



Hepatit B Virüs Enfeksiyonundan Korunma

Yrd.Doç.Dr. Özgür Günal
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
AD

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji binası ve Eğitim Araştırma Hastanesi



HBV bulaş yolları-I

- Parenteral yol*
- Perkütan yolla (deri bütünlüğünün bozulduğu her türlü durum)
- İnfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının mukozaya teması
- İnfekte partnerle seks
- Enjektor-ilaç hazırlama ekipmanı vb gibi malzemelerin ortak paylaşıldığı IV ilaç kullanımı
- İnfekte anneden doğma

HBV bulaş yolları-II

- İnfekte kişinin kanı veya açık yarası ile temas
- Kontamine iğne batması veya kesici delici alet yaralanması
- İnfekte kişinin jilet, ustura, tırnak makası, diş fırçası gibi kesici-delici/kanla temas edebilecek malzemelerini paylaşma yoluyla

HBV bulaş yolları-III

- Yüksek prevalans bölgelerinde en önemli bulaş şekli perinatal infeksiyondur.
- Orta endemik bölgelerde özellikle erken çocukluk döneminde horizontal bulaş ön planda.
- Düşük prevalans bölgelerinde özellikle yetişkinlerde görülmek üzere en sık korunmasız cinsel ilişki ve iv ilaç bağımlılığı nedeniyle bulaş olmaktadır.
- Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşı özellikle horizontal yolla olmakta, ancak vertikal bulaşın da önemli olduğu düşünülmektedir.

Alter MJ, et al. JAMA 1990; 263(9):1218-22.

Kim WR, et al. Hepatology 2009;49(5):28-34.

Günel Ö, et al. Viral Hepatit Dergisi 2008; 13(3): 111-4.

HBV aşısı

- HBV enfeksiyonu açısından en önemli konu koruyucu bir aşısının varlığıdır.
- İlk üretilen HBV aşıları plazma kökenli aşılar olup 1981 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır.
- Ancak bu aşının elde edilişinin pahalı oluşu, üretim işleminin güç oluşu, özellikle daha sonraki yıllarda gündeme gelen HIV/AIDS olguları nedeniyle oluşan güvensizlik, kısa sürede geliştirilen rekombinant aşıların aktif olarak kullanılmasına yol açmıştır.

HBV aşısı

- Günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş major yüzey antijenini içerir.
- Rekombinasyon teknolojisi ile elde edilen aşılar iki grup olup, maya kökenli aşılar maya hücrelerinden, memeli hücrelerinden yararlanılarak üretilen aşılar ise fare over hücrelerinden (chinese hamster ovarian cell) yararlanmak suretiyle elde edilmektedir.
- Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılar hiçbir infeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre çok daha avantajlı ve güvenilirdirler.
- Son zamanlarda nanoemulsion teknolojisi ile geliştirilen HBV aşı çalışmaları yapılmaktadır.

Mast E, et al. Hepatitis B vaccines. In: Vaccines. 4th ed. 2003
Brocke P. Recombinant hepatitis B vaccines: disease characterization and vaccine production. In: Production of recombinant proteins. 2000. p. 319-359.
Makidon PE, et al. PLoS One. 2008;3:2954.

HBV aşısı

- Erişkin yaş grubunda 0, 1 ve 6 aylarda yapılan üç doz aşılamaya ile 40 yaş altı sağlıklı erişkinlerde;
 - birinci dozdan sonra %30-55,
 - ikinci dozdan sonra %75,
 - üçüncü dozdan sonra da %90'dan fazla oranda koruyucu anti-HBs yanıtı oluşmaktadır.
- Altmış yaşından sonra aşılanan kişilerde anti-HBs yanıtı genellikle %75 civarında kalmaktadır.
- Yaşın yanı sıra sigara içme, erkek cinsiyet, obezite, genetik faktörler ve immün baskılanma gibi konağa ait diğer faktörler de aşı yanıtını azaltmaktadır .

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2005; 54 (16):1-31.

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006; 55(6):1-33.

Deuffic-Burban S. J Clin Virol. 2011 ;52(1):4-10.

