

Türkiye’de HCV moleküler epidemiyolojisi

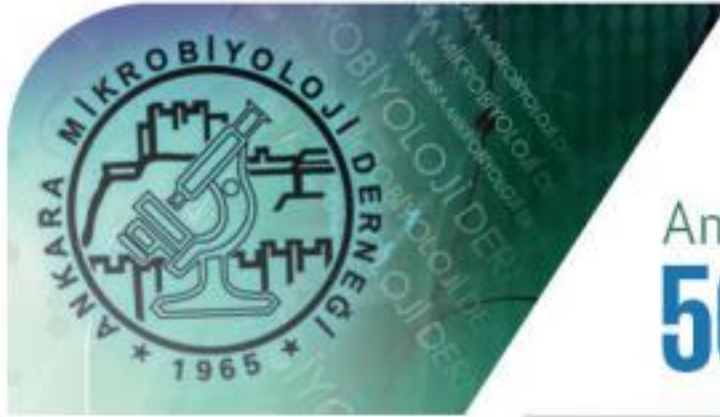




İzmir'den hepimize
sevgiler...



Nice 50 yıllara...



Ankara Mikrobiyoloji Derneği **50.Yıl Kutlaması**

Hacettepe Üniversitesi
Onkoloji Hastanesi
Poliklinikler Girişi,
2. Kat (Kanser Enstitüsü içi),
Sıhhiye Ankara

13 Kasım 2015

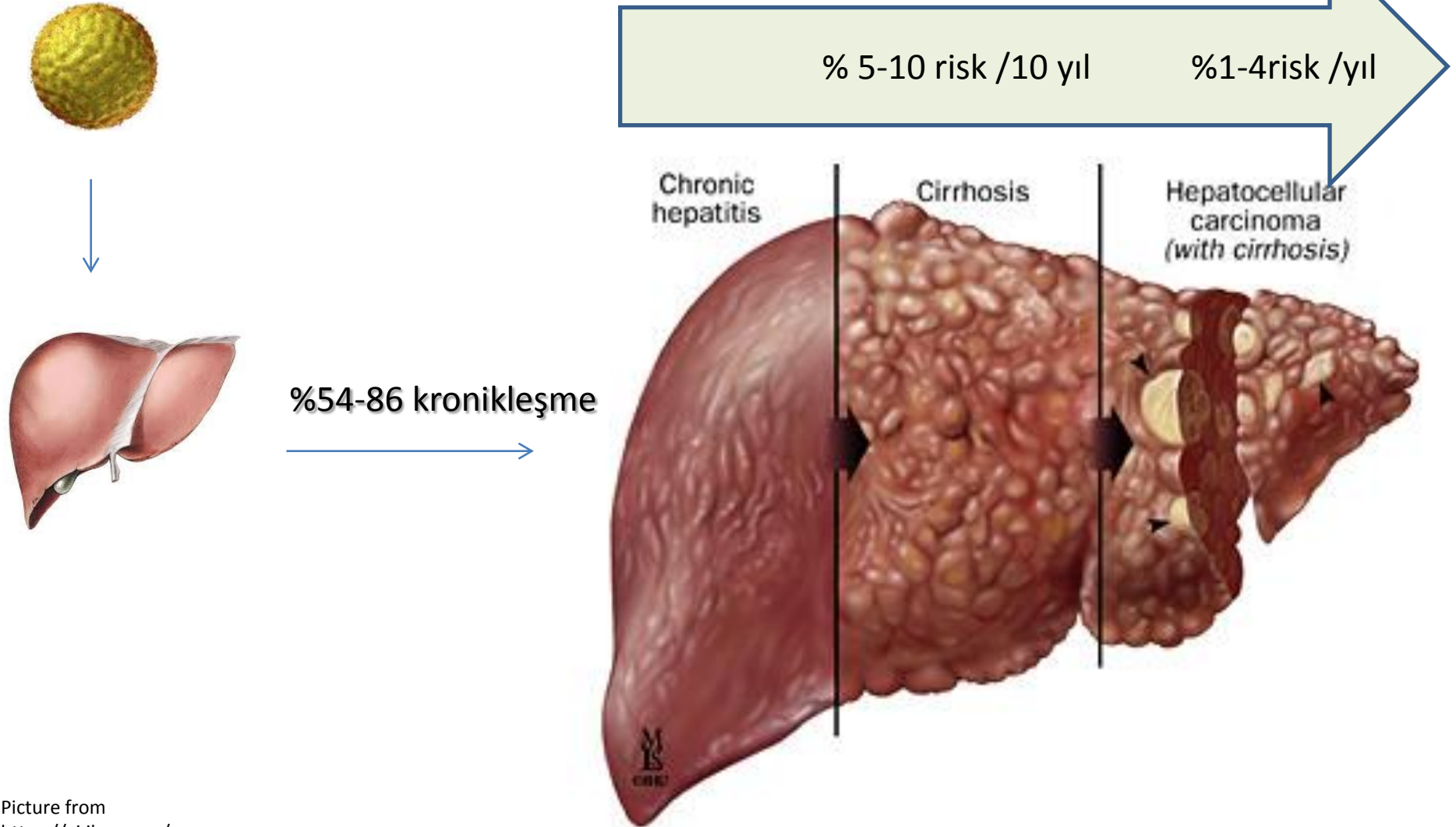


Gündem

- HCV virolojisi
- Genotipler ve epidemiyoloji

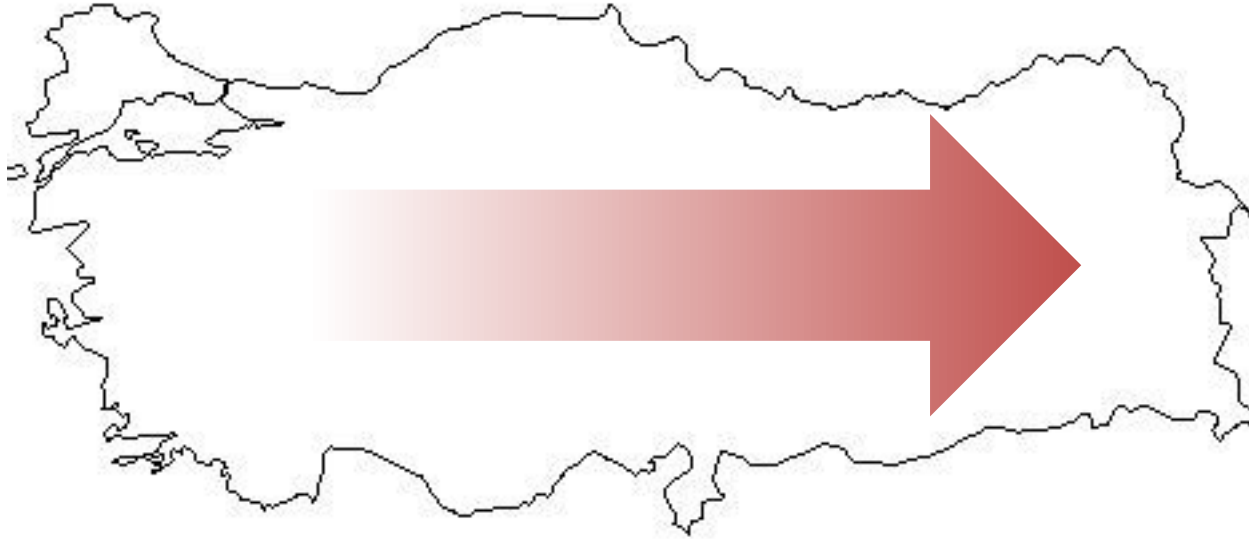


HCV enfeksiyonları neden önemli?



