



HBV:

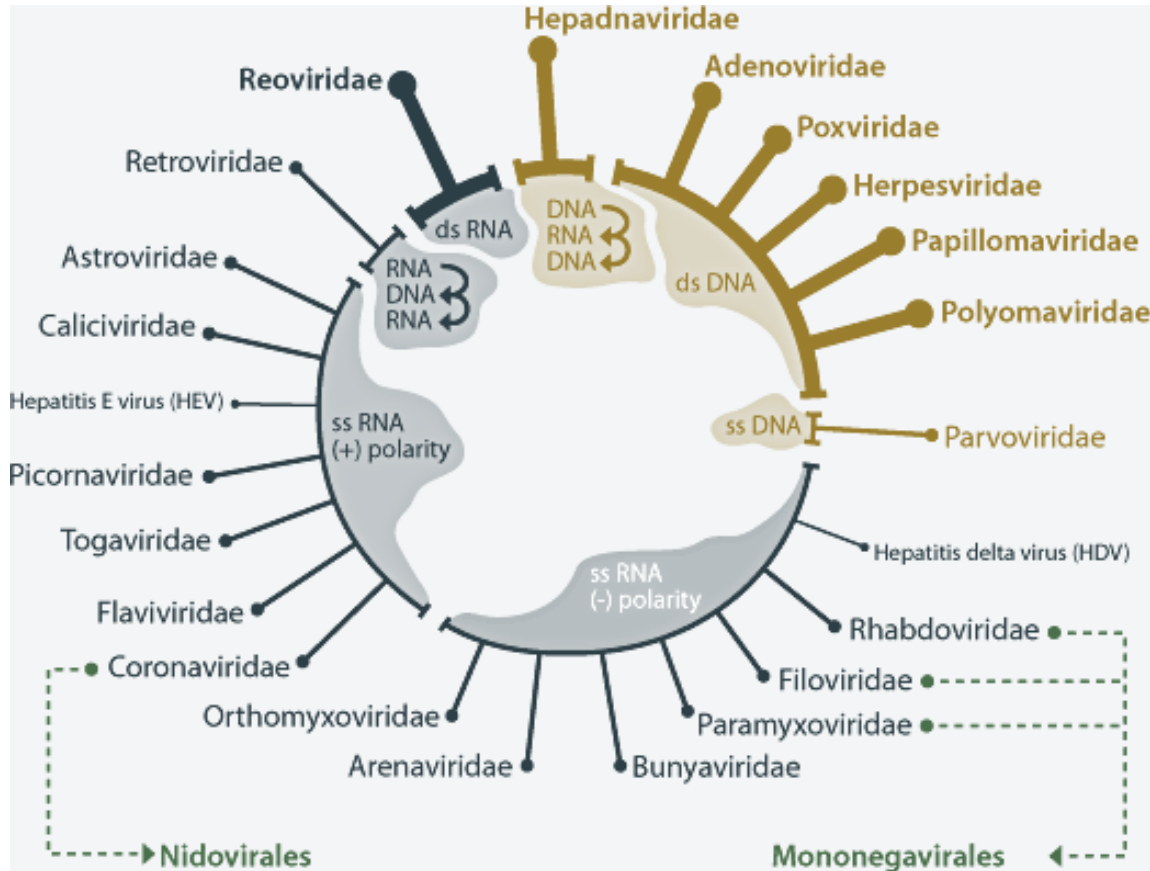
Viroloji ve Epidemiyoloji

Doç.Dr.Murat Sayan
Kocaeli Üniversitesi

Hepatit Akademisi: Temel Bilgiler
22 -24 Ocak 2015
Çanakkale

Taksonomi

Aile	Cins	Tür	Konak
<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	Hepatit B virusu	Vertebralılar
	<i>Avihepadnavirus</i>	Duck hepatit B virusu	Vertebralılar



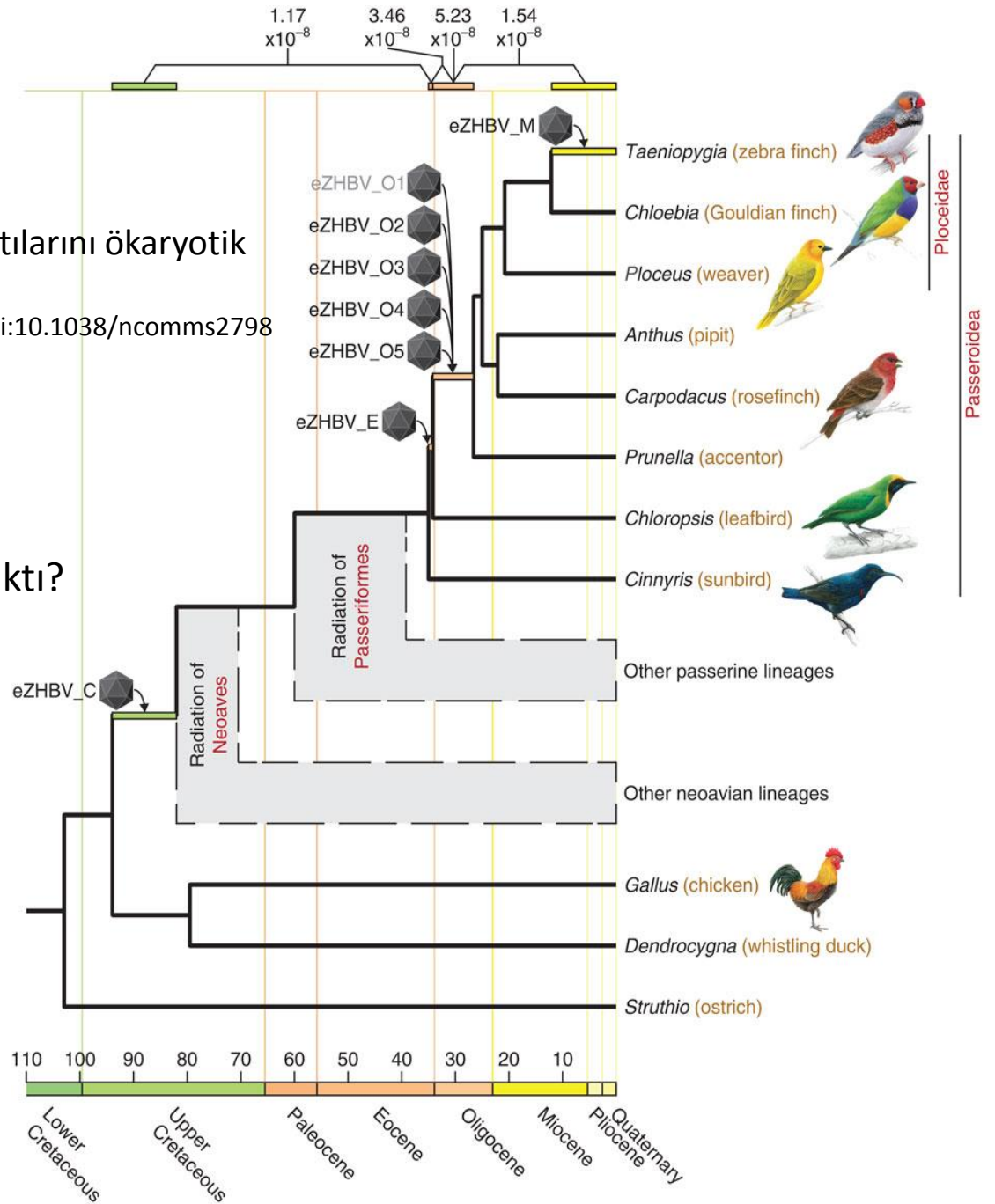
<http://www.sciencepicturecompany.com/images/4129/Hepatitis-B-Virus.html>

Paleoviroloji

Eski (ansient) endojen viral element kalıntılarını ökaryotik genom içinde arar, tanımlar ve tarihler.

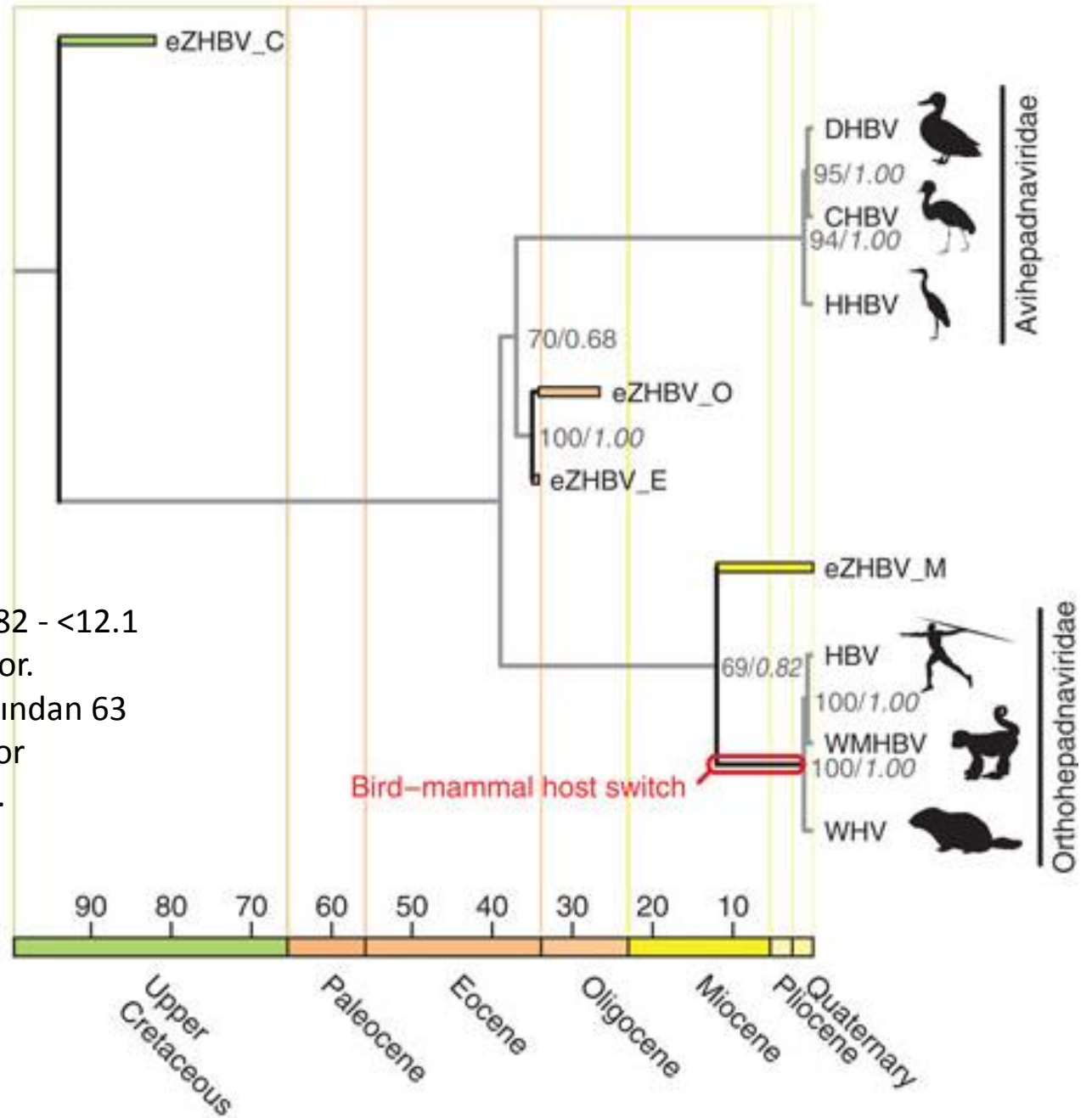
Nature, doi:10.1038/ncomms2798

İlham verici bir soru:
Viruslar ilk olarak ne zaman ortaya çıktı?



