

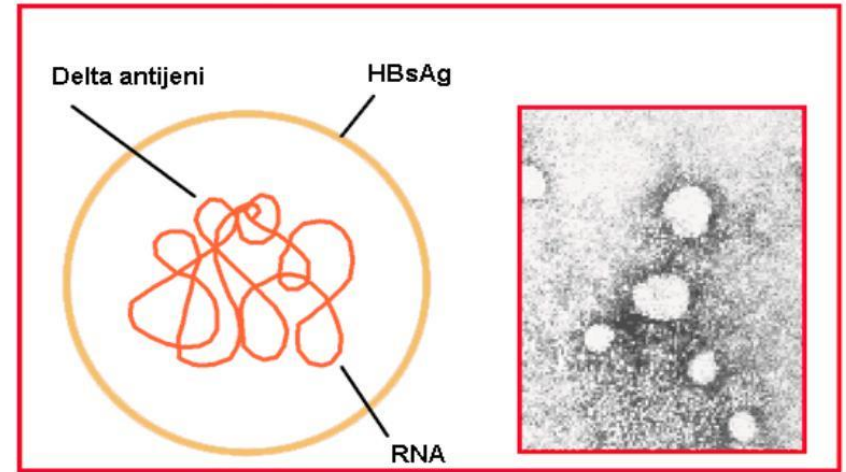
Hepatit D Virusu Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi

Dr. Öğr. Görevlisi Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji ABD

Defektif bir RNA virüsü

Replike olabilmesi için gerekli olan zarf proteinini HBsAg varlığında yapabilir.

Delta infeksiyonu sadece hepatit B virüsü (HBV) varlığında meydana gelebilir.



Hepatit D virüsünün yapısı

Bulaş

Perkütan yolla (iv ilaç bağımlılarında); yüksek risk

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu; yüksek risk

Homo/biseksüel yolla (rektal travma); düşük risk

Perinatal bulaş



Klinik

Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formudur.

HDV infeksiyonunun klinik seyri ve sonuçları zemindeki HBV infeksiyonu ile yakından ilgilidir.

Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir.

HDV infeksiyonunda HBV replikasyonu HDV tarafından suprese olur.

Hastalarda karaciğer harabiyetinin esas nedeni HDV'dur.

Nadiren her iki virüs birlikte replike olur ve her ikisi de karaciğer harabiyetine katkıda bulunur ve bu daha şiddetli karaciğer hastalığı ile sonuçlanır.

HDV infeksiyonunun ölüm oranı %2-20 arasında değişmekte olup Hepatit B'den 20 kat daha yüksektir.

- Akut delta hepatiti: Koinfeksiyon
- Akut delta hepatiti: Süperinfeksiyon
- Kronik delta hepatiti
- HBV'den bağımsız HDV infeksiyonu: Latent delta infeksiyonu

Akut Delta Hepatiti

3-7 hafta inkübasyon

Halsizlik, letarji, bulantı ve anoreksi

Klinik diğer hepatit virüslerine benzer

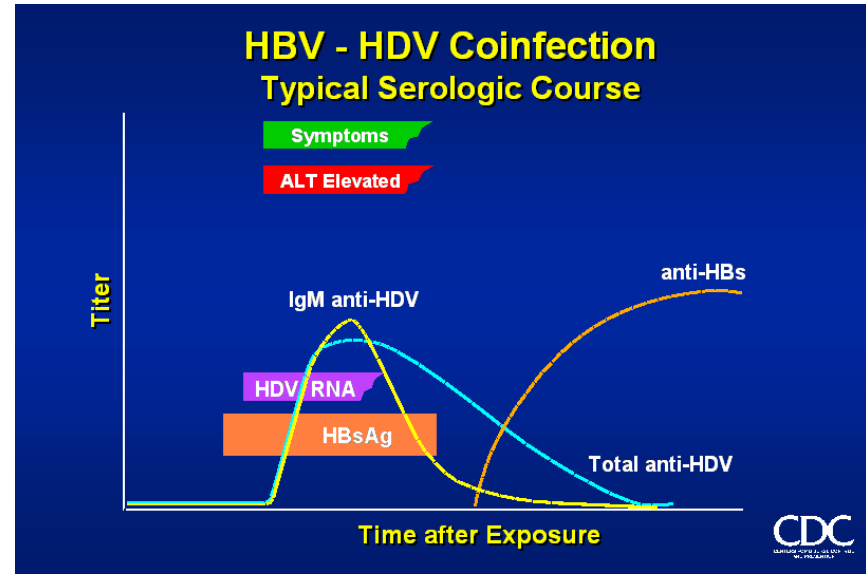
ALT ve AST yükselmesi ile delta replikasyonu azalır.

