

SAĞLIK BİLİMLERİNDE
GÜNCEL AKADEMİK ÇALIŞMALAR-2018

CURRENT ACADEMIC STUDIES
IN HEALTH SCIENCES-2018

VOLUME / CİLT: II

Editor / Editor

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

ISBN 978-9940-540-53-1



STAMPARLINA
IVPE

STAMPARLINA
IVPE

HEPATİT DELTA VİRÜSÜ (HDV): EPİDEMİYOLOJİK BİR BAKIŞ

Lec. MSc. PELİN ÖZMEN
Kapadokya Üniversitesi

Hepatit Delta Virüsü (HDV) ilk kez 1977'de İtalya'da Rizzetto ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Tek zincirli, sirküler RNA virüsü olup bilinen tüm memeli virüsleri içerisinde en küçük virüstür. HDV, bir "satellit (uydu)" virüs olarak varlığını sürdürür. HDV, replikasyon bakımından defektif bir virüs olup kendi zarf proteinlerini oluşturamaz. Virüs partikülünün diseminasyonu için Hepatit B Virüsünün yüzey antijenine ihtiyaç duyar. Bu nedenle HDV enfeksiyonu yalnızca HBs Ag pozitif bireylerde görülür. Nükleokapsid, Hepatit Delta Antijeni (Delta-Ag) ve genomik RNA dan ibarettir. (Us & Ergünay, 2012)

Dünya çapında yaklaşık 400 milyon kronik HBV hastasının 15-20 milyonunun Kronik HDV 'li olduğu tahmin edilmektedir. HDV, dünyanın hemen her yerinde görülmektedir ancak prevalans, insidans ve klinik özellikler farklı coğrafyalarda değişkenlik göstermektedir. (Şahin, Gürocak, & Tunç, 2018)

HDV 'nin 8 adet genotipi bulunmaktadır. En yaygın görülen genotip, Genotip 1 olup diğer genotipler farklı coğrafik bölgelerde dağılım göstermektedir. Ülkemizde de yaygın olarak HDV genotip 1 görülür.

Virüsün Yapısı, Sınıflandırma, Genomik Özellikleri ve Replikasyonu

Hepatit Delta Virüsü, *Deltavirüs* cinsinin tek üyesi olup; 36-43 nm çapında bir RNA virüsüdür.

HDV genomu; sirküler yapıda tek zincirli, negatif polariteli ve yaklaşık olarak 1700 nükleotidden oluşan bir RNA (ssRNA)'dan ibarettir. Diğer satellit virüslerden farklı olarak replikasyon için HBV 'ye bağımlı değildir ve yardımcı HBV virüsü ile dizi homolojisi göstermez. HDV RNA yapısındaki spontan kırılma ve bağlanma bölgelerindeki benzerlik nedeniyle, subviral bitki patojenlerine benzetilmektedir. Diğer hayvan virüsleriyle ilişki göstermemesi nedeniyle HDV, Deltavirüs cinsinin tek üyesi olarak taksonomideki yerini almıştır. Virion labil yapıdadır. Deterjan, konsantre sükröz ve dondurma-çözme işlemleriyle tahrip olur.

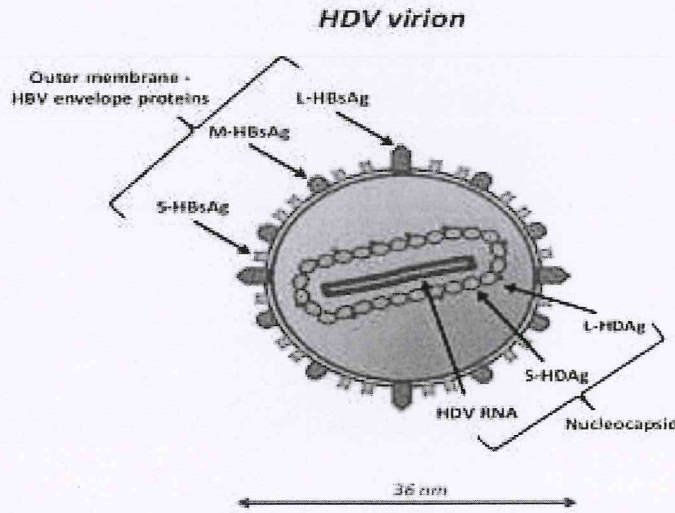
HDV nükleokapsiti, her iki delta antijeninden yaklaşık 70 molekülün

tek bir RNA molekülüne bağlandığı bir ribonükleoprotein (RNP) kompleksidir. Bu nükleokapsit yaklaşık 19 nm çapında olup özellikle HBsAg ve konak hücre lipidinden oluşan bir dış zarf ile çevrilidir. HBsAg'nin büyük, orta ve küçük (sırasıyla L, M, S) olmak üzere her üç

şekli de infeksiyöz HDV partikülünde bulunur. Virion matürasyonu için yeterli olan antijen, küçük HBsAg (S-HBsAg)'dir. Büyük HBsAg (L-HBsAg) ise HDV virionunun oluşumu için gereklidir. M-HBsAg'nin rolü tam olarak anlaşılamamış olup virion oluşumunda minör rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu proteinlerin HDV'deki göreceli oranı ise 1:5:95 (L: M: S) şeklindedir.

S-HDAg 155 (24 kDa), L-HDAg ise 214 (27 kDa) amino asit uzunluğundadır.

