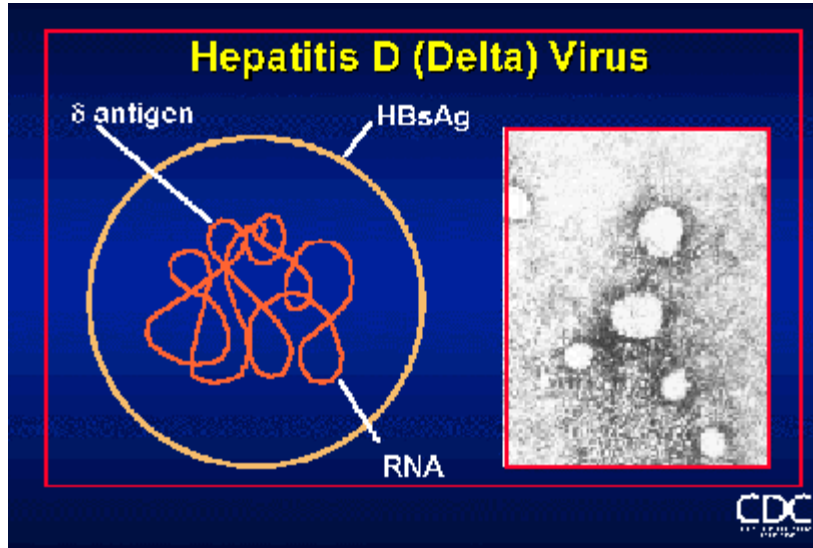




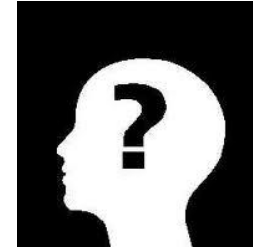
HEPATİT D

Epidemiyoloji–Mikrobiyoloji–Patogenez

Nazlım AKTUĞ DEMİR

Tarihçe

- İlk kez 1977 yılında Rizzetto tarafından hepatit B enfeksiyonu olan hastaların serumlarından izole edilmiş → yeni antijenik varyant



- Daha sonra ayrı bir virus olduğu gösterilerek→
Hepatit D virusu(HDV)- Delta virüs

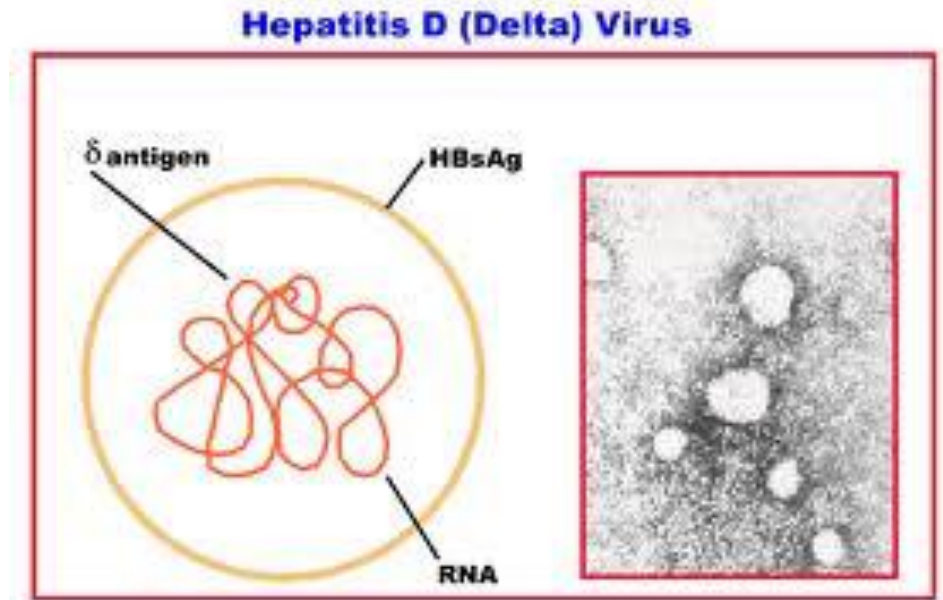
Hepatit D Virüs

- HBV'ye gereksinim duyan defektif bir virus
- 36 nm çapında
- 68 kDA ağırlığında
- Tek sarmallı RNA

