

Hepatit Delta Virus; Viroloji- Epidemiyoloji

Dr.Funda Şimşek

Çanakkale, Ocak 2015

Sunum Planı

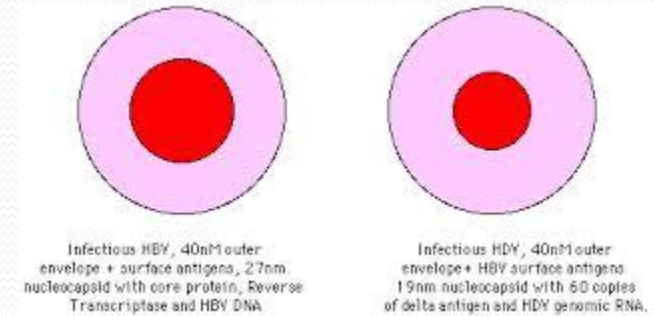
- Delta virus özellikleri
- Replikasyon
- Patoloji- Patogenez
- Epidemiyoloji
- Bulaş yolları
- Risk faktörleri

Tarihçe

- İlk defa 1977 yılında Rizetto tarafından tanımlanmış
- Kronik HBV hastalarının karaciğer biyopsilerinde immunofloresan yöntemiyle yeni bir nükleer antijen
- Delta ajanı olarak adlandırılmış
- 1983 'te **Hepatit Delta virusu (HDV)** adını almıştır.

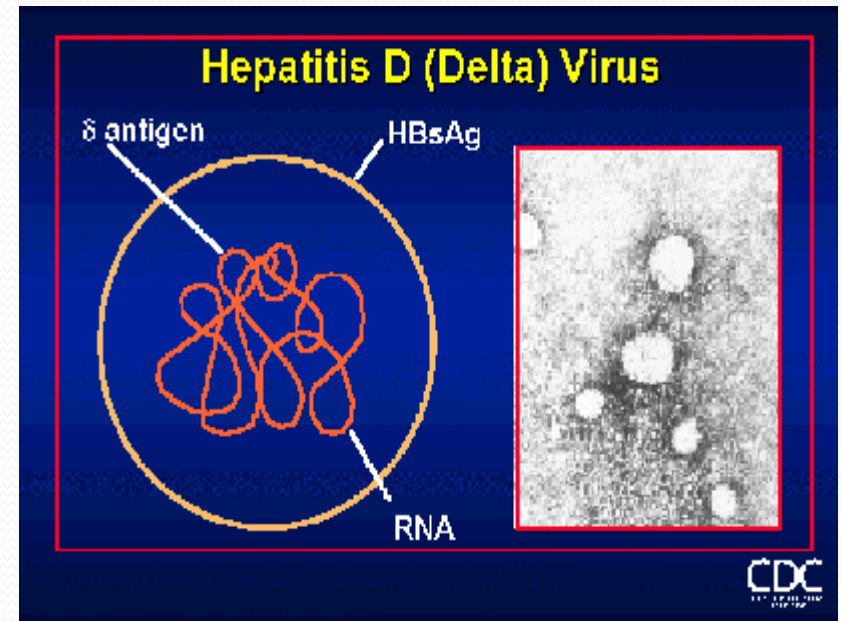
HDV

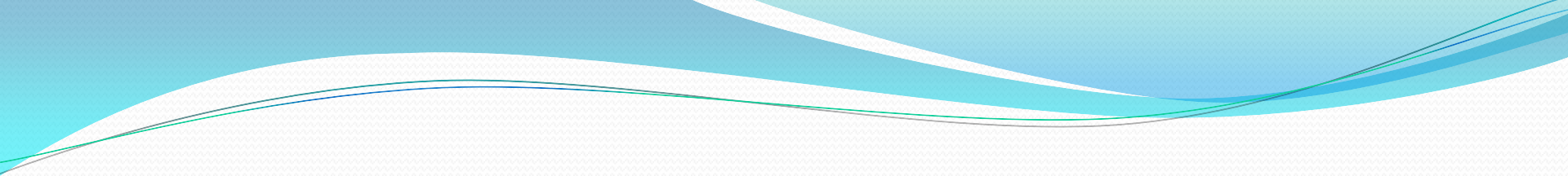
- HDV, defektif bir virüstür
- 36-43 nm çapında, 68 kDA , zarflı
- 1,7 kb uzunluğunda tek sarmallı RNA virüsü,
- Düzensiz, küresel ve HBV'den küçüktür
- Hayvan virusları içinde bilinen en küçük genoma sahip



HDV

- Nukleokapsid; genomik RNA ve delta antijeninden (HDAg) oluşur.
- HDAg virusun kodladığı tek protein
- HBsAg ve konak hücre lipidlerinden oluşan dış zarfı mevcut



- 
- HBsAg olmazsa replikasyon olmaz.
 - HBsAg virusun maturasyonu, hücreden hücreye geçebilmesi ve varlığını sürdürebilmesi için gerekli.

