



HEPATİT DELTA VİRÜS EPDEMIYOLOJİ VİROLOJİ PATOGENEZ

Dr. Bahar Örmen

İzmir K.Ç.Ü. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

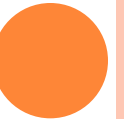
İnfeksiyon Hastalıları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

HEPATİT DELTA VİRÜS (HDV)

- Defektif bir virüs
- Satelit bir virüs
- Sadece Hepatit B Virüs (HBV) ile infekte kişilerde viral hepatit etkeni
- Diğer satelit virüslerden farkı HBV den bağımsız replike olabilmesi
- HBV ile dizi homolojisi göstermemektedir



DELTA EPİDEMİYOLOJİSİ



- Dünyada 350 milyon HBV taşıyıcısının %5'i
- 15-20 milyon kişinin HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir
- HDV nin **8 genotipi** tanımlanmış
- **Genotip 1:** tüm dünyada yaygındır.En ciddi seyir!!!
Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Amerika, Kuzey Afrikada
- **Genotip 2:** Uzak Doğu (Japonya,Tayvan,Rusya)2a hafif, 2b ağır seyir!!
- **Genotip 3:** Amazon bölgesi fulminan hepatit!!!
- **Genotip 4:** Japonya,Tayvan
- **Genotip 5-8:** Afrika

Mısıtık R. Hepatit D virüs ve enfeksiyonları,Türkiye Klinikleri 2013; 6(1)

Rizzetto M. Hepatit D Virus: Introduction and Epidemiology Perspectivesinmedicine.cship.org/2015:5

PascarellaS, Negro F. Hepatit D virus: an update Liver International, 2010 ISSN 1478-3223



HDV endemisitesi

AntiHDV pozitifliği

- Çok düşük endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında %0-2
Kronik HBV de $< \%10$
- Düşük endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında % 3-9
Kronik HBV de %10-25
(kan ve vücut sıvılarıyla bulaş yüksek)
- Orta HDV endemisite: İnaktif HBV taşıyıcılarında % 10-19
Kronik HBV de % 30-60
- Yüksek HDV endemisite: İnaktif HBV taşıyıcıları $\geq \% 20$
Kronik HBV de $> \% 60$



- Prevalansın yüksek olduğu bölgeler:

Akdeniz havzası,

Ortadoğu,

Orta ve Kuzey Asya,

Batı ve Orta Afrika,

endemik

Amazon havzası, Venezuela, Kolombiya,

Pasifik deki bazı adalar

hiperendemik

- Uzak Doğu da HDV prevalansı düşük

- Ancak Tayvan, Çin ve Hindistan'da mevcut



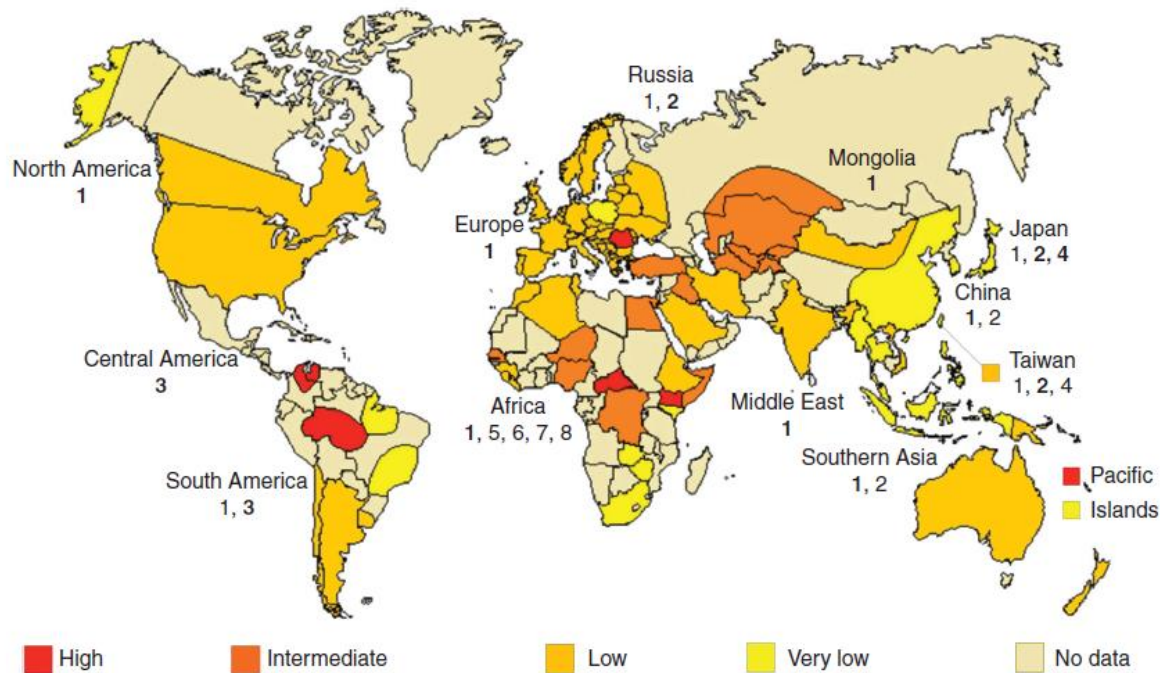


Figure 2. Schematic representation of the main areas of HDV globally onto which the predominant hepatitis D virus (HDV) genotype for each geographical area has been superimposed. (From Negro 2014; reproduced from © 2013 John Wiley and Sons.)

Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology

Mario Rizzetto

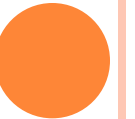
Division of Gastroenterology, University of Torino, 10126 Torino, Italy

Correspondence: mrizzetto@cittadellasalute.to.it

- Son 20 yılda İtalya, İspanya, Tayvan ve Türkiye’de HDV prevalansında belirgin düşüş olmuştur. Genç yaş grubunda belirgindir.