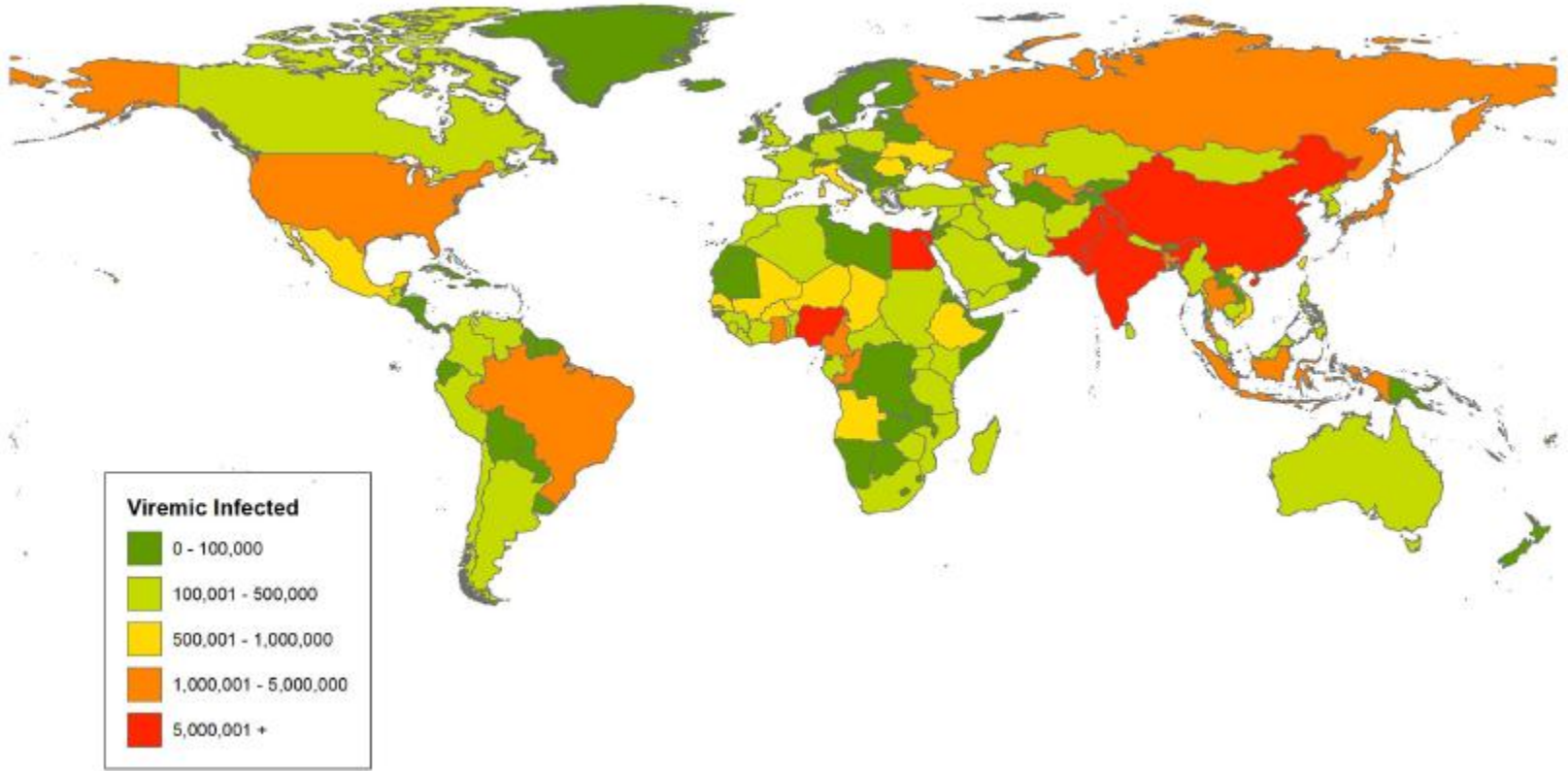
HCV enfeksiyonları neden önemli?

Prevalans \cong %1.0  0.7-0.8 milyon enfekte kişi

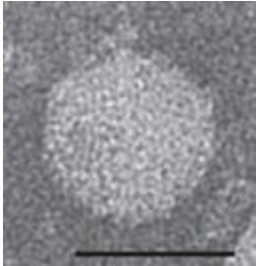


Tedavi yükü (Tahmini)
100,000,000 Euro

Tüm Dünyada 80 (64-103) milyon kişi viremiktir



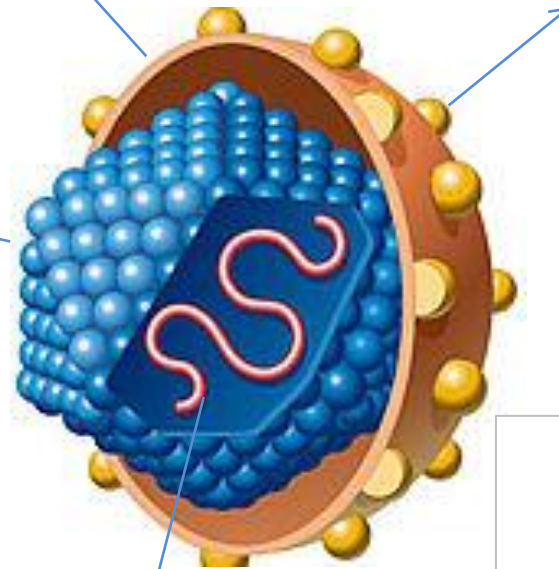
HCV: viroloji



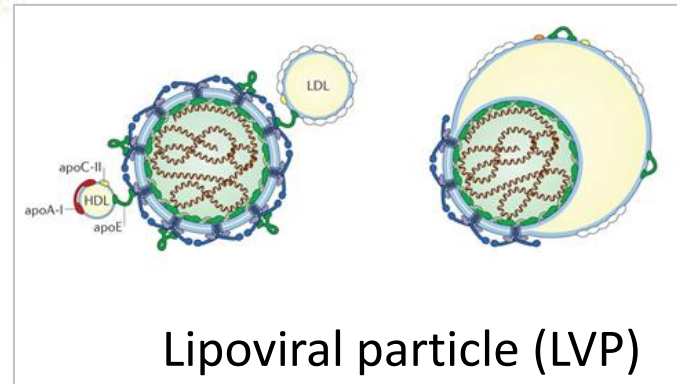
35-100 nm
(~50 nm)

Envelope (E1 & E2)

Capsid (core)



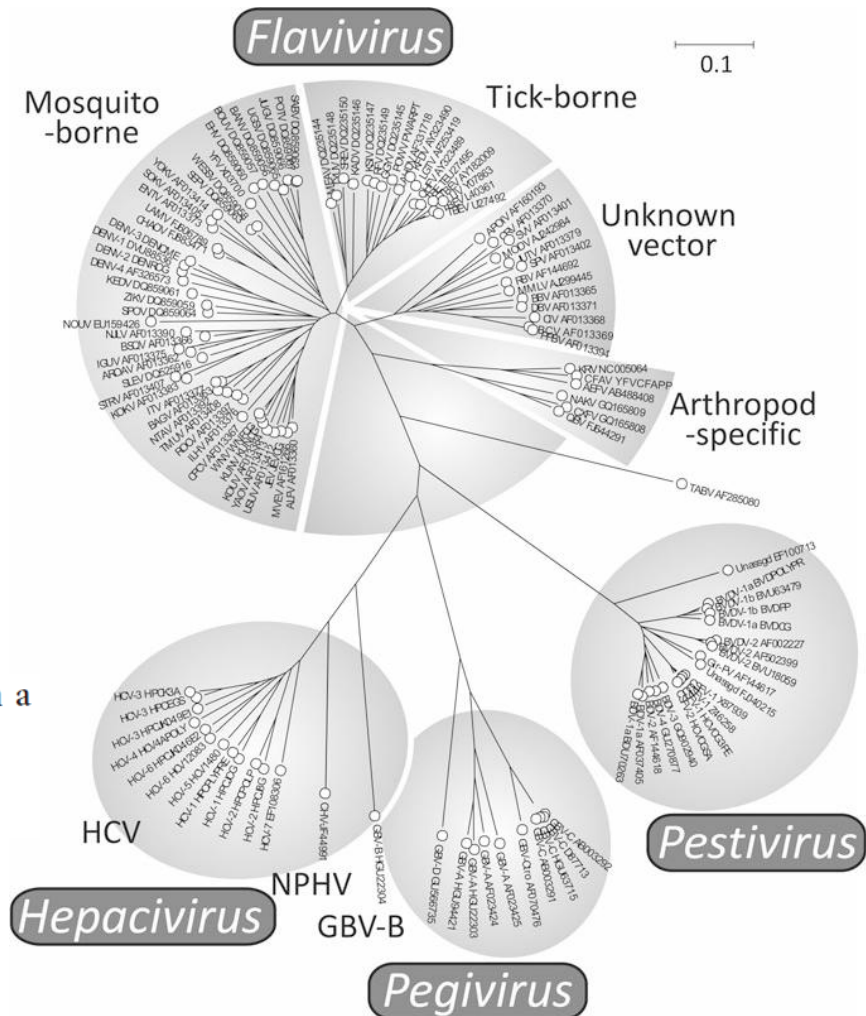
ss (+) RNA
9.6 kb



Lipoviral particle (LVP)

HCV: viroloji [2]

