort. (HAİ/Fibrozis)		(10/ 3)
Kronik Hepatit n (%)		37 (%78)
Sirotik n (%)		10 (%22)

Çalışmamızda kalıcı viral yanıt (KVY) toplam 15 (%32) hastada saptanmıştır. Tedavisi biten 7 (%15) hastamızda ise takibinde nüks saptandı. Ortalama nüks gelişme zamanı 18 (12-24) ay bulunmuştur. Pegile interferon tedavi süresi ortalama 12,51 (12-24) ay idi. Takip edilen 45 hasta (%95) 12 ay boyunca , KVY grubundaki 2 hasta 24 ay boyunca tedavi aldı. Ancak nükslü gruptaki bir hasta birer yıl arayla toplam 24 ay diğeri ise birer yıl arayla toplam 36 ay tedavi aldı. KVY yanıt saptanan hastaların 7 (% 46)' sinde biyokimyasal yanıt gelişti. Kalıcı viral yanıt alınan 15 hastanın 11 (%73)' inde erken viral yanıt (EVY), 4 (%27) ünde ise tedavi sonu viral yanıt (TVY) gözlendi. Nüks izlenen hastalarda ise EVY 6 (%85) hastada, TVY 1 (%15) hastada gözlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Kalıcı viral yanıt ve nükslü hasta gruplarında EVY ve TVY oranları

	EVY	TVY	Toplam (%)
KVY n(%)	11(%73)	4 (%27)	15 (%32)
Nüks n(%)	6 (%85)	1(%15)	7 (% 15)
Yanıtız n(%)	-	-	25 (%53)

Kalıcı viral yanıt (KVY) sağlananlar, nüks izlenenler ve tedaviye yanıtız olanlar şeklinde cevap profilleri gözönüne alınarak 3 ayrı grup oluşturuldu. Ve bu grupların tedavi başlangıcındaki hemogram, biyokimya ve serolojik sonuçları ile grupların yaş ortalaması karşılaştırıldı. İncelenen sonuçlarda bazal AST, ALT, ALP, GGT, Total bilirubin, albumin değerleri her üç grup arasında anlamlı farklı olup yaş, hemoglobin, hemotokrit, platelet ve lökosit değerleri ile HDV-RNA, HBV-DNA ve HBsAg düzeylerinin istatistiksel (Kruskal-Wallis) olarak farklı olmadığı gözlendi (Tablo 6, Tablo 7). AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin değerlerindeki farklılığın ise istatistiksel incelemede (Mann-Whitney) yanıtız gruptaki değerlerin yüksekliğinden kaynaklandığı saptandı (Tablo 8). Buna ek olarak AST' nin yanıtız grup ve nükslü grupların her ikisinde , KVY lı gruptan anlamlı yüksek olduğu gözlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Tedaviye verilen yanıt ile laboratuvar ve demografik özelliklerin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis)

	KVY (n=15)	Yanıtsız (n= 25)	Nüks (n= 7)	P
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	43±9,4	47±9,01	48±14,2	0,22
Hb (g/dl)	14±1,3	13±1,7	13±1,5	0,61
Hemotokrit	42±4,1	40±5,4	39±3,1	0,28
PLT(10³/μL)	164500±66300	144700±569000	133800±103000	0,28
WBC(10³/μL)	5595±1,68	4916±1,68	4054±1,17	0,1
ALT(IU/L)	50±33,9	123±115,77	91±71,09	0,01*
AST(IU/L)	39,9±17,58	117±100,26	73±32,02 [#]	0,00001*
ALP(IU/L)	67±24,48	110±52,7	92±43,6	0,005*
GGT(IU/L)	62±84,9	87±80,9	56±49,4	0,048*
T.Bilirubin (mg/dl)	0,72±0,28	1,13±0,64	1±0,43	0,031*
Albumin (g/dl)	4,4±0,54	3,8±0,65	4,1±0,44	0,015*

*: p<0,05.

#: Kalıcı viral yanıtı grup ile karşılaştırıldığında p:0,014.

Tablo 7. Tedavi yanıtı ile bazal HBsAg, HBV-DNA, HDV-RNA düzeylerinin karşılaştırılması