S-HDAg, RNA replikasyonunu uyarır ve ribozim aktivitesini pozitif olarak düzenler. L-HDAg ise HDV RNA sentezini baskılar ve virion morfogenezi ve replikasyonun son aşamasında HBsAg ile etkileşim için gereklidir. HDV'nin bir diğer önemli özelliği de hem genomik hem de antigenomik HDV RNA'sının ribozim aktivitesine sahip olmasıdır. (Altunoğlu Çelik, Yasemin; Karataylı, Senem Ceren; Bozdayı, A. Mithat, 2011)



Şekil 1. HDV virionunda HBV zarf proteinleri ve delta antijeni (Reguljic & Sarjevic, 2015)

Replikasyon; sadece karaciğerde ve HBV olmadan gerçekleşir ancak viriyonun yayılımı için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin hepatositlere girişi ve hangi reseptörler aracılığıyla replikasyon sürecini başlattığı henüz tanımlanmamıştır. Kabul edilen görüş; HBsAg PreS1 aminoterminal bölgesi ile hepatosit yüzeyi etkileşimi sonucu olduğudur. HDV, negatif polariteli bir RNA virüsü olduğundan RNA polimeraz enzimi yoktur ve hücresel RNA polimeraz II enzimi ile replike olur. Hücreye girişin ardından zarfı soyulan nükleokapsid çekirdeğe taşınır. Konak hücre RNA polimeraz II'si genomdan RNA kopyası oluşturur. RNA polimeraz II, HDV RNA'yı bir kere kopyalamaya başladığında transkripsiyonel

aktivitesini durmadan sürdürür ve dairesel viral RNA kalıplarından multimerik lineer genom ve antigenom transkriptleri oluşur RNA dan RNA sentezi Deltavirüse özgüdür. Antigenomik RNA , çembersel genom ve viral mRNA'yı oluşturacak şekilde transkribe edilir.

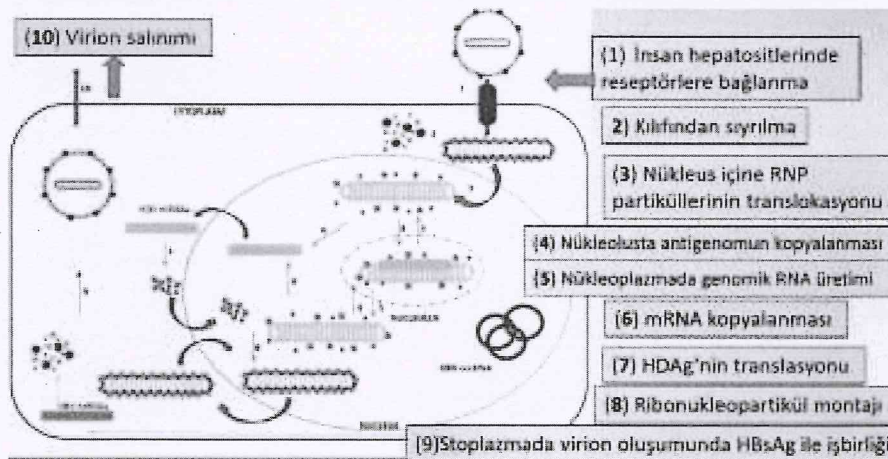
Antigenomik RNA oluşumunda, otokatalitik parçalanma olayında Genomik ve antigenomik RNA da bulunan 85 nükleotidlik bir kısmın sahip olduğu RİBOZİM aktivitesi rol alır.

Böylece enfekte hepatositlerde 3 farklı yapıda HDV genomu ortaya çıkar:

- 1.En yüksek miktarda bulunan genomik RNA
- 2.Daha az sayıda antigenomik RNA
- 3.Lineer polyadenlate antigenomik RNA: Bu RNA HDAG'nin okunmasını sağlayan mRNA 'dır.

mRNA sitoplazmaya geçer, endoplazmik retikulumda HDAG sentezi için kalıp görevi görür.

HDV replikasyon döngüsü sırasında: S-HDAG'yi kodlayan genomik RNA, L-HDAG' yi kodlayan genomik RNA, S-HDAG' yi kodlayan antigenomik RNA, L-HDAG' yi kodlayan antigenomik RNA olmak üzere farklı genomik uzunlukta RNA parçaları üretilir. Yeni sentezlenen HDAG'ler çekirdeğe döner. Çekirdekte S-HDAG genom replikasyonunu destekler. Her iki izoform da (hem S hem L-HDAG) yeni genomik RNAlarla birleşerek ribonükleoproteinleri (RNP) oluşturur. Oluşan RNP'ler sitoplazmaya geçer. L-HDAG ile ER'de HBV zarf proteinleri ile etkileşime girerek yeni virüs partikülleri oluşur. Yeni sentezlenen virionlar hücreden trans-Golgi ağı ile salınır ve yeni enfeksiyon döngüsünü başlatır.



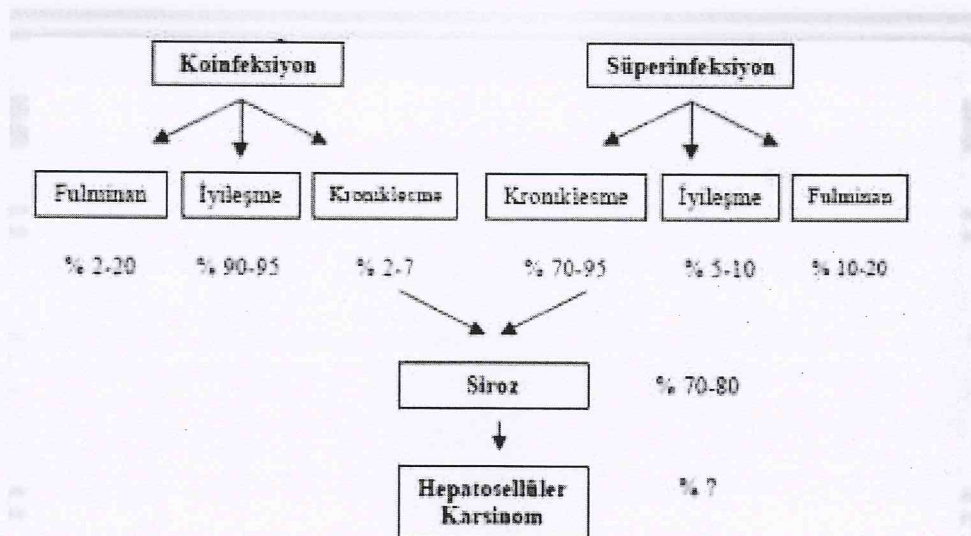
Şekil 2. HDV yaşam döngüsünde HBV (Tülek, 2016)

