

Araştırma

Anti-HDV Pozitifliği Olan Olgularımızın Uzun Süreli Takip Sonuçlarının İrdelenmesi

Bahadır CEYLAN¹, Muzaffer FİNCANCI¹, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU²,
Ferda SOYSAL¹, Gülhan EREN¹

¹ SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

² SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmanın amacı anti-HDV pozitifliği bulunan olguların uzun süreli takip sonuçlarının irdelenmesidir. Bu geriye dönük çalışmaya ELISA yöntemi ile anti-HDV pozitifliği bulunan olgular alındı. Bu olgular Ocak 2001-Ocak 2008 tarihleri arasında poliklinikte takip edilmisti. Olguların başlangıç yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, fibroz skoru, Knodell skoru, HDV-RNA pozitifliği, HBV-DNA pozitifliği, HCV ko-infeksiyonu varlığı, alkol kullanımı, serum ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği durumu ve tedaviye virolojik yanıt ve virolojik yanıtın devamlılığı dosya bilgilerinden kaydedildi. On sekiz olgu (ortalama yaşları 42 ± 13 yıl olan 9 (%50) kadın ve 9 (%50) erkek çalışmaya dahil edildi. Olgularda standart interferonla ortalama tedavi süresi 16 ± 5.11 ay (alt ve üst sınırlar 12-24) idi. Tedavi öncesinde 17 (%94) hasta HDV-RNA pozitif; 4 (% 22) hasta HBV-DNA pozitif ve bir hastada HCV/HDV/HBV ko-infeksiyonu vardı. Yedi hasta 12 ay, üç hasta 16 ay ve üç hasta da 24 ay süreyle tedavi almıştı. Tedavinin 12. ayı, tedavi sonu ve tedavi sonrası birinci yıldaki virolojik yanıt oranları sırasıyla 7/12 (%58), 6/13 (%46) ve 3/10 (%30) bulundu. Serum ALT düzeyi 90 U/L veya daha fazla olan olgular tedaviye 90 U/L' den düşük olanlardan daha iyi cevap veriyordu. Tedavi başlangıcından itibaren ortalama takip süresi 17.58 ± 13.26 ay (alt ve üst sınırlar 0.5-48) idi. Tedaviyi tamamlayan 13 hasta içinde sadece 2 (% 15)'sinin takip süresi sonunda HDV-RNA negatif oldukları görüldü. Bu çalışmanın sonuçları bize; 1. Standart interferonla tedavi edilen HDV ile infekte olguların yaklaşık yarısında (%46) tedavi sonu virolojik yanıt varken bu oranın uzun süreli takip sonunda düşük (%15) olduğunu, 2. Serum ALT düzeyi 90 U/L' den fazla olan olguların az olan olgulara göre tedavi sonu yanıtlarının daha iyi olduğunu, 3. Tedavi öncesi parametrelerin tedavinin 12. ayındaki virolojik yanıtla ilişkili olmadığını ve 4. Tedavi öncesi parametrelerin tedavi sonrası birinci yıldaki virolojik yanıtla ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: HDV, virolojik yanıt, interferon.

SUMMARY

Evaluation of Long-Term Follow-Up Results of the Patients with Anti-HDV Positivity

The aim of this study is to evaluate the natural long-term course of patients who had anti-HDV antibodies and to determine the factors associated with virological response in standard interferon-treated patients with chronic HDV infection. This retrospective study included patients who had anti-HDV positivity by ELISA. These patients were followed on an out-patient basis between January 2001 and January 2008. We recorded baseline age, gender, body-mass index, fibrosis score, Knodell score, HDV-RNA positivity, HBV-DNA positivity, HCV coinfection, alcohol abuse, serum ALT levels, HBeAg positivity; virological response to treatment, duration of treatment and durability of response from their files. We compared the patient groups with and without virological response in terms of baseline pa-

