

*Mikrobiyoloji*

*Patogenez*

*Epidemiyoloji*

B18.0

# KRONİK HEPATİT B, DELTA AJANLI

Doç.Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

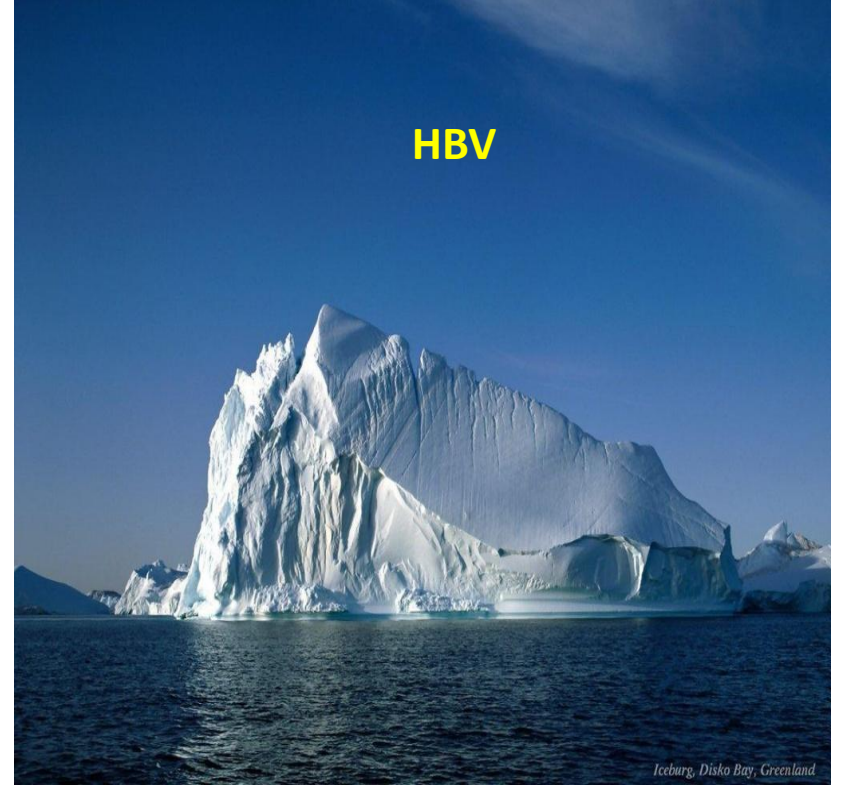
Dicle Üniversitesi

# HBV mi? HBV, Delta ajanlı mı?

**HBV,DELTA AJANLI**

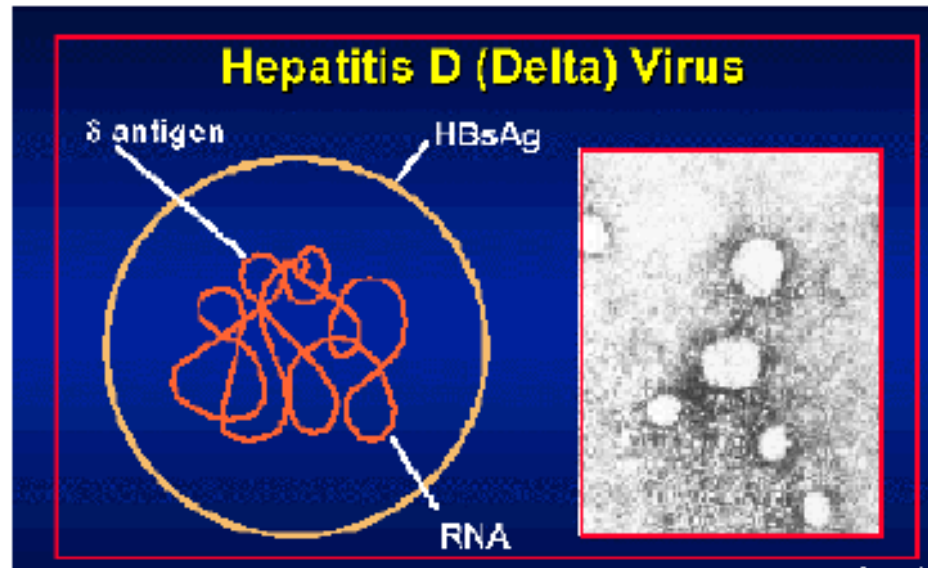


**HBV**



**BAKIŞ AÇISI ÖNEMLİDİR!**

# MİKROBİYOLOJİ



# 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

# 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

- 1977 yılında Rizzetto tarafından HBV'nin yeni bir varyantı olarak tanımlandı
- 1980 yılında aslında yeni bir virüs olduğu anlaşıldı
- HDV, defektif bir virüstür
- 36 nm çapında, 68 kDA
- Tek sarmallı RNA virüsü

