

AKUT VİRAL HEPATİTİN VİROLOJİSİ

Prof Dr Enver Tali ÇETİN

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Yetişkinlerde ve çocuklarda viral hepatitlerin en sık rastlanılan şekilleri hepatit A ve hepatit B dir. Bu ikisi dışında kalanlar Non A-Non B (NANB) hepatiti olarak bilinmektedir. Hepatit B virusunun satelit virusu olan Delta virusu hepatitinin tanısı da yapılabilmektedir. *Herpes simplex*, *Varicella-Zoster*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr (EB)*, *Coxsackie*, sarı humma ve kızamıkçık virusları ile oluşan infeksiyonların bir komplikasyonu olarak hepatit görülebilir.

Cytomegalovirus, *Herpes simplex*, *Varicella-Zoster* ve *Epstein-Barr* virusları *Herpesviridae* ailesindedir. *Coxsackie* virusu *Picornaviridae* ailesinin *Enterovirus* cinsindedir. *Coxsackie* virusunun A ve B grupları vardır. *Enterovirus* cinsinde bulunan *Enterovirus 72* hepatit A virusudur. *Togaviridae* ailesinin *Flavivirus* cinsinde sarı humma virusu ve *Rubivirus* cinsinde kızamıkçık virusu bulunmaktadır (6).

Hepatit B virusu :

Hepatit B virusu *Hepadnaviridae* ailesinde yer alır (12,16). Bu ailede insan hepatit B (HBV) virusundan başka, Kuzey Amerika dağ sıçanı (14,8,7), yer sincabı (4,3) ve Pekin ördeğinde (5,9) hepatit yapan olmak üzere üç benzer virus da bulunmaktadır. Bu ailedeki virusların genomlarında DNA vardır ve replikasyonu hepatositler içinde olur. Bu nedenle *'Hepadnaviridae'* adı verilmiştir.

Hepadnavirus'ların morfolojileri, viral şekillerinin ve viral antijenlerinin çoğalması, DNA polimeraz aktivitesi, başka ailede bulunmayan DNA yapısı ve replikasyon dönemi birbirinin benzeridir (12) (TABLO I). Hepatit virusları karaciğerde replike olurlar, akut ve kronik hepatitte bulunurlar, persistan portör bulunmaktadır ve karaciğer kanseri olma riski oldukça fazladır. Kuzey Amerika dağ sıçanı hepatit B virusu da kendi konağında karaciğer kanseri yapar (10,11).

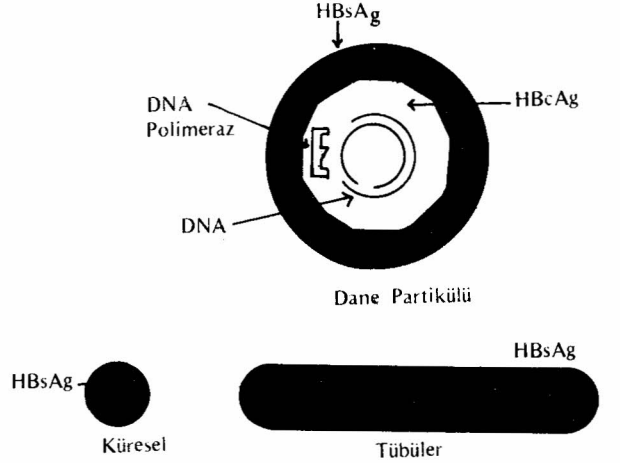
Dane partikülü (Viriyon) :

Dane partikülleri elektron mikroskobu ile kan serumunda 42 nm çapında yuvarlak yapılar şeklinde görülürler (Şekil 1).



Şekil 1. HBV nin elektron mikroskop resmi.

Hastalığın aktif bulaşı bununla olmaktadır. Partikülün 27 nm çapında nükleokapsit oluşturan bir iç korunun ve bunu çevreleyen 7 nm çapında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg= Avustralya antijeni) denen bir dış kılıfın bulunduğu anlaşılmıştır. Dane partikülünün nükleokapsidi kor antijenini (HBcAg) taşır (2) (Şekil 2).



Şekil 2. Hepatit B virusu ve antijenlerinin yapısı.

Dane partikülünün korunda genomunu oluşturan bir molekül çember şeklinde DNA bulunur. 3200 nükleotit bazı bulunan DNA'nın zincirlerinden uzun olanı kesiklidir, kısa zincirinin de tamamlanmamış geniş bir bölgesi vardır. DNA'nın değişen uzunlukta ve tek zincirli olan bölgesi çeşitli virus partiküllerinde %10-%50 kadar farklı olabilir.