rameters and duration of treatment. Eighteen patients [9 (50%) female and 9 (50%) males with a mean age of 42 ± 13 years] were included in this study. Mean treatment duration with standart interferon was 16 ± 5.11 months (range 12-24). Seventeen (94%) patients had detectable HDV-RNA; four (22%) patients had detectable HBV-DNA and one patient had HBV/HDV/HCV coinfection before treatment. Seven patients has been treated for 12 months; three patients for 16 months and three patients for 24 months. Virological response at the twelfth months of treatment, at the end of treatment and, at the one year after treatment was achieved in 7/12 (58%), 6/13 (46%), and 3/10 (30%) of patients respectively. The patients with serum ALT levels higher than 90 U/L responded therapy better at the end of treatment than the patients with lower levels. Mean follow-up period after treatment initiation was 17.58 ± 13.26 months (range 0.5-48). Among 13 patients who had finished treatment, only 2 (15%) patients were HDV-RNA negative at the end of follow-up period. Our results imply these: 1. In the patients treated with standart interferon, virological response rate at the end of treatment was about half of the patients (46%), but at the end of long follow-up period virological response was low (15%), 2. The patients with serum ALT levels higher than 90 U/L respond therapy better at the end of treatment than the patients with lower levels, 3. Baseline parameters were not associated with virological response at the twelfth months of treatment and 4. Baseline parameters and treatment duration were not associated with virological response after one year of treatment.

Key Words: HDV, response, interferon.

GİRİŞ

Kronik hepatit delta virüs (HDV) enfeksiyonu en az görülen ve en ciddi kronik hepatit formudur. Kronik HDV enfeksiyonunun olguların 2/3'ünde siroza yol açtığı ve siroz gelişiminin tek başına görülen kronik HBV enfeksiyonuna göre daha genç yaşlarda olduğu bildirilmiştir (1). Kronik HDV enfeksiyonunda kullanılan tek tedavi yöntemi olan standart interferon (IFN) tedavisine yanıt literatürde oldukça farklı oranlarda bildirilmiş ve kalıcı viral yanıtın az görüldüğü öne sürülmüştür (2).

Bu yazının amacı, anti-HDV pozitifliği nedeniyle değerlendirmeye aldığımız olguların uzun süreli takip sonuçlarının irdelenmesi ve tedaviye yanıtı belirleyen değişkenlerin değerlendirilmesidir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Bu çalışmada, SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde Ocak 2001-Ocak 2008 tarihleri arasında takip edilen anti-HDV pozitif olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

HIV enfeksiyonu, intravenöz (IV) uyuşturucu kullanımı, malignite, gebelik, karaciğer transplantasyonu, otoimmün hepatit ve hemakromatozu olan olgular çalışmaya alınmadı.

Değerlendirmeye Alınan Parametreler

Olguların yaşı, boyu, vücut ağırlığı, cinsiyeti, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksi (HAİ) ve fibroz skoru, polimeraz zincir re-

aksiyonu (PCR) yöntemi ile tedavi öncesi HDV-RNA ve hepatit B virüsü (HBV)-DNA pozitifliği olup olmadığı, HBeAg durumu, tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişip gelişmediği, olgulara uygulanan tedavi rejimleri ve bu tedaviler sırasında virolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikler dosya bilgilerinden kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) kilogram cinsinden, vücut ağırlığı metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulundu. Olgular serum ALT düzeyi normal sınırın üst sınırını iki kattan fazla geçenler ve geçmeyenler (≥ 90 U/L, < 90 U/L) olarak iki gruba ayrıldı.

Uygulanan Tedavi

Olgulara haftada üç kez 10 MU IFN- α 2b veya haftada 3 kez 9 MU IFN- α 2a olmak üzere iki farklı tip IFN tedavi rejimi uygulandı.

Tedaviye Virolojik Yanıtın Tanımlanması

IFN tedavisine virolojik yanıt PCR yöntemi ile HDV-RNA negatifleşmesi olarak tanımlandı.

Karaciğer Biyopsi Örneklerinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede dört parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve intralobüler nekroz) 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun 2 veya daha küçük olduğu olgular normal kabul edilirken; en kötü skor 16 olarak belirlendi. Fibroz skoru 0'dan 4'e kadar derecelendirildi ve fibroz skorunun 4 olması siroz olarak

kabul edildi. Olgular Knodell skoru ≤ 8 ve > 8 olan ve fibroz skoru ≤ 2 ve > 2 olan olgular olarak gruplara ayrıldı.