- Aile
 - Flaviviridae
- Cins
 - Hepacivirus



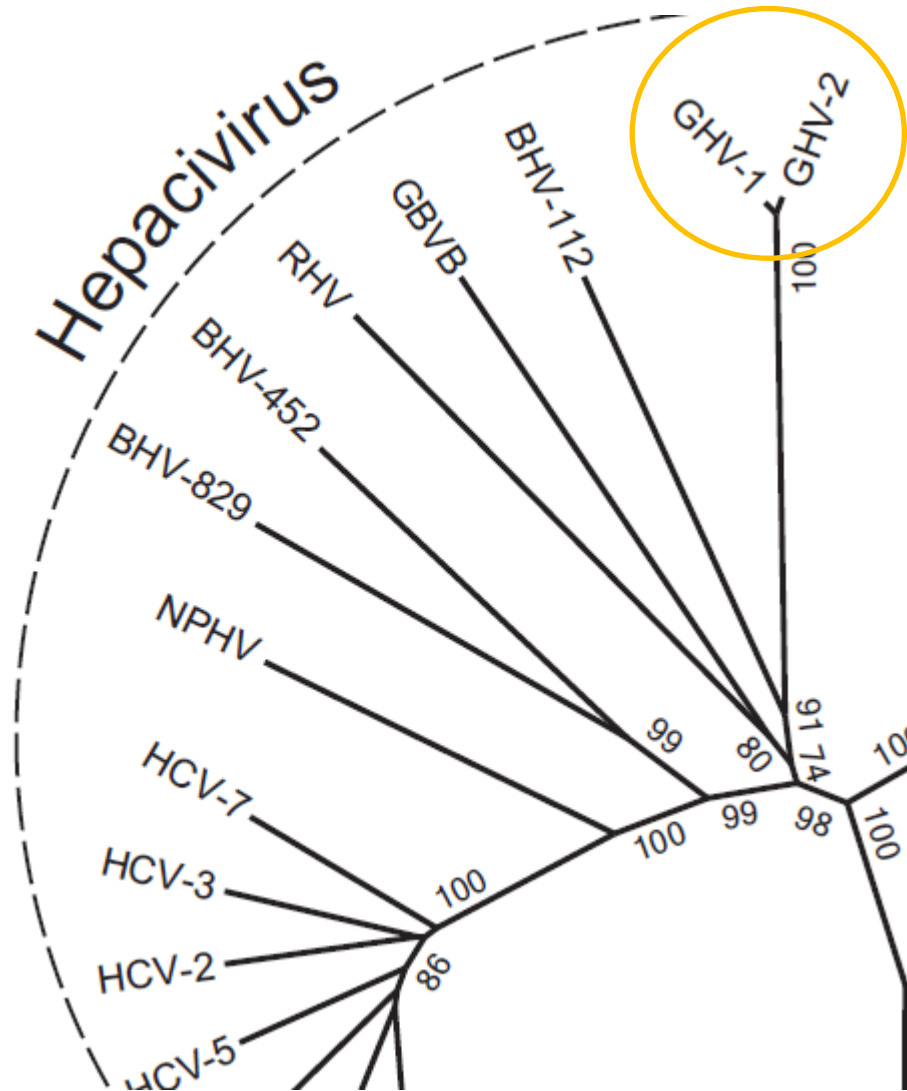
Serology-Enabled Discovery of Genetically Diverse Hepaciviruses in a New Host

Peter D. Burbelo,^a Edward J. Dubovi,^b Peter Simmonds,^c Jan L. Medina,^d Jose A. Henriquez,^d Nischay Mishra,^d Jason Wagner,^a Rafal Tokarz,^d John M. Cullen,^a Michael J. Iadarola,^a Charles M. Rice,^f W. Ian Lipkin,^d and Amit Kapoor^d

J. Virol. 2012, 86(11):6171.



HCV zoonotik bir virüs mü?



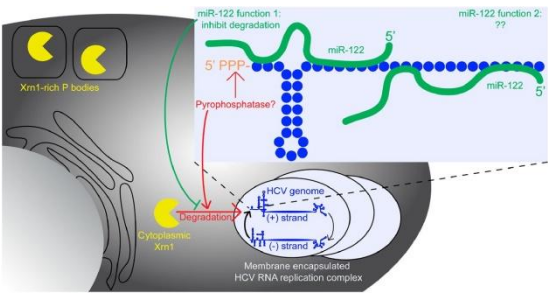
A Novel Hepacivirus with an Unusually Long and Intrinsically Disordered NS5A Protein in a Wild Old World Primate

Michael Lauck,^a Samuel D. Sibley,^b James Lara,^c Michael A. Purdy,^c Yury Khudyakov,^c David Hyeroba,^d Alex Tumukunde,^d Geoffrey Weny,^d William M. Switzer,^e Colin A. Chapman,^f Austin L. Hughes,^g Thomas C. Friedrich,^{b,h} David H. O'Connor,^{a,h} Tony L. Goldberg^{b,d,h}

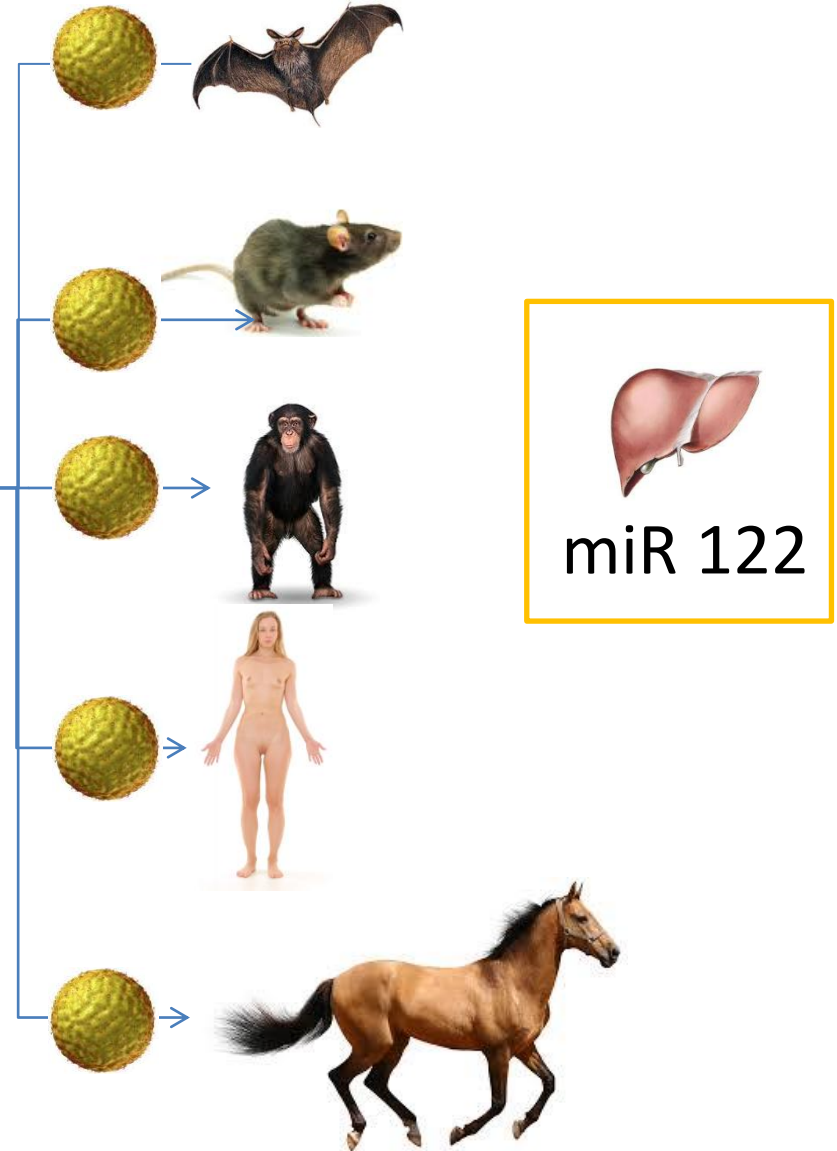
J Virol 2013, 87: 8971

- ilk insan olmayan primat (*Colobus guereza*) hepacivirus izolatları

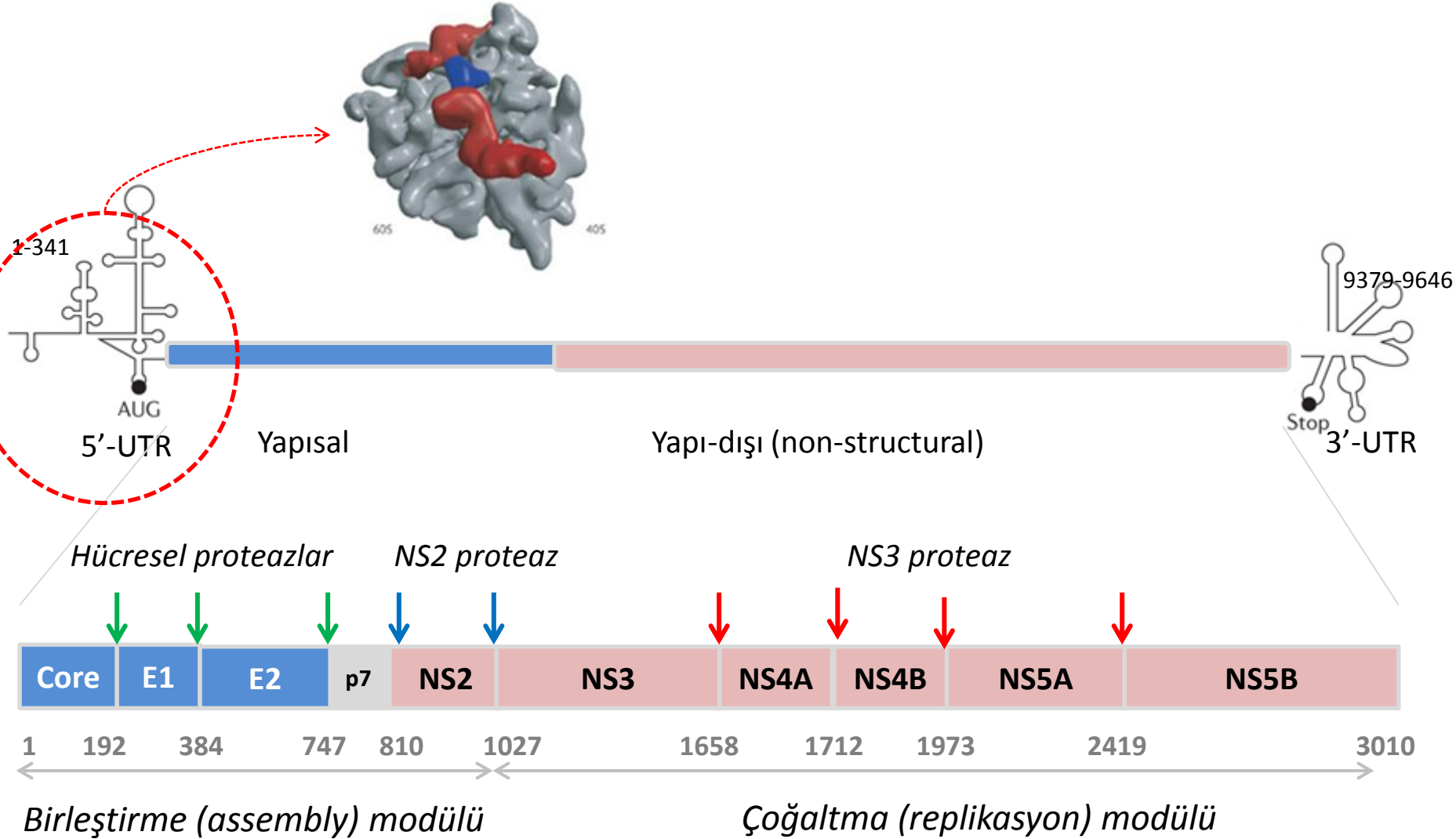
Yoksa değil mi?