Patogenez:

HDV enfeksiyonuna bağlı hüresel hasar karaciğerde oluşur ve bu hasar hepatosit sitoplazmasında eozinofili ve piknotik çekirdekçik ile karakterizedir. Bu sitopatik etki enfekte hepatositlerde eksprese edilen S-HDAg tarafından oluşturulur. IFN-a sinyal yolunun inhibisyonu, spesifik T hücre aktivasyonu ve sitokin yanıtı virüse karşı oluşturulan immun savunma mekanizmalarıdır. Akut hepatitte karaciğer parankimi ve portal alanlarda başlıca lenfositler ve makrofajlar olmak üzere inflamatuvar hücreler hakimdir. Kronik hepatitteki histolojik değişiklikler inflamasyon ve hepatosellüler nekrozdan ibarettir ancak inflamasyon daha çok portal yerleşimlidir ve lenfositler, makrofajlar ve histiyositlerden oluşur. HDV enfeksiyonunun karaciğerdeki hasarı hepatitin minör formlarından başlayarak fulminant hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanan ciddi tablolarla karakterizedir.

Hüresel aracılı yanıtın fulminan hepatitte abartılı olmasının ağır hepatic nekroza yol ağtığı bildirilmiştir. (Güner & Tabak, 2018)

Klinik: HDV enfeksiyonu, koenfeksiyon veya süperenfeksiyon tablosu ile ortaya çıkar. Koenfeksiyon; HBV ile HDV'nin eř zamanlı enfeksiyonu olup; kronikleşme oranı %5-10 arasında değişir. Koenfeksiyon sırasında; HDV, HBV' nin replikasyonunu baskılayarak HBsAg' nin negatifleşmesine yol ağabilir. Böyle durumlarda tanı Anti HBc-IgM pozitifliği ile konmalıdır. Süperenfeksiyon ise; Kronik HBV enfeksiyonu olan hastada HDV enfeksiyonunun gelişmesidir. Ağır akut hepatit tablosu, yüksek oranda (%80) kronikleşme ve fulminan hepatit gelişimi görülebilir.



şekil 3.HDV enfeksiyonunda gelişim

Laboratuvar Tanısı:

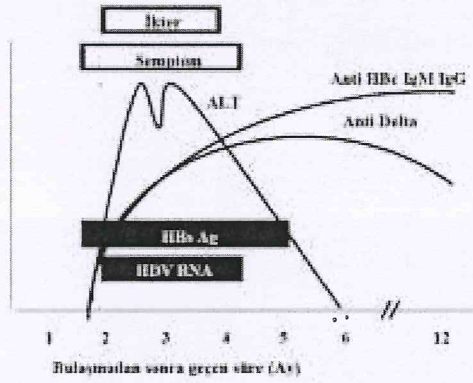
HDV infeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperinfeksiyonun ayırt edilmesi önemlidir. Klinik özellikler birbirine yakın olduğu için bu iki enfeksiyon paterni, laboratuvar testleriyle birbirinden ayrılır. HDV infeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyicidir.

Tablo 1. HDV Enfeksiyonunda Serolojik Tanı

Klinik	HBs Ag	Anti-HBc IgM	HDVAg g	HDV RNA	Anti-HD IgM	Total anti-HDV	Yorum
Akut hepatit	+/+	+	-	-	-	-	Akut HBV
	+/+	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	-	-	-	-	Kronik HBV
	+	-	+/+	+	+	+	Kronik HBV-HDV

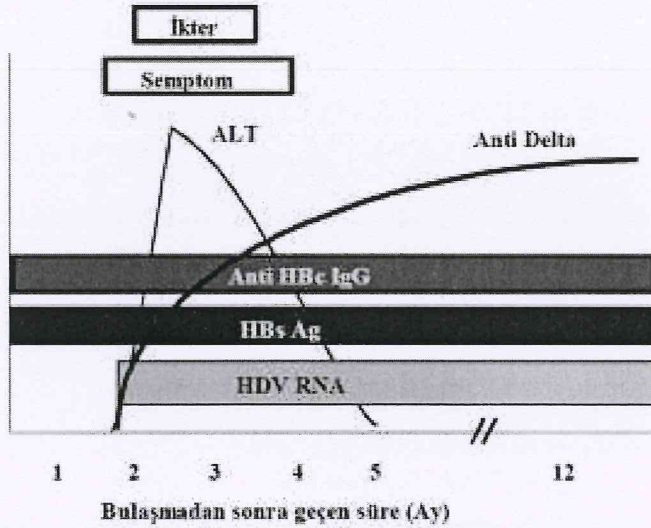
Delta koinfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti-HDV pozitifliğinin olması ile konur. Koinfeksiyonda 2 ila 5 hafta ara ile bifazik ALT yükselmesi olabilir. İlk ALT yükselmesi HBV'ye ikincisi ise HDV ye immun yanıtın göstergesidir.

Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDVAg 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. Standard testlerde anti-HDV IgG ve IgM antikorları ölçülmektedir. Bu dönem aynı zamanda anti-HBc IgM antikorlarının gösterildiği dönemdir. HBsAg ve HBV DNA pozitifliğinin de saptanması beklenmekle birlikte, hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez ve anti-HBc IgM, HBV infeksiyonunu gösteren tek gösterge olabilir. Karaciğer dokusunda immün peroksidaz boyamasıyla HDV'nin gösterilmesi altın standarddır. (Ayaz, Yardımcı, & ark., Kronik Hepatit D Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu, 2013)



Şekil 4. HBV-HDV Koenfeksiyon serolojisi

Süperenfeksiyonda HDV Ag ve HDV RNA'sı serumda saptanabilir. Anti-HDV süperenfeksiyonda pozitifdir. Altta yatan kronik HBV enfeksiyonu söz konusu olduğundan ve HDV enfeksiyonunun dönemine bağlı olarak enzim yüksekliği görülebilir. (Değertekin & Mısıık, 2007)



Şekil 5. HBV-HDV Süperenfeksiyon serolojisi

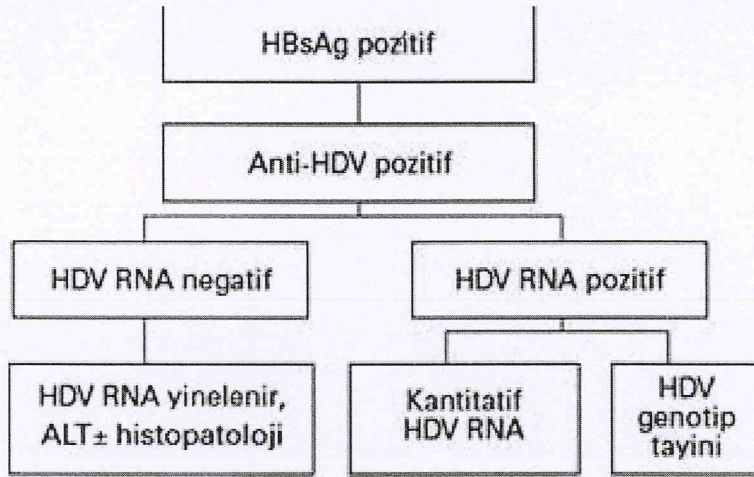
Kronik HDV enfeksiyonu , 6 aydan uzun süren HBsAg, anti HBcIgG, total antiHDV pozitifliği ve anti HBcIgM negatifliğine ilaveten HDV RNA pozitifliği ile açıklanabilir.

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskılamaktadır.

Kanda HDV RNA yüksek titrede pozitif iken HBV DNA ya düşük titrede pozitif yada ölçülebilir seviyenin altındadır

Serolojik olarak da vakaların %80'inden fazlasında HBeAg negatif, anti HBe pozitifdir. HBeAg pozitif delta hepatitte HBV DNA daha yüksek titrelerde saptanır.

Latent Delta enfeksiyonu ise, Kronik Hepatit Delta nedeniyle karaciğer transplantasyonu olanlarda yüksek düzeyde HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın HDV reinfeksiyonunun geliştiği tablodur. Bu enfeksiyon, yüksek düzeyde bir HBV enfeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz seyrederek. Başlangıçta kullanılan testlerin düşük duyarlılığı nedeniyle saptanamayabilir. Düşük miktarda HBV replikasyonu ile HDV enfeksiyon göstergeleri mevcuttur.



Şekil 6. HDV tanı algoritması

Epidemiyoloji:

Kuluçka süresi; 24-51 gün arasında olup, enfekte kişinin 1 mL kanında 10^{10} - 10^{12} virion bulunur.

Hepatit Delta Virüs enfeksiyonunun bulaş yolları; perkütan maruziyet, horizontal yol, cinsel yol ve perinatal yollardır.

Perkütan bulaşmada; inokulasyon, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz üniteleri, ortak enjektör kullanımı, piercing, dövme, akupunktur gibi uygulamalar sorumlu tutulabilecek bulaş yollarıdır. Jilet, traş bıçağı gibi kişisel öz bakım malzemelerinin kanla kontaminasyonu sonucu ortak kullanım da perkütan bulaşmaya yol açar. Vücut sıvı ve salgılarıyla da virüsün bulaştığı gösterilmiştir.

HDV 'nin yayılımında cinsel yol önemli bir bulaş yoludur. Ancak HIV ve HBV'deki kadar bildirilmemiştir. Birden fazla heteroseksüel partner veya cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığı olan bireylerde hastalığa yakalanma riski daha yüksektir.

Maternal ve neonatal bulaş riski düşük olarak seyretmektedir. Horizontal bulaş tipi ise, bulaş yolunun net tanımlanamadığı yol olarak bildirilmektedir. Özellikle düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda horizontal bulaşın HBV ve HDV enfeksiyonunun yayılımında önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. (Güner & Keske, Akut Viral Hepatitler, 2013)

HDV ile enfekte birey sayısının, HBV ile enfekte bireylerin yaklaşık %5'i kadar olduğu kabul edilmektedir.