HDV-RNA Ölçüm Yöntemi

HDV-RNA nested PCR yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistik hesaplamalarda SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Olguların yaş, ortalama takip süresi, tedavi süresi ve BKİ değerleri ortalama \pm standart sapma ve en küçük ve en büyük değer; Knodell skoru ve fibroz skoru değerleri ortanca değerle birlikte en büyük ve en küçük değer ve cinsiyet, HBeAg durumu, HBV-DNA pozitifliği, serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanım durumu, Knodell skorunun yüksek olup olmaması ve fibroz skorunun yüksek olup olmaması olgu sayısı ile birlikte yüzde değer olarak ifade edildi. Tedavinin 12. ayında, tedavi sonu ve tedavi sonrası birinci yıl sonu virolojik yanıt ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile ve sürekli değişkenler arasındaki ilişki Mann-Witney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

1. Olguların Tedavi Öncesi Genel Özellikleri

Anti-HDV pozitif olan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde yedi yıl içinde anti-

HDV pozitifliği olan 18 olgunun takip edildiği görüldü. Olguların genel özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Ortalama takip süresi 17.58 ± 13.26 aydı (en küçük ve en büyük değer sırasıyla 0.5 ve 48). Olguların 9 (%50)'u kadın ve 9 (%50)'u da erkek olup, ortalama yaşları 42 ± 13 yıldır (alt ve üst sınır 19 ve 58). Olgulardan 3 (%16)'ünün başvuru öncesinde alkol kullanım öyküsü vardı. Ortalama BKİ 26.58 ± 4.89 (alt ve üst sınırlar 18.29 ve 34.95) idi. HAİ median değeri 11 (en küçük ve en büyük değerler 7 ve 15) ve fibroz skoru median değeri 2 (en küçük ve en büyük değerler 1 ve 4)' idi. Dokuz (%50) olguda fibroz skoru 3 veya 4 iken 9 (%50) olguda da 1 veya 2 idi. Fibroz skoru 0 olan olgu yoktu. Olguların 16 (%89)'sında Knodell skoru 8'den büyükken 2 (%11)'sinde 8 veya daha küçük bulundu. On sekiz olgunun 15'inde HBeAg ve anti-HBe ölçümü yapılmıştı ve 3 (%20) olguda HBeAg pozitif ve anti-HBe negatifken 12 (%80) olguda HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifti. HBeAg pozitif bulunan üç olgudan birinde tedavi öncesi HDV-RNA ile birlikte 693 IU/mL'de HBV-DNA pozitifliği de vardı. Diğer iki olguda ise HBV-DNA negatifti. Olguların tümünde tedavi öncesi serum ALT düzeyi normal sınırı geçiyordu. Sekiz (%44) olguda serum ALT düzeyi 90 U/L ve 10'unda ise < 90 U/L idi. Anti-HDV pozitifliği olan 18 olgunun 14'ünde HDV-RNA pozitif HBV-DNA negatif; üçünde HDV-

Tablo 1. Anti-HDV pozitifliği olan olguların tedavi öncesi genel özellikleri ile ilgili değerler.

	Anti-HDV pozitif olgular n= 18
Erkek (n, %)	9 (50)
Yaş (yıl)	42 ± 13 (19-58)
Ortalama takip süresi (ay)	17.58 ± 13.26 (0.5-48)
Beden kitle indeksi	26.58 ± 4.8 (18.29-34.95)
Alkol kullanımı (n, %)	3 (16)
Knodell skoru	11 (7-15)
Fibroz skoru	2 (1-4)
Fibroz skoru ≥ 3 (n, %)	9 (50)
Knodell skoru > 8 (n, %)	16 (88)
HBeAg pozitif olgular (n, %)	3 (20)
Serum ALT ≥ 90 U/L olan olgular (n, %)	8 (44)
HDV-RNA pozitif HBV-DNA negatif olan olgular (n, %)	14 (77)
HDV-RNA pozitif HBV-DNA pozitif olan olgular (n, %)	3 (16)
HDV-RNA negatif HBV-DNA pozitif olan olgular (n, %)	1 (5)

RNA ve HBV-DNA pozitif ve birinde HDV-RNA negatif ve HBV-DNA pozitif. Kronik HDV infeksiyonu tedavisi öncesi 4 (%22) olguda HBV-DNA pozitif. Bu olguların üçünde HBV-DNA kantitatif olarak ölçülürken, birinde kalitatif olarak ölçüldü. Kantitatif ölçüm yapılan üç olgunun ortalama HBV-DNA düzeyi 1571 ± 2009 41 IU/mL (alt ve üst sınırlar sırasıyla 150 ve 3870) bulundu. Tedavi sırasında ve sonrasında 2 (%11) olguda HBV-DNA pozitifleşmesi görüldü. Bir olguda HBV/HCV/HDV ko-infeksiyonu vardı. Olgular arasında takip süresince HSK gelişen olgu yoktu.