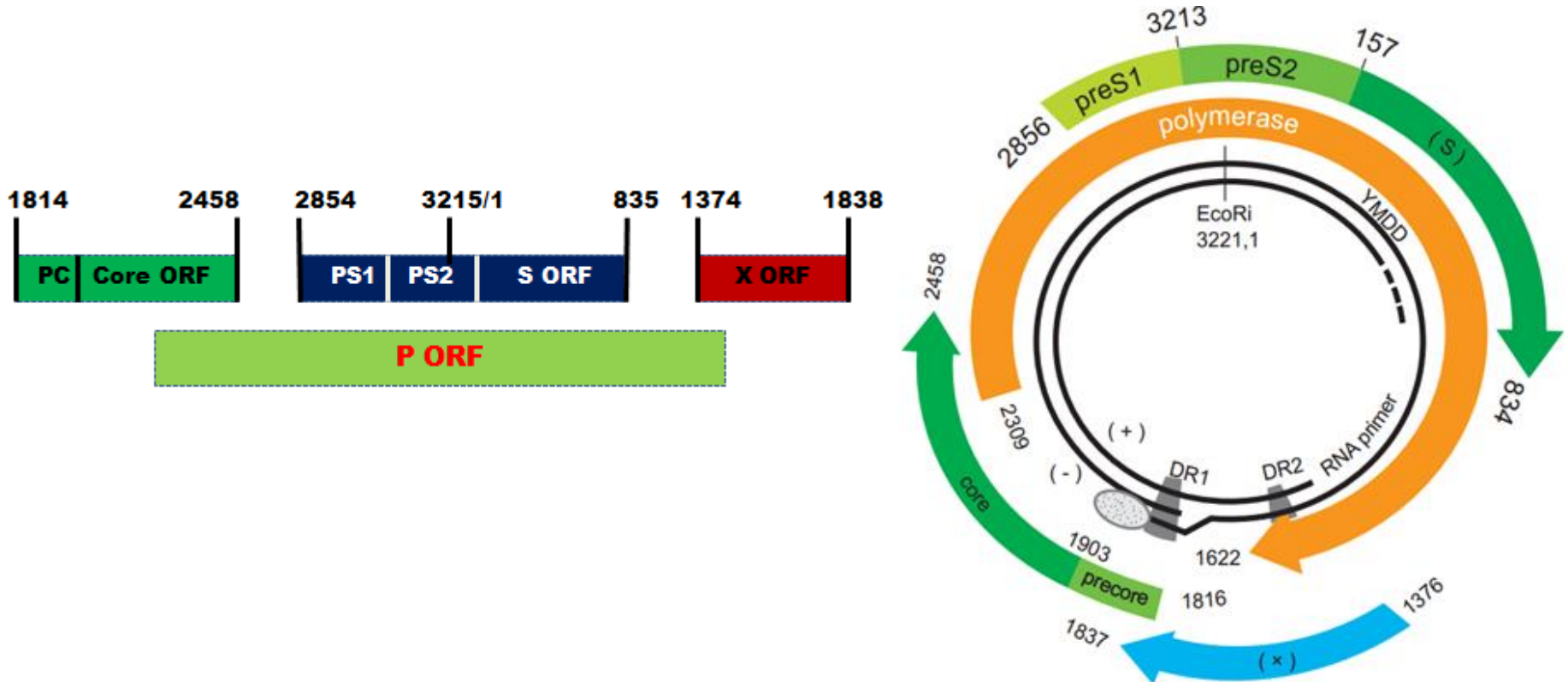
Kanatlılar,
günümüzdeki
HBV'nin
potansiyel atasıdır.

- Muhtemelen kuş/memeli melezleşmesi gerçekleşti.
- HBV ters transkripsiyonu >82 - <12.1 milyon yıl önceye tarihleniyor.
- Hepadnaviridae, bilinen yaşından 63 milyon yıl daha eskiye gidiyor (Mesozoic ve Cenozoic çağ).



Genom organizasyonu

- Parsiyel (eksik) çift iplikli sirküler DNA (rc-dsDNA)
- Genom 3200 nt (3.2 kb) büyüklüğünde.
- Ters transkriptaz enzimi var.
- 4 ayrı ORF kodluyor (S, C, P ve X).



ORF çıkışması

HBV genomu ve kodlanan proteinler

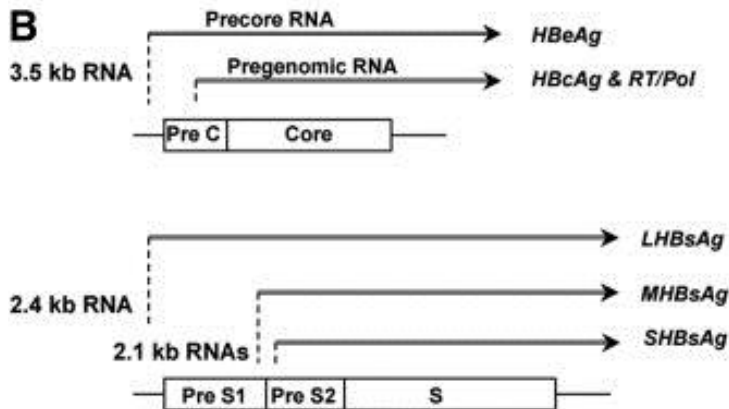
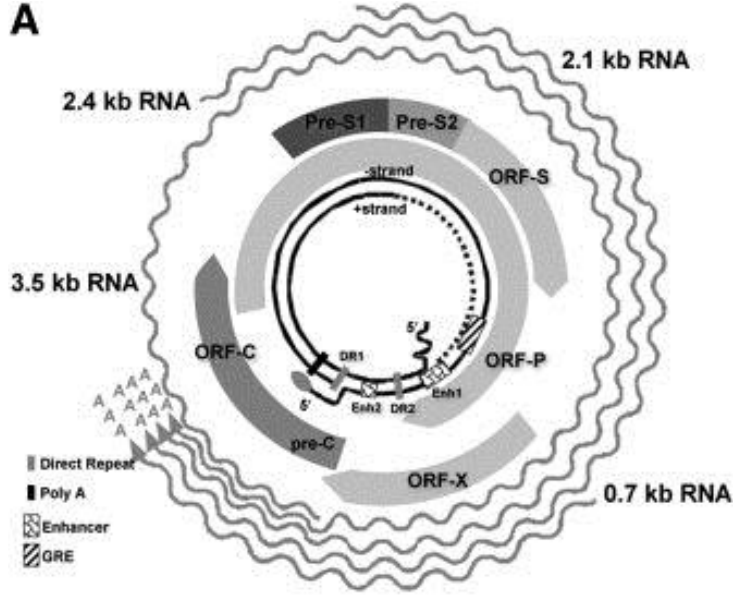
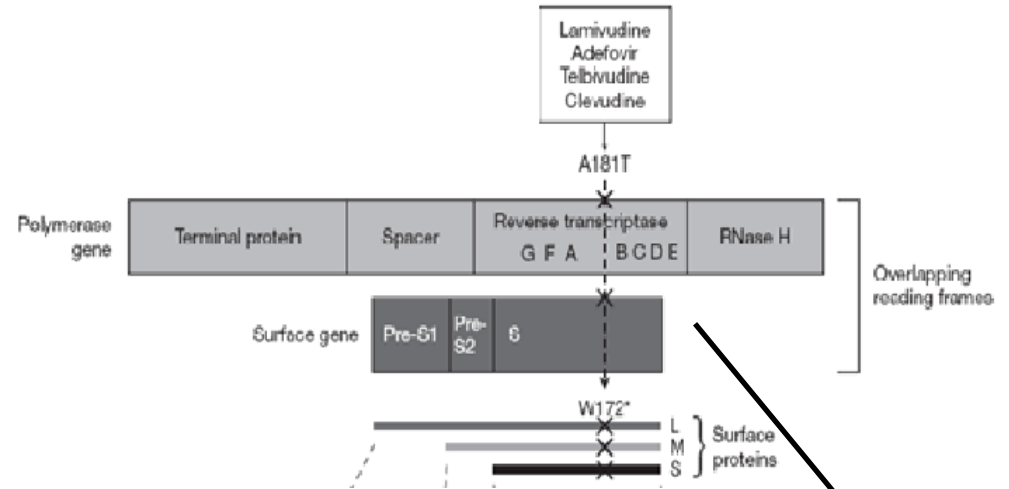


