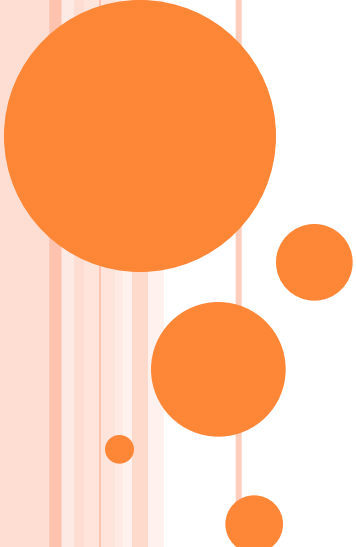




HEPATİT B VIRÜSÜNÜN VIROLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

reşit mısıtık

uludağ ü tıp fakültesi

hepatit akademisi antakya 22.01.2016

SUNUM PLANI

HBV'nün;

- Yapısı
- Replikasyonu
- Mutasyonları

HBV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi



HBV

- Hepatit B virüs (HBV) virolojik çalışmaları ilk kez 1965'te Blumberg'in Australia antijeninin (HBsAg) keşfi ile başlamış ve
- 1970'te Dane partikülünün tanımlanması ile hızlanmıştır

(Lai CL. Discovery and Classification. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.1-8)



HBV

- primer olarak hepatositleri tutan Hepadnaviridae ailesinin üyesi
- WHO: Sigaradan sonra bilinen en önemli 2. kanserojen;
- HBV HSK riskini 25 kat arttırır
- HIV'den 100, HCV'den 10 kat daha bulaştırıcı

(NIH, 11th Reports on Carcinogen 2004; WHO: Hepatitis B, 2002; CDC. MMWR 2003:52)



HEPATİT B

- ülkemizde kronik hepatitlerin en sık nedeni
- virüsün alınma yaşı ve kişinin immun durumu persistans veya klirensi belirler



HBV

- virüs hepadnaviridae ailesinin insanda hastalık yapan tek üyesi
- zarflı, , 42 nm çapında, küçük, çoğu yerde çift sarmallı, 3200 bp uzunluğuna sahip sirküler bir DNA virüsü
- çift kılıflı, 7 nm kalınlığındaki zarf 27 nm çapındaki koru sarar ve komplet viryon 42 nm'ye ("Dane" partikülü, 40-48 nm, 10^{10} adet/mL, enfeksiyöz) çıkar
- enfekte kişilerin serumunda 22 nm çapında yuvarlak (10^4 - 10^6 adet/mL, 17-25 nm, non-enfeksiyöz) veya 700 nm uzunluğa kadar çıkabilen filamentöz- tubuler yapılar da var (anti-HBs ile birleşebilme özelliğinde)
- yine serumda NS solubl hepatitis B early antigen (HBeAg) bulunur

(Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) ; s. 86; Kann M. Structural and molecular virology. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) 2002, p.9 2,3).