2. Uygulanan Tedavi; Tedavi Sırasında ve Tedavi Sonrası Virolojik Takip

Kronik HDV infeksiyonlu 17 olguya haftada üç kez 10 MU IFN- α 2b veya haftada üç kez 9 MU IFN- α 2a olmak üzere iki farklı tip IFN tedavi rejimi değişik sürelerde uygulandı. Olgulardan 9 (%53)'una haftada üç kez 10 MU interferon- α 2b ve 8 (%47)'ine de haftada 3 kez 9 MU IFN- α 2a tedavisi verildi. Olguların tedavi süreleri Tablo 2'de özetlendi.

Anti-HDV pozitif olan 18 olgunun birinde HDV RNA negatif olduğu için kronik HDV infeksiyonu-

na yönelik tedavi verilmedi ve üç olgu altı aydan az tedavi aldı. En az altı ay tedavi alan 14 olgu vardı ve bu olgulardan biri halen tedavinin sekizinci ayındayken 13 olgu tedaviyi tamamlamıştı. Tedavisini tamamlayan 13 olgunun yedisi 12 ay, üçü 16 ay ve üçü 24 ay tedavi aldı. Olguların tedavinin altıncı, 12., 16. ve 24. ayındaki virolojik yanıtlarına ilişkin değerler Tablo 3'te gösterildi.

Altıncı ayda HDV-RNA ölçülen 11 olgunun 6 (%54)'sında, 12. ayda HDV-RNA ölçülen 12 olgunun 7 (%58)'sinde, 16. ayda HDV-RNA ölçülen altı olgunun 2 (%33)'sinde ve 24. ayda HDV-RNA ölçülen üç olgunun 2 (%66)'sinde virolojik yanıt vardı. Tedaviyi tamamlayan 13 olgunun 6 (%46)'sında tedavi sonu HDV-RNA negatifti. Tedavi sonu virolojik yanıt alınan bu altı olgudan 12 ay tedavi alan dört olgunun ikisinde bir yılda ve birinde dört yılda virolojik relaps görüldü. On altı ay tedavi alan olguların hiçbirinde tedavi sonu virolojik yanıt yoktu. Tedavi sonu virolojik yanıt olan ve 24 ay tedavi alan iki olgudan birinde birinci yılda relaps görüldü. On iki ay tedavi alan olgulardan birinde virolojik yanıt tedavi sonrası üç yılda; 24 ay teda-

Tablo 2. Anti-HDV pozitif olan olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki HBV-DNA durumları ve tedavi sürelerine ilişkin değerler.

Toplam olgu sayısı	n= 18
Yan etki nedeniyle tedavisi bir aydan önce kesilen olgu sayısı	1
Altı ay veya daha az süre tedavi alan ve tedavisi devam eden olgu sayısı	3
6-12 ay arası tedavi alan ve tedavisi devam eden olgu sayısı	1
Tedavisi biten olgu sayısı	13
On iki ay tedavi verilen olgu sayısı	7
On altı ay tedavi verilen olgu sayısı	3
Yirmi dört ay tedavi verilen olgu sayısı	3

Tablo 3. Kronik HDV infeksiyonlu olguların değişik sürelerde virolojik yanıt oranları.

Değerlendirme ayı	HDV-RNA negatif olgu/HDV-RNA ölçülen olgu		%
	n	n	
6. ay	6	11	54
12. ay	7	12	58
16. ay	2	6	33
24. ay	2	3	66

Tablo 4. Kronik HDV enfeksiyonu tedavisi sonrası tedavi sonu yanıt alınan olgularda tedavi sonrası relaps oranları.

Tedavi sonu yanıt alınan olgularda tedavi süreleri	Tedavi sonrası bir yılda relaps görülen olgular n	Tedavi sonrası iki yılda relaps görülen olgular n	Tedavi sonrası üç yılda relaps görülen olgular n	Tedavi sonrası dört yılda relaps görülen olgular n
12 ay (n = 4)	2	-	-	1
16 ay (n = 0)		-	-	-
24 ay (n = 2)	1	Takipli olgu yok	Takipli olgu yok	Takipli olgu yok

Tablo 5. Tedaviye 12. ayda virolojik yanıt durumuyla tedavi öncesi bazı parametreler arasındaki ilişki ile ilgili veriler.

