

# HEPATİT D VİRÜSÜ

## Viroloji, Epidemiyoloji, Patogenez

Dr. Ali KAYA

Mersin Üniversitesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

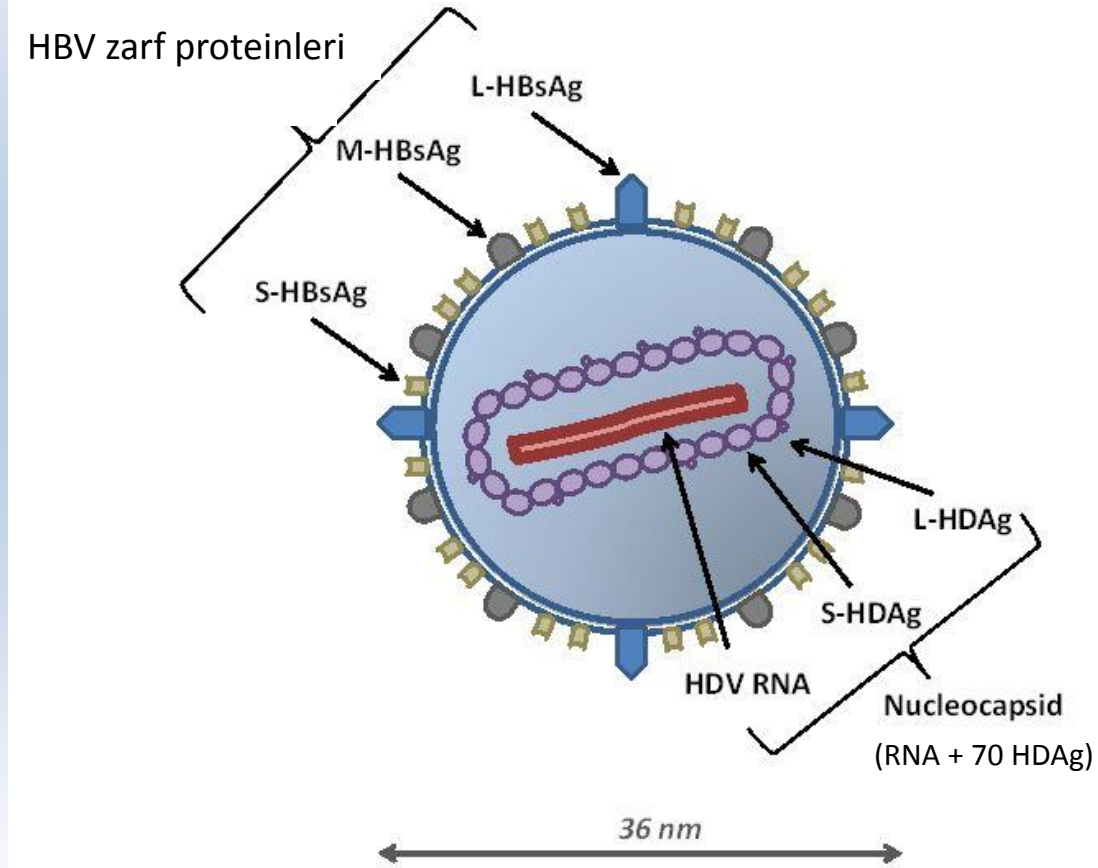
# Sunum planı

- Viroloji
  - Yapı
  - Replikasyon
- Patogenez
  - İmmün sistemin rolü
  - Onkojenik kapasite
- Epidemiyoloji
  - Dünya’ da HDV
  - Türkiye’ de HDV
  - Bulaş yolları

