

KLİMİK

HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024

Hilton Garden Inn / Şanlıurfa



VHÇG

KLİMİK DERNEĞİ VIRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Hepatit D Virüsü Viroloji, Epidemiyoloji ve Patogenez

Dr. Muhammed Bekçibaşı

SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Professor Mario Rizzetto, MD



1985- Kral Faysal Tıp Ödülü

1987- Robert Koch Prize Tıp Ödülü

1988- William Beaumont Gastroenteroloji Ödülü

1992- Hans Popper Hepatoloji Ödülü

MICROSOMAL ANTIBODIES IN ACTIVE CHRONIC HEPATITIS AND OTHER DISORDERS

M. RIZZETTO,* G. SWANA AND DEBORAH DONIACH

*Department of Immunology, Middlesex Hospital Medical School,
London W1*

Gut, 1977, **18**, 997-1003

Immunofluorescence detection of new antigen- antibody system (δ /anti- δ) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers

M. RIZZETTO,¹ M. G. CANESE, S. ARICÒ, O. CRIVELLI, C. TREPO, F. BONINO,
AND G. VERME

*From the Department of Gastroenterology, Ospedale Mauriziano Umberto I, Turin, Italy, the Electron
Microscopy Centre of the Faculty of Medicine, University of Turin, Italy, and INSERM U45, and Labora-
tory of Hygiene, University Claude Be*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 77, No. 10, pp. 6124-6128, October 1980
Medical Sciences

δ agent: Association of δ antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of δ -infected chimpanzees

(liver disease/infectious agent)

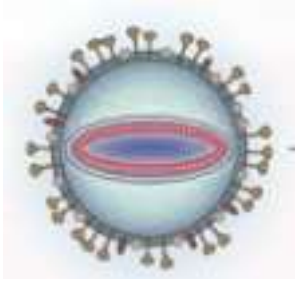
MARIO RIZZETTO*[†], BILL HOYER*, MARIA G. CANESE*[†], J. WAI-KUO SHIH*, ROBERT H. PURCELL[‡], AND
JOHN L. GERIN*[§]

*Division of Molecular Virology and Immunology, Department of Microbiology, Georgetown University Schools of Medicine and Dentistry, Washington, DC 20852; and [†]Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20205