Bilirubin yüksekliği, sklerada ikter, açık renkli gaita

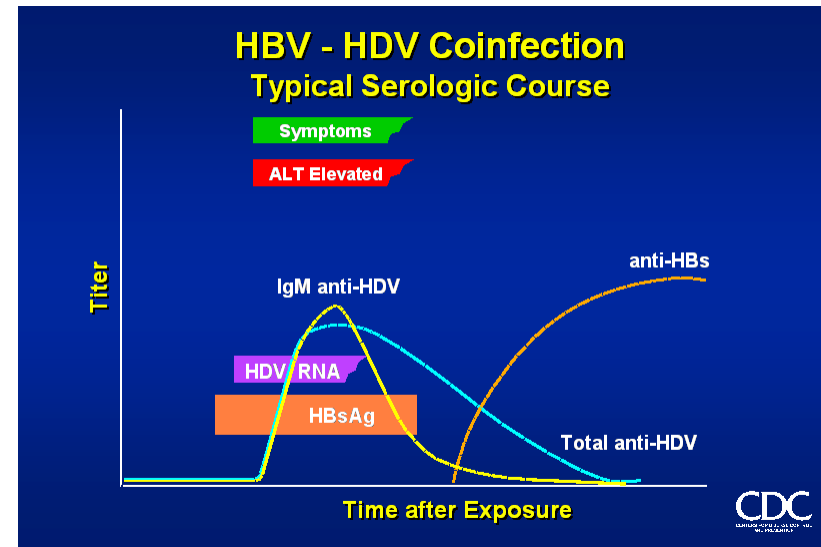
Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonun kliniği birbirine benzemekle beraber, prognozları farklı olduğundan ayırt edilmeleri gerekir.

Koinfeksiyon

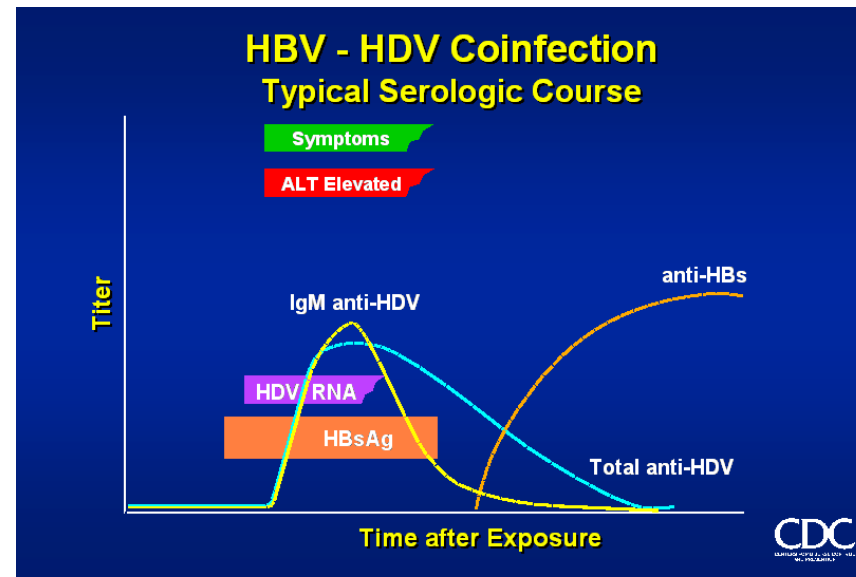
- HBV ile HDV'nin eş zamanlı alınması sonucu
- HDV infeksiyonu, HBV hepatositleri infekte ettikten sonra başlar.
- İnkübasyon süresi 3 – 7 hafta
- ALT ve AST düzeyinde tek bir yükselme veya 2-5 hafta arayla iki kez yükselme görülebilir.
- %95 spontan düzelme



