

Kronik Hepatit B ve Delta

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz

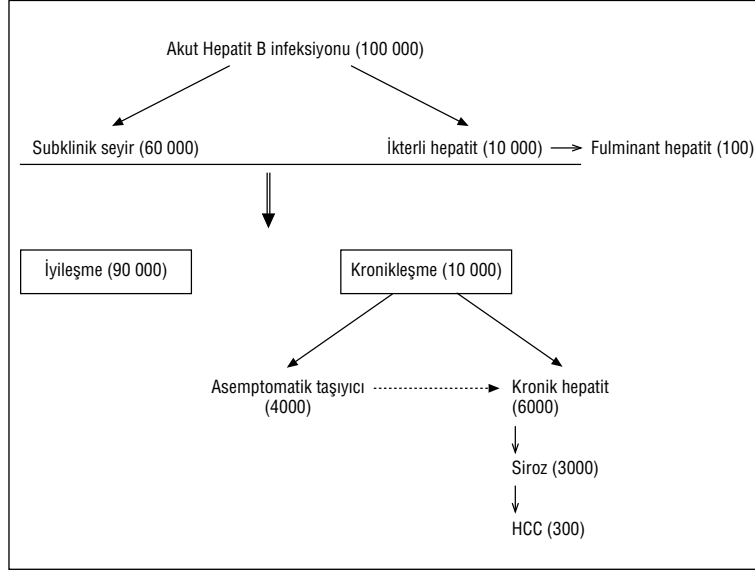
KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN TANIMI VE DOĞAL SEYRİ

Akut viral hepatitin klinik seyri basitçe ikterli hepatit ve anikterik hepatit olarak ikiye ayrılabilir. Hepatitin seyrinde bu basit ayrımın dışında kolestatik hepatit, fulminant hepatit, subfulminant hepatit gibi değişik klinik tablolara da rastlanabilir. Akut hepatit yüksek mortalite oranı taşıyan fulminant hepatit formu dışında, iyileşme veya kronikleşme ile sonlanır. Hangi klinik tablo içerisinde gelişirse gelişsin, hastada HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre devam etmesi "kronik HBV infeksiyonu" olarak adlandırılır. Kronik HBV infeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan ağır bir kronik hepatite, karaciğer sirozuna, hatta hepatoselüler karsinomaya kadar değişen bir klinik spektrum içerisinde karşımıza gelebilir.

Bir model olarak erişkin hayatta HBV ile infekte olan 100 000 kişiyi dikkate aldığımızda, hastalığın muhtemel klinik seyri aşağıdaki şekilde olacaktır (Şekil 1).

HBV infeksiyonunun doğal seyrini ve karaciğer hastalığının bundan sonraki gelişimini belirleyen iki önemli aşama bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hastalıkla karşılaşıldığında bağışıklık oluşturarak infeksiyonu sonlandırabilme şansı, diğeri ise infeksiyonun kronikleşmesi durumunda bunun asemptomatik taşıyıcılık veya kronik hepatit şeklinde seyretmesidir. Akut hepatit evresinin iyileşme veya kronikleşme şeklindeki yönelişinde infeksiyonun başladığı yaş (bir anlamda da infeksiyonun alınış biçimi) önem taşımaktadır. İnfeksiyonun vertikal yolla alındığı neonatal dönemde çoğunlukla asemptomatik (iktersiz) hepatit gelişip, %90'a varan bir oranda kronikleşme sözkonusu iken, erişkin yaşta ikterli seyir daha fazla, kronikleşme oranı ise çok daha düşüktür (< %10). Hastalık sürecinin bundan sonraki seyri, bireyin immün yanıtı ile virüs arasındaki denge tarafından belirlenir.

Kronik hepatit B'nin doğal seyrini anlamadaki güçlük çoğu zaman kronik HBV infeksiyonunun doğal seyrini dikkate almaksızın bunun klinik sonuçlarını



Şekil 1. HBV infeksiyonunun doğal seyri

kavramaya çalışmamızdan kaynaklanmaktadır. Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri birbirini izleyen üç farklı döneme ayrılabilir.