- **Bu düşüşün nedenleri:**

- ✓ HBV ye karşı aşılama kampanyaları
- ✓ Gebelerin ve kan ve kan ürünlerinde sistematik taranması
- ✓ Sağlık çalışanları arasında kan yoluyla bulaşan hastalıklar açısından korunma önlemlerinin uygulanması
- ✓ Tek kullanımlık enjektör kullanımına geçilmesi
- ✓ Sosyoekonomik şartların iyileşmesi
- ✓ Toplumda HIV enfeksiyonu nedeniyle cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı farkındalık artışı



Avrupada 1980-2010 Dönemi HDV Epidemiyolojindeki Değişim

- Ancak Avrupa'da 90 lı yılların sonunda infekte hasta sayısındaki azalma durdu
- Prevalans Londrada,İtalyada stabil kaldı
- Fransada artış görüldü
- Endüstrileşmiş ülkelerdeki bu tekrar artışın nedeni **Doğu Avrupa, Afrika, Orta Doğu, Türkiye ve eski Sovyetler Birliğinden** olan göçlerdir
- Bunun yanı sıra intravenöz ilaç kullanımı,seksüel temas ve dövme gibi işlemlerde bulaş nedenidir
- Avrupa ülkelerinde azalan yerli-yaşlı HDV popülasyonun yerini, HDV nin endemik olduğu bölgelerden gelen genç HDV li göçmenler aldı
- Bu göçmen hastalarda hastalık daha ciddi ve hızlı ilerleme göstermektedir



Avrupada 1980-2010 Dönemi HDV Epidemiyolojindeki Değişim

- İtalya'da %24%14
- İspanya'da %15....%7.9
- Tayvan'da %23....%4.2
- Türkiye'de %31...%11 gerilemiş
- **Son 10 yılda** Almanya, İngiltere ve Fransa'da anti -HD oranları değişmemiştir
- **Almanyada** %8-10 (>%75'i Türkiye, Doğu Avrupa ve eski Sovyetler Birliğiden gelen göçmenler)
- **Güney Londra'da** %8.5 (**Afrika ve Doğu Avrupadan gelen göçmenler**)
- **Fransada** belirgin bir artış var (**Afrikalı göçmenler**)
- Kuzey Avrupa ülkelerinde risk gruplarında görülür
- Avusturya; İrlanda, Polonya,Belçika, Çek Cumhuriyeti,İsviçre'de ise prevalans %5 (**IV ilaç bağımlıları**)



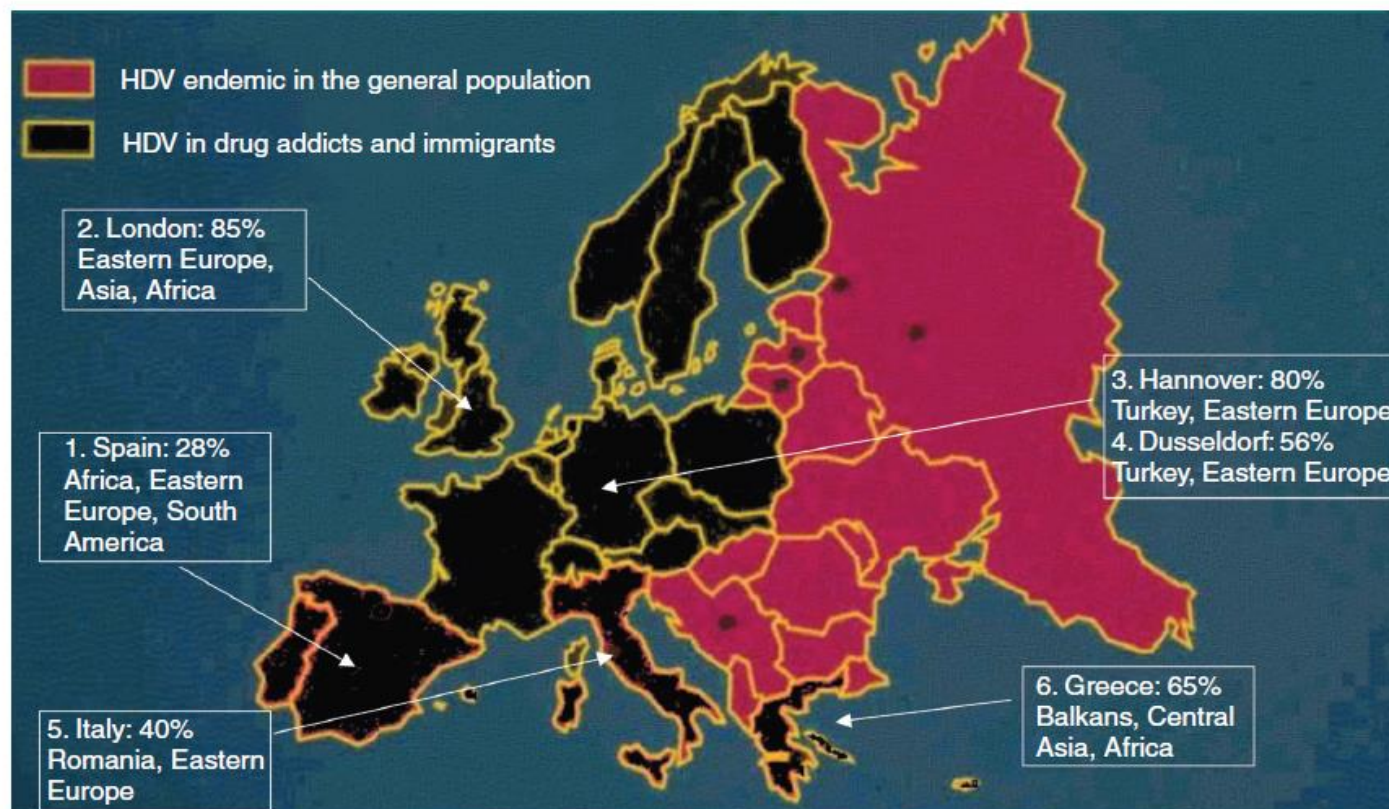


Figure 4. Epidemiology of hepatitis D virus (HDV) in Europe in 2012. Prevalence of immigrants among HDV⁺. (1) Data from Buti et al. (2011), (2) data from Cross et al. 2008, (3) data from Wedemeyer and Manns 2010, (4) data from Rizzetto and Ciancio 2012, and (5) data from Brancaccio et al. 2014.

Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology

Mario Rizzetto

Division of Gastroenterology, University of Torino, 10126 Torino, Italy

Correspondence: mrizzetto@cittadellasalute.to.it

TÜRKİYE'DE HDV EPİDEMİYOLOJİSİ

- Ülkemiz HDV açısından orta endemisite bölgesinde yer almaktadır
- Ülkemizde HDV genotip 1 görülmektedir
- Ülkemizde daha sık olarak HDV süperenfeksiyon şeklinde görülmektedir



Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies. Turk J Gastroenterol 2006; 17(1): 25-34.

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

Türkiye'de HDV prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada

- 1980-2005 yılları arası değerlendirme yapılmış;
- Delta antikor pozitifliği; Akut Hepatitli olgularda %3
Akut HBV de %8.8,
KHB de %20,
Siroz da %32.5,
HCC de ise %23
- KHB hastalarda anti HDV pozitifliği:
1980 yılında % 31 ,
1991-2000 yıllarında %19.4,
2001-2005 arasında %11 inmiştir
- Sirozlu olgularda anti HDV pozitifliği: 1980-1990 arasında %43.5
2001-2005 arasında %24 inmiş



- KHB de anti HDV pozitifliği:

Güneydoğu Anadolu bölgesinde	%27.1
Doğu Anadolu bölgesinde	%23.5
İç Anadolu bölgesinde	%12.1
Batı bölgelerinde	%4.8
- **Sonuç olarak:**

Ülkemizde KHB olan olgularda anti-HDV pozitifliği
Batı bölgelerinde%5,
Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da ise halen yüksek %25
dolayındadır
- Ülkemizde Delta hepatitide **1980den 2005 yılına doğru %4.1
den %2.9** a azalma
- Güneydoğu Anadolu bölgesinde sorun



- TKAD tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen viral hepatit prevalans çalışmasında

23 bölgede 5471 kişiye ulaşıldı. antiHDV pozitifliği %2.7 bulundu

- VHSD tarafından yürütülen Otobüs Projesi 2009-2011 yılları arasında gerçekleştirildi

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri başta olmak üzere tüm coğrafi bölgeleri kapsamakta idi

29960 kişiden kan örneği alındı

HBsAg pozitif saptanan 1805 kişide antidelta antikor %2.39 bulunmuş



- Ülke genelinde 15 merkezin katıldığı Hep-Net projesi verilerinin değerlendirildiği delta hepatitinin epidemiyolojisi ve risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada
- 7366 HBsAg(+) hastada Delta antikor pozitifliği % 2.8
Güneydoğu Anadolu'da ise % 4.5

○ Risk faktörleri:

5 yıl HBV taşıyıcısı olmak

Erkek cinsiyet

Ailede HBsAg pozitifliği

Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşamak



Sonuç olarak ülkemizde

- Güneydoğu Anadolu bölgesindeki oranlar diğer bölgelerden yüksektir
- Son yıllarda HDV enfeksiyonunda batı bölgelerde belirgin olmak üzere azalma görülmektedir



Hepatit D Virüsü Geçiş Yolları

- Doğal rezervuarı insan
Şempanze, dağ sıçanları
- Parenteral geçiş: Kan ve kan ürünleri
- Perkütan, mukozal temas
- Cinsel yol: geçiş daha az
- Vertikal yol: Anneden bebeğe geçiş daha az
- Horizontal: Aile içi geçiş



Hepatit D Risk Grupları

- HBV ile enfekte olmak
- Damar içi ilaç kullananlar
 - Vietnamda genelde %10,7; damar içi ilaç kullananlarda %25,6
- Sık kan transfüzyonu
- Hemodiyaliz hastaları
 - Türkiye %8
- HIV/AIDS
- Düşük sosyoekonomik düzey



HDV VİROLOJİSİ



- İlk kez 1977 yılında Rizzetto ve ark. tarafından
HBV ile infekte hastaların hepatosit çekirdeğinde
yeni bir antijen olarak tanımlandı
- 1986 yılında HDV genomu klonlandı ve dizi analizi yapıldı
- HDV genomu hayvan virüsleri içinde en küçüğü ve
tek çembersel yapıdaki RNA'dır

