

VİRAL HEPATİT DELTA

“GÜNCEL YAKAŞIM”

Doç.Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları A.D.

Hepatitis D (Delta) Virus

δ antigen

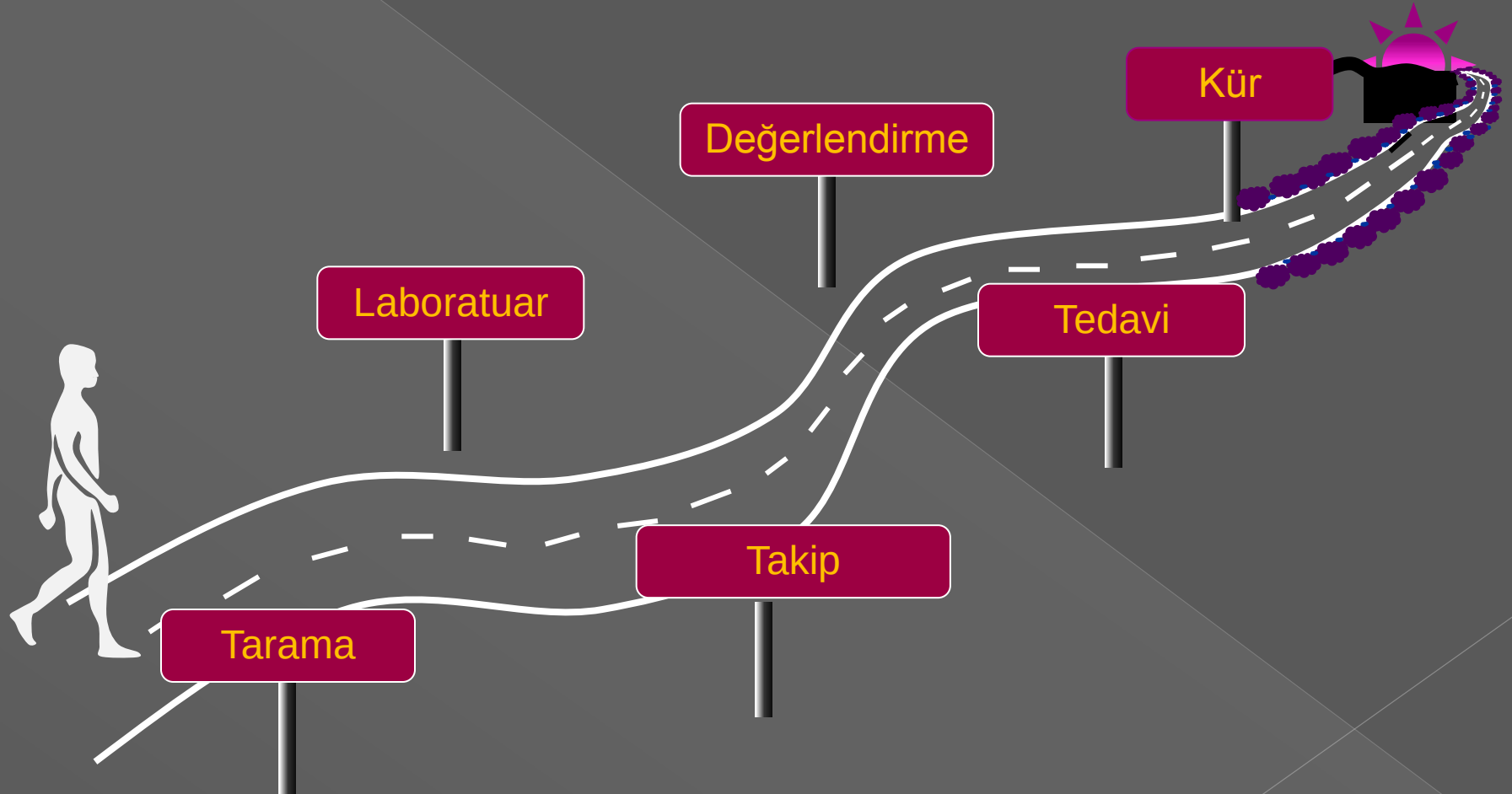
HBsAg



RNA

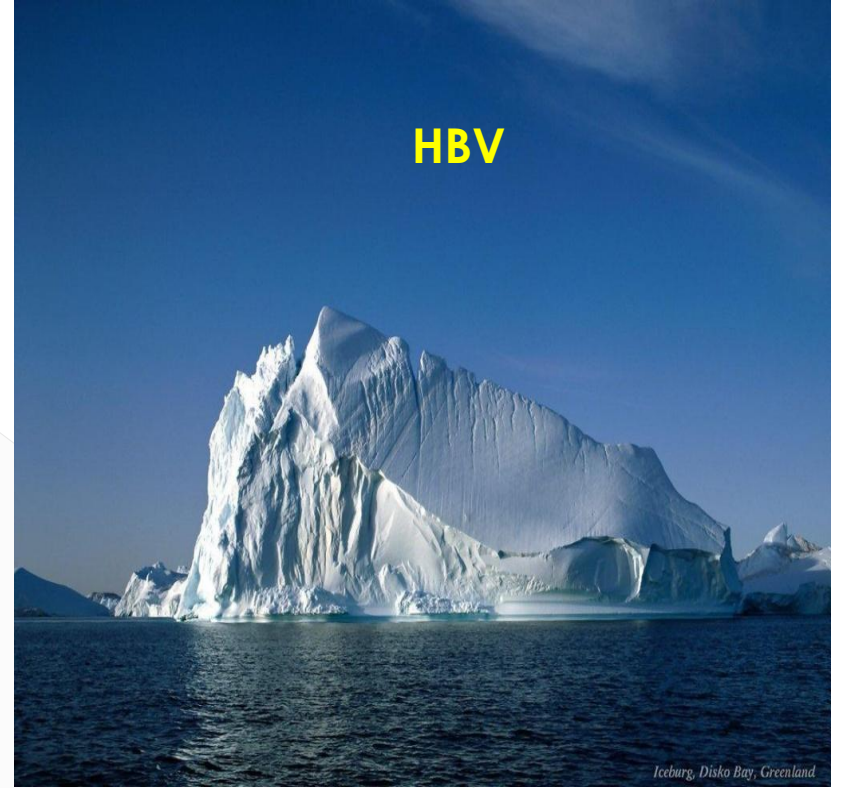


VH'de tarama, Kalıcı yanıtı
doğru giden yolun ilk basamağıdır



HBV mi? HBV, Delta ajanlı mı?

HBV, DELTA AJANLI



BAKIŞ AÇISI ÖNEMLİDİR!