HBV aşısı

- Ülkemizde ulusal HBV aşılama programına göre (UHBAP);
 - doğumdan sonra yeni doğana ilk 72. saat içerisinde 1.doz aşı,
 - ikinci ayda 2. doz,
 - altıncı ayda da 3. doz HBV aşılaması yapılmaktadır

ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından HBV aşılanması önerilen kişiler

- Doğumda başlamak üzere tüm bebekler
- Önceden aşılanmamış olan ve 19 yaşın altında olanlar
- HBsAg pozitif kişilerin HBV'ye duyarlı cinsel partnerleri
- Uzun süreli tek eşli yaşam sürdürmeyen (örneğin son 6 ay içinde birden fazla cinsel partneri olan) cinsel aktif kişiler
- Cinsel ilişkiyle geçen hastalıklarla ilgili tetkik veya tedavi gören kişiler
- Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler
- İV ilaç bağımlıları

ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından HBV aşılanması önerilen kişiler

- HBsAg pozitif kişinin ailesindeki HBV'ye duyarlı bireyler
- Kan ve vücut sıvılarıyla temas riski olan sağlık çalışanı veya emniyet (güvenlik) çalışanları
- Prediyaliz, periton diyalizi, evde diyaliz uygulananlar veya son dönem böbrek hastalığı olanlar
- Bedensel veya zihinsel engelliler ve bu kişilerin bulunduğu yerdeki kişiler ve personel
- HBV enfeksiyonu açısından orta veya yüksek endemik bölgelere seyahat edenler
- Kronik karaciğer hastaları
- HIV ile enfekte kişiler
- Yakın aile bireylerinde hepatit B taşıyıcılığı/siroz/karaciğer kanseri olanlar

ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından HBV aşılınması önerilen kişiler

- Mesleki risk olan kişiler
- Seks işçisi kadınlar
- Pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar gibi belli kan ürünleri alıcıları
- Taşıyıcılarla evde yakın temaslı veya cinsel yolla temasta olanlar
- Yüksek HBV endemisi olan ülkelere evlat edinenler
- HBV taşıyıcıları ile diğer temaslar (deri bütünlüğünün bozulduğu)
- Yüksek HBV enfeksiyonu endemisi olan toplumlar (örneğin yüksek endemi olan ülkelere göçmenler veya iltica edenler)
- Uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar
- HBV enfeksiyonu açısından korunmak isteyen herkes*

- HBV aşısı yapılmadan önce test yapılması önerilmektedir.
- Aşı sonrası test kimlere yapılmalıdır?
 - HBsAg pozitif anne bebekleri
 - HIV pozitif kişiler
 - Sağlık çalışanları
 - Hemodiyaliz hastaları
 - İmmün süpresif kişiler
 - HBsAg pozitif kişilerin sex partnerleri
-

MMWR Recomm Rep. 1996; 45(RR-13): 1-16

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006; 55(6):1-33

Aşı sonrası yan etkiler

- Enjeksiyon bölgesinde ağrı (%3-29)
- Ateş (%1-6)
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Bulantı
- Kusma
- Diyare
- Artralji
- Miyalji
- Döküntü
- KcFT yüksekliği

HBV enfeksiyonunun bulaş yollarına göre korunma önerileri



Perinatal bulaş

- HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde en önemli bulaş şekli perinatal yoldur.
- Özellikle HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde bu risk %90'a kadar çıkmaktadır.
- Anneden bebeğe virüsün bulaşması in-utero, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülebilir.
- Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüm gebe kadınlara HBsAg pozitifliği açısından test yapılmasını ve HBsAg pozitif annelerin bebeklerine doğum sonrası HBİg (Hepatit B İmmünglobülin) yapılarak HBV aşılama şemasının uygulanmasını önermektedir.

Stevens CE, et al, N Engl J Med 1975;292(15):771-4.
MMWR 1988; 37: 341-6.

Perinatal bulaş

- Ülkemizde ulusal HBV aşılama programına göre (UHBAP) doğumdan sonra yeni doğana ilk 72. saat içerisinde 1.doz aşı, ikinci ayda 2. doz, altıncı ayda da 3. doz HBV aşılaması yapılmaktadır.
- Anne HBsAg pozitifse doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde bacak kasına ön yan yüze 10 mcg HBV aşısı ve 0.5 mL HBIG IM uygulanır ve devamında bebek rutin aşılama programına alınır.
- Doğum sonrası aşılama neonatal infeksiyondan >%90 oranında korunma sağlamaktadır.

Torunoğlu M. J Pediatr Inf 2011; 5: 239-43.

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006; 55(6):1-33.

Chen DS. J Hepatol 2009;50(4):805-16.

Perinatal bulaş

- Annenin HBV durumu bilinmiyorsa bebeğe doğum sonrası 12 saat içerisinde HBV aşısı yapılır ve test sonucu anne HBsAg pozitif ise HBIg uygulanır (en geç 7 gün içerisinde).
- Maliyet nedeniyle HBIg yapılamayan durumlarda annede HBeAg negatif ise sadece aşı yapılmasında yeterli olabileceği bildirilmektedir.
- Bebeklerde HBsAg ve Anti-HBs kontrolünün ise 9-18. aylarda yapılması önerilmektedir.