1. İmmün tolerans dönemi
2. İmmün yanıt dönemi
3. Latent dönem

İmmün tolerans dönemi: Hastalar genellikle semptomsuzdur. Bu dönemde HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde pozitif bulunur, buna karşılık ALT düzeyi normal veya hafif yüksektir. Bu dönemin özelliği, virüse karşı gösterilen tolerans nedeniyle hepatoselüler hasar olmaksızın gerçekleşen yüksek bir viral replikasyon hızının varlığıdır. Hastalarda HBeAg de pozitiftir. Karaciğer biyopsisi normal veya minimal inflamatuvar aktivite gösterir. İmmunohistokimyasal incelemede hepatositlerde nukleus içinde lokalize HBcAg bulur. Bu evre birkaç hafta gibi kısa bir süre olabileceği gibi uzun yıllar boyunca da devam edebilir.

İmmün yanıt dönemi: Bu dönem aktif faz, serokonversiyon fazı gibi isimlerle de tanımlanır. HBV DNA ve HBsAg titresi bir önceki döneme göre daha düşüktür. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir, ancak yılda %3-25 oranında spontan HBeAg/Anti HBe serokonversiyonu gözlenir. ALT

düzeyi yüksektir. Bu durum infekte hepatositlerin hasarını yansıtır. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBcAg hepatosit nukleuslarının yanı sıra sitoplazmada da bulunur. Bu dönem uzun yıllar devam edebilir ve bazı hastalar latent döneme geçmeden bu evre içerisinde kaybedilebilirler. Gerçekte hastalığın nihai prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir.

Latent dönem: İmmün yanıt fazının sonlanması ile infeksiyon nonreplikatif dönem de denilen latent faza girer. HBsAg pozitifliği devam etmektedir, ancak aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA (-) bulunur. HBeAg /Anti HBe serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HBeAg (-), Anti HBe (+) bulunur. İmmünohistokimyasal yöntemlerle hepatosit sitoplazmasına HBsAg bulunmasına karşın HBcAg bulunmaz. Transaminazlar önceki dönemden daha düşük hatta normal sınırlarda olabilir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür, ancak önceki dönemin uzunluğu ve şiddeti ile orantılı olarak belirgin fibrozise rastlanılabilir.

HBV infeksiyonunun doğal seyirindeki çeşitli evrelere ilişkin özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

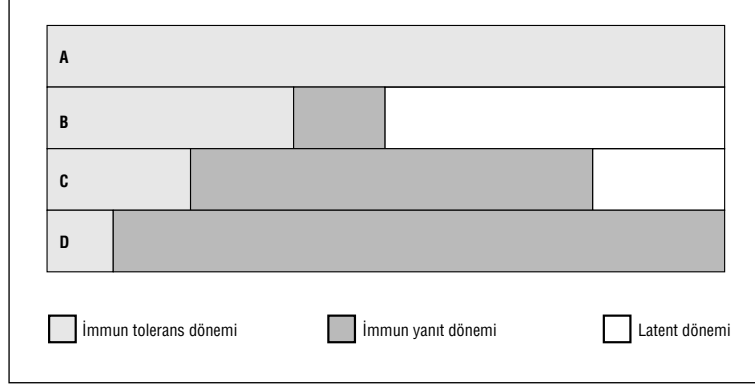
Tablo 1. Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri

	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	Hepatosit		Karaciğer biyopsisi	
					Nukleus	Stoplazma	İnflamatuvar aktivite	Fibrozis
İmmün tolerans fazı	+	(↑↑↑)	+	(↑↑↑)	N, ↑	HBcAg	-	-
İmmün yanıt fazı	+	+/-	+	↑↑↑	HBcAg	HBcAg	-/+	-/+
Latent dönem	+	-	-	N, ↑		HBcAg	-/+	-/+

Kronik hepatitli her hasta, infeksiyonun doğal seyirindeki bu evrelerden hangisinin içerisinde bulunduğu ve geçirdiği dönemlerin şiddeti ve uzunluğuna göre değişen bir klinik tablo içerisinde karşımıza gelecektir. Bu olasılıkları bir model halinde incelemek mümkündür (Şekil 2).

