

HBV

Viroloji ve Epidemiyoloji

KLİMİK
HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024
Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Dr. Şua Sümer
Selçuk Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

19 Ocak 2024
suasumer@gmail.com

Tarihçe...

- İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri

- 2500 yıl önce Hipokrat



- 1883 yılı /Bremen, Almanya
- Çiçek salgını - çiçek aşısı (aynı vezikül sıvıları)
- 1289 tersane çalışanı, 191 hepatit tablosu (aynı aşı formu)



Tarihçe...

- 1909 yılı
- Sifiliz tedavisi (salvarsan kullanımı)
- Ortak enjektör kullanımı (hipodermik)



- 2. Dünya savaşı
- Aşılama ve kan nakli sonrası
- Sarılık vakaları (serum hepatiti)



Tarihçe...

- 1947 yılı, F. MacCallum
- Etkenin virüs olduğu şüphesi

MacCallum FO."Homologous serum hepatitis". Lancet 1947;2:691-2.

- 1965 yılı, B. Blumberg
- Avusturalya antiijeni (HBsAg)

Alter HJ, Blumberg BS. Blood 1966;27(3):297-309.

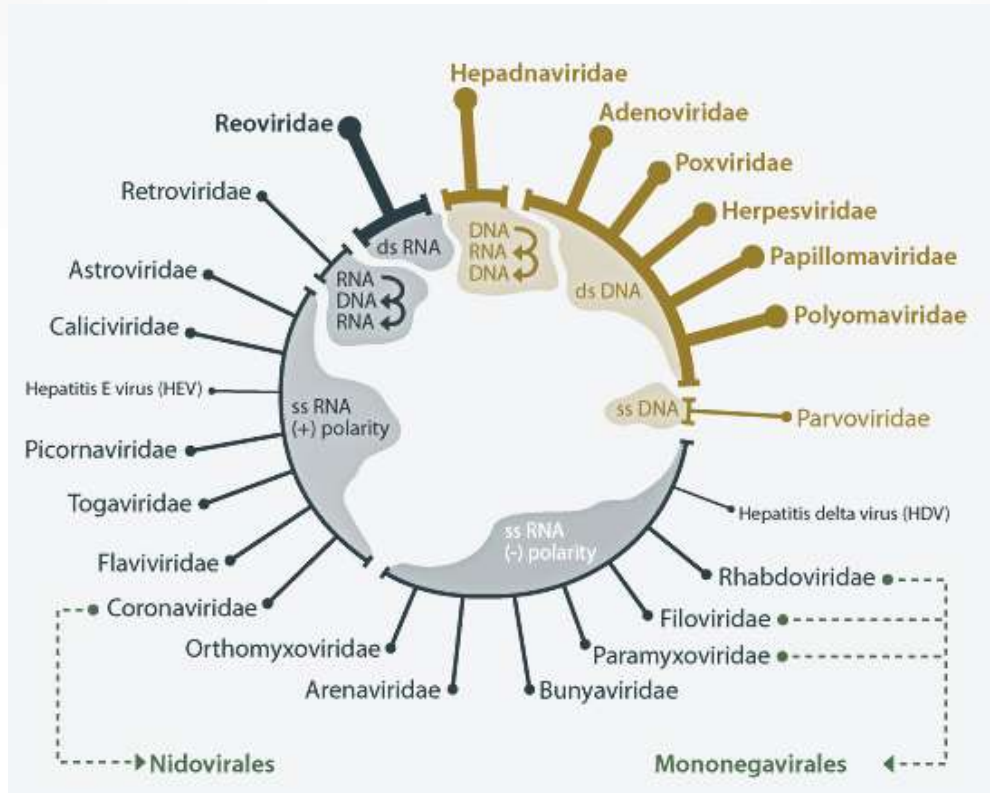
- 1970 yılı, DS. Dane
- Dane partikülü - Elektron mikroskop

Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Lancet 1970;1(7649):695-8.