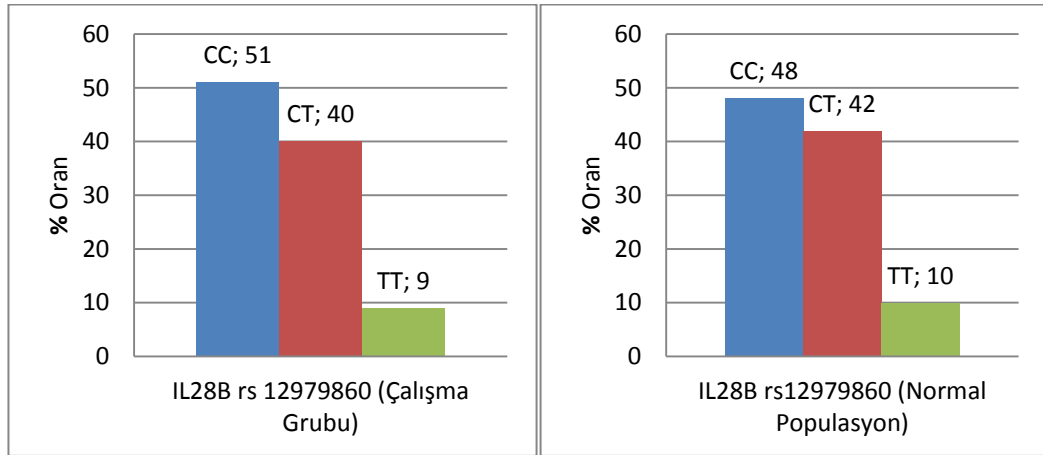
	KVY (n=15)	Yanıtsız (n= 25)	Nüks (n= 7)	P
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
HBsAg (IU/ML)(Bazal)	1663±1279	919±803	533±611	0,06
HBVDNA (Kopya/ml)(Bazal)	609000±2x10 ⁶	14900±63500	2350000±5x10 ⁶	0,6
HDVRNA(Kopya/ml) (Bazal)	83000±159000	379000±933000	560000±511000	0,08

Tablo 8. Tedaviye verilen yanıt ile laboratuvar ve demografik özelliklerin karşılaştırılması (Mann-Whitney Test)

	KVY (n=15) Ort±SD	Yanıtız (n=25) Ort±SD	P
ALT(IU/L)	50±33,9	123±115,77	0,003
AST(IU/L)	39,9±17,58	117±100,26	0,0001
ALP(IU/L)	67±24,48	110±52,7	0,001
GGT(IU/L)	62±84,9	87±80,9	0,019
T.Bilirubin (mg/dl)	0,72±0,28	1,13±0,64	0,009
Albumin (g/dl)	4,4±0,54	3,8±0,65	0,006

IL28B Polimorfizm Değerlendirmesi:

Tüm hastalarımızın IL28B rs12979860 genotip sıklığını incelediğimizde normal popülasyon ile benzer oranda olduğunu saptadık. CC homozigot 24 (%51) , CT heterozigot 19 (%40) ve TT olan 4 (%9) hasta incelendi (Şekil 7). Cinsiyete göre genotip sıklığı incelendiğinde erkek hasta grubunda 15 (%50) CC, 12 (%40) CT, 3 (%10) TT genotipli hasta, kadın hasta grubunda ise 9 (%53) CC, 7 (%41) CT, 1 (%6) TT genotipli hasta saptandı. Erkek ve kadın hastalardaki genotip oranları benzerdi (p:0,888).



Şekil 7. Normal popülasyon ile çalışma grubu IL28B rs12979860 genotip sıklığı oranları (123)

Cevap profiline göre hastalardaki genotip sıklığı incelendiğinde kalıcı viral yanıt (KVY) lı 15 hastadan oluşan grupta 8 (%53) CC, 7 (%47) CT genotipe sahip hasta olup TT genotipi saptanmadı. 25 kişilik yanıtız hasta grubunda ise 13 (%52) CC, 8 (%32) CT, 4 (%16) TT genotipli hasta olduğu gözlemlendi. Nükslü 7 kişiden oluşan hasta grubunda ise 3 (%43) CC, 4 (%57) CT genotipli hasta olup TT genotipli hasta yoktu. TT genotipine sahip hastaların tamamı yanıtız grupta saptandı. Ancak istatistiksel inceleme yapıldığında IL28B rs12979860 genotip oranlarının kalıcı viral yanıtız, yanıtız ve nüks hasta grupları arasında anlamlı farklı olmadığı izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında IL28B rs12979860 genotip oranlarının karşılaştırması

IL28B Genotipleri	KVY(n:15)	Yanıtız(n: 25)	Nüks (n: 7)	p
CC Genotip	8 (%53)	13 (%52)	3 (%43)	>0,05
CT Genotip	7 (%47)	8 (%32)	4 (%57)	
TT Genotip	0 (%0)	4 (%16)	0 (%0)	

Hastalar heterozigot veya homozigot olmasına bakılmaksızın C alleli taşıyanlar (CC ve CT genotipli gruplar) ile C alleli taşımayanlar (TT genotipli grup) şeklinde gruplandırıldığında 43 (%91,5) kişilik C alleli olan (polimorfizm var), 4 (%8,5) kişi C alleli olmayanlar (polimorfizm yok) şeklinde iki gruba ayrıldı. Kalıcı viral yanıt izlenen grubun tamamında, yanıtız olan grubun 21 (%84)'inde, nüks olan grubun yine tamamında polimorfizm saptandı. Polimorfizm mevcut hastaların sıklığı her üç gruptada farklı saptanmadı (p:0,146).

