

Hepatit D; Viroloji, Epidemiyoloji, Patogenez

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2016

PROF. DR. NECLA TÜLEK

24.01.2016

Sunum İçeriđi

HDV nasıl bir virüs?

Niçin HBV'ye bağımlı?

HDV, HBV olmadan yaşamını sürdürebilir mi?

HDV infeksiyonlarının dünyadaki dağılımı nasıl?

Ülkemizde dağılımı nasıl?

Nasıl hastalık oluşturur?

Hepatit D Virüsü

HDV, yapılanması ve geçişi için HBV'ye gerek duyar

Sadece hepatit B virüsü varlığında enfeksiyona neden olur

Ko-enfeksiyon

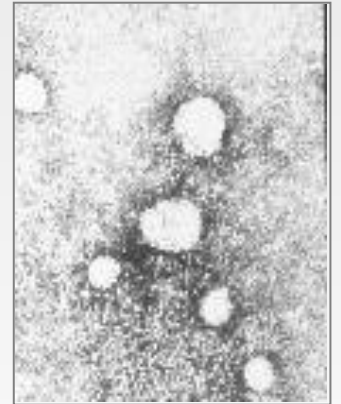
Süper-enfeksiyon

Yardımcı virüs bağımsız latent enfeksiyon (karaciğer transplantasyonu sonrası)

Geçiş yolu HBV'ye benzer

Küçük bir RNA virüsü; viroid

Deltaviridae cinsi içinde tek başına yer alır



Tarihçe

İlk kez 1977’de kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda “delta antijen” olarak tanımlandı

1980’de yaşam döngüsü için HBV’ye gereksinim duyan bir patojen olduğu anlaşıldı

1983’de “hepatit delta virüsü” olarak adlandırıldı

1986’da genomu klonlandı ve sekans analizi yapılabildi

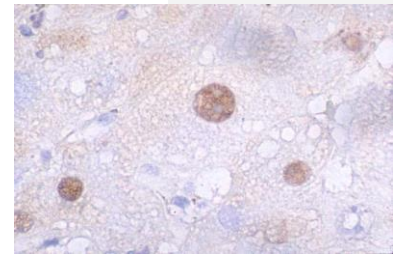
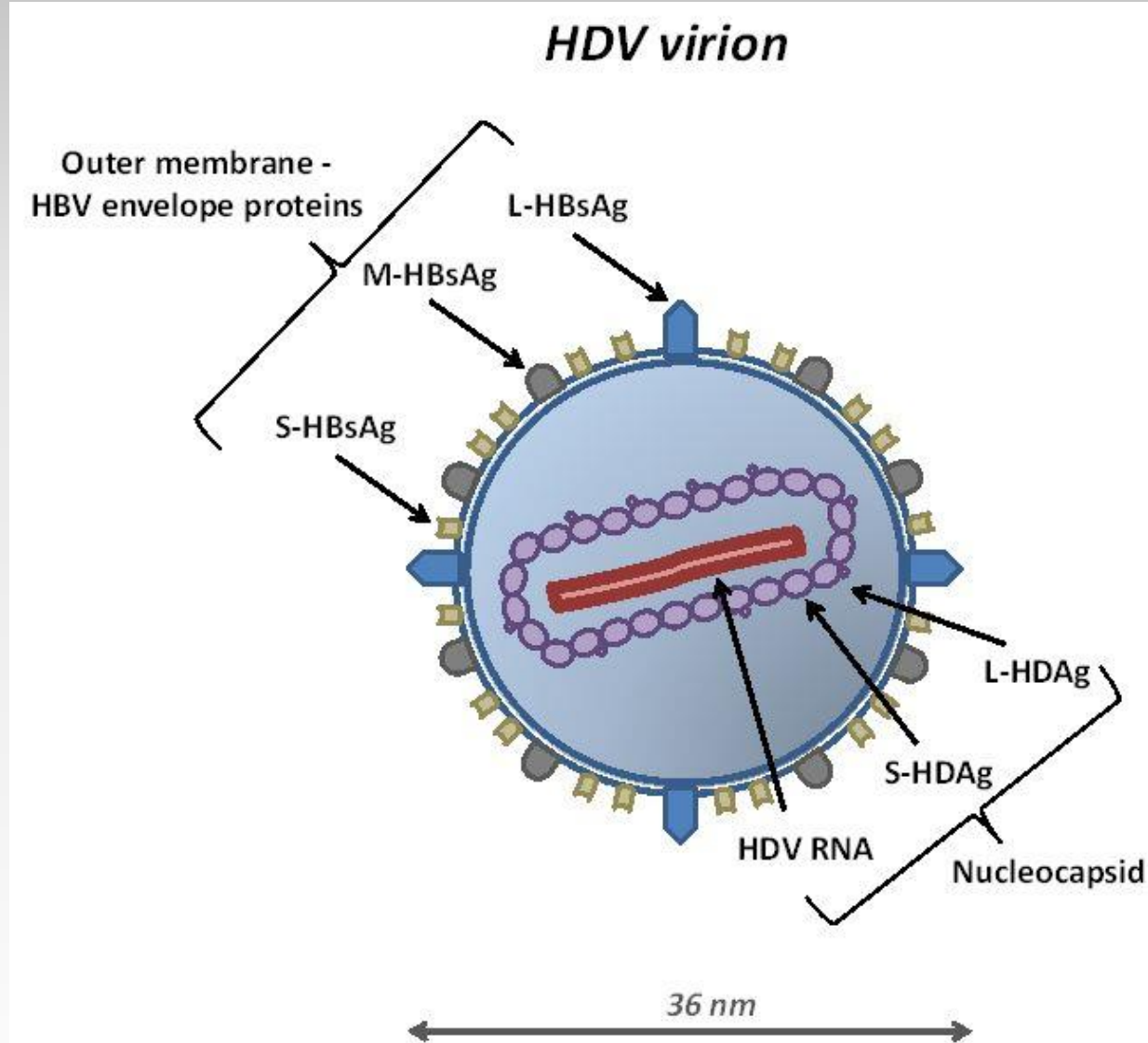
Deltaviridae cinsi içinde sınıflandırıldı