Plasental memelilerin
hipotetik atası



HCV genomik organizasyon



HCV replikasyonu: temel özellikler

- Yüksek replikasyon hızı
 - 10^{11} - 10^{12} virüs/gün
- Yüksek mutasyon (hata) hızı
 - 10^{-4} konum başına (per site)



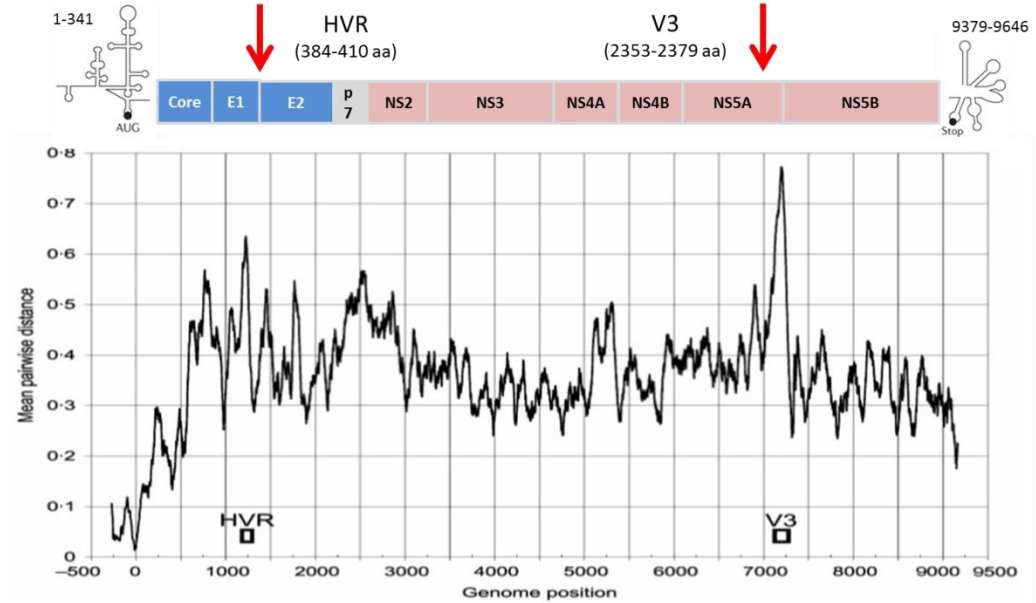
Yüksek çeşitlilik

Defektif partiküller



enfeksiyöz/non-enfeksiyöz partikül = $1/100$ – $1/1000$

J Virol 2010, 84: 10999



Journal of General Virology (2004), 85, 3173–3188

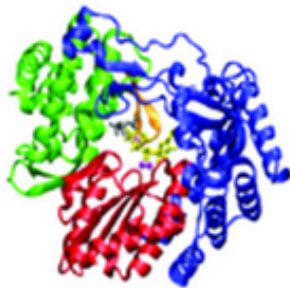
HCV bile istediği gibi mutasyona uğramaz...

- HCV RdRp transisyonları transversiyonlara göre kayırır.

– $G \leftrightarrow U$: 3.2×10^{-3} nt/site

– $A \leftrightarrow C$: 9.2×10^{-5} nt/site

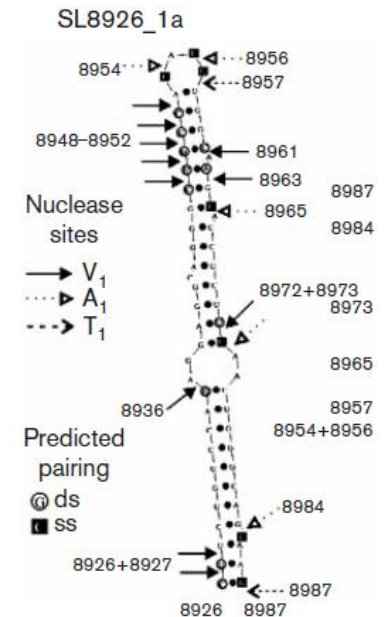
– $A \leftrightarrow G$: 1.4×10^{-6} nt/site



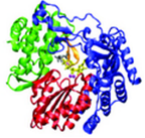
- RNA genomun stabilitesi önemlidir

– kovaryans

– GORS (Genome-scale Ordered RNA Secondary



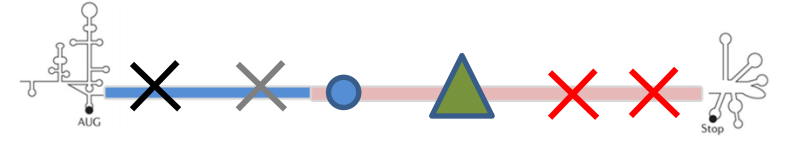
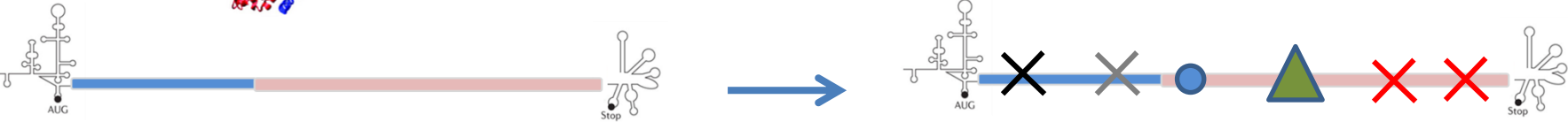
Her mutasyon toplumda sabitlenmez



RdRP

error rate of RdRP

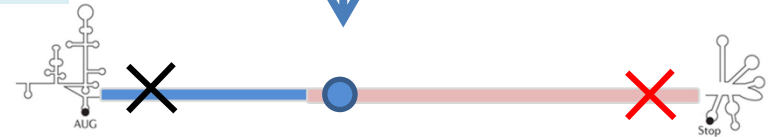
of mutations /site



Akut – Kronik HCV
Hücre kültürü - hasta
Hasta içi – hastalar arası
Zaman aralığı (yıl/gün/enfeksiyon döngüsü, vb)
Metodoloji
Genom bölgesi, vb