	Tedaviye 12. ayda virolojik yanıt alınan olgular n= 7	Tedaviye 12. ayda virolojik yanıt alınmayan olgular n= 5	p
HBeAg pozitif olgular (n, %)	0 (0)	2 (40)	0.444
Serum ALT düzeyi \geq 90 U/L (n, %)	3 (42)	1 (20)	0.576
HBV-DNA pozitif/negatif olgular	0/7	2/3	0.152
Histopatolojik aktivite indeksi	12.28	9.8	0.066
Yaş (yıl)	42.34	38	0.57
Beden kitle indeksi	29.15	24.8	0.167
Cinsiyet (erkek) (n, %)	2 (28)	3 (60)	0.558
Alkol (n, %)	2 (28)	0 (0)	0.470
Fibroz skoru \geq 3 (n, %)	4 (57)	2 (40)	1

vi alan olgulardan birinde de tedavi sonrası bir yılda devam ediyordu. Bu bulgular Tablo 4'te özetlendi.

3. Tedavi Öncesi Bazı Değişkenlerin Tedavinin 12. Ayındaki Virolojik Yanıtına Etkisi

Tedaviye 12. ayın sonunda virolojik yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında tedavi öncesi değişkenler açısından fark bulunamadı. Bulgular Tablo 5'te özetlendi.

4. Tedavi Öncesi Bazı Değişkenlerin ve Tedavi Süresinin Tedavi Sonu ve Tedavi Sonrası Bir Yılda Virolojik Yanıtına Etkisi

Tedavi sonu virolojik yanıtı olan altı olgunun 4 (%66)'ünde serum ALT düzeyleri \geq 90 U/L iken, virolojik yanıtı olmayan yedi olgudan hiçbirinde serum ALT düzeyi \geq 90 U/L değildi (p = 0.021). Tedavi sonu virolojik yanıtı ve yanıtı olmayan hasta

grupları arasında serum ALT düzeylerindeki farklılık dışında, diğer tedavi öncesi değişkenler açısından ve tedavi süreleri açısından fark bulunmadı (Tablo 6).

Tedavi sonu birinci yıl sonrası virolojik yanıtı ve yanıtı olmayan hasta grupları arasında tedavi öncesi değişkenler ve tedavi süresi açısından fark bulunmadı (Tablo 7).

TARTIŞMA

Anti-HDV pozitif olan olgularda karaciğer hastalığının histopatolojik şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, anti-HDV pozitifliği karaciğer biyopsisinde minimal değişiklik bulunan olgularda %3.8 oranında, kronik persistan hepatit bulunan olgularda %10.6 oranında, kronik aktif hepatit bulunanlarda %34.5 oranında ve siroz bulunanlarda %42.5 oranında bildirilmiştir (3). Ülkemizdeki olgularda yapılan bir çalışmada

Tablo 6. Tedavi sonu virolojik yanıt durumuyla tedavi süresi ve bazı tedavi öncesi parametreler arasındaki ilişki ile ilgili veriler.

	Tedavi sonu yanıtli olgular n= 6	Tedavi sonu yanıtssız olgular n= 7	p
HBeAg pozitif olan olgular (n, %)	0 (0)	2 (40)	0.182
Serum ALT düzeyi \geq 90 U/L olan olgular (n, %)	4 (66)	0 (0)	0.021
HBV-DNA pozitif/negatif olan olgular (n)	1/5	2/5	1
12, 16 ve 24 ay tedavi almış olgu sayıları (n1/ n2/ n3))	4/0/2	3/3/1	0.181
Histopatolojik aktivite indeksi	10.85	11.66	0.505
Yaş (yıl)	45.16	38.48	0.317
Beden kitle indeksi	29.57	25.33	0.153
Cinsiyet (erkek) (n, %)	2 (33)	3 (42)	1
Alkol (n, %)	2 (33)	0 (0)	0.192
Fibroz skoru \geq 3 (n, %)	3 (50)	3 (42)	1

Tablo 7. Tedavi sonu birinci yıl sonunda virolojik yanıt durumuyla tedavi süresi ve bazı tedavi öncesi parametreler arasındaki ilişki ile ilgili veriler.