Replikasyon

- HDV, sadece hepatositlerde replike olur.
- Hepatositlere girişi ve reseptör mekanizması tam olarak bilinmemektedir.
- * HBsAg PreS1 aminoterminal bölgesi ile hepatosit yüzeyi etkileşimi sonucu olduğu kabul edilmektedir..
- Virusun RNA polimeraz enzimi yoktur ve hücresel RNA polimeraz II aracılığı ile replike olur.

HDV ile enfekte hücrede;

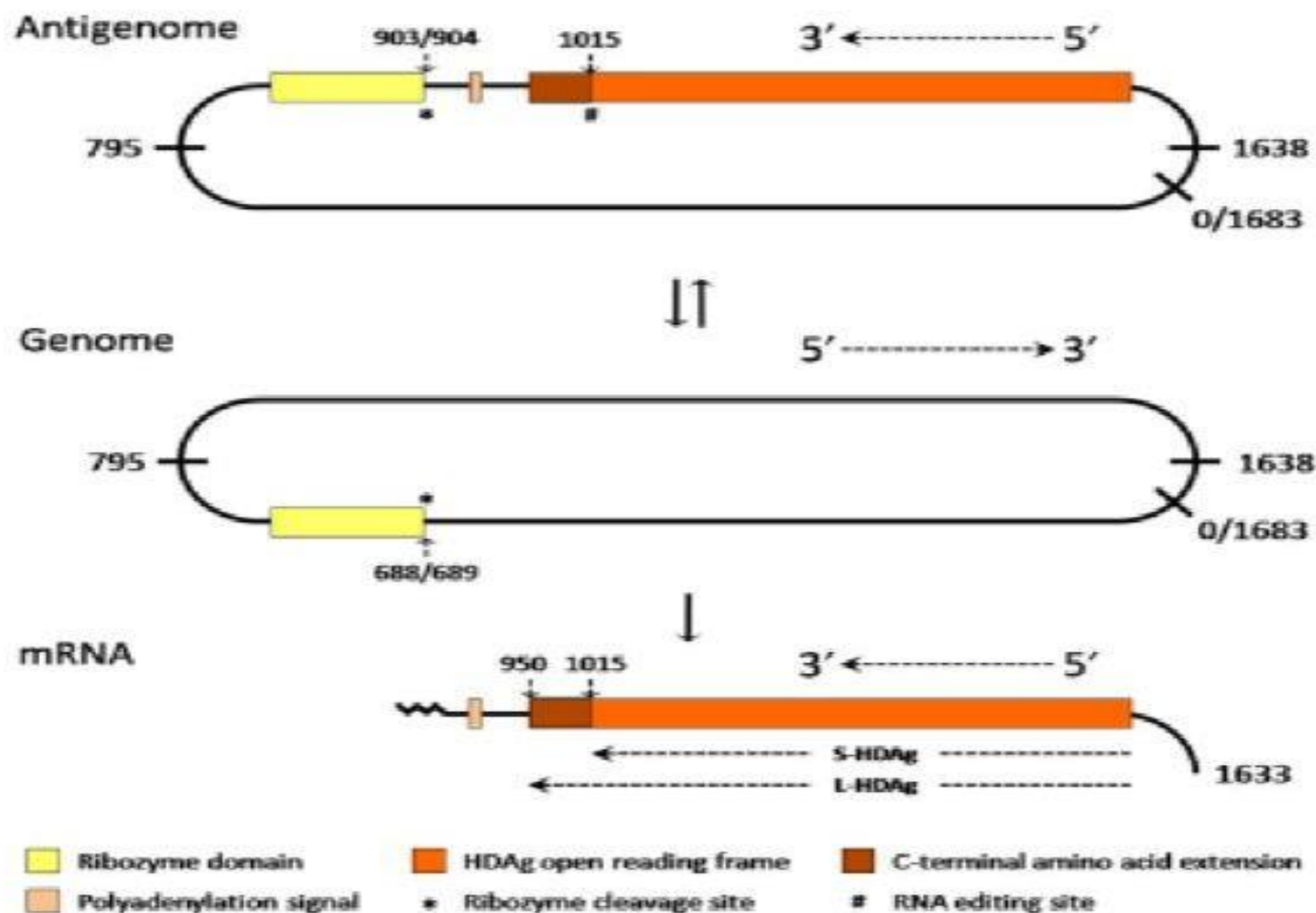
- Replikasyon aşamasında...
- *Üç çeşit RNA mevcut*
- Sirküler yapıdaki genomik RNA
- Sirküler tamamlayıcı antijenomik RNA
- HDAg sentezleten lineer RNA