HBV - VIROLOJI

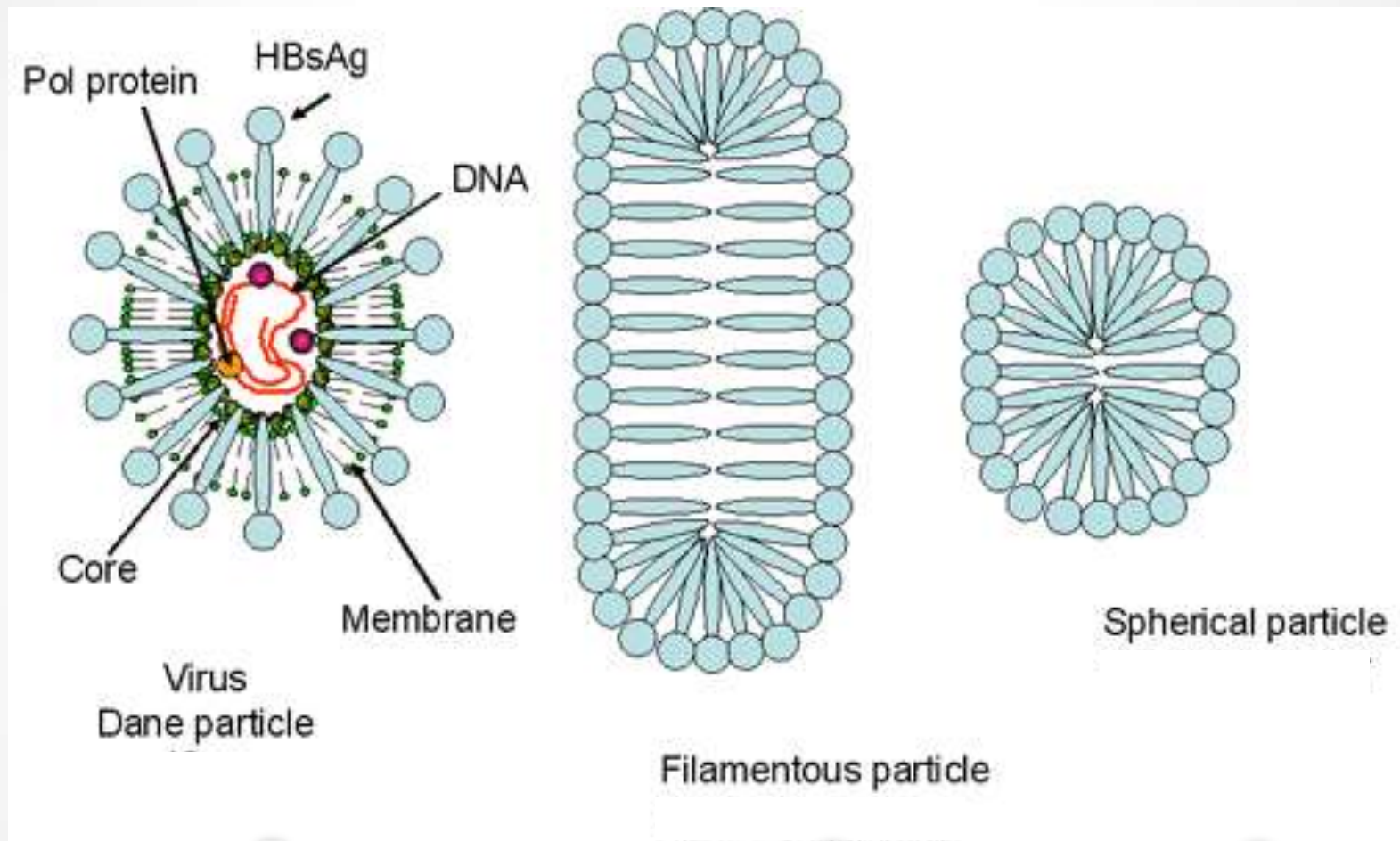


Taksonomi



AİLE	CİNS	TÜR
Hepadnavirüdae	Orthohepadnavirüs	Hepatit B virüsü
	Avihepadnavirüs	

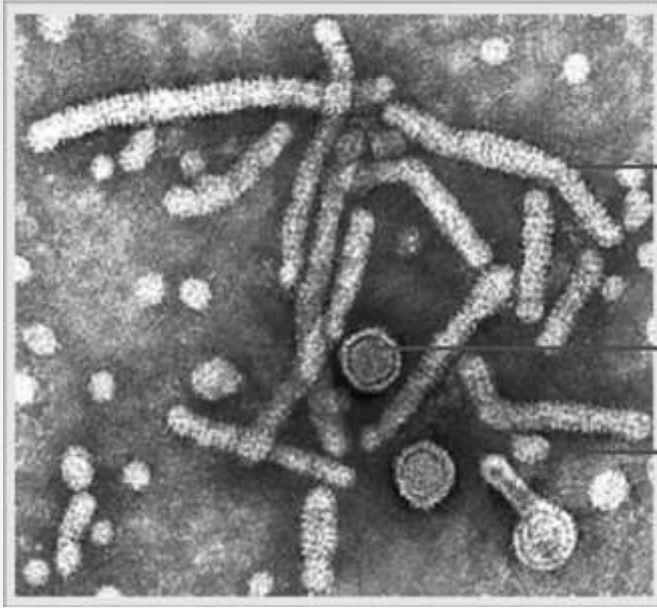
HBV - Viral Partiküller



**Komplet partikül
(42 nm)**

**İnkomplet partikül
(22/20 nm)**

HBV - Viral Partiküller



tubular particle

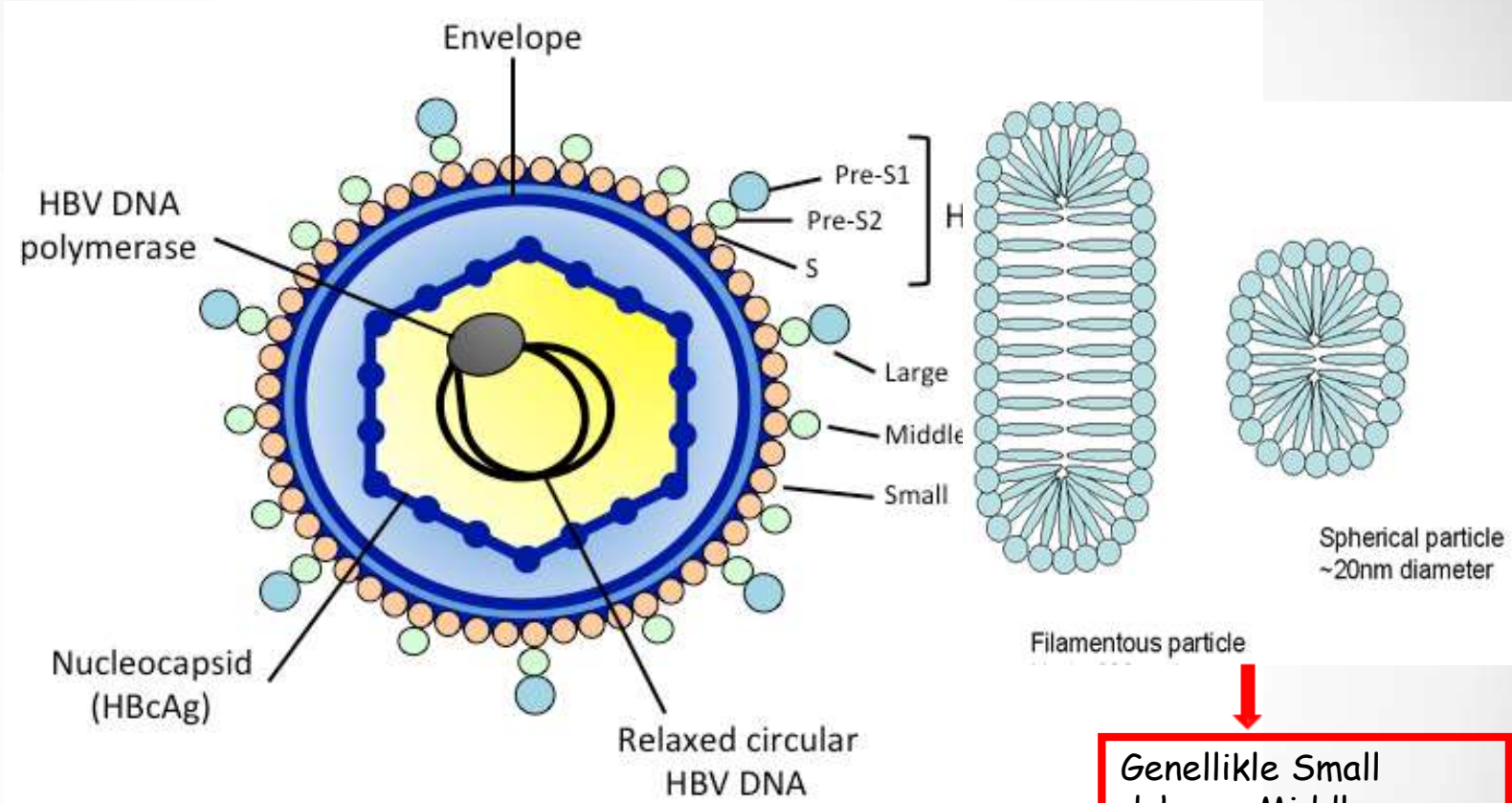
Dane particle
(complete virion)