	Tedavi sonu birinci yıl sonunda yanıtli olgular n= 3	Tedavi sonu birinci yıl sonunda yanıtssız olgular n= 10	p
HBeAg pozitif olan olgular (n, %)	0 (0)	2 (25)	1
Serum ALT düzeyi \geq 90 U/L olan olgular (n, %)	2 (66)	2 (20)	0.203
HBV-DNA pozitif/negatif olan olgular (n)	1/2	2/8	1
12, 16 ve 24 ay tedavi almış olgu sayıları (n1, n2, n3))	2/0/1	5/3/2	0.550
Histopatolojik aktivite indeksi	10.33	11.5	0.484
Yaş (yıl)	49.66	39.14	0.176
Beden kitle indeksi	31.37	26.06	0.091
Cinsiyet (erkek) (n, %)	1 (33)	4 (40)	1
Alkol (n, %)	0 (0)	2 (20)	1
Fibroz skoru \geq 3 (n, %)	0 (0)	6 (60)	0.192

da anti-HDV pozitifliği asemptomatik taşıyıcılarda %0.9-16.2 oranında, kronik hepatitlilerde %15.6-51.7 oranında ve karaciğer sirozu olanlarda %23-74 oranında bulunmuştur (4). Bir çalışmada da kronik HBV enfeksiyonlu olup aynı zamanda anti-HDV pozitifliği olan olgularda sürekli serum

ALT yüksekliği, kronik aktif hepatit ve yıllık siroz gelişme oranlarının sırasıyla %69, %46 ve %9.4 olduğu ve anti-HDV negatif olgularda ise bu oranların sırasıyla %47, %20 ve %5.2 olduğu bulunmuştur (5). Bu çalışmadan çıkan sonuç, anti-HDV pozitif olan olgularda HDV süperenfeksiyonunu izle-

yen üç yılda olguların %25'inde ve altı-yedi yıl içinde %50'sinde siroz gelişeceği anlamına gelmektedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler şekilde anti-HDV pozitif olan olguların 9 (%50)'unda fibroz skorunun üç veya dört olduğu ve 16 (%88)'sında Knodel skorunun 8'den büyük olduğu bulunmuştur.

Bir çalışmada, HBV enfeksiyonuna bağlı kompanse sirozu olan Batı Avrupalı olgularda HDV enfeksiyonunun HSK oranını üç kat artırdığı ortaya çıkmıştır (6). Olgularımız arasında HSK gelişen olgu bulunmamış olup, bunun olgu sayısının azlığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kronik HDV enfeksiyonlu olgularda HDV'nin varlığının genellikle HBV replikasyonunu baskıladığı ve bu nedenle de olguların genelde HBeAg negatif bulunduğu bildirilmiştir (7). Kronik HDV enfeksiyonlarında genellikle HBV için geçerli olmakla birlikte virüslerden herhangi birinin replikasyonu azalmıştır. Bizim 18 olgumuzun tedavi öncesi değerlendirmesinde olguların çoğunun HDV-RNA pozitif ve HBV-DNA negatif olduğu görülmüştür. HBeAg ölçümü yapılan 15 olgudan üçünde HBeAg pozitifliği bulunmuştur. Bu bulgular, çalışmamızda sadece kronik HBV enfeksiyonu bulunan olgulardan oluşan kontrol grubu bulunmadığından HDV varlığının HBV replikasyonunu baskıladığı şeklinde yorumlanamamakla birlikte HDV/HBV ko-enfeksiyonunda genelde HDV replikasyonunun baskın olduğunu düşündürmektedir.

Kronik HDV enfeksiyonlu olgularda bir virüsün tedavi ile baskılanmasının diğer virüsü aktif hale getirebildiği bildirilmiştir (7). Olgularımızdan ikisinde HDV replikasyonunun tedavi ile baskılanması sonrası HBV-DNA pozitifleşmesi görülmüş olmakla birlikte, bu durum HBV replikasyonunun spontan aktivasyonuna da bağlı olabileceğinden HDV replikasyonunun baskılanmasıyla ilişkisi gösterilememiştir.