Buna göre; dünyada 20 milyon kişinin Delta hepatit virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda yapılan etkili HBV aşılması ve kan yoluyla bulaşan hastalıklara karşı oluşmuş farkındalık düzeyinin artmasıyla HDV enfeksiyonu görülme oranında azalma kaydedilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılında viral hepatitler ile ilgili, 2016-2021 global sağlık sektörü stratejisi oluşturmuştur. Global sağlık sektörü stratejisi 2030'da viral hepatitlerin halk sağlığını tehdit eden bir risk olmaktan çıkarılmasını; yeni gelişecek enfeksiyonların %90 azalmasını, tedavi olabilecek hepatit hastalarının %80 azalmasını ve viral hepatite bağlı mortalite oranının da %65'e düşürülmesini öngörmektedir (Global Hepatitis Report, 2017)

Bulaş yollarının ortak olması ve defektif bir virüs olmasından dolayı, HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi HBV epidemiyolojisine benzemektedir ancak coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar birtakım değişikliklere zemin hazırlar.

Toplumdaki HBV endemisine göre HDV enfeksiyonu 4 grupta toplanmıştır:

1- Çok düşük endemisite; HDV seroprevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 0-2 ve kronik HBV enfeksiyonu olanlarda % 10'un altında.

2- Düşük endemisite; HDV seroprevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 3-9 ve kronik hepatit B veya sirozlularda % 10-25.

3- Orta endemisite; HDV prevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 10-19 ve kronik HBV enfeksiyonlular da % 30-60.

4- Yüksek endemisite; HDV prevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 20 ve kronik HBV enfeksiyonlular da % 60'ın üstünde.

Yüksek endemik bölgeler: İtalya'nın güneyi, Afrika'da Kenya ve Nijer, Güney Amerika'nın Amazon bölgesi, Kolombiya'nın San Marta bölgesi ve Doğu Avrupa'da Romanya olarak bildirilmiştir.

Nijerya, Somali, Kuzey Uganda, Burundi, Irak ve Türkiye orta endemiktir.

Duşuk endemisite gösteren bölgeler; Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Afrika ve Etiyopya olarak gösterilmiştir.

Hepatit Delta virüsünün 8 adet genotipi bulunmaktadır ve bu genotiplerin dağılımı dünyanın çeşitli bölgelerinde değişkenlik göstermektedir.

Amerika, Kanada, Avrupa ve Avrasya'da Genotip 1; Güney Amerika'da Genotip 3 yaygınken, Pasifik Asya bölgesinde Genotip 2 ve 4, Afrika'da ise genotip 5,6,7,8 sıklıkla bildirilmiştir. Genotiplerin bu farklı dağılımı, dünya üzerine glerle dağılmış insanoğlunun HDV ile ilişkisini ve virüsün mutasyonunu açıklar.

Güney Amerika kıtasının güneyinde Uruguay, şili, Arjantin, Güney Brezilya ve kuzeyinde Peru, Kolombiya'nın Medellin bolgesi, Doğu Amazon ve Brezilya'nın Sao Paulo'sunda HDV sıklığı cok düşük olarak bildirilmiştir. (Karadağ & Yılmaz, 2014)

1980-1990 yılları arasında HDV enfeksiyonları dünya çapında endemikti ancak prevalansında büyük farklılıklar göze çarpmaktaydı. Güney Amerika'nın düşük sosyoekonomik düzeyli bölgelerinde, Afrika ve Hindistan'da, kronik HBV'li ocuk ve adölesanlarda sıklıkla HDV seropozitifliği saptanmaktaydı. Bu bireylerin birçoğunun yetişkinlik döneminde fulminan hepatit tablosu gelişmiş ve ölümle sonuçlanmıştır.

Brezilya'nın kırsal bölgelerinde süregelen bağışıklama uygulamalarına rağmen, 2005-2006 yıllarında HBsAg taşıyıcıları üzerinde yapılan bir çalışmada anti Hepatit Delta prevalansı %41,9 olarak saptanmıştır. Son 20 yılda Rusya ve Moğolistan'da HBV'nin endemik olduğu bildirilen bölgelerinde ağır fulminan hepatit tabloları bildirilmiştir.

Akdeniz lkelerinde -özellikle Güney İtalya ve Uzak Doğu lkelerinin birkaçında, HDV 'nin yayılımı risk altındaki ortak damar içi ilaç kullanıcılarında epidemik bir enfeksiyon paterni olarak izlenirken, toplumun genelinde endemik bir etken olarak seyretmektedir. HDV enfeksiyonu, uyuşturucu bağımlılarındaki ortak kullanılan ekipmana bağlı bulaşlarda daha çok koenfeksiyon tablosuyla bildirilmiştir. (Rizzetto, 2015)

İtalya'da yapılan bir çalışmada HDV enfeksiyonu için en büyük risk intravenöz ilaç bağımlılığı olarak bildirilmiş yine aynı çalışmada Anti-HDV pozitif bireylerde aile içi geçişin 12.9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (Sagnelli, Stroffolini, Ascione, & al, 1992)

Kuzey Afrika'daki 312 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; 7 ülkede (Mısır, Tunus, Moritanya, Sudan, Libya ve Cezayir) HDV prevalansı, risk faktörleri ve genotipik dağılıma dair veriler elde edilmiştir. Buna göre; karaciğer hastaları, kan alıcıları, hemodiyaliz hastaları risk

grubunda yer almaktadır. Karaciğer hastalığı olanlar ve hemodiyaliz hastalarında HDV prevalansı % 19- 27,2 arasında değişmektedir. Bu ülkelerde seroprevalans oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yapılan tüm çalışmalarda yaş ve cinsiyetin prevalansı etkileyecek belirleyici bir faktör olmadığı gösterilmiştir. HDV ile enfekte birey sayısının sadece Mısır'da 4 milyon olduğu Kuzey Afrika'da, bu sayının kıtanın genelinde 11 milyona erişebileceği düşünülmektedir.