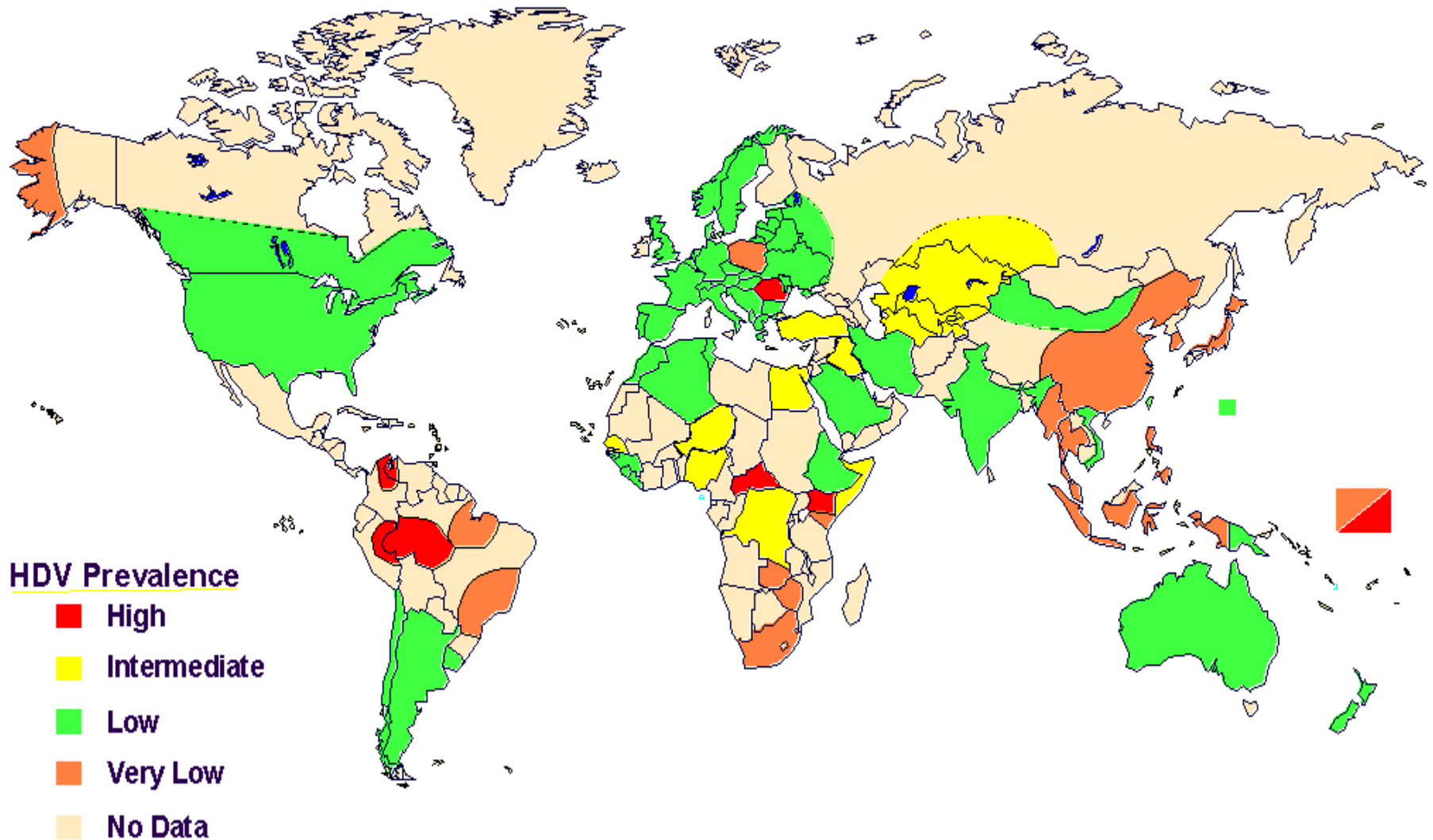
HDV

- ◉ 1977 yılında İtalyan araştırmacı Rizzetto tarafından bulundu
- ◉ Viroid olarak kabul edilir
- ◉ Defektif bir RNA virüsüdür
- ◉ Ancak HBsAg varlığında hastalık oluşturmaktadır

HDV virüsünün özellikleri

- ◉ Düzensiz, küresel ve HBV'den küçüktür
- ◉ Defektif bir ssRNA viroididir
- ◉ Genomu; nükleokapsid protein ve HBsAg ile çevrilidir
- ◉ RNA 1,7 kb olup sadece nükleokapsid proteinini kodlar
- ◉ HBsAg olmazsa replikasyon olmaz

Geographic Distribution of HDV Infection



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

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Asemptomatik HBV taşıyıcılarında →% 0.9-16.2,
- Akut HBV infeksiyonlarında →%2.5-21.8,
- Kronik karaciğer hastalarında →% 9-51.7 ve
- Sirozlularda →% 23-74

•Güneydoğu Anadolu

Süperinfeksiyon → daha sık

Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisinde Değişim ve Ülkemizdeki Güncel Durum

