



Hepatit B Virüsü'nün Viroloji ve Epidemiyolojisi

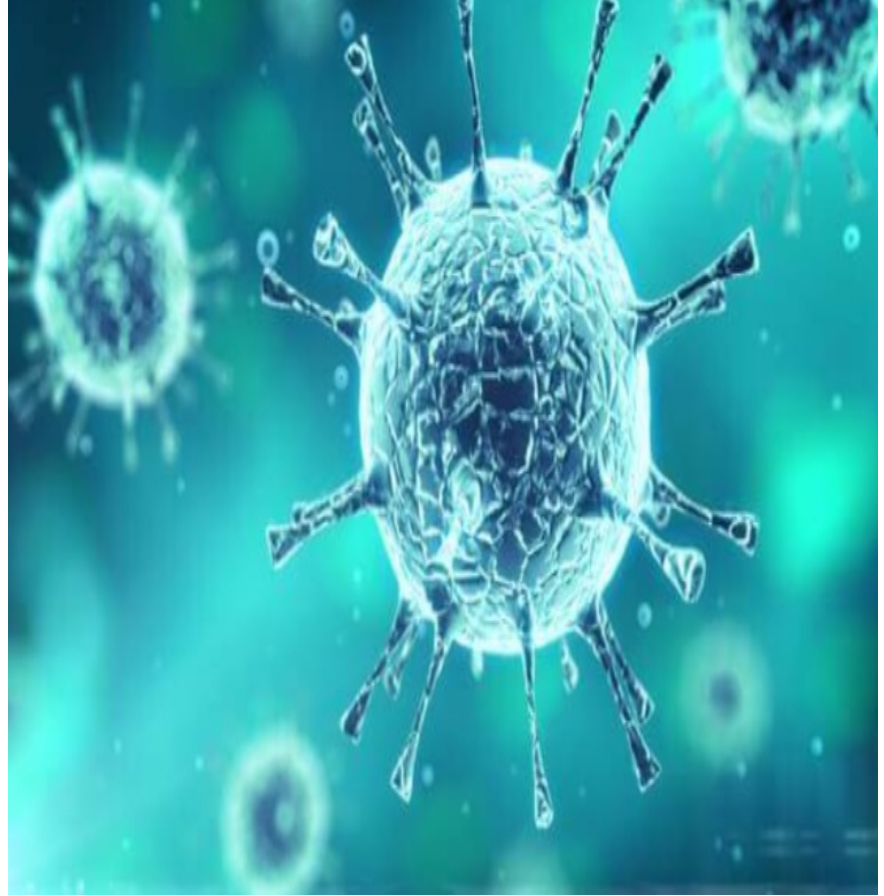
Dr Derya KORKMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi



Sunum Planı

- HBV genel bilgiler
- Yapısı
- Replikasyonu
- Mutasyonları
- Epidemiyoloji



Tarihçe

- İlk olarak 2500 yıl önce Hipokrat tarafından **'salgın sarılık'** tanımı
- Özel bir diyet
- Su- bal karışımı tedavide kullanılmış



Tarihçe

1883 yılında
Bremen’de insan lenf
sıvısı kullanılarak
yapılan çiçek aşısı
uygulamaları
sonrasında
‘serum hepatiti salgını’

Hepatitis B



- The first recognition of public health importance of HBV infection by direct inoculation of blood or blood products was first documented by *Lurman* in Bremen, Germany, in 1883, during a smallpox immunisation campaign. Thousands received vaccine that had been prepared from human lymph.
- Of 1,289 shipyard workers who received this vaccine, 191 (15%) developed jaundice several weeks to 8 months later; jaundice did not occur among unvaccinated workers.
- *Lurman, A. 1855. Eine icterus Epidemic. Berlin Klin. Wochenschr. 22:20–23.*

Tarihçe

Blumberg ve arkadaşları
1965 yılında
Avustralya yerlisi bir hemofili
hastasının kanında “**Australia
antijeni**” keşfi ile bu alandaki
gelişmeler hızlanmış

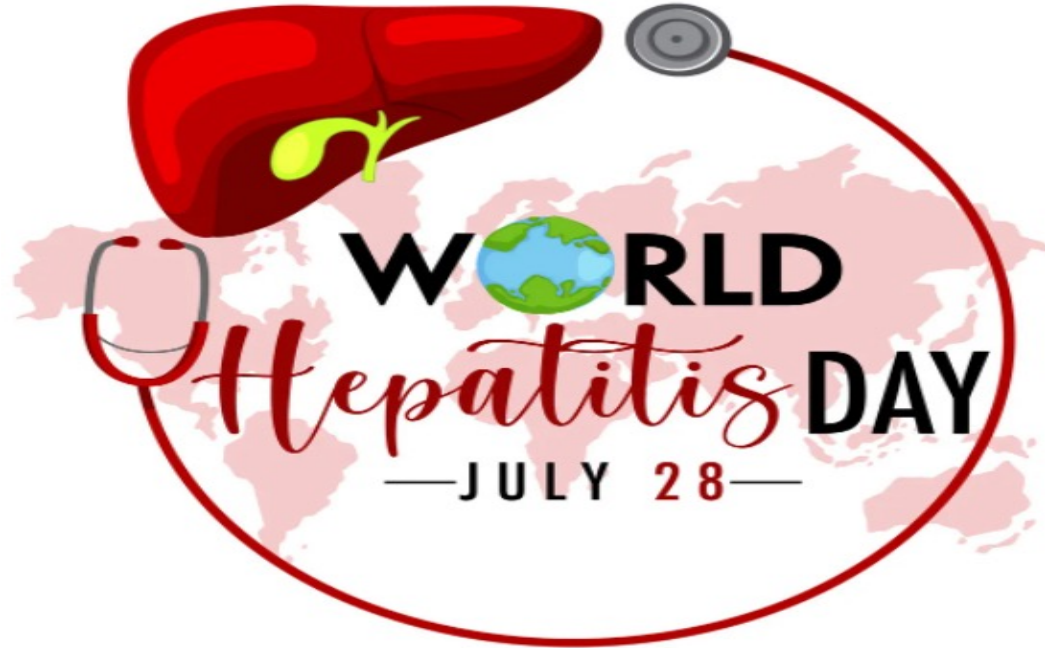


Bu buluş nedeniyle 1976'da
Nobel ödülü kazanmıştır.



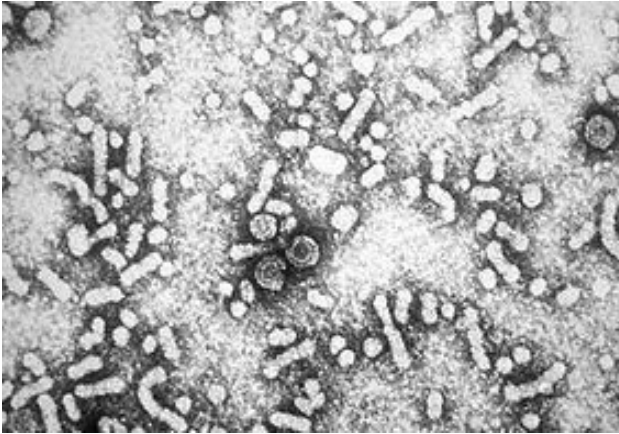
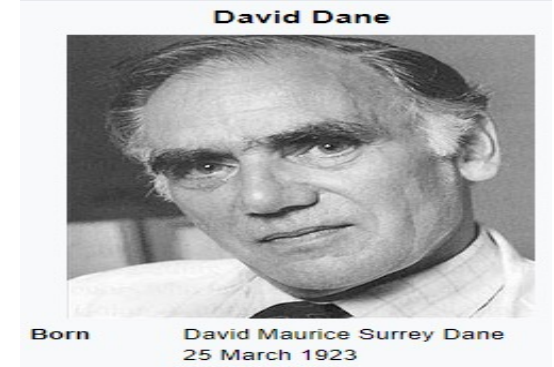
Dr. Blumberg at the Nobel ceremony, 1976

- 2010 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından, hepatit B virüsünü ilk kez tanımlayan B.S. Blumberg'in onuruna doğum günü olan 28 Temmuz tarihi **Dünya Hepatit Günü** olarak belirlenmiştir.