Communicated by Robert M. Chanock, June 9, 1980

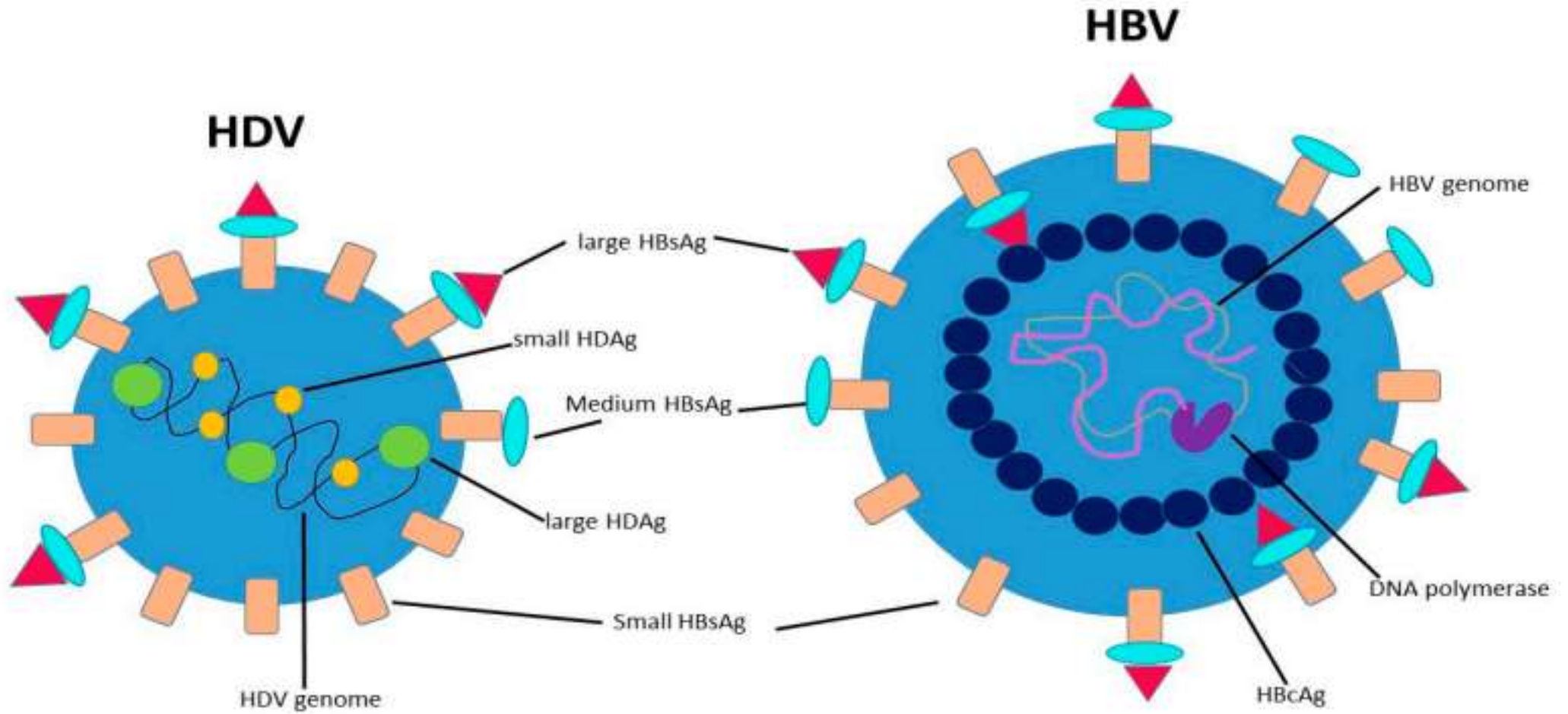
Hepatit D virüsü

- İnsanları enfekte eden en küçük viral patojen olan HDV, bitki viroidlerine benzer biyolojik özelliklere sahiptir.
- Kolmioviridae familyasının delta virüs cinsine aittir.
- HDV viryonu, yaklaşık 1700 nükleotidden oluşan negatif polariteli tek sarmallı, dairesel bir RNA genomu içerir.
- HDV genomu, replikatif enzimleri veya zarf proteinlerini kodlamak için çok küçük olduğundan sadece enzimatik olmayan bir protein olan hepatit delta antijenini (HDAg) kodlar.



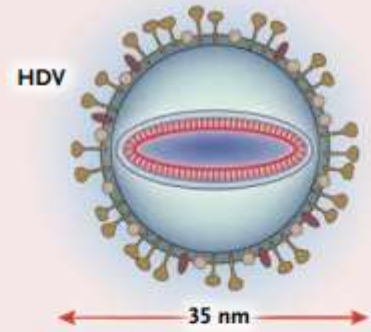
Hepatit D virüsü

- Viryonlar, yaklaşık 35 nm çapında, sert bir yapıya sahip olmayan, birden fazla HDAg ve bir ribonükleoproteini çevreleyen heterojen parçacıklardır.
- HDV, birleşebilmesi için L-HBsAg'nin PreS-1 alanına ihtiyaç duyar; kendi kılıfı yoktur ve dış kaplaması HBV'den alınan bileşenlerden oluşur.
- HDV viryonu, HBsAg proteinleri ile kaplanır.

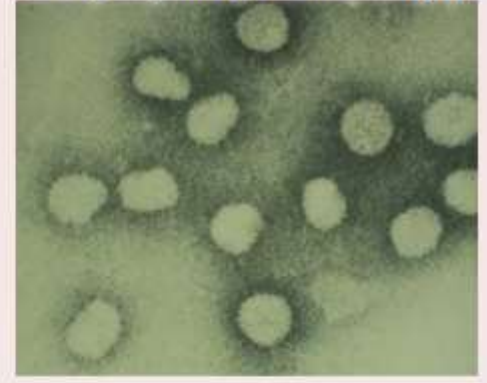


A

Bağlanma: Heparan sülfat proteoglikan
Taşınma: Sodyum taurokolat ko-polipeptit reseptörü (NTCP)