Kuzey Afrika'da en yüksek HDV seroprevalansı Mısır, Sudan, Moritanya iken bunu Tunus, Morocco, Libya ve Cezayir izlemektedir. Afrika'nın diğer coğrafik bölgelerinden (Sahra altı Afrika diye tabir edilen Angola, Kongo, Güney Afrika, Ekvator Ginesi, Etiyopya, Fildişi Sahili, Gabon ve Orta Afrika) benzer sonuçlar elde edilmiş olup, seroprevalansda bir heterojen yapı gözlenmiştir. Genotip dağılımında ise, özellikle Mısır ve Tunus'da yapılan çalışmalarda Genotip 1 'in en dominant tip olduğu ve %90 oranında görüldüğü saptanmıştır. Genotip 1, HDV genotipleri arasında en hızlı ve agresif virion formasyonu ve yayılımı gösteren genotip tipidir. Yapılan çalışmada Genotip 5, ikinci sırada en yaygın genotip olarak bildirilmiştir. (Daw, Daw, & Sifennas, 2018)

Avustralya' da genotip, filogeni ve epidemiyoloji araştırması olarak bildirilen bir çalışmada, göçün HDV'nin genotipik özellikleri ve dağılımında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Araştırmada; hasta gruplarının yaş ortalamasının önceden edilmiş verilerle kıyaslandığında arttığı göze çarpmaktadır. Daha önceleri erkek cinsiyetin bir risk faktörü olarak kabul edildiği şimdilerde ise, cinsiyet faktörünün belirleyici olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca; damar içi ilaç kullanıcılarında da HDV seroprevalansında bir düşüş başlamıştır.

Avustralya'daki genotip dağılımı; % 80,5 ile Genotip 1 ve %16 oranında Genotip 5 şeklindedir ve bu sıralama Afrika kıtası verileriyle örtüşmektedir. Japonya ve Asya ülkelerinde daha sık saptanan Genotip 2, Avustralya'da yaşayan Vietnam kökenli bireylerde % 3,5 oranında saptanmıştır. Genotip 2 ve 5 daha çok Asya ve Afrika'dan, Avustralya'ya göç etmiş genç nüfusta görülmektedir. (Jackson, MacLachlan, Cowie, & al., 2018)

Türkiye'de Durum Nasıl?

Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının en önemli sebebi, viral hepatitlerdir. Viral hepatitler arasında sıklık sıralamasında Hepatit B ve Hepatit C'yi, Hepatit D enfeksiyonları izlemektedir. HDV enfeksiyonları özellikle Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde sıklık göstermektedir. Ayrıca ülkemizde daha çok süperenfeksiyon tablosu hakimdir.

Tablo 2. Türkiye'de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HDV vakalarının yaş gruplarına ve kesin vaka- ölüm sayılarına göre dağılımı (Kaynak. Sağlık Bakanlığı verileri, Nisan 2012)

	YAŞ GRUPLARI AKUT HDV BİLDİRİMLERİ 2005-2011													
	Hepatit D 2005		Hepatit D 2006		Hepatit D 2007		Hepatit D 2008		Hepatit D 2009		Hepatit D 2010		Hepatit D 2011	
	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM
0-11 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-4 yaş	1	3	3	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
5-9 yaş	3	3	7	4	2	5	0	0	3	3	0	0	2	2
10-14 yaş	3	6	0	5	0	2	0	0	0	3	0	0	1	0
15-19 yaş	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29 yaş	2	2	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0	0	0
30-39 yaş	3	2	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2
40-49 yaş	1	3	0	0	2	3	0	0	3	3	0	0	1	0
50-59 yaş	0	2	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
60-69 yaş	0	2	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
70-79 yaş	0	2	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
80-89 yaş	0	2	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
90-99 yaş	0	2	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
TOPLAM	13	29	10	15	12	15	0	0	10	19	0	0	2	3

2006'da yapılan, HDV ilişkili 2.182 akut viral hepatit, 6.613 inaktif HBsAg taşıyıcısı, 5.961 kronik B hepatiti, 1.264 karaciğer sirozu ve 748 Hepatosellüler Karsinoma'lı (HCC) hastaların retrospektif olarak incelendiği çalışmada anti HDV pozitifliği; akut HBV enfeksiyonunda %8.1, inaktif HBsAg taşıyıcılarında %4.9, kronik hepatit B enfeksiyonunda %20, sirozda %32,5 ve HCC'lı hastalarda %23 saptanmıştır. Kronik HBV'li hastalarda, Türkiye'nin batısındaki büyük şehirlerde HDV seropozitifliği %14-16 olarak ortalama değerin altında saptanmıştır. Özellikle sirozlu hastalarda HDV seropozitifliği açısından, Van (%30) ve Diyarbakır'da (%59,4) elde edilen veriler Türkiye ortalamasının oldukça üstünde bulunmuştur. Türkiye'nin birçok coğrafik bölgesinden alınan veriler doğrultusunda, kronik HBV li hastaların 1/5'i ve sirozlu hastaların 1/3'ü HDV enfeksiyonu geçirmektedir ve bu verilerin büyük bir kısmı da Doğu ve Güneydoğu illerine aittir. (Değertekin, Yalçın, & Yakut, The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute, 2006)

Ülkemizde 2009'da yapılan, 18 yaş üstü 5.460 kişinin tarandığı bir viral hepatit meta-analizinde; HBsAg pozitifliği olan hastaların %2,8'inde anti-HDV pozitifliği saptanmıştır (Değertekin, Yalçın, & Yakut, 2008)

Ağrı'da 2009-2012 yılları arasında yapılmış bir başka çalışmada kronik HBV tanısıyla takip edilen hastalarda HDsAg ve Anti-HDV değerleri araştırılmış ve araştırmaya dahil edilen 787 hastanın %7,9'unda HDV lehine pozitiflik saptanmıştır. (Doğan, Güneş, Mete, & ark., 2013)