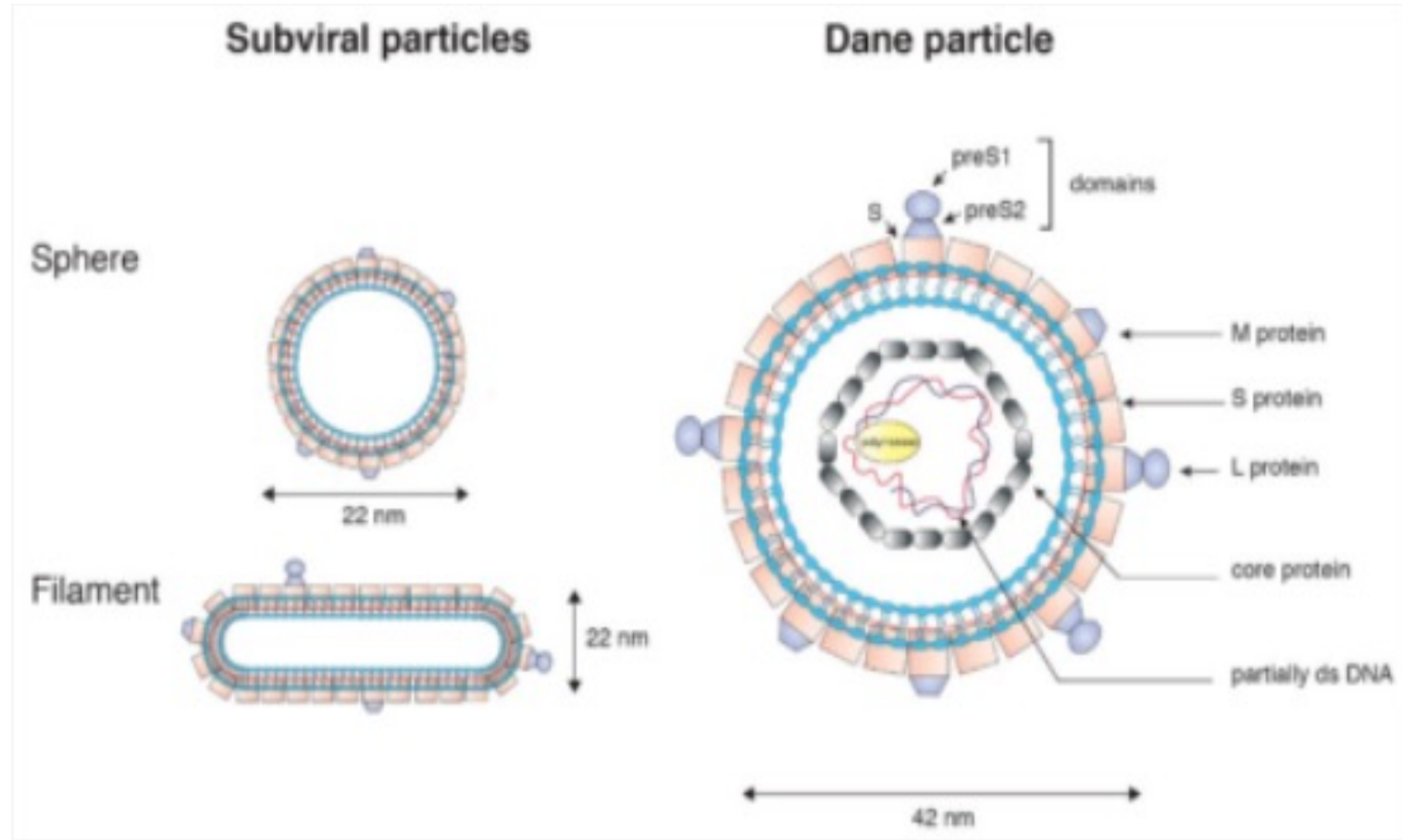


Tarihçe

- 1970 yılında Dane ve arkadaşları
- Avustralya antijenli serumların elektron mikroskopik incelemesinde “Dane partikülü” olarak isimlendirilen parçacıkları gördü



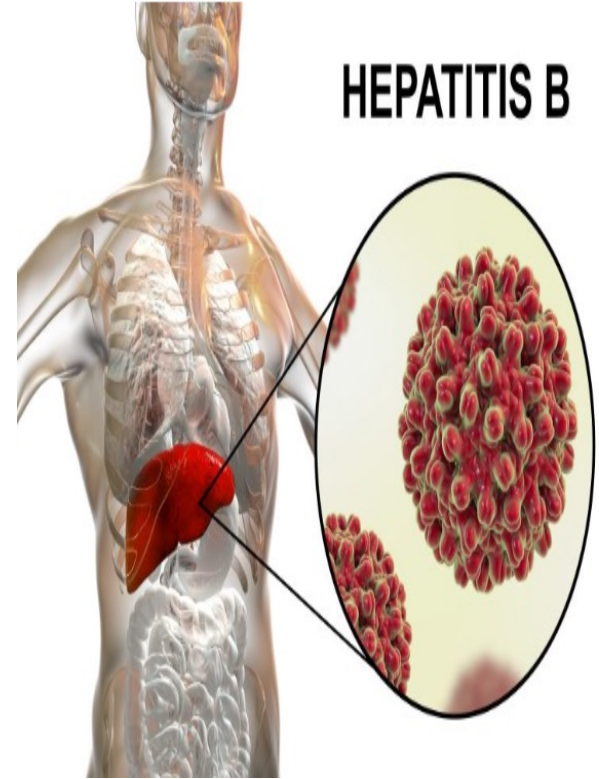
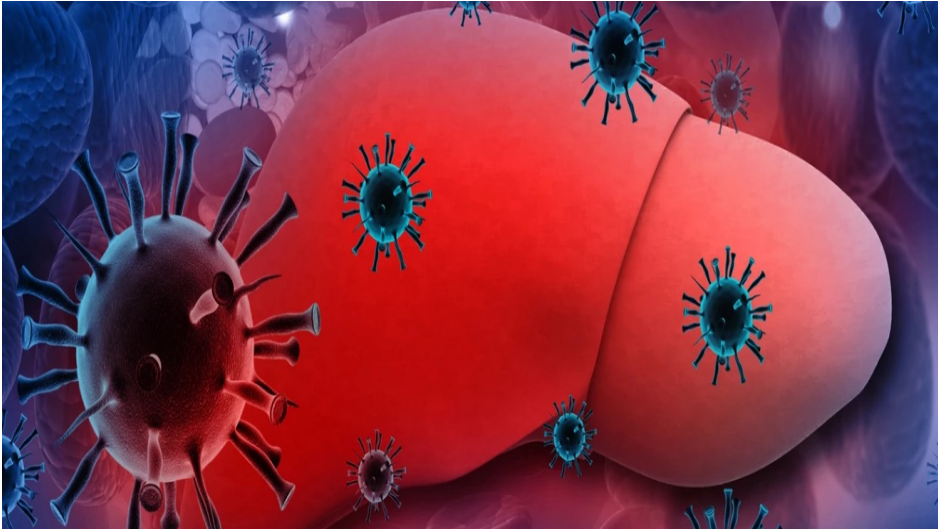
Dane Partikülü; enfeksiyöz, 42 nm çapında, viral DNA genomunu içeren yapıdır.



- Bu parçacıkların Avustralya antijeni olarak tanımlanmış olan yüzey antijenini ve bir çekirdek antijenini içerdiği saptandı
- Hepatit B e antijeni (HBeAg), Dane partikülü ile ilişkilendirildi ve bazı enfekte bireylerin plazmasında serbest olarak tespit edilebildi.
- Sonrasında; virus DNA'sının tam nükleotid dizisinin çıkarılması ve çoğaltılması yine Nobel ödülüne değer bulunan diğer buluşlardır