Virions (delta particles) in electron micrograph



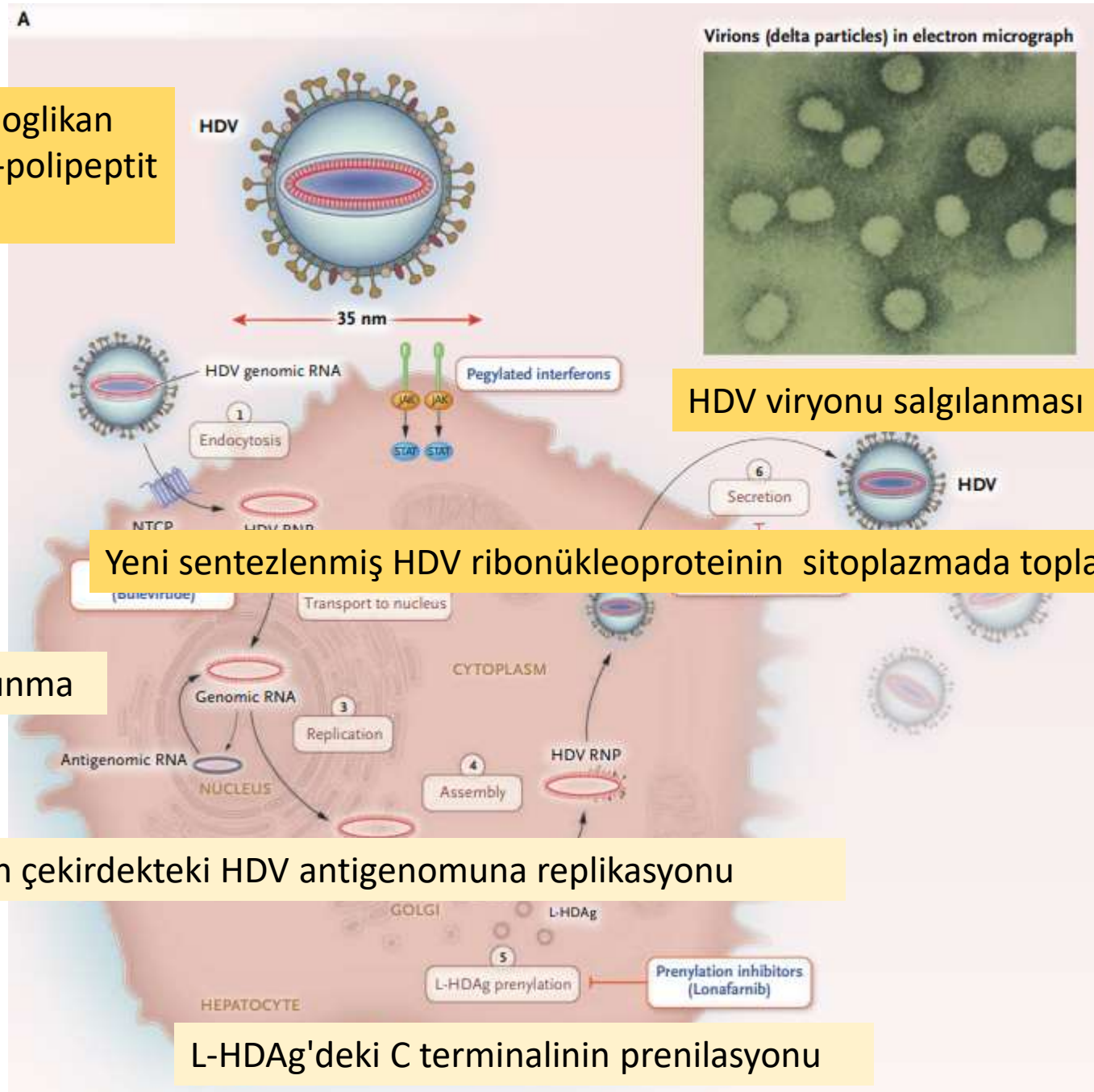
HDV viryonu salgılanması

Yeni sentezlenmiş HDV ribonükleoproteininin sitoplazmada toplanması

HDag aracılığıyla çekirdeğe taşınma

HDV genomik RNA'sının çekirdekteki HDV antigenomuna replikasyonu

L-HDAg'deki C terminalinin prenilasyonu



Hepatit D virüsü

- İnsanlarda çoğalması ve hastalığa neden olması için HBV ihtiyaç duyan defektif bir virüs.
- Fakat HDV replikasyonu HBV'den bağımsızdır ve karaciğer rejenerasyonu sırasında HBV yokluğunda bile hücre bölünmesi yoluyla devam edebilmektedir.
- HDV transkripsiyon için enfekte hücre çekirdeğinde, bitki viroidlerinde görülen, yuvarlanan daire mekanizması yoluyla konakçı RNA polimeraz II'yi kullanır.