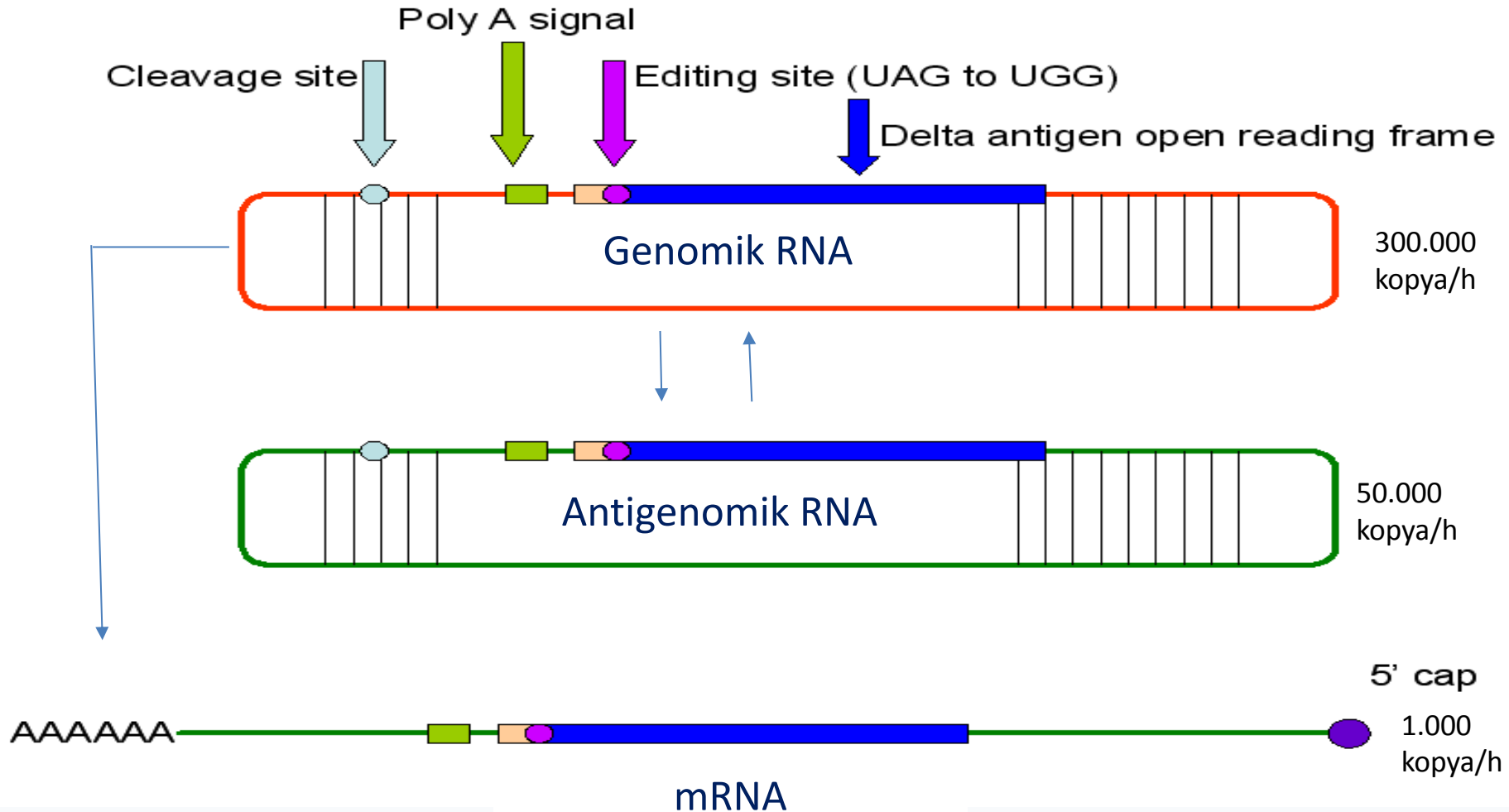
# VİROLOJİ

# Hepatit Delta Virüsü

- Delta virüs cinsinin tek üyesi
- Tek zincirli RNA virüsü
- İnsanda patojen en küçük virüs
- HBV'ye bağımlı
- Ortak zarf, benzer tropizm



# HDV RNA'ları



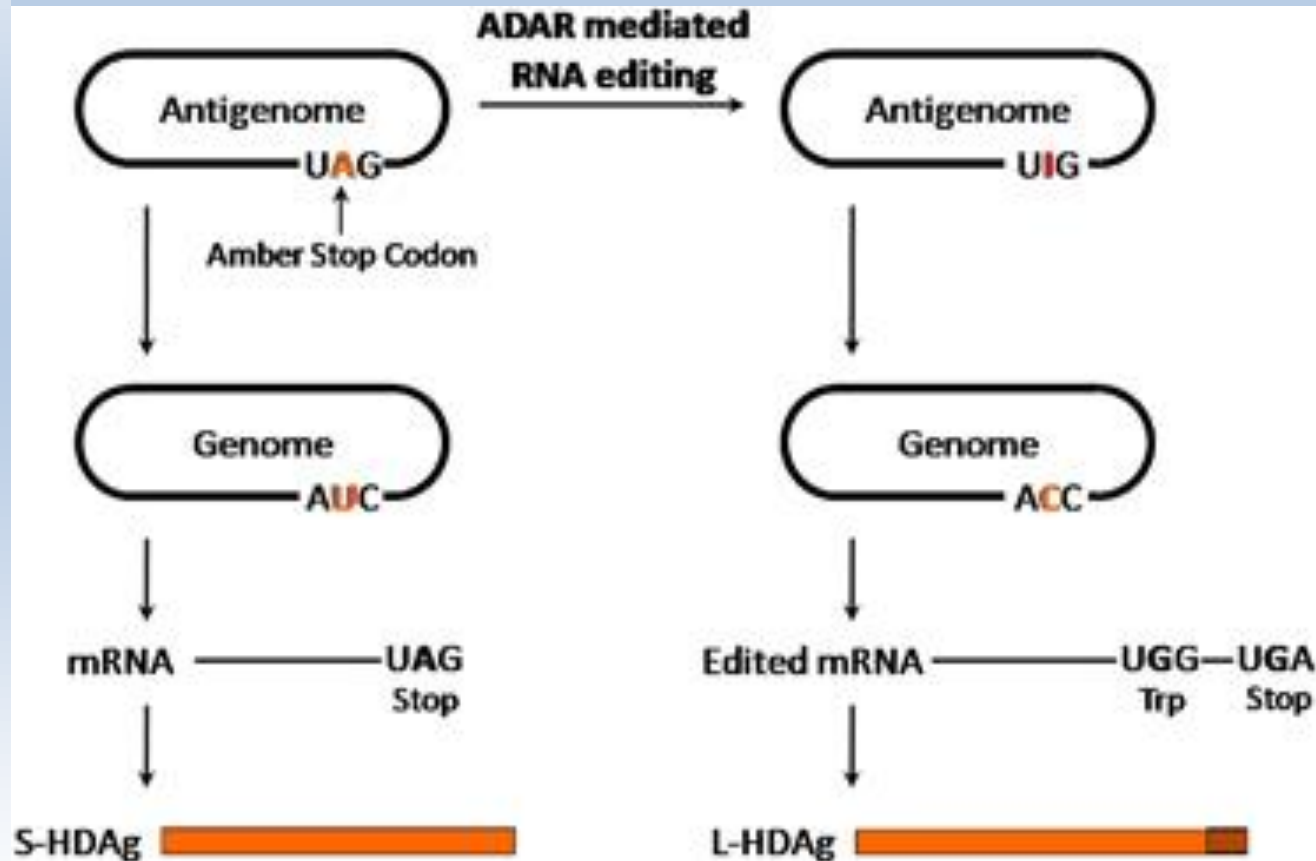
# Replikasyon

RNA Polimeraz II enzimi ve “rolling circle” (yuvarlanan çember) mekanizması ile gerçekleşir