Virüsün Yapısı

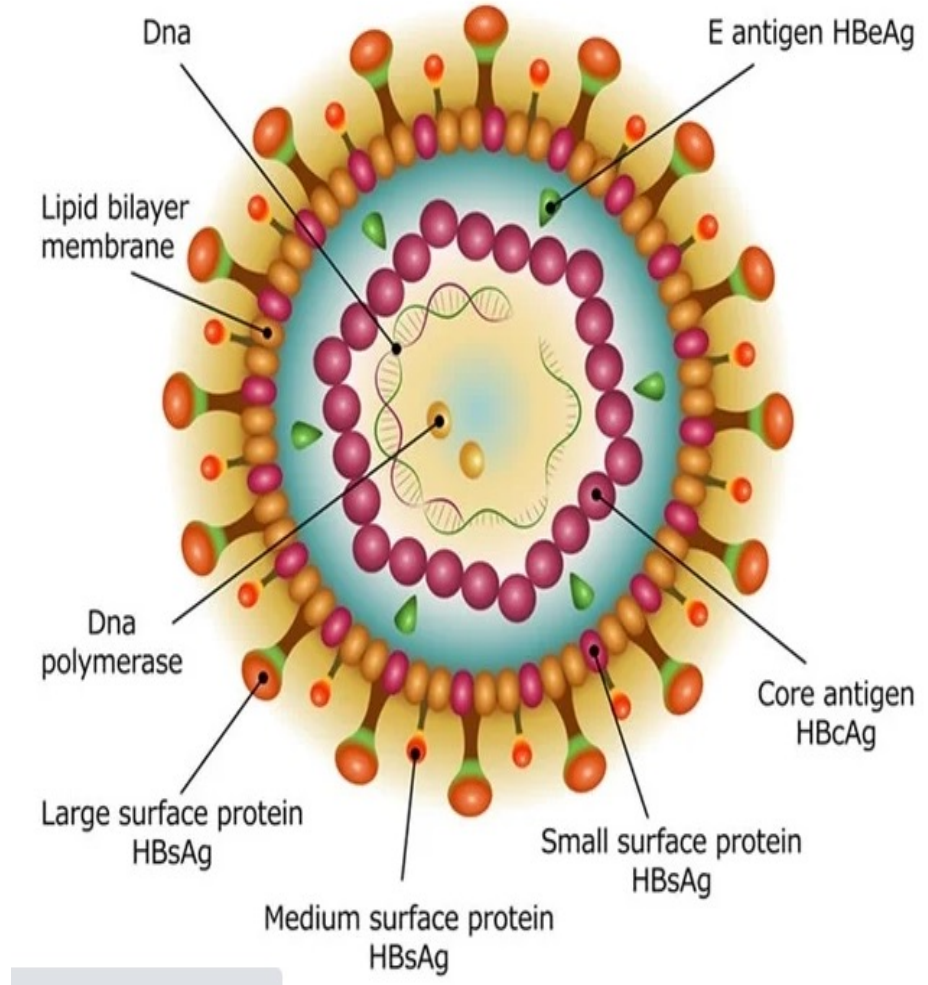
Hepadnaviridae ailesinin
Ortohepadnavirus genusunda
42 nm çapında,
yuvarlak ve zarflı bir virustur.



Virüsün kapsidi 27 nm çapında,
İkozahedral simetride,
Viralgenom
DNA polimeraz enzimini içerir
Bu protein yapı **hepatit B kor
antijeni (HBcAg)** olarak adlandırılır

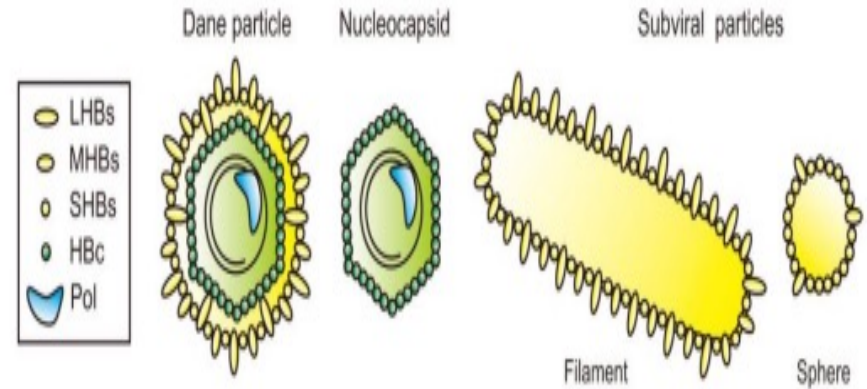
Konak hücre ER yüzeyinden
tomurcuklanarak kazanılmış
olan lipoprotein zarf;
Üzerinde üç formda **yüzey
antijeni (HBsAg)** bulunur.

Büyük (L)
Orta (M)
Küçük (S)

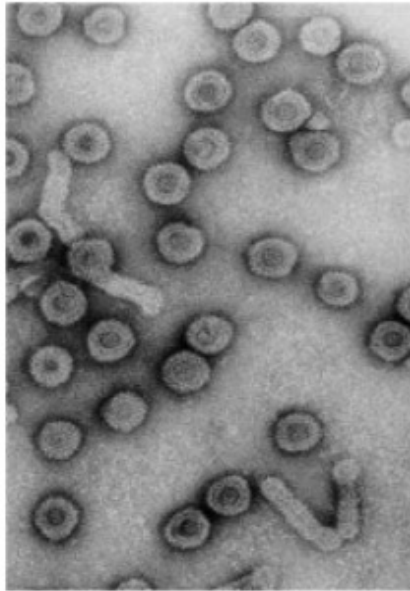


HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile 3 ayrı viral partikül gösterilmiştir.

- 42 nm büyüklüğünde yuvarlak partiküller
Dane partikülü Tam bir viryon olup infeksiyöz partiküllerdir.
- 22nm çapında 50-500nm uzunluğunda, içinde nükleik asit bulunmayan **filamentöz partiküller**
- 22nm büyüklüğünde, NA bulunmayan **Sferik partiküller**



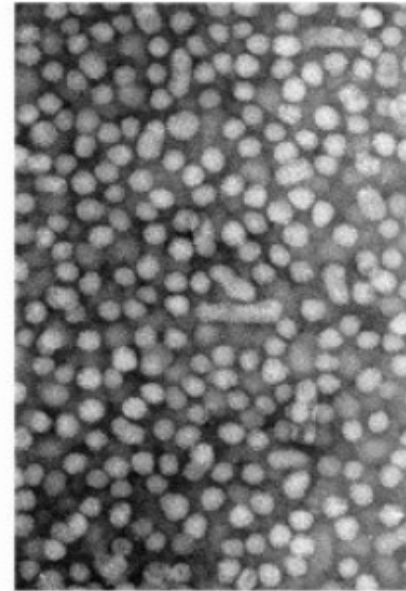
Filamentöz ve sferik partiküller; HBV yüzey antijeninin farklı formlarıdır ve infeksiyöz değildirler. Virus replikasyonu sırasında yüzey antijenlerini taşıyan oldukça immunojenik olan bu partiküllere karşı da nötralizan antikorlar sentezlenmektedir