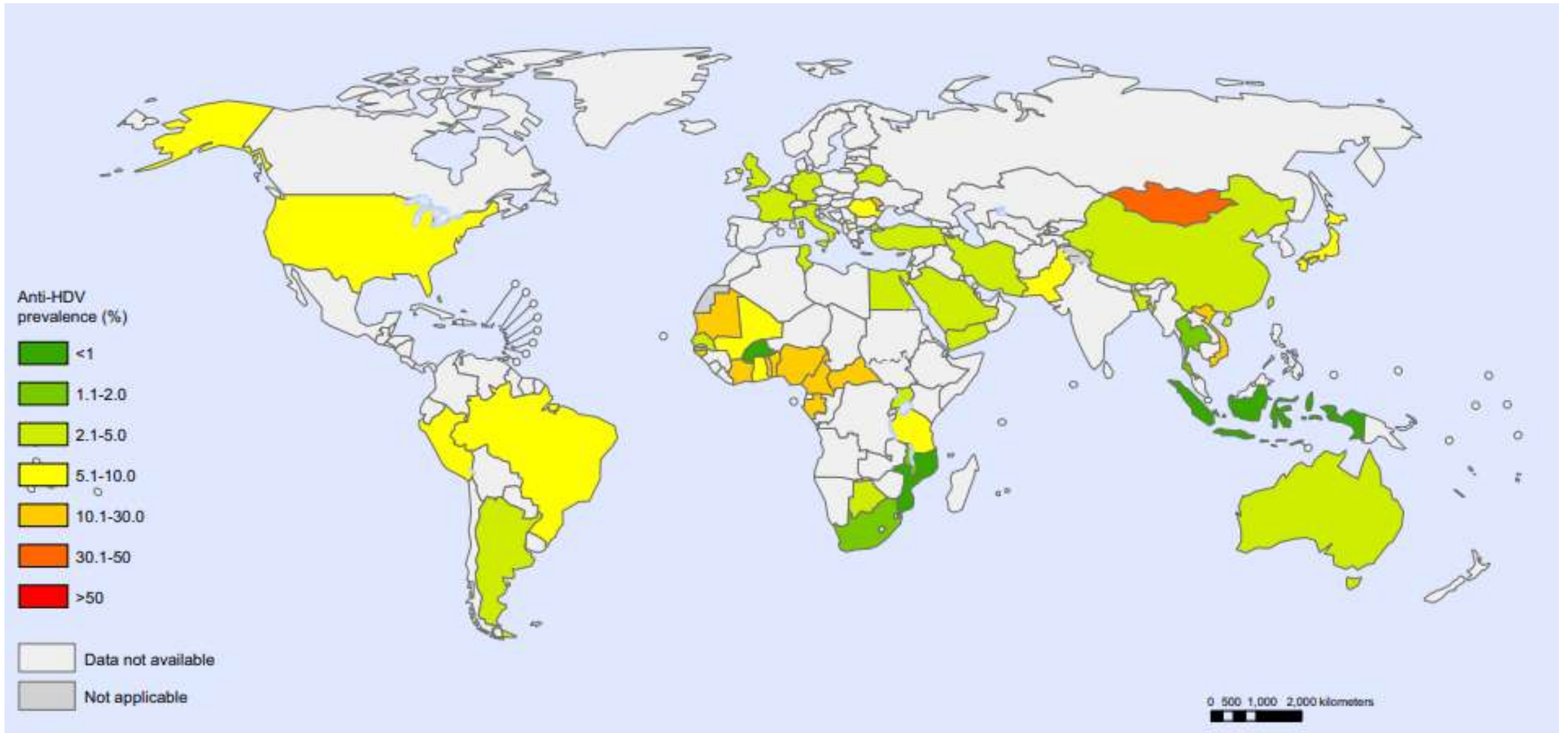
Hepatit D virüsü

- Son zamanlarda farklı hayvan türlerinde (kuşlar, balıklar, amfibiler, yılanlar ve omurgasızlar) hepadnavirüs enfeksiyonu ile herhangi bir ilişkisi olmaksızın birçok HDV benzeri virüs tanımlanmıştır.
- HDV'nin hepadnavirüs ile bağlantılı olmayan uzun bir evrimsel geçmişe sahip olduğunu ve HDV-HBV ilişkisinin insanlara özel olabileceğini düşündürmektedir.

Epidemiyoloji

- Genel popülasyonda %0.16, HBV taşıyıcılarında %4,5 (11-13 milyon)
- HDV enfeksiyonu prevalansı, evrensel aşılama programının uygulanmasıyla birlikte, HBV'deki azalmaya paralel olarak küresel olarak azalmaktadır.
- Gençlerin HBV aşılması sonucu HDV'den korunması enfeksiyonun yaşa bağlı prevalansını yaşlı kişilere doğru kaydırmaktadır.
- Türkiye'de ise HDV prevalansı son on yılda artış eğilimindedir.