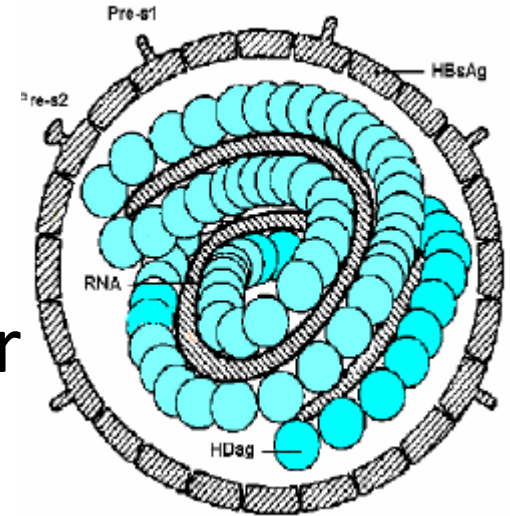
- 1700 nükleotid
- Tek zincirli dairesel RNA
- S-HDAg, L-HDAg
- HBsAg ve konak hücre lipidlerinden oluşan dış zarfı mevcut

- S-HDAg; RNA replikasyonunu uyarır ve Ribozom aktivitesini düzenlemektedir
- L-HDAg; Vironun morfogenezi aşamasında HBsAg etkileşimi için gereklidir.



# HDV

- Sadece hepatositlerde replike olur
- En küçük genoma sahiptir
- Defektif bir RNA virüsüdür
- Hepatositlere girişi ve reseptör mekanizması tam olarak bilinmemektedir
- L-HBsAg → PreS1 aminoterminal bölgesi hücreye giriş bölgesi olarak kabul edilmektedir



- HDV replikasyonu, HBV'den tamamen bağımsız olarak gerçekleşmektedir
- Hücrenin çekirdeğinde «rolling circle» mekanizması ile replikasyon başlamaktadır
- Bitki viroidlerindeki benzer şekilde multimerik antijenomik RNA moleküllerinin sentezlendiği düşünülmektedir

# Replikasyon aşamasında...

## Üç çeşit RNA mevcut

- Circle genomic RNA
- Circle tamamlayıcı antigenomic RNA
- Lineer polyadenlate antigenomic RNA