Hepatit D Virüs

HDV;

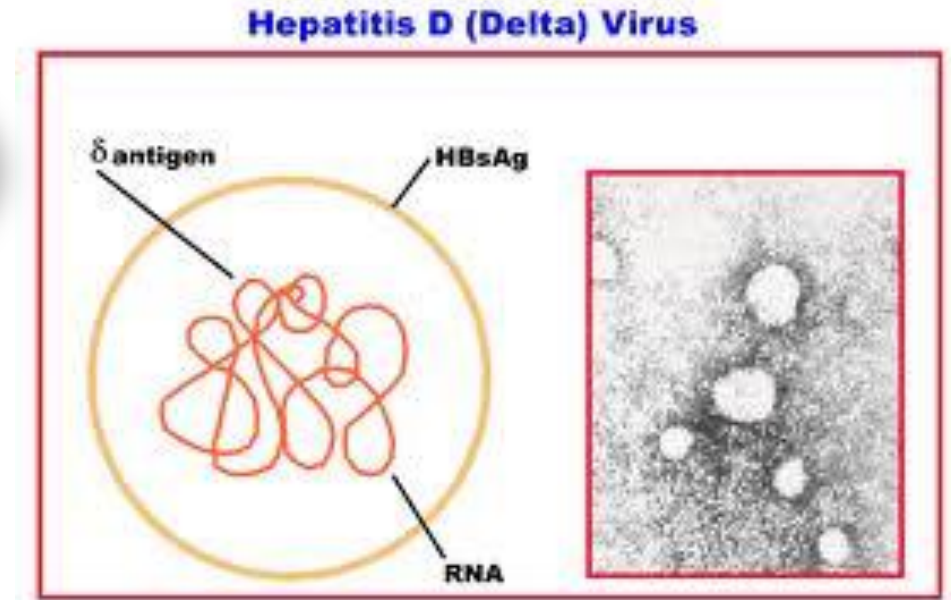
- 1700 nükleotidlik kısa, tek zincirli dairesel RNA
- S-HDAg , L-HDAg
- HBsAg



Hepatit D Virüs

- Nükleokapsit HBsAg ve konak hücre lipidlerinden oluşan dış zarf

*HBV ait zarf alır
(S,L,M)*



Hepatit D Virüs

L-HBsAg

**Oluşum*

**1*

S-HBsAg

**Baskın tip*

**Matürasyon*

**95*

M-HBsAg rölü ???

**5*

Hepatit D Virüs

S-HDAg

**24 kDa*

- *RNA Replikasyonu uyarır.*
- **Ribozim aktivitesini düzenler.*

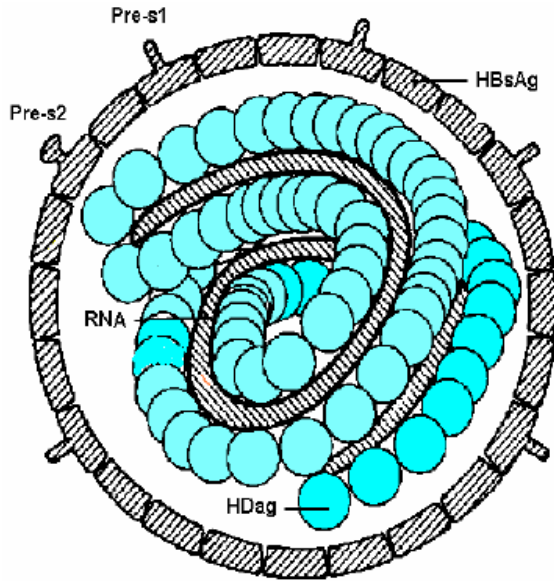
L-HDAg

**27 kDa*

- *RNA sentezini baskılar.*
- **Virionun morfogenezi ve replikasyonu aşamasında HBsAg etkileşimi için gereklidir.*