HbsAg pozitif bireylerde Anti-HDV pozitifliđi

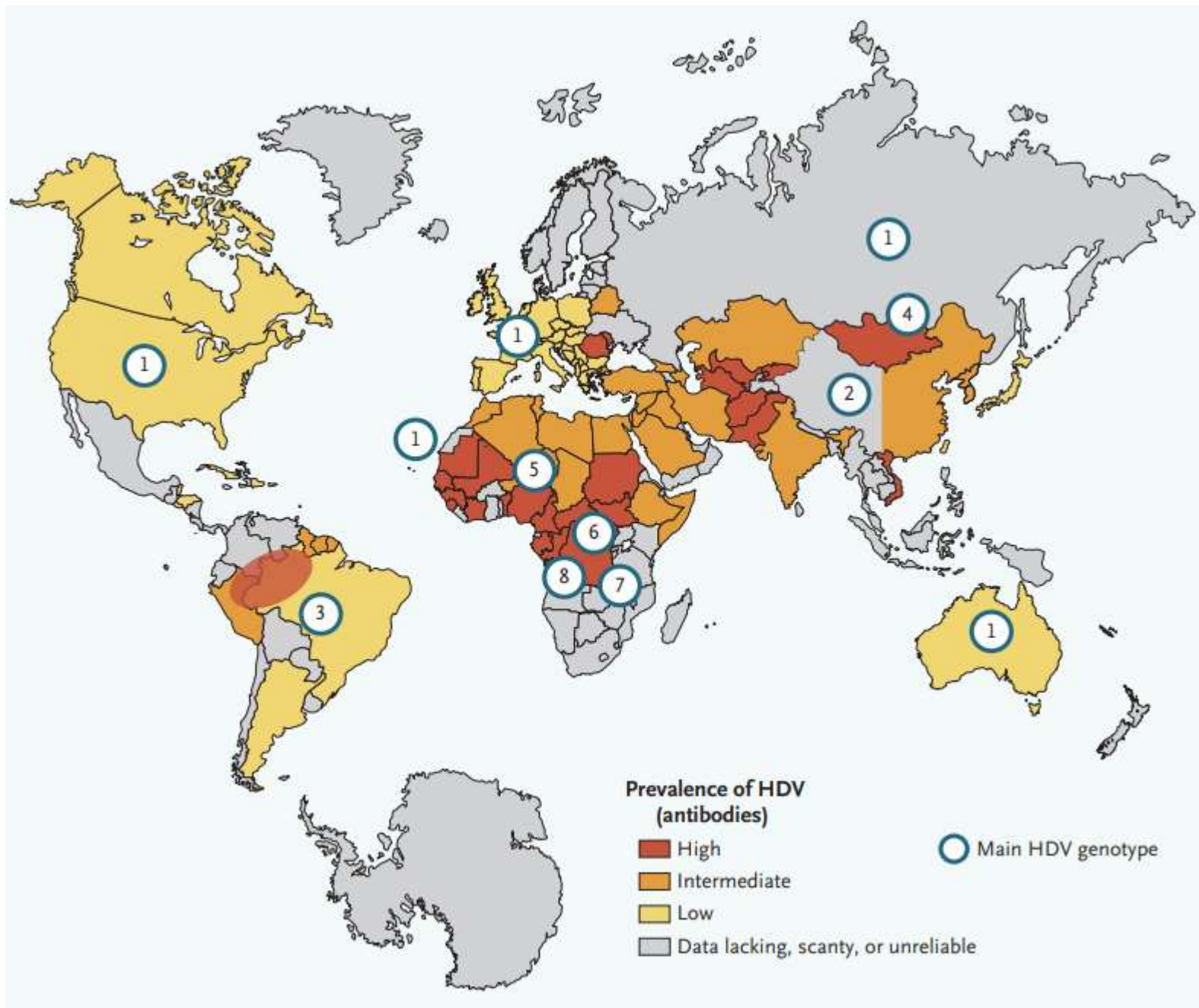


HDV Genotipleri

- Sekiz genotip ve birçok alt genotip tanımlanmıştır.
- En yaygın olanı olan Genotip 1, Avrupa ve Kuzey Amerika'da hakimdir.
- Genotip 1, genotip 2 enfeksiyonlarına göre daha düşük remisyon oranına ve daha olumsuz sonuçlara sahiptir.
- Genotip 2, genellikle Asya kıtasında görülmekle birlikte son zamanlarda Mısır ve İran'da da görülmektedir.

HDV Genotipleri

- Genotip 3, diğer 7 genotip ile nükleik asit seviyesinde %40'luk bir farklılık gösterir.
- Tüm genotipler arasında en farklı olanıdır ve Güney Amerika'da (Amazon havzası) sıklıkla ciddi karaciğer hastalığı ve fulminant hepatit salgınlarıyla ilişkilidir.
- Genotip 4 Tayvan ve Japonya'da
- Genotip 5-8 Batı ve Orta Afrika'da baskın



Current hepatitis delta virus type 1 (HDV1) infections in central and eastern Turkey indicate a wide genetic diversity that is probably linked to different HDV1 origins

Frédéric Le Gal · Selim Badur · Nasser Al Hawajri · Filiz Akyüz · Sabahattin Kaymakoglu · Ségolène Brichler · Fabien Zoulim · Emmanuel Gordien · Elyanne Gault · Paul Dény

- Çalışmaya dahil edilen tüm (34) HDV dizileri Genotip Tip 1
- 34 HDV suşunun 15'i Türk izolatlarından kaynaklanan daha önce yayınlanmış HDV-1 sekanslarıyla birlikte, 19 dizi ise Batı Avrupa, Doğu Avrupa, Asya veya Afrika'dan gelen dizilerle kümelenmiştir.
- Türkiye'de, HDV suşları geniş genetik çeşitlilik sergilemektedir.

REVIEW ARTICLE

Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing?