t

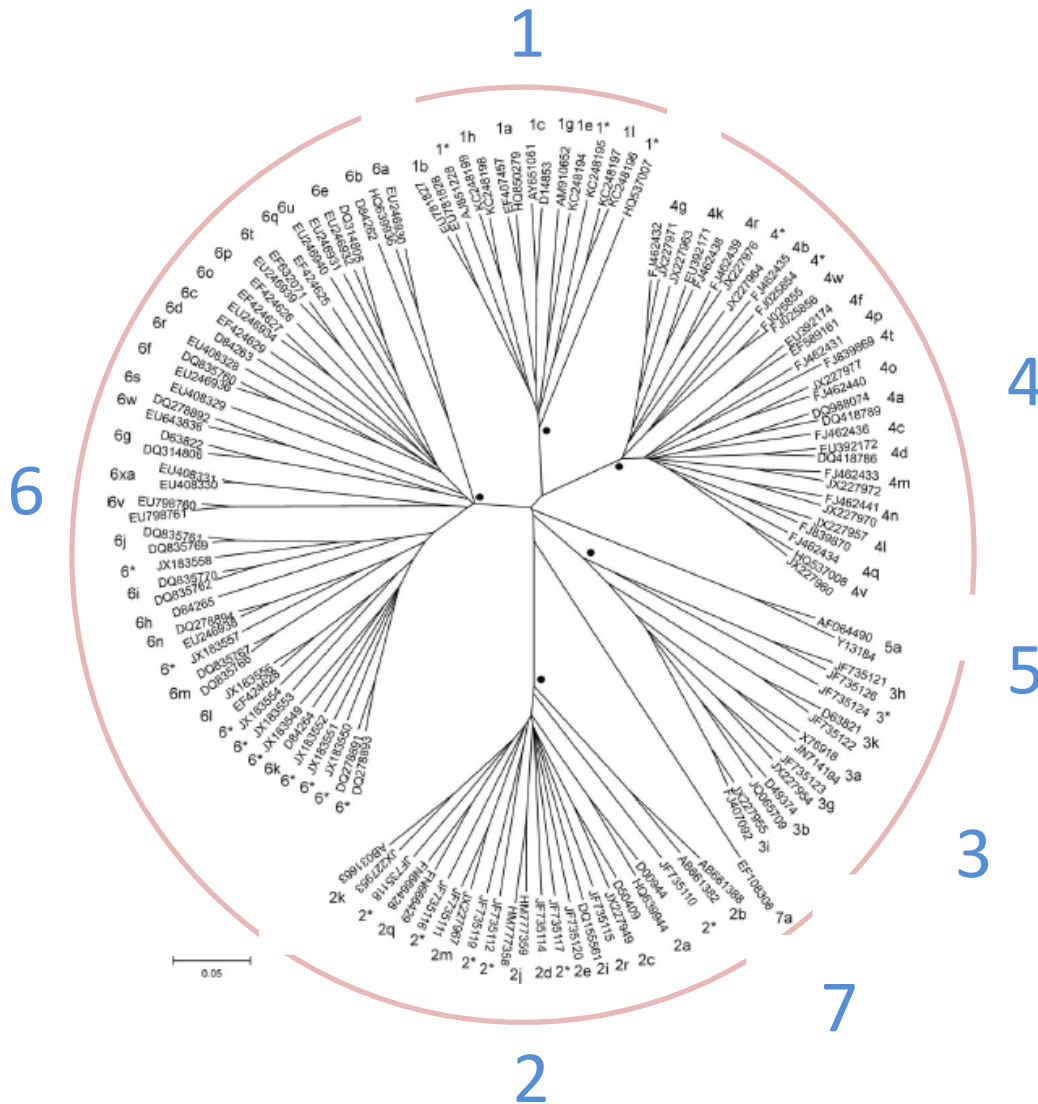
Doğal seçilim
Rasgele genetik
sürüklenme



Toplumda sabitlenen mutasyonlar

of substitutions /site/time

HCV genotipleri



- 7 genotip
 - Farklılık ~ 30%
- >67 subtip
 - Farklılık ~ 20%
- 9 rekombinan

Table 4. Recombinant (RF) HCV Complete Coding Region Sequences

RF*	Breakpoint [†]	Accession	Isolates [‡]	Reference
RF2k/1b	3186	AY587845	33	75-77
RF2i/6p	3405-3464	DQ155560	1	41
RF2b/1b_1	3456	DQ364460	1	78
RF2/5	3366-3389	AM408911	1	79
RF2b/6w	3429	EU643835	1	64
RF2b/1b_2	3432	AB622121	1	80
RF2b/1a	3429-3440	JF779679	1	81
RF2b/1b_3	3286-3293	AB677530	1	82
RF2b/1b_4	3286-3293	AB677527	1	82



Kilit mesajlar

- HCV yüksek oranda genetik değişkenlik gösterse de genomun uzun erimli evrimini kısıtlayan faktörler vardır.
- Moleküler saat analizi ile evrimsel tarihleme yanıltıcı olabilir.

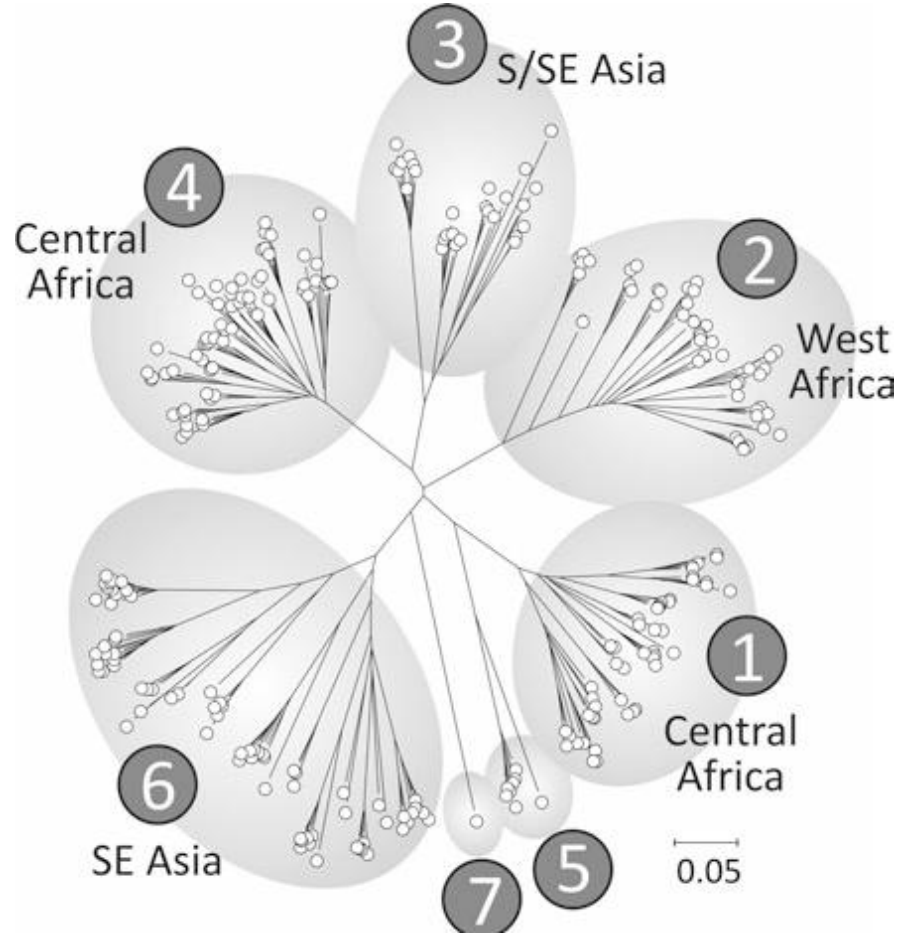
Gündem

- HCV virolojisi
- Genotipler ve epidemiyoloji

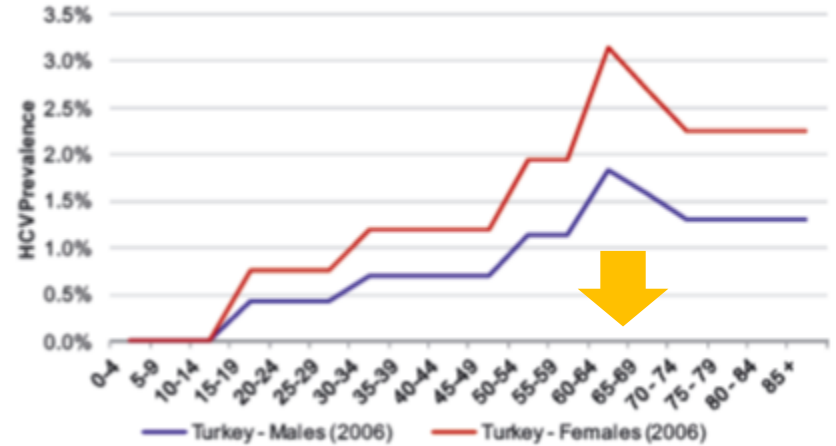
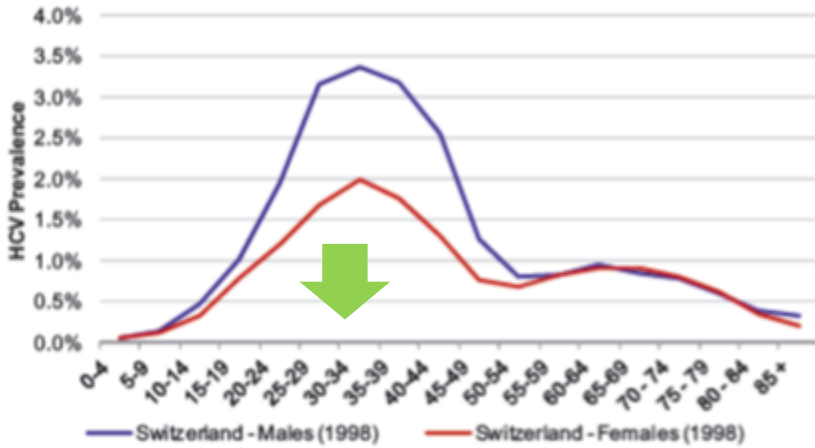