- Çembersel viral RNA kalıplarından multimerik lineer genom ve antijenom transkriptleri oluşur
- Transkripsiyon ürünü, ribozim aktivitesi ile genomik ve antijenomik monomerlerini oluşturacak şekilde kesilir
- Lineer monomer yapı ribozim ve ligazların etkisi ile kendi üzerine katlanarak (yüksek G + C içeriği nedeniyle) çembersel formlar oluşur
- HBV'den bağımsız

# HDAg Sentezi

ADAR : Adenosine deaminase acting on RNA



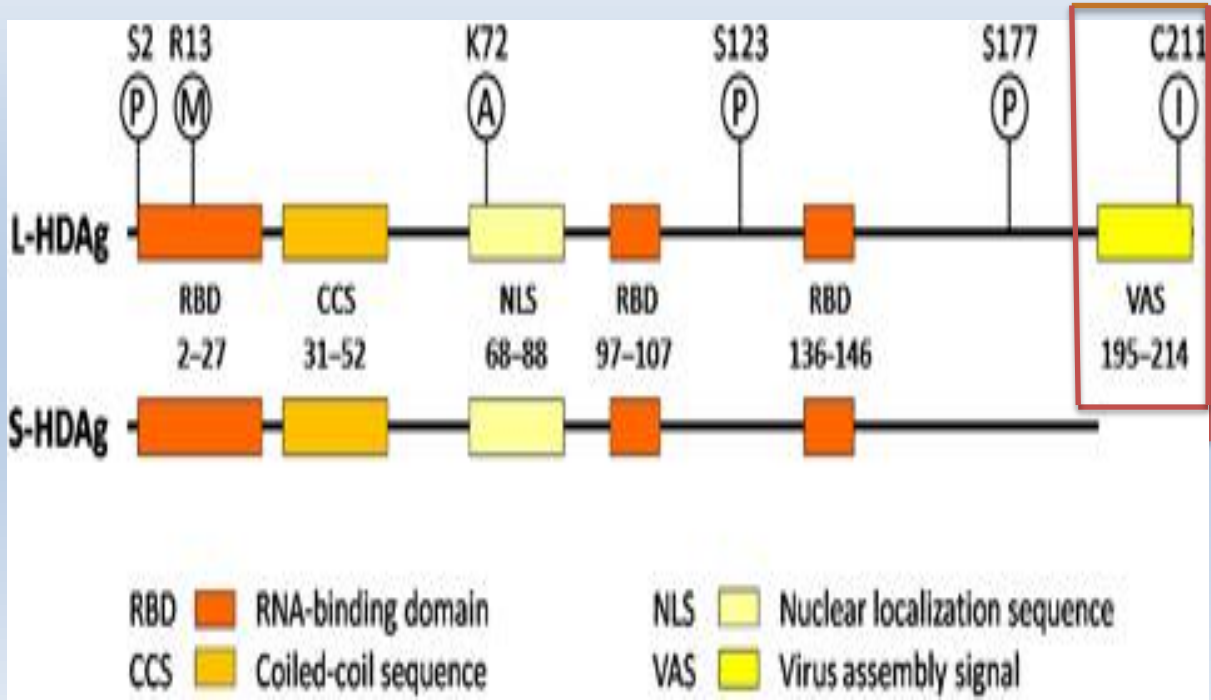
# HDAg'leri

## L-HDAg

- Olgunlaşmayı sağlar