A. Hasta henüz *immün tolerans fazı*ndadır. Bu dönemin özelliği olarak karaciğerde inflamatuvar aktivite yok veya minimaldir. HBsAg, HBeAg ve HBV DNA (+) bulunur. Böyle hastaların bir kısmı "sağlıklı taşıyıcılık" özelliklerini gösterirken bazılarında hafif hepatit bulguları saptanır.

B. Sağlıklı taşıyıcı: Hasta çok kısa ve hafif bir immün yanıt dönemini takiben viral integrasyon ile latent döneme geçmiştir. HBsAg (+), HBeAg (-), HBV DNA (-), ALT: Normal, karaciğer biyopsisi normal bulunacaktır.



Şekil 2. Kronik B hepatitinin doğal seyri ve hastalık formları

C. Kronik hepatit/Karaciğer sirozu: Hasta uzun sayılabilecek bir immün yanıt dönemi sonunda latent faza geçmiştir. HBeAg (-), HBV DNA (-), ALT hafif-orta düzeyde yüksektir. Karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivitenin azalmış olmasına rağmen bu dönemde ağır fibrozis ve karaciğer sirozu bulgularına rastlanılabilir.

D. Kronik hepatit/Karaciğer sirozu: Hasta oldukça kısa bir immün tolerans fazından sonra şiddetli ve halen devam eden immün yanıt dönemi içerisinde bulunmaktadır. Kronik aktif hepatit + siroza gidiş (yüksek histolojik aktivite indeksi, belirgin fibrozis) bulgularını taşıyan bir karaciğer biyopsisi ile karşılaşılır. Devam eden nekroz ve inflamatuvar aktivite zemininde kısa sürede karaciğer yetersizliğine ilerleyen olgular görülebilir.

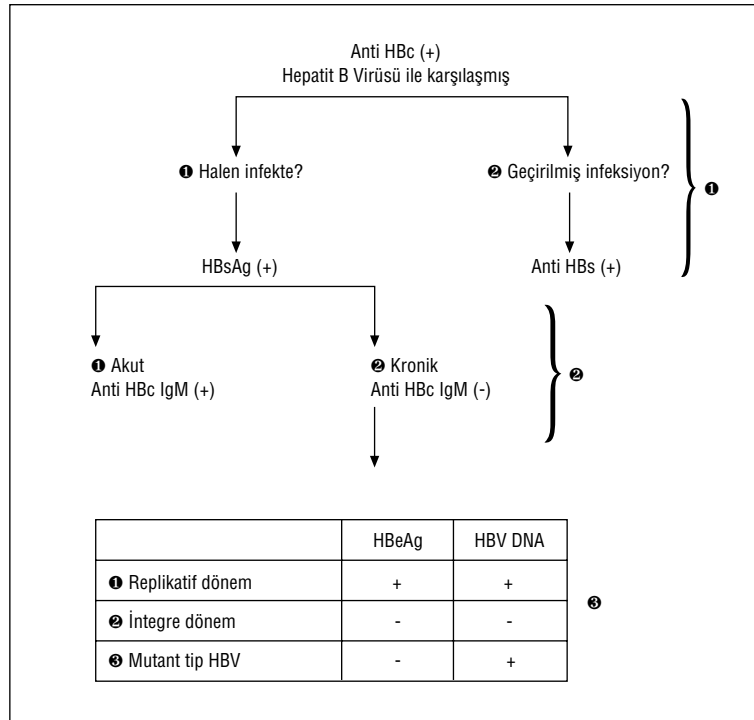
***Sağlıklı taşıyıcılık:** HBsAg (+) bulunmakla birlikte fizik muayenede karaciğer hastalığı bulguları görülmeyen, ALT, AST düzeyleri kalıcı olarak normal olan ve karaciğer biyopsisinde hepatit bulgularının görülmediği olgulardır. Sağlıklı taşıyıcıların büyük kısmında HBeAg ve HBV DNA da negatiftir.

KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUDA SEROLOJİK GÖSTERGELERİN ANLAMI

B hepatitinde viral serolojik göstergelerin yorumu, konuyla doğrudan ilgili olmayan hekimler için çoğu zaman büyük bir güçlük oluşturmakta ve yeterli bilgiye dayanmayan tetkik istemleri ile gereksiz harcamalara neden olmaktadır. Bu serolojik göstergelerin anlamını kavrayabilmek için en kolay yöntem akut viral hepatit tablosundan başlayarak serolojik göstergelerin ne şekilde değiştiğini izlemektir. Yan sayfadaki tablo (Tablo 2) ve takip şeması (Şekil 3) bu anlamda yol gösterici olacaktır.