Figure 1. Polymerase/surface gene overlap

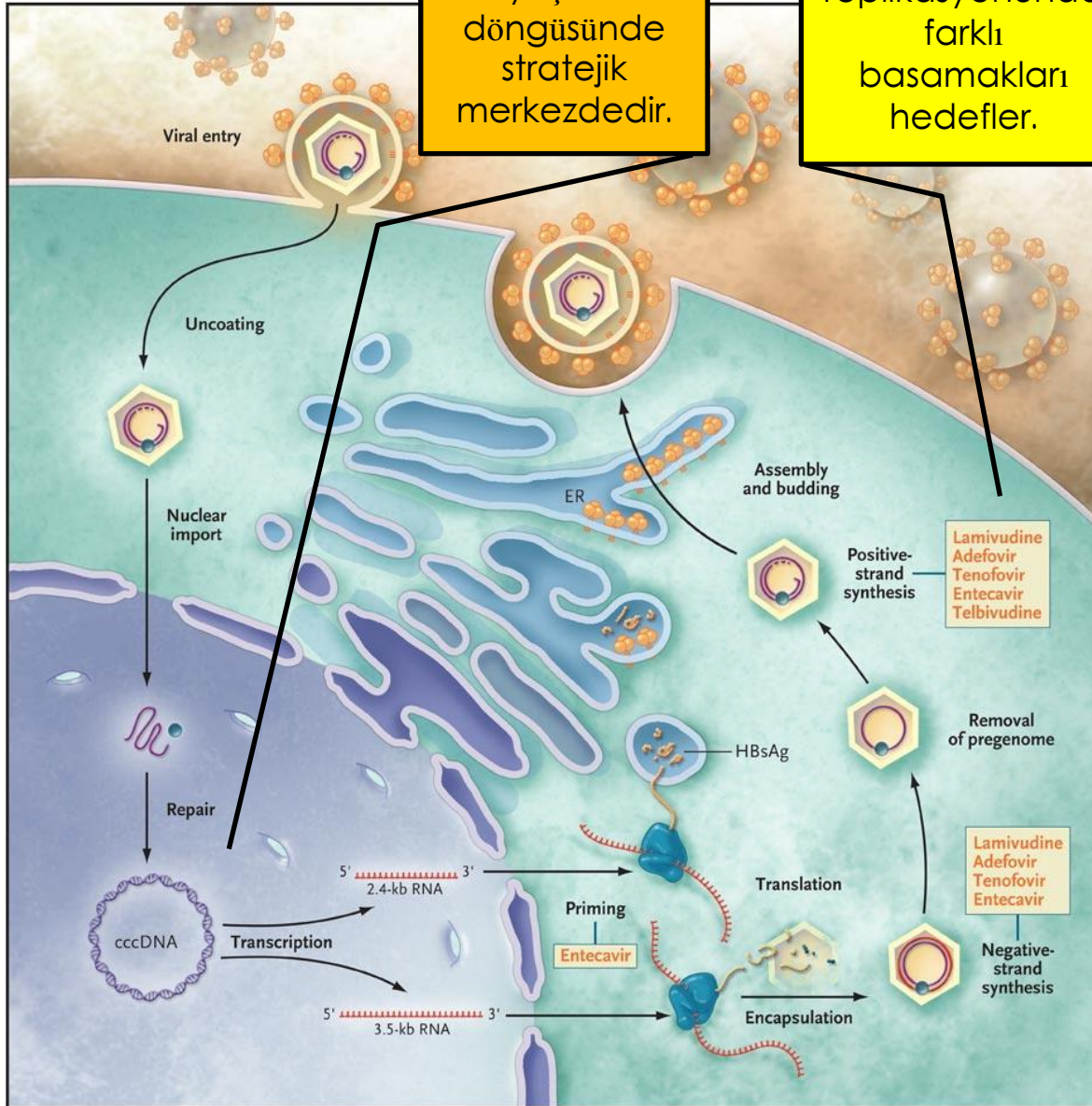


pol/S geni çıkışması
oral antiviral
tedavide sorun
yaratırken
analizlerde kolaylık
sağlar.

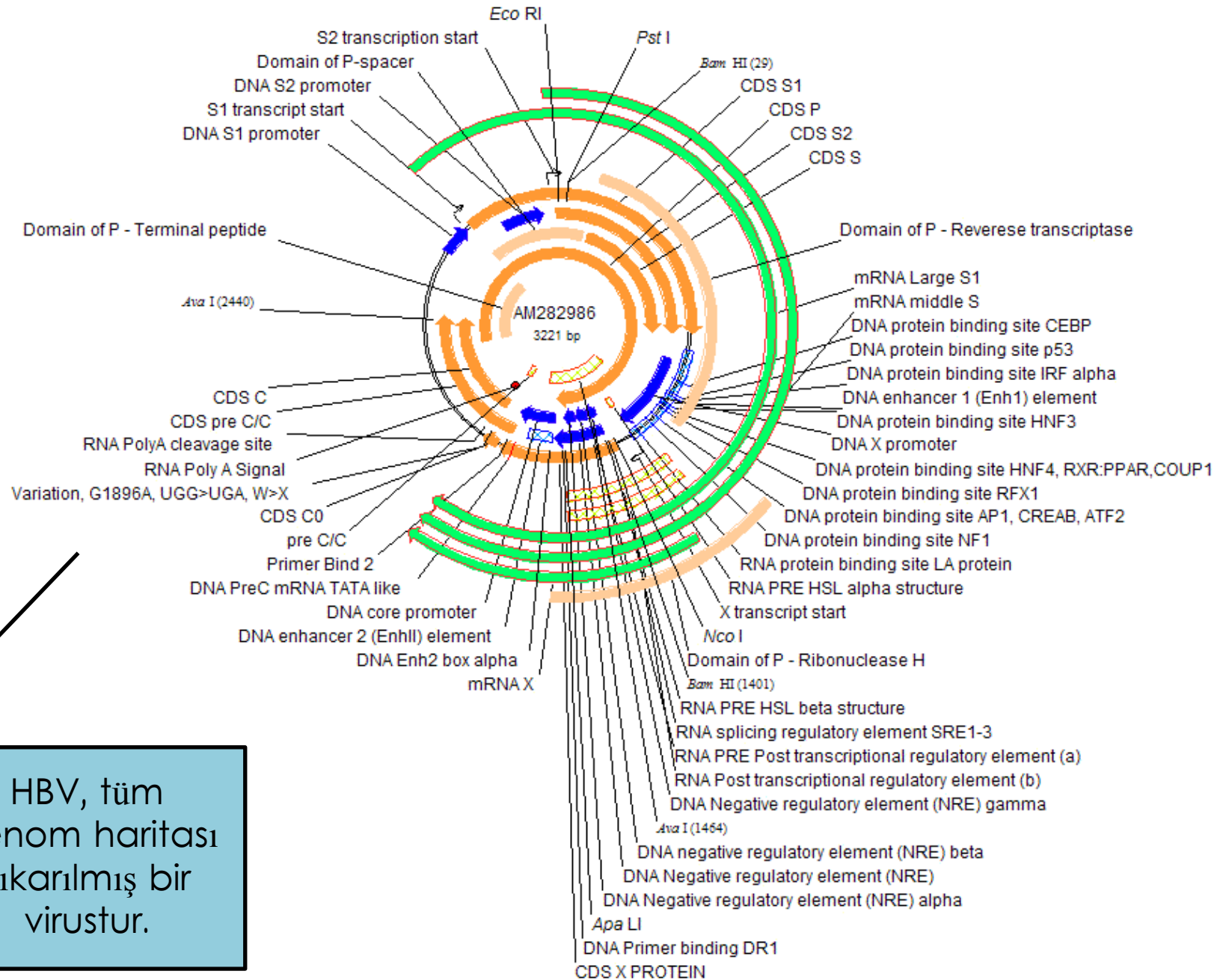
Replikasyon

cccDNA ve pgRNA, HBV yaşam döngüsünde stratejik merkezdedir.

Oral antiviraller, HBV replikasyonunda farklı basamakları hedefler.

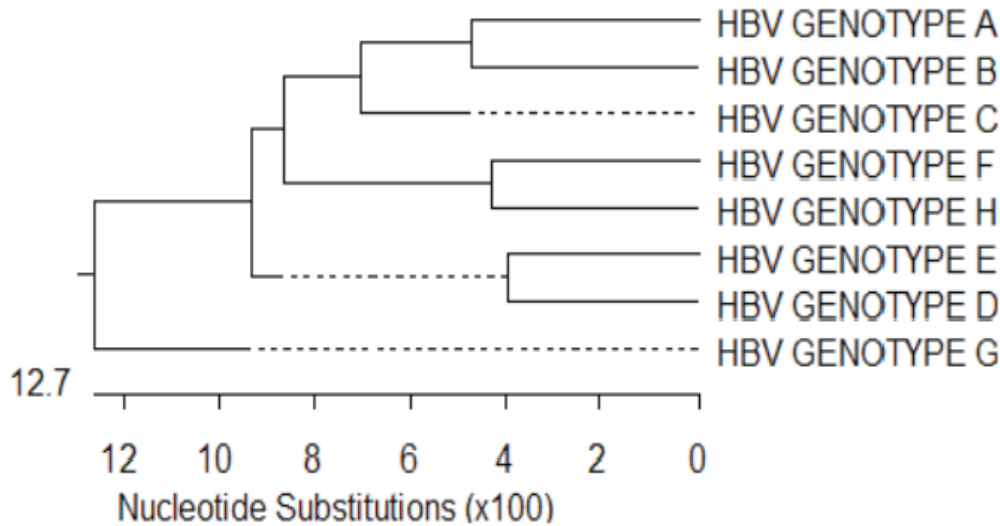


- Olgun virionlar, hepatositlere tutunur.
- Stoplazmada viral transport gerçekleşir.
- Viral DNA nükleusa girer ve burada sirküler forma döner, transkripsiyon başlar.
- Üretilen proteinler (zarf, kor ve polimeraz) stoplazmaya gönderilir.
- Viral proteinler nükleokapsid içinde toplanır ve paketlenirler.
- Bazı unsurlar nükleusa geri döner ve burada bir kalıp/kütüphane gibi çalışmaya başlar.

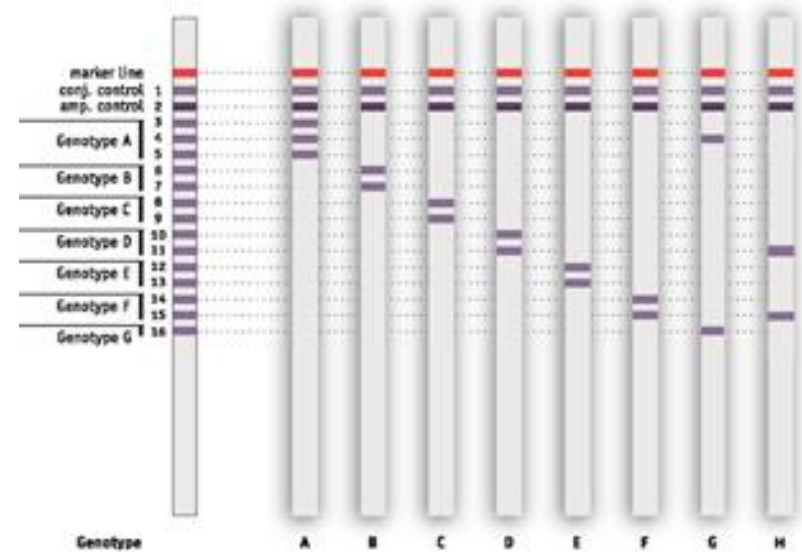


Genotip

Genotiplendirme, filogenetik ağaçta tüm genom sekans uzunluğuna göre (A - H). Genomdaki farklılık yaklaşık en az %8 oranında.