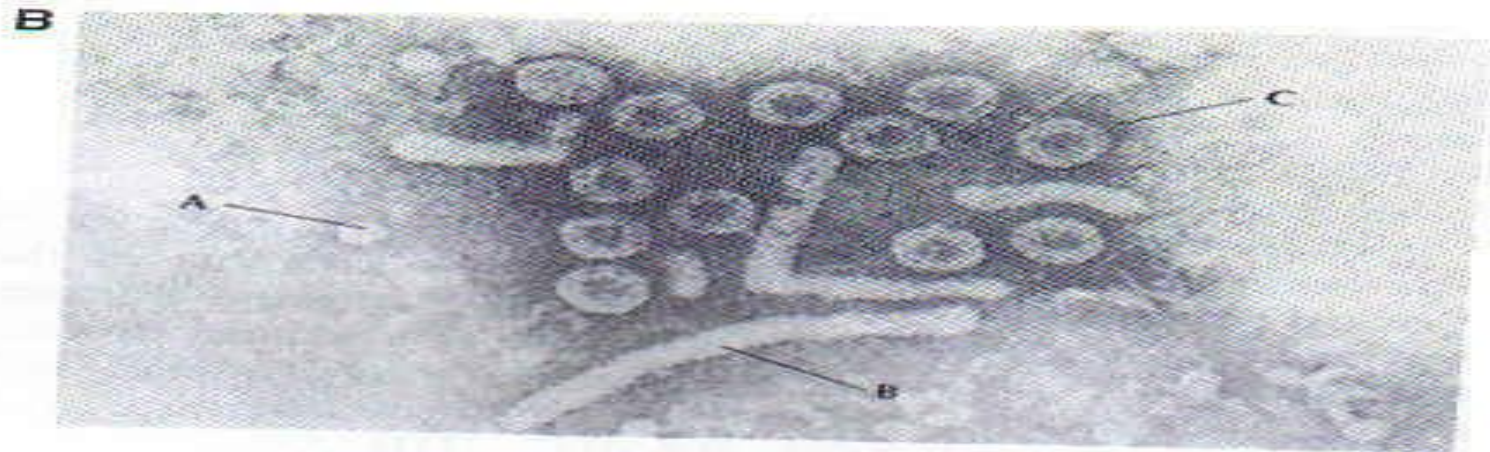
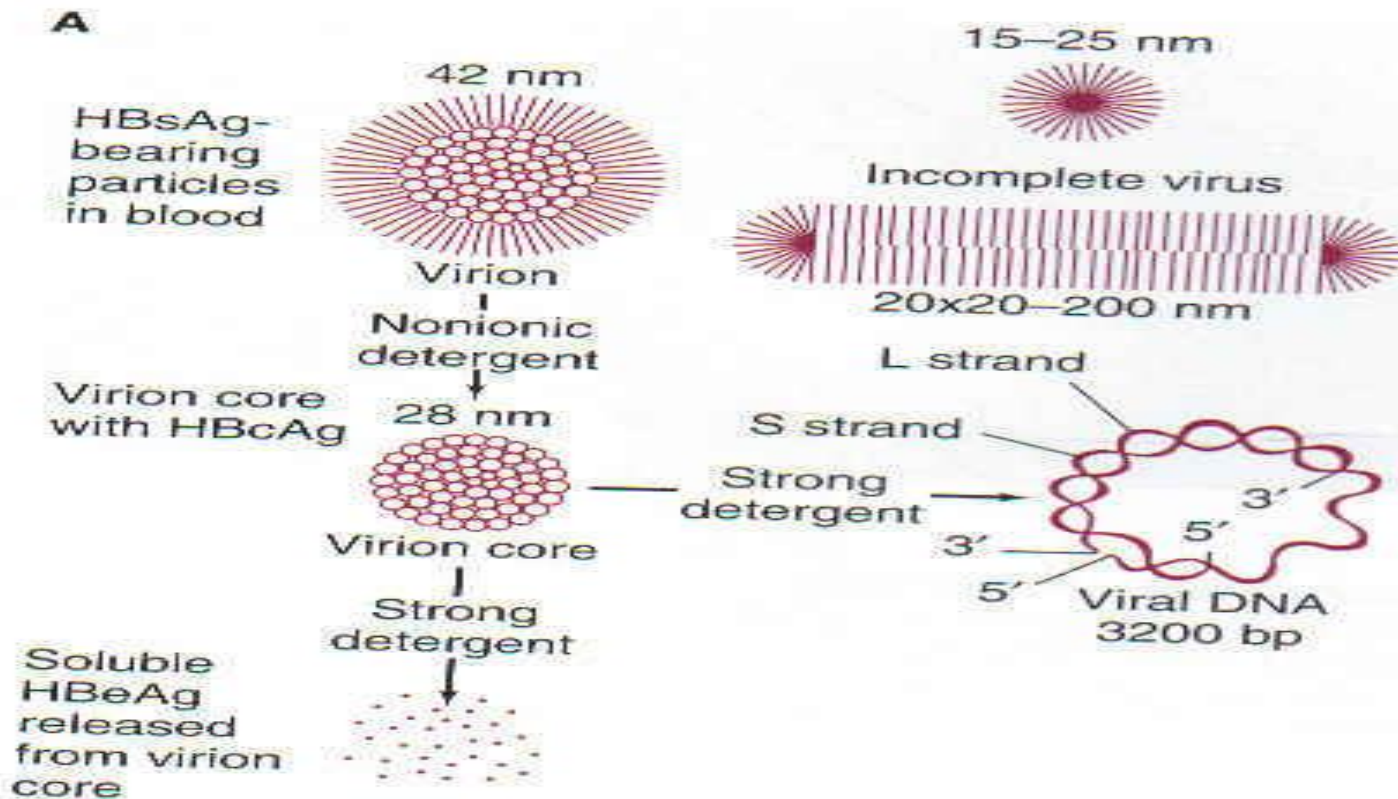