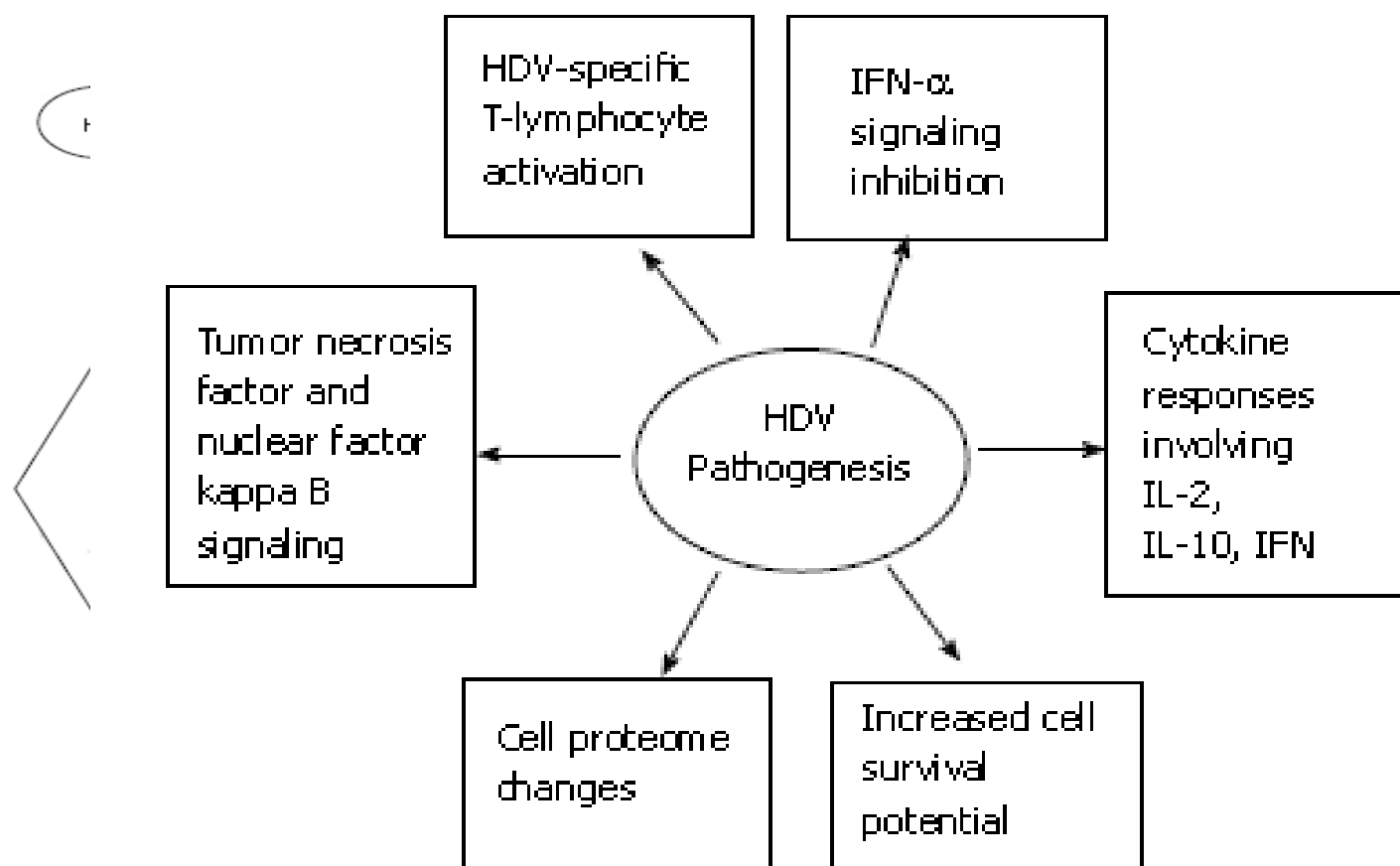
Bu sayede HDag yapısı okunur (mRNA)

# RNA polimeraz II

- HDV RNA kopyalandıktan sonra transkripsiyonel aktivite durmadan devam eder
- Circle viral RNA kalıplarından multimerik lineer genom ve antigenom kriptleri oluşur
- Bunlardan da yeniden genomik ve antigenomik HDV-RNA'lar oluşur

- HDV replikasyon döngüsünde; S-HDAg ve L-HDAg'yi kodlayan genomik ve antijenomik farklı uzunlukta RNA parçaları üretilir
- Lineer monomer kendi üzerinden kıvrılarak enfeksiyöz circle formları oluşturmaktadır
- HDVRNA'nın başlaması için mutlaka S-HDAg'nin varlığına ihtiyaç vardır

## Life cycle and pathogenesis of HDV



# 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

- HDV infeksiyonunun seyri fulminant yetmezlikten, karaciğer sirozuna ve HCC'ye kadar değişmektedir
- Ancak *spontan remisyondan progressif seyre* kadar farklı patogenezin sebebi hala net olarak bilinmemektedir



# Patogenezi

- Diğer Hepatit etkenlerinden farklı değil
- Akut hepatitte portal alan ve parankimde lenfosit ve makrofajlar hakimdir
- Hepatositlerde şişme ve eozinofilik nekroz izlenir
- Kronik hepatitte portal yerleşimli nekroz ve inflamasyon hakimdir