Tablo 2. HBV infeksiyonunda serolojik göstergelerin anlamı

	1	2	3	4	5	6	7
	Akut hepatit				Kronik hepatit		
HBsAg	+	+	-	-	+	+	+
HBeAg	+	-	-	-	+	-	-
Anti HBc	+	+	+	+	+	+	+
Anti HBc IgM	+	+	+	-	-	-	-
Anti HBe	-	-	-	+	-	+	+
Anti HBs	-	-	-	+	-	-	-
HBV DNA					+	-	+

**Şekil 3.** Hepatit B serolojik tanısında izlenecek yöntem

1. Akut hepatit B

2. Akut hepatit B: İyileşme sürecine girmiş bir akut B hepatitinde bunun ilk göstergesi HBeAg nin negatifleşmesidir. Bu serokonversiyonun erkenden oluşması hastalığın kronikleşmeyeceğini gösteren önemli bir işarettir.

3. Pencere dönemi: Akut hepatitin iyileşme sürecinde HBeAg negatifleşmesini, bir süre sonra HBsAg nin negatifleşmesi izler. Bazı olgularda bu antijenlerin kaybolduğu dönemde Anti HBe ve Anti HBs henüz oluşmamıştır. Bu döneme "pencere dönemi" adı verilmektedir.

4. Hepatit B enfeksiyonu sonlanmış ve bağışıklık kazanılmıştır. Bu dönemde Anti HBe (-), Anti HBc (-), Anti HBs (-) bulunacaktır.

5. Kronik Hepatit B: HBsAg pozitifliği 6 aydan daha uzun süre devam etmiştir. Kronik hepatitin başlangıcında aktif viral replikasyonu yansıtan HBeAg ve HBV DNA pozitifliği saptanır.

6. Kronik hepatitin nonreplikatif fazı, viral genom hepatosit DNA sına integre olmuştur. Viral proteinlerin sentezi bu şekilde gerçekleşir, ancak serbest viral DNA bulunmaz

7. Pre-core mutant HBV ile infekte kronik hepatitli hasta

Konu hakkında yeterli deneyim kazanana kadar Tablo 2 bilgileri ve Şekil 3'deki şemanın birlikte kullanılmasında yarar vardır. İlk olarak bakılması gereken Anti HBc'dir, bunu sıralı olarak diğer serolojik göstergeler izler ve 3. aşama sonunda serolojik tanıya ulaşılmış olur.

1. Aşama: Anti HBc (+)

Hepatit B virüsü ile karşılaşmıştır. Bu durumda iki olasılık vardır:

1. İnfeksiyon geçirilip iyileşmiş olunabilir, bu durumda Anti HBs (+) bulunur
2. İnfeksiyon halen devam ediyordur, bu durumda HBsAg (+) olacaktır.

2. Aşama: Anti HBc (+), HBsAg (+)

İnfeksiyon halen devam ediyordur. Bu durumda da 2 olasılık söz konusudur:

1. Akut Hepatit B → Anti HBc IgM (+)
2. Kronik Hepatit B → Anti HBc IgM (-)

3. Aşama: HbsAg (+), Anti HBc IgM (-)

Kronik HBV enfeksiyonu anlamına gelir, bu durumda 3 olasılık bulunabilir:

1. Replikatif dönem: HBeAg (+), HBV DNA (+)
2. İntegre dönem: HBeAg (-), HBV DNA (-)
3. Mutant tip HBV enfeksiyonmu: HBeAg (-), HBV DNA (+)