Figure 35–2. Hepatitis B viral and subviral forms. **A:** Schematic representation of three HBsAg-bearing particles in blood.

HBV genomunda 4 gen bölgesi var :

- S gen bölgesi
- Pre C/C gen bölgesi
- P gen bölgesi
- X gen bölgesi



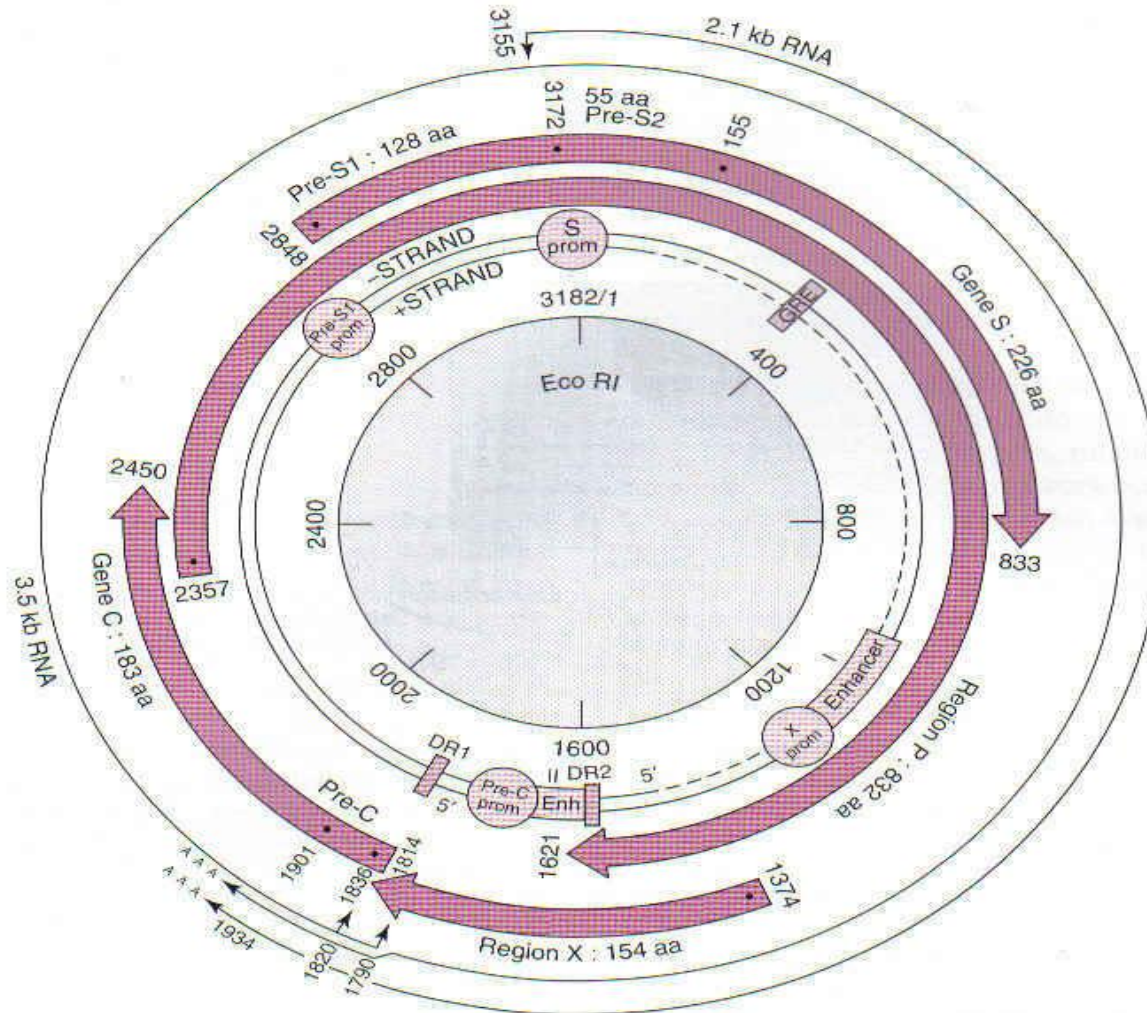


Figure 35-4. Genetic organization of the HBV genome. Four open reading frames encoding seven peptides are indicated by large arrows. Regulatory sequences (promoters [prom], enhancers [Enh], and glucocorticoid responsive element [GRE]) are marked. Only the two major transcripts (core/pre-genome and S mRNAs) are represented. DR1 and DR2 are two directly repeated sequences of 11 bp at the 5' extremities of the minus- and plus-strand DNA. (Reproduced, with permission, from Buendia MA: Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res* 1992;59:167. Academic Press, Inc., 1992.)

1-S gen bölgesi

- S, pre-S1 ve pre-S2 HBsAg proteinlerini kodlar
- HBsAg çok fazla üretilir
- HBV ile temastan 30-60 gün sonra serumda saptanır ve
- bu bölgede 24 a.a. lik antijenik determinant bulunur (anti-HBs)



2- PreC/C gen bölgesi:

- C gen bölgesi hepatit B core antijen (HBcAg) ve
- Pre-C gen bölgesi tarafından kodlanan serumda solubl veya albumin, alfa-1 antitripsin veya Ig'lere bağlı olarak bulunan , yapısal olmayan bir erken protein olan HBeAg (özümlü viral DNA'ya bağlanan bir domain'i yok, enfektiviteyi gösterir)



3-P gen bölgesi

- DNA dependan DNA polimeraz, Revers transkriptaz (RT) ve RNase Helikaz enzimlerini kodlar