HDV

- HDAg virusun kodladığı tek protein
- Büyük ve küçük olmak üzere 2 formda bulunur.
- L-HDAg 27 kD
- S-HDAg 24 kD

HDV

- S-HDAg; RNA replikasyonu için gereklidir ,
- Ribozom aktivitesini düzenlemektedir
- L-HDAg; Vironun oluşum aşamasında HBsAg etkileşimi için gereklidir.



Replikasyon

- HDV replikasyon döngüsünde; S-HDAg ve L-HDAg'yi kodlayan genomik ve antijenomik farklı uzunlukta RNA parçaları üretilir
- Oluşan lineer monomer yapılar kendi üzerinden kıvrılarak enfeksiyöz dairesel formları oluşturmaktadır.

Replikasyon

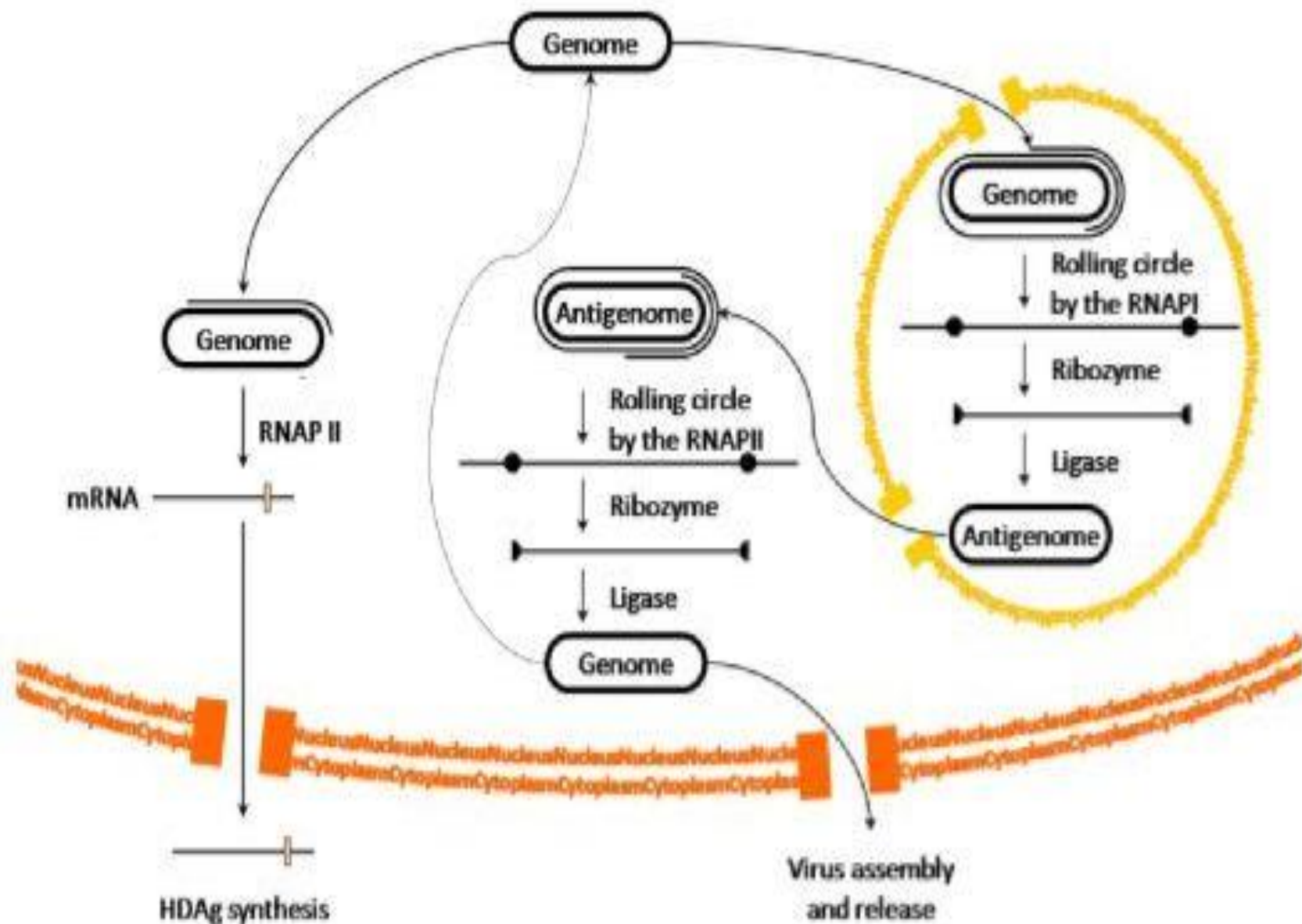
- Replikasyon hücre çekirdeğinde gerçekleşir.
- RNA pol II, HDV RNA'yı bir kere kopyalamaya başladığında transkripsiyonel aktivitesini durmadan sürdürür.