Viral Replikasyon

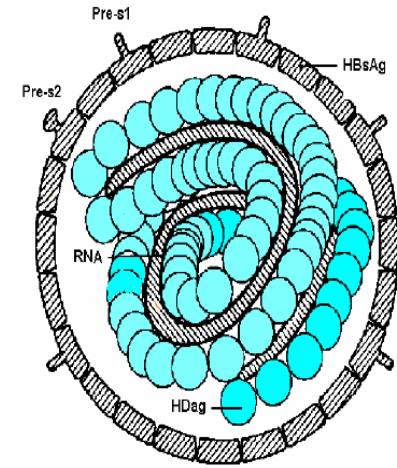
*En küçük genoma
sahip defektif
RNA virüsü*



*Sadece
hepatositlerde
replike olur.*

Viral Replikasyon

*İnsan hepatositine
girişi ve
reseptörleri???*



*L-HBsAg → preS1
aminotermal bölge
***hücreye yapışma
ve giriş*

Viral Replikasyon

- HDV replikasyonu herhangi bir HBV dizisinden ve fonksiyonundan tamamen bağımsızdır.
- Virüsün karaciğer hücrelerine girmesi ile HDV RNP'leri, HDV genom replikasyonunun gerçekleştiği hücre çekirdeğine taşınır.

Viral Replikasyon

- Hücre çekirdeğine giriş ile HDV RNP'lerinin “rolling circle” mekanizması ile replikasyonu başlattığı ve bitki viroidlerindeki benzer şekilde multimerik antijenomik RNA moleküllerinin sentezini sağladığı düşünülmektedir .

Viral Replikasyon

- Replikasyon sırasında 3 çeşit RNA vardır,
 - *** sirküler genomik RNA,
 - *** sirküler tamamlayıcı antijenomik RNA
 - *** lineer polyadenlate antijenomik RNA → → →

Bu RNA HDVAg'nin yapısının okumasını içeren m RNA'dır.

Viral Replikasyon

RNA pol II

- RNA pol II, HDV RNA'yı bir kere kopyalamaya başladığında transkripsiyonel aktivitesini durmadan sürdürür ve dairesel viral RNA kalıplarından multimerik lineer genom ve antijenom transkriptleri oluşur .

Viral Replikasyon

- Replikasyonun son basamağında lineer multimerik iplikler genomik ve antijenomik HDV-RNA'larını oluşturacak şekilde yeniden düzenlenir.
- Bunun için transkripsiyon ürünü, genomik ve antijenomik monomerlerin oluşturacak şekilde ribozimleri ile kesilir.

Viral Replikasyon

•HDV replikasyon döngüsü sırasında:

***S-HDAg'yi kodlayan genomik RNA,

*** L-HDAg'yi kodlayan genomik RNA,

*** S-HDAg'yi kodlayan antijenomik RNA

*** L-HDAg'yi kodlayan antijenomik RNA olmak üzere farklı genomik uzunlukta RNA parçaları üretilir.

Viral Replikasyon

- Oluşan lineer monomer yapılar kendi üzerine birleştirilerek enfeksiyöz dairesel formları oluşturulur.

Viral Replikasyon

- HDV RNA replikasyonunun başlaması, S-HDAg'nin varlığını gerektirir.
- Replikasyon sırasında, konağa ait adenoazin deaminaz enzimi ADAR1'in işleme aktivitesi ile L-HDAg'yi kodlayan antijenomik RNA'lar üretilir.

Epidemiyoloji

- 350 milyon HBV taşıyıcısı→%5'i HDV ile enfekte

*Dünyada 10-15
milyon kişi HDV ile
karşılaşmış*

Epidemiyoloji

- Kuluçka süresi: 24-51 gün (2-7 hafta)
- Enfekte kişinin 1 mL kanında 10^{10} - 10^{12} virion bulunur.
- .