spherical particle
(HBsAg)

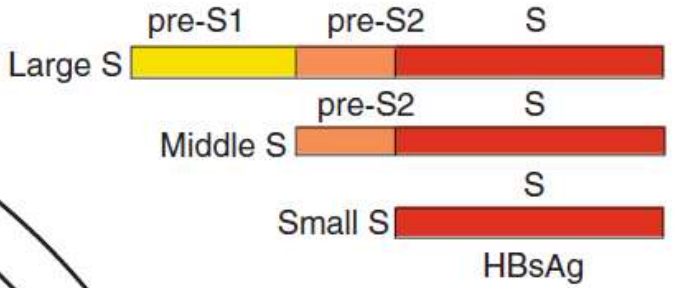
Noninfeksiyöz partiküller 10^3 - 10^6 kat daha fazla salınır Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte;

1. Konağın nötralizan antikorlarını absorbe ettikleri
2. Enfeksiyöz partiküllerin hepatositlere ulaşma olasılığını artırdıkları
3. İmmüntolerans oluşmasına katkıda buldukları düşünülmekte
4. Antikorlar ile kompleks oluşturarak immünkompleks sendromlarına neden olur

HBV'nin Yapısı

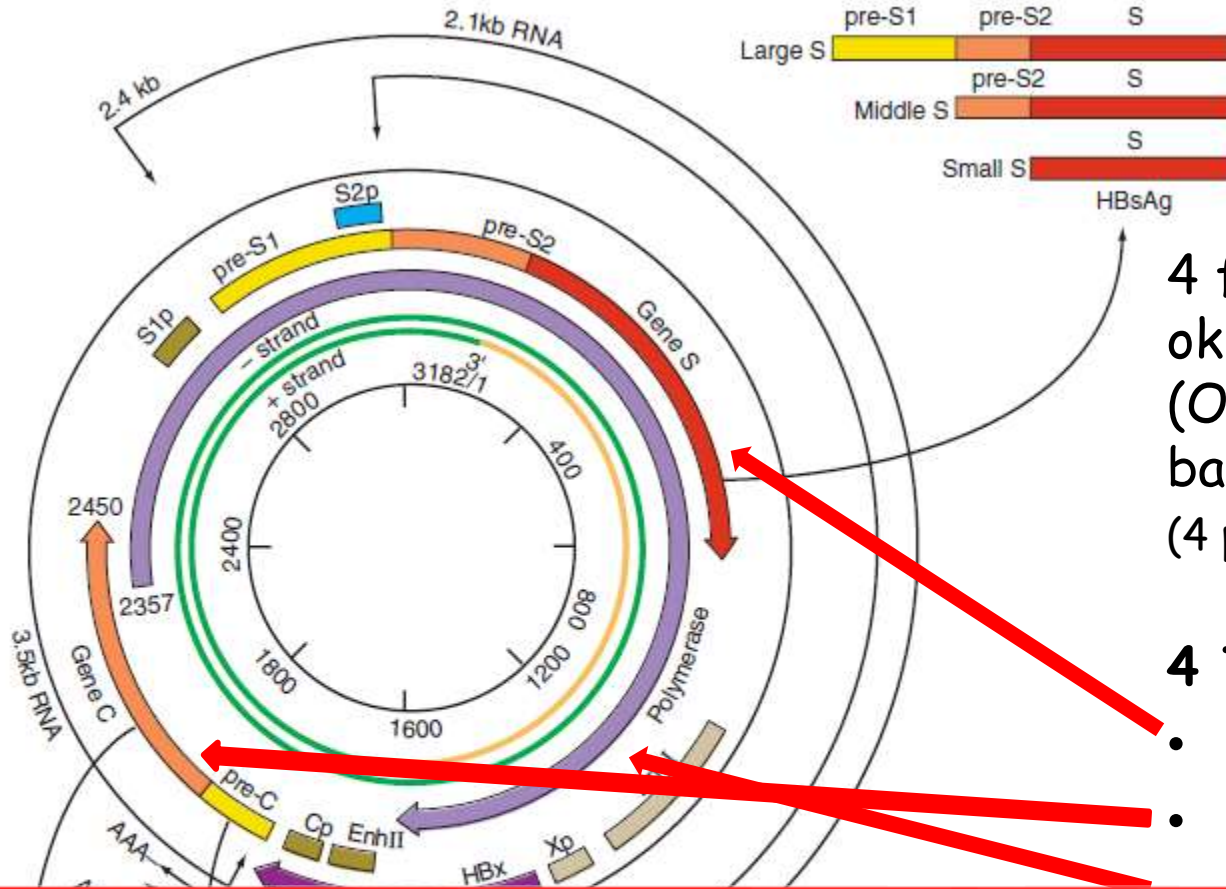


Genellikle Small daha az Middle çok az veya hiç Large



Zarf oluşumu ve hücreye giriş

En çok üretilen form



4 farklı geni kodlayan açık okuma bölgelerinden (ORF) oluşan 7 farklı başlangıç kodonu vardır; (4 promoter ve 2 enhancer)