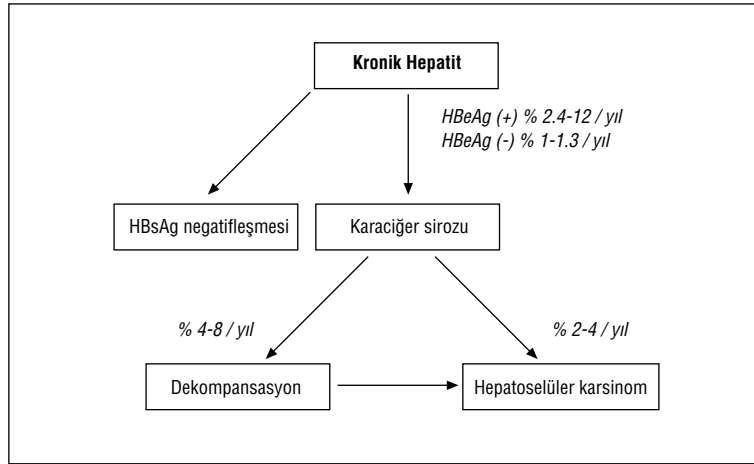
Bu sıra içerisinde sorgulandığında olguların büyük kısmında doğru serolojik tanıya ulaşılabilmektedir. Ancak bazı HBV infeksiyonları atipik serolojik bulgularla seyretmektedir. Bunlarla ilgili değerlendirmeler konu hakkında deneyim sahibi olan hekimlerce yapılmalıdır

HBV İnfeksiyonunda Atipik Serolojik Bulgular

1. İzole Anti HBc pozitifliği: Anti HBc dışında tüm HBV serolojik göstergeleri negatiftir.
2. Anti HBc IgM (+) kronik hepatitler
3. HBsAg (+), Anti HBs (+) olgular

KRONİK HEPATİT VE KARACİĞER SİROZUNUN DOĞAL SEYRİ

Kronik HBV infeksiyonunun "sağlıklı taşıyıcılık" şeklinde devam ettiği olgularda %1-2/yıl oranında HBsAg negatifleşmesi gözlenebilir. Bu hastalardan özellikle HBeAg pozitif olanlar, immüntoleransın ortadan kalkmasıyla kronik hepatite dönüşebilirlerse de bu düşük bir olasılıktır ve hastaların büyük kısmı yaşamları boyunca sağlıklı taşıyıcılık özelliğini korurlar. Kronik hepatitli olguların siroza gidiş süreci üzerinde tahmin yürütmek son derece güçtür. Yapılmış olan iki önemli prospektif çalışmada yıllık siroz gelişme oranı HBeAg pozitif hastalarda %2.4-12, Anti HBe pozitif hastalarda %1-1.3 olarak bulunmuştur. Karaciğer sirozu gelişmesinden sonra dekompanasyon olasılığı her yıl için %4-10 arasında değişmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Kronik hepatit ve karaciğer sirozunun doğal seyri

Hepatosellüler karsinom riski siroz ve siroz dışı hastalık tabloları için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Karaciğer sirozu gelişmiş olması HCC riskini artıran bir faktördür ve yıllık HCC gelişme olasılığı %2-4 arasında bildirilmektedir.

HBV infeksiyonunun doğal seyri, immüno-supressif tedavi, alkol kullanımı gibi faktörler veya pre-core mutasyonuna bağlı olarak değişikliğe uğrayabilir. Bütün bunların dışında hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktör delta süperinfeksiyonu gelişmesidir. Delta süperinfeksiyonundan sonra hastalığın aktivitesinde artış görülmekte ve daha kısa süre içerisinde siroz gelişmektedir. Hastaların 8 yıla kadar izlendiği iki ayrı prospektif çalışmanın verilerine göre HDV süperinfeksiyonundan sonra siroz gelişme olasılığı %7.5-10 / yıl olarak bulunmuştur.

KRONİK B HEPATİTİNDE TEDAVİ

Kronik B hepatiti tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan tedavi ajanları, interferon- α , immünomodülatuvar etkili ilaçlar (Thymosine- α), ve Nukleozid analoglarıdır (Lamivudine). Uzun süreden beri kullanılmakta olan bu ilaçlara ek olarak araştırma safhasındaki bazı yeni nukleozid analoglarının yakın bir gelecekte günlük tedavi uygulamalarına katılması beklenmektedir.

1. Interferon- α

Değişik uygulama şemaları bulunmakla birlikte yaygın olarak kabul edilen kullanım şekli haftada 3 gün 9-10 Milyon ünite uygulanmasıdır. Tedavi süresi 6 aydır. Interferon önemli yan etkileri olan bir ilaçtır, bu nedenle konuyla doğrudan ilgili olmayan kişi ve kuruluşlarda kullanımı sorun yaratabilmektedir.