Replikasyon

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

Replikasyon

- *Replikasyon sırasında, konağa ait adenoazin deaminaz enzimi ADAR1'in işleme aktivitesi ile L-HDAg'yi kodlayan antijenomik RNA'lar üretilir.
- HDV replikasyonu, HBV'den tamamen bağımsız olarak gerçekleşmektedir.



Virusun Oluşumu

- Sentezlenen genom RNA sı HDAG ile bağlanır.
- Bir yandan da HDAG dimerizasyonu ile nükleokapsid oluşur.
- Hücre çekirdeğindeki nükleokapsid ER da HBsAg ile etkileşerek zarfını kazanır.

Patogenez

- Karaciğer hasarını oluşturma şekli tartışmalı,
- Hepatosit üzerinde doğrudan toksik etkisi yok
- HD Ag toksik olduğu gösterilmiş,
- Konağın immun cevabı önemli rol oynamaktadır
- HBV nin genotipi ve replikasyon düzeyi,
- Virusa ait faktörlerden genotip ve HD Ag tipi karaciğer hasarını belirler.

Patogenezi

- HDV enfeksiyonunun karaciğerdeki hasarı; hafif hepatitden fulminan hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanır.
- Ancak spontan remisyondan *progressif seyir* kadar farklı patogenezin sebebi hala net olarak bilinmemektedir.

Patogenez

- *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.

Patogenez

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

Patoloji

- HDV ye bağı hepatitlerin diğ hepatitlerden ayırıcı farklı bir özelliğı yoktur.
- Akut hepatitte karaciğ parankimi ve portal alanlarda başlıca lenfositler ve makrofajlar hakim,
- Hepatositlerde şişme ve eosinofilik nekroz görülür.
- Kronik hepatitte portal yerleşimli nekroz ve inflamasyon hakimdir

Epidemiyoloji

- 350 milyon HBV taşıyıcısı: %5 'i HDV ile enfekte ~ 10-15 milyon kişi
- Epidemiyolojik çalışmalarda HDV prevalansının ülkelere göre farklılık gösterdiği görülmüştür.

*Amazon bölgesinde hiperendemik seyir mevcut

HBV'ye bağı 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

Genotipler 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

*Genotip5-8: Africa

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

Dünyada...

- HDV prevalansı Vietnam ve Endonezya hariç HBV nin yüksek endemik olduğu bölgelerde daha yüksektir.
- HDV prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da düşüktür .
- HDV enfeksiyonu Doğu Avrupa, Güney Amerika, Akdeniz ülkeleri ve Batı Asya'da daha sık görülür

Dünyada...

- Geleneksel olarak HDV için endemik bölgeler Afrika, Amazon 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 Prevalansı...