4 TEMEL GEN;

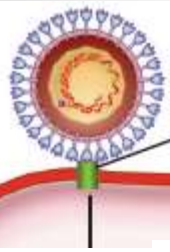
- S geni (HBsAg)
- C geni (HBcAg/HBeAg)
- D geni (HBeAg)
- E geni (HBeAg)

Negatif iplikçinin 5'ucu - Viral DNA polimeraz (kovalent bağlı)

Pozitif iplikçinin 5'ucu - RNA oligomeri - pozitif iplikçik primeri

Negatif iplikçinin hem 5' hem de 3' uçlarında R bölgesi - viral replikasyon

Sirküler yapıda - 3' ve 5' uçları kovalent bağlı olmadığı için aslında lineer

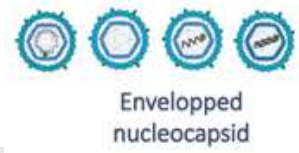
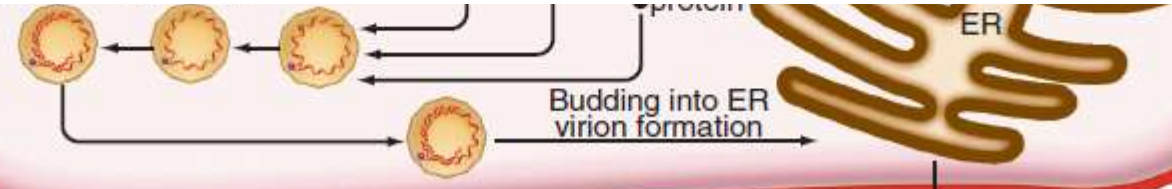
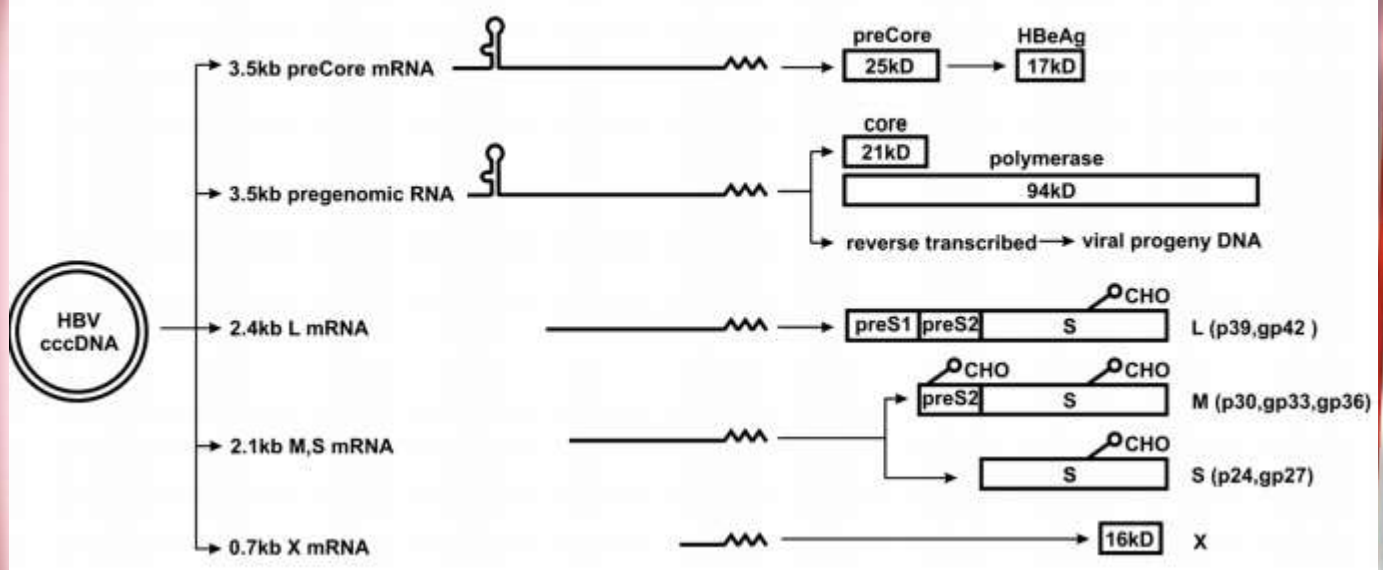


Entry via NTCP receptor

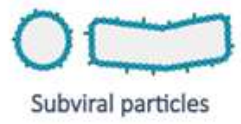
L-HBsAg/PreS1
Klatrin (res.ara.endo.)

Transcribed into...

Translated into...