The Change in Epidemiological Pattern of Hepatitis Delta Virus Infection and the Current Stituation in our Country

Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Manisa, Türkiye

ÖZET

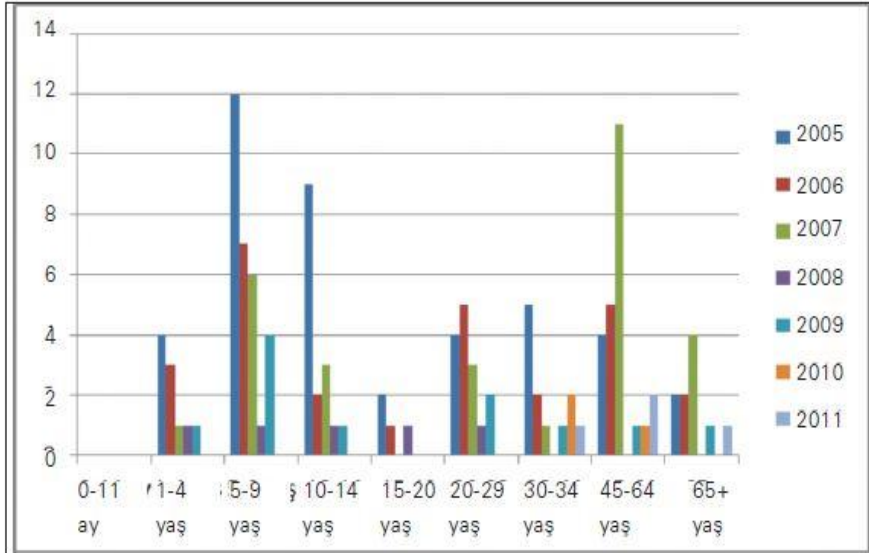
Hepatitis delta virus (HDV) enfeksiyonu önemli viral enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Defektif bir virüs olan HDV sadece hepatit B virüs (HBV) varlığında enfeksiyona yol açabilmektedir. Dünyada yaklaşık 15 milyon kişinin HDV ve HBV ile koenfekte olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde HDV prevalansı bazı endemik bölgelerde azalmakla birlikte göçler nedeniyle kuzey ve orta Avrupa'da artış göstermektedir. Ülkemizde de son yıllarda HDV prevalansında azalma görülmekle birlikte Güneydoğu Anadolu bölgesinde ve düşük sosyoekonomik düzeydeki bölgelerde halen sorun olmaya devam etmektedir. Bu derlemede delta virüs enfeksiyonu ve son yıllarda ülkemizdeki prevalans değişikliği gözden geçirilmiştir. (*Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(1): 1-7)