Günümüzde hepatit D virüsü adlandırılmaktadır

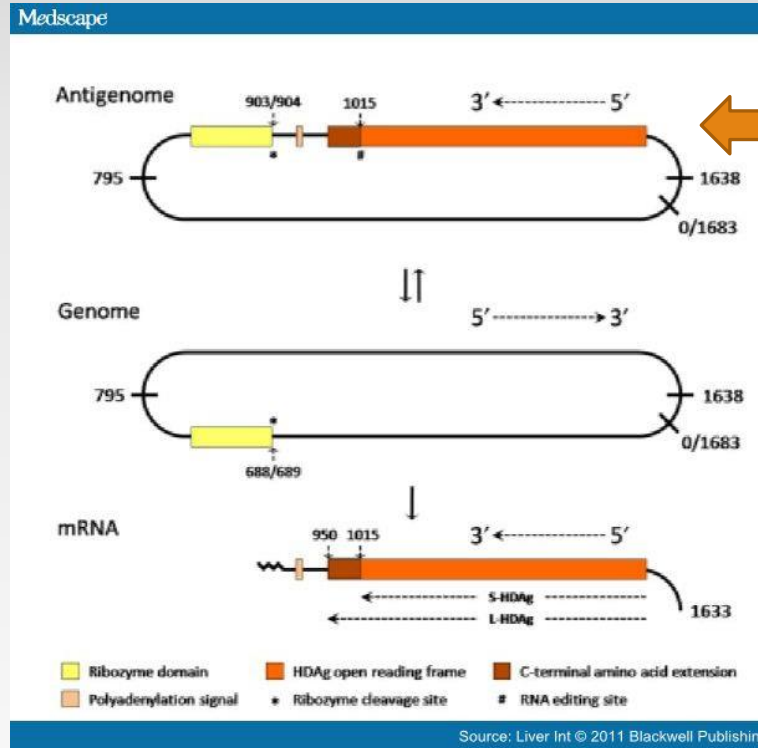


M.Rizzetto

Hepatit D Virüsünün Yapısı



Hepatit D Virüsü RNA'ları



HDAG kodlama

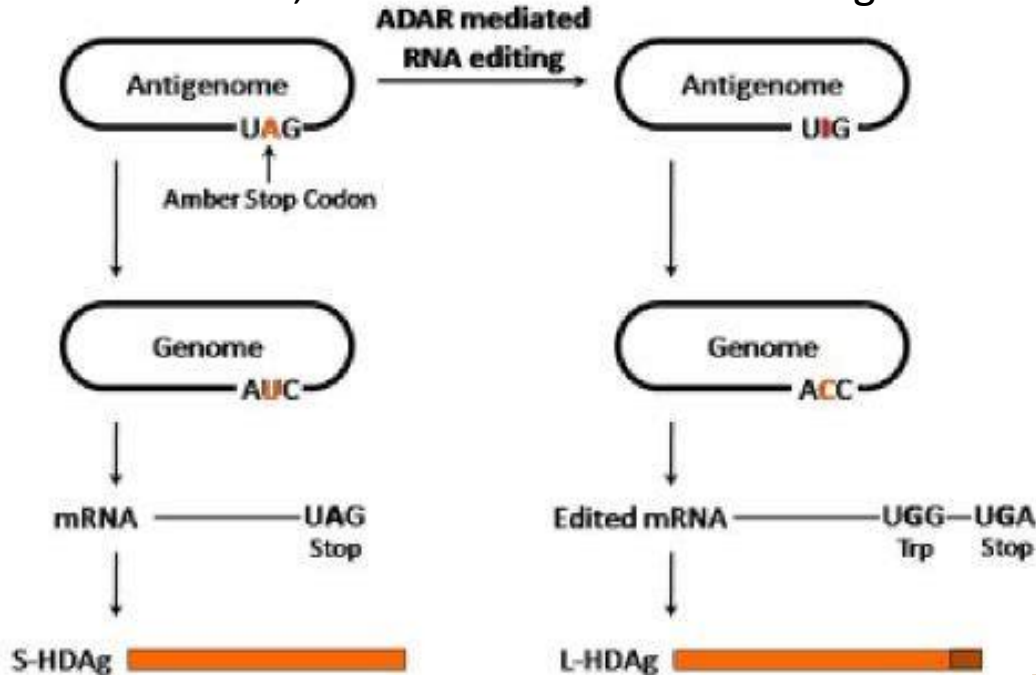
HDAG mRNA için varsayılan promotor bölge

HDAG sentezini yönlendirir

Delta Antijen İzoformları.