Ancak polimorfizm izlenmeyen (TT genotipli) hastaların sayıca az olması ve tamamının yanıtız grupta olmasından dolayı KVY, yanıtız ve nükslü hasta gruplarındaki polimorfizm olmayan (TT genotipliler) hasta oranları istatistiksel olarak hesaplanamadı (Tablo 10). Tedavi sonu viral yanıt (TVY) ve erken viral yanıtız (EVY) ve nükslü hastalardaki polimorfizm sıklığı incelendiğinde üç grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Polimorfizm olmayan hastaların (TT genotipli grup) sıklığı hastaların sayıca az olması ve tamamının yanıtız grupta olmasından dolayı yine hesaplanamadı. (Tablo 11).

Tablo 10. Gruplar arasında polimorfizm sıklığı karşılaştırması

IL28B rs1297986	KVY(n:15)	Yanıtsız (n:25)	Nüks (n:7)	p
Polimorfizm Var (CC veya CT genotipli)	15(%100)	21(%84)	7(%100)	0,146
Polimorfizm Yok (TT genotipli)	0	4(%16)	0	p*

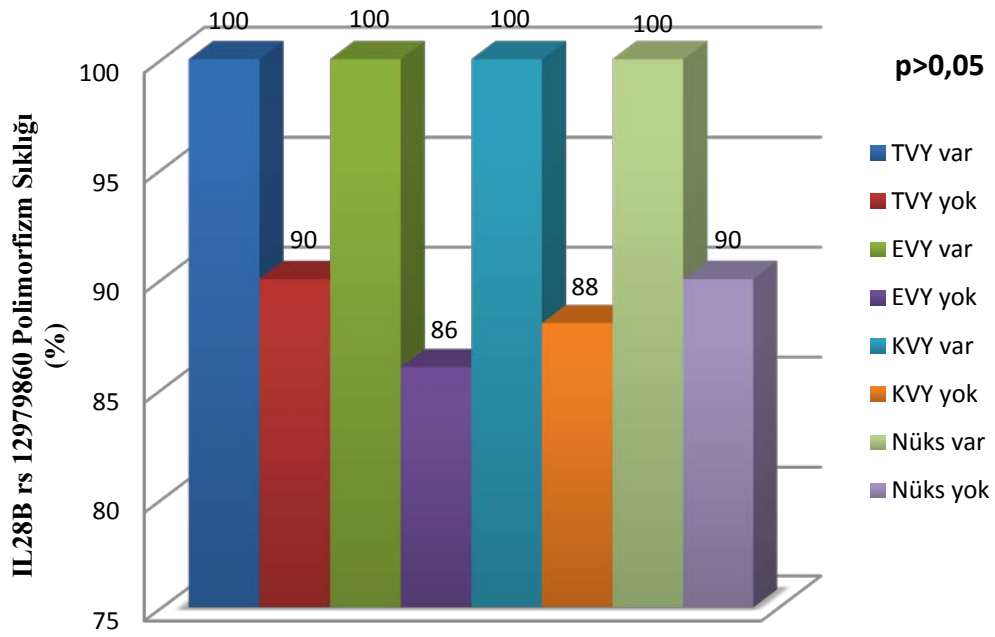
*: Gruplarda polimorfizm olmayanların oranı hesaplanamadı.

Tablo 11. EVY, TVY ve yanıtsız gruplarda polimorfizm sıklığının karşılaştırılması

IL28B rs12979860	Erken Viral Yanıt	Tedavi Sonu Yanıt	Yanıtsız	p
Polimorfizm Var (n:43)	17(%100)	5(%100)	21(%84)	p>0,05
Polimorfizm Yok (n:4)	0	0	4 (%16)	p*
Toplam (n:47)	17	5	25	

*: Gruplarda polimorfizm olmayanların oranı hesaplanamadı.

Tedavi sonu yanıtlılardaki (TVY) polimorfizm oranı %100 iken TVY olmayanlardaki polimorfizm oranı %90 olup iki grup arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Bu karşılaştırma Erken viral yanıt (EVY) olan ile olmayanlar, kalıcı viral yanıt (KVY) olan ile olmayanlar ve Nüks olan ve olmayanlar arasında incelendiğinde polimorfizm sıklığı oranlarının farklı olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$) (Şekil 8).



Şekil 8. TVY, EVY, KVY ve nüks olan ve olmayanlar arasında polimorfizimli hasta sıklığı karşılaştırması

Farklı genotipe sahip hastalar arasında tedavi başlangıcındaki karaciğer fibrozis skoru ortalaması ve Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) ortalaması, HBeAg pozitifliği sıklığı, HDV-RNA düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Ancak HBV-DNA düzeyi ortalamasının CT genotipli hastalarda anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (p:0,011) (Tablo 12).