Anahtar Kelimeler: HDV enfeksiyonu, prevalans

ABSTRACT

Hepatitis delta virus (HDV) infection is one of the important viral infectious diseases. HDV is a defective RNA virus that can infect only individuals who have hepatitis B virus (HBV). It is known that more than 15 million people are co-infected with HDV and HBV worldwide. The prevalence of HDV is declining in some endemic areas but increasing in northern and central Europe because of immigration. Despite the decrease of its prevalence in Turkey, delta hepatitis remains a significant health problem in parts of the country (especially southeastern of Turkey) with low socio-economic level. In this review, HDV infection and its prevalence in Turkey are evaluated. (*Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(1): 1-7)

Key words: HDV infection, prevalence



Grafik 1. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HDV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (Kaynak: Sağlık Bakanlığı verileri, alınma tarihi Nisan 2012)

Tablo 2. Ülkemizde delta hepatit olguları (14)

Olgu grubu	n	Anti-HDV pozitifliği %	ortalama
Akut viral hepatit	1416	%2,5-7,5	3%
Akut HBV enfeksiyonu	766	%2,5-21,8	8.10%
İnaktif HBV taşıyıcı	6613	%0,9-16,2	4.90%
Kronik HBV enfeksiyonu	5961	%9-51,7	20%
Karaciğer sirozu	1264	%23-74	32%
HCC	784	%4,2-45	23%

Tablo 3. Delta antikor pozitifliği 2000 yılı öncesi çalışmalar (14 no.lu kaynaktan kısaltarak alınmıştır)

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. Delta antikor pozitifliği 2000 yılı sonrası çalışmalar (14 no.lu kaynaktan kısaltarak alınmıştır)

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

Epidemiyoloji

- ◉ Parenteral
- ◉ Perinatal
- ◉ Horizontal
- ◉ Seksüel

HDV infeksiyonu coğrafi bölgelere göre ciddi farklılıklar göstermektedir!

Hepatitis D Virus

Bulaş Yolu

- **Perkütan maruziyet**
 - Damar içi madde kullanımı
- **Mukozal maruziyet**
 - Cinsel bulaş

Bulaş Yolları

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

Genotip

- Sekiz adet genotip mevcut
- Genotip-I: Tüm Dünya'da, en ciddi seyirli Yunanistan, İtalya, Afrika
- Genotip-2: 2a sıklıkla Asya'da, hafif seyirli; 2b ağır seyir, Tayvan
- Genotip-3: (Güney Amerika) Venezuela, Peru
- Genotip -4: Japonya
- Genotip 5-8: Africa

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

- Ülkemizde yapılmış çalışmalarda neredeyse %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

HDV infeksiyonu ve güncel durumu?

- Dünya'da HBV taşıyıcılarının %5'inin HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir
- Amazon bölgesinde hiperendemik seyir mevcut
- Prevelansın azaldığı düşünülmektedir

Sizce HDV sıklığı azalmakta mıdır?

Seroprevalence of Hepatitis D Virus and its Risk Factors in the West of Iran

Amir Houshang Mohammad Alizadeh^{a*}, Mitra Ranjbar^b, Ali Shabahang Saber Tehrani^a, Fariba Keramat^c, Moggan Mamani^c, Mehdi Rezazadeh^c, Peyman Aini^c, Alireza Khalilian^c, Amir Majlesi^c, Mehrdad Hajilooi^c

^aResearch Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

J Microbiol Immunol Infect 2010;43(6):519–523

Table. Age, sex, chronic hepatitis or carrier state, liver enzymes and positive HBeAg serology compared with anti-hepatitis D virus positive and negative groups^a

Characteristics	anti-HDV IgG positive (<i>n</i> =14)	anti-HDV IgG negative (<i>n</i> =67)	<i>p</i>
Sex, male	12 (85.7)	43 (64.2)	0.41
Age (yr)	36.9±12.6	35.4±15.6	0.77
Mother's carrier state	9 (64.2)	24 (35.8)	0.03
Blood transfusion	1 (7.1)	10 (14.9)	0.21
Intravenous drug abuser	2 (14.3)	5 (7.4)	0.21
HBeAg positive	6 (42.8)	17 (25.4)	0.16
Chronic hepatitis B	4 (28.6)	26 (38.8)	0.31
Hepatitis B carrier	10 (71.4)	38 (58.5)	0.41
Serum ALT (IU/L)	40.1±26.0	55.6±38.0	0.37
Serum AST (IU/L)	32.9±9.9	41.9±22.0	0.34

^aData presented as *n* (%) or mean ± standard deviation. IgG=immunoglobulin G; ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase.