Bir kişide HBV ile oluşmuş infeksiyon bulunduğu, infeksiyöz virus partikülleri (Dane partikülleri)'nin gösterilmesi ile belirlendiği gibi, inkomplet virus partikülleri diyebileceğimiz HBsAg, DNA polimeraz veya HBV DNA varlığı ile de belirlenir. 20 nm çapındaki yuvarlak partiküller ve tübüler şekiller immünojeniktir. İnfeksiyöz olmayan bu inkomplet partiküller serumda, yapısı tam olan HBV partiküllerinden 10,000,000 kat daha fazla bulunurlar. Bu sebeple, serumda gösterilebilen HBsAg'nin büyük kısmı bahsedilen inkomplet partiküllerdir. Akut veya kronik hepatitte HBsAg düzeyi serumda cm^3 'te 200-500 μg yüksekliğine erişebilir; bu değer cm^3 'te 10^{13} - 10^{14} arasında HBsAg partikülü bulunabildiğini gösterir. Buna karşılık infeksiyöz HBV partiküllerinin sayısı nadiren cm^3 'te 10^8 'den fazladır.

HBV ile ilgili üçüncü bir antijen hepatit Be antijeni (HBeAg)'dir. HBeAg serumunda yüksek düzeyde HBV bulunan hastalarda gösterilebilir. HBeAg yaklaşık 15,000 dalton ağırlığında suda eriyen bir proteindir. HBV veya HBsAg partiküllerinin yüzeyinde bulunmaz. HBeAg'nin iç kısmında bulunan bir antijen olarak gözükmektedir (15).

Tablo I. Hepadnaviridae ailesindeki virusların özellikleri (k=12).

	HBV	WHV	CSHV	DHBV
VİRİYON	42 nm küresel 27 nm kor p=1.24/CsCl DNA polimeraz akt.	45 nm küresel 27 nm kor p=1.225/CsCl DNA polimeraz akt.	45 nm küresel 30 nm kor DNA polimeraz akt.	40-45 nm küresel 27 nm kor (dikenli) p=1.16/CsCl DNA polimeraz akt.
GENOM	DNA Dairesel Geniş tek zincirli gap Yapışkan uçlu 3.182 baz çifti	DNA Dairesel Geniş tek zincirli gap Yapışkan uçlu 3.308 baz çifti	DNA Dairesel Geniş tek zincirli gap Yapışkan uçlu 3.250-3.300 baz çifti	DNA Dairesel Geniş tek zincirli gap Yapışkan uçlu 3.000 baz çifti
Yüzey antijen partikülleri	Kanda bol HBsAg 22 nm küresel ve filaman şeklinde p=1.19-1.20/CsCl	Kanda bol WHsAg 20-25 nm küresel ve filaman şeklinde p=1.18/CsCl HBsAg ile zayıf çapraz reaksiyon (%0.1-1)	Kanda bol GSHsAg 15-25 nm küresel uzun filaman p=1.18/CsCl HBsAg ile zayıf çapraz reaksiyon	Kanda bol DHBsAg 40-60 nm küresel bükülmüş şekiller p=1.14/CsCl
Doğal konak	İnsan	Amerikan dağ faresi (Marmota monax monax)	Sincap (Spermophilus beecheyi)	Pekin ördeği ve ender olarak diğer yumurtlayanlar (Anas domesticus)
Toplumdaki dağılımı	%0.1-20 persistan infeksiyonlar	%16-30 persistan infeksiyonlar	%50 persistan infeksiyonlar	%10 persistan infeksiyonlar
Bulaşması	Vertikal Horizontal	?	?	Yumurta ile
Doku tropizmi	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer
Yaptığı hastalık	Sağlıklı portörler Hepatitin akut ve kronik şekilleri Hepatosellüler Kanser	Sağlıklı portörler Hepatitin kronik şekli Hepatosellüler Kanser	Sağlıklı portörler ? ?	Sağlıklı portörler ? ?

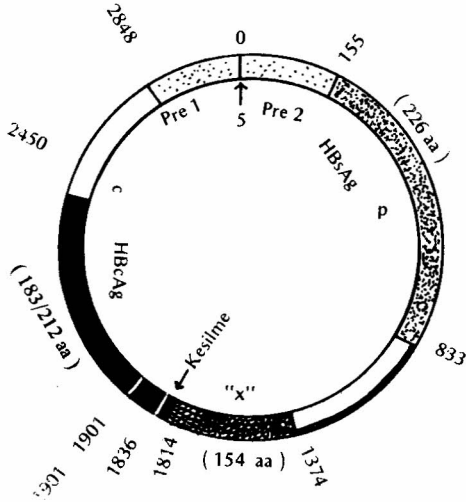
Tablo 2. Hepatit B virusunun gen ve proteinleri (k=12).