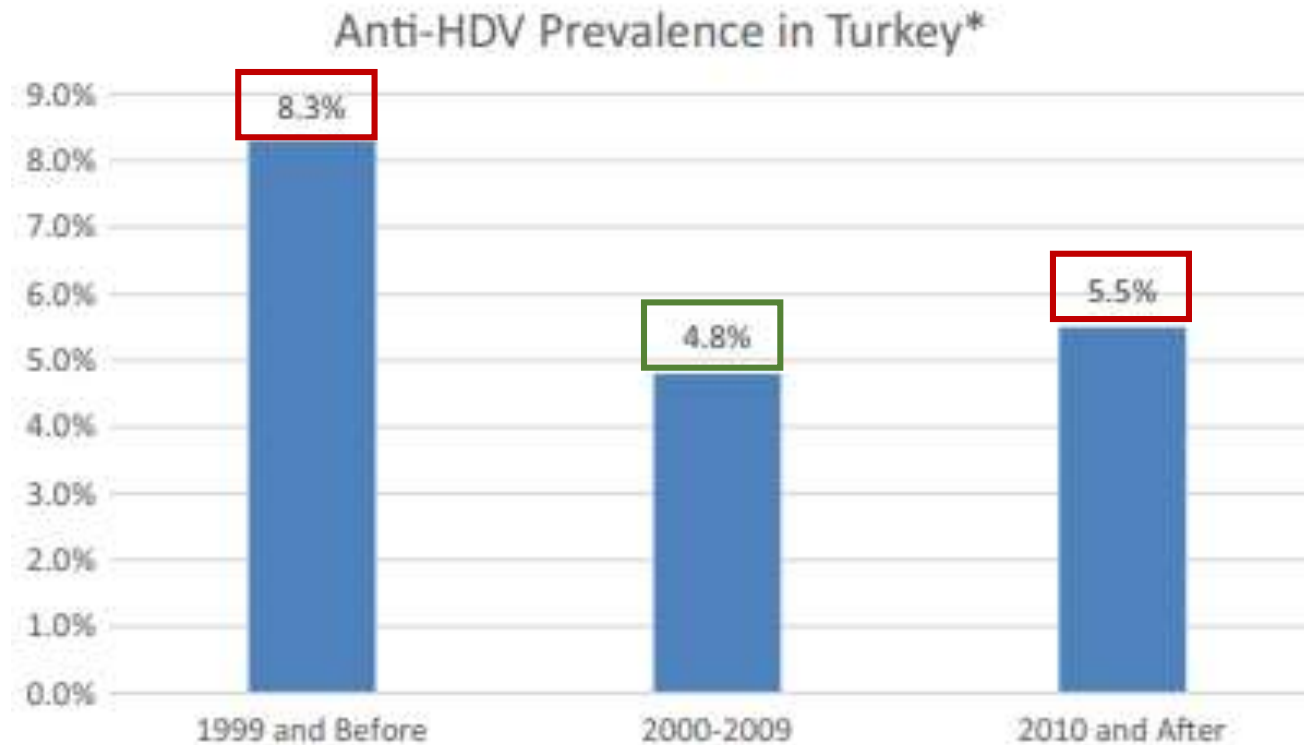
Aslıhan Demirel¹ | Suleyman Uraz² | Zeynep Deniz³  | Ebubekir Daglilar⁴ |
Omer Basar⁵ | Veysel Tahan^{5,6} | Resat Ozaras⁷ 

Avrupa çapında HIV/HCV ile koenfekte kişiler, damar içi madde kullanan kişiler, göçmenler ve HBV ile enfekte ciddi hastalar arasında HDV oldukça yüksek bir prevalansa sahip.

Germany	Fischer et al. ³¹	2012	1535	1.4%	63% were immigrants
UK	William Tong et al. ⁵⁹	2008–2012	1048	3.2%	17/22 were from abroad; 50% from sub-Saharan Africa
the Netherlands	Beudeker et al. ⁴⁴	2017–2019	919	3.7%	32/34 (94%) of patients had a non-Dutch background
France	Chevaliez et al. ²⁵	2008–2012	552	6.0%	
Italy	Stroffolini ⁴²	2019	786	9.9%	47% of subjects with HDV were immigrants
Romania	Gheorge et al. ⁵²	2011	2761	23.1%	

TABLE 3 Anti-HDV prevalence among HBV and HIV co-infected patients.^{8,62-70}

Setting	Reference	Study period	No. of patients	Prevalence	Remarks
EuroSIDA (93 centres across Europe, Israel and Argentina)	Soriano et al. ⁶²	1994-2011	422	14.5%	Injection drug use, HCV infection
France	Boyd et al. ⁶³	2002-2003	308	7.8%	50% were HCV-coinfected
Italy	Brancaccio et al. ⁶⁴	1997-2015	617	19%	Injection drug use, HCV infection
Italy	Nicolini et al. ⁶⁵	2006-2010	49	32.7%	Injection drug use, HCV infection
Italy	Nicolini et al. ⁶⁶	2022	316	15.2%	
Romania	Oprea et al. ⁶⁷	2000-2009	205	10.2%	Adolescents
Spain	Fernandez et al. ⁶⁸	2004-2013	85	20%	Injection drug use, significant alcohol use
Swiss HIV Cohort	Beguelin et al. ⁸	1988-2014	771	5.4%	Injection drug use, MSM, HCV infection
Swiss HIV Cohort + EuroSIDA	Beguelin et al. ⁶⁹	1988-2019	1556	15.2%	Injection drug use, HCV infection
Turkey	Zerdali et al. ⁷⁰	2018	35	2.86%	