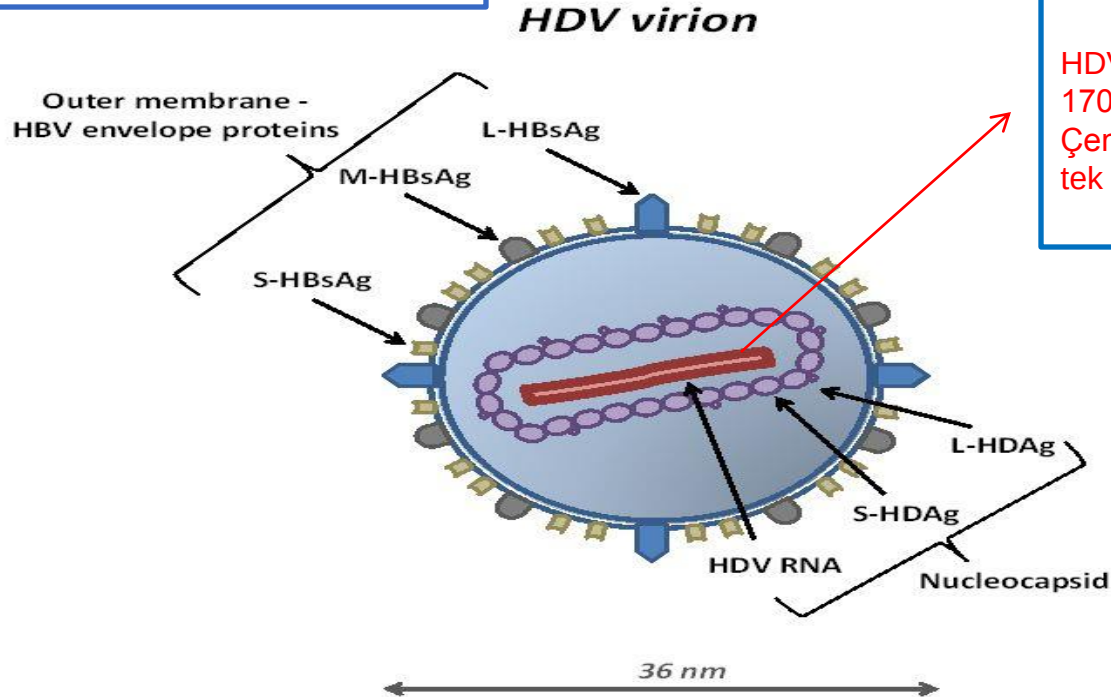


HDV GENOMU

- HDV zarflı, 36-43 nm lik küresel bir partiküldür ve içinde bir nukleokapsid bulunur
- HDV genomu 1700 nükleotidlik kısa tek zincirli çembersel RNA zincirinden oluşur
- Nükleokapsid, RNA genomu ve tek bir yapısal proteinden yani hepatit delta antijeninden (HDAg) oluşur
- HDV RNA içerdiği komplementer nükleotidler ile kendi üzerine katlanabilir ve %70 oranında intramoleküler baz eşleşmesi yaparak dallanmamış çomaksı ikincil yapı oluşturur



HBsAg ve konak hücre lipidleri



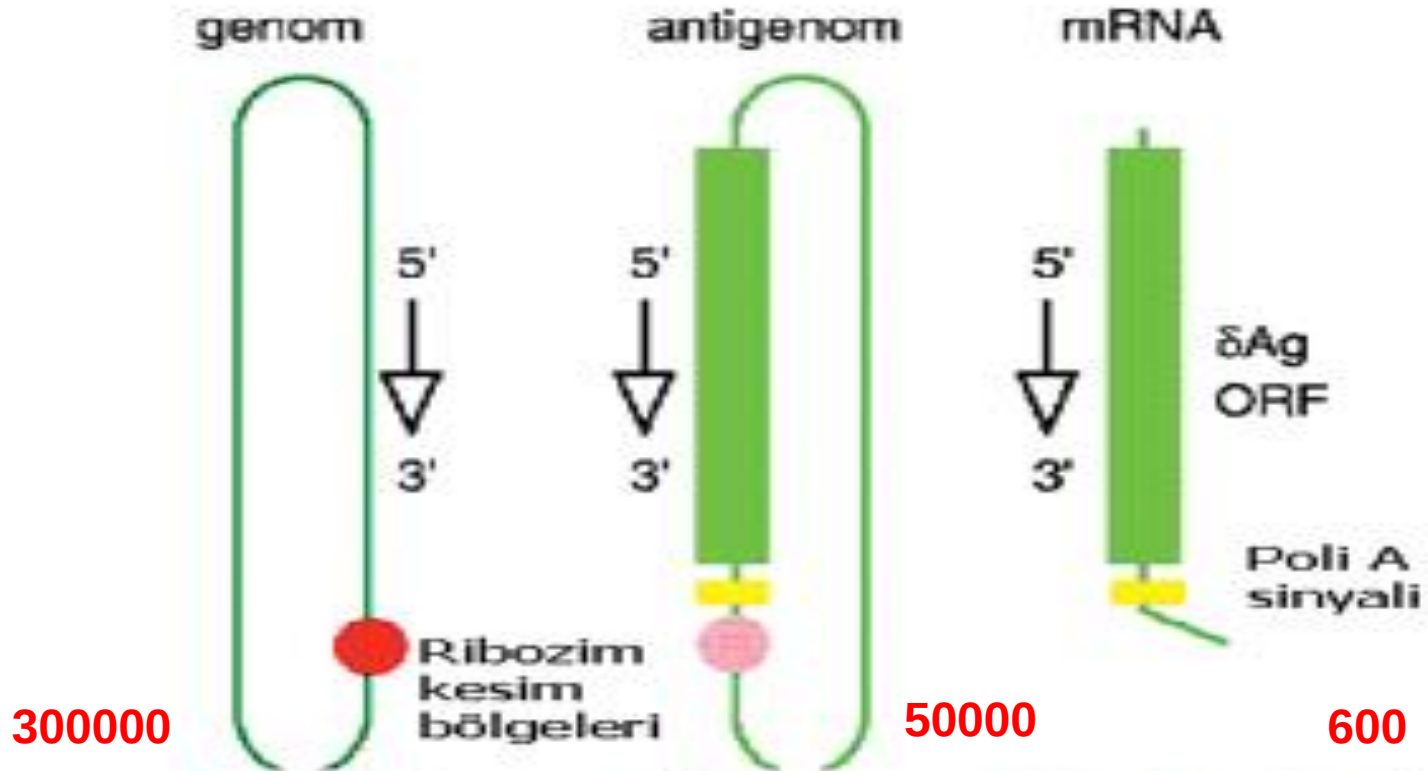
HDV RNA
1700 nükleotidlik,
Çembersel,
tek zincirli