Dane particles
 10^9



filaments
 10^{10}

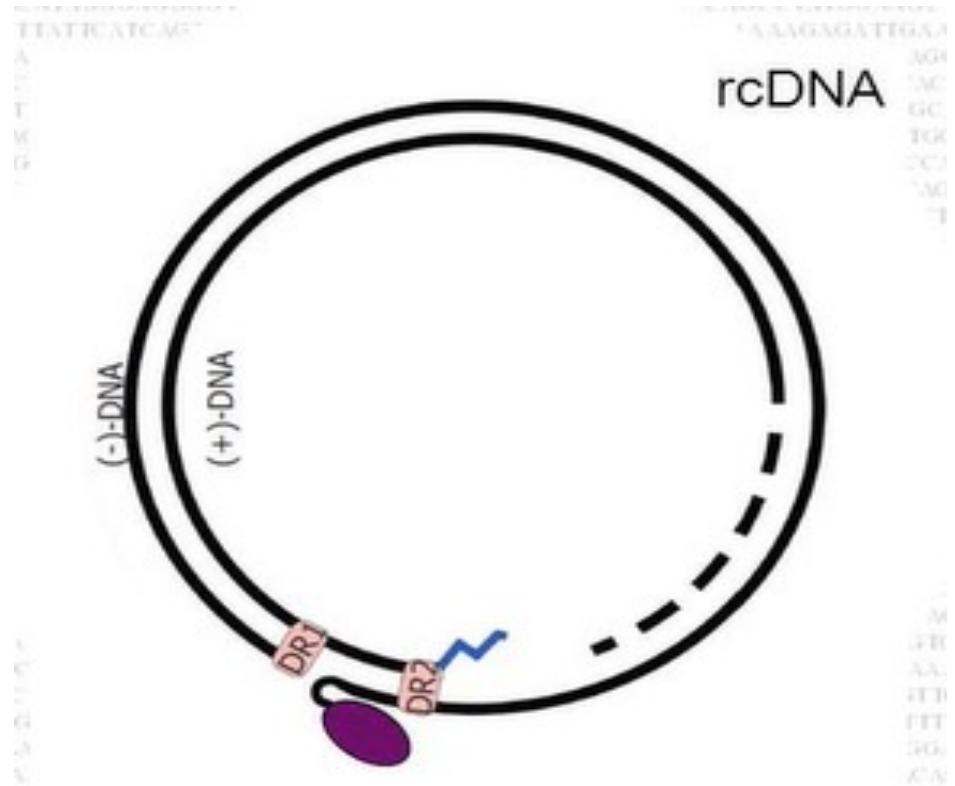


spheres
 10^{13}

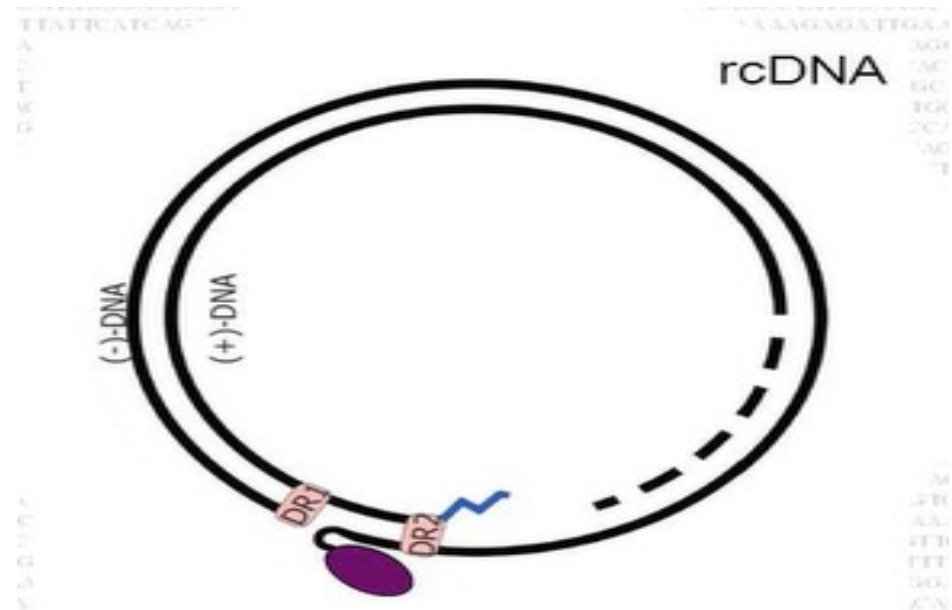
Electron microscopy images (negative staining) and approximate numbers of HBV associated particles in 1 ml of the serum from a highly viremic chronically infected HBV carrier.

Genomun yapısı;

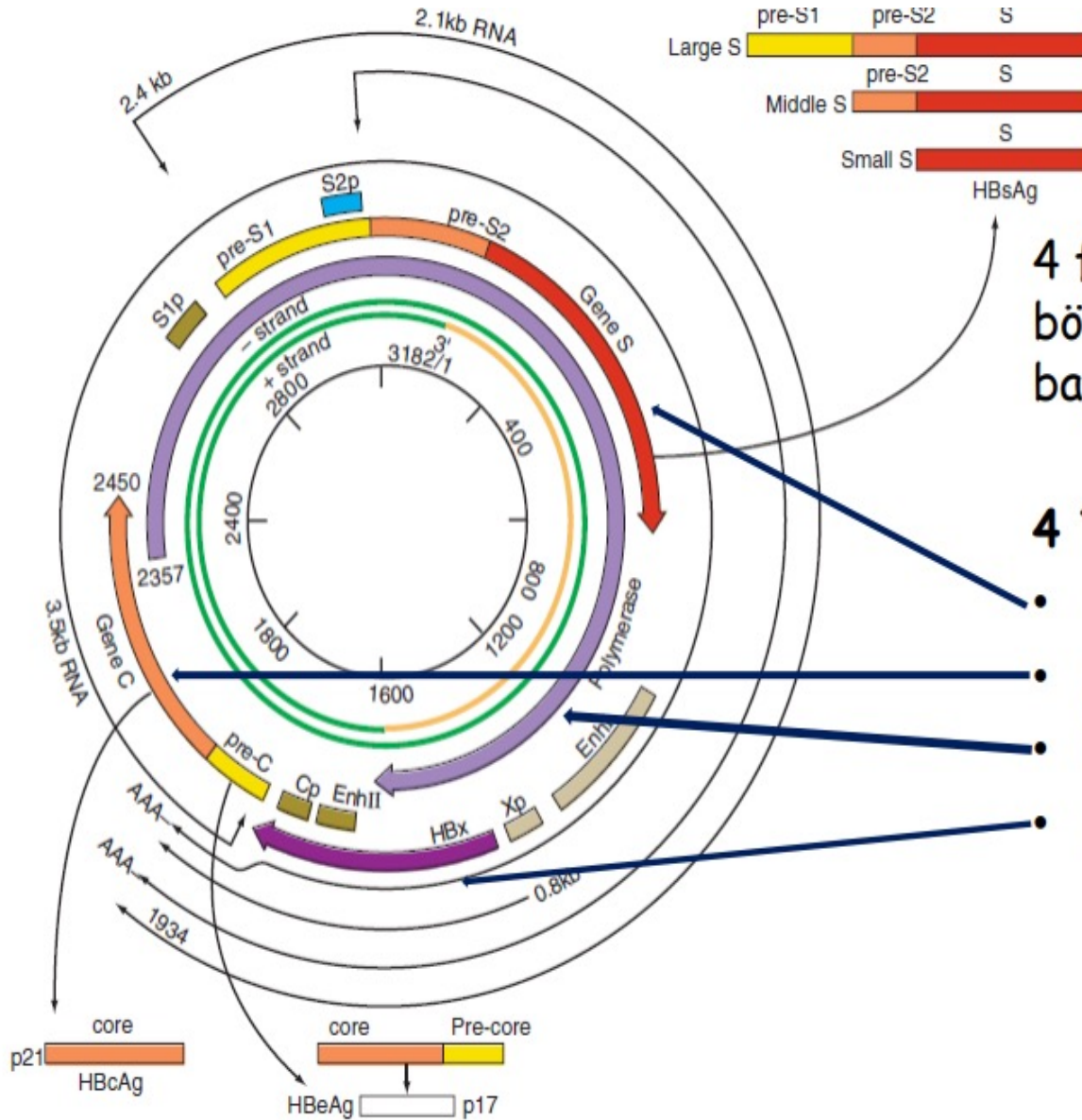
- 3200 bp uzunluğunda kısmen çift sarmallı gevşek çembersel DNA (rcDNA) genomu,
- negatif polariteli bir iplikçik ve daha kısa olan bir pozitif polariteli iplikçikten oluşur
- 5' ucundaki hidrojen bağları ile birarada tutulur



- Negatif ipçiğin 5' ucunda "Direct Repeats1" (DR1)
- 3' ucunda DR2 olarak tanımlanan
- 10-12 nükleotidlik benzer diziler
- Kovalen bağlarla bağlanmış viral polimeraz enzimi yer alır
- Pozitif ipçiğin 5' ucunda; pregenomik RNA'dan köken alan oligonükleotid RNA bulunur



- HBV; proteinlerini sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri **(Open Reading Frame=ORF)** olarak kullanır.
- Aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur
- Bu şekilde birbirini ile ilişkili birden fazla protein sentezi sağlanır