Tosun S. Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(2):37-46

Kasper DL, et al. Harrison's Infectious Disease 2010

Perinatal bulaş

- Tayvan'da UHBAP sonrası 10 yıllık takiplerde çocuklar arasında HBV taşıyıcılığında 10 kat azalma görüldüğü,
- Çin'de UHBAP sonrası çocuklar arasında HBV taşıyıcılığının %10'lardan, %1-2 civarına gerilediği (1992 ile 2006 yılları arasında),
- ABD ise 1987- 2004 arasındaki dönemde akut HBV vakalarında %80 azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Perinatal bulaş

- Bu olumlu gelişmelere rağmen HBeAg pozitif ve yüksek viral yüke sahip anneden (serum HBV DNA $>10^{6-7}$ IU/ml), doğan bebeklerde HBsAg ve aşılamaya rağmen vertikal HBV geçiş riski $>\%10$ olabilmektedir.

del CR, et al. Vaccine 1997;15:1624–30.

Xu WM, et al. J Viral Hepat 2009;16: 94–103.

- Bu konuda yapılmış bir çalışmada serum HBV DNA <5 log₁₀ kopya/mL olan anneden doğan bebeklerde HBV bulaş oranı %0 iken, serum HBV DNA seviyesi 9-10 log kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde HBV bulaş oranının %50' ye kadar çıktığı gösterilmiştir.

Li XM, et al. World J Gastroenterol 2004;10(21): 3215-7.

Perinatal bulaş

- Bu nedenlerle yüksek viral yükü olan HBsAg pozitif gebelere (serum HBV DNA $>10^{6-7}$ IU/ml) perinatal ve intrauterin HBV geçişini önlemek amacıyla gebeliğin son üç aylık döneminde potent bir nükleozid analogu verilmesi önerilmektedir.
- Bu amaçla lamivudin ve gebelik kategorisi B olan telbivudin ve tenofovir kullanılabilmektedir.
- Eğer nükleozid analogları sadece perinatal bulaşı engellemek amacıyla verildiyse, doğumdan sonraki 3. ayda kesilmesi önerilmektedir.

Perinatal bulaş

- Anneden bebeğe bulaşmada sezaryen yapılmasının enfeksiyondan koruduğuna dair bir kanıt olmaması nedeniyle HBsAg taşıyıcısı annelerin sezaryenle doğumu rutin olarak önerilmemektedir.
- Emzirme HBV bulaş riskini arttırmamaktadır

Paternal bulaş

- Paternal bulaş çoğunlukla HBV pozitif babanın infekte vücut sıvıları ve kanıyla bebeğin korunmasız teması sonucu oluşabilmektedir.

www.uptodate.com

- Bizim yaptığımız bir çalışmada ise HBsAg pozitiflik oranı, annesi HBsAg pozitif olanlarda %25.2 iken, babası HBsAg pozitif olanlarda bu oran %2.5 bulunmuştur ($p= 0.0001$).

Barut Hş, et al. Mikrobiyol Bul 2011;45(2): 359-65

- Yapılan bir çalışmada da spermde HBV saptanmış ancak infekte spermden fetusa HBV bulaşına dair bir kanıta rastlanmamıştır.

Ahmed MM, et al. J Biomed Biotechnol 2008;2008:495436

Horizontal bulaş

- Çocuklar horizontal yolla da HBV enfeksiyonunu kazanabilmektedirler.
- Bu özellikle cilt ve mukoz membranlardaki yaralanmalar sonrası diğer çocuklarla yakın temas sonucu oluşabilmektedir.
- Ayrıca HBV dış ortamda da uzun süre yaşayabilmesi nedeniyle kontamine ev aletleri yoluyla da (diş fırçası, traş makinesi vb.) bulaşabilmektedir

Horizontal bulaş

- Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşında özellikle horizontal yol önemli bir yer tutmaktadır.
- Bu nedenle hastalıktan korunma yollarıyla ilgili eğitim çalışmalarında horizontal/vertikal bulaşın öneminin vurgulanması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere titizlikle uyulması gerekmektedir.

Transfüzyon

- Kan transfüzyonu yoluyla HBV bulaşı kan donörlerinde rutin HBsAg taraması yapılması ile birlikte önemli oranda azalmıştır.
- Birleşik devletlerde 1991-1997 yılları arasında transfüzyon sonrası HBV bulaşma riskinin %0.6 oranında olduğu gösterilmiştir.

Goh KT. Ann Acad Med Singapore 1997;26(5):671-81
Soldan K, et al. BMJ 1999;318(7176):95.