HBV'ye bağlı HDV epidemiyolojisi

Çok düşük endemisite → Asemptomatik HBV taşıyıcılarında %0-2 ve kronik hepatit B'de %10'un altında.

Düşük endemisite → Asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 3-9 ve kronik hepatit B veya sirozlularda % 10-25.

Orta endemisite → Asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 10-19 ve kronik hepatit B'de %30-60.

Yüksek endemisite → Asemptomatik HBV taşıyıcılarında %20 ve kronik hepatit B'de >%60

Epidemiyoloji

- Epidemiyolojik çalışmalarda HDV prevalansının ülkelere göre farklılık gösterdiği görülmüştür.
- HDV prevalansı Vietnam ve Endonezya hariç HBV ‘nin yüksek endemik olduğu bölgelerde daha yüksektir.

Epidemiyoloji

- HDV prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da düşüktür .
- HDV enfeksiyonu Doğu Avrupa, Güney Amerika, Akdeniz Ülkeleri ve Batı Asya'da daha sık görülür .

Epidemiyoloji

- Geleneksel olarak HDV için endemik bölgeler Afrika, Amazaon Havzası, Doğu Avrupa, Avrupa'daki Akdeniz Ülkeleri ve Asya'nın bazı bölgeleridir.
- Çin'de HBV prevalansı yüksek olmasına rağmen HDV prevalansı şehirlere göre farklılık göstermektedir.

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Asemptomatik HBV taşıyıcılarında → %1,05-5,2
- Akut HBV infeksiyonlarında → %6,35-22
- Kronik karaciğer hastalarında → %31,1-58

• Güneydoğu Anadolu

Süperinfeksiyon → daha sık

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Batı Akut HBV infeksiyonlarında → %0-11
- Doğu Akut HBV infeksiyonlarında → %20-25

• Güneydoğu Anadolu

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Diyarbakır → Siroz → %47

Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, et al. Risk factors, clinical and virological characteristics of hepatitis delta virus infection in Turkey. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2003; 38: poster no: 4474

- Van → Siroz → %45

Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan İ, Tunçer İ, Irmak H, Buzgan T, Akdeniz H. Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. Turk J Gastroenterol 2005;16:17-20.

Türkiye'de HDV Prevelansı

- 282 KHB → 128 Anti-HDV + → 66'sında HDVRNA +
- KHB %23.4
- Siroz %29.4

Bahçecioğlu HI, Aygun C, Gozel N, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey. *Journal of Viral Hepatitis* 2011;18:518-24.