HBsAg pozitif hastaların %17.3'ünde Delta Pozitifliği saptanmış

Değerlendirilen 81 hastanın 14'ü HDV pozitif

Ülkemizde HDV Prevelansı

Araştırmacı	Tarih Aralığı	Sağlıklı taşıyıcılarda %	Kronik hepatit B (%) hastalarında
Değertekin H.	2000-2006	4.6	16
Mıstık R.	1985-1999	5.3	18.1
Çelen MK.	2002-2004	6.0	27.5

Anti-HDV seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey

Mustafa K. Celen, MD, Celal Ayaz, MD, Salih Hosoglu, MD, Mehmet F. Geyik, MD, Mehmet Ulug, MD.



- 2002-2004 yılları arasında
- 889 inaktif hepatit B taşıyıcı
- 120 kronik hepatit B hastası değerlendirildi
- Taşıyıcılarda %6
- Kronik hepatit B hastalarında %27.5
- HBsAg taşıyıcılığının süresi uzadıkça, Delta infeksiyonu gelişme riskinin yükseldiği görüldü

Elazığ Bölgesinden bir çalışma...

- ◉ HBsAg pozitif 282 (KHB)
- ◉ 128 hastada Anti-HDV pozitif
- ◉ %45.5
- ◉ Bu hastaların 83 siroz...

Bahçecioğlu İH. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. J Viral Hepat. 2011

www.epikriz.com

Hasta Bilgileri Kullanıcı Bilgilerim Canlı Destek [MESAJ BIRAKINIZ]

Merhaba MUSTAFA KEMAL ÇELEN HEP-NET ? Güvenli Çıkış

Hasta Bilgileri

- Göstergeler
- Hasta Bilgileri
- Başvurular
- Randevu Takip
- Hasta Sorgulama
- Başvuru Sorgulama
- Grafik Çizimi
- Raporlar
- Projeler
- Veri Transferi

Hasta Bilgileri

Hastalarınızda Etken Madde Dağılımı

Etken Madde	Hasta Listesi
Adefovir	i
Entekavir	i
Klasik IFN	i
Lamuvudin	i
Peg IFN	i
Tenofovir	i

HEP-NET Son 1 Aylık Yeni Hasta Girişi



Ay	Yeni Hasta Girişi
1	357
2	232
3	182
4	149
5	91
6	64
7	64
8	64
9	64
10	64
11	64
12	64

HEP-NET (VHSD)

DELTA İNFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRÜ

- ◉ Ülke genelinde 7366 HBsAg pozitif tarandı
- ◉ 206 adet HDV pozitif hasta saptandı
- ◉ Anti-HDV pozitifliği %2.8
- ◉ GDA Bölgesinde bu oran %4.5

- ◉ Hastaların %63,6'sı erkek
- ◉ Yaş ortalaması $34,4 \pm 15,9$
- ◉ HBeAg pozitifliği %20.1

15 merkezin katıldığı bir çalışma...

Risk faktörleri...

- ◉ Erkek olmak
- ◉ 5 yıldan uzun süreli HBsAg taşıyıcılığı
- ◉ Ailede en az bir HBsAg pozitifliği
- ◉ Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaşamak

Patoloji ve Patogenez

➤ KC hasarını oluşturma şekli tartışmalıdır

- ❖ HDV sitopatik etkilidir ve HD Ag direkt sitotoksik etkilidir
→ Mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna rağmen parankimal mononükleer enflamatuvar hücrelerin bu bölgede az olması

Zuckermann JN et al. In Cohen J et al. eds., Vol 2
Infectious Diseases 2004:2011

Koff RJ et al. In Gorbach SL et al. eds. Infectious
Diseases 2004:770

- ❖ İmmun mekanizma ile KC hasarı → Transgenik farelerdeki her iki HDV Ag isoformlarının eksprese edilmesi ile hepatosit hasarı görülmemiş

Davies S et al. J Virol 1994;68:1052

Hepatit Delta'da klinik...

- **Koinfeksiyon**

- Akut hastalık seyri şiddetlidir
- Kronik infeksiyon riski düşüktür

- **Süperinfeksiyon**

- Genelde kronik HDV infeksiyonu gelişir
- Kronik infeksiyon riski yüksektir
- Akut hepatit şeklinde seyredebilir

Koenfeksiyon

- HBV ve HDV enfeksiyonunun aynı anda alınmasıdır.
- Klinik olarak akut HBV'den farklılık görülmez.
- Daha ağır, fulminan riski akut HBV'den fazla
- İki ALT ve AST peak görülür
- Kronikleşme oranı HBV ile aynıdır (<%5)