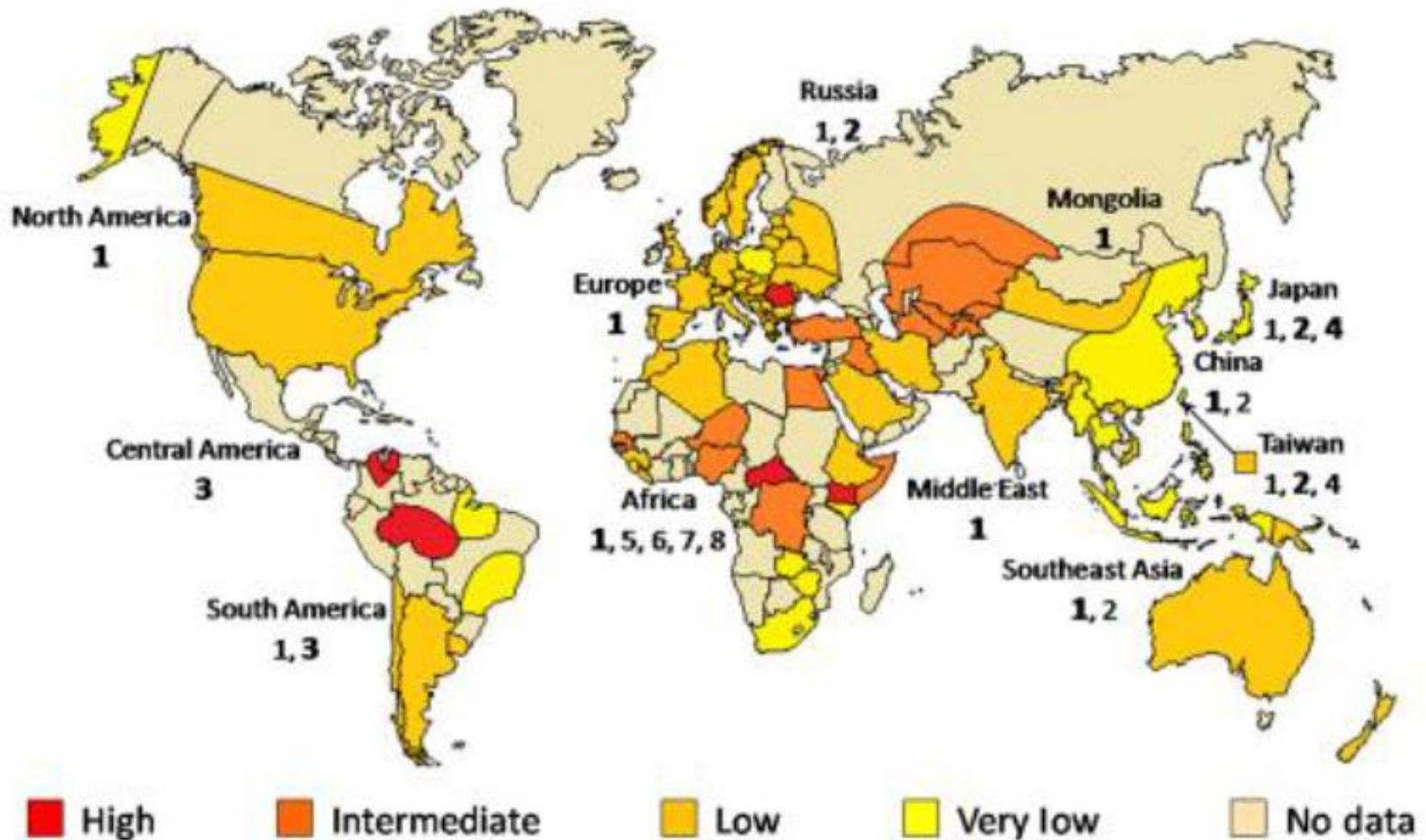
# Farklı Görüşler Hakim

- Hepatosit üzerinde doğrudan toksik etkisi yok
- Konağın immun cevabı önemli rol oynamaktadır
- Progressif seyirde IL-10 salgılayan T hücrelerinin sıklığı ve T-helper 2 hücreleri önemli rol oynamaktadır
- Viral klirens için CD4 ve CD8 temelli TH-1 adaptif immun cevap son derece etkindir

# CD4 & CD8

- CD8 sitotoksik T lenfositler HDV spesifik cevabı belirlemektedir
- CD4 aktif olmayan infeksiyonlarda antiviral immun cevapta rol oynamaktadır

# EPİDEMİYOLOJİ



# Epidemiyoloji

- Parenteral
- Perinatal
- Horizontal
- Seksüel

HDV infeksiyonu coğrafi bölgelere göre ciddi farklılıklar göstermektedir!