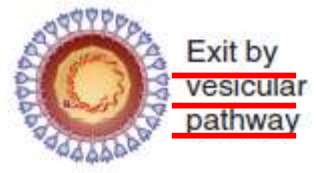
Enveloped nucleocapsid



Subviral particles



Naked nucleocapsid
(described *in vitro*)



Exit by vesicular pathway

Tutunma ve Giriş

Çekirdeğe translokasyon

cccDNA oluşumu

Transkripsiyon

Translasyon

Revers transkripsiyon (+) DNA sentezi

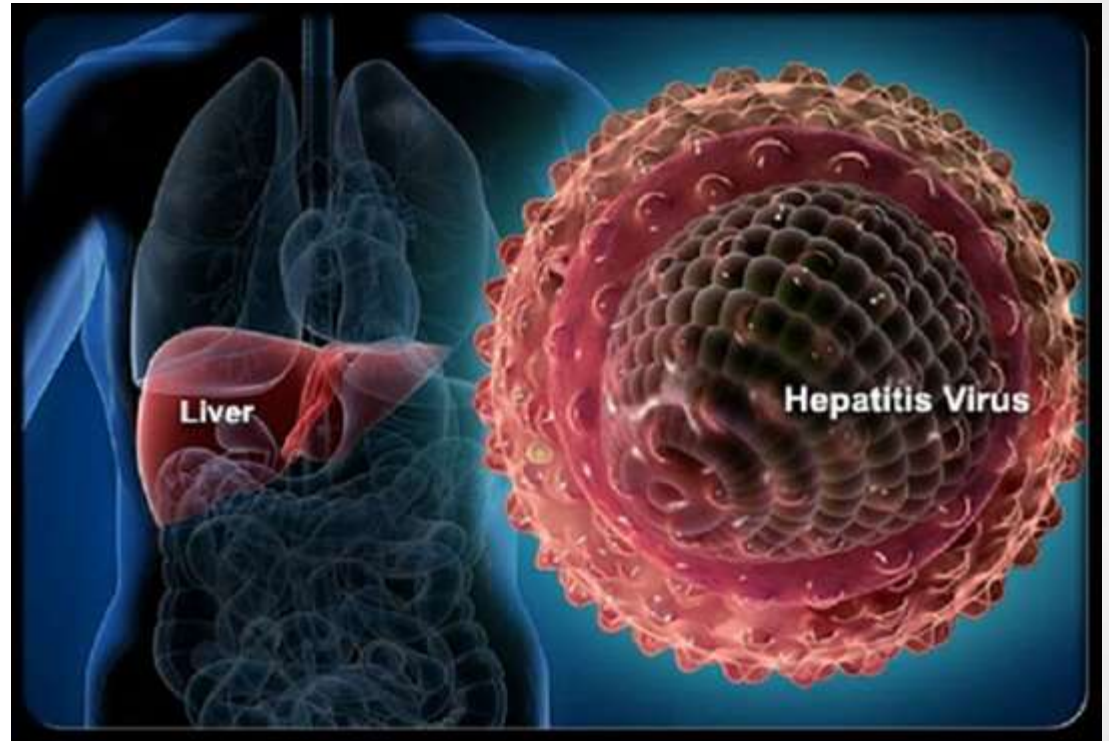
Bir araya gelme ve salınım

HBV EPIDEMIOYOLOJISINE GENEL BAKIŞ



Bulaş Yolları...

- Parenteral
- Perinatal
- Cinsel
- Horizontal



Parenteral Bulaş

- En önemli kaynak; kan ve vücut sıvıları (plevra, periton ...)
- Düşük düzey risk; dışkı, ter, idrar, sinovyal sıvılar, safra, süt, BOS
- Perkütan yaralanma, kan transfüzyonları...
- Ortak enjektör, dövme, akapunktur, kulak deldirme, sünnet
- Düşük-orta endemisite bölgeleri



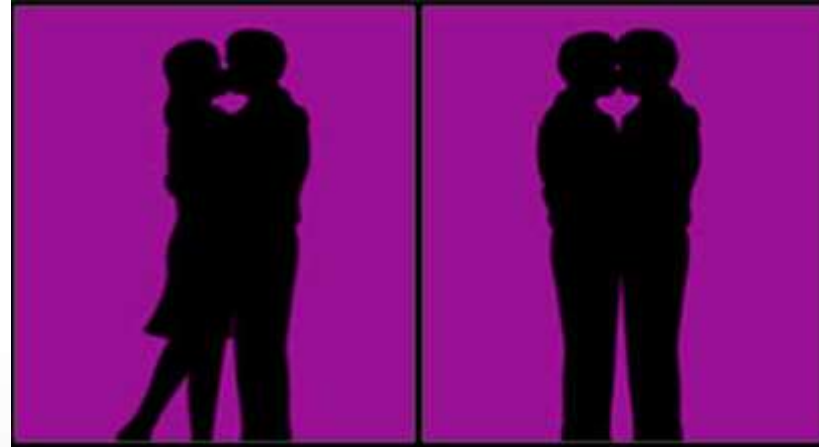
Perinatal Bulaş

- Kronikleşme riski en yüksek yol.....
- HBeAg (+) anneden doğanlar;
 - Enfeksiyon riski %70-90 - kronikleşme %90
- HBeAg (-) anneden doğanlar;
 - Enfeksiyon riski %10-40 - kronikleşme %40-70
- Annenin viremi düzeyi ve düzenli takibi - takip/tedavi
- Aşı ve/veya HBIG
- İntrauterin, doğum ve sonrası, emzirme
- Yüksek endemisite bölgeleri



Cinsel Yolla Bulaş

- Tükürük, semen, vaginal sekresyonlar gibi vücut sıvıları...
- Heteroseksüel (çoklu partner, CYBH varlığı...)
- Homoseksüeller
- Düşük endemisine bölgelerinde problem
- ABD'de en sık bulaş yolu
(%39 hetero - %24 homoseksüel)



Horizontal Yolla Bulaş

- Cinsellik içermeyen aile içi yakın temas
- Kontamine havlu, diş fırçası, traş makinası, banyo malzemeleri...
- Dış ortamda yaşama ve cansız yüzeylerde bulunabilme
- Orta endemisite bölgelerinde problem
- Ülkemizde sık....