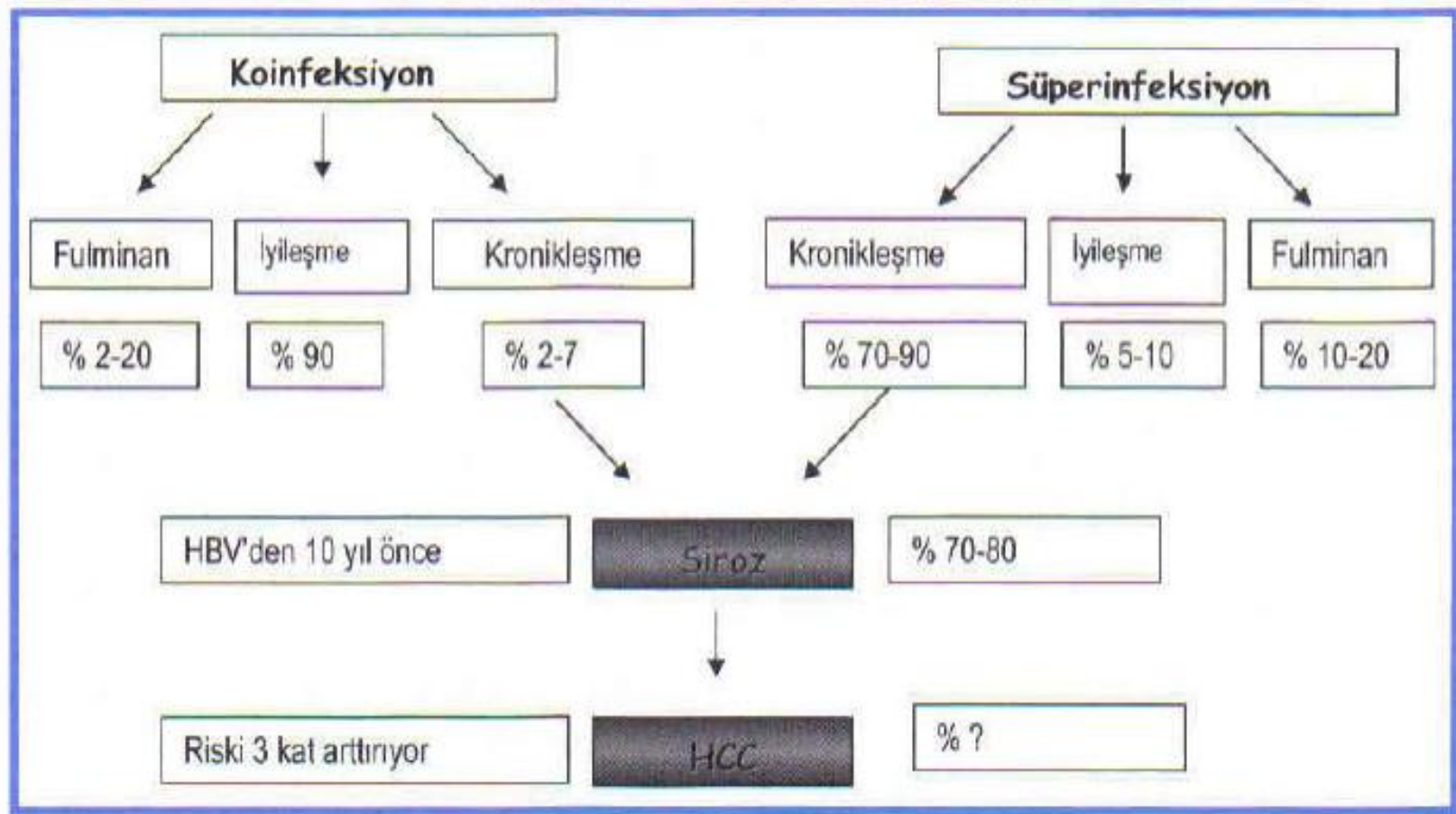
Süperenfeksiyon

- HBV ile kronik enfekte kişilerin sonradan HDV ile enfekte olması
- Ciddi seyirli akut enfeksiyon
- Tamamına yakını kronikleşir (~%80)

Kronik HDV

- Kronik delta hepatitine spesifik bulgu yoktur.
- Semptomlar: halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda ağrı
- FM: kronik hepatit veya siroza ait bulgular
- Hepatosellüler karsinoma ile HDV arasında ilişki Ø
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda HBV rekürrensi olmadan HDV rekürrensi olabilir