DNA Sekanslama

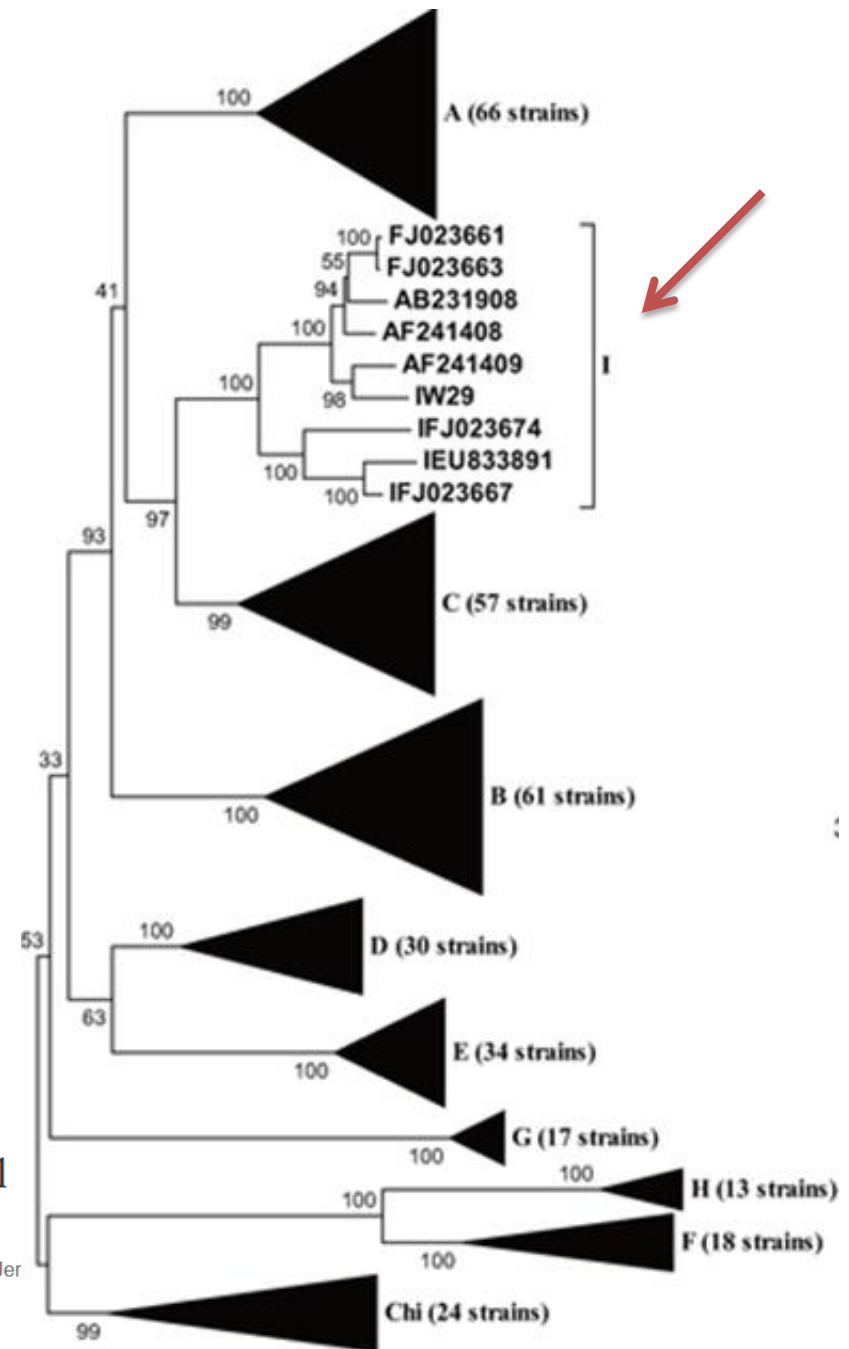


LiPA

HBV, muhtemelen ~ 35 000 yıl önce insanlarla birlikte çeşitlenmeye başladı.

Yeni bir genotip: HBV tüm genom filogenetik analizi ile (Neighbour Joining metodu)

Filogenetik analiz metodu, orjini ve evrimsel ilişkileri (filocoğrafi) belirlemede "altın standart" yaklaşımdır.



Molecular and Phylogenetic Analyses Suggest an Additional Hepatitis B Virus Genotype "I"

Hai Yu , Quan Yuan , Sheng-Xiang Ge, Hurng-Yi Wang, Ya-Li Zhang, Qing-Rui Chen, Jun Zhang , Pei-Jer Ning-Shao Xia

Subgenotip

Table 2. Geographic distribution of HBV genotypes and subtypes

Genotype	Subtype	Geographic location
A	A1	Sub-Saharan Africa
	A2	Northern Europe
	A3	Western Africa
B	B1	Japan
	B2-B5	Taiwan, China, Indonesia, Vietnam, Philippines
	B6	Alaska, Northern Canada, Greenland
C	C1-C3	Taiwan, China, Japan, Korea, Southeast Asia
	C4	Australia
	C5	Philippines, Vietnam
D	D1-D5	Africa, Europe, Mediterranean basin, India
E		Restricted to West Africa
F	F1-F4	Central and South America
G		France, Germany, United States
H		Central America
I		Laos, Vietnam
J		Japan

A1, ilk tanımlanan subgenotiptir.

Şimdilik 24 tane.
Genomdaki farklılık %4 oranında.

Türkiye’de HBV genotip/subgenotip dağılımı*

HBV (+)	Naif grup	Tedavi grubu (viral breakthrough saptanan)
Hasta	n=249	n=150
Genotip	D; 248 (%99.6) H; 1(%0.4)	D; 150 (%100)
Subgenotip	D1 ; 220 (%88.8) D3; 17 (%6.8) D2; 10 (%4) D4; 1 (%0.4)	D1 ; 129 (%86) D3; 11 (%7.3) D2; 9 (%6) D4; 1 (%0.6)

Ülkemizde
genotip D
predominant,
D1 en sık görülen
subgenotiptir.

*Veriler, Klimik derneğinin ulusal 2012 HBV ilaç direnci surveyansından derlenmiştir.

Türkiye’de HBsAg serotip ayw2 baskındır.

Sayan M, Annals of Hepatology 2012, 11(6):849-854

Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronic hepatitis B

Murat Sayan,* Cengiz Dogan**

* University of Kocaeli, Faculty of Medicine, Clinical Laboratory, PCR Unit, Kocaeli, Turkey. ** Fresenius Medical Care, Istanbul, Turkey.

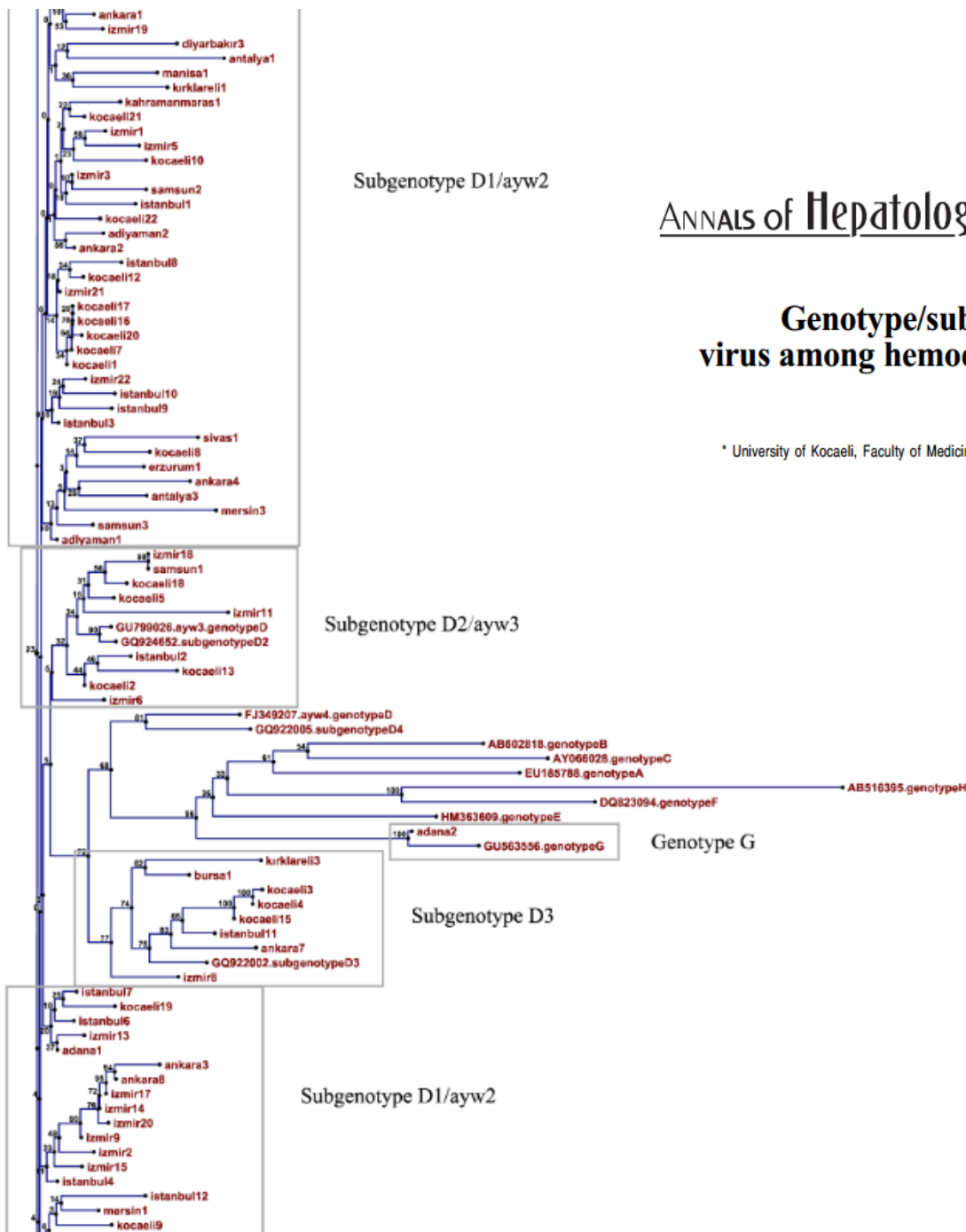
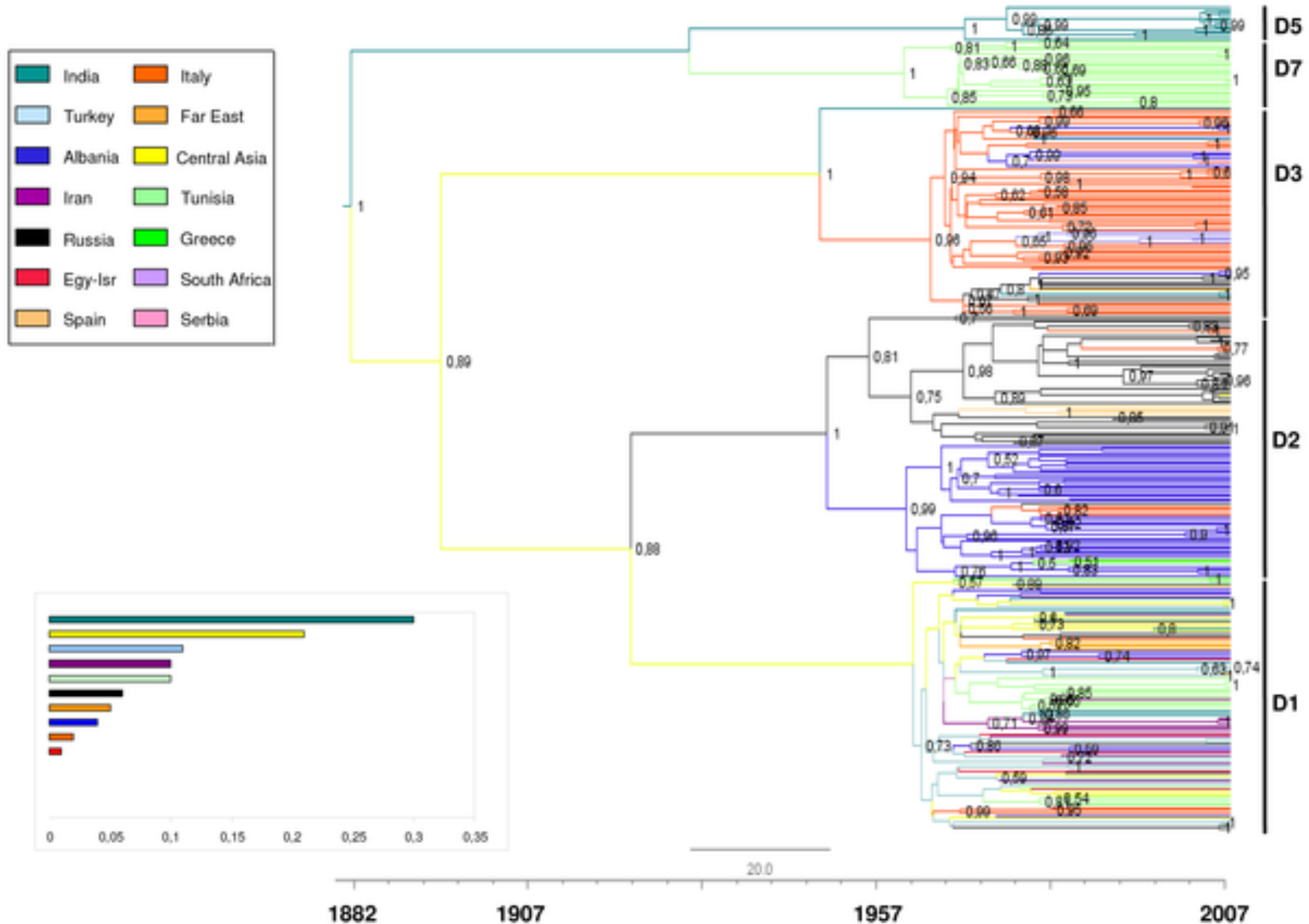