Tablo 12. Farklı genotipli hasta grupları arasında tedavi başlangıcı histopatolojik ve serolojik verilerin karşılaştırılması

IL28B rs12979860 Genotipleri				
	CC genotip	CT genotip	TT genotip	p
Histolojik Aktivite İndeksi (Ort.)	10,9 ± 2,7	10,46±3,5	9,6±3,7	0,75
Fibrozis (Ort.)	2,65±0,87	2,83±0,93	2,67±0,57	0,85
HBsAg IU/mL(Ort.)	1172±1121	1059±1031	1006±678	0,98
HBVDNA kopya/mL (Ort.)	411439±1873327	830592±3419450	250±208	0,016*
HDVRNA kopya/mL (Ort.)	443329±914500	172806±359109	51582±88696	0,32
HBeAg (+) n (%)	4(%17)	4(%22)	0(%0)	0,63

*: CC genotipli grupla CT genotipli grup karşılaştırıldığında p:0,011 (Mann-Whitney Test)

4. TARTIŞMA

Kronik delta hepatit enfeksiyonu tedavisi kolay olmayan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi edilmediğinde, diğer viral etkenlerden progresyonu hızlı olup siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişimi daha sık izlenir. Özellikle süperenfeksiyonların %50-70'inde ağır akut hepatit formları gelişmekte ve %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir. Bunun sebebi HDV'nun, hepatit B virusunun yoğun kolonize olduğu hepatositleri kendi replikasyonu için infekte etmesidir. Hem koinfeksiyon hem de süperenfeksiyonda fulminan hepatit ve ölüm insidansı HBV'den 5 kat daha yüksek olup, %5 düzeyindedir (25, 62). Bununla birlikte günümüzde tek tedavi seçeneği interferon olup KVY oranı ise %20-40 civarındadır. İnterferon verilme süresiyle tedaviye alınan cevabın artış gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11). İki yıllık tedavi ise özellikle bir yıllık tedaviye kısmi yanıt veren hastalarda gerçekçi bir seçenek gibi görünmektedir (91). İnterferon tedavisi ile özellikle hiç tedavi görmemiş kronik hepatit delta hastalarında %70'e varan biyokimyasal ve %50 civarında da virolojik yanıt bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda biyokimyasal yanıt oranı %46 idi. İnterferon tedavisi yüksek dozda ve en az bir yıl süreyle kullanılması gerekir (99).

Peginterferon tedavisi yan etki ve maliyeti fazla olmasından dolayı hangi hastalarda ne kadar süreyle tercih edilmesi konusu halen tartışmalıdır. Çalışmamızdaki 47 hastanın 45 (%95) tanesi düzenli olarak 12 aylık tedavi aldı, 2 tanesi ise 24 ay aralıksız tedavi aldı. 24 ay aralıksız tedavi alan 2 hastamızda KVY gelişimi izlendi. Nükslü grupta birer yıl arayla toplam 24 ve 36 ay tedavi alan hastalarımız tedaviye yanıtızsızdı. Buradan tedavinin uzatılmasının ve sürekliliğinin kalıcı viral yanıtındaki önemini yineleyebiliriz.

Hepatit B virüsü ve HCV enfeksiyonlu hastalarda tedaviye cevap ve hastalığın prognozu konusunda önfikir verebilecek bir parametre araştırmasına yönelik birçok çalışma yapılmış olup son olarak konak genomunda interferon lamda 3 (IFNλ-3) olarak bilinen bir proteini kodlayan 19. kromozom üzerinde IL28B geni ve bu gene yakın "single nucleotide polymorphisms (SNP) (rs8099917, rs12979860)" ler üzerinde durulmaktadır. Ve bu IL28B' ye yakın lokalizasyondaki SNP' lerin interferon tedavisine cevapla güçlü ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Örneğin farklı etnik grupların HCV tedavisine yanıtını inceleyen çalışmalarda

rs12979860 C/C alleli taşıma sıklığı yüksek popülasyonlarda tedavi başarısının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bir çalışmada Doğu Asyalılarda C/C allel görülme sıklığı %95, Avrupalılarda %75, Afrikalılarda %42 bulunmuştur. Buradan Asya ırkında tedavi yanıtının neden yüksek olduğu açıklanabilir (119, 120). Çalışmamızdaki hastalarımızın tamamında da genotip oranları normal popülasyon oranlarıyla uyumlu olarak saptandı.

Literatürde IL28B polimorfizm araştırmasında HCV spontan klirensinde de C/C allel sıklığı daha yüksek oranda izlenmiş. C/C allellilerde spontan klirens %52 iken, C/T allellilerde %26, T/T allellilerde ise %22 olmuştur. Bu anlamda HCV enfeksiyonunun doğal klirensi ile ilişkili bulunan en önemli ve en güçlü genetik etkinin IL-28B polimorfizmi olduğu ileri sürülmektedir (12, 111). Genotip 1 ile infekte kronik C hepatitli kadın hastaların alındığı başka bir çalışmada IL28B rs12979860 C/C alleli ile sadece spontan klirens açısından değil aynı zamanda sarılık ve hastalığın klinik seyri ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir (124).