GEN	Nükleotit yeri	Protein	Amino asit	Molekül ağırlığı(kd)
S	155 - 833	HBsAg	226	24*
Pre - S2	3172 - 155	Pre - S2	55	33*
Pre - S1	2848 - 3172	Pre - S1	128	39*
C	1814 - 2450	HBcAg	183 - 214	15
	1901 - 2450			
X	1374 - 1836	?	145 - 154	16
P	2357 - 1621	DNA polimeraz	832 - 845	95

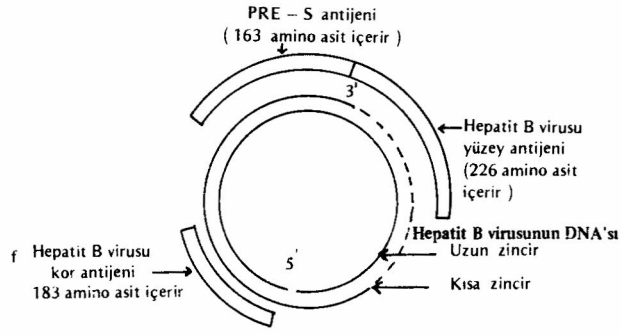
* işaretli molekül ağırlıkları, amino asitler glikozlandığında biraz artar.

Kor partiküllerinin deterjanla veya proteolitik enzimlerle parçalanması sonucu HBeAg aktivitesi açığa çıkar. HBeAg yalnız HBsAg pozitif serumda bulunur. HBeAg varlığı HBeAg varlığına ve kanda yüksek düzeyde dolaşan HBV bulunduğuna işaret eder.

HBV DNA'nın bütün genomik bilgisi uzun DNA zinciri'nde (eski zincir) bulunur. DNA'nın nükleotit sırasının incelenmesi protein kodlayabilecek (gen olabilecek) 4 bölge bulunduğunu göstermiştir; bu olası genler "S", "C", "P" ve "X" olarak adlandırılmıştır (1) (Şekil 3). Hepatit B virusunun genomu ve oluşturduğu antijenler şekil 4'te görülmektedir. Hepatit B virusunun yapısı tablo 2'de gösterilmiştir (2).

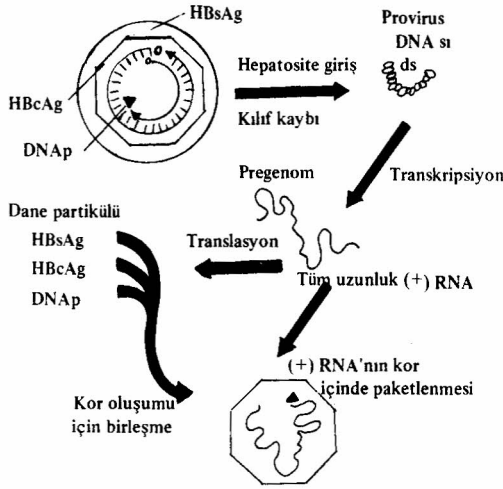


Şekil 3. Hepatit B virusu DNA'sının tam yapısı.

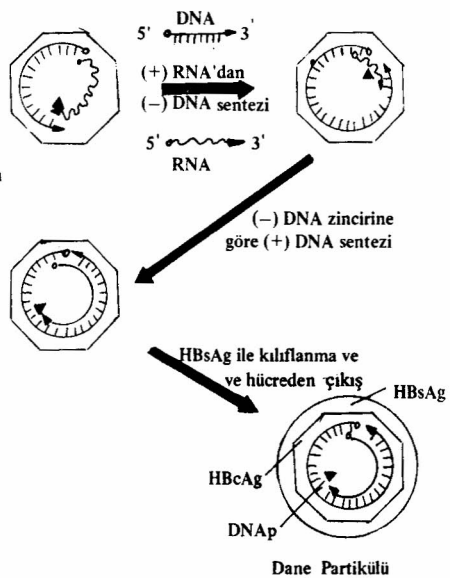


Şekil 4. Hepatit B virusunun genomu ve oluşturduğu antijenler.