Figure 1. Phylogenetic tree of hepatitis B virus (HBV) isolates obtained from hemodialysis patients. The phylogenetic analysis based to reverse transcriptase (codon; 43-344) and S gene (codon; 34-277) regions of HBV sequences (768 bp). Neighbor-Joining analysis was carried out with other sequences from all HBV genotypes from GenBank using CLC Sequence Viewer 6.0 (CLC bio A/S, Aarhus, Denmark) software. Bootstrap support value (100 replicates) are shown at the respective branches.

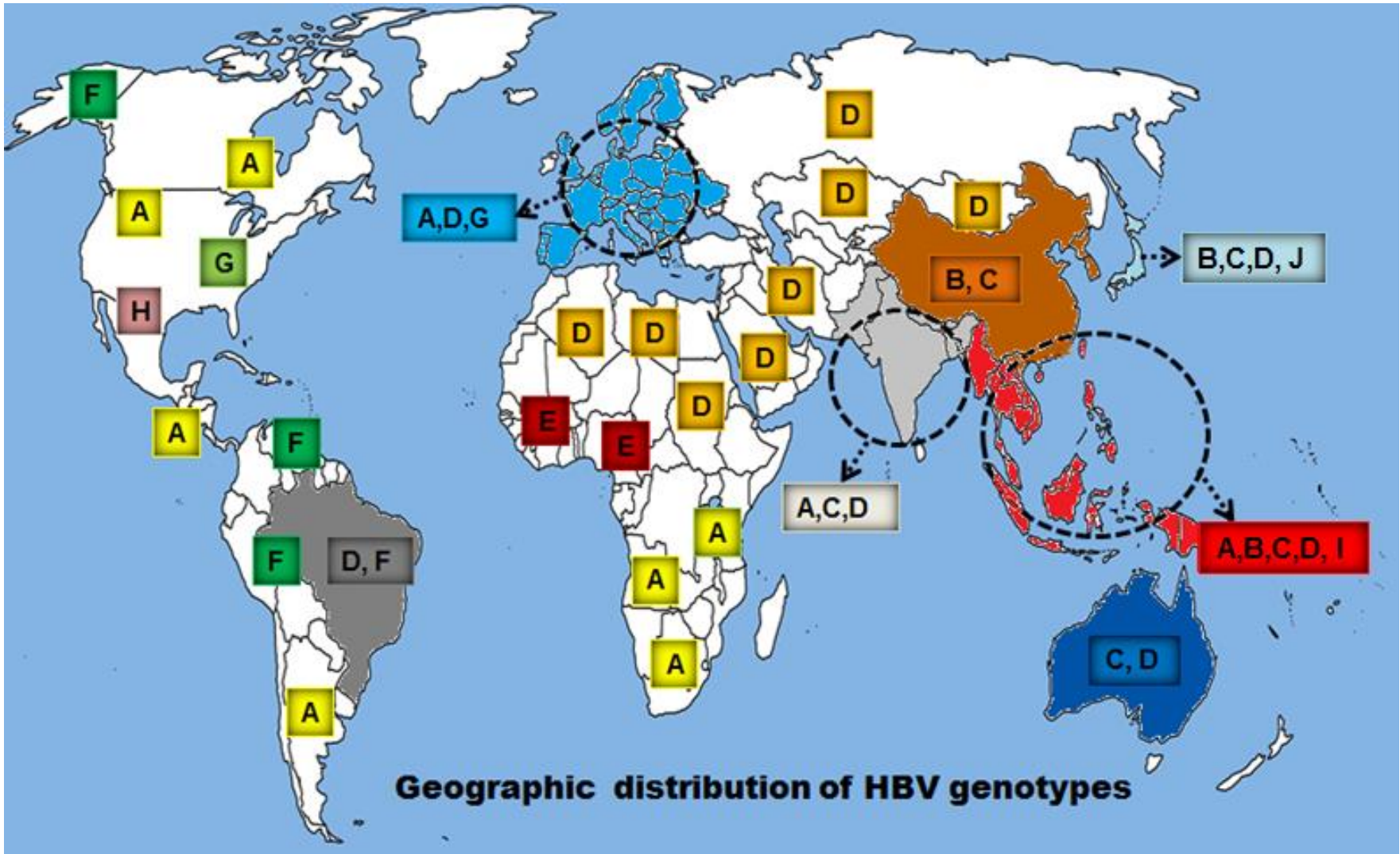
Filocoğrafi



HBV genotip D pol geni sekanslarının maximum clade credibility (MCC) ağacı

Zehender G, 2012, PLOS One. doi: 10.1371/journal.pone.0037198

HBV genotiplerinin küresel dağılımı

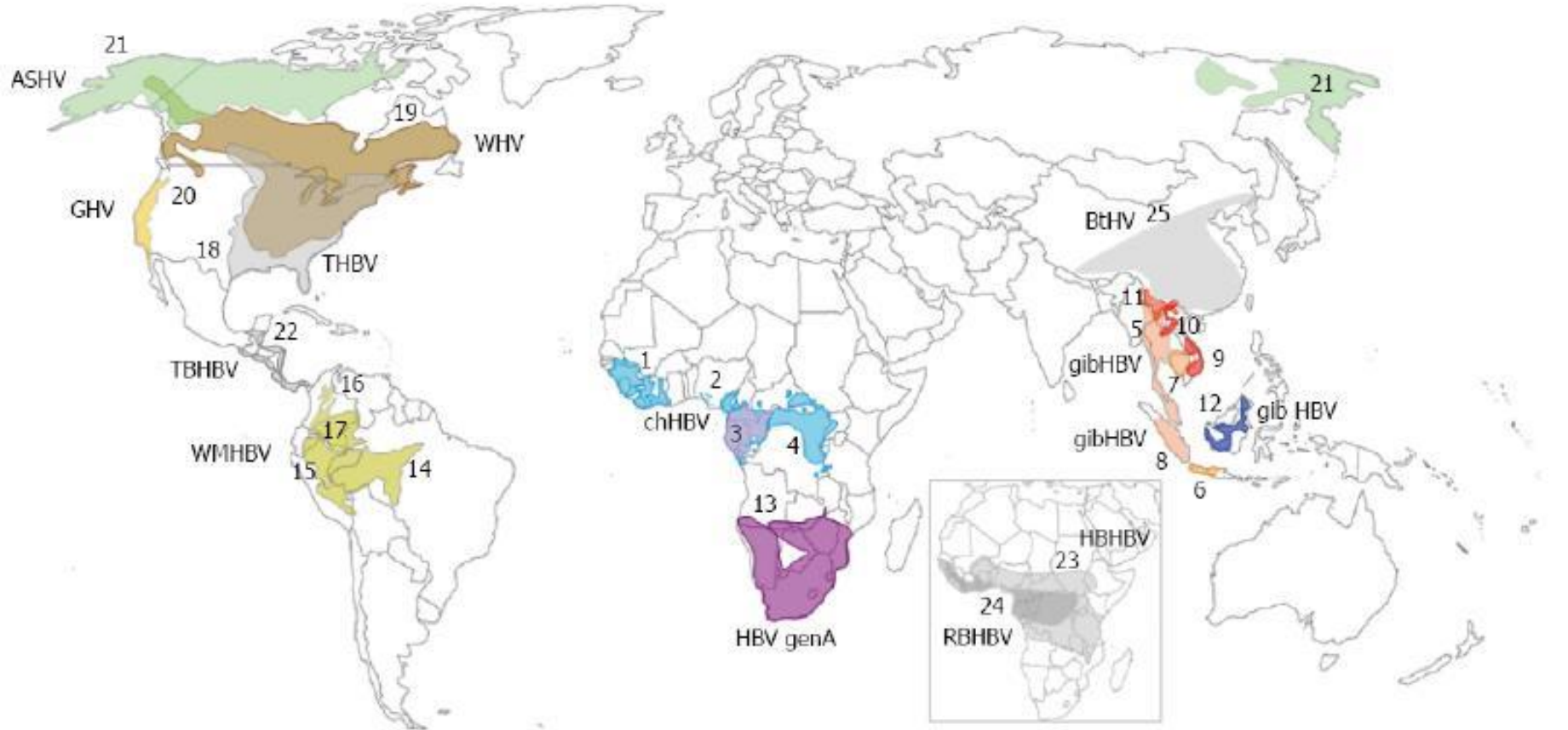


HBV ubgenotiplerinin küresel dağılımı

HBV genotiplerinin predominant olduğu bölgelerde (örn; Türkiye) epidemiyolojik ve/veya klinik surveyans subgenotipler ile yapılabilir.