Farklı etnik grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda afroamerikalıların kalıcı virolojik yanıt oranının düşük olduğu ve bu sonucun IL28B rs12979860 C/C allel sıklığının az bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (125-129). HCV li hastaların proteaz inhibitörü (bocepravir, telaprevir) / peginterferon / ribavirin üçlü tedavisine yanıtında da telaprevir için kalıcı viral yanıt, IL-28B rs12979860 C/C genotipi taşıyan hastalarda %83, T/T genotipi taşıyanlarda %32 olarak, bocepravir için ise C/C allellilerde KVV %82, T/T allellilerde %55 bulunmuş olup (130, 131) ek olarak IL-28B rs12979860 T/T polimorfizmi varlığında HCV sekonder HCC ve siroz görülme sıklığıda daha yüksek saptanmıştır (132). İDEAL çalışmasında yer alan genotip 1 peginterferon/ribavirinle tedavi edilen HCV'li hastaların değerlendirildiği çalışmada rs12979860'da iki olumlu alleli taşıyanlarda (CC genotip) % 69 oranında KVV elde edilirken, CT genotiplilerde % 33, TT genotiplilerde % 27 KVV elde edilebilmiştir.

Tüm çalışmaların sonucunda IL28B geni çevresindeki bazı polimorfizmler ve tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmıştır. IL28B rs12979860 C alleli, T alleleline göre; IL28B rs8099917 polimorfizminde ise T alleli G alleleline göre daha iyi yanıt ile güçlü bir ilişkiyi yansıtmışlardır. Günümüzde HCV prognoz tahmininde HCV genotipi, bazal histolojik bulgular, bazal HCV-RNA ve ALT düzeyinin yanında

IL28B polimorfizmi de güçlü bir prognostik belirleyici olarak görülmüş ve klavuzlardaki yerini almıştır (10). Diğer yandan IL28B polimorfizmi ile hepatit B ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ve cinsiyet bakımından benzer olmak üzere peginterferon ve/veya oral antiviral tedavi alan 74, asemptomatik taşıyıcı 61, kontrol 40 kişiden oluşan toplam 3 grup incelenmiş. IL28B rs12979860 polimorfizmin hastalık prognozu ve tedaviye cevapte farklı olmadığı gözlenmiş (133). En son yapılan bir Kore çalışmasında hastalar sağlıklı kontrol, HBV doğal bağışıklı ve HBV sekonder HCC gelişenler şeklinde 3 grub halinde incelenmiş ve ilginç olarak HCC gelişen hastalarda rs12979860 CC, rs12980275 AA, ve rs8099917 TT alellerinin kontrol ve doğal bağışıklık gelişen gruptan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (134). Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde Kronik HBV de IL28B rs8099917 AA genotipinin düşük HCC riski ve IL28B rs12979860 CC genotipinin ise siroz gelişim artışıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (135).

Buradan yola çıkarak IL28B polimorfizminin, kronik HDV li hastalarda da prognoz veya tedavi yanıtı öngörüsünde faydalı olabileceğini düşündük. Şu ana kadar literatürde delta hepatitinde IL28B polimorfizmini inceleyen yalnız bir adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmada toplam 55 hastadan oluşan grupta spontan klirens ve interferon tedavisi ile klirens sağlanan ve sağlanmayanlarda IL28B polimorfizm ilişkisi araştırılmış, IL28B rs12979860 (CC) ve rs8099917 (TT) allel sıklığının farklı olmadığı gözlenmiş (136).

Çalışmamızda kalıcı viral yanıt, yanıtız ve nüks izlenenler şeklinde her üç cevap profili arasındaki IL28B genotiplerinin (CC, CT, TT) ayrı ayrı sıklıklarını karşılaştırdık. Buna ek olarak C alleleline sahip olanlar (CC veya CT) ve C alleleline sahip olmayanlar (TT) şeklinde 2 ayrı grup oluşturduk. TVY, EVY, KVV, nüks olan ve olmayanlarda bu iki grubun sıklığı incelendi. Ancak her iki şekilde yapılan incelemede yanıt grupları arasında genotip sıklığı açısından fark yoktu ($p>0,05$).

TT genotiplilerin tamamı yanıtız gruptaydı ancak toplam TT genotipli hasta sayısı ile gruplardaki (KVV, Yanıtız, Nüks) kişi sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş ve TT genotipinin KVV, yanıtız ve nükslü gruplar arasındaki karşılaştırmasında hesaplama işlemi yapılamamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda tüm hastalarımız kronik delta ajanlı HBV

hastalarıdır. Bu nedenle hiçbir hastanın hikayesinde HBV-HDV koenfeksiyon veya süperenfeksiyon ayrımı yapılamamıştır. Koenfeksiyona sahip hastalarda genotiplemenin daha anlamlı olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü süperenfeksiyon durumunda zeminde uzun süreli HbsAg pozitifliği mevcut olduğu için bu durumun kronik delta hepatitindeki IL28B etkinliğini maskeleyebileceği düşünülür.