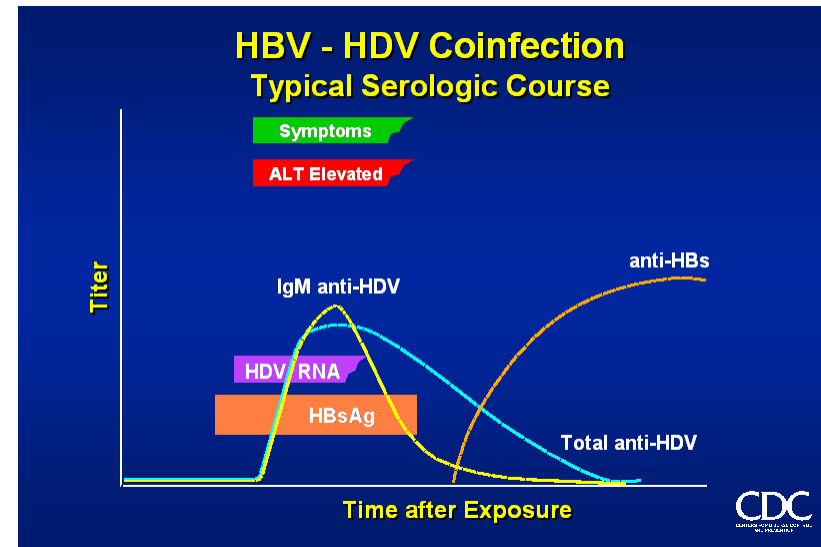
- HBV ve HDV bulaşması genellikle birlikte ya da çok kısa bir arayla olmuştur.
- Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA, 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır.
- Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikorları ortaya çıkar.
- Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür.
- IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterirken, persistansı kronikleşmeye gidişin göstergesidir.



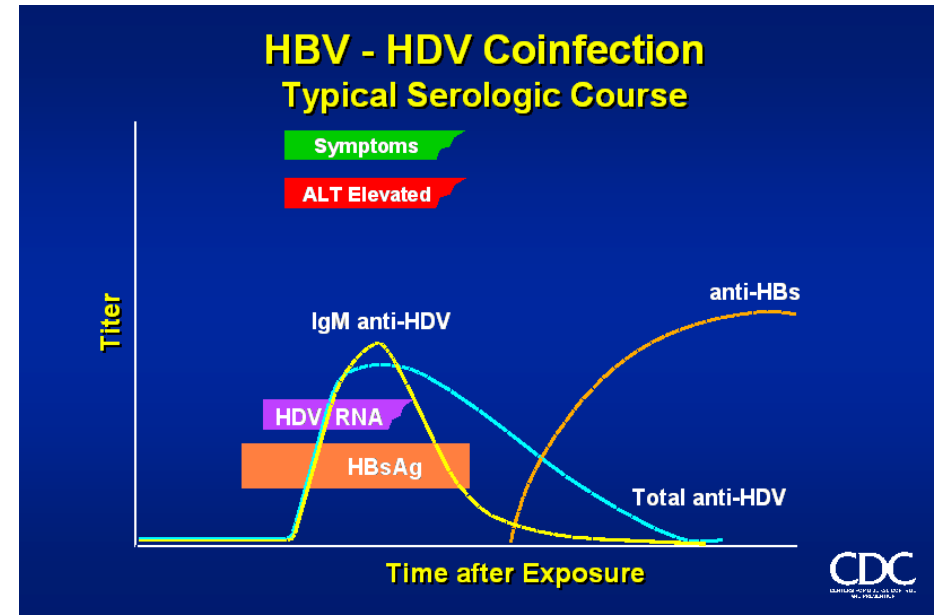
- HBsAg, Anti-HBc Ig M, HBV DNA'nın da pozitif olması beklenir.
- HDV HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir.
- Anti-HBc IgM, HBV infeksiyonunun tek göstergesi olabilir.
- Koinfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki anti HBc Ig M'dir.



- Koinfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir.
- Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaş olabilir.
- Günler hatta haftalarca gecikebilir.
- HDV koinfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir.



- Anti Hbc IgM ile birlikte anti-HDV (+)'liđi tanı koydurucudur.
- Anti-HDV erken dönemde (-) olabilir.
- 30-40 gün sonra test tekrarlanmalı



Süperinfeksiyon

Kronik hepatit B zemininde gelişen infeksiyondur.

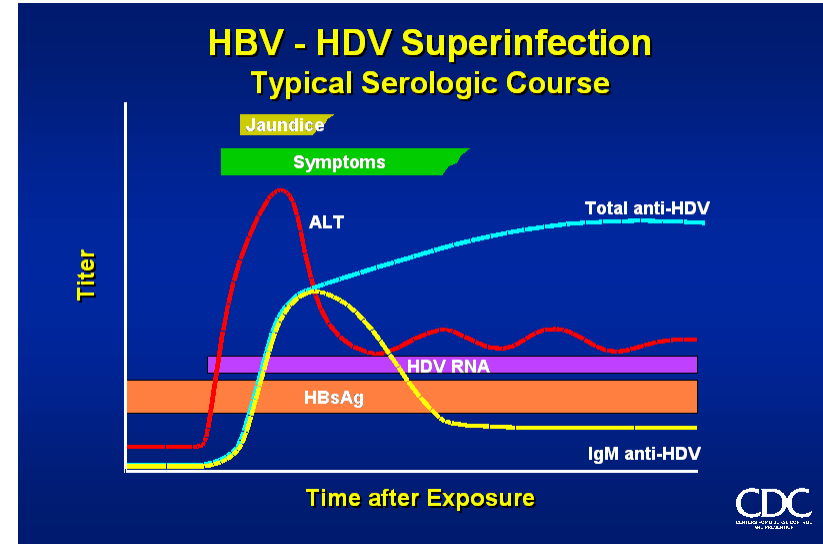
Vakaların %70-90'ı kronikleşir.

Daha ciddi seyirli

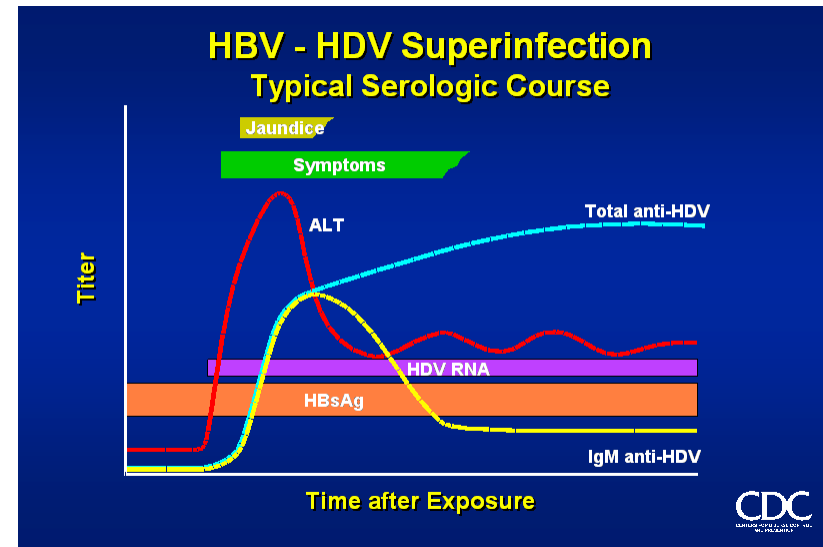
Koagülopati, sarılık, hepatik ensefalopati