19 nm çapında
ribonükleoprotein(RNP)
kompleksi

HBsAg MOLEKÜLLERİ

- HBV genomu viral yüzey zarf proteinini kodlar .
- Bu alan pre-S1, pre-S2 ve S alanlarından oluşur ve büyük (L-HBsAg), orta (M-HBsAg) ve küçük (S-HBsAg) HBV yüzey antijenlerinin kodlanmasında rol oynar
- Yapılan *in vivo çalışmalarda bu üç* HBsAg proteininin HDV'de de bulunduğu gösterilmiştir.
- **L-HBsAg:** HDV RNA sentezini baskılar
- Hem HBV hem de HDV'nin infektivitesini artırmaktadır.
- **S-HBsAg:** HDV'nin birleşmesi ve sekresyon aşamalarını tamamlamaktadır. Baskın Ag tipidir
- Ayrıca HBsAg proteinlerinin varlığında HDAg'nin nükleer eksport ve sitoplazmik retansiyonunda artma olmaktadır
- **M-HBsAg:** rolü tam anlaşılamamış
- Bu proteinlerin HDV deki göreceli oranı: L:M:S → 1:5:95





Resim 1. Genom replikasyonu sırasında oluşturulan üç HDV RNA tipi (24).

Viral Replikasyon

- HDV yalnız karaciğer hücresinde replike olur
- HDV replikasyonu HBV dizisinden ve fonksiyonundan bağımsızdır
- HDV zarfı HBV yüzey antijenini içerir
- Hücreye giriş için her iki virüs de olasılıkla aynı konak reseptörünü kullanılır
- **L-HBsAg, preS1** denen diğer HBsAg formlarında bulunmayan bir N-terminal aa bölgesi içerir
- Bu bölgedeki diziler her iki virüsünde hücreye yapışması ve girmesi için gereklidir
- Hepatit B virusu yüzey antijeni ile sarılmış HDV nükleoproteininin konak hücre reseptörüne bağlanarak hepatositlere girişi **endositoz** olmakta ve sonrasında viriyonlar kılıflarından ayrılmaktadır
- **S-HDAg** HDV nükleoprotein kompleksine eşlik ederek nükleusa taşınmaktadır. Ardından bu kompleks, içinde **RNA polimeraz I bulunan nukleolusa** ulaşmaktadır .



- HDV virüs replikasyonu **konağın RNA polimeraz I ve II enzimleri** katkısıyla gerçekleşir
- İlk aşamada **RNA polimeraz I**, nükleolusda kalıp görevi gören **genomik RNA** lardan lineer dizimde **antigenomik RNA (AG-RNAs)** transkripsiyonuna yol açar
- AG-RNA'nın ribozimlerle kesilmesi ve ligazlarla bağlanması sonucu oluşan **sirküler AG-RNA** molekülleri oluşur
- **Polimeraz II** antigenomdan genom replikasyonunu ve nükleoplazmada mRNA transkripsiyonunun katalizler



- S- HDAg mRNA'nın ilk ürünüdür

replikasyonu uyarır ve ribozim aktivitesini pozitif yönde düzenler

S-HDAg'nin stop kodonunda Adenozin yerine İnozin bırakılması sonucu

L-HDAg sentezi gerçekleşir

- L-HDAg genom replikasyonunda görev almaz, HDV RNA sentezini baskılar

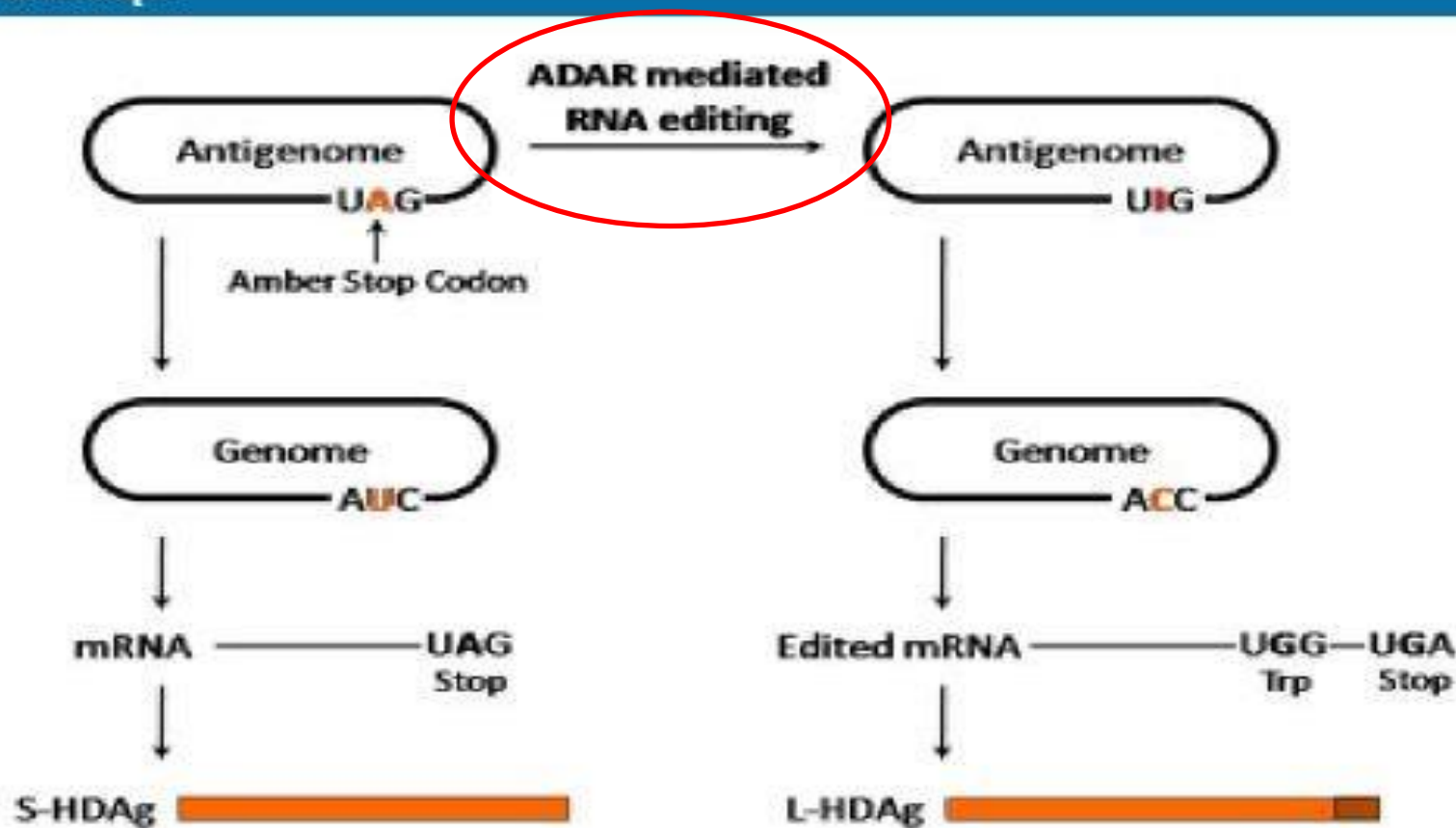
L-HDAg viriyonun olgunlaşması ve HBsAg ile birleşmesinde rol alır