2. Thymosine- α

Tek başına kullanılabilmesi gibi interferonla birlikte de kullanılabilir. Monoterapide başarı oranı %35, kombine tedavide %60 civarındadır.

3. Lamivudine

Günlük doz 100 mg'dır. Her gün bir tablet alınması şeklindeki kolay kullanımı yan etkilerinin azlığı ayrıca dekompanse karaciğer hastalarında bile emniyetle kullanılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. Lamivudine tedavisindeki en önemli sorun tedavi sonu cevabının iyi olmasına karşın ilacın kesilmesinden sonraki nüks oranının yüksekliğidir.

Hangi Hastalar Tedavi Edilmelidir?

Pratikte karşılaşılan önemli bir sorun antiviral tedavi için gerekli koşulları taşımayan kronik B hepatitli hastaların yanlış bilgilendirilmeler neticesinde çeşitli tedavi arayışlarına yöneltilmeleridir. Gerek interferon tedavisi, gerekse

lamivudine ile tedavi edilecek bir hastanın taşınması gereken asgari koşullar şunlardır:

1. HBsAg (+) olmalıdır,
2. ALT düzeyi normalin üst limitini en az 1,5 kat aşmalıdır,
3. HBV DNA (+) olmalıdır,
4. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları mevcut olmalıdır.

Delta Hepatiti

Hepatit Delta Virüsü (HDV) detektif bir RNA virüsüdür. Viral taksonomide yeri satelit virüsler içerisinde kabul edilmektedir. Bu gruptaki virüslerin özeliği, ancak "helper virüs" olarak adlandırılan bir diğer virüsle infekte olan konaklarda hastalık oluşturmalarıdır. HDV için helper virüs Hepatit B Virüsü (HBV) dür. HDV enfeksiyonu akut koinfeksiyon (hepatit B ve Deltanın birlikte alınması) veya devam eden kronik hepatit B üzerine eklenen bir süperenfeksiyon tarzında gelişebilir. HDV koinfeksiyonu, fulminant hepatit riski dışında genellikle iyileşme ile sonlanır. HDV süperenfeksiyonu ise kronik hastalık üzerinde bir akut alevlenme ve bunu izleyen daha ağır bir kronik hepatitle sonlanır. Gerçekte karaciğer transplantasyonlarından sonra görülen üçüncü bir enfeksiyon şekli daha vardır. Bu hastalarda postransplant HBV reenfeksiyonu olmadan da HDV enfeksiyonunun devam edebileceği bilinmektedir. Genelde kısa süreli ve asemptomatik olan bu enfeksiyon şekli HDV replikasyonunun HBV den bağımsız olarak da sürebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

HDV enfeksiyonu HBV enfeksiyonunun tüm klinik formları ile birlikte görülebilirse de sıklığı hastalığın ağırlığına göre değişmektedir. Asemptomatik taşıyıcılarda %4 civarında olan Anti Delta pozitifliği, kronik persistan hepatit olgularında %10'a, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda ise %40'a kadar yükselmektedir. Bununla birlikte son yıllarda HDV insidensinin azalmakta olduğuna dair yayınlara da rastlanılmaktadır ve ülkemizdeki gözlemler de bu doğrultudadır.

Hastalığın başlangıcında (akut delta enfeksiyonu) serumda ilk olarak HDV RNA ve bunu izleyerek hepatit delta antijeni (HDAg) belirir. Bu antijenin kaybolması ile hepatit delta antikoru (anti delta) ortaya çıkması arasında 2-10 haftalık bir zaman vardır. Anti delta IgM daha erken ortaya çıkan bir serolojik göstergedir ve enfeksiyon devam ettiği sürece varlığını korur. Bu nedenle akut delta hepatitinde olduğu gibi kronik delta hepatitinde de anti delta IgM (+) bulunur. Gerçekte akut ve kronik fazda oluşan anti delta IgM antikoları arasında bazı yapısal farklıklar bulunmakta ve antikorun varlığı HDV RNA varlığı ile eşanlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. HDV serolojik testlerinin klinik anlamı Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Delta hepatitinde serolojik göstergeler