Medscape

ADAR; Adenosine deaminase acting on RNA

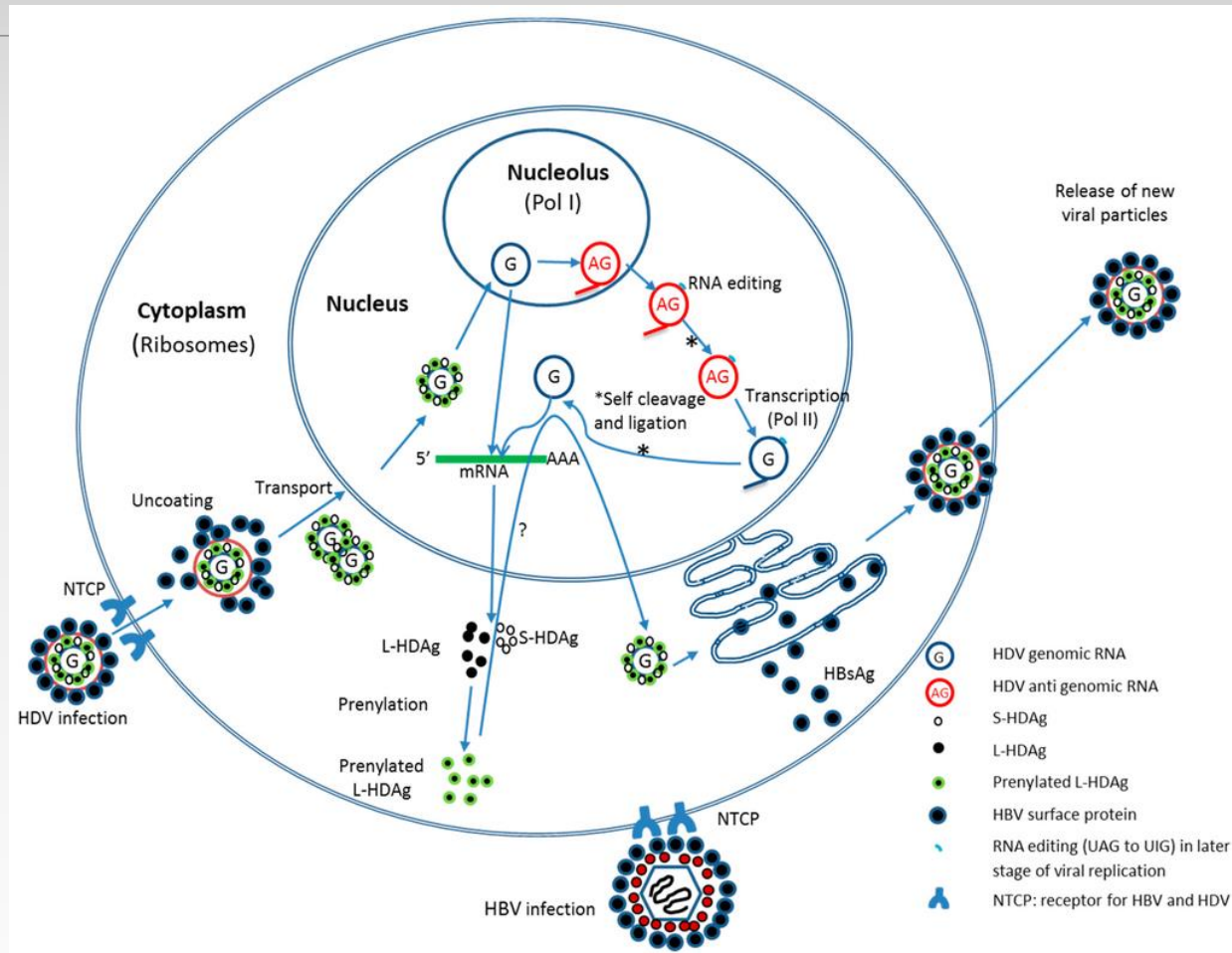


Source: Liver Int © 2011 Blackwell Publishing