4-X gen bölgesi

- X geninin kodladığı proteinlerin transkripsiyon ve transaktivasyondan sorumlu oldukları ileri sürülmekte



HBV-YAPı (ÖZET)

- HBsAg yüzey antijeni (serumda solubl olarak bulunur, aşı ve iyileşenlerde anti-HBs oluşturur),
- HBcAg konak hücre genomunda bulunur (virüsle karşılaşanlarda anti-HBc IgG ve IgM oluşturur) ve
- serumda solubl olarak bulunan ancak virüsün yapısında yer almayan HBeAg var (iyileşmenin, inaktif taşıyıcılığın veya preC mutantın göstergesi olarak anti-HBe oluşabilir)



HBV'NUN REPLİKASYONU

- hepatositlere yapışmadan sonra viryon endositozla? hücreye alınır (hücre reseptörü tartışmalı; fibronektin, transferrin, apolipoprotein H, pre-S2 glikan, HBV bağlayan reseptör, L ve M proteinleri)
- burada mantodan ayrılır,
- nükleokapsid çekirdeğe taşınır (mekanizma??) kısmen ds DNA gevşer ve tam çift sarmallı genoma çevrilir (covalently closed circular DNA –cccDNA-)
- cccDNA 24.saatte oluşur ve HBV replikasyonunun başlaması için gerekli cccDNA pregenomik RNA (pgRNA) ve mRNA transkripsiyonu için model görevi görür (Jilbert A R, et al. Hepatitis B virüs replication. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) 2002, p.43)



- cccDNA tarafından transkribe edilen pgRNA sitoplazmaya geçer ve burada kor proteini ve RT için model görevi görür (HBV-RNA'nın tüm uçları 1934. nükleotidte ve bunlar C geninden gelen sinyale göre ya pgRNA ya da mRNA olarak görev yaparlar)
- RT; pgRNA'yı yeni bir sirküler DNA molekülüne çevirir