# *Hepatitis D Virus*

## *Bulaş Yolu*

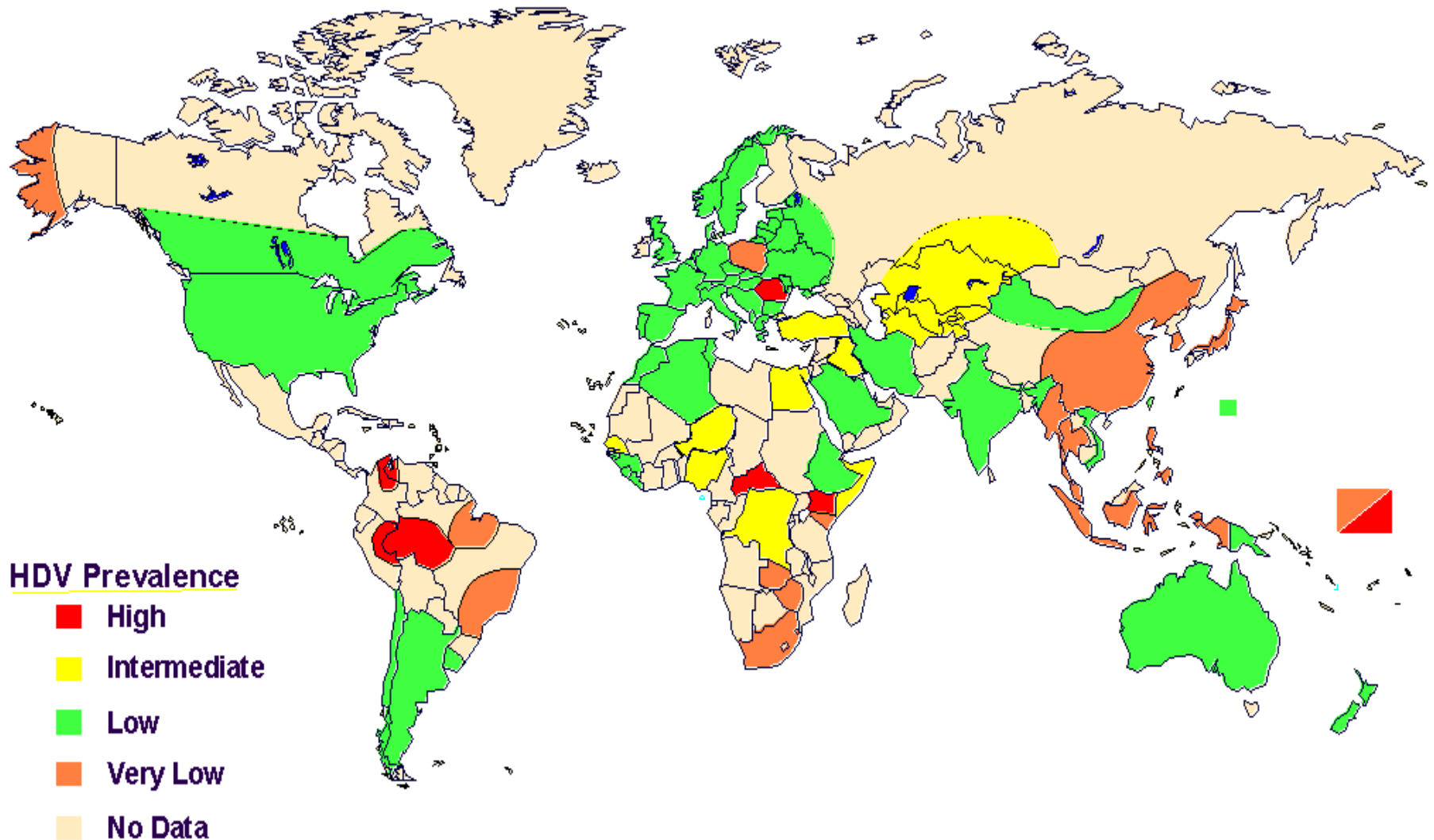
- **Perkütan maruziyet**
  - Damar içi madde kullanımı
- **Mukozal maruziyet**
  - Cinsel bulaş