Transfüzyon

- Transfüzyon ilişkili HBV enfeksiyonunu daha da düşürmek amacıyla kan donörlerinde HBV taraması amacıyla Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAT) yapılması gündeme gelmiştir.
- Ancak bu yöntem HBV prevalansı yüksek ülkelerde maliyet etkin bulunurken, HBV prevalansı düşük ülkeler için maliyet etkin bulunmamıştır.
- Günümüzde Singapur, Tayland, İspanya ve Almanya gibi ülkelerde HBV enfeksiyonunun taramasında NAT testi kullanılmaya başlanmıştır.

Shang G, et al. Transfusion 2007; 47(3):529-39.
Offergeld R, et al. Euro Surveill 2005; 10(2):8-11.

Seksüel bulaş

- Seks yoluyla HBV bulaşı gelişmiş ülkelerde önemli bir bulaş yoludur.
- Seksüel HBV bulaşını önlemede, aşılama, tek eşli seksüel yaşam ve çok eşlilik halinde kondom kullanımı faydalı olmaktadır.
- HBsAg pozitif bir kişi ile korunmasız cinsel ilişki sonrası (immün negatif kişiler için) proflaksi amacıyla ilk 48 saat içerisinde HBIg (0.06 ml/kg) ve HBV aşılmasının yapılması önerilir.
- Şayet bu sağlanamazsa en geç 14 gün içerisinde proflaksiye başlanmalıdır.

Perkütan yollarla bulaş

- Perkütan yollarla bulaş özellikle intravenöz madde kullanıcılarında enjektör ve iğne ucu paylaşımı nedeniyle olmaktadır.
- ABD’de akut HBV enfeksiyonlarının %16’sını iv ilaç kullanıcıları oluşturmaktadır.
- Bu risk ilaç bağımlılığının süresine, enjeksiyon sıklığına ve paylaşılan malzemenin özelliğine göre değişmektedir.

Wasley A, et al.MMWR Surveill Summ 2008; 57(2):1-24

Hagan H, et al. Am J Epidemiol 1999; 149(3):203-13

Perkütan yollarla bulaş

- Aynı ev içinde yaşayanlarda traş makinesi veya diş fırçası kullanımı da HBV bulaşı açısından risk taşımaktadır.
- Ayrıca akupunktur iğneleri, dövme yaptırma ve piercing kullanımı da HBV bulaşı için risklidir.
- Bu tür bulaşları önlemede halk sağlığı eğitimleri ile tek kullanımlık iğne ve malzemelerin kullanımı ve HBV aşılması önemlidir

Sağlık çalışanları yoluyla bulaş

- HBsAg pozitif sağlık çalışanlarından hastalara HBV bulaşı olabileceği bilinmekle birlikte, bu durum hastalardan sağlık çalışanlarına HBV bulaşmasına oranla çok daha nadir görülen bir durumdur .
- ABD’de ayaktan sağlık hizmeti verilen hastalara Hepatit B bulaşıyla ilgili sağlık çalışanlarının neden olduğu salgınlar bildirilmiştir.
- Bu salgınlarda ana nedenler ise sağlık çalışanlarının temel hijyen kurallarına uygun preparat hazırlamaması ve aseptik tekniklere uygun yapılmayan enjeksiyon uygulamaları olarak bildirilmiştir.

Sağlık çalışanları yoluyla bulaş

- İatrojenik bulaşı engellemek amacıyla bir dönem viral yükü yüksek olan HBV pozitif sağlık çalışanlarının (özellikle cerrahi işlem yapanlar) iş yapmalarının engellenmesi önerilmekteydi (İngiltere>1000 copies/ml, Hollanda>100000 copies/ml).

Differing guidelines toward the infected healthcare worker. *Viral Hepat* 2005;**14**:14.

T.J. Doha, *et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009: 1041–1044

- Ancak daha sonra oral antiviral tedavilerle birlikte bu personelin tedavilerinin sağlanması ile çalışmaya devam etmeleri daha uygun bulunmuştur.

E.H. Buster, *et al. J Viral Hepat*, 14 (2007), pp. 350–354

Nozokomiyal bulaş

- HBV sağlık bakımı ile ilişkili olarak kan yoluyla en sık bulaşan virüstür.
- Sağlık çalışanları, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz ve onkoloji ünitelerinde çalışanlar HBV enfeksiyonu açısından en yüksek riske sahip olanlardır.
- Sağlık çalışanları arasında HBV bulaşında en sık karşılaşılan yollardan birisi HBsAg pozitif hasta kanı ile kontamine iğne batmasıdır.
- İmmün olmayan personele kontamine iğne batması sonucu HBV bulaşma riski, kaynak HBeAg pozitif ise en az %30 iken, kaynak HBeAg negatif ise %6 civarındadır .