Tablo 3. Ülkemizde 2000 yılı öncesi anti-HDV pozitiflik oranları

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	1991	Erbaş ve ark.	%31,5	191
Ankara	1992	Okçu ve ark.	%21,8	51
Ankara	1993	Özyılkan ve ar.	%28,4	123
İstanbul	1997	Ökten ve ark.	%4,5	526
Bursa	1997	Nak ve ark.	%3,5	579
Diyarbakır	1998	Değertekin ve ark.	20%	120
İzmir	1999	Ersöz ve ark.	%4,7	1551
Eskişehir	1999	Us ve ark.	%15,6	77

Tablo 4. Ülkemizde 2000 yılı sonrası Anti-HDV pozitiflik oranları

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	2000	Görenek ve ark.	%8,6	89
İstanbul	2001	Tabak ve ark.	7%	423
İzmir	2001	Akarca ve ark.	%6,1	526
Elazığ	2001	Yalnız ve ark.	%16,5	209
İstanbul	2003	Ökten ve ark.	7%	423
Diyarbakır	2003	Yalçın ve ark.	%32,1	168

Türkiye'de geniş bir ölçekle yapılmış en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bir diğeri de Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından yapılmıştır. TKAD bu çalışmasını 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirmiş olup, 23 ayrı bölgeden 5471 kişiyle, köy ve kent populasyonlarının viral hepatitler açısından değerlendirmesini yapmıştır. Bu çalışmada anti delta IgG pozitifliği %2,7 olarak saptanmıştır. Viral Hepatitle Savaşım derneği (VHSD) tarafından "Toplum Bilinçlendirme ve Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme" faaliyetleri kapsamında yürütülen bir proje olan "Otobüs projesi" 2009-2011 yılları arasında yapılmış; çalışmada halkı bilinçlendirecek eğitimler, sunumlar gerçekleştirilmiştir. Bir otobüs; laboratuvar ekipmanlarıyla donatılarak tüm coğrafi bölgeleri gezmiş ve hem eğitim hem de sağlık hizmeti vererek yaklaşık 30.000 kişiye ulaşmıştır. Gönüllü kişilerden alınan kan örnekleri viral hepatitler bakımından öncelikle kaset testlerle değerlendirilmiş, pozitif çıkan sonuçlar ELISA ile kantitatif veri haline getirilmiştir. Yapılan tetkikler kapsamında, HBsAg pozitif çıkan kanlara ELISA ile Anti-HDV

bakılmıştır. HBsAg pozitifliği saptanan 1805 kişide ayrıca ELISA yöntemiyle anti delta IgG bakılmıştır ve toplam 43 kişide (%2,39) Anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Verilerin coğrafik bölgelere göre dağılımı Tablo 5.'de yer almaktadır. Bu veriler değerlendirildiğinde

pozitif vakaların en yoğun olduğu bölgeler Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgeleridir. Marmara bölgesinde ise, İstanbul'da pozitif çıkan olguların büyük çoğunluğu doğu ve güneydoğu illerinden göç eden bireylerdir. (Tosun, 2013)

Coğrafi bölgeler	POZİTİF
Akdeniz Bölgesi	6
İç Anadolu Bölgesi	3
Marmara Bölgesi (İstanbul)	7
Doğu Anadolu Bölgesi	18
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	9
Ege Bölgesi	0
Karadeniz Bölgesi	0
TOPLAM	43

Tablo 5. VHSD Otobüs çalışmasındaki pozitif olguların coğrafi bölgelere göre dağılımı

2013 yılında, HBsAg-pozitif 7366 hastanın tarandığı çok merkezli bir araştırmanın sonucuna göre, Türkiye genelinde HDV-pozitif hasta oranı %2.8'dir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise bu oran %4.5'tir. Bu araştırmanın sonuçları doğrultusunda ülkemizde beş yıldan uzun süreli inaktif HBV taşıyıcılığı, ailede en az bir HBsAg pozitifliği olması ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşama, HDV açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. (Ayaz, Tekin, & Yalçı, 2013)

İstatistiki veriler, 1995 öncesi verilerle kıyaslandığında, 1995 sonrası verilerde kronik hepatit B ve sirozlu olgularda delta hepatiti prevalansı, Orta ve Güneydoğu Anadolu'da sırasıyla %29'dan %12'ye, %38'den %27'ye, Batı ve Güneydoğu Anadolu'da %38'den %20'ye, %66'dan %46'ya gerilemiştir. Son yıllarda ülke genelinde delta hepatitinde azalma görülmekle birlikte Doğu ve Güney Doğu Anadolu'da hala önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır . (Türkiye'de Viral Hepatiti Önleme Programı, 2018-2023)

Her ne kadar son yıllarda HDV enfeksiyonlarının görülme sıklığında bir azalma izlense de, göçler, sosyo-kültürel etkileşimler bölgeden bölgeye enfeksiyon yayılımına yol açmaktadır. Bu nedenle ülkemizde HBsAg pozitif saptanan her hastada anti-delta bakılmalıdır. Daha önce Anti-Delta negatif olduğu bilinen HBsAg pozitif hastalarda akut alevlenme görüldüğünde Anti-Delta tekrar bakılmalıdır.

Hepatit Delta Virüsünden Korunma ve Tedavi

Hepatit B enfeksiyonundan korunmak adına yapılan her türlü önlem, aşılama, aseptik koşullarda yapılan girişimsel uygulamalar, halk sağlığı kurumlarının eğitici kampanyaları HBV ve dolayısıyla HDV enfeksiyonlarının azalmasına sebebiyet verecektir. Bu nedenle HBV li hastaların tedavi başarısı beraberinde delta enfeksiyonunun da tedavi başarısını getirecektir.