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

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

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

Türkiye’de akut ve kronik karaciğer hastalıklarında hepatit delta virus infeksiyon prevalansı: Yapılmış klinik çalışmaların analizi

Halil DEĞERTEKİN, Kendal YALÇIN, Mustafa YAKUT

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Dicle University School of Medicine, Diyarbakir

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 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

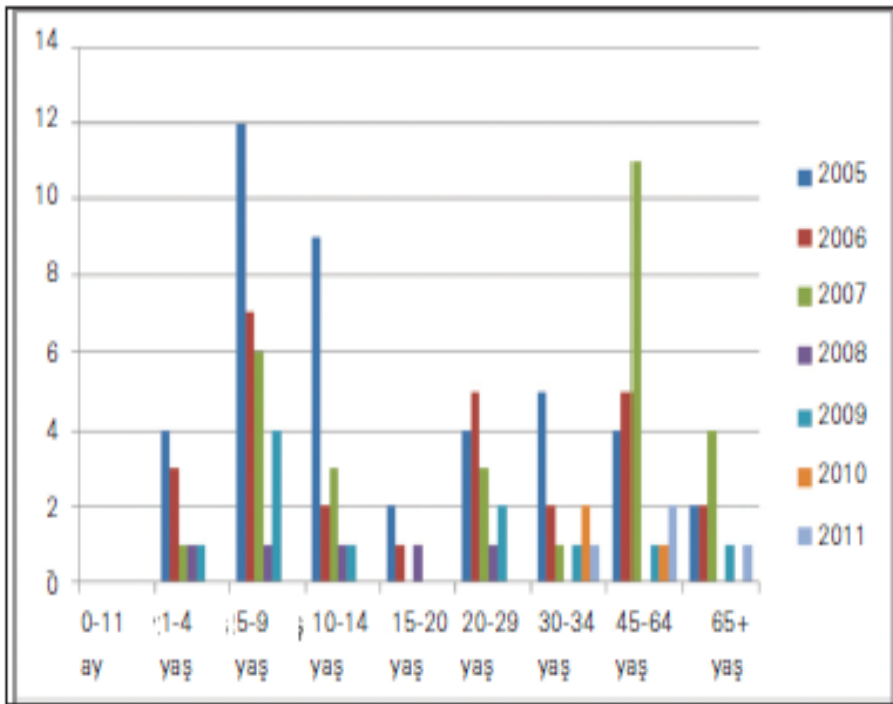
Hepatit delta virus (HDV) enfeksiyonu önemli viral enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Defektif bir virüs olan HDV sadece hepatit B virüs (HBV) varlığında enfeksiyona yol açabilmektedir. Dünyada yaklaşık 15 milyon kişinin HDV ve HBV ile koenfekte olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde HDV prevalansı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

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2010-2013 Yılları Arasında Başvuran Hastaların HBsAg ve Anti-HDV Seroprevalanslarının Değerlendirilmesi

Evaluation of HBsAg and Anti-HDV Seroprevalance of Patients who Admitted to Ankara
Numune Training and Research Hospital Between 2010 - 2013

Yakup GÜRKAN, Alparslan TOYRAN, Altan AKSOY, Feride Alaca ÇOŞKUN, Feyza ÇETİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

- 202 704 hastada HBsAg 9786 hastada pozitif (%4,8)
- HBsAg pozitif 9786 hastadan 2119 tanesine anti-HDV tetkiki istenmiş ,88 hastada pozitif (%4,2) sonuç elde edilmiş,
- Anti- HDV pozitif hastaların 25 tanesinin (%28,4) kadın,
- 35-65 yaş aralığında enfeksiyon daha sık

- Anti-HDV pozitif hastaların primer hastalıkları;
- 74 tanesinin (84,1) kronik hepatit B (inaktif HBsAg taşıyıcısı veya kronik aktif hepatit),
- 9 tanesinin (%10,2) siroz ,
- 5 tanesinin (%5,7) hepatoselüler kanser tanılı

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.

Risk Faktörleri

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

HDV- Sonuç

- HDV enfeksiyonunun yaygınlığı, HBV enfeksiyonundan daha az olmakla birlikte oluşturduğu hastalık tablosunun daha ağır olması nedeniyle halen önemini ve ciddiyetini korumaktadır.

HDV- Sonuç

- Son yıllarda ülke genelinde hepatit D virusu enfeksiyonu azalmakla birlikte Hepatit D virusu enfeksiyonu ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu'da ciddi bir sorundur.
- HBV enfeksiyonu olan olguların delta virüs enfeksiyonu yönünden de tetkik edilmesi kesinlikle önemlidir.