- Replikasyonu inhibe eder

## S-HDAg

- Replikasyonu indükler



Farnesilasyon  
(izoprenilasyon)  
bölgesi

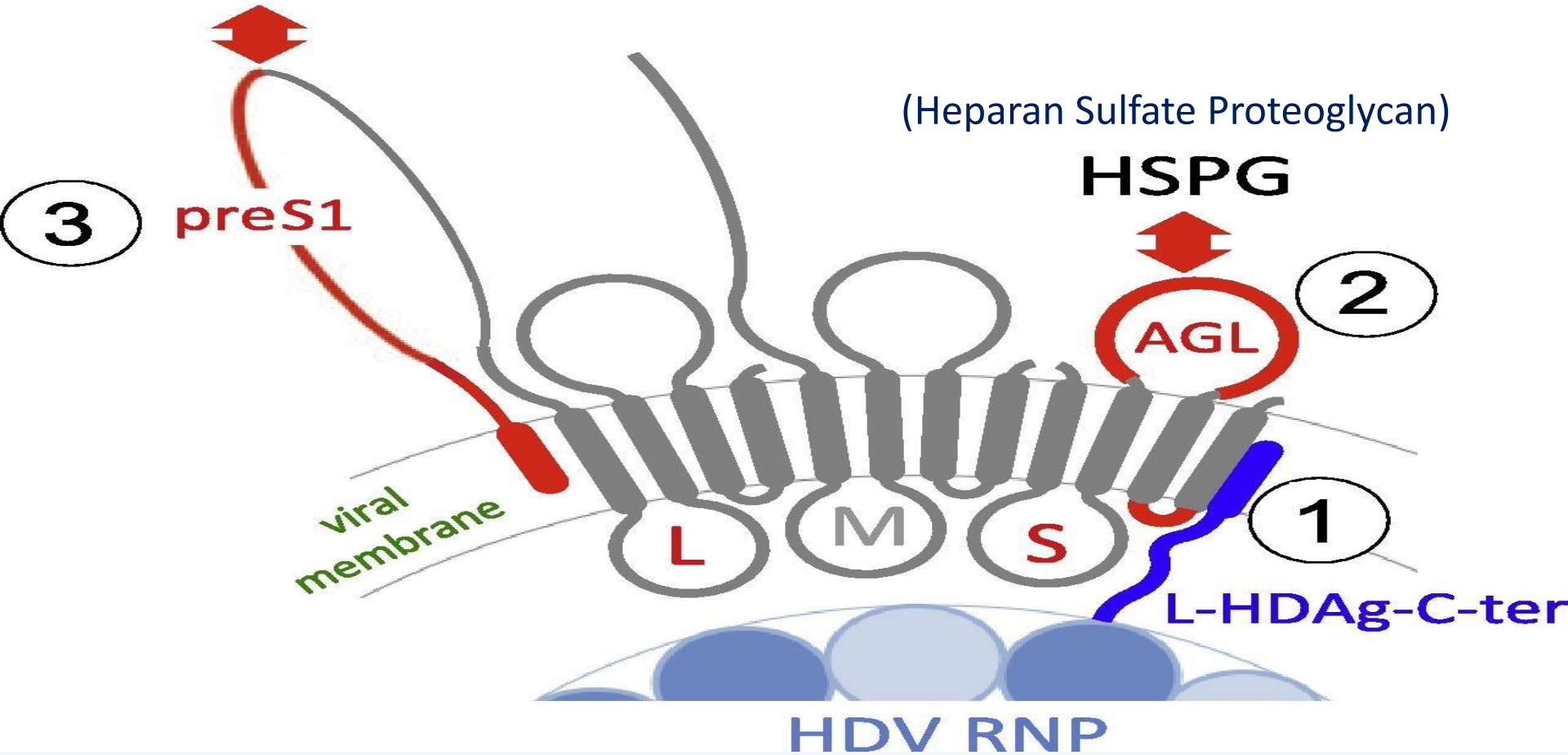


# HDV genotipleri

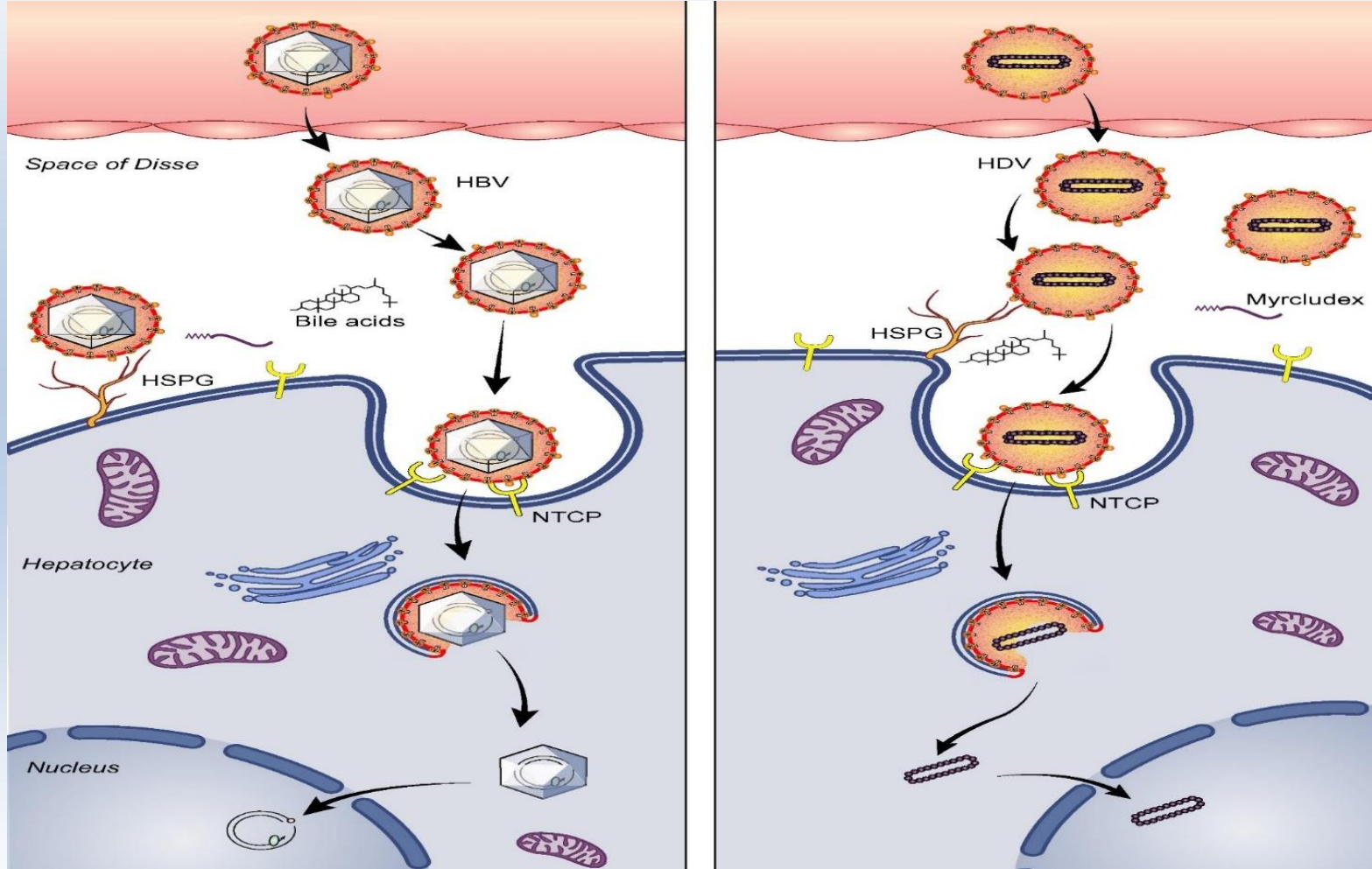
- 8 Genotip
  - % 40'a varan nükleotid sekans farklılığı
  - Aynı genotip içinde <%16'lık sekans farklılığı
- Tekrarlayan maruziyetlerde multipl genotip
  - Bir genotip baskın
- Şimerik HDV RNA da tanımlanmış
- Genotip tayini
  - RFLP
  - Biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal boyama