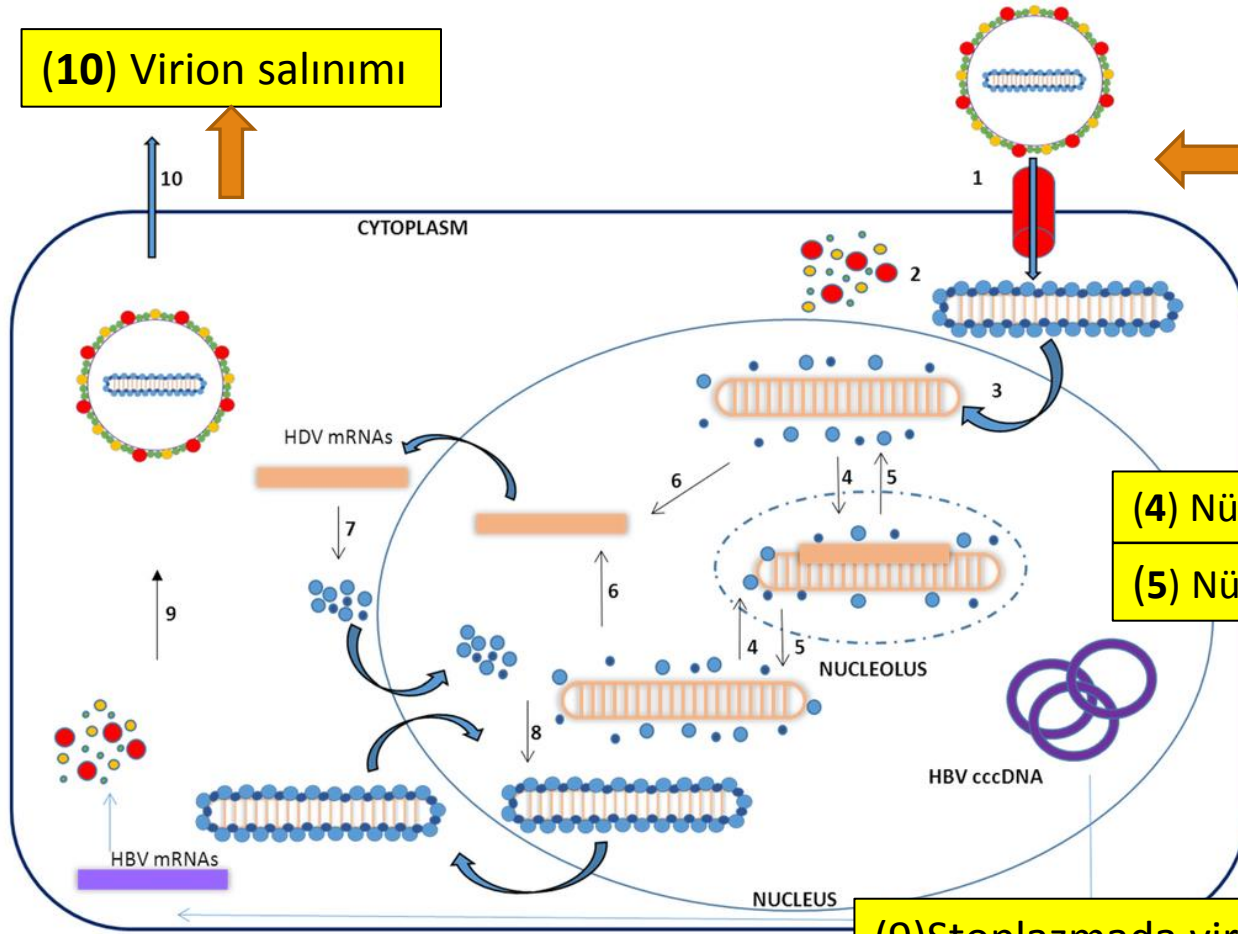
S-HDAg ; 195 aminoasit;genom replikasyonunun başlaması için gerekli.