Hepatit Delta Virüsü için geliştirilmiş spesifik bir aşı bulunmamaktadır. Maruziyet sonrası uygulanabilecek herhangi bir pasif immunoprolaksi yoktur. Akut Hepatit Delta tedavisinde; akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek başka bir protokol bulunmamaktadır. Hastaya yatak istirahati, yeterli beslenme ve kronikleşme riskinden dolayı kortikosteroidlerden uzak durma gibi non spesifik tedavi ve izlem uygulanabilir. Fulminan hepatit gelişimi gösteren olgular için nakil kaçınılmazdır. Transplantasyon sonrası kanda anti Hbs titresi 100 IU/ml ve üstündeki seviyelerde tutulmalıdır.

Kronik Hepatit Delta enfeksiyonunda etkin tedavi interferon tedavisidir. Burdaki amaç HBV ve HDV klirensinin sağlanması olmalıdır. Tedavi esas olarak Hepatit B'nin Peg IFN tedavisinden farksızdır ve klasik olarak 1 yıl sürelidir. Serum HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olan hastalarda bu süre 2 yıla çıkarılabilir. (Güner & Tabak, Viral Hepatit 2018, 2018)

Prenilasyon inhibitörleri ve HBV giriş inhibitörleri gibi alternatif tedavi seçenekleri klinik çalışmalarla test edilmektedir.

KAYNAKÇA

(2018-2023). *Türkiye'de Viral Hepatiti Önleme Programı*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.

Altunoğlu Çelik, Yasemin; Karataylı, Senem Ceren; Bozdayı, A. Mithat. (2011). Hepatit Delta Virüs Virolojisi: Taksonomi, Sınıflandırma, *Güncel Gastroenteroloji*, 241-244.

Ayaz, C., Tekin, S. K., & Yalçı, A. (2013). Epidemiology and risk factors of hepatitis delta infection in Turkey. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 7(4), 2809-2813.

Ayaz, C., Yardımcı, C., & ark., v. (2013). *Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu*. Diyarbakır: KLİMUD.

Daw, M. A., Daw, A. M., & Sifennas, N. E. (2018). The Epidemiology of Hepatitis D Virus in North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*, 1-11.

Değertekin, H., & Mıstık, R. (2007). *I. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu*. Antalya: Viral Hepatit Savaşım Derneği.

Değertekin, H., Yalçın, K., & Yakut, M. (2006). The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute. *Turk J Gastroenterol*, 17(1), 25-34.

Değertekin, H., Yalçın, K., & Yakut, M. (2008). Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*, 28, 494-498.

Doğan, M., Güneş, H., Mete, R., & ark., v. (2013). Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Anti-HDV ve HDAg prevalansı. *Dicle Med J*, 40(1), 50-53.

(2017). *Global Hepatitis Report*. World Health Organisation.

Güner, R., & Keske, Ş. (2013). Akut Viral Hepatitler. H. Kurt, S. Gündeş, & M. F. Geyik içinde, *Enfeksiyon Hastalıkları* (s. 323-330). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Güner, R., & Tabak, F. (2018). *Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri.

Jackson, K., MacLachlan, J., Cowie, B., & al., e. (2018, November). Epidemiology and phylogenetic analysis of hepatitis D virus infection in Australia. *Internal Medicine Journal*, 48(11), 1308-1317.

Karadağ, A., & Yılmaz, H. (2014). Defining the Delta Virus Positivity in Hepatitis B Virus Infections. *Viral Hepatitis Journal*, 20(2), 64-66.

Reguljic, H., & Sarjevic, S. (2015). Current Management and Novel Therapeutic Strategies. *Drug Discovery and Development* (s. 184-198). içinde <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery-and-development-from-molecules-to-medicine/current-management-and-novel-therapeutic-strategies-to-combat-chronic-delta-hepatitis> adresinden alınmıştır

Rizzetto, M. (2015). Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, 1-9.

Sagnelli, E., Stroffolini, T., Ascione, A., & al, e. (1992). The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *Journal of Hepatology*, 15, 211-215.

Şahin, A., Gürocak, S., & Tunç, N. v. (2018). Anti-HDV seroprevalance among patients with previous HBV infection. *North Clin İstanb*, 5(2), 132-138.

Tosun, S. (2013). Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisinde Değişim. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(1), 1-7.

Tülek, N. (2016, Ocak , 24). *Hepatit D; Viroloji,Epidemiyoloji,Patogenez*. Klimik: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/Hepatit-D-Viroloji-Epidemiyoloji-Patogenez-Necla-TÜLEK.pdf> adresinden alınmıştır

Us, D., & Ergünay, K. (2012). *Moleküler, Tanısal ve Klinik Viroloji*. Bilimsel Tıp Yayınevi.



Dear PELİN ÖZMEN,

IVPE is an International publishing house and founded in 1998. We have an International book project on *Health Sciences*. Its name is "CURRENT ACADEMIC STUDIES IN HEALTH SCIENCES". It is our pleasure to invite you as a writer to our Project. Your chapter title for book is ""Hepatit Delta Virüsü (HDV): Epidemiyolojik Bir Bakış"". It will be published on end of December 2018. Your abstract and full paper will be published in the congress abstracts & proceedings e-book.

Best regards,

24.05.2018

Irena Kaludjerović

Irena Kaludjerović
Director of IVPE



Contact: Predgradje 9, 81250 Cetinje, Montenegro
Tel/fax: +382 41 234 709 e-mail: bookproject2018@gmail.com website: <https://ivpe.me>