# Adezyon

## NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide)

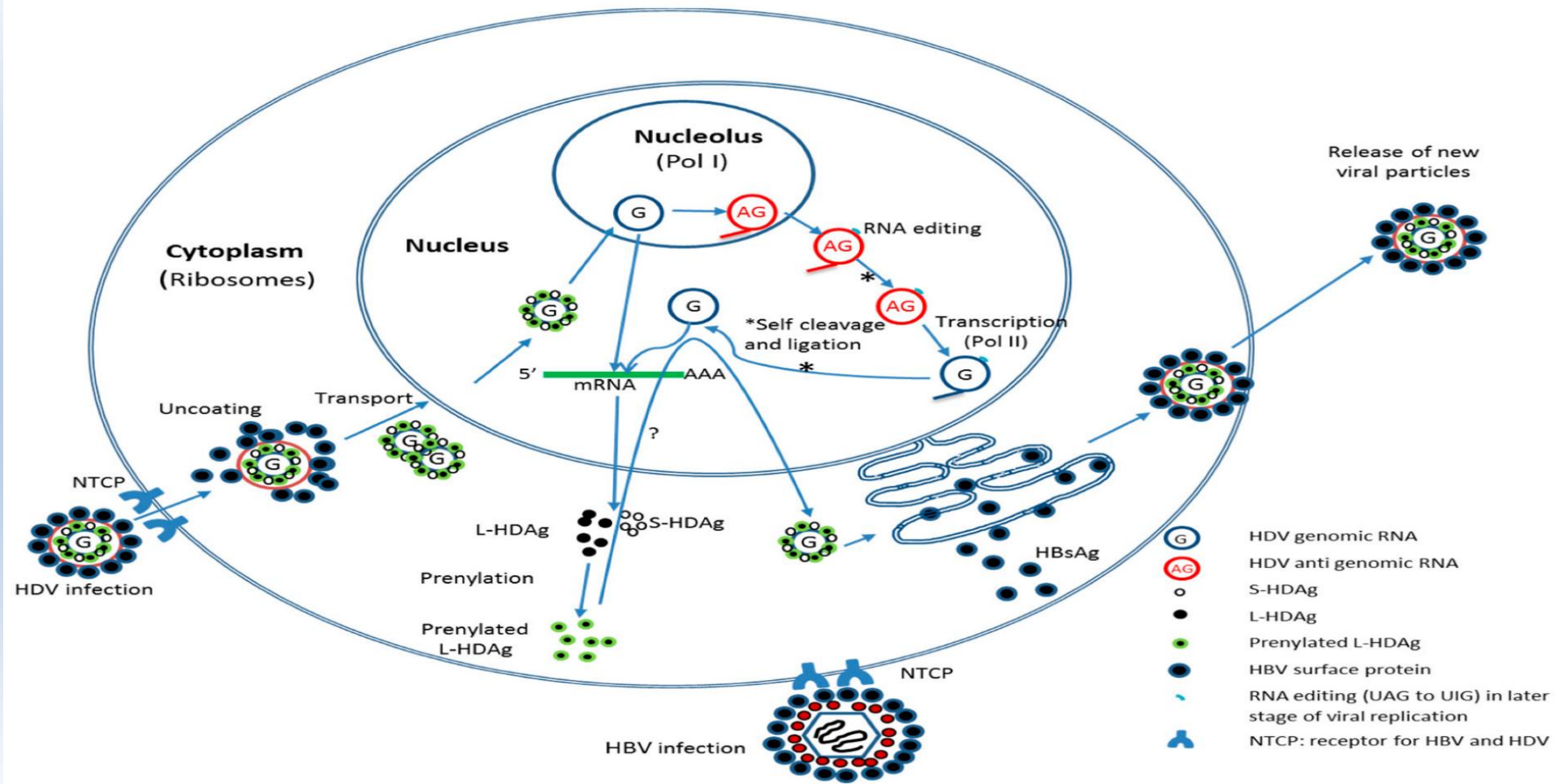


# Konak hücreye giriş



Wenhui Li. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications.  
Journal of Hepatology, Vol: 64;1 2016 p: 32-40

# HDV yaşam döngüsü modeli



# EPİDEMİYOLOJİ

# Bulaşma yolları

- Parenteral geçiş
  - Kan ve kan ürünleri
- Perkütan, permukozal temas
- Cinsel yolla geçiş daha az (anal)
- Perinatal bulaş (anneden bebeğe geçiş) mümkün ancak nadir
- Aile içi geçiş (horizontal)

# Global epidemiyoloji

- Genel olarak kronik HBV enfeksiyonluların %5'i enfekte
- Dünyada yaklaşık 15-20 milyon HDV enfeksiyonu
- Coğrafik dağılım HBV ile paralel değil
  - Bulaş yolu ile ilişkili