- HDAg'nin, RNA'ya bağlanma özelliği vardır ve dört ayrı bağlanma bölgesi bulunmaktadır

- Bu dört bağlanma bölgesinden üçü her iki formda da görülürken dördüncü bağlanma bölgesi sadece L -formunda bulunmaktadır.

- L- HDAg bulunan bu bağlanma bölgesindeki sistein prenilasyonu, HBsAg ile HDAg arasında etkileşime yol açarak replikasyonu inhibe etmekte ve böylece viral partiküle son şekli verilmektedir





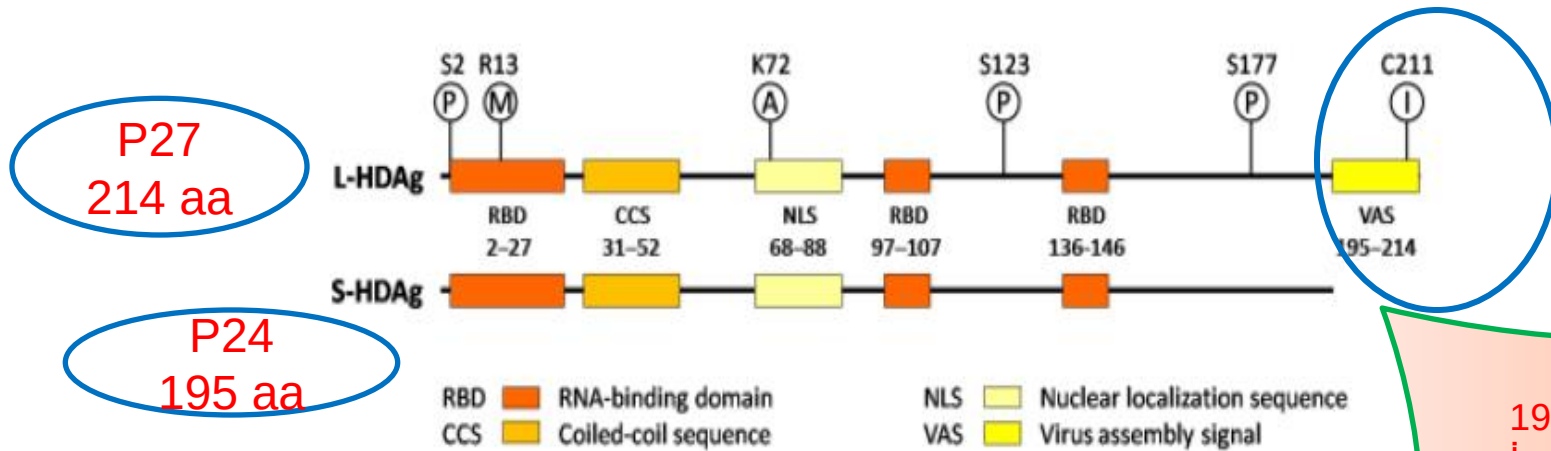


Fig. 5. Localization of HDV functional domains: RNA-binding domain, coiled-coil sequence, nuclear localization sequence, and virus assembly signal. Sites of post-translational modifications: phosphorylation (P), methylation (M), acetylation (A) and isoprenylation (I) (186).