HCV genotiplerinin epidemiyolojisi

- **Endemik genotipler**
 - Belirli bir coğrafik bölgeye özgü
 - Uzun süreli yayılım nedeniyle genetik çeşitlilik yüksek
- **Epidemik genotipler**
 - G1 (%46), G3 (%22), G2 (%13) and G4 (%13)
 - Epidemiyolojileri farklı subtipler
 - 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a



Subtipler ve yaş grupları riskleri yansıtır



DIU

1a, 3a, 4a, 4d

Recombinants

Güvenli olmayan tıbbi uygulamalar

Kan transfüzyonları

1b, 2a

HCV 1b Türkiye'de baskındır

- 1a → 10%
- **1b** → **80%**
- 2 → 2%
- 3 → 2%
- 4 → 3%

TABLE 1. HEPATITIS C RISK FACTORS IN OUR GROUPS

	Patient with hepatitis C n (%)	Control group n (%)	p value
Number (M/F)	151 (76/75)	151 (76/75)	>0.05
Mean age (year)	42.9 ± 13.3	41.8 ± 14.6	>0.05
History of surgery	104 (68.9)	55 (36.4)	≤0.001
Frequent dental therapy	33 (21.9)	21 (13.9)	<0.05
Dental extraction	117 (77.5)	88 (58.3)	<0.001
Blood transfusion	32 (21.2)	3 (2)	<0.001
Multi-partner sex	19 (12.6)	0	<0.05
Circumcision (only men)	18 (23.7)	9 (11.8)	NS
Tattooing	2 (1.3)	0	NS
Acupuncture therapy	1 (0.7)	0	NS
Sharing toothbrush	4 (2.6)	1 (0.7)	NS
Sharing razor blade (only men)	3 (3.9)	1 (1.3)	NS
IV-drug abuse	2 (1.3)	1 (0.7)	NS
Healthcare worker	8 (5.3)	7 (4.6)	NS

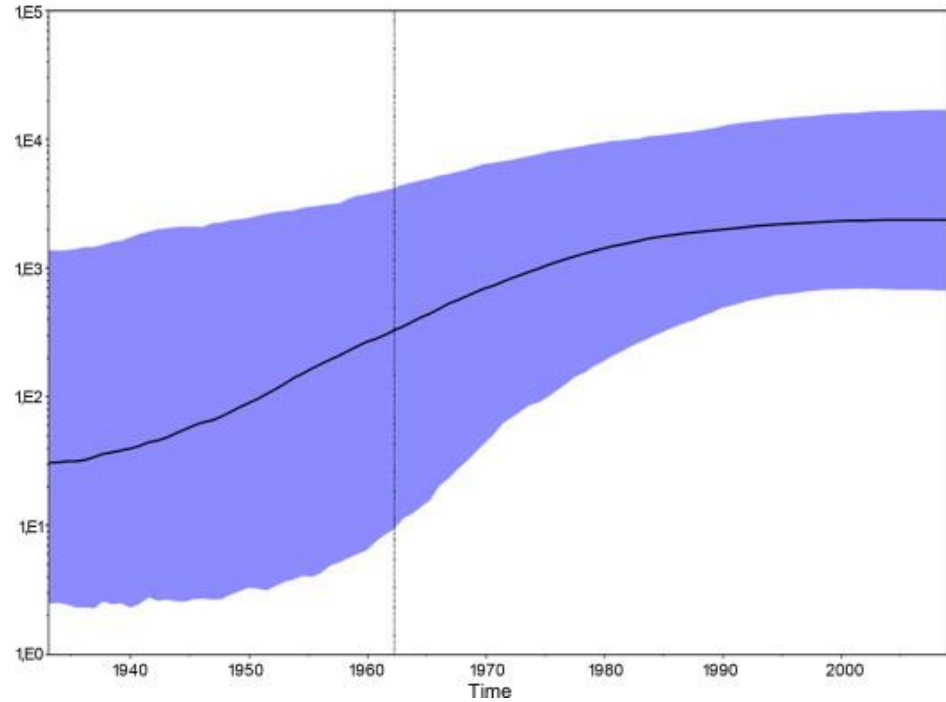
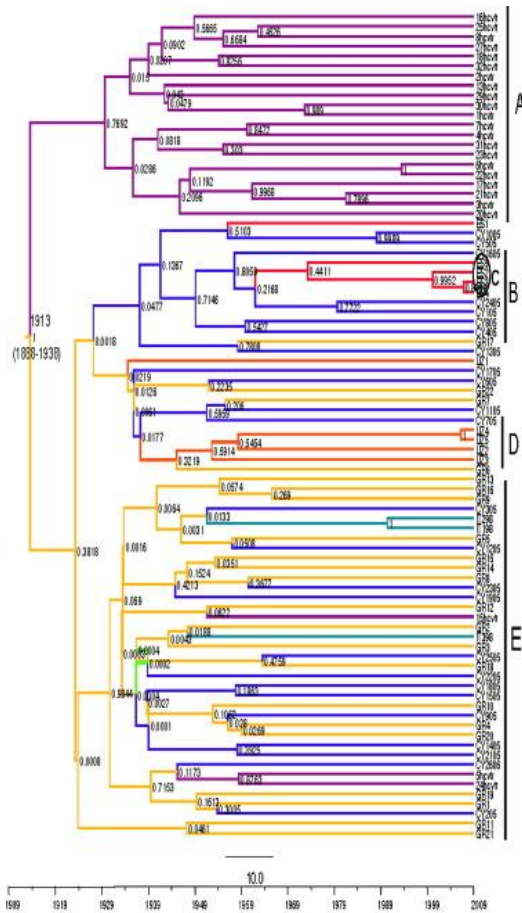
Note. NS: Nonsignificant

Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, No. 12 (December 2005)

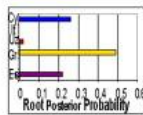
Enfeksiyonların çoğu güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır!

HCV 1b Türkiye'ye 1920'lerde girmiştir

kurucu virüs



- Spain
- Turkey
- Cyprus
- Greece
- Italy
- Uzbekistan



Kayseri'deki gizem?



- Kronik hepatit C hastalarının %30 kadarı HCV gt 4 ile enfekte.

Characterization of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey*

Tuba KAYMAN^{1***}, Ceylan POLAT^{2***}, Gül ERGÖR³, Yusuf Hakan ABACIOĞLU^{2***}

¹Department of Medical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Received: 13.05.2014

Accepted/Published Online: 30.06.2014

Printed: 30.06.2015

Table 2. Sex distribution of patients infected with HCV genotypes 1, 2, and 4.

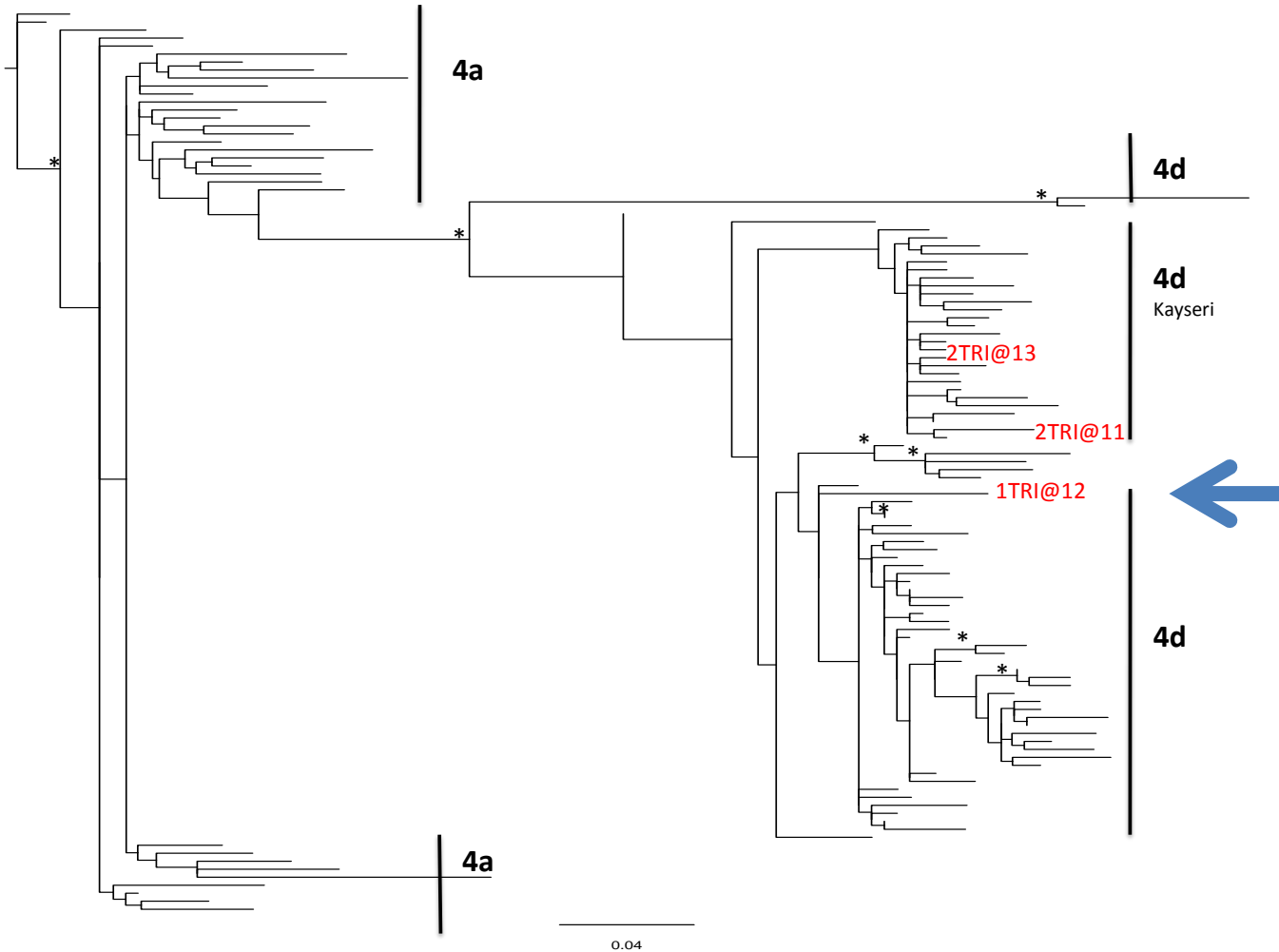
	Genotype 1 n (%)	Genotype 2 [†] n (%)	Genotype 4 n (%)	Total n (%)
Male	45 (33.1)	8 (80)	23 (31.9)	76 (34.9)
Female	91 (66.9)	2 (20)	49 (68.1)	142 (65.1)
Total	136 (100)	10 (100)	72 (100)	218 (100)