The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies

Halil DEĞERTEKİN, Kendal YALÇIN, Mustafa YAKUT

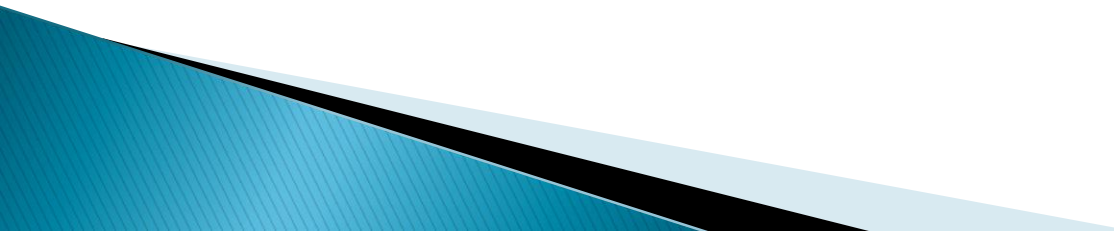
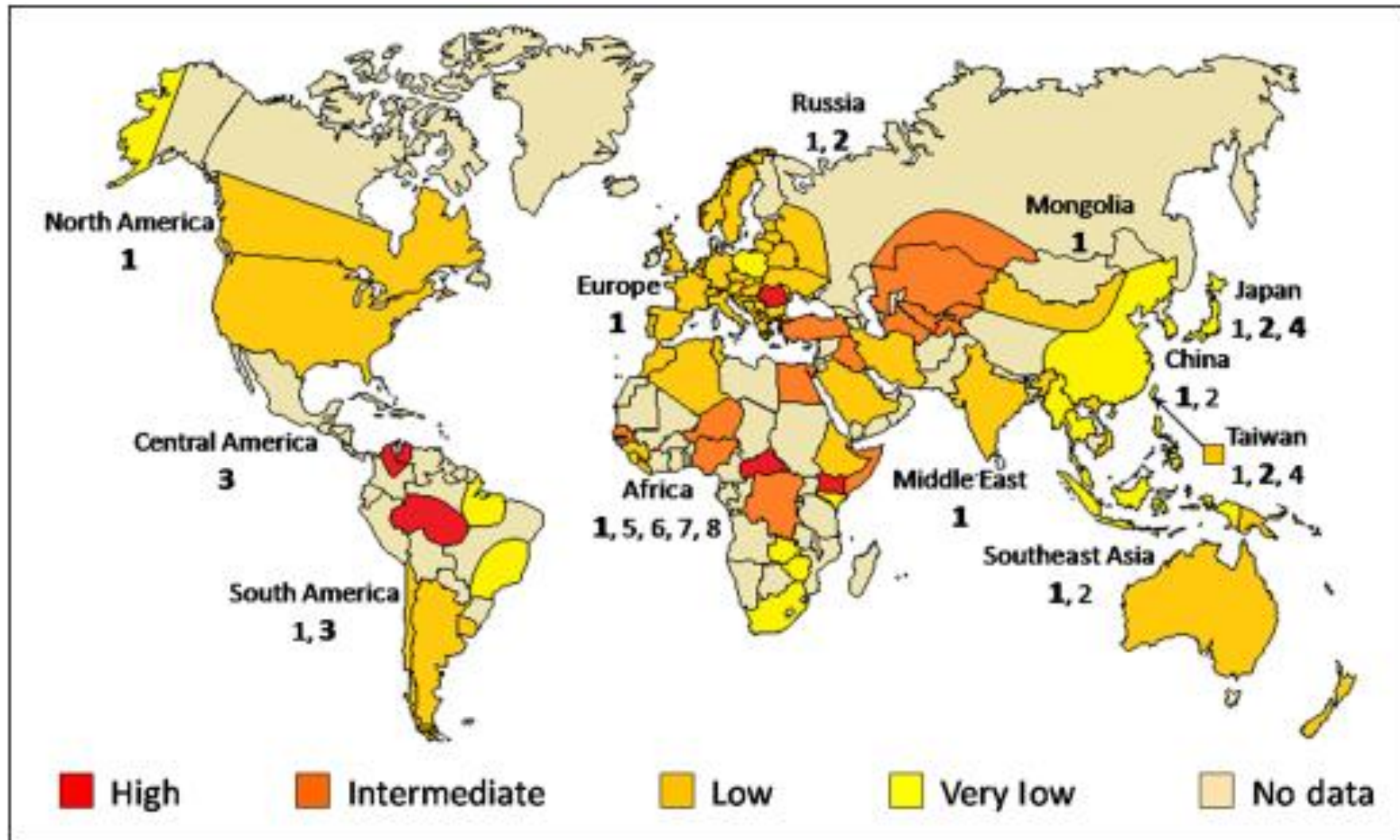


Table 11. Anti-HDV positivity in several liver diseases in Turkey (1980-2005)

Group	No. of Cases	Anti HDV+
Acute Viral Hepatitis	1416	3.0%
Acute Hepatitis B	766	8.1%
Inactive HBsAg Carrier	6613	4.9%
Chronic Hepatitis B	5961	20.0%
Liver Cirrhosis	1264	32.5%
Hepatocellular Carcinoma	748	23.0%

Hepatit D virusu infeksiyonu ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu'da ciddi bir sorundur. Son yıllarda ülke genelinde hepatit D virusu infeksiyonu azalmaktadır, ancak hala ciddi oranlarda pozitiflik devam etmektedir.