Kronik HDV enfeksiyonunda biyokimyasal, virolojik ve histolojik düzelmenin gösterildiği tedavi rejimi IFN tedavisidir (8). Yapılan çalışmalarda, verilen IFN dozunun artırılmasının ve tedavi süresinin uzatılmasının kronik HDV enfeksiyonunda virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarını artırdığı gösterilmiştir (9,10). Bugün önerilen, tedavi süresinin iki yıldan az olmamasıdır (2). Kronik HDV enfeksiyonunda tedaviye yanıtın zamanlamasının çok değişken olduğu ve kimi olgularda tedavinin geç dönemlerinde ve hatta te-

davi bittikten sonra görülebileceği bildirilmiştir. Olgularımıza verilen standart IFN tedavisinde dozlar arasında farklılık olmamasından dolayı dozlarla ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda, kronik HDV enfeksiyonu olup standart IFN tedavisini tamamlayan 13 olgu vardı ve bunların yedisi 12 ay, üçü 16 ay ve üçü de 24 ay süreyle tedavi almıştı. Olgularımızın tedavi süresi ile tedavi sonu ve tedavi sonrası birinci yıl sonunda virolojik yanıt alınması arasında anlamlı bir ilişki olmaması sonucunun olgu sayılarının azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kronik HDV enfeksiyonunda uzun süreli yanıtın az görüldüğü bildirilmiştir (2,9,11). Günde 9 MU IFN- α 2a'nın 12 ay süreyle verildiği bir çalışmada, tedavi sonu HDV-RNA negatifliği %71 iken takip sonu HDV-RNA negatifliği %0 bulunmuştur (9). IFN- α 2b'nin 5 MU/m² dozunda dört ay verilip sonra 3 MU/m² dozunda sekiz ay daha verildiği bir çalışmada da, tedavi sonu yanıt %70 iken takip sonu yanıt %20 bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi sonu virolojik yanıt oldukça iyi olmasına rağmen (%46) sık görülen relapslar sonucu takip sonu yanıtların oldukça düşük düzeyde kaldığı görülmüştür.

Literatürde HBeAg pozitif olan olguların ve serum ALT düzeyleri daha yüksek olanların IFN tedavisine daha kötü yanıt verdikleri ileri sürülmüştür (8,12). Bizim çalışmamızda tedavi sonu yanıt ve yanıtız olgu grupları arasında HBeAg pozitifliği ve HBV-DNA pozitifliği açısından fark yokken, tedavi sonu virolojik yanıt olgularda serum ALT yüksekliğinin yanıtız olgulara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Literatür bilgileriyle çelişkili bu bulguların olgu sayısının azlığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışmanın sonuçları bize;

1. Standart IFN verilen olgularda tedavi sonu virolojik yanıt oranlarının %46 civarında olup uzun süreli takipte yanıt oranlarının düşük olduğunu,
2. Serum ALT düzeyi ≥ 90 U/L olan olguların < 90 U/L olan olgulara göre tedavi sonu yanıtlarının daha iyi olduğunu,
3. Tedavi öncesi değişkenlerin tedavinin 12. ayındaki yanıtı etkisi olmadığını,
4. Tedavi öncesi değişkenler ve tedavi süresinin tedavi sonrası birinci yıldaki virolojik yanıtı etkisi olmadığını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sonsuz A. Delta hepatitinin doğal seyri ve prognozu. Değertekin H, Yalçın K (editörler). Türkiye'de Hepatit Delta Virus İnfeksiyonu Dünü, Bugünü, Yarını. Diyarbakır: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Diyarbakır Şubesi Yayınları, 2005: 30-5.
2. Bozkaya H. Kronik delta hepatiti tedavisi. Değertekin H, Yalçın K (editörler). Türkiye'de Hepatit Delta Virus İnfeksiyonu Dünü, Bugünü, Yarını. Diyarbakır: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Diyarbakır Şubesi Yayınları, 2005: 77-81
3. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascioni A, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992; 15: 211-5.
4. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003. 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 9-56.
5. 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: 129-34.
6. Fanovich G, Giustina G, Christensen E, et al. 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: 420-6.
7. Yalçın K. Hepatit delta virus infeksiyonunda klinik özellikler ve tanı. Değertekin H, Yalçın K (editörler). Türkiye'de Hepatit Delta Virus İnfeksiyonu Dünü, Bugünü, Yarını. Diyarbakır: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Diyarbakır Şubesi Yayınları, 2005: 52-66.
8. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepatitis* 2005; 12: 2-9.
9. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
10. Di Bisceglia, Martin P, Lisker-Melmen M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with interferon alpha 2b. Pilot study conducted at NIH. *J Hepatol* 1990; 11: 151-4.
11. Craxi A, DiMarco V, Voples R, et al. Treatment with interferon alpha 2b of chronic hepatitis D in children. *J Hepatol* 1990; 11: 5175.
12. Yurdaydin C, Bozkaya H, Önder O, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Bahadır CEYLAN

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İSTANBUL

e-mail: bceylan2004@yahoo.com