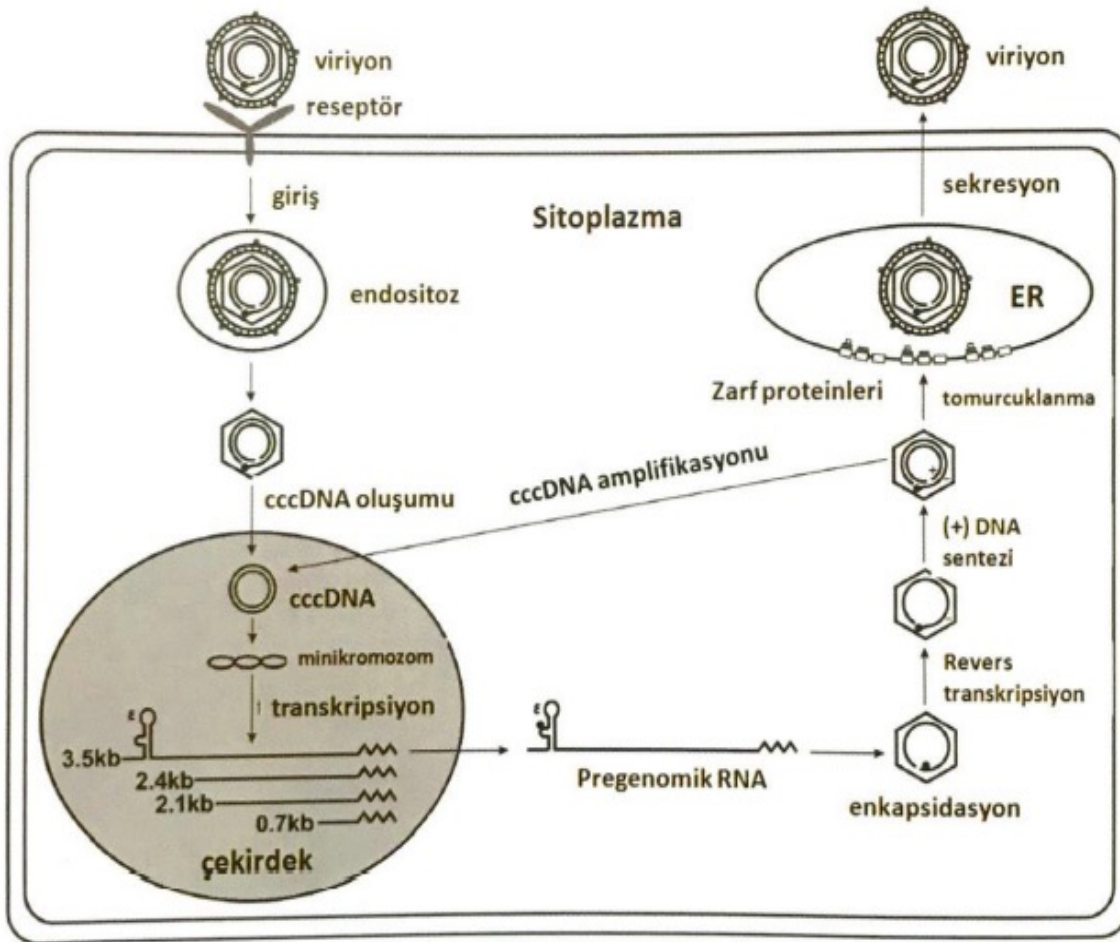
4 farklı ORF'nin kodladığı bölgelerde 7 farklı başlangıç kodonu vardır;

4 TEMEL GEN;

- S geni (HBsAg)
- C geni (HBcAg/HBeAg)
- P geni (Viral polimeraz)
- X geni (HBx üretimi)

- HBe Ag'nin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir.
- **Aktif viral replikasyonu gösterir fakat replikasyon için gerekli değildir.**
- Konak immun yanıtını virüsle enfekte hücrelerden uzak tutma görevini üstlendiği düşünülmektedir.
- HBeAg sentezleyemeyen mutant virüslerle oluşan enfeksiyonlarda daha ağır hepatik hasar görülmektedir

Virüsün replikasyonu;



Tutunma ve Giriş

Çekirdeğe translokasyon

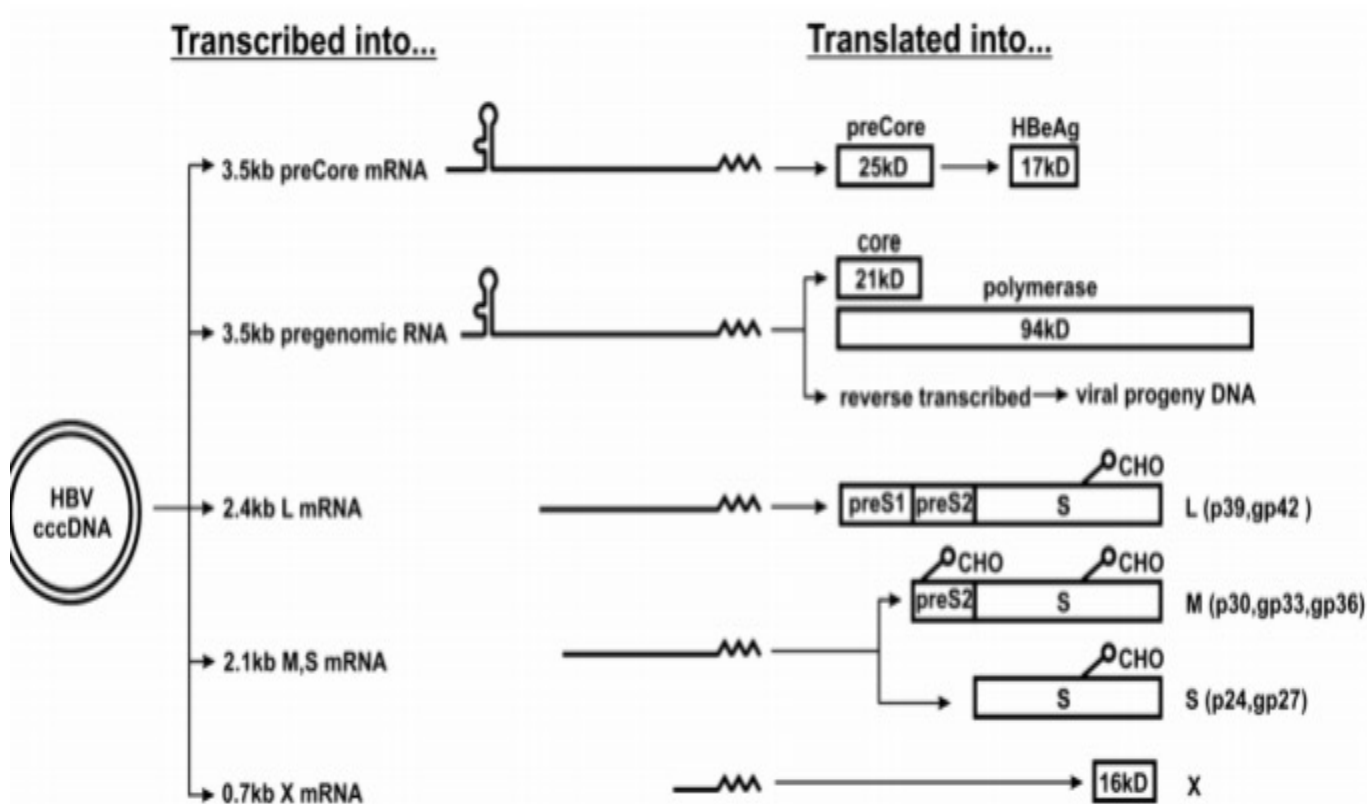
cccDNA oluşumu

Transkripsiyon

Translasyon

Revers transkripsiyon (+) DNA sentezi

Bir araya gelme ve salınım



Virüsün replikasyonu;

- HBV'nin kanıtlanmış tek replikasyon bölgesi hepatositlerdir.
- **Sodyum taurokolat ko-transporting polipeptid (NTCP)**
- HBV; zarfındaki pre-S1 bölgesi ile NTCP'ye bağlanarak sitoplazmaya geçer. Virion sitoplazmada soyulur, nükleokapsid içeren rcDNA, sitoplazmadan hepatositin nükleusuna geçer gevşek çembersel çift sarmal DNA, polimeraz enziminin pozitif ipçığı tamamlaması sonrasında her iki ipçik 3' ve 5' uçlarından birbirine kovalen bağlarla kapanmış halkasal DNA= covalently closed circuler DNA **(cccDNA)**'ya dönüşür.

- **cccDNA**
- minikromozom fonksiyonu
- viral pregenomik RNA için kalıp görevi görür.
- nükleusta hücrenin yaşamı boyunca bulunur.
- Ve viral transkripsiyon, replikasyon için şablon görevi görür.
- İnfekte hepatositin viral persistansından sorumludur. Virüs enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA gösterilmiştir.

HBV genotipleri

- HBV 10 (A-j) ana genotipe sahiptir.
- Genotiplerin; nükleotid sekanslarındaki
- % 8'lik aminoasit dizilim farklılığından
- Subgenotipler %4-8'lik aminoasit dizilim farklılığına göre
- Subtipler; HBsAg antijenik determinantlarına göre belirlenir.