Kronik HBV ile yapılan bir çalışmada HBeAg (+) kronik HBV li hastalarda pegile interferon tedavisi sonrası HBeAg serokonversiyonu ile IL28B polimorfizmleri (rs12980275 ve rs12979860) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. (p=0.024). Benzer ilişki yine her iki polimorfizm ile HBsAg klirensi için de bulunmuştur (p=0.042). Ancak bu çalışmada hasta grupları HBV genotiplerine göre incelenmiş olup, HBV genotip A, B ve C 'de HBeAg serokonversiyonu ile IL28B genotipleri arasında bu ilişki mevcut iken genotip D'de IL28B rs12979860 ve rs12980275 polimorfizmleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (13). Bilindiği üzere Türkiyede en sık izlenen HBV genotipi D'dir (137). Çalışma hastalarımızda mevcut HBV genotipi D olmasından dolayı viral yanıt ile IL28B rs12979860 genotipleri ile ilişkisi saptanamamış olabilir.

Sonuç olarak ; Kronik delta hepatitli hastalarda IL28B rs12979860 polimorfizmi ile tedavi yanıt profili (KVY, Nüks, Yanıtsız) arasında ilişki saptanamamıştır. Tedavi süresinin uzatılması viral yanıtta etkin olabilir. Süperenfeksiyon ve koenfeksiyon tablosunun ayrı ayrı incelendiği ve HBV genotipinde göz önüne alındığı daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmaların faydalı olacağı kanaatine varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.
2. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980; 141: 590-602.
3. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: 212-219. Review.
4. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 289-298. Review.
5. Wu JC, Chen CM, Sheen IJ, Lee SD, Tzeng HM, Choo KB. Evidence of transmission of hepatitis D virus to spouses from sequence analysis of the viral genome. *Hepatology* 1995; 22: 1656-1660.
6. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, Garrubba M, Conoscitore P, Sagnelli E et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999; 30: 564-569.
7. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydın C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International* 2008; 28: 494-498.
8. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004; 78: 2537-2544.
9. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 824-827.

10. Rosina F, Pintus C, Meschievitz C, Rizzetto M. Randomized controlled trial of a 12 month course of recombinant human interferon α in chronic delta (Type D) hepatitis: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1991; 13: 1052.
11. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1740–1749.
12. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
13. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 142: 513-520.
14. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ. Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986; 323: 508-514.
15. Denniston KJ, Hoyer BH, Smediler A. Cloned fragment of the Hepatitis delta virus genome: Sequence and diagnostic application. *Science* 1986; 232: 873-875.
16. 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 Practise of Infectious Disease*, 6th ed. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1864-1890.
17. Taylor J. Replication of human hepatitis delta virus: Recent developments. *Trends Microbiol* 2003; 11: 185-190.
18. Polish LB, Gallagher M, Fields HA. Delta Hepatitis: Moleculer biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 211-229.
19. Ryu WS, Bayer M, Taylor J. Assembly of hepatitis delta virus particles. *J Virol* 1992; 66: 2310-2315.
20. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64: 51-68.
21. Wang JG, Lemon SM. Hepatitis delta virus antigen forms dimers and multimeric complexes in vivo. *J virol* 1993; 67: 446-454.

22. Niro GA, Smedile A, Andriulli A, Rizzetto M, Gerin JL, Casey JL. The predominance of hepatitis delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology* 1997; 25: 728.
23. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso , et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945.
24. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò S, et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-521.
25. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: Histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6: 640.
26. Wu JC, Choo KB, Chen CM, Chen TZ, Huo TI, Lee SD. Genotyping of hepatitis D virus by restrictionfragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet* 1995; 346: 939.
27. 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.
28. Hadler SC, Alcala de Monzon M, Rivero D, Perez M, Bracho A, Fields H. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus in the Yucpa Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1507.
29. Popper H, Thung SN, Gerber MA, Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Histologic studies of severe delta agent infection in Venezuelan Indians. *Hepatology* 1983; 3: 906.
30. Bensabath G, Hadler SC, Soares MC, Fields H, Dias LB, Popper H, et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon basin. *JAMA* 1987; 258: 479.
31. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9016.

32. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, Dény P. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1447.
33. Dény P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307: 151.
34. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115- 2129.
35. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Bonino F, Chiaramonte M, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. Promoting Group. *J Hepatol* 1992; 15: 211-215.
36. 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.
37. Mele A, Mariano A, Tosti ME, Stroffolini T, Pizzuti R, Gallo G, et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 17–24.
38. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Chiaramonte M, Craxì A, Giusti G, et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol* 1997; 26: 20–24.
39. Navascués CA, Rodríguez M, Sotorrío NG, Sala P, Linares A, Suárez A, Rodrigo L. Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1981–1984.
40. Huo TI, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee SD. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 747–751.
41. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 25–34.
42. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology* 2007; 46: 1312–1313.

43. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331-1332.
44. Le Gal F, Castelneau C, Gault E. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! – Reply. *Hepatology* 2007; 45: 1332–1333.
45. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494-498.
46. Gunsar F. Delta hepatitis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2009; 7; 499-501.
47. Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, Hall PD, Burrell CJ. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. *Hepatology*. 1991; 13: 845-851.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA- A *0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol* 2004; 85: 3089-3098.
52. 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. *Progress in clinical and biological research, the hepatitis delta virus*. New York: Alan R Liss, 1991; 40-50.

53. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol* 2001; 65: 478-484.
54. 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.
55. 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.
56. Wu JC, Chiang TY, Shiue WK, Wang SY, Sheen IJ, Huang YH, Syu WJ. Recombination of hepatitis D virus RNA sequences and its implications. *Mol Biol Evol* 1999;16: 1622-1632.
57. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010; 30: 430-437.
58. Bas BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate. *Cell* 1988; 55: 1089-1098.
59. 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: 1679-1682.
60. 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.
61. Saracco G, Macagno S, Rosina F, Rizzetto M. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epidemiologic and clinical survey. *Ann Intern Med*. 1988;108 (3): 380-383.
62. Hepatitis D. World Health Organization, 2001.
63. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729-737.

64. Bonino F, Smedile A. Delta antigen (type D) hepatitis. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 28-33.
65. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology*. 1984; 86: 1417-1420.
66. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F *J Infect Dis* 1996; 174(5): 920-926.
67. Balik I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 48-54.
68. Salassa B, Daziano E, Bonino F, Lavarini C, Smedile A, Chiaberge E, et al. Serological diagnosis of hepatitis B and delta virus (HBV/HDV) coinfection. *J Hepatol* 199; 12: 10-13.
69. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Dény P, Gault E. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363-2369.
70. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. 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 Infect Dis* 2004; 189: 1151-1157.
71. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, Agelopoulou O, Papaioannou C, Kalligeros C, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12: 381-388.
72. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc*. 2006; 105 (11): 869-881. Review.

73. Liaw YF, Dong JT, Chiu KW, Sheen IS, Chu CM. Why most patients with hepatitis delta virus infection are seronegative for hepatitis B e antigen. A prospective controlled study. *J Hepatol* 1991; 12 (1): 106-109.
74. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155: 931-935.
75. 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.
76. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022–1028.
77. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, et al. C and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1625–1635.
78. Huang YH, Wu JC, Sheng WY, Huo TI, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: a study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-RNA by polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 57-61.
79. Macagno S, Smedile A, Caredda F, Ottobrelli A, Rizzetto M. Monomeric (7S) immunoglobulin M antibodies to hepatitis delta virus in hepatitis type D. *Gastroenterology* 1990; 98: 1582-1586.
80. Alavian SM, Alavian SH. Hepatitis Delta Virus Infection; Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5: 137-143.
81. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis Delta Virus infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-118.
82. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437–441.

83. Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, Amoroso P, Caredda F, Farci P, et al. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1987; 5: 274–278.
84. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-265.
85. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 420–426.
86. Lin HH, Liaw YF, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ. Natural course of patients with chronic type B hepatitis following acute hepatitis delta virus superinfection. *Liver* 1989; 9: 129-134.
87. Değertekin H. HDV Đnfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. Ed. F. Tabak, İ. Balık, E. Tekeli. *Viral Hepatit* 2007, 256-262.
88. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520.
89. Ishak 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.
90. Hedin G, Weiland O, Ljunggren K, Strömberg A, Nordenfelt E, Hansson BG, Oberg B. Treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and D coinfection with foscarnet. *Prog Clin Biol Res* 1987; 234: 309.
91. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 2-9.
92. Gürel S. Delta hepatiti: Epidemiyoloji ve Doğal Seyir. Ed: A. Ökten, Y Çakaloğlu. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2004; 121-126.
93. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al. Fanciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266-271 .

94. Wolters LM, Van Nunen AB, Honkoop P, Vossen AC, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA. Lamivudine high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients coinfecting with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 428-434.
95. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, Hoofnagle JH. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546–549.
96. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha 2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713-720 .
97. Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R, Costa C, Smedile A, Fabiano A, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver* 1994; 14: 154–157.
98. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266-271.
99. Niro GA, Laggett M, Tillman HL. Efficacy of lamivudine therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 159.
100. Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K. Alpha-interferon and ribavirin combination therapy of chronic delta hepatitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49: 1135-1138.
101. McNair AN, Cheng D, Monjardino J, Thomas HC, Kerr IM. Hepatitis delta virus replication in vitro is not affected by interferon-alpha or -gamma despite intact cellular responses to interferon and dsRNA. *J Gen Virol* 1994; 75: 1371.
102. Pugnale P, Pazienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology* 2009; 49: 398.
103. Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1999; 117: 1229–1233.
104. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.

105. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.
106. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of pegileinterferon alpha 2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT PCR for follow up. *Hepatology* 2006; 44: 728–735.
107. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1626-1627.
108. Wedemeyer H. et al. 72 week data of the HIDIT 1 trial: A multicenter randomised study comparing pegileinterferon alpha 2a plus adefovir vs. pegileinterferon alpha 2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007; 46: S4.
109. Samuel D, Zignego, AL, Reynes, M. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995; 21: 334.
110. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842.
111. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1865-1876.
112. Thomas E. Genome-Wide Association Studies: “SNPing” Away at Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 407-409.
113. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 38-45.
114. Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: Promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 237- 251.
115. Li M, Liu X, Zhou Y, Su SB. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 23–32.

116. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
117. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy, *Nat Genet* 2009; 41: 1100-1104.
118. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
119. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS . Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus, *Gastroenterology* 2010; 139: 120-129.
120. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884-1893.
121. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response, *Gastroenterology* 2010; 139: 821-827.
122. LightMix® Kit IL28B Kullanıcı Kitapçığı
123. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 2006; 7: 131-137.
124. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010; 139: 1586–1592.
125. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 138: 2307-2314.

126. Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010; 52: 33–37.
127. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 1099–1106.
128. Lindh M, Lagging M, Norkrans G, Hellstrand K, et al. Observed and calculated interleukin-28B genotype frequencies in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 1860-1861.
129. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1338-1345.
130. Kwo PY. Phase III results in Genotype 1 naïve patients: predictors of response with boceprevir and telaprevir combined with pegylated interferon and ribavirin. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 39-43.
131. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H et al. Amino Acid Substitution in Hepatitis C Virus Core Region and Genetic Variation Near the Interleukin 28B Gene Predict Viral Response to Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin. *Hepatology*. 2010; 52: 421-429.
132. Fabris C , Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: Role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol* 2011; 54: 716-722.
133. Kandemir Ö, Fidancı SB, Demir N, Görür A, Tamer L. Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study. Source Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Mersin University, 33079, Mersin, Turkey. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6189-6194.
134. Kim SU, Song KJ, Young Chang H, Shin EC, Park JY, Kim DY, et al. Association between IL28B Polymorphisms and Spontaneous Clearance of Hepatitis B Virus Infection. *PLoS One*. 2013; 8: 33-37.

135. Xia P, Zhou M, Dong DS, Xing YN, Bai Y. Association of polymorphisms in interleukin-18 and interleukin-28B genes with outcomes of hepatitis B virus infections: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 1129-1137.
136. Visco-Comandini U, Lapa D, Taibi C, Angeletti C, Capobianchi MR, Garbuglia AR. No impact of interleukin-28B polymorphisms on spontaneous or drug-induced hepatitis delta virus clearance. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 348-352.
137. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1976-1980.

6. EKLER

Ek-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Bilimsel bir araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlanan araştırmanın ismi “Kronik Delta Hepatitinde İnterleukin (IL)28B Polimorfizminin Hastalık Şiddeti ve Tedaviye Yanıttaki Rolü”dür.

Kronik Delta hepatit tanısı ile takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 18 yaş üstü ve kronik delta hepatit tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Fırat Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirilecektir.

Bu araştırmada araştırılacak olan IL28b geni tüm insanların organizmasında mevcut genetik moleküldür. Bu genin bazı çeşitlerine sahip hepatit C veya hepatit B li hastalarda, hastalığın seyrinin bazılarında ağır bazılarında ise hafif olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu hastalarda tedaviyi düzenlerken IL28b geni bakılmasının faydalı olabileceğini bildiren bir çok bilimsel yayın mevcuttur.

Hepatit B ve hepatit C de yapılmış bu çalışmayı biz delta hepatitli hastalarımızda yapmayı amaçladık.

Bu amaçla tasarlanan bu projede insan vücudunda bu genin alt tiplerinin, ne düzeyde olduğu araştırılacak.

Böylelikle delta hepatitli hastalarımızın tedaviye verdikleri cevabın bu gen ile ilişkisinin olup olmadığı değerlendirilecek.

İnsan vücudundaki söz konusu genetik çalışma, kan/serum üzerinde yapılacak analizler ile ortaya konmaktadır.

Çalışma için sizden kan alınacak mı?

Hayır.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan alınmayacaktır.

Gen polimorfizm çalışmaları için açıklama

Tıbbi durumunuz nedeniyle yapılmasını önerdiğimiz gen polimorfizm analizi için sizden daha önceden alınmış olan ya da tıbbi durumunuz nedeniyle rutin poliklinik kontrollerinizde sizden alınacak olan kan numunelerinden artan miktar üzerinde analizler gerçekleştirilecektir. Bu analizler için sizden kesinlikle ilave, rutin dışı bir kan alma işlemi olmayacaktır. Yukarıda belirtildiği gibi rutin tetkik kapsamında alınmış ya da alınacak olan kan numunelerinden genetik materyaliniz izole edilecek ve bu materyal üzerinde söz konusu analizler yapılacaktır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) /Hastanın Beyanı

Sayın Dr.Murat İspiroğlu tarafından,FıratÜniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr.Murat İspiroğlu ' na ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza

:

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı

:Murat İspiroğlu, Uzm.Dr.

Adres

:Firat Üniv. Tıp Fak.Gastroenteroloji B.D.

Telefon

:0424-2333555(2430-2414-2400)

İmza

:

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

7. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kahramanmaraş Merkez ilçesinde doğdum. İlkokulu Kahramanmaraş Merkez İnönü İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Kahraman Maraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesinde (1989-1996) tamamladım. Tıp fakültesini Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde (1996-2002) okudum. İç hastalıkları uzmanlık eğitimimi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesinde (2005-2010) aldım. 2011 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yandal araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.