	1999 and before	2000–2009	2010 and after	<i>p</i>
Inactive carriers	102/2079 (4.9%)	224/4697 (4.8%)	89/1726 (5.2%)	.8
Chronic hepatitis B	367/2047 (17.9%)	646/12,397 (5.2%) ^a	870/12,625 (6.9%) ^a	<.00001
All HBsAg-positive patients	655/9372 (7.0%)	83/2739 (3.0%) ^a	978/20,662 (4.7%) ^b	<.00001
Total	1124/13,498 (8.3%)	953/19,833 (4.8%) ^a	1937/35013 (5.5%) ^c	<.00001

References	Study year(s)	Study location	Anti-HDV
Altınbaş et al. ⁴¹	2009–2011	Ankara	1/158 (0.6%)
Doğan et al. ^{59,a}	2009–2012	Ağrı	76/787 (9.7%)
Kölgelir et al. ⁴²	2010–2012	Adiyaman	10/112 (8.9%)
Çelen et al. ⁶⁰	2011	Whole country	464/7871 (5.9%)
Uyanıkoğlu et al. ⁶¹	2011–2012	Sanliurfa	12/266 (4.5%)
Ozgenc et al. ^{62,b}	2012	Izmir	3/170 (1.76%)
Korkmaz et al. ⁴³	2012–2013	Eskişehir	2/204 (1%)
Dulger et al. ⁶³	2012–2014	Van	171/1118 (15.3%)
Yozgat et al. ⁶⁴	2012–2014	Yozgat	31/1035 (3%)
Sarp et al. ⁴⁴	2014–2019	Istanbul	33/343 (9.6%)
Bekçibaşı et al. ⁶⁵	2016–2019	Diyarbakır	43/306 (14.1%)
Eser-Karlıdağ et al. ⁴⁵	2017–2019	Istanbul	24/255 (9.6%)
	2010 and after		870/12,625 (6.9%)

Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic

Caterina Sagnelli, Mariantonietta Pisaturo, Caterina Curatolo, Alessio Vinicio Codella, Nicola Coppola, Evangelista Sagnelli

COVID-19 pandemisi sırasında;

- Viral hepatit tarama ve tedavilere erişim olasılığının azalması
- Ciddi karaciğer hastalıkları olan hastaların bakım eksikliği
- HBV aşılama politikasına yönelik ivmenin azalması nedeniyle endemisitede artış bekleniyor.

HDV Patogenezi

- HDV patogenezi ile bilgiler sınırlı
- HBV'nin aksine HDV, enfekte hepatositlerde özellikle S-HDAg ile ilişkili doğrudan sitopatik etkilere sahip olabilir.
- Karaciğer hasarına aracılık etmede doğuştan ve kazanılmış bağışıklık tepkileri de rol oynayabilir.
- L-HDAg, STAT-3 ve NF-kB'yi aktive ederek inflamatuvar bir yanıtı oluşturup, HDV ile enfekte olmuş hücrelerin klirensine yardımcı olabilir.

HDV Patogenezi

- Ancak inflamatuvar yanıtın etkisiyle, endoplazmik retikulum stresi ve reaktif oksijen radikallerinin artışı, HCC gelişimini hızlandırmaktadır.
- Virüsün STAT proteinlerinin aktivasyonunu ve translokasyonunu bloke ederek IFN alfa sinyallemesine müdahale etmesi IFN alfa bazlı tedavilerin etkinliğini azaltabilmektedir.
- HDV enfeksiyonuna karşı kazanılmış bağışıklık tepkisi zayıf olarak tanımlanmıştır.