# Akdeniz havzası

- HDV enfeksiyonu endemik
- Geçmişte aile içi bulaş ön planda
- Son yıllarda prevalans azalmakta
  - Gençlerde azaldı
  - HBV aşı kampanyaları HDV'yi de azalttı



# Asya

- HDV prevalansı çok değişken
- Japonya'da düşük, Orta Asya ve Moęolistan'da yüksek
- Pakistan'da bazı bölgelerde %60
- Tayvan'da seyrek değil; cinsel yolla bulaş ön planda
- Hong Kong'da nadir; iv ilaç bağımlılarına lokalize

# Batılı ülkeler

- HDV batılı ülkelerde yaygın değil
  - Risk grupları
    - İv ilaç bağımlıları
    - geçmişte multipl kan transfüzyonu yapılanlar (hemofili hastaları)
  - Homoseksüel erkeklerde nadir
- Yakın geçmişte prevalansta azalma
    - Sosyoekonomik gelişmeler
    - HBV aşılama programları
    - Farkındalık artışı
  - Son zamanlarda prevalanstaki azalma durakladı
    - Endemik bölgelerden göç
    - İntravenöz ilaç bağımlılığı
    - Cinsel aktivite değişiklikleri
    - Dövme vs işlemlerde artış

# HDV endemisitesi-tanım

## Anti-HDV pozitifliği

### Çok düşük endemisite

İnaktif HBV taşıyıcılarında %0-2  
Kronik hepatit B'de <% 10

### Düşük endemisite

İnaktif HBV taşıyıcılarında % 3-9  
Kronik hepatit B'de %10-25

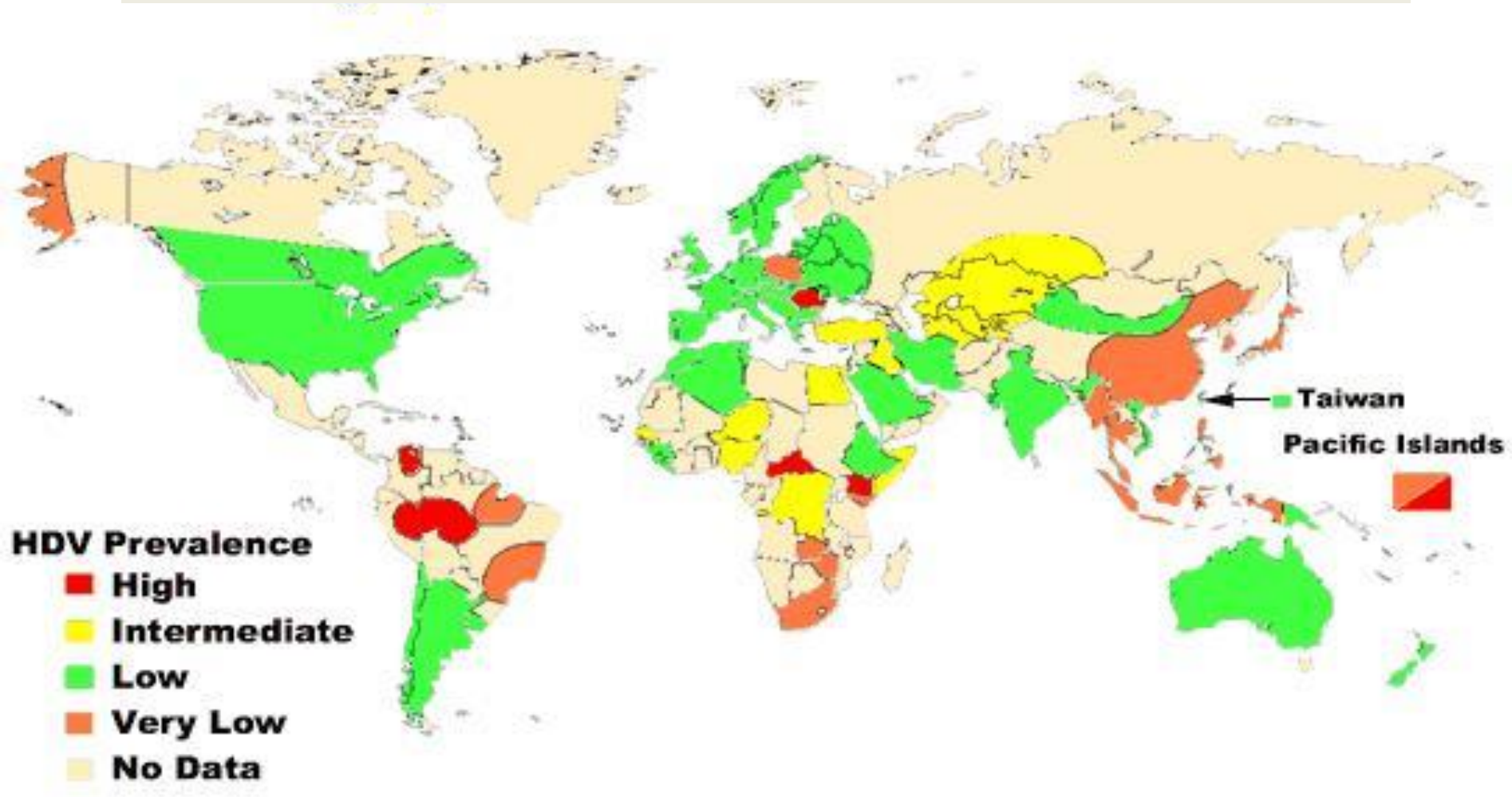
### Orta endemisite

İnaktif HBV taşıyıcılarında %10-19  
Kronik hepatit B'de %30-60

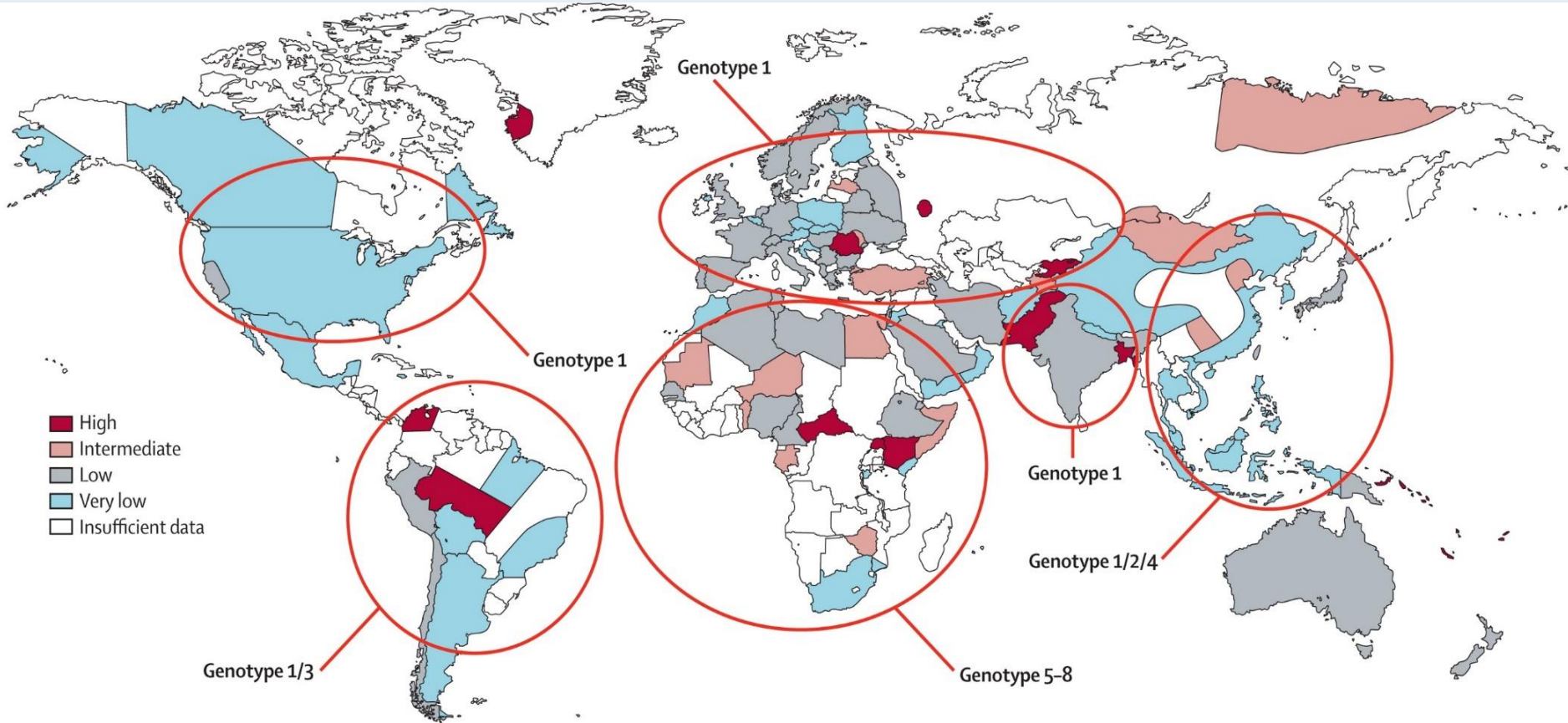
### Yüksek endemisite

İnaktif HBV taşıyıcılarında >%20  
Kronik hepatit B'de >%60

# HDV Enfeksiyonu – Coğrafiik Dağılım



# HDV genotip dağılımı



# Türkiye’de çeşitli karaciğer hastalıklarında Anti-HDV pozitifliği (1980-2005)

| Hastalık                   | Olgu sayısı | Anti-HDV + (%) |