19 aalık
İzoprenilasyon
bölgesi
HBsAg ile
birleşmede rol
oynar

Hepatitis D virus: an update

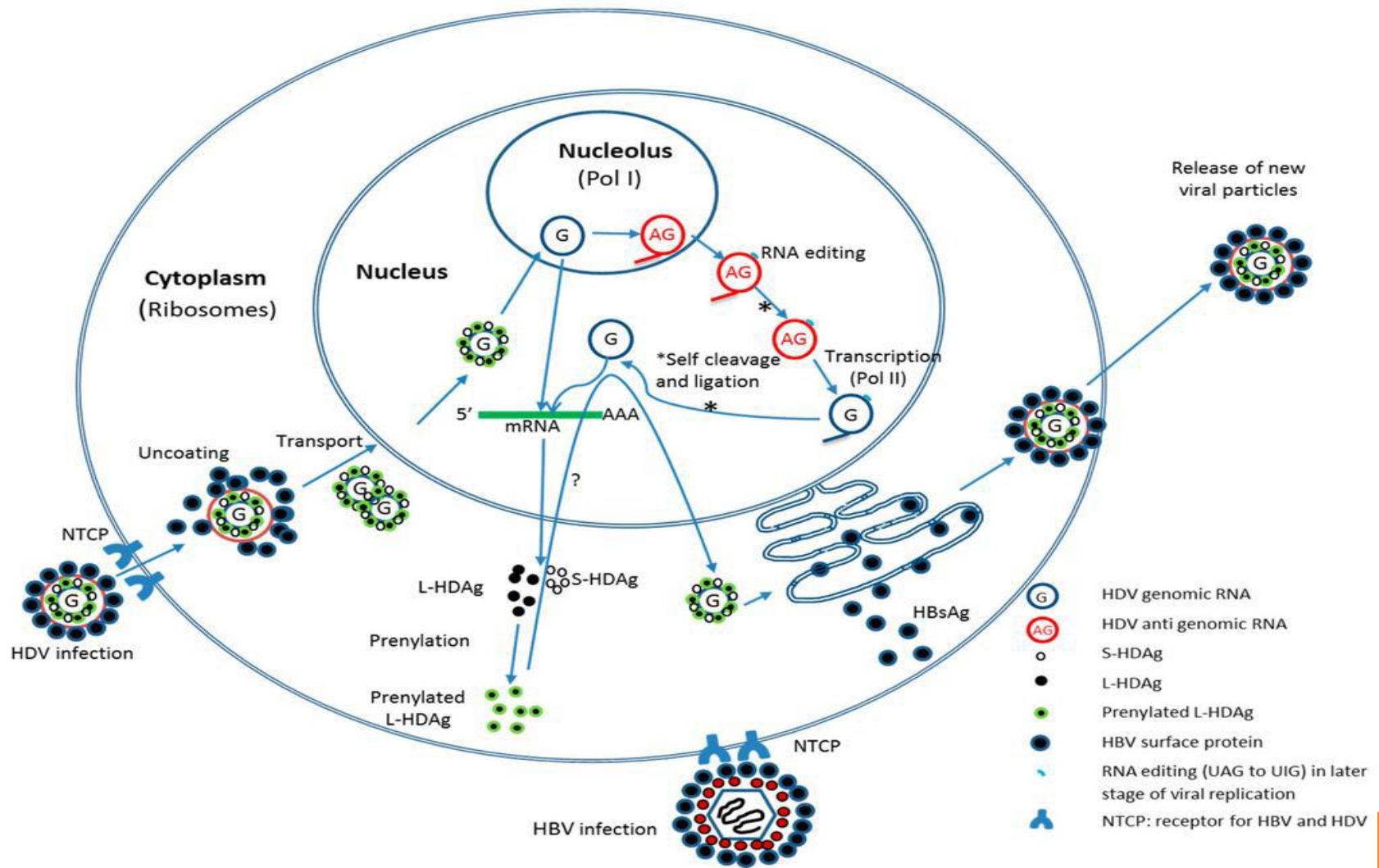
Stéphanie Pascarella¹ and Francesco Negro^{2,3}

¹ Department of Pathology and Immunology, University of Geneva, Geneva, Switzerland

² Division of Clinical Pathology, University Hospital, Geneva, Switzerland

³ Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, Geneva, Switzerland

HEPATİT D VİRÜSÜNÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ



Viral Heterojenite

- Hastalığın seyri boyunca HDV RNA evrimleşmekte nükleotid dizileri değişikliğe uğrayabilmektedir
- HDV RNA mutasyon sıklığı 3×10^{-2} 3×10^{-3} nükleotid/yıl
- Dünyadaki HDV genomları arasında yaklaşık %40 heterojenite saptanmış
- Son moleküler filogenetik analizler sonucu 8 genotip tanımlanmış



HDV PATOGENEZ



- Hastalığa yanıtta oluşan farklılıklar **virüse, konağa ve çevresel faktörlere** bağlı olabilir
- HDV **sadece karaciğerde replike olmakta**, bu nedenle HDV enfeksiyonuna bağlı hasar karaciğerde oluşmakta
- HBV olmadan karaciğer nakil alıcılarında enf meydana gelir
- Kronik HDV enfeksiyonunda hastaların çoğunluğunda antiHBe pozitif ve düşük düzeyde HBV DNA replikasyonu vardır

Kronik HDV enfeksiyonunda HBV DNA ile ALT arasında bir korelasyon yoktur

- Bu durum karaciğer hasarının başlıca nedeninin HDV olduğunu düşündürmektedir
- Patogenez tam olarak açıklanamamış olup **sitopatik etkiden çok immün yanıtla bağlı karaciğer hasarı** geliştiği görüşü ağır basmaktadır



HDV sitopatik etkilidir ve Delta Ag direkt sitotoksik etkilidir:

- Özellikle Akut Delta enfeksiyonunda virüsün doğrudan sitopatik etkiye yol açabileceği gösterilmiş
- Mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna rağmen parankimal mononükleer inflamatuvar hücrelerin bu bölgede az olmasıdır
- **S-HDV Ag** nin sitopatik etkiden sorumlu olduğu düşünülmekte



○ **İmmun mekanizma ile karaciğer hasarı:**

- ✓ **Tek başına HDAg ve HDV replikasyonu karaciğerde hasara neden olmuyor;**

İnsan hepatositlerinde, transgenik fare modelinde ve sadece delta antijeni eksprese eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hücre hasarı saptanmamıştır. Yani sitopatik etki ortaya çıkmamıştır