L-HDAg; 214 aminoasit ; genom replikasyonunun inhibitörü. Partikül montajı için gerekli.

Hepatit D Virüsünün Yaşam Döngüsü



Hepatit D Virüsünün Yaşam Döngüsünde HBV



(1) İnsan hepatositlerinde reseptörlere bağlanma

(2) Kılıfından sıyrılma

(3) Nükleus içine RNP partiküllerinin translokasyonu

(4) Nükleolusta antijenomun kopyalanması

(5) Nükleoplazmada genomik RNA üretimi

(6) mRNA kopyalanması

(7) HDAg'nin translasyonu

(8) Ribonukleopartikül montajı

(9) Stoplazmada virion oluşumunda HBsAg ile işbirliği

HDV, HBV olmadan yaşamını sürdürebilir mi?

HDV hepatositlere verilirse, tek başına çoğalabilir

HDAg üretebilir

Hücre dışına çıkamaz

HBV çoğalmadan başka bir şekilde zarf proteinleri mevcutsa, infeksiyöz partiküller oluşabilir

HDV monoinfeksiyonu hepatositlerde 6 hafta kadar sürebilir

Hepatit D Virüsü Genotipleri

HDV'de mutasyon; her bir nükleotid için yılda 3×10^{-2} and 3×10^{-3} baz değişimi

Farklı izolatlar arasında %39'a dek heterojenite

Sekiz genotip tanımlanmış

Tekrarlayan maruziyetlerde multipl genotip infeksiyonları

- Bir genotip baskın
- Şimerik HDV RNA da tanımlanmış

Genotip tespiti:

Restriction fragment length polymorphism analizi

Sekanslama

Genotip spesifik antikor kullanarak karaciğer biyopsilerinde immunohistokimyasal boyama

Hepatit D İnfeksiyonlarının Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 15-20 milyon HDV infeksiyonu