Hepadnavirus'ların replikatif siklüsü yalnız bu ailede görülmektedir. Burada virusların DNA'sı RNA yolundan replike olur. Replikasyon siklüsü şeklinde gösterilmiştir (2) (Şekil 5 A ve B). Dane partikülünün DNA'sı hücrede serbest kalır. Kısa zincirdeki tamamlanmamış ara bölge ve uzun zincirdeki kesik kısım, DNA polimeraz reaksiyonu ile onarılır. Bu onarılmış tamamlanmış çift zincirli halka meydana getirir, bu halka kovalan kapalı sirküler bir moleküldür. Bu kendi üzerine çok fazla bükümlü DNA'dan transkripsiyon ile 3,5 kb (kilo "1000" baz) uzunluğunda olan artı zincir RNA molekülü oluşturur. HBV RNA molekülleri viral proteinleri (HBsAg, HBcAg ve polimeraz) oluşturmak için kullanılır ayrıca HBcAg partiküllerine girerek HBV'nun DNA replikasyonunu başlatır (13).



Şekil 5A. Hepatit B virusunun replikasyon siklusu (I).



Şekil 5B. Hepatit B virusunun replikasyon siklusu (II).

HBV DNA'sının replikasyonu revers transkriptaz aktivitesi sayesinde gerçekleşir. Bu enzim kor partikülünün içindeki artı 3,5 kb'lik RNA zincirinden eksi DNA molekülü zincirini sentezler (Şekil 5 B). Bu ters transkripsiyon, RNA (+):DNA (-) hibrid molekülü oluşumuna neden olur. Bundan sonra, negatif DNA zincirinden pozitif DNA zinciri oluşur ve kalan

RNA ise yok olur. Ancak pozitif DNA zinciri henüz tamamlanmamıştır, olgunlaşmış kısmen çift zincirli DNA molekülü bulunan HBcAg partikülü HBsAg ile kaplanır ve hepatositte atılır. Görüldüğü gibi, HBV DNA'sı DNA replikasyonunun olağan replikasyonu ile sentezlenmez, bir ara RNA'dan sentezlenerek meydana gelir (2,13).

KAYNAKLAR

- 1.Alter H S: Hepatitis viruses revisited: a conceivable conquest, *Sem Liv Dis* 6: No:1 (1986).
- 2.Hoofnagle J H, Schafer D F: Serologic markers of hepatitis B virus infection, *Sem Liv Dis* 6:No:1(1986).
- 3.Marion PL, Knight SS, Salazar FH, Popper H, Robinson W S: Ground squirrel hepatitis virus infection, *Hepatology* 3: 519 (1983).
- 4.Marion PL, Oshiro L, Regnery DC ve ark.: A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of man, *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2941(1980).
- 5.Mason WS, Seal G, Summers J: Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus, *J Virol* 36: 829 (1980).
- 6.Melnick JL: Manual of Clinical Microbiology, 4. baskı, Ed: Edwin H. Lennette, Albert Balows, William J. Hausler, H. Jean Shadomy : American Society for Microbiology, Washington DC. (1985).
- 7.Millman I, Southam I, Halbnerr T, Simmons H, Kang CM: Woodchuck hepatitis virus: Experimental infection and natural occurrence, *Hepatology* 4 : 817 (1984).
- 8.Mitamura K, Hoyer BH, Ponzetta A, Nelson J, Purcell RH, Gerin JL: Woodchuck hepatitis virus DNA in woodchuck liver tissues, *Hepatology* 2 : 475 (1982).

- 9.Omata M, Yokosuka O, Imajeki F, Matsuyama Y, Ueki-mi K, Ito Y, Mori J, Okuda K: Transmission of duck hepatitis B virus from Chinese carrier ducks to Japanese ducklings: A study of viral DNA in serum and tissue, *Hepatology* 4 :603 (1984).
- 10.Popper H, Gerber MA, Thung SN: The relation of hepatocellular carcinoma to infection with hepatitis B and related viruses in man and animals, *Hepatology* 1:179 (1981).
- 11.Popper H, Shih JWK, Gerin JL, Wong DC, Noyer BH, London WT, Sly DL, Purcell RH : Woodchuck hepatitis and hepatocellular carcinoma: correlation of histologic with virologic observations, *Hepatology* 2 :618 (1982).
- 12.Summers J: The recently described animal virus models for human hepatitis B virus, *Hepatology* 1: 179 (1981).
- 13.Summers J, Mason WS : Properties of hepatitis B like viruses related to their taxonomic classification, *Hepatology* 2 : 618 (1982).
- 14.Summers J, Smolec JM, Smyder R : A virus similar to hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks, *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 4537 (1978).
- 15.Takahashi K, Machide A, Funatsu G ve ark. : Immunochemical structure of hepatitis B antigen in the serum, *J Immunol* 130 : 2903 (1983).
- 16.Tiollais P, Pourcel C, Dejean A : The hepatitis B virus, *Nature* 317 : 489 (1985).