Delta Hepatiti

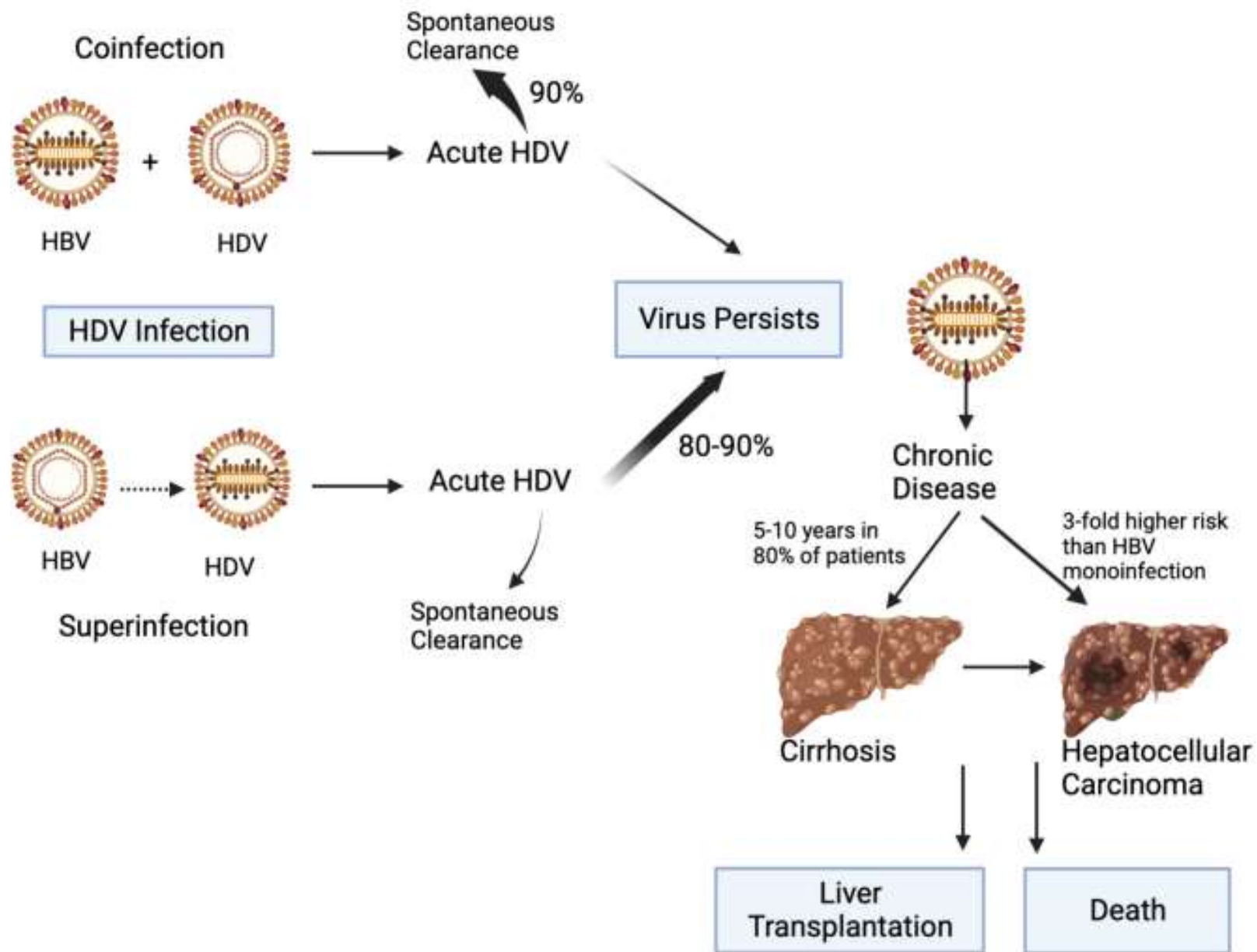
- Delta hepatiti, siroz ve HCC'ye hızlı ilerlemesi nedeniyle viral hepatitlerin en ciddi ve ölümcül formu olarak kabul edilir.
- Siroz gelişme riski 2 kat
- Hepatoselüler karsinom gelişme riski 3 kat
- Mortalite oranı 2 kat daha fazladır

HDV Bulaşma Yolları

- HBV'ye benzer şekilde parenteral ve vücut sıvılarıyla temas yoluyla bulaşır.
- Damar içi uyuşturucu kullananların kontamine şırıngalar nedeniyle enfeksiyona yakalanma riski oldukça yüksek
- Yüksek endemik bölgelerde genellikle aile içi yayılım mevcut olup cinsel yolla bulaş da bildirilmiştir.

HDV Bulaşma Yolları

- HDV prevalansının farklı coğrafi endemisite göstermesi, bu bölgelerdeki bulaşmanın henüz bilinmeyen yollarla (böcek ısırması vb.) ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- HBV'nin aksine HDV'nin perinatal bulaşması nadir.



Özet

- HDV enfeksiyonu genel nüfustaki HBsAg pozitif kişiler arasında yaygın olarak görülen ancak ihmal edilen bir hastalıktır.
- Göçmenler, damar içi madde kullanıcıları, seks çalışanları, hemodiyaliz alıcıları, HIV ve HCV ile koenfekte bireylerde HDV seropozitifliği daha yüksek gözlenmektedir.
- HBV aşılama programlarının arttırılması, damar içi ilaç kullanıcıları arasında bulaş zincirinin kırılması ve HBV ile enfekte tüm bireylere HDV taramasının uygulanması en kritik müdahaleler olarak görünmektedir.