Klinik tanı	HBsAg	Anti HBc-IgM	Anti HDV-IgM	Anti delta	HDV RNA
Akut HBV-HDV koinfeksiyon					
Erken dönem	+	+	+	- / +	+++
İyileşme (HDV)	+	-	-	+	-
Delta süperinfeksiyonu					
	+	-	+	+	++

HDV süperinfeksiyonunun doğal seyrinde üç evre tanımlanabilir. Akut faz olarak adlandırılan birinci evrede yüksek HDV replikasyon hızı ve HBV replikasyonunun supresyonu ile birlikte yüksek ALT düzeyleri dikkati çeker. İkinci evre kronik dönem olarak adlandırılmakta olup, HDV replikasyonunda azalma ile HBV replikasyonunda reaktivasyon ve orta derecede yükseklik gösteren ALT düzeyleri ile karakterizedir. Üçüncü evrede çoğu zaman HBV replikasyonu sonlanmış veya ileri derecede azalmış olup HDV replikasyon hızı da önceki dönemlere göre düşüktür. Bu evrede hastaların bir çoğunda karaciğer sirozu gelişmiştir.

Kronik HDV İnfeksiyonunda Tedavi

HDV infeksiyonu genelde daha ağır karaciğer hastalığı tabloları ile karşımıza çıkmasına rağmen tedavi olanaklarının son derece sınırlı olduğu bir hastalıktır. Önceki dönemlerde denenmiş olan steroid + azathiopirine kombinasyonu ve Ribavirin etkili bulunmamıştır. Acyclovir'in etkili olmadığı gösterilmiş, bunun da ötesinde hepatositlerde HDV replikasyonunu artırdığı şeklinde paradoksal bulgularla dahi karşılaşmıştır. Kronik Delta Hepatiti tedavisindeki ümit verici ilk sonuçlar, İnterferon-a kullanımına ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir ve bu gün için geçerli olan tek tedavi alternatifi olma özelliğini korumaktadır.

İnterferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi bakımından kronik HDV infeksiyonunun bazı özellikleri dikkate alınmalıdır. Burada biyokimyasal ve histopatolojik yanıtın değerlendirilmesi büyük ölçüde diğer kronik viral hepatitlerde olduğu gibidir. Virolojik yanıtın değerlendirilmesi ise serum veya doku düzeyinde araştırılan viral göstergelere dayanmaktadır. Delta virüs infeksiyonunda viral replikasyon düzeyini gösteren temel göstergeler, serumda HDV RNA'nın, hepatositlerde ise HDAg'nin mevcudiyetidir. Günlük klinik pratikte HDV infeksiyonu ile ilgili olarak yapılan incelemeler çoğu zaman anti delta ve anti delta IgM tayini ile sınırlı olup, gerçekte anti delta pozitifliği HDV ile karşılaşıldığını, anti delta IgM pozitifliği ise hastalığın varlığını gösterir.

Tedaviye yanıt HDV RNA'nın negatifleşmesi ve karaciğer dokusunda HDAg'nin kaybolmasıdır. HDV RNA tayininde Hibridizasyon veya Nested PCR yöntemleri kullanılabilir. Tedavi sonunda hibridizasyon yöntemi ile HDV-RNA (-) bulunan hastaların hemen tamamında PCR sonuçları pozitif bulunmaktadır. HDV RNA'nın PCR ile negatif bulunması, ancak tedaviyi takiben HBsAg'nin de negatifleştiği hastalarda görülebilen daha nadir bir durumdur.

Kronik HDV enfeksiyonunda interferon tedavisine yanıt üzerinde etkili olan faktörler HBV ve HCV enfeksiyonlarından farklıdır. Yaş, cinsiyet, ALT düzeyi, karaciğer biyopsi bulguları ve HBV replikasyon düzeyinin tedaviye yanıt üzerinde belirleyici rolü bulunmamaktadır. Etkili olduğu düşünülen faktörler enfeksiyonun süresi ve HDV replikasyonu düzeyidir ve bu nedenle hastaların erken evrede (Bir yıldan kısa sürde) tedaviye alınması önemlidir.