# 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?

# Geographic Distribution of HDV Infection





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

Amir Houshang Mohammad Alizadeh<sup>a\*</sup>, Mitra Ranjbar<sup>b</sup>, Ali Shabahang Saber Tehrani<sup>a</sup>, Fariba Keramat<sup>c</sup>, Moggan Mamani<sup>c</sup>, Mehdi Rezazadeh<sup>c</sup>, Peyman Aini<sup>c</sup>, Alireza Khalilian<sup>c</sup>, Amir Majlesi<sup>c</sup>, Mehrdad Hajilooi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Research 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<sup>a</sup>

| 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     |

<sup>a</sup>Data 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

# *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**

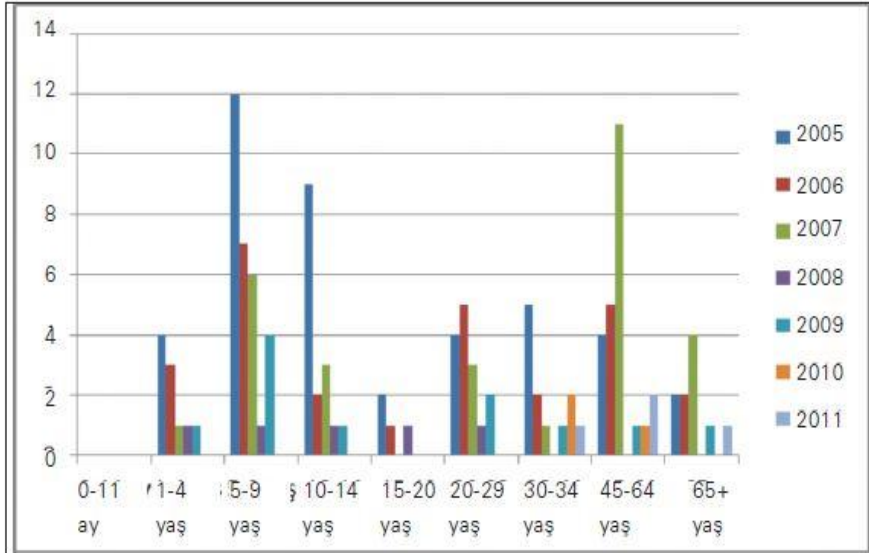
Hepatitis delta virus (HDV) enfeksiyonu önemli viral enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Defektif bir virüs olan HDV sadece hepatit B virüs (HBV) varlığında enfeksiyona yol açabilmektedir. Dünyada yaklaşık 15 milyon kişinin HDV ve HBV ile koenfekte olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde HDV prevalansı 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    |



# 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

**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**

| Gün | 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                |
| 13  | 64                |
| 14  | 64                |
| 15  | 64                |
| 16  | 64                |
| 17  | 64                |
| 18  | 64                |
| 19  | 64                |
| 20  | 64                |
| 21  | 64                |
| 22  | 64                |
| 23  | 64                |
| 24  | 64                |
| 25  | 64                |
| 26  | 64                |
| 27  | 64                |
| 28  | 64                |
| 29  | 64                |
| 30  | 64                |
| 31  | 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

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

APASL 2012



BILL

Registered with Registrar of Newspapers in India, vide Regn. No. M/PNG 00850/12/2007 ISSN 0973-7510

**Journal of Pure & Applied Microbiology**  
*An International Research Journal of Microbiology*

Dr. M. N. Khan  
Editor

S4,  
Shahj  
C  
E-r  
DIA.

DEC 2013

S.No. JPAM/1650/13  
M/s. Received on 28/02/2013

**Celal Ayaz**

Dear Dr. ....  
Dicle University, Faculty of Medicine,  
Department of Infectious Diseases, Diyarbakir, Turkey

**Ayaz C, Tekin Koruk S, Asan A, Yamazhan T, Aygen B, Tosun S, Celen MK, Tabak F.  
Ve HEP-NET çalışma grubu.2011**

# Dokunmasam olmaz..!!!!

- SUT....
- Kronik Hepatit Delta
- Pegileinterferon-alfa
- Endikasyon dışı onay
- Gerekli mi?
- Prospektüs bilgisinde delta hepatitte ödenir yazmıyormuş?????

KEŖKE HERŖEY BU KADAR  
BASİT OLSAYDI

TEDAVİ ☺ YANITI ?

HBV

HDV

HBV/HDV İNFEKSİYONU