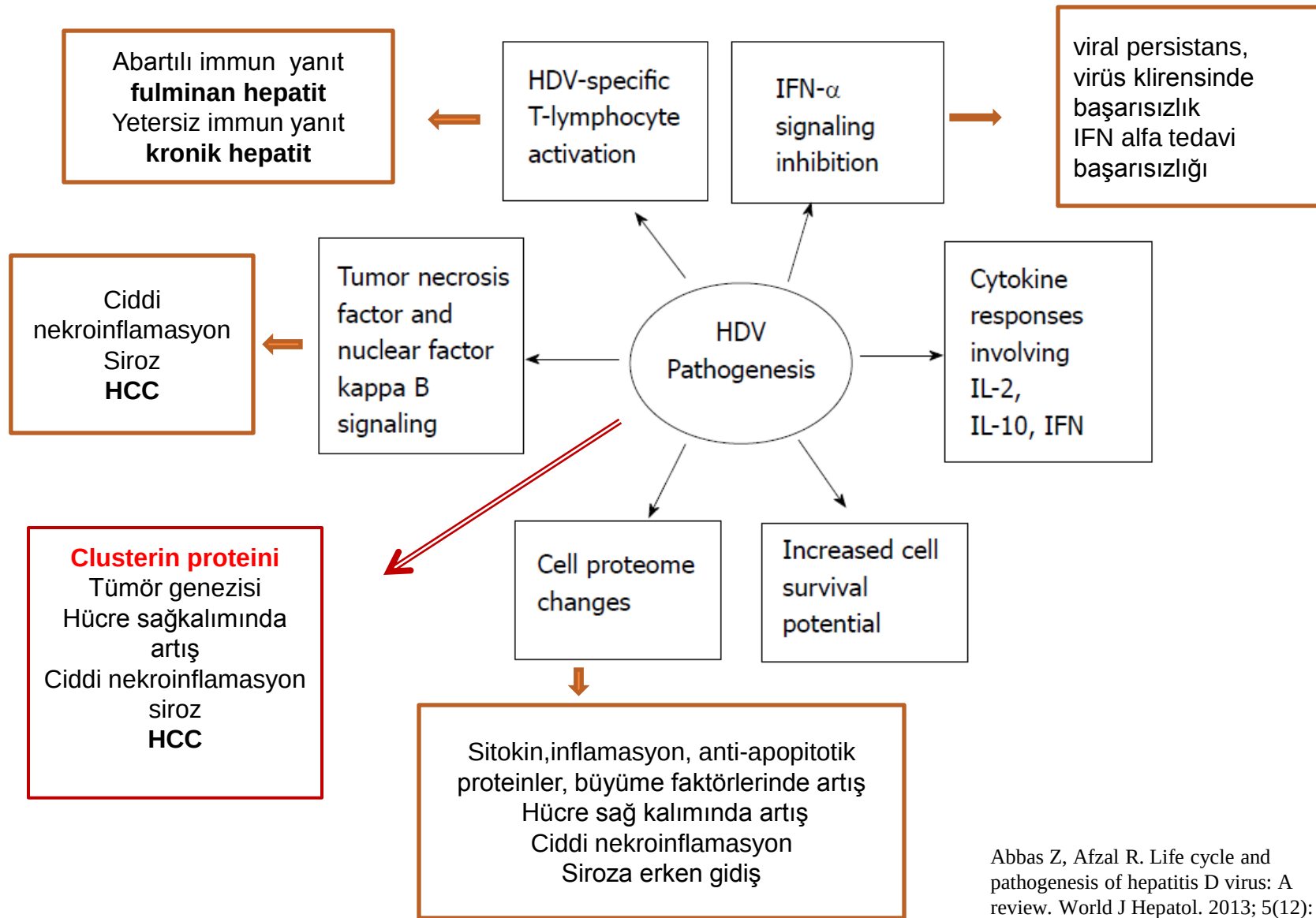
- ✓ **L-HDV Ag ise sitotoksik değildir, HDV'nin kronikleşmesini sağlar**

Hepatositleri immün aracılı hasara hazırlar

- ✓ **HDV yükü ile karaciğer hasarı arasında ilişki yok**

- ✓ **HBsAg düzeyi ile HBV DNA ve HDV RNA arasında anlamlı pozitif bir ilişki var**





HBV-HDV Etkileşimi

- Ko-infeksiyon ve Süper infeksiyon
- Kronik HBV/HDV infeksiyonu; HBV mono-infeksiyonuna göre daha ağır, daha kısa sürede siroz, HCC gelişimi
- Yüksek serum HBsAg düzeyi HDV viremisini artırır
- Genellikle HDV replikasyonu HBV replikasyonunu baskılar

Kronik delta hepatitinde 3 dönem görülür:

- **Erken dönem:** HDV replikasyonu ve HBV supresyonu
- **İkinci dönem:** HDV'de azalma, HBV reaktivasyonu
- **Geç dönem:** Siroz ve HCC gelişimi, İki virüsten birinde aktivasyon veya ikisinin de baskılanması



Hastalığın Seyrini Etkileyen Faktörler

- HBV ile infeksiyonun tipi :
 - **Ko-infeksiyon** : %2-7 kronikleşir, %2-20 fulminan hepatit
 - **Süperinfeksiyon**: %70-95 kronikleşir, %10-20 fulminan hepatit
- HDV genotipi
 - **Genotip 3** ağır akut hepatit ve karaciğer yetmezliği
 - **Genotip 1** ve ileri yaş daha kötü prognoz
- HDAg türü (L-HD ag)
- HBV genotipi
 - HDV viral yükünü etkiler
- HBV replikasyonunun yüksek düzeyde olması daha ağır karaciğer hasarı



SONUÇ

- HDV satelit bir virüs, yalnızca HBV ile infekte kişilere hastalık etkeni
- Kronik hepatit, siroz ve HCC gelişme riski HBV göre daha yüksek ve daha hızlı, prognozu kötü
- 8 genotipi var ,dünyada yaygın
- Avrupada son yıllarda göçler ve ilaç bağımlıları nedeniyle insidans arttı
- Türkiye orta endemisite bölgesinde yer almakta (genotip 1)
- Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde önemli bir sorun
- Patogenez tam olarak aydınlatılmış olmakla birlikte immün mekanizmayla karaciğer hasarı olduğu görüşü ağır basmakta
- Genellikle HDV HBV'nin replikasyonunu baskılamaktadır
- HBV yüzey antijenleri ve Delta antijenleri viral replikasyon ve patogenezde önemli rol almakta





Teşekkürler