Bulaş Riski Taşımayan Temaslar

- Dokunmak, sarılmak, el sıkışmak
- Banyo, duş, tuvalet, yüzme havuzu ortak kullanılmasıyla
- Telefon ve telefon kulaklığı ortak kullanılmasıyla
- Yiyecek-içecek paylaşılmasıyla
- Aynı tabak, bardak, çatal ve kaşık kullanılmasıyla
- Giysilerin paylaşılmasıyla
- Sinek ve böcek vektörlerle



Risk Grupları

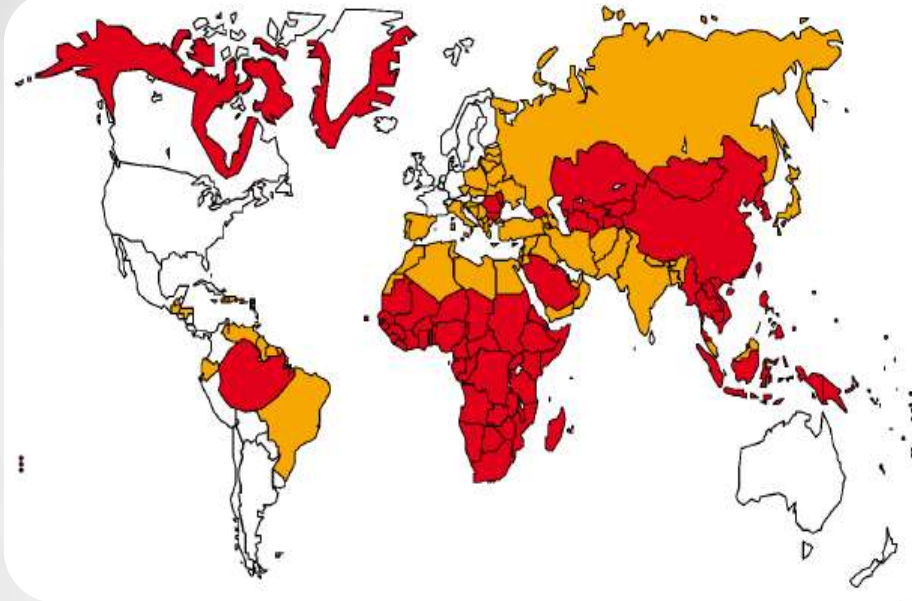
- Sık kan nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları
- Sağlık personeli
- Uyuşturucu bağımlıları
- Dövme yaptıranlar, kulak deldirenler
- HBV taşıyıcı annelerin çocukları
- Homoseksüeller/ Çok eşli heteroseksüeller
- Hayat kadınları
- Bakımevlerinde yaşayanlar
- HBV taşıyıcısı ailede yaşayanlar
- Tutuklular



DÜNYA'DA HBV...



HBV: Küresel Bir Sağlık Sorunu



- Yüksek (HBsAg prevalansı \geq %8)
- Orta (HBsAg prevalansı %2 - 7)
- Düşük (HBsAg prevalansı $<$ %2)

- HBV ile yaşayan birey sayısı 296 milyon
- Yılda ~ 1.5 milyon yeni olgu
- Çoğu HBV'ye sekonder siroz ve HCC nedeniyle yılda 820.000 ölüm
- Aşı - %98-100 etkin
- HBsAg'nin küresel prevalansı; %3.5

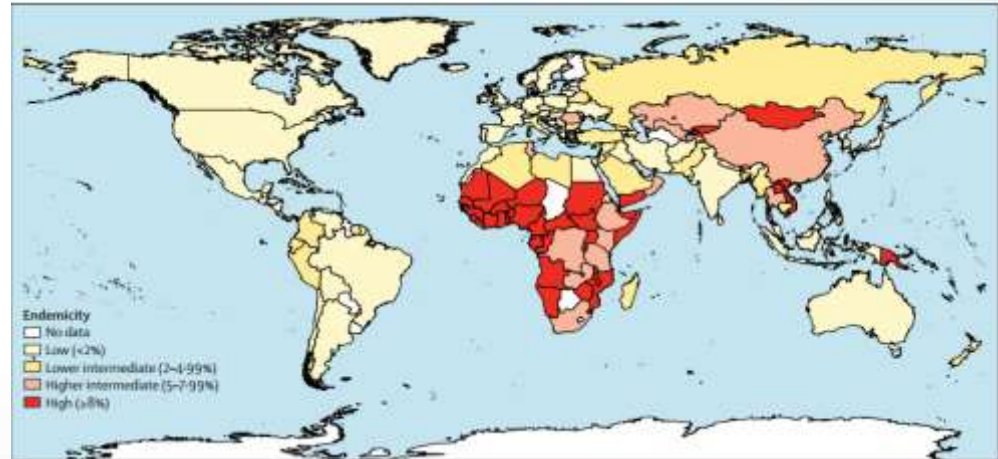
Yüksek Endemisite Bölgeleri

- Prevalans \geq %8 (enfekte kişilerin %45'i)
- Güneydoğu Asya, Çin, Tayvan, Alaska ve sub-Sahran Afrika
- Perinatal/erken çocukluk dönemi
- Vertikal, horizontal
- Enfeksiyon riski \sim %60



Orta Endemisite Bölgeleri

- Prevalans %2-7 (enfekte kişilerin %43'ü)
 - Düşük-orta endemisite %2-4
 - Yüksek-orta endemisite %5-7
- Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Orta Asya, Ortadoğu ve Güney Amerika
- Adölesan /erken erişkin dönem
- Parenteral ve cinsel yol (perinatal/horizontal daha az)
- Enfeksiyon riski %20-60



Düşük Endemisite Bölgeleri

- Prevalans < %2 (enfekte kişilerin %12'si)
- ABD, Batı Avrupa, Avustralya, Japonya
- Adölesan /erken erişkin dönem
- Yüksek riskli davranışlar (korunmasız cinsel ilişki, iv ilaç kullanımı)
- Enfeksiyon riski ~ %20