*: P = 0.009.

Feature	HCV genotype		P-value [†]
	1	4	
Age (mean ± SD)	57.0 ± 11.3	53.3 ± 13.9	0.140

- -Genotip 4 prevalansı %33 ve kadın hastalarda (%68.1) fazla
- -Genotip 2 erkeklerde (%80 , 8/10) ve genç yaşta (ortalama yaş: 43) fazla

Türkiye’de en az 2 farklı HCV 4d soyu bulunmaktadır

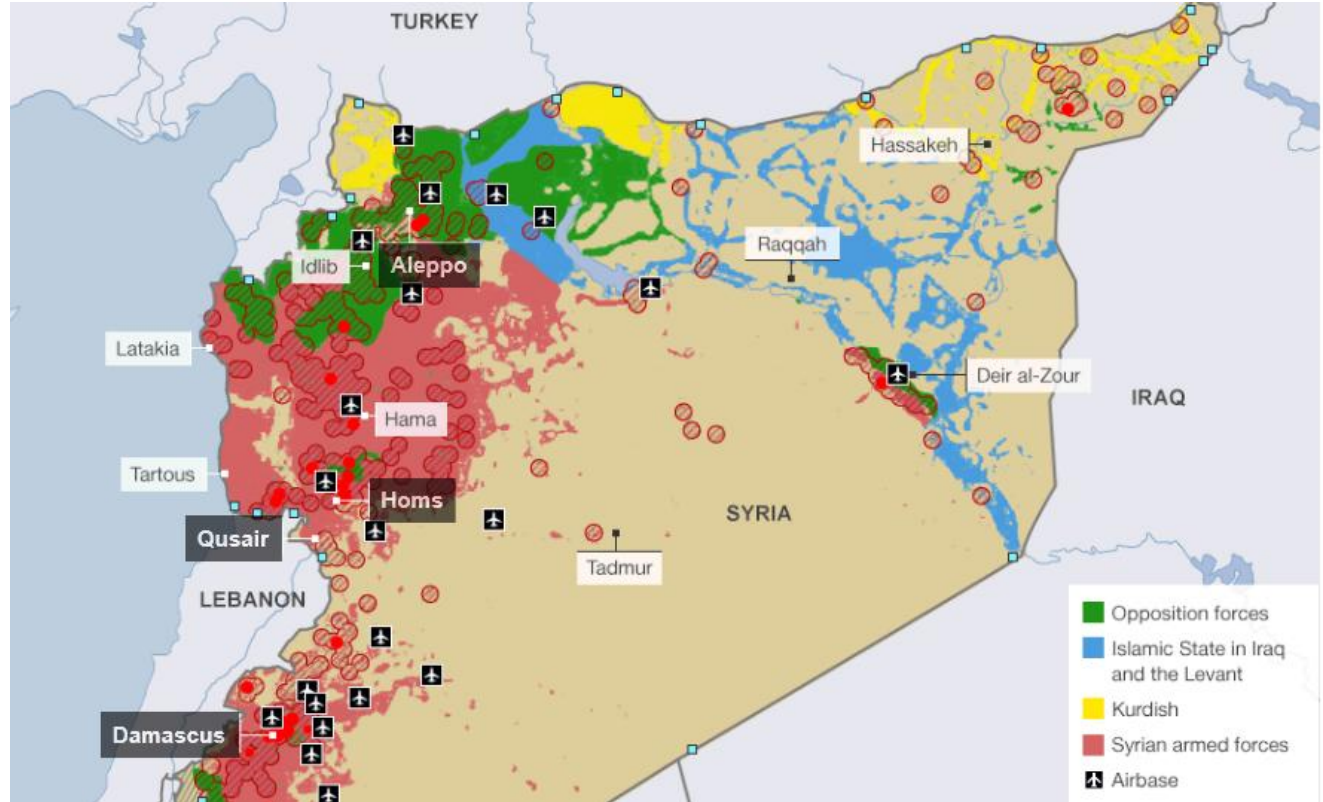


The unexpected discovery of a focus of hepatitis C virus genotype 5 in a Syrian province



	All HCV genotypes (<i>n</i> = 636)	Non-G5 (<i>n</i> = 572)	G5 (<i>n</i> = 64)	<i>P</i> value*
Age, years (\pm s.d.)	42 \pm 17	40 \pm 10	52 \pm 10	<0·0001
Gender				
Female	356 (56%)	317 (55%)	39 (61%)	0·35
Male	280 (44%)	255 (45%)	25 (39%)	
Mode of transmission	295 (46%)	276 (48%)	19 (29·6%)	0·006
Dialysis/transfusion	145 (22·8%)	136 (24%)	9 (14%)	0·07
Tattooing	130 (20·4%)	125 (22%)	5 (7·8%)	0·008
Family history	19 (3%)	14 (2%)	5 (7·8%)	0·004
Intravenous drug use	1 (0·15%)	1 (0·17%)	0 (0%)	0·74

Suriye savaşı ve mülteciler



HCV 5a Gaziantep



1

Gaziantep yöresinde gt 3 ve 4 HCV enfeksiyonları da yaygındır.

- Hepsi T.C vatandaşı
- Hepsi erkek
- Genç yaş (ort 31.8)
- Madde kullanımı (%51)

- %88 Suriyeli
- %75 kadın
- Yaş ort 51.8

Gt 1	Gt 2	Gt 3	Gt 4	Gt5	Gt 6	Toplam
145	-	35	57	21	-	258
%56.2	-	%13.6	%22.1	%8.1	-	%100

- Hepsi Suriyeli
- %80 kadın
- Yaş ort 55.0

Kahramanmaraş verileri

- Hepsi erkek
- Genç yaş (ort 25.5)



Yıl	Yazar	Gt1	Gt2	Gt3	Gt4	Gt5	Toplam
2013	Kirişçi	60	-	40	-	-	100
		%60	-	%40	-	-	%100
2015	Çalışkan	162	4	144	3		313
		%51.7	%1.3	%46	%1		%100

Kirişçi Ö., ve ark. Viral Hepatit Derg 2013; 19(2): 67-70.

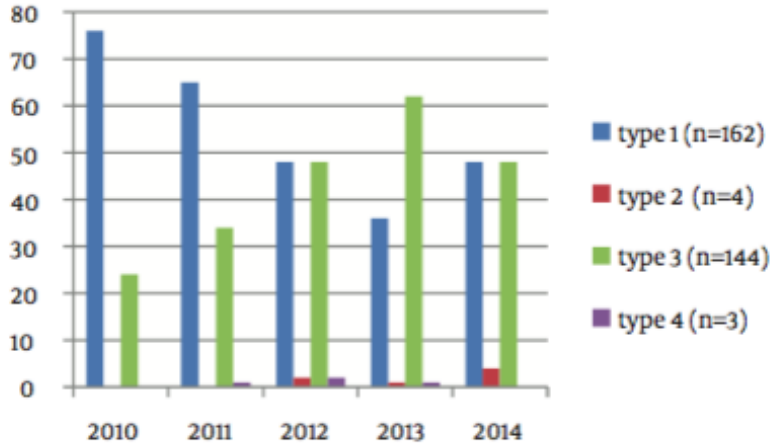
Çalışkan A. Hepat Mon 2015; 15(4): e25142

Kahramanmaraş verileri [2]

Table 1. Distribution of Patients According to Gender and Mean Age^a

Genotype	Sample Size		Mean Age, y	
	Female	Male	Female	Male
1	92 (56.7)	70 (43.2)	60.44	51.43
2	-	4 (100)	-	40
3	6 (4.2)	138 (95.8)	31.4	25
4	2 (66.6)	1 (33.3)	24	25

^a Data are presented as mean or No. (%).