- Moleküler epidemiyolojik çalışmalar, hepatit B virüsü (HBV) genotiplerinin coğrafi dağılımında dikkate değer farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır.
- Geniş coğrafi bölgeleri kapsayan çalışmalar, A, C ve D genotiplerinin baskın olduğunu göstermektedir

Genotip A; Afrika, Hindistan, Avrupa ve Amerika'da

B ve C genotipleri; Asya-Pasifik'te
genotip D; Hindistan, Afrika, Akdeniz bölgeleri ve Avrupa'da

genotip E; Batı Afrika'da

genotip F; Güney ve Orta Amerika'da

genotip I; büyük ölçüde Vietnam ve Laos

genotip J; Japonya'da



Hepatitis B genotyping: The utility for the clinicians

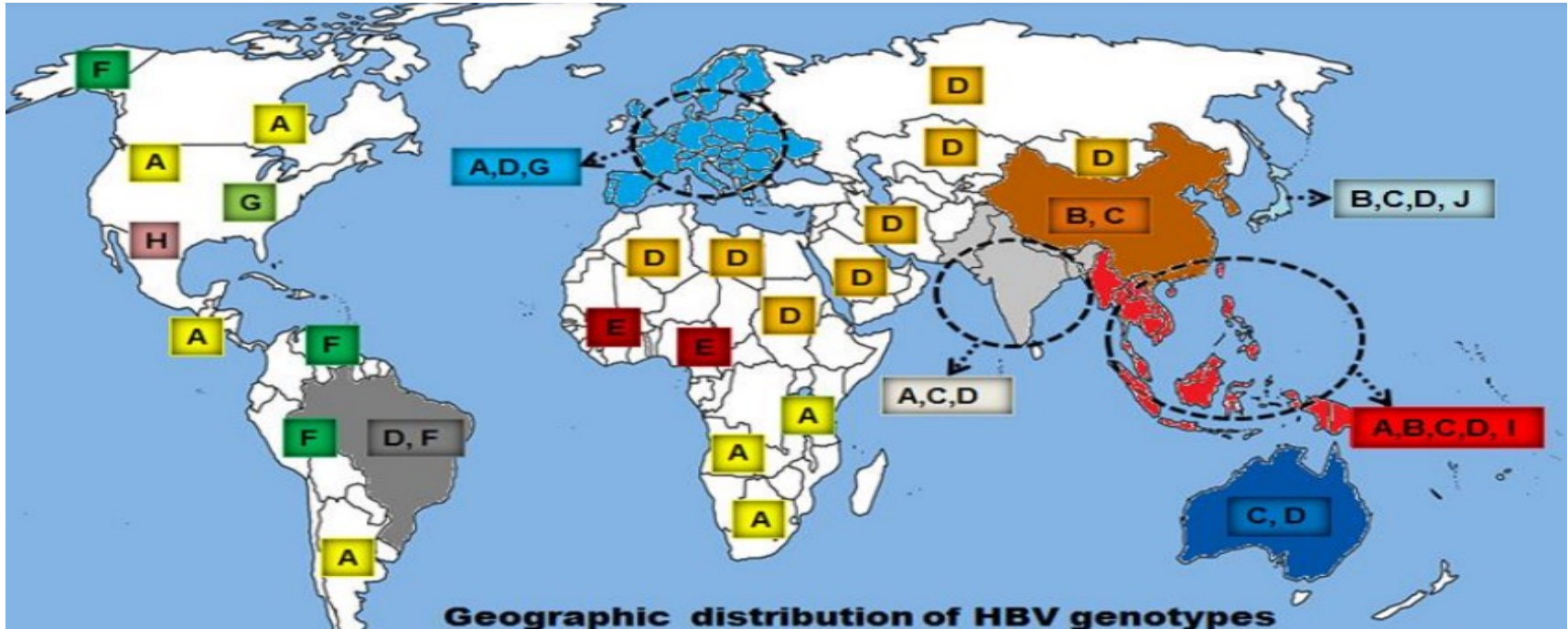
Gnanadurai John Fletcher¹ · Chundammil Eapen Eapen² · Priya Abraham¹

Published online: 15 October 2019
© Indian Society of Gastroenterology 2019

Hepatitis B virus (HBV) genome and the origin of genotype

The HBV belongs to the family *Hepadnaviridae*. The HBV genome is about 2900 base pairs (bp) in size and is partially

evolution of HBV genotypes requires comprehensive molecular investigation to understand its influence on pathogenesis and outcome of HBV infection.



- Genotip C Sirozla HCC ile daha fazla ilişkili genotip
- (Yüksek replikasyon kapasitesi, şiddetli karaciğer harabiyeti, sürekli yüksek ALT seviyeleri, interferon tedavisine düşük yanıt)
- HBV de gelişen prekor mutantlar çoğu kez genotip D de onu takiben genotip C > genotip B de görülür.

Table 2 Comparison of clinical and virological features among hepatitis B virus genotypes

Genotype	B	C	A	D	E-J
Clinical characteristics					
Modes of transmission	Perinatal/vertical	Perinatal/vertical	Horizontal	Horizontal	Horizontal
Tendency of chronicity	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Positivity of HBeAg	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
HBeAg Seroconversion	Earlier	Later	Earlier	Later	ND
HBsAg seroclearance	More	Less	More	Less	ND
Histological activity	Lower	Higher	Lower	Higher	ND
Clinical outcomes (LC, HCC)	Better	Worse	Better	Worse	Worse in genotype F
Response to INF- α	Higher	Lower	Higher	Lower	Lower in genotype G
Response to nucleos(t)ide analogs	No significant differences among genotypes A to D				ND
Virological characteristics					
Serum HBV DNA level	Lower	Higher	ND	ND	ND
Frequency of PC A1896 mutation	Higher	Lower	Lower	Higher	ND
Frequency of basal core promoterT1762/ A1764 mutation	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Frequency of preS deletion mutation	Lower	Higher	ND	ND	ND

ND: No data available; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e antigen; LC: Liver cirrhosis; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus.

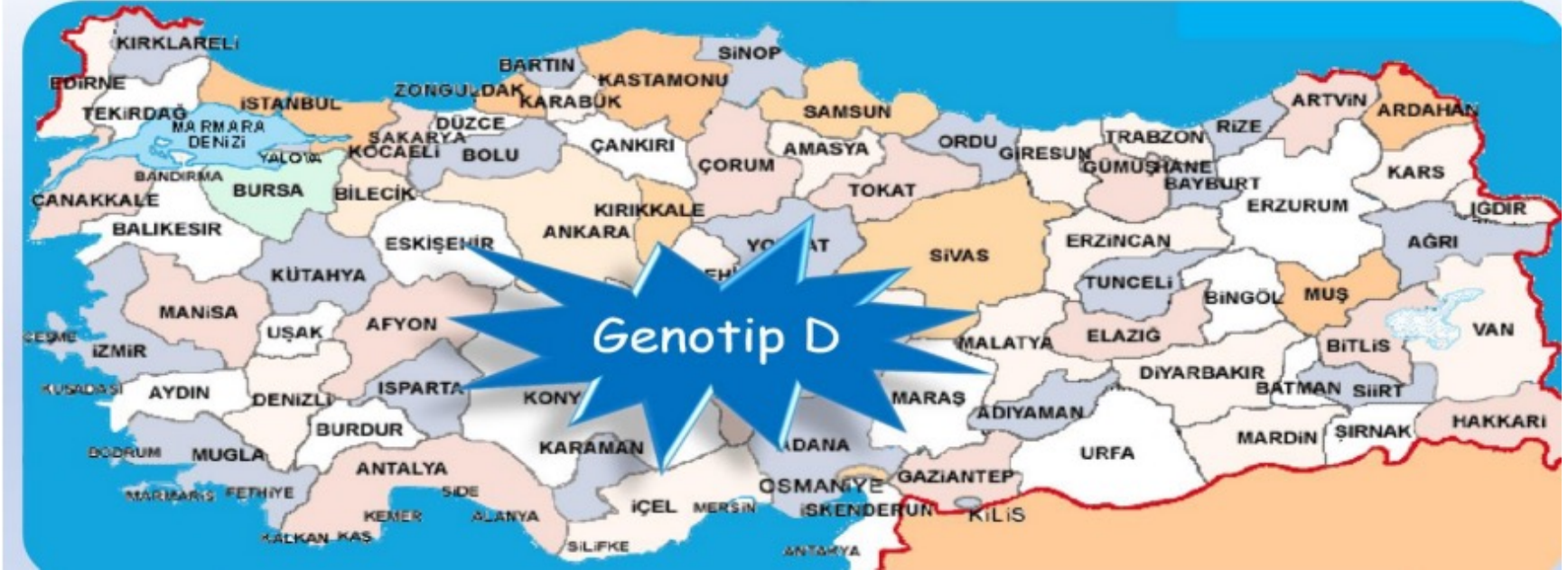
- IFN-PegIFN tedavisini kestikten sonra serolojik ve biyokimyasal yanıt, daha etkin tedavi genotip A ve B > genotip C ve D
- Antivirallere tedavi cevabında fark yok.
- HBe klerensi; genotip A ve B de > C ve D den daha yüksek.