Genelde HBV infeksiyonları olanların %5'inde

Tüm dünyada yaygın

Coğrafik bölgeye göre çok farklı dağılım

HBV'ye karşı aşılama

Kan ve kan ürünleri taraması

Gebelerde tarama

Tek kullanımlık enjektör

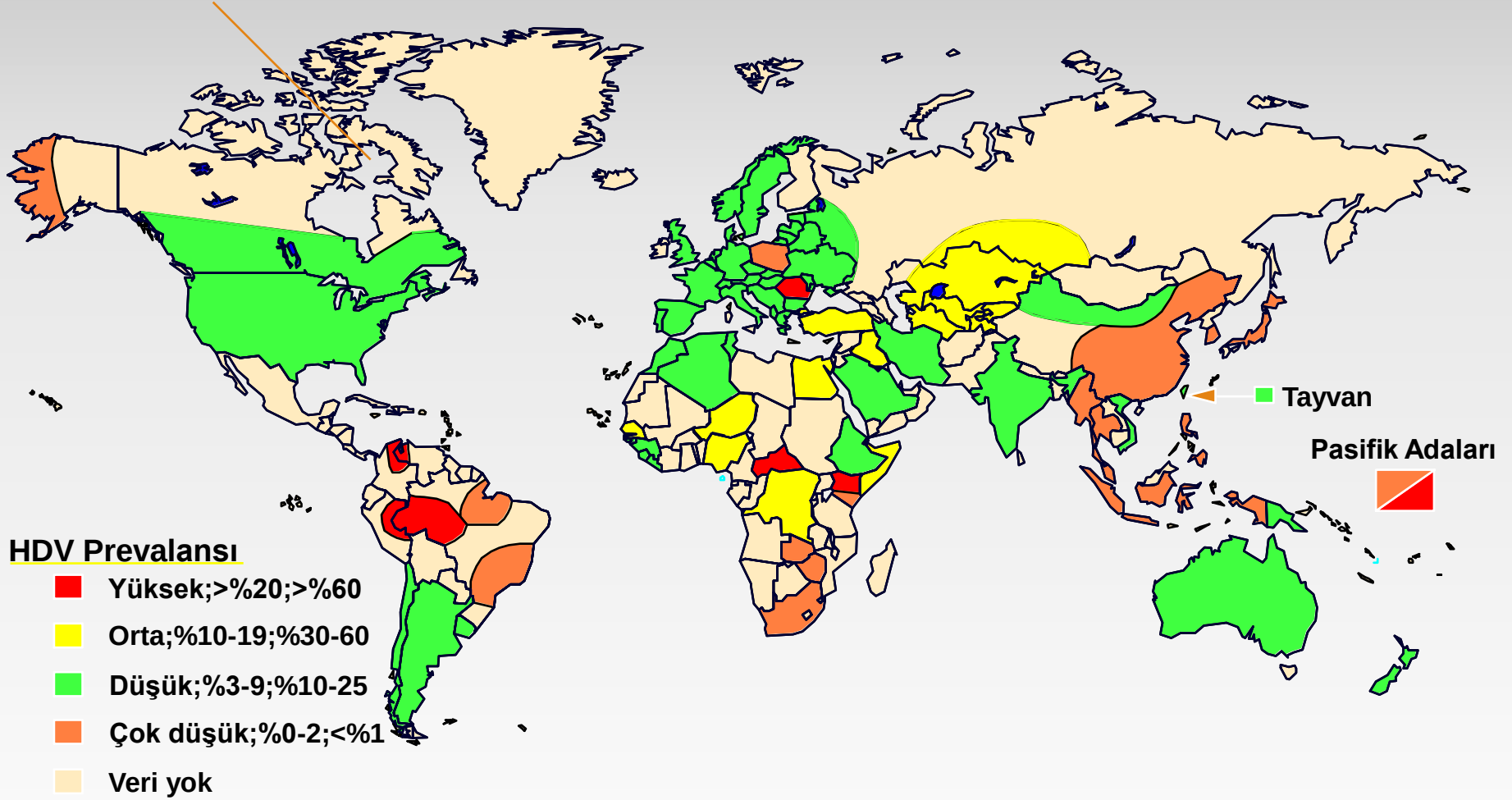
Sosyoekonomik koşullarda iyileşme

CYBH'ya karşı farkındalığın artması

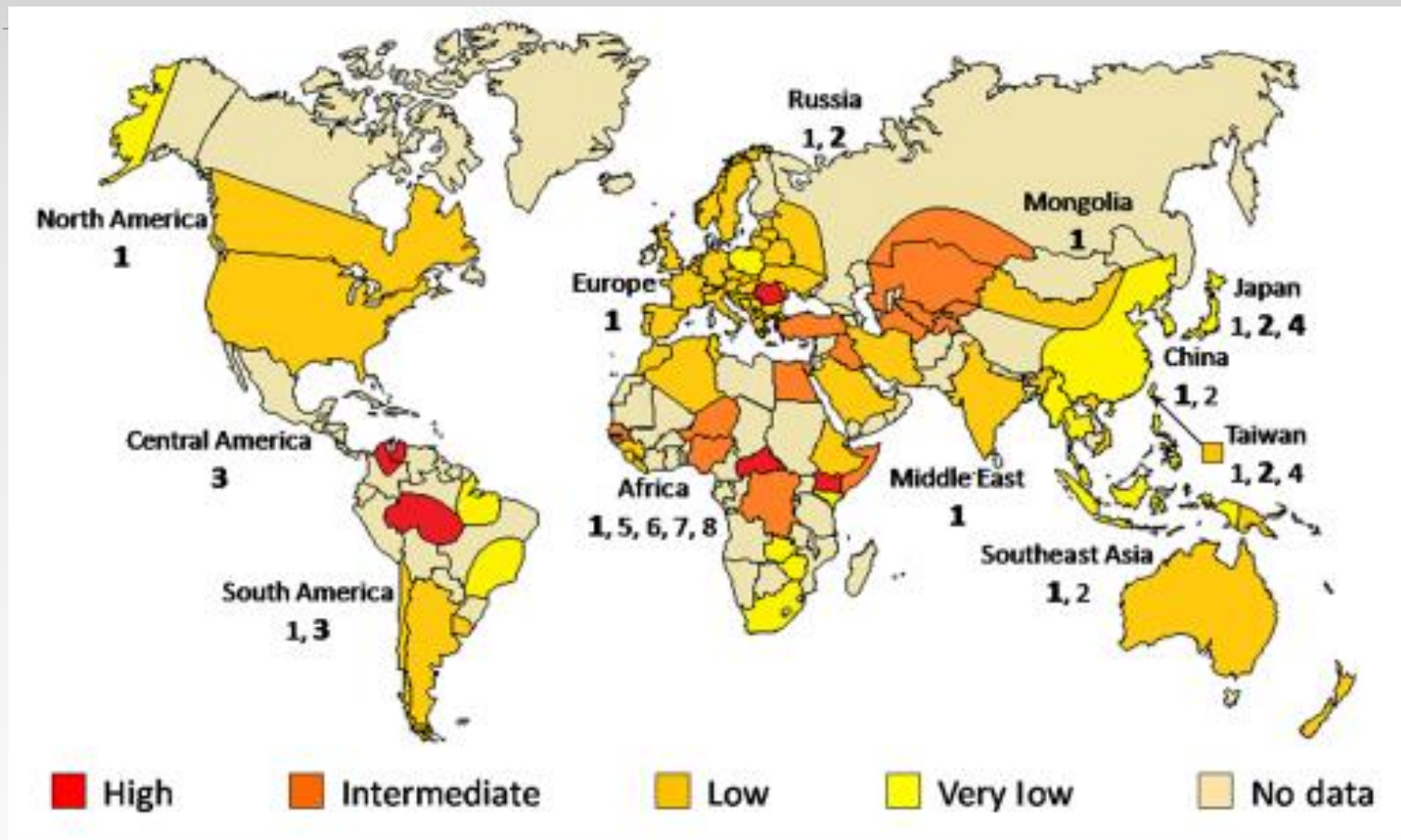


Bazı bölgelerde azalma

HDV İnfeksiyonlarının Dağılımı



HDV Genotip Dağılımı



Hepatit D Türkiye’de Durum

Yıl (Hepatit B’li sayı)	İnaktif HBV	KHB	HBV-Siroz
1985-1999(3652)	%5,3	%2,9–5,.7 (1991-1999)	%41-74 (1998-1999)
2000-2006(5476)	%4,6	%5,6-56,2	%19,6-46,3 (2000-2004)
2009 (1805)	%2,39		

Türkiye’de yaygın HDV genotipi; HDV-1

Mistik R, Balık İ. Viral Hepatit 98. ;9-40.

Değertekin H, et al. Turk JGastroenterol 2006; 17(1): 25-34

Ormeci N, et al.Ulusal Viral Hepatit Kongresi Antalya, 01-04 Nisan 2010, s.173.

Tosun S. Viral Hepatitis Journal 2013; 19(1): 1-7)

Hepatit D Bölgesel Farklılık

Güneydoğu'da halen daha fazla

- 7366 HBsAg(+); % 2,8 , Güneydoğu Anadolu'da; % 4,5
- Daha önce %6 (KHB'de %27,5)

Risk faktörleri

- >5 yıl HBV
- Erkek cinsiyet
- Ailede pozitiflik

Son yıllarda belirgin azalma

- Batı bölgelerinde daha belirgin (%2,5)

Celen MK, et al. Saudi Med J 2006; 27(5):617-20

Ayaz C, et al. J Pure Applied Microbiol. 2013; 7(4): 2809-13

Kose S, et al. J Infect Dev Ctries. 2012; 6(11):782-5.

Hepatit D Virüsü Geçiş Yolları

Doğal rezervuarı insan