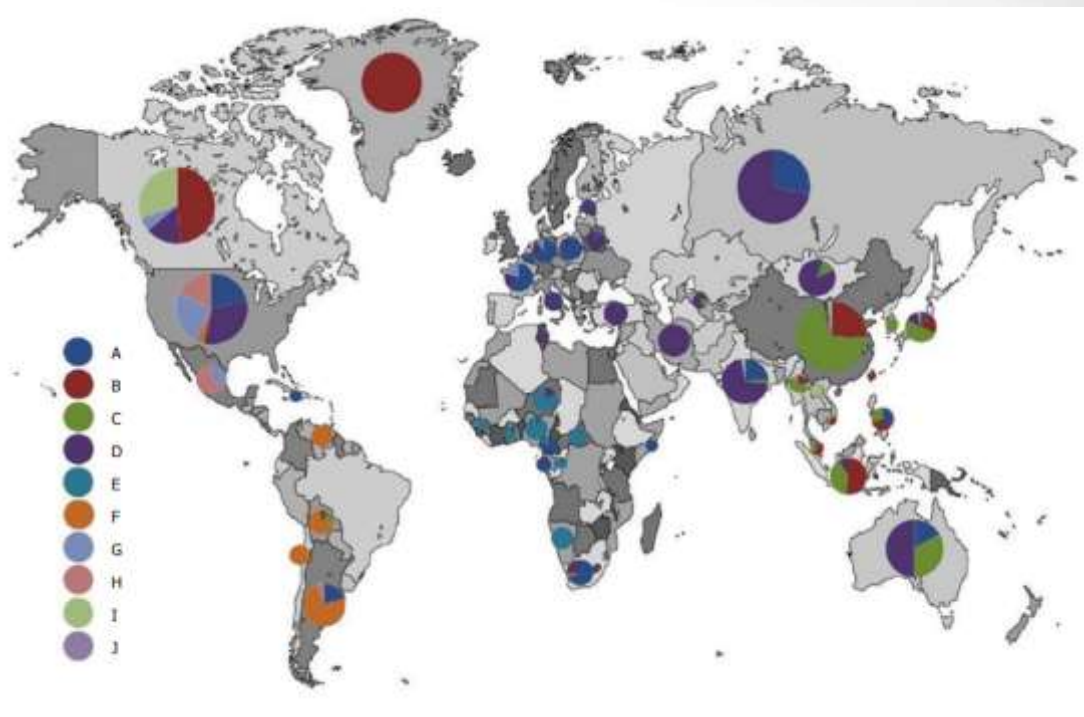


HBV Genotipleri

- Genotipler (%8'lik aa farklılığı), subgenotipler (%4-8 aa farklılığı)
- 10 genotip (A-J) / 40'a yakın subgenotip
- Farklı coğrafi dağılım
- Subtipler; HBsAg antijenik determinantlarına göre belirlenir.
- Genotip ve genotip alt grupları;
 - HBeAg seroklirensi
 - Karaciğer hasarı
 - İnterferon tedavisine yanıt

HBV Genotiplerinin Dağılımı

Country	Genotypes	Sub-genotypes	Refs
China	B, C	B2, C1, C2	Lin <i>et al</i> ^[10]
Indonesia	C,B	C1, B3, B7, C10, B9 and C8	Sibirian <i>et al</i> ^[13] Prasetyo <i>et al</i> ^[14]
Tunisia	D, F	-	Ayari <i>et al</i> ^[15]
Turkey	D	D2, D1, D3	Sunbul <i>et al</i> ^[16]
Brazil	A, F	A1, F2a, A2, F4	Moura <i>et al</i> ^[5] Nabuco <i>et al</i> ^[17]
Vietnam	B, C, I	B2-5, C5-16	Shi ^[18]
Taiwan	B	B2,B5	Kao ^[19]
Korea	C	-	Kao ^[19]
Hong Kong	C,B	-	Kao ^[19]
Gambia, Nigeria, Haiti, Congo, Rwanda, Cameroon	A	A4, A5, A6, A7	Shi ^[18]
Japan	A,C	C1,C2,C3	Sakai <i>et al</i> ^[20] Kobayashi <i>et al</i> ^[21]
Philippines	A, B, C	A1, B5, C5	Sakamoto <i>et al</i> ^[7]
India	A,C,D	-	Biswas <i>et al</i> ^[2]
Canada	C, B, A,D	-	Congly <i>et al</i> ^[22]
Central African Republic	A, D, E	A1,D4	Komas <i>et al</i> ^[23]
Saudi Arabia	D, E	D1	Khan <i>et al</i> ^[24]
Iran	D	D1	Geramizadeh <i>et al</i> ^[25] Norouzi <i>et al</i> ^[26]
Mongolia	D	-	Oyunsuren <i>et al</i> ^[27]
South Africa	D	D3	Yousif <i>et al</i> ^[28]
Thailand	C, B	C1-5	Louisirirotchanakul <i>et al</i> ^[29]
Italy	D	-	Lampertico <i>et al</i> ^[30]
Morocco	D, A	D1, D7, A2	Baha <i>et al</i> ^[31]
Argentina	F	F1, F2, F4	Torres <i>et al</i> ^[32]
Egypt	D	D1	Ragheb <i>et al</i> ^[33]
Pakistan	D	-	Ali <i>et al</i> ^[34]
Australia	C, D	C4, D4	Davies <i>et al</i> ^[35] Sugauchi <i>et al</i> ^[36]
Spain	A, D, F	-	Buti <i>et al</i> ^[37]



WJG 20th Anniversary Special Issues (9): Hepatitis B virus

Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance

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 promoter T1762/A1764 mutation	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Frequency of preS deletion mutation	Lower	Higher	ND	ND	ND

ÜLKEMİZDE HBV...