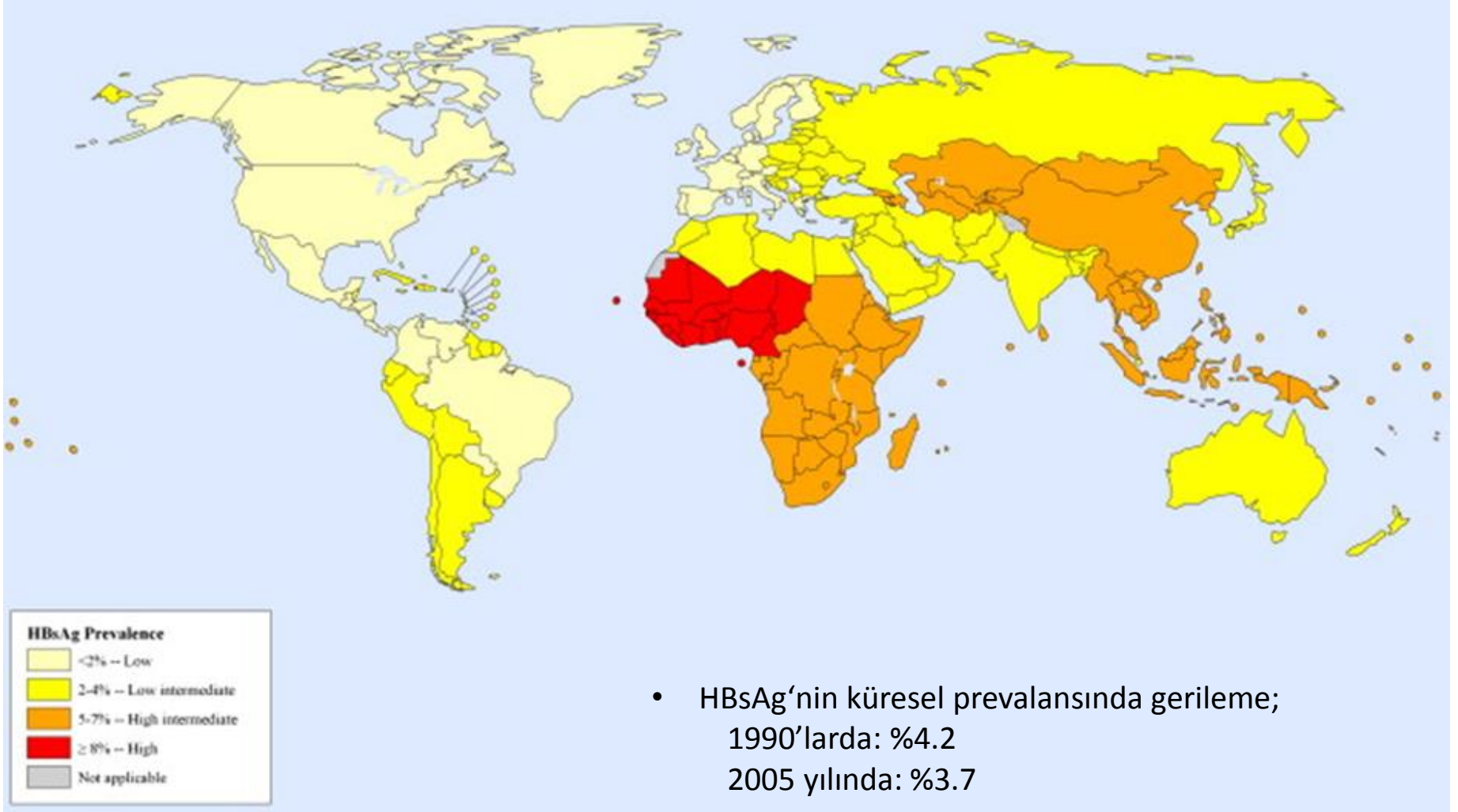


HBV konağı primatların coğrafik dağılımı



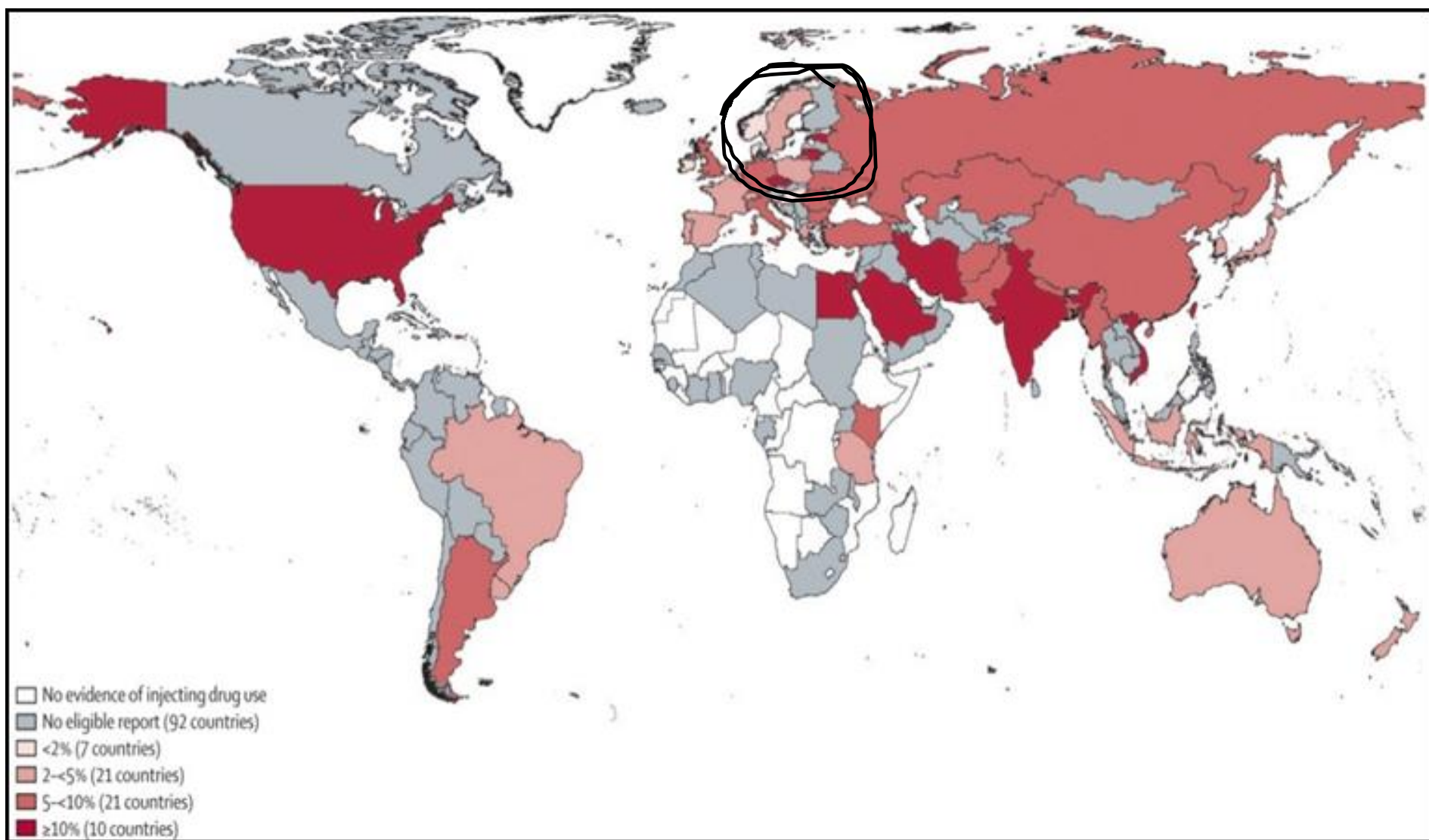
Epidemiyoloji

- 2 milyar insan HBV ile infekte
- 240 milyon kiři kronik HBV infeksiyonlu
- 600 000 ölüm; HBV ile iliřkili KC hast. ve HCC nedeniyle.



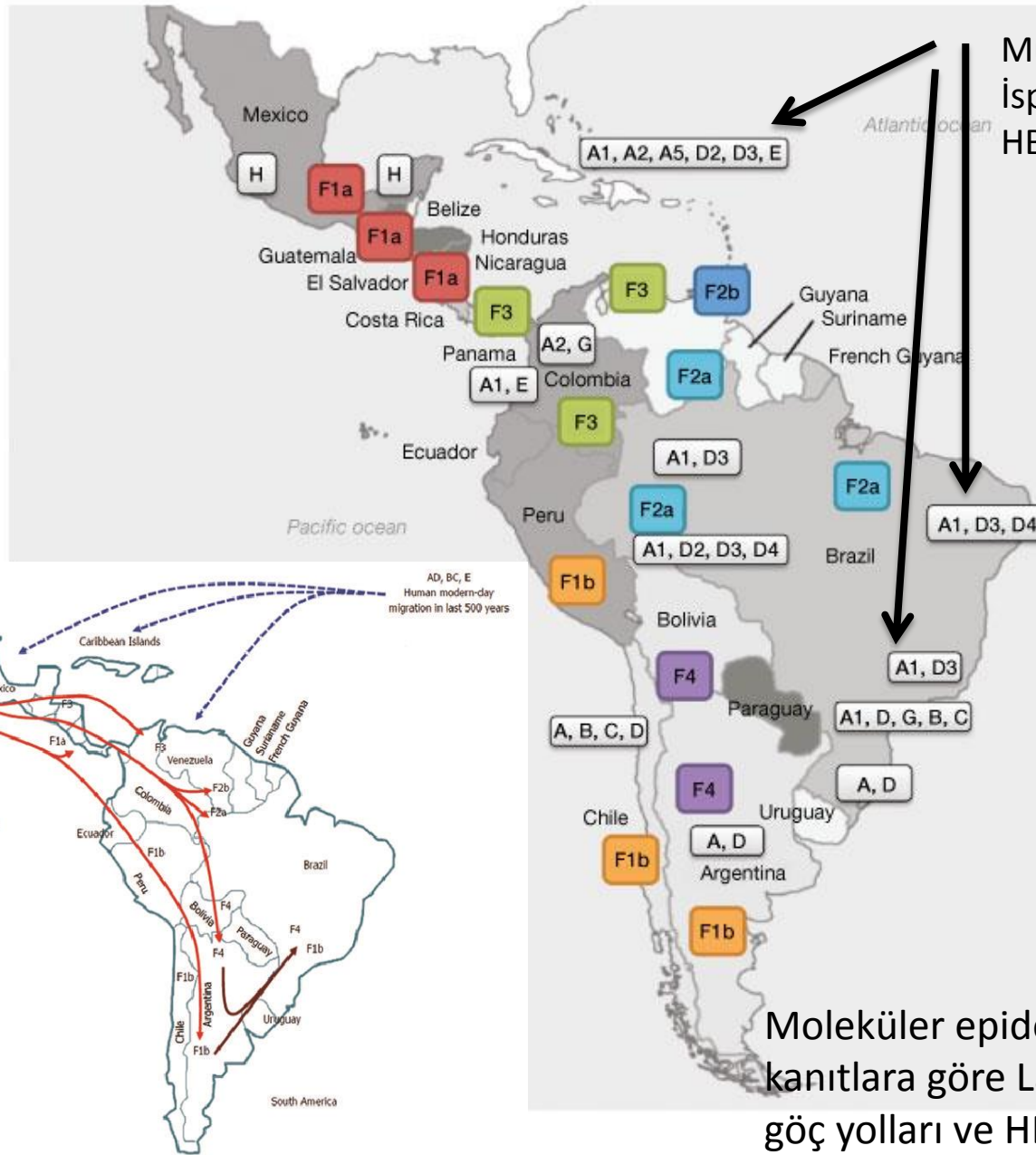
- HBsAg'nin küresel prevalansında gerileme;
1990'larda: %4.2
2005 yılında: %3.7

IVDU populasyonuna göre HBV epidemiyolojisi



Kuzey Doğu Avrupa ve Baltık Ülkelerinde HBV: Sovyetlerin çözülmesi ve IVDU artışı