- Şempanze (HBV+) ve dağ sıçanlarında (dağ sıçanı hepatit virüsü +) hastalık

Parenteral geçiş

- Kan ve kan ürünleri

Perkütan, permukozal temas

Cinsel yolla geçiş daha az

- Tayvan'da majör geçiş yolu

Anneden bebeğe geçiş daha az

Aile içi geçiş (horizontal)

Hepatit D Risk Grupları

Damar içi ilaç kullananlar

- Vietnamda genelde %10,7; damar içi ilaç kullananlarda %25,6

Sık kan transfüzyonu

Hemodiyaliz hastaları

- Türkiye %8

HIV/AIDS

%10-20

Düşük sosyoekonomik düzey

Hepatit D Virüsü İnfeksiyonlarında Patogenez

Çoğalmasına yardımcı olabilecek HBV veya hepadnavirüslerin infekte ettiği konakta infeksiyona neden olabilir.

Yardımcı virüs olmadan infeksiyon karaciğer transplantasyonu yapılanlarda infeksiyon

HDV sadece karaciğerde çoğalır

HBV'yi baskıladığı için karaciğer hasarı HDV ile olmaktadır

Histopatolojide hücre nekrozu ve inflamasyon

HDV Karaciğer Hasarı

SITOTOKSIK



İn vitro sitotoksisite gösterilmiş
Akut HDV infeksiyonlarında
Yüksek seviyede HDAg ve HDV RNA
hücre G1 faz döngüsünde durma
Karaciğer parankiminde minimal
inflamatuvar hücreler
S-HDAg; eozinofilik stoplazmada
büzüşme ve piknotik nukleus
S-HDAg sorumlu tutuluyor

SITOTOKSIK



Sadece HDAg içeren doku
greftlerinde doku hasarı yok
Transgenik farelerde HDAg hepatosit
hasarı yapmamış
HDV viral yükü ile karaciğer hasarı
arasında ilişki yok
**Tek başına HDAg ve HDV
replikasyonu karaciğerde hasara
neden olmuyor**
İmmün yanıt ilişkili olduğuna dair
bulgular var

Hepatit D İmmün Aracılı mı?