Fulminan hepatit riski %10-20

Bifazik seyir beklenmez.



- KHB'li hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti-HDV araştırılmalı
- HBsAg pozitif, Anti HBcIgM negatif olan olguda, Anti-HDV IgM, Total Anti-HDV, HDV RNA, HDAg'den herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur.
- HDAg serumda erken dönemde negatifleşmesi nedeniyle saptanamayabilir.



Kronik Delta Hepatiti

- Klinik her hastada farklı
- KHB'den daha progresif bir hastalık
- Hastaların; %10-15'inde 2 yıl içinde, %70'inde 5-10 yıl içinde siroza gidiş
- HBV ve HDV'nin aktif viral replikasyonu kötü prognoz ile ilişkili

Yurdaydın C et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010 Nov;17(11):749-56.

Niro GA et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study. J Hepatol 2010; 53:834-40.

- KDH'de 5-10 yıl içinde siroza gelişmesi %70
- Siroza gidiş süresi en az 10 yıl kadar daha erken
- Siroza gidiş; HBV için %4/yıl
HDV için %9/yıl
- KHD infeksiyonunda HCC gelişiminde artış gösterilmiş.
- HCC'nin iyi bilinen bir risk faktörü olarak altta yatan sirozdan mı geliştiği yoksa virüsün direk karsinojenik etkisinden mi kaynaklandığı henüz net olarak bilinmiyor.

- HBsAg, anti HBc IgG pozitif, anti HBc IgM negatif olan olguda
- 6 ay süreyle total anti-HDV pozitif olması
- Serum HDV RNA pozitif
- HBV DNA negatif
- Şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması

- Serum HDV-RNA; İlk olarak pozitifleşen tetstir.
- PCR tekniği ile serumda HDV-RNA'nın saptanması aktif hepatit D infeksiyonunun en kesin kanıtıdır.
- HDV-RNA serumda 10-100 genom duyarlılığında RT-PCR ile saptanabilmektedir.
- Uygun primerler seçilerek yalancı negatiflikler önlenabilir.
- Kronik delta hepatitinin izlenmesi ve antiviral tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılır.

HDV SEROLOJİK TANISI

KLİNİK	HBsAg	AntiHBcIgM	HDVAg	HDV RNA	AntiHDVlgM	Total HDV	YORUM
Akut hepatit	+/-	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
Akut hepatit	+	-	+	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV-HDV

Latent Delta İnfeksiyonu

- Karaciğer nakli olanlarda yüksek düzeyde HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın HDV reinfeksiyonu gelişmesi sonrası görülür.
- Bu infeksiyon, yüksek düzeyde bir HBV infeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz seyreder.
- Düşük miktarda HBV replikasyonu ile HDV infeksiyon göstergeleri mevcuttur.

Delta Hepatitinden Ne Zaman Şüphelenmeli ?

- Kronik hepatit B enfeksiyonlu bir hastada gözlenen hastalık aktivasyonunda
- Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren hastada tablonun uzaması/ikinci kez aktivasyonunda
- Hızlı seyreden ve kısa sürede siroz gelişen kronik hepatit B tablosunda
- HBsAg (+)'lerde akut alevlenmelere bağlı gelişen şiddetli hepatit tablolarında
- Yüksek risk gruplarında: IV ilaç kullanıcılar
Homoseksüel ilişki
Hemodiyaliz hastaları
Aile öyküsü pozitifliği

Tedavi

Akut hepatit kliniğinde spesifik tedavi önerisi yoktur.