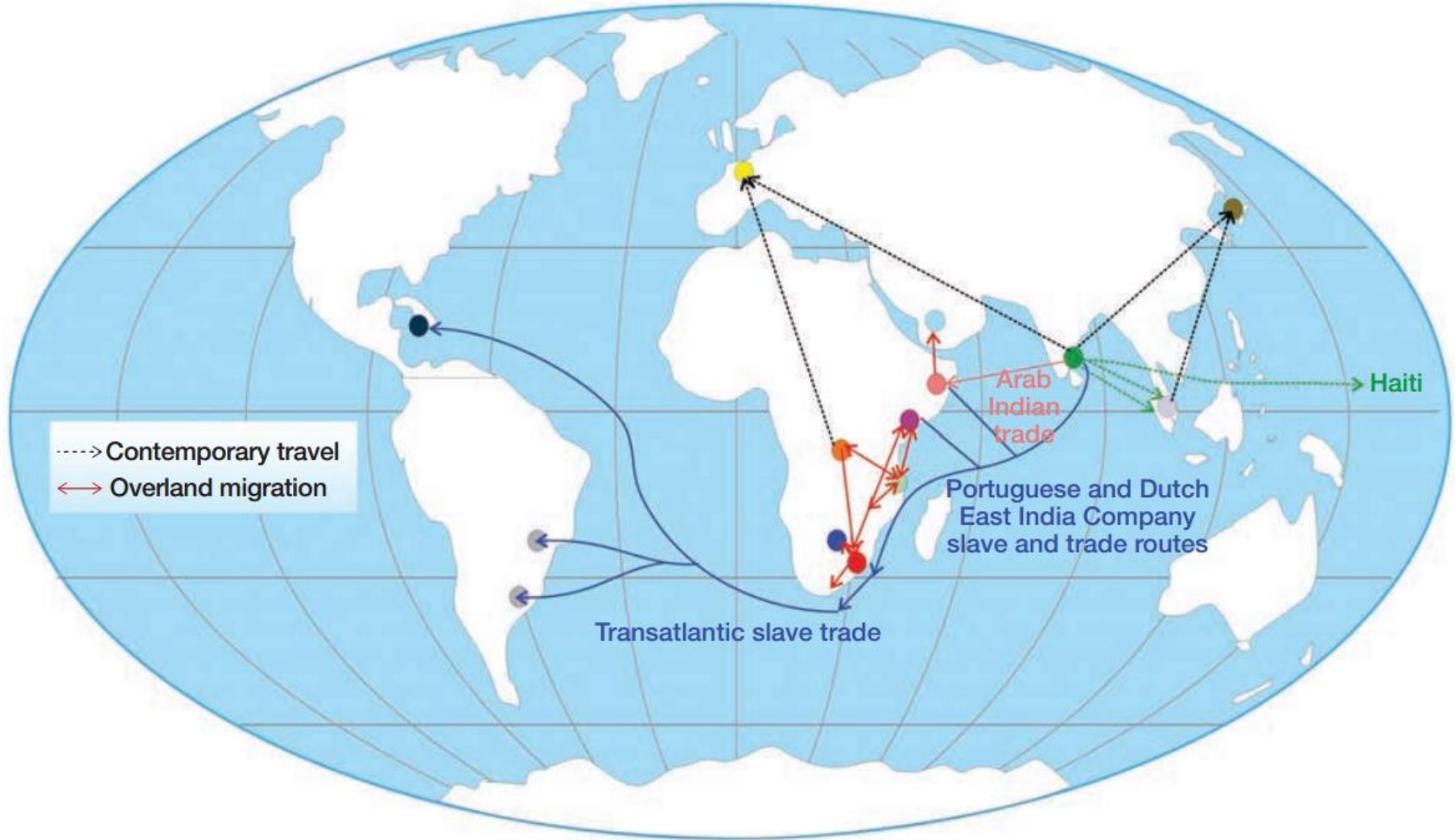




Muhtemelen İspanyol sömürgecilerinin getirdiği HBV genotipleri

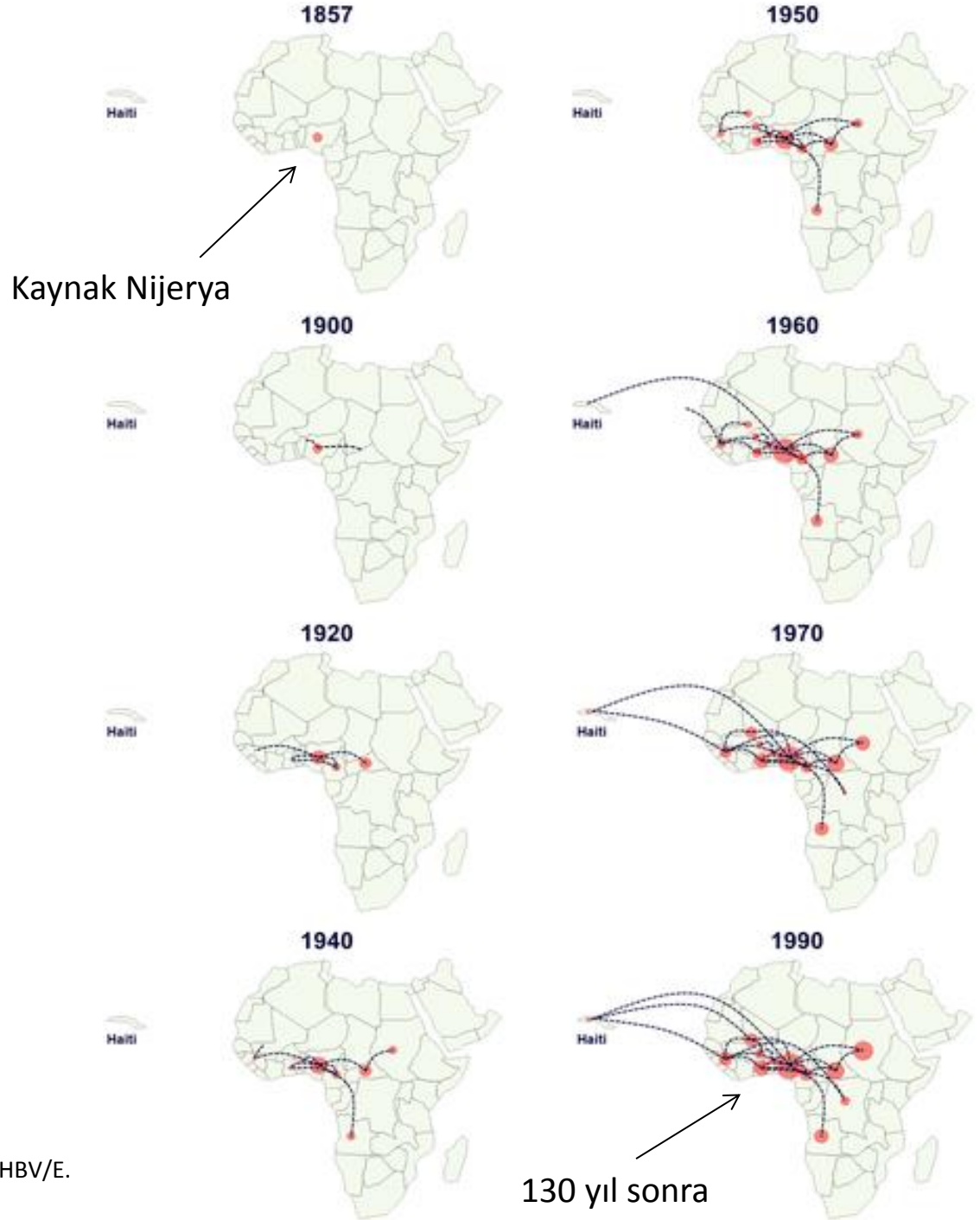
Moleküler epidemiyolojik ve filocoğrafik kanıtlara göre Latin Amerika'da yerli halkın göç yolları ve HBV yayılması

Afrika'da dominant olan HBV subgenotip A1'in orjini ve göç yolları
(tüm genomun Neighbour Joining analizi ile):
15.- 19. yy köle ticaretinin etkisi



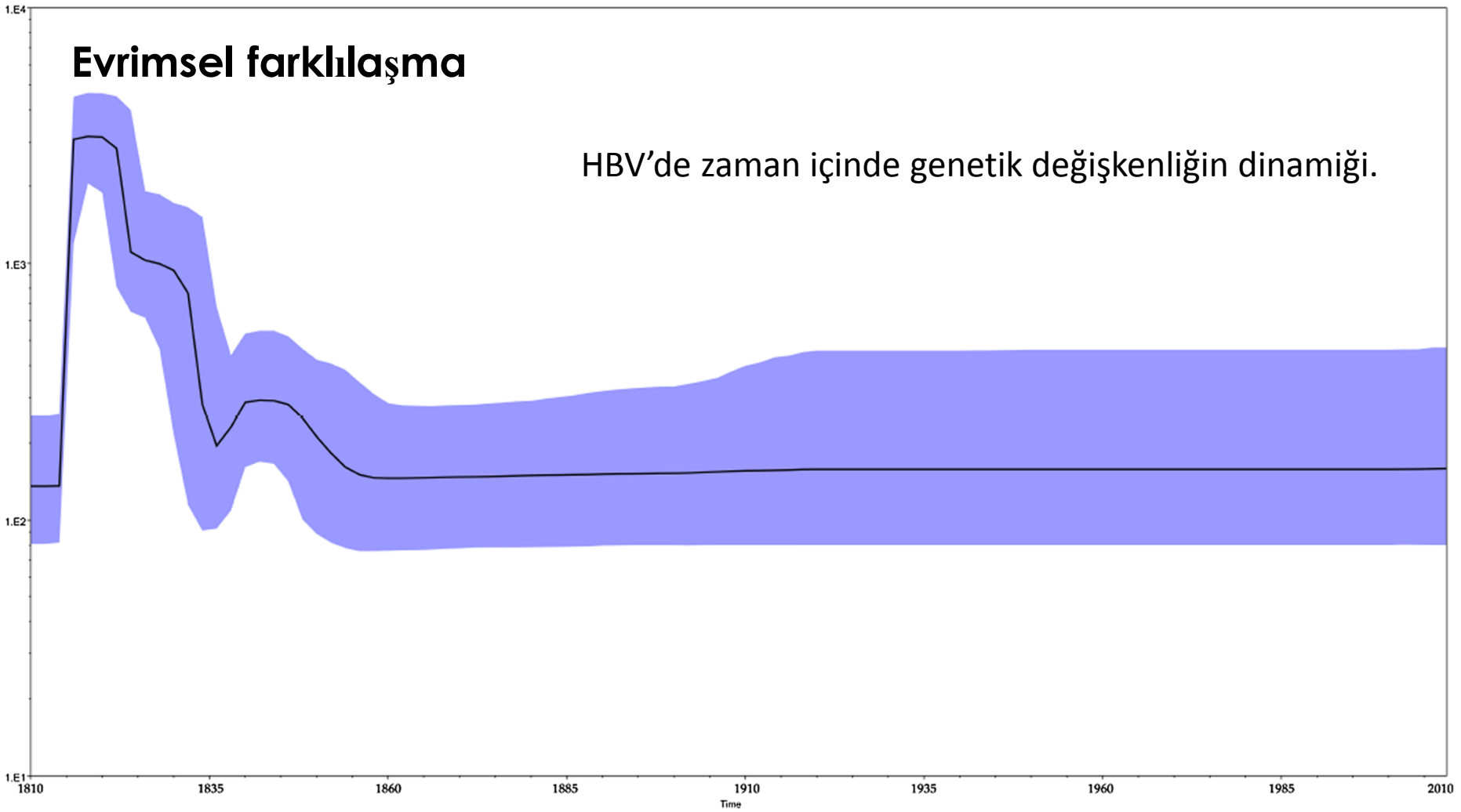
Sahraaltı Afrika'da HBV genotip E'nin filocoğrafik yayılımı: hiperendemi

Genotip E'nin düşük genetik değişkenlik özelliği bulunuyor: S geni sekanslarının zamansal ve mekansal kestirim analizi



Viral filocoğrafik analizlere göre (Bayesian kestirim),
HBV genotip D'nin zamansal ve mekansal dolaşımı.