- Genellikle endemik, ancak salgınlarla da seyredebilir.
- Epidemiler → Çocuklar ve genç erişkinlerde ani başlayan fulminan hepatit
- İV ilaç kullananlar ve hemodiyaliz hastalarında → HBV ve HDV koinfeksiyon epidemileri

Genotip

➤ 8 genotip

- Genotip-1: Tüm Dünya'da, en ciddi seyirli

*** Kuzey ABD, Avrupa, Orta Doğu

- Genotip-2: Japonya, Tayvan, Yakutia

- Genotip-3: Amazon Havzası, Peru (fulminant hepatit)

- Genotip-4: Japonya, Tayvan

- Genotip 5-8: Afrika (Kuzey Avrupa göçmenleri)

Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update
Liver Int 2010 Jan;31(1):7-21

Genotip

- Ülkemizde yapılmış çalışmalarda %100 oranında genotip I saptanmıştır.

Bozdayı AM et al. Arch Virol 149:2115, 2004
Altuğlu I et al. Int J Infect Dis 11:58, 2006

Bulaş Yolları

- ❖ Perkütan yolla (iv ilaç bağımlılarında)
- ❖ Kan ve faktör transfüzyonu
- ❖ Homo ve biseksüel yolla (rektal travma) → düşük risk
- ❖ Maternal -neonatal bulaş riski düşük

Bulaş Yolları

❖İtalya'dan 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 gösterilmiştir .

Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. J. Hepatology 1992;15:211-5.

Patoloji ve Patogeneze

- HDV'ye bağı hepatitlerin diğ hepatitlerden ayırıcı bir patolojik özelliğı yoktur .
- Akut hepatitte karaciğ parankimi ve portal alanlarda başlıca lenfositler ve makrofajlar olmak üzere inflamatuvar hücreler hakimdir.
- Hepatositlerde şişme ve eozinofilik nekroz gözlenir.

Patoloji ve Patogeneze

- Kronik hepatitdeki histolojik değişiklikler inflamasyon ve hepatosellüler nekrozdan ibarettir ancak inflamasyon daha çok portal yerleşimlidir ve lenfositler, makrofajlar ve histiyositlerden oluşur.

Patoloji ve Patogenezi

- HDV enfeksiyonunun karaciğerdeki hasarı hepatitin minör formlarından başlayarak fulminant hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanır .
- HDV enfeksiyonlarında spontan remisyondan, kronik enfeksiyon, hızlı progresyon ve şiddetli hepatite kadar değişen patogenezin mekanizması hala net değildir

Patoloji ve Patogenezi

- HDV'nin insan hepatositi için direkt toksik etkisi yoktur.

Konağın immün cevabı viral temizlenme veya karaciğer hasarında önemli rol oynar.

Patoloji ve Patogeneze

- KHDV enfeksiyonunda interlökin 10 salgılayan T hücrelerinin sıklığı ve T-helper-2 hücrelerinin hakimiyeti ile ilişkilidir.
- Viral kirens için gerekli cevap CD8 ve CD 4 temelli TH-1 adaptif immün cevap HDV'yi yıkar.

Patoloji ve Patogeneze

CD8 sitotoksik T lenfositler HDV spesifik cevabı belirler, aktif olmayan enfeksiyonda CD4 hücreler antiviral immün cevapta temel rol oynar.

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: 3089–98

Patoloji ve Patogeneze

- Perforin pozitif sitotoksik CD4 T lenfositler virüs ile enfekte hücreleri öldürmede direkt rol oynar.
 - Perforin pozitif hücreleri HDV'nin karaciğer hasarı ile ilişkilidir. Bu bulgular mekanizması tam bilinmemekle birlikte adaptif immun mekanizma HDV enfeksiyonlarında önemli rol oynar.

Korunma

- HBV aşısı ko-enfeksiyondan korunmada önemli
- Virusa özgü aktif veya passif immunoprofilaksi yok



Lesekkürler