Akut ve kronik HDV infeksiyonunda immün aracılı yanıtta farklılıklar var

Sitotoksik T hücre yanıtı HDV infekte hücreleri tahrip ederek virüsün temizlenmesini sağlar.

HDV-spesifik Th1 CD4- ve CD8 sitotoksik T hücre yanıtı uygun immün regülasyon yoksa doku hasarına neden olur

Fulminan karaciğer yetmezliği HBV/HDV ko-infeksiyonunda %1, süperinfeksiyonunda %5

- Abartılı immün yanıt masif karaciğer nekrozu ve karaciğer hasarına neden olmakta

Gecikmiş ve yetersiz immün yanıt kronikleşmeden sorumlu

Tip 1 interferon sinyalleşmesinin inhibisyonu (JAK-STAT sinyal yolağı ile interferans)

İn vivo hepatositlerin çevresindeki hücrelerde inflamasyon

L-HDAg tümör nekroz faktör- α ile indüklenen NF-kB sinyalizasyonunu indükler (inflamasyon, kanser oluşumunda önemli)

- NF-kB upregülasyonu, TNF- α ve diğer sitokinler

Karaciğerde nekroinflamatuvar değişiklikler

Serumda otoantikörlerin tespiti (anti-LKM3 gibi)

Apopitozun varlığı

HDV Patogenezi

IFN- α , JAK/STAT sinyal yolağı inhibisyonu



viral persistans

TNF- α ve NF-kB sinyalizasyonu

HDV spesifik T lenfosit aktivasyonu; CD8+sitotoksik T ve CD4+ T

Sitokin yanıtı; IL-2, IL-10, IFN- γ , IL-12

Hücre proteom değişiklikleri; sitokin, inflamatuvar enzim, büyüme faktörlerinde, antiapoptotik proteinlerde artış

İnfekte hücre sağ kalımında artma

HBV-HDV Etkileşimi

Ko-infeksiyon

Süper infeksiyon

Kronik HBV/HDV infeksiyonu; HBV monoinfeksiyonuna göre daha ağır, daha kısa sürede siroz, HCC gelişimi

Yüksek serum HBsAg düzeyi HDV viremisini artırır

HDV replikasyonu HBV replikasyonunu baskılar

- L-HDAg, HBV replikasyon süpresyonuna katkıda bulunan IFN ile indüklenebilir antiviral yanıt mediyatoru olan miksovirus direnc-A transkripsiyonunu artırır

1- Erken dönem HDV replikasyonu ve HBV süpresyonu

2- HDV'de azalma, HBV reaktivasyonu

3- Geç faz; Siroz ve hepatoselüler Ca. gelişimi. İki virüsten birinde aktivasyon veya ikisi de baskılanmış

HDV-Karsinogenez

Gen ekspresyonu ve hücresel yanıtta değişim

Proinflamatuar, büyüme ve antiapoptotik faktörlerde artış

L-HDAg, tümör nekroz faktör- α ile indüklenen NF-kB sinyalizasyonunu indükler (inflamasyon, kanser oluşumunda önemli)

Reaktif oksijen türlerinde artış , oksidatif stres aracılı sinyal yollarında artış

HDV replikasyonu diğer onkogenik virüsler gibi tümör geneziste rolü olan clusterin gen ekspresyonunu arttırır

İnfekte hücre yaşamını arttırır.

Hastalığın Seyrini Etkileyen Faktörler

1- HBV ile infeksiyonun tipi :

- Ko-infeksiyon,
- Süperinfeksiyon ; L-HDAg, TGF- β 'yi ve c-Jun aracılı sinyal yollarını stimule eder; epiteliyal-mezenşimal geçiş ve fibrojeniz; L-HDAg izoprenilasyon

2- HDV genotipi

- Genotip 3 ağır akut hepatit ve karaciğer yetmezliği
- Genotip 1 ve ileri yaş daha kötü prognoz

3- HDAg türü

4-HBV genotipi

- HDV viral yükünü etkiler

4- HBV replikasyonunun yüksek düzeyde olması

- Daha ağır karaciğer hasarı

TEŞEKKÜRLER.