Table 2 Comparison of clinical and virological features among hepatitis B virus genotypes

Genotype	B	C	A	D	E-J
Clinical characteristics					
Modes of transmission	Perinatal/vertical	Perinatal/vertical	Horizontal	Horizontal	Horizontal
Tendency of chronicity	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Positivity of HBeAg	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
HBeAg Seroconversion	Earlier	Later	Earlier	Later	ND
HBsAg seroclearance	More	Less	More	Less	ND
Histological activity	Lower	Higher	Lower	Higher	ND
Clinical outcomes (LC, HCC)	Better	Worse	Better	Worse	Worse in genotype F
Response to INF- α	Higher	Lower	Higher	Lower	Lower in genotype G
Response to nucleos(t)ide analogs	No significant differences among genotypes A to D				ND
Virological characteristics					
Serum HBV DNA level	Lower	Higher	ND	ND	ND
Frequency of PC A1896 mutation	Higher	Lower	Lower	Higher	ND
Frequency of basal core promoterT1762/ A1764 mutation	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Frequency of preS deletion mutation	Lower	Higher	ND	ND	ND

ND: No data available; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e antigen; LC: Liver cirrhosis; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus.

Ülkemizde HBV Genotip Dağılımı



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ

ARAŞTIRMA / RESEARCH

DOI: 10.26650/IUITFD.2020.0093

Ist Tıp Fak Derg 2021 / J Ist Faculty Med 2021

OKÜLT HEPATİT B VİRÜSÜNÜN GENOTİP, SUBGENOTİP VE SUBTİP ANALİZİ

ANALYSIS OF GENOTYPE, SUBGENOTYPE AND SEROTYPE OF OCCULT HEPATITIS B VIRUS

Bülent ÇAKAL¹, Alp ATASOY², Bilger ÇAVUŞ³, Aslı ÖRMECİ⁴, Mehveş PODA⁵, Mesut BULAKÇI⁶, Mine GÜLLÜOĞLU⁷, Mehmet Güven GÜNVER⁸, Filiz AKYÜZ⁹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

HBV mutasyonları

- HBV ile enfekte kişilerde, mutasyon hızı her enfeksiyon yılında 10.000 bp için 1 nükleotid olarak hesaplanmış,
- Diğer DNA virüslerinden 10-100 kez daha fazla
- Viral replikasyon ve revers transkriptaz hata oranının yüksek olması, popülasyonda zamanla mutant suşların birikmesine neden olur

- HBe-Ag ekspresyonu ile ilişkisi ortaya konmuş önemli mutasyonlar tanımlanmıştır.
- Precore bölgesinde stop kodon oluşturarak translasyonu durduran mutasyonlardır
- Precore bölgesinde 1896. nükleotidde izlenen Guanin-Adenin dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBe Ag ekspresyonu durmaktadır.
- Kronik hepatit, fulminant hepatit ile ilişkilendirilmiş

- HBV'nun C ,S ve P bölgelerinde de gen mutasyonları gösterilmiş
- S gen bölgesi üzerinde "a" determinantındaki mutasyonda; 587. nükleotidde guanin yerine adenin gelir ve glisin (GGA) yerine arginin (AGA) sentezi olur ve **aşı 'escape' (Kaçak) mutasyonlarına yol açar**
- **Aşı kaçağı mutasyonu gelişmiş suşlar aşılınmış kişilerde bulaşabilme potansiyeline sahiptir.**
- **HBİG'in tedavisinin başarısızlığına yol açabilir**
- **Anormal serolojik profiller veya ilaç direnci oluşması**

Epidemiyoloji;

- Bulaş Yolları;

- Parenteral

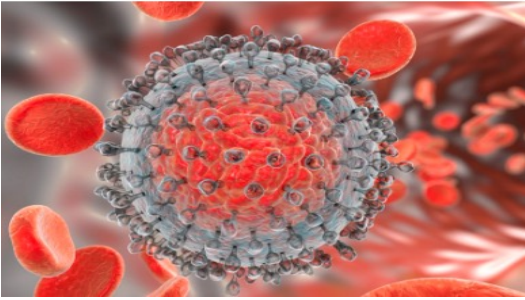
- Perinatal

- Cinsel

- Horizontal

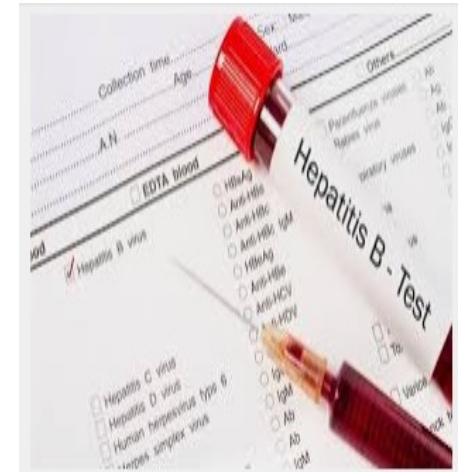
- %30'a yakınında ise bulaş yolu bilinmiyor!!!



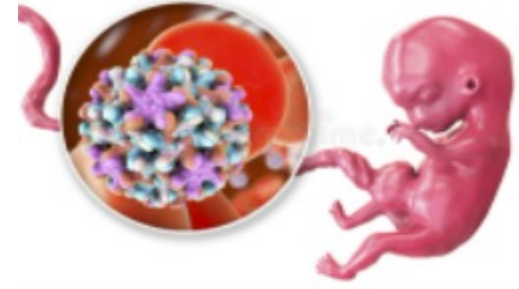


Parenteral yolla bulaşma

- Kan ve vücut sıvıları
- Ortak enjektör ile damar içi uyuşturucu kullanımı
- Kontamine kesici delici aletlerin kullanımı (Dövme, akapunktur, kulak deldirme, sünnet, ortak eşya kullanımı; Jilet, diş fırçası, tırnak makası...)
- KDA yaralanması
- Enfekte kan ve kan ürünlerinin nakli (tarama testleri ile sıklığı azaldı)
- Düşük-orta endemisite bölgeleri



Perinatal / HBsAg pozitif anneden bebeęe (vertikal) bulaşma



HBsAg pozitif anneden bebeęe bulaş iki
açıdan önemli

- Önlenebilir olması (Aşı ve/veya HBIG)
- Kronikleřme oranının çok yüksek olması

HBeAg (+) anneden doğanlar;

- Enfeksiyon riski %70-90 - kronikleřme %90

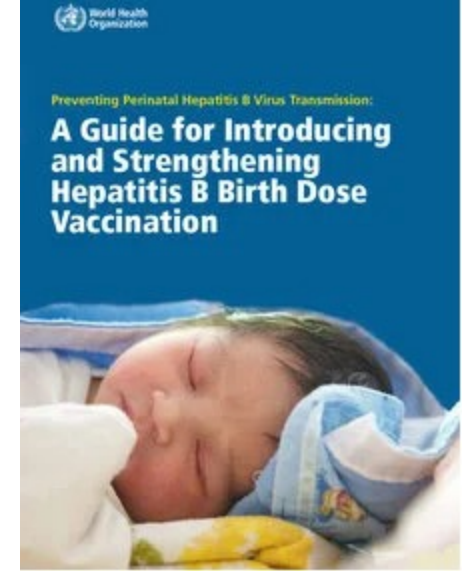
HBeAg (-) anneden doğanlar;

- Enfeksiyon riski %10-40 - kronikleřme %40-70

En sık; yüksek endemisite bölgeleri

HBsAg (+) anneden bebeğine;

- Doğum sırasında
- Doğum sonrasında
- İntrauterin (transplasental)



- Annenin viremi düzeyi ve düzenli takibi
- Takip/tedavi
- Aşı ve/veya HBIG

Cinsel Yolla Bulaş

- Düşük endemisite bölgelerinde problem
- Tükrük, semen, vaginal sekresyonlar gibi vücut sıvıları...
- Heteroseksüel (çoklu partner, CYBH varlığı...)
- Homoseksüeller



- ABD'de en sık bulaş yolu
(%39 hetero - %24 homoseksüel)



Horizontal Yolla Bulaş

- Yüksek (daha az sıklıkla orta) endemisite bölgelerinde problem
- Ülkemizde sık...
- Aile içi yakın temas
- Kontamine havlu, diş fırçası, traş makinası, banyo malzemeleri...
- Dış ortamda yaşama ve cansız yüzeylerde bulunabilme