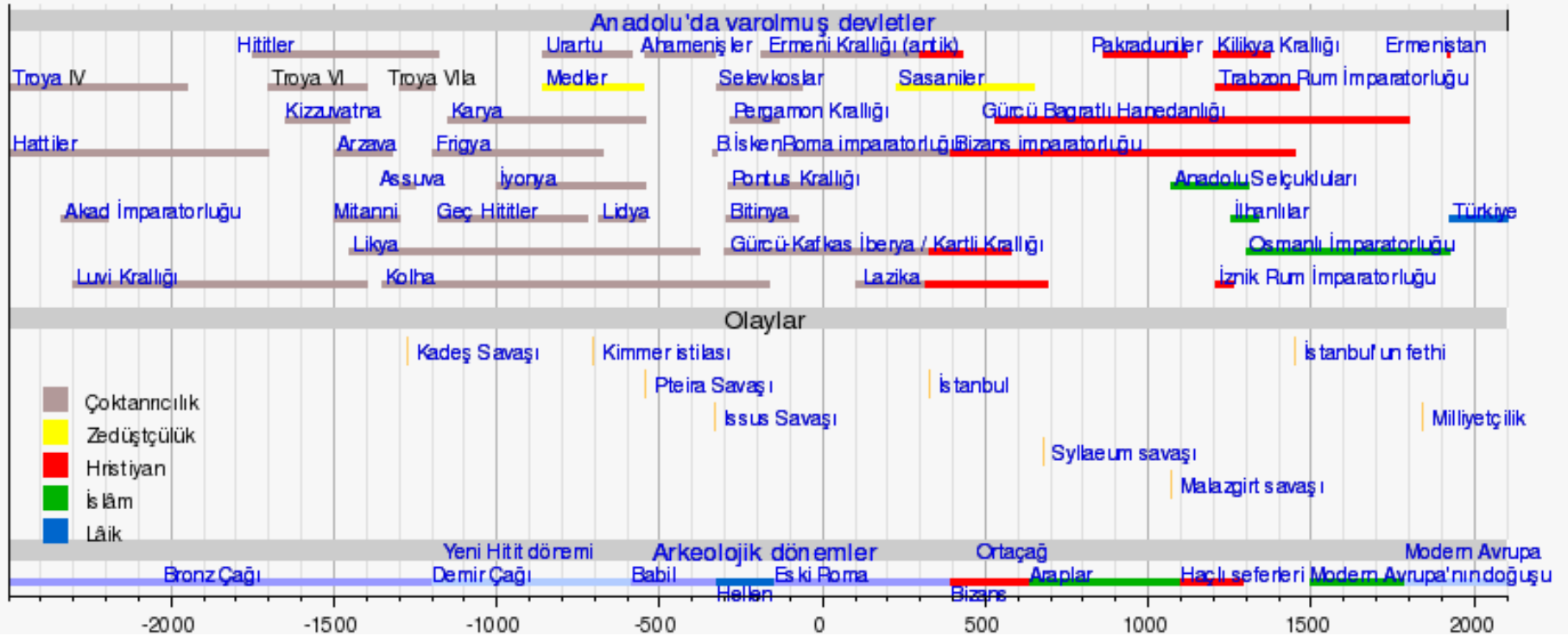


1810 yılında, HBcAg geninde (core proteini) - keskin bir yükselişle - bir farklılaşma gerçekleşmiş (Bayesian skyline plot analizi). Bu eğilim genotip A, B ve D için gözlemlenmiştir.

Türkiye'de HBV genotip/
subgenotip dağılımı

D; %99.9
D1; %88
D3; %7
D2; %4
D4; %1

Neden HBV genotip çeşitlenmesi Anadolu'da gerçekleşmedi?



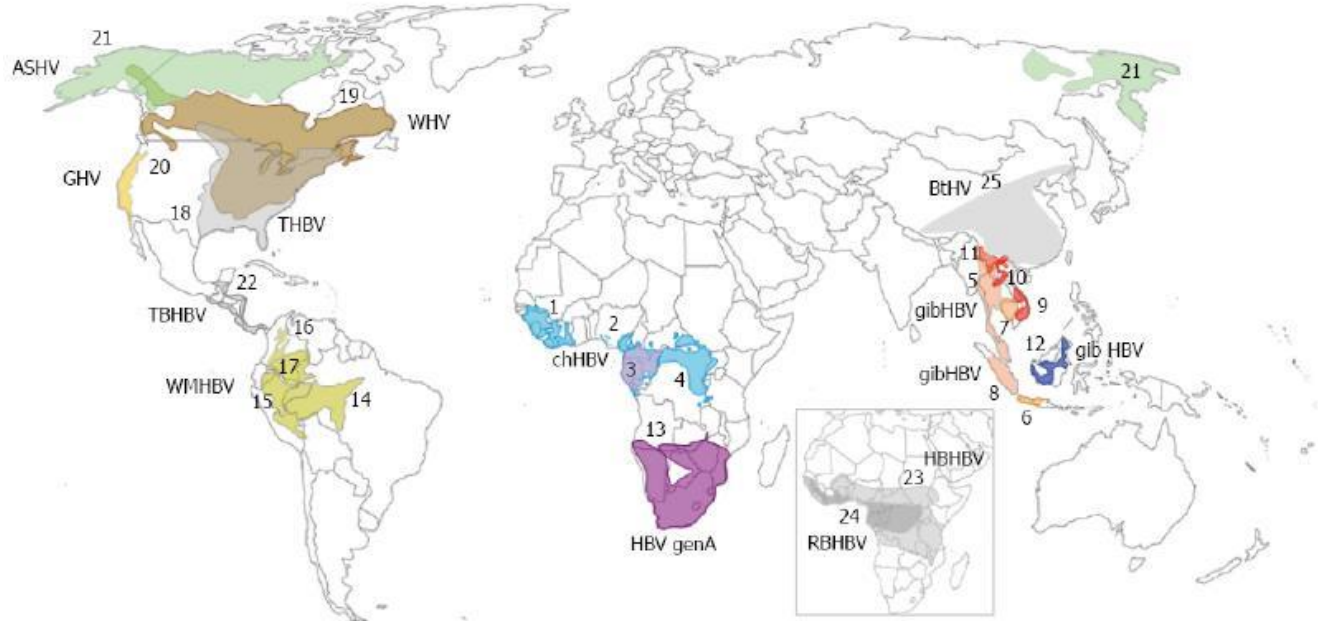
- Anadolu, neolitik çağdan beri bir geçiş ve uygarlık bölgesidir.

I.

Güney Amerika ya da Afrika farklı iklimlerde, coğrafi irtifalarda, farklı gıda maddeleri ve patojenlere maruz kalma nedeniyle oluşan etkileşimler, bölgeye özgü genotipik ve fenotipik çeşitlilik sağlamış görünüyor.

II.

HBV konağı primatların varlığı ve çeşitliliği



III.

Sömürgecilik, köle ticareti...

Mülteciler (Suriyeli, Afrika'lı...)

Son 1 – 1.5 yılda mülteci sayısında olağanüstü artış oldu. En ok İstanbul etkilendi. Seks işçiliği arttı ve çok ucuza arz ediliyor.



Türkiye – AB Geri Kabul Anlaşması, TBMM Genel Kurulu'nda onaylandı

ANLAŞMA NELER GETİRİYOR

Anlaşmaya göre, bir üçüncü ülke vatandaşı, Türkiye üzerinden kaçak yollarla Avrupa'ya giderse ve yakalanırsa, AB ülkeleri bu vatandaşı Türkiye'ye geri gönderebilecek.

Türkiye de bu anlaşma gereği bu kişiyi kabul etmek zorunda olacak. Kaçak göçmenler ülkelere gidinceye kadar Türkiye'de barınacak.

16 Aralık 2013 tarihinde imzalanan antlaşma bizi AB'nin karakolu yapabilir.

Egzotik viral enfeksiyonlara ve sıradışı genotiplere hazırlanmalıyız....



Kentsel dönüşüm, enfeksiyonları arttırabilir mi?

Sosyal ve ekonomik yaşam alanından kopmak...kent dışına atılmak...hijyen ve seksuel yaşantıda korunma önlemi almaya engel olabilir.





***First Meeting of the
Viral Hepatitis Network
16-17 October 2012
Izmir, Turkey***

[Advanced search](#)

Global Alert and Response (GAR)

[GAR Home](#)[Alert & Response
Operations](#)[Diseases](#)[Global Outbreak Alert &
Response Network](#)[Biorisk Reduction](#)

The WHO Global Hepatitis Network

The WHO Global Hepatitis Network was launched on 7 June 2013 during the APASL Liver Week 2013 in Singapore by an announcement attended by meeting participants and members of the media. The vision of the Network is “a world where viral hepatitis transmission is stopped and all have access to safe and effective care and treatment.”

The Global Hepatitis Network is an international collaboration platform dedicated to increase awareness; share knowledge, information and know-how; build capacities; and mobilize resources to reduce the morbidity and mortality due to viral hepatitis and to improve patient care; thus alleviating the socio-economic impact of viral hepatitis at individual, community and population levels.

[Share](#)[Print](#)

WHO Global Hepatitis Network application form

[Fill in the application form](#)

For more information, you can write to
hepatitis@who.int

The Global Hepatitis Network encompasses different individuals and organizations undertaking different types of activity in the area of viral hepatitis and sharing a common desire to create a positive change in the world. The network values transparency in its functioning as a means of accountability to its members and to the general public. Within the network, the members work in an egalitarian environment with mutual respect. They believe in and work for the common good of public health. The network members share information voluntarily, enhance synergies by avoiding duplication of efforts and contribute to fill in knowledge gaps.

At the global, regional and country levels, and in areas of prevention, screening, care and treatment of viral hepatitis; the network aims to:

- raise awareness of the global burden;
- advocate for resource mobilization;
- generate and disseminate data;
- build or strengthen capacity or support programs;
- support a public health research agenda for strengthening policies.

Individuals from eligible organizations/institutions may become members of the Network. To be eligible, an institution or a part of it must work in the area of prevention, screening, care or treatment of viral hepatitis. The eligible organizations are as follows: WHO Collaborating Centers; organizations of health professionals; technical agencies; civil society organizations; universities; and development agencies.

Commercial organizations or for-private entities cannot become members of the network but may be invited to participate in its specific activities.

WHO, HBV'yi küresel boyutta sınırlandırmak için çalışıyor. Bu programa katılabilirsiniz.

If you are interested in becoming a Network member, please fill in the [application form](#).

For more information, you can write to hepatitis@who.int

Soru & Cevap