- Türkiye - orta endemisiteli bölge
- Sağlık Bakanlığı verilerine göre;
 - 1990-2017 akut HBV insidansı 100.000'de 4.6'dan 1.9'a gerilemiş
 - KHB insidansı 2002 yılında %8.26 / 2010 yılında %4.2
- 1998'de hepatit B aşısı Ulusal Aşı Programına alınması
- Aşılama hızları 2016 itibarıyla %98'e yükselmiştir.
- Türkiye'de KHB tahmini genel prevalans %4.57 (3.3 milyon)
- Yaş gruplarına göre HBsAg prevelansı;
 - 0-14 yaş grubunda %2.84,
 - 25-34 yaş grubunda %6.36

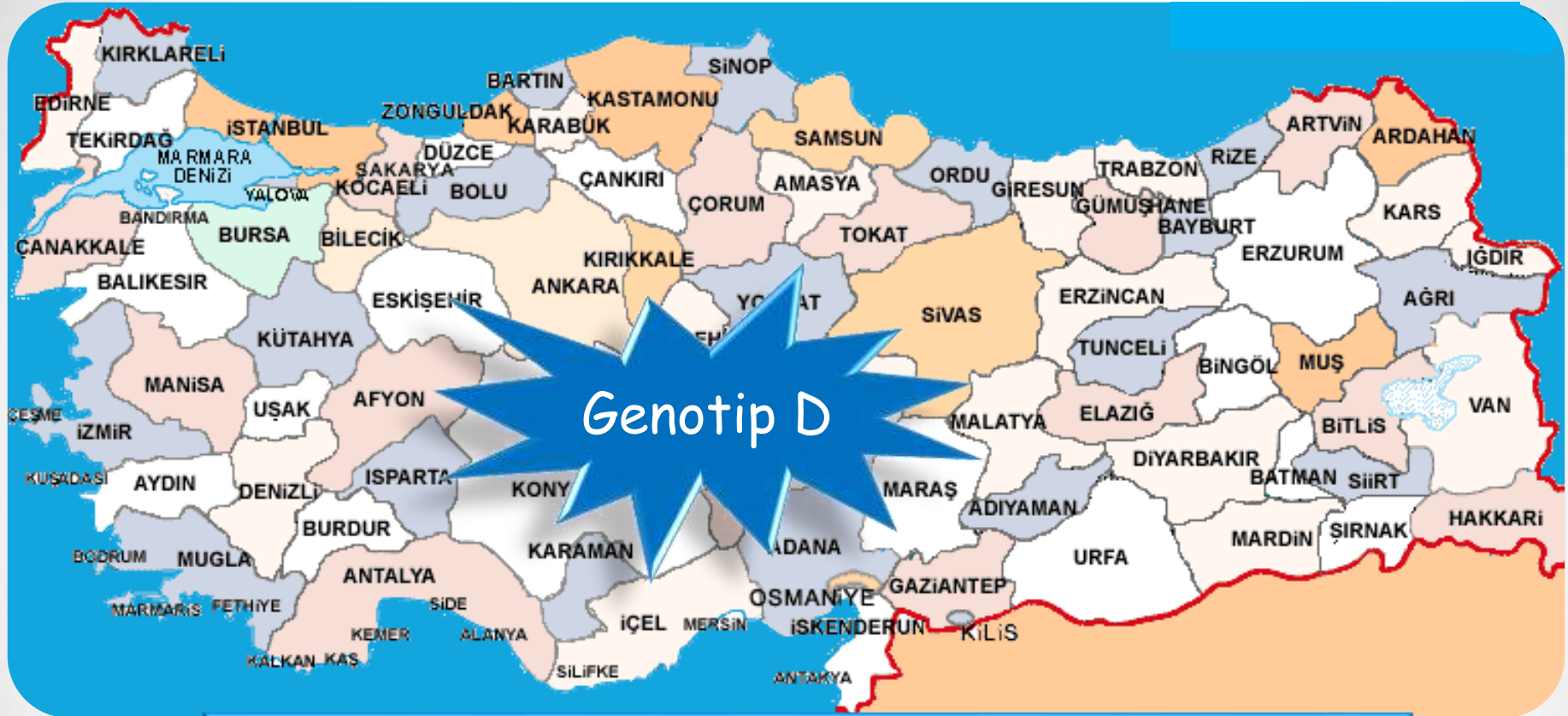
Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study

N. Tozun¹, O. Ozdogan², Y. Cakaloglu³, R. Idilman⁴, Z. Karasu⁵, U. Akarca⁵, S. Kaymakoglu⁶ and O. Ergonul⁷

1) Acibadem University School of Medicine, 2) Marmara University School of Medicine, 3) Istanbul Memorial Hospital, Istanbul, 4) Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, 5) Ege University Faculty of Medicine, Izmir, 6) Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine and 7) Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey

- TURHEP saha çalışması (2014);
- HBV seroprevalansı %4 %94.5'i antiHBe (+), %70.2'si HBV DNA (+)
- HBsAg prevalansı; Ege'de %2.3, Marmara'da %3.8, Karadeniz'de %6.1, Orta Anadolu'da %4.3, Akdeniz'de %3.1, Doğu Anadolu'da %3.4, Güneydoğu Anadolu'da ise %7.3
- AntiHBs pozitifliği %31.9 ve AntiHBc pozitifliği %30.6
- AntiHBs pozitif olanların eş zamanda antiHBc pozitiflik oranı ise %22

Ülkemizde HBV Genotip Dağılımı



2012 yılı, Sayan ve ark.
399 hasta - tedavi alan (150) / naiv (249)

D1 (%86-88)
D2(%9-10)

D3 (%11/17)
D4 (%)

DÜNYA ve TÜRKİYE

GÖÇLER

Kötü
hijyen

Bilinçsizlik

Eğitim eksikliği

Aşı politika
eksiklikleri

Düşük
sosyoekonomik
düzey

Sonuç olarak...

- Dünya açısından bakıldığında;
 - Global olarak HBV prevalansında azalma
 - Aşılama programlarının önemli etkisi
 - Özellikle hijyen koşullarının ve sağlık bakımının düşük olduğu bölgelerde prevalans yükseklikleri
- Ülkemiz açısından bakıldığında;
 - Ulusal Aşı Programının etkileri
 - Bulduğumuz coğrafyanın koşulları
 - Göçler

28TH JULY
WORLD HEPATITIS DAY



Teşekkürler...