|----------------------------|-------------|----------------|
| Akut Viral Hepatit         | 1416        | 3.0            |
| Akut Hepatit B             | 766         | 8.1            |
| İnaktif HBsAg taşıyıcılığı | 6613        | 4.9            |
| Kronik Hepatit B           | 5961        | 20.0           |
| Siroz                      | 1264        | 32.5           |
| Hepatoselüler Karsinom     | 748         | 23.0           |

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

# Akut HBV enfeksiyonlularda anti-HDV seroprevalansı - bölgesel farklılıklar

| Merkez     | Olgu sayısı | Anti-HDV (+) % |
|------------|-------------|----------------|
| İstanbul   | 117         | 6.9            |
| Ankara     | 229         | 11.2           |
| Diyarbakır | 159         | 22.5           |

# Kronik HBV enfeksiyonu ve sirozlularda anti-HDV bölgesel farklılıklar

| Hastalık  | Bölge             | n    | Anti-HDV (+) n | %    |
|-----------|-------------------|------|----------------|------|
| Kronik HB | Batı Anadolu      | 3901 | 188            | 4.8  |
|           | Orta Anadolu      | 166  | 20             | 12.1 |
|           | Doğu Anadolu      | 357  | 84             | 23.5 |
|           | Güneydoğu Anadolu | 288  | 78             | 27.1 |
| Siroz     | Batı Anadolu      | 564  | 113            | 20.0 |
|           | Doğu Anadolu      | 467  | 130            | 27.8 |
|           | Güneydoğu Anadolu | 179  | 83             | 46.3 |

Değertekin H. At al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. Liver International 2008.