Gerberding JL. N Engl J Med 1996; 334(9):594-5.

Mahoney FJ. Arch Intern Med 1997; 157(22):2601-5.

Beltrami EM et al.Clin. Microbiol. Rev. 2000;13(3):385-407.

Nozokomiyal bulaş

- Sağlık çalışanlarını ve hastaları kan yoluyla bulaşan infeksiyonlardan korumak için standart önlemler olarak;
 - Hastaya temas ettikten sonra el hijyenine dikkat etmek,
 - Gerekli durumlarda bariyer önlemleri almak,
 - Kesici ve delici aletlerle yapılan manuplasyonları en aza indirmek ve bu aletleri atmak için özel konteynırlar kullanmak sayılabilir.
 - Ek olarak sağlık çalışanlarına düzenli olarak eğitim programları uygulamak ve mutlaka aşılannmalarını sağlamak gereklidir.

Nozokomiyal bulaş

- Eğitim ve standart korunma yöntemleri yanında son yıllarda güvenli tıbbi alet ve cihazların (geri çekilebilir şırınga, iğne kullanılmayan iv sistemler, kelebek kanatlı iğneler vb.) kullanılması ile sağlık çalışanları arasında perkütan yaralanmaların azaltılabildiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.

Nozokomiyal bulaş

- Sağlık çalışanları riskli bir temas veya yaralanmaya maruz kaldıklarında öncelikle o bölge sabun ve su ile yıkanmalıdır.
- Sonrasında infeksiyon riski taşıyan materyal HBV bulaştırma riski açısından değerlendirilir (Materyalin kan içermesi, derin yaralanma, lümenli alet vb).
- Ayrıca kaynak olan hastanın HBsAg seropozitifliği açısından değerlendirilmesi gerekir.

Nozokomiyal bulaş

- Bu işlemlerden sonra riskli temasta bulunan personelin HBV aşısının olup olmaması ve yeterli anti-HBs düzeyinin olup olmamasına göre profilaksi ve aşılama planlamasının yapılması gerekir.

Puro V. Euro Surveill 2005;10(10):260-4.

- İdeal olanı bu immünoproflaksin maruziyet sonrası en kısa sürede başlatılmasıdır (24 saat içerisinde). Eğer bu mümkün olamıyorsa 7 gün içerisinde başlanması önerilir.

Beltrami EM et al. Clin. Microbiol. Rev. 2000;13(3):385-407.

Sağlık çalışanının aşı hikayesi	Sağlık çalışanının HBV immünitesi		
	Anti HBs	HBİg (0.06 ml/kg)	HBV aşısı
Aşısız	Anti-HBs>10 mUI/ml: tedavi önerme	Anti-HBs<10 mUI/ml: hemen HBİg ve 1 ay sonra ikinci doz.	Hemen bir doz aşı yapıp 1, 2 ve 12. aylada aşılamaı tamamlama (Hızlandırılmış aşı şeması)
Aşılarını tamamlamamış	Anti-HBs>10 mUI/ml: tedavi önerme	Hemen HBİg	Aşılamaı tamamlama veya yeniden aşılama programına başlama (Hızlandırılmış aşı şeması)
Aşılarını tamamlamış ancak antikor yanıtını bilmiyor	Anti-HBs>10 mUI/ml: tedavi önerme	Hemen HBİg	1 doz booster aşı yap
Aşılama sonrası antikor yanıtı yoksa		Hemen HBİg ve 1 ay sonra ikinci doz.	Hemen bir doz aşı yapıp 1, 2 ve 12. aylada aşılamaı tamamlama (Hızlandırılmış aşı şeması)
Dört doz aşı yapıldıktan sonra veya 2 aşılama programı sonrası antikor yanıtı yok		Hemen HBİg ve 1 ay sonra ikinci doz.	Alternatif aşılamaı değerlendirilebilir.

- Aşılar tamamlandıktan sonra Anti-HBs yanıtı son aşıdan 1 ay sonra bakılmalıdır.
- İlk aşılama programı sonrasında Anti-HBs yanıtı olmayan sağlık personelinin HBsAg ve Anti-HBc antikorları kontrol edilmeli ve eğer negatifse tekrar aşılama programına alınmalıdır.
- Yine aşı yanıtı alınmayan sağlık personeli HBV açısından duyarlı kabul edilmelidir ve belirli aralıklarla kontrolleri yapılabilir.

Teşekkürler....