HDV & Doğal Seyir

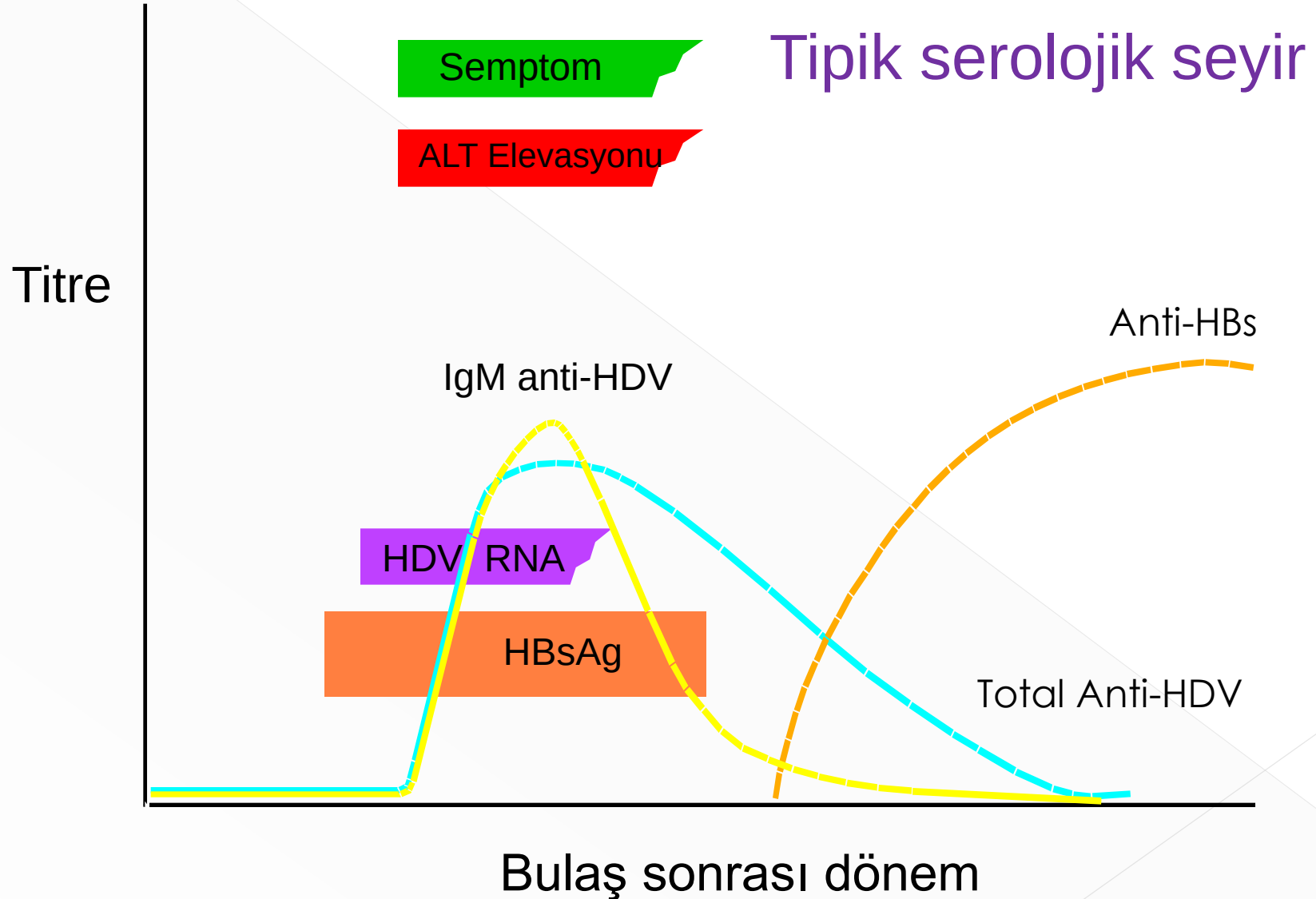


Tanı

Koenfeksiyon

- Geç inkübasyon döneminde ve hastalığın başlangıcında HD Ag serumda saptanabilir.
- HDV RNA serumda moleküler hibridizasyon veya RT-PCR ile gösterilebilir .
- Koenfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki anti HBc Ig M'dir.