# Türkiye’de anti-HDV pozitifliğinde değişim

| Yıllar      | Grup  | Olgu sayısı | Anti-HDV (+) % |
|-------------|-------|-------------|----------------|
| 1980 - 1990 | KHB   | 204         | 31.0           |
| 1991 – 2000 | KHB   | 4271        | 19.4           |
| 2001 – 2005 | KHB   | 1486        | 11.0           |
| 1980 - 1990 | Siroz | 302         | 43.3           |
| 1991 – 2000 | Siroz | 157         | 26.1           |
| 2001 – 2005 | Siroz | 805         | 24.0           |

# PATOGENEZ

# Patogenez

- HDV sadece karaciğerde replike olur
- HBV veya diğer hepadnavirüslerle birlikte enfeksiyözdür
- Dağ sıçanlarında düşük düzeyli enfeksiyon geliştirebilir
- Şempanzelerde deneysel enfeksiyon geliştirilebilir; etik değil
- Şimerik fareler enfekte edilebilir
- Hücre kültürlerinde (hepatosit, kök hücre) replike olabilir

- Patolojik değişiklikler karaciğere lokalize
- Karaciğerdeki hasar değişken
  - Spontan remisyon
  - Hafif hepatit
  - Fulminan hepatit
  - Siroz
  - Hepatosellüler karsinom
- Farklı patogenezin nedeni?

# Patogenezde rol oynayan faktörler

- HDV ile ilişkili faktörler
  - Genotip, HDAg
- Yardımcı virüs HBV'ye bağlı faktörler
  - Viral yük
- Konağa ait faktörler
  - Doğal immünite
  - Adaptif immünite

# Karaciğer hasarı

## Sitotoksisiteye bağlı

- İn vitro sitotoksik etki
  - Yüksek düzey HDV RNA ve HDAg ile hücre siklusu G1 fazında inhibisyon
  - S-HDAg ile sitoplazmada büzüşme ve nukleusta piknotik değişiklikler
- Benzer bulgular şempanzelerde ve bazı klinik çalışmalarda akut HDV enfeksiyonunda da var
- Karaciğerde minimal inflamatuvar hücre

## Değil

- Transgenik farelerde HDAg ile doku hasarı yok
- Sadece HDAg içeren doku greftlerinde hasar yok
- Klinik çalışmalarda viral yük ile karaciğer hasarı ilişkili değil
- Hasarın immün aracılı olduğuna ilişkin veriler var

# Karaciğer hasarı immün aracılı

- Periferik kanda HDAg spesifik T hücre yanıtı ile karaciğer hastalığı aktivitesinde azalma korelasyon göstermekte
- Kronik D hepatitli hastalarda IL-2, IFN- $\gamma$ , IFN-inducible protein 10 ve IL-10 yanıtı sırasıyla %53, %35, %65 ve %6
- HDV spesifik IFN- $\gamma$  yanıtı sıklıkla düşük HDV RNA düzeyi ile birlikte
- HDV spesifik T hücre yanıtı kalitesi IFN- $\alpha$  bazlı tedavi yanıtı için prediktif
- Farelerde aşı peptidlerine karşı gelişen HDV spesifik CD8+ T hücre yanıtı HDV'yi eradike eden iki hastada da gösterilmiş

Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j S102–S116

# Patogenetik mekanizmalar

- IFN-  $\alpha$  sinyal inhibisyonu
  - JAK/STAT yolağı blokajı ile antiviral proteinlerin sentezinde inhibisyon
    - Kronikleşme ile ilişkili
- HDV spesifik T hücre yanıtı (CD8+ ve CD4+)
  - Enfekte hücrelerin temizlenmesi

Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013 December 27; 5(12): 666-675.



- TNF- $\alpha$  ve NF-kB sinyalizasyonunda artış
  - L-HDAg rol oynar (in vitro)
  - İnflamasyonda artış
- TGF- $\beta$  (transforming growth factor) indüksiyonu (L-HDAg ile)
  - Direkt fibrogenetik etki
  - HBV X proteini ile sinerji
- Konak hücre proteinleri ile etkileşim
  - Enfekte hücre sağ kalım potansiyelinde artış
  - Antiapoptotik proteinlerde artış
    - Clusterin (HCC olgularında %89 pozitif)

# HDV - HBV birlikteliği

- Koenfeksiyon
  - Akut seyirli, klinik olarak akut HBV enfeksiyonundan farksız
  - Kronikleşme %5 civarında (HBV monoenfeksiyonu gibi)
- Süperenfeksiyon sıklıkla kronikleşir
  - Başlıca 3 faz gösterir
    - HDV aktif, HBV baskılanmış
    - HDV aktivitesi azalmış, HBV aktivitesi artmış
    - Geç dönem
      - Her iki virüs de aktif
      - Her iki virüs aktivitesi azalmış (remisyon)

Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013 December 27; 5(12): 666-675.

# Süperenfeksiyon

- HBV'ye bağlı mevcut KC hasarı ağırlaşır
  - Siroz gelişme riski: 3 kat
  - Dekompansasyon riski: 2 kat
  - Hepatoselüler karsinom riski: 1-3 kat
- Bazı çalışmalarda siroz ile ilişkili, bazılarında sirozdan bağımsız
- 

Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013 December 27; 5(12): 666-675.

# Özet

- Hepatit D ülkemiz için önemli bir sorun
  - İhmal edilmekte
    - HBsAg+ bireyler HDV açısından taranmalı
- HBV-HDV süperenfeksiyonu en ağır viral hepatit formu
  - Siroz, dekompanseasyon ve HCC risk ve hızı yüksek
- Tedavide gelişme için patogenetik çalışmalara ihtiyaç var

# TEŞEKKÜRLER