Bulaş Riski Taşımayan Temaslar

- Sarılmak
- Kucaklamak
- Öpüşmek
- Aynı çatal-bıçağı kullanmak
- Öksürmek
- Aksırmak



Risk grupları

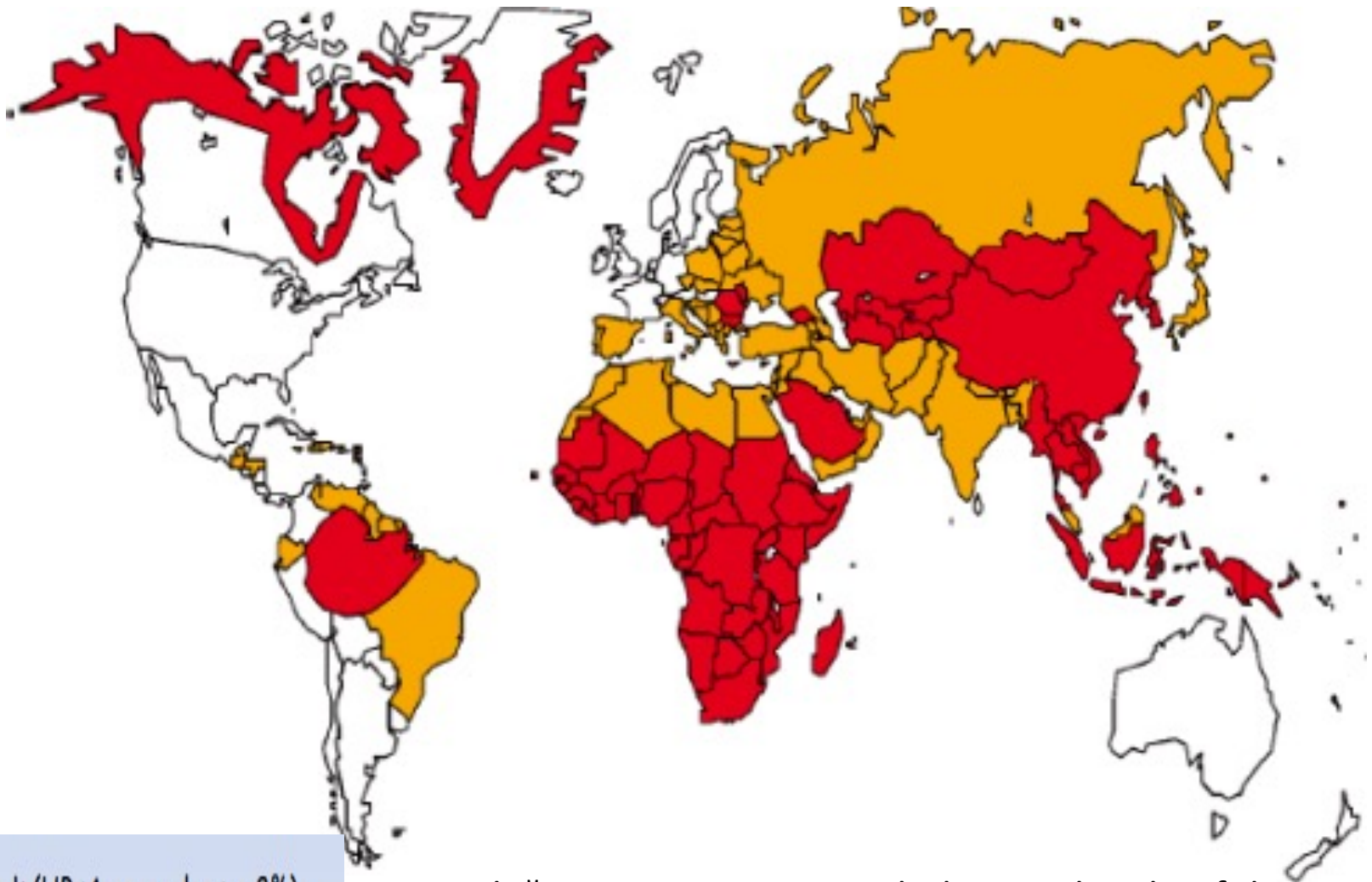
- Sık kan nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları
- Sağlık personeli
- Uyuşturucu bağımlıları
- Dövme yaptıranlar, kulak deldirenler
- HBV taşıyıcı annelerin çocukları
- Homoseksüeller/ Çok eşli heteroseksüeller
- Hayat kadınları
- Bakımevlerinde yaşayanlar
- HBV taşıyıcısı ailede yaşayanlar
- Tutuklular

Dünyada HBV



- **2019'da 296 milyon insanın kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığı ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon olduğu tahmin ediliyor.**
- **2019'da hepatit B, çoğunlukla siroz ve hepatoselüler karsinomdan olmak üzere tahmini 820.000 ölüm**

- HBsAg'nin küresel prevalansı;
- 1990'larda: %4.2
- 2005 yılında: %3.7
- Mayıs 2016'da, **Dünya Sağlık Asamblesi Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi;** 2030 yılına kadar bir halk sağlığı tehdidi olarak viral hepatitin ortadan kaldırılmasını **(yeni enfeksiyonların %90 oranında ve ölümlerin %65 oranında azaltılması)** hedeflendi.



■ Yüksek (HBsAg prevalansı $\geq 8\%$)

■ Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)

□ Düşük (HBsAg prevalansı $< 2\%$)

-Güneydoğu Asya, Çin, Tayvan, Alaska ve Sahraaltı Afrika

-Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Orta Asya, Ortadoğu ve Güney Amerika

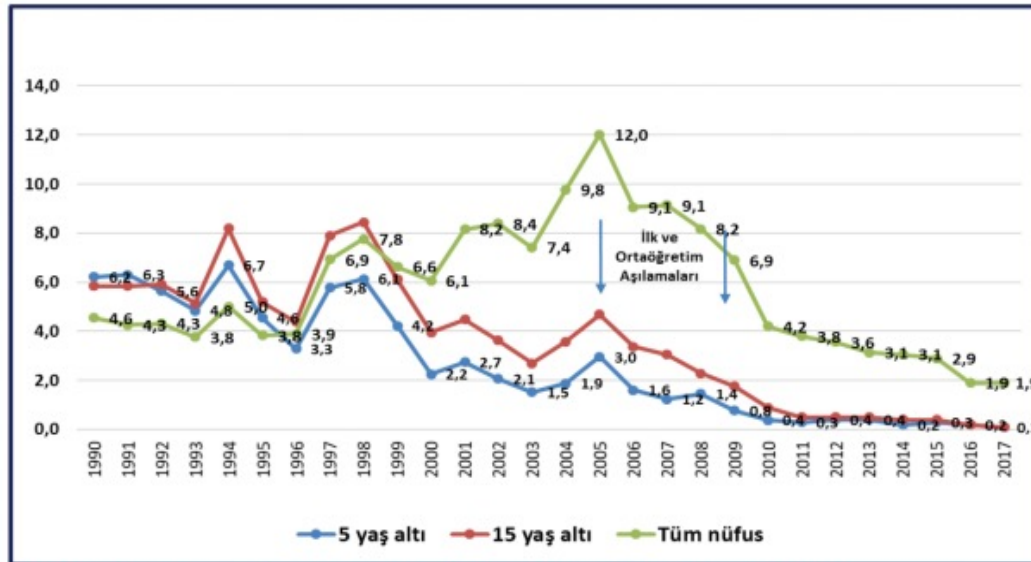
-ABD, Batı Avrupa, Avusturalya, Japonya

- **Yüksek endemisite;**
- Enfekte kişilerin %45'i
- Perinatal/erken çocukluk dönemi (Vertikal, horizontal)
- **Orta Endemisite;**
- Enfekte kişilerin %43'ü
- Adölesan /erken erişkin dönem (Parenteral ve cinsel yol)
- **Düşük endemisite;**
- enfekte kişilerin %12'si
- Adölesan /erken erişkin dönem (Yüksek riskli davranışlar, korunmasız cinsel ilişki, iv ilaç kullanımı...)

Papastergiou V, et al. Curr
Hepatology Rep 2015;14:171-8.

Ülkemiz;

- Türkiye – orta endemisiteli bölge
- HBsAg pozitifliği %4 saptanmıştır
- Bakanlığımız verilerine göre 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut-kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır



Şekil 4 Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017



Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026.