HBV - HDV Koinfeksiyon

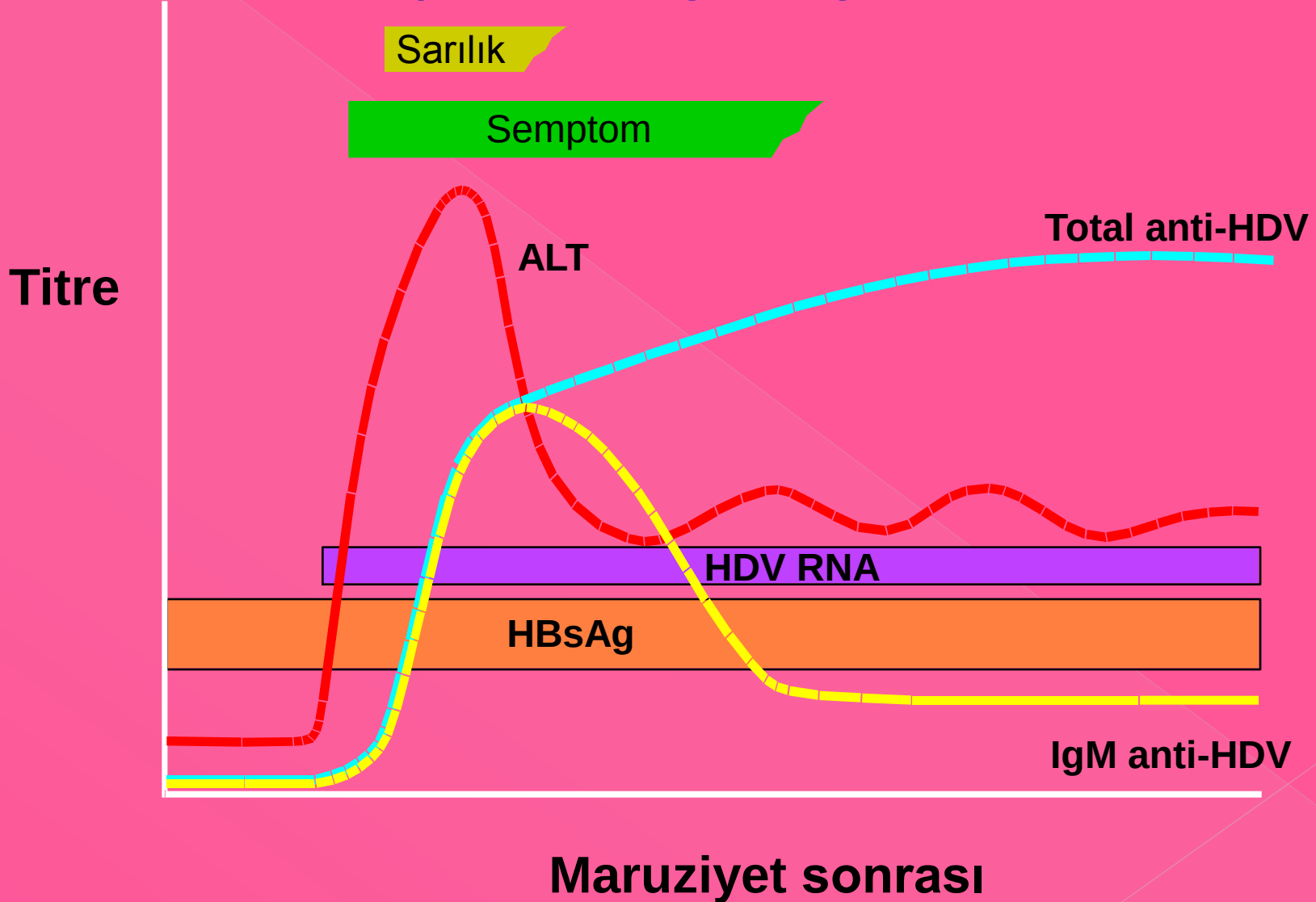


- Karaciğerde Delta antijeni immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir. Altın standarttır.
- Anti HDV IgM etkenin alınmasından sonra 1 ay içinde serumda RIA veya ELISA ile saptanabilir. 2-4 hafta içinde kaybolur. Anti HDV IgG antikorları ortaya çıkar.
- Anti HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür.

- Ig M antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterir, tersine persistansı ise kronikleşmeye gidişin göstergesidir.
- Standart testlerde anti HDV IgG ve IgM antikorları birlikte (anti delta) ölçülmektedir.
- İnfeksiyonun seyri sırasında HDV'nin HBV replikasyonunu baskılayabilmesi nedeniyle HBs Ag kaybolabilir.
- Delta koinfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti delta antikor pozitifliğinin olması ile konur.

HBV - HDV Süperinfeksiyon

Tipik serolojik seyir



Tanı

- ◉ HBsAg pozitif
- ◉ Anti-Delta pozitif
- ◉ Histolojik tanı
- ◉ HDV- RNA pozitif
- ◉ ALT normal veya yüksek
- ◉ Altı aylık izlem

Hepatit Delta İnfeksiyonu ve Seyri

- ◉ Ko-infeksiyonunda fulminant seyir ↑
- ◉ Süper infeksiyonda persistan seyir ↑
- ◉ Kronik hepatit Deltada yıllık mortalite %7-9
- ◉ 2-5 yıllık izlemde, siroz gelişme riski %20
- ◉ HCC riski, HBV'ye göre 3 kat fazla

Delta İnfeksiyonunda Son Durum !

- ◉ 30 yılı aşkın bir süredir içimizde
- ◉ Karaciğer sirozu ve HCC ile doğrudan ilişkilidir
- ◉ Oral antiviral ? **Süda Hocam anlatacak**
- ◉ Pegile interferon alfa kullanımı viral yükü %25 oranında negatifleştirmektedir
- ◉ Geleceğin tedavisi

“Prenylation İnhibitörleri”

Sonuç Olarak

- ◉ HDV, viral hepatit etkenleri arasında **prognozu en kötü olandır**
- ◉ Etkin tedavi seçeneğinde sadece **pegile-interferon**
- ◉ Tedavi süresi mevcut SUT ile **12 ay**
- ◉ **Çok sayıda gizli vaka mevcut**