- Gt 3 ile enfekte olanların %96'ı **erkek**
- Yaş ortalaması **25**
- **Uyuşturucu testi** yapılan 65 hastanın 61'i (%93.8) gt 3 ile enfekte
- Prevalans
 - 2010: %24
 - **2013: %62**

Research Article

Doi: 10.4274/Vhd.70299
Viral Hepatitis Journal 2014; 20(1): 15-18

Changing Epidemiology of Chronic Hepatitis C in Adana Adana İlinde Kronik Hepatit C'nin Değişen Epidemiyolojisi

Ferit KUŞCU¹, Süheyla KÖMÜR², Ayşe Seza İNAL², Aslıhan Candevir ULU², Behice KURTARAN², Yeşim TAŞOVA², Berrin ÜNLÜ¹, Dürdane MIDIKLI³, Zehra Dogan TOMUL¹, Gürkan YILMAZ¹, Bedia Mutay SUNTUR¹, Hasan Salih Zeki AKSU²

¹Adana Numune Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey

²Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey

³Adana State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey

	GENOTYPES 1-4	GENOTYPES 2-3	P value (OR)
Patients' number	292	77	-
Mean age ± SD	52±13	29±12	p<0.0001
Gender			
Male	153 (52.4%)	69 (89.6%)	OR: 7.8 (3.6-16.8)
Female	139 (47.6%)	8 (10.4%)	p<0.0001
IV Drug Abuse			
Yes	5 (1.7%)	62 (80.5%)	OR: 237.2 (83.1-677.1)
No	287 (98.3%)	15 (19.5%)	p<0.0001
HCV RNA (IU/ml) ± SD	2010388±3171142	1508701±3336689	p=0.2275

	1996-2008	2009	2010	2011	2012-2013
Mean age ± SD	49±12	50±15	56±14	44±19	42±17
The rate of male patients (%)	47.8%	50%	66.1%	71.4%	69.2%
Genotype 2-3 (%)	2.7%	13%	8.9%	36.5%	44%

Genotip 2 %6.2 (23/369)
Genotip 3 %14.6 (54/369)

Genotip 2 ve 3;

-Erkeklerde (%89.6) (69/77) ve gençlerde (ortalama yaş: 29) fazla

-İv ilaç bağımlılarında (%80.5) (62/77) fazla

-Genotip 2 ve 3'ün sıklığı 2011 (%36.5) yılından itibaren hızla artmakta ve 2012-2013 yıllarında %44'lere ulaşmakta

Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in Çukurova Region of Turkey

Enver ÜÇBİLEK¹, Bahri ABAYLI², Mahmut Bakır KOYUNCU¹, Durdane MIDIKLI³,
Süveyda GÖZÜKÜÇÜK⁴, Alper AKDAĞ⁵, Osman ÖZDOĞAN⁶, Engin ALTINTAŞ¹,
Orhan SEZGİN¹

*87 iv ilaç bağımlısında

-Genotip 1 %11.5 (10/87), hepsi erkek, ortalama yaş 27.8

-Genotip 2 %29.9 (26/87) ve hepsi (%100) erkek, ortalama yaş 25.8 yaş

-Genotip 3 %58.6 (51/87) ve %96'sı (49/51) erkek, ortalama yaş 28.1 yaş

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	<i>p</i> value
Frequency	11.5%	29.9%	58.6%	NA*
Sex (Male/Female)	10 / 0	26 / 0	49 / 2	NA*
Age (Year)	27.8	25.8	28.1	0.38
HCV-RNA (IU/ml)	1.28x10 ⁶	2.22x10 ⁶	8.15x10 ⁵	0.36

*NA: Not available

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit C Virus Genotipleri: Beş Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi

Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes among Patients with Chronic Hepatitis C Infection in Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey: A Five-Year Evaluation

İmran SAĞLIK¹, Derya MUTLU¹, Gözde ÖNGÜT¹, Dilara İNAN², Dilara ÖĞÜNÇ¹, Rabia CAN SARINOĞLU¹, Betül ÖZHAK BAYSAN¹, Meral GÜLTEKİN¹, Dilek ÇOLAK¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

¹ Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Antalya, Turkey.

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

² Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Turkey.

Tablo I. Saptanan HCV Genotipleri ve Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Sayı	Genotipler								
		1a n (%)	1b n (%)	1* n (%)	2b n (%)	2* n (%)	3a n (%)	4e (n (%))	4* n (%)	1 ve 4 n (%)
2009	63	9 (14.3)	42 (66.6)	3 (4.8)	0	1 (1.6)	8 (12.7)	0	0	0
2010	106	10 (9.4)	74 (69.8)	5 (4.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	13 (12.3)	0	1 (0.9)	0
2011	95	9 (9.5)	60 (63.1)	6 (6.3)	1 (1)	5 (5.3)	11 (11.6)	0	2 (2.1)	1 (1)
2012	67	14 (20.9)	41 (61.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	7 (10.4)	0	1 (1.5)	0
2013	91	20 (22.0)	50 (54.9)	7 (7.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	8 (8.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
Toplam	422	62 (14.7)	267 (63.3)	23 (5.4)	4 (0.9)	11 (2.6)	47 (11.1)	1 (0.2)	6 (1.4)	1 (0.2)

* Alt tiplendirme yapılamamıştır.

-Rusya'da genotip 3a'nın arttığı bildirilmektedir

•Kuzin SN, Samokhvalov EI, Zabortina EE, et al. Hepatitis virus genotype structure in patients with chronic hepatitis C. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2011; (3): 33-8.

•Savaş, göç ve turistik aktiviteler enfeksiyonların epidemiyolojisini etkilemektedir

Tablo II. Yabancı Uyrıklı Hastalarda Saptanan HCV Genotipleri

Ülke	Sayı	Genotip				
		1a	1b	1*	2*	3a
Rusya	16	0	5 (31.2)	0	1 (6.2)	10 (62.5)
Ukrayna	4	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (50)
Gürcistan	4	0	2 (50)	0	0	2 (50)
Türkmenistan	3	0	2 (66.6)	1 (33.3)	0	0
Kırgızistan	3	0	2 (66.6)	0	0	1 (33.3)
Almanya	3	0	0	0	0	3 (100)
Tacikistan	1	0	1 (100)	0	0	0
Azerbaycan	1	0	0	0	0	1 (100)
Özbekistan	1	0	1 (100)	0	0	0
Moldova	1	0	1 (100)	0	0	0
Çeçenistan	1	0	1 (100)	0	0	0
İsviçre	1	0	0	0	1 (100)	0
Romanya	1	0	1 (100)	0	0	0
Toplam	40	1 (2.5)	17 (42.5)	1 (2.5)	2 (5)	19 (47.5)

* Alt tiplendirme yapılamamıştır.

Mersin İlinde Hepatit C Virusü Genotip Dağılımının Belirlenmesi*

Seda TEZCAN¹, Mahmut ÜLGER¹, Gönül ASLAN¹, Serkan YARAŞ², Engin ALTINTAŞ², Orhan SEZGİN², Gürol EMEKDAŞ¹, Burcu GÜRER GİRAY¹, Mehmet Ali SUNGUR³

Tablo 1. HCV Genotip ve Alt Tiplerinin Dağılımı

Cinsiyet	Genotip 1				Genotip 2			Genotip 3a	Genotip 4a	Genotip 6	Toplam n (%)
	1	1a	1b	1a/1b	2	2b	2a/2c				
Erkek	6	3	74	3	1	3	0	8	0	1	99
n (%)	(66.7)	(75)	(37)	(60)	(100)	(100)		(80)		(100)	(41.9)
Kadın	3	1	126	2	0	0	1	2	2	0	137
n (%)	(33.3)	(25)	(63)	(40)			(100)	(20)	(100)		(58.1)
Toplam	9	4	200	5	1	3	1	10	2	1	236
n (%)	(3.8)	(1.7)	(84.7)	(2.1)	(0.4)	(1.3)	(0.4)	(4.2)	(0.8)	(0.4)	236
		218 (92.3)				5 (2.1)		10 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	(100)

HCV: Hepatit C virusu.



Kilit mesajlar

- Ülkemizde HCV epidemiyolojisi deđişmektedir.
- **DIU kullanımı ile ilgili gt 2 ve özellikle gt 3 enfeksiyonlarında ciddi artış vardır.**
- DIU kullanımı ile ilgili bildirimler Güney ve Güney Dođu illerinden gelmektedir.
- Gaziantep'de Suriyeli göçmenlerde gt 5a HCV enfeksiyonları vardır.
- Kayseri'de %30'ları geçen gt 4d enfeksiyonları vardır.
- Mersin'de gt 6 enfeksiyonu bildirilmiştir.

Teşekkürler

- İzmir
 - Uz Dr Alev Çetin Duran
 - Ceylan Polat MSc
 - Çağla Çiftçi
- Gaziantep
 - Uz Dr Mehmet Sait Yıldırım
- Kayseri
 - Uz Dr Tuba Kayman
 - Prof Dr Selma Gökahmetoğlu

İzmir'den Prof Dr Dürdal Us'a teşekkür ve sevgiyle...