- Yatak istirahati ve iyi beslenme
- Kortikosteroid kullanılmamalı (kronikleşme riskini arttırır)
- 3-6 ay alkol ve östrojen /progesteron içeren tedaviler kullanılmamalı

Akut fulminant hepatitlerde;

- İnfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati için tedavi planlanmalı
- Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli
- Karaciğer transplantasyonu
- Transplantasyon sonrası kanda anti Hbs titresi > 100 mU/ml tutulmalı
- Relapsın başlıca nedeni: Yetersiz HBIG alımı

Kronik delta hepatitinde;

- Pegile interferon alfa
- İnvitro IFN'nun HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamış.
- Etkisini; HBV üzerine ya da immun yanıt aracılığı ile gösterir.
- Tedavi süresi ??

- Lamivudin etkisiz
- Adefovir etkisiz
- Tenofovir etkisiz / ?
- HBV-DNA sentezini inhibe ederler.
- HDV'nin ihtiyaç duyduğu HBsAg sentezi üzerine ise etkileri yoktur.
- HBV'nin baskın olduğu olgularda nükleoz(t)id analogları KC hastalığının ilerlemesini baskılayabilir.
- Nükleoz(t)id analoglarının uzun dönem kullanımı ancak aktif HBV replikasyonu olan hastalarda önerilmekte
- HBV-DNA düşük / (-) olan hastalarda nükleoz(t)id analoglarının kullanımı önerilmemektedir.

Tedavinin birincil sonlanım noktası;

- ALT düzeyinin normale dönmesi
- HDV replikasyonunun baskılanması: Serumda HDV RNA'nın ve KC'de HDAg'nin saptanamaz olması
- KC biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin düzelmesi

Tedavinin ikincil sonlanım noktası;

- HBsAg'nin anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBV enfeksiyonunun eradikasyonu

Tedavinin EtkinliĐinin DeĐerlendirilmesi

- Biyokimyasal ve virolojik yanıtlar deĐerlendirilmelidir.
- Biyokimyasal yanıt: ALT düzeyinin normalleşmesi
- Erken virolojik yanıt: 12. haftada viral yükün 3 log azalması
- Tam virolojik yanıt: Tedavi sonunda HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- Kalıcı virolojik yanıt: HDV RNA'nın tedaviden sonraki 6ay-1yıl süreyle negatifliğini sürdürmesi
- Kısmi virolojik yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az 2 log azalması
- Yanıtsızlık: 6. ayda HDV RNA'da 2 log'dan az düşüş olmasıdır.

Tedavi Sırasında Takip Nasıl Olmalı

- Transaminazlar 1 ay arayla izlenmelidir.
- Virolojik yanıtta 6. ayda mutlaka bakılmalıdır.
- HDV RNA düzeylerinde tedavinin 6. ve 12. aylarında belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmeli
- Tedavin 6. ayında HDV RNA da 2 log₁₀'dan az bir düşüş varsa tedavi kesilmesi önerilir.
- Tedavi sonunda: Anti-HDV IgM pozitifliği tedavi yetmezliğini gösterir
- Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlı

Tedaviden Sonra İzlem

- Geç HDV RNA relapsları, PEG-IFN tedavisinden sonra ortaya çıkabilir.
- Geç relaps %40-56
- HDV RNA negatifleşmeden, biyokimyasal ve histolojik yanıt gelişip hasta remisyona girebilir.
- Fakat bu hastalarda relaps görülme olasılığı yüksek

Heiderich B,et al. Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta. Hepatology, 2014, vol 60(1): 87-97.

20. ULTRASONOGRAFİ EŐLİĐİNDE UYGULAMALI KARACİĞER BİYOPSİSİ KURSU (3 MAYIS 2019, ANKARA)