Hasta seçimi ile ilgili olarak pratikte zaman zaman yaşanan bir sorun, hastaların öncelikli olarak HBV enfeksiyonu yönünden incelenmeleri, HBsAg (+) hastalarda HBV-DNA'nın negatif bulunması durumunda tedavi protokollerinin dışında değerlendirilmesi yanlıgsıdır. Bu hastalardan Anti Delta pozitifliği saptanmış olanların HDV replikasyon göstergeleri bakımından da incelenmeleri gereklidir. HDV enfeksiyonunun doğal seyrinde değinilmiş olduğu gibi bu hastaların bir çoğunda HBV replikasyonu tamamen baskılanmış veya son derece düşük düzeylerde olup, genelde HBV DNA (-) bulunmaktadır.

Bu günkü bilgilerimize göre HDV tedavisinde yüksek interferon dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. 1991 yılında yayınlanan bir meta analiz, tedaviye yanıtın doz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve standart tedavi yaklaşımı olarak hergün 5 Milyon ünite veya haftada 3 gün 9-10 milyon ünite gibi bir dozun 12 ay süreyle uygulanması şeklindeki tedavi rejimlerini ön plana çıkarmıştır. Sonraki yıllarda yayınlanan çalışmaların sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir. Delta Hepatiti tedavisinde başvurulan bir yöntem de ilk 3-6 ay için yüksek bir dozun uygulanması (Haftada üç gün 9-18 milyon ünite), bunu takiben daha düşük doz ile (haftada üç gün 3-6 milyon ünite) tedavinin bir yıla tamamlanmasıdır. Bu uygulamanın hastaların tedaviye toleransını artırmak dışında önemli bir yararından söz etmek mümkün değildir. HDV RNA düzeyinde azalma ve ALT'nin normal limitlere inmesi şeklindeki ilk yanıt 30-60 gün içerisinde ortaya çıkabilirse de bazı hastalarda 4. aya kadar gecikebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dusheiko G: Hepatitis B, Clinical Hepatology 2nd ed, Bircher J, Benhamou JP, Mc Intyre N, Rizzetto M, Rodes J, Oxford University Press 1999: 876-96
2. Koff RS: Management of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier. *Semin Liver Dis* 1981;1: 33-43
3. Viola LA, Barrison IG, Coleman JC, et al: Natural History of Liver Disease in chronic hepatitis B surface carriers. Survey of 100 patients from Great Britain. *Lancet* 1981;II:1156-59
4. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, Jones EA, Waggoner JC, bales ZB: Seroconversion from Hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B Hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744-748

5. Thomas HC: Hepatitis B viral infection. *Am J Med* 1988; 85(Suppl2A):135-40
6. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al: Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980; 79(2): 195-9
7. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al: Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99(3): 805-10
8. Fattovich G, Broilo L, Giustina G, et al: Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32(3): 294-8
9. Lo KJ, Tong MJ, Chien MC, et al: The natural course of hepatitis B surface antigen-positive chronic active hepatitis in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146(2): 205-10
10. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al: Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver *Gastroenterology* 1992; 103(5): 1630-5
11. Fattovich G, McIntyre G, Thursz M, et al: Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995; 22(5): 1355-62
12. Lin H.H, et al: Natural course of patients with chronic type B hepatitis following acute hepatitis delta virus superinfection. *Liver* 9(3):129-34, 1989
13. Saracco G, et al: Rapidly progressive HBsAg positive hepatitis in Italy: The role of hepatitis delta virus infection. *Hepatology* 5:274-81, 1987
14. Didier S, Bismuth H, Benhamou J-P: Liver transplantation in cirrhosis due to hepatitis D virus infection. *J Hepatol* 1993;17(suppl 3): 154-156
15. Özdemir S, Sonsuz A, Şentürk H, Akın P, Gürakar M: HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında hepatit delta virüs (HDV) infeksiyonunun sıklığı ve klinik önemi. *Turk J Gastroenterohepatol Der* 1991, 2: 189-195.
16. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al: the epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992; 15: 211-5.
17. Wu J-C, Chen T-Z, Huang Y-S, et al: Natural history of Hepatitis D Viral Superinfection: Significance of Viremia Detected by Polymerase Chain Reaction. *Gastroenterology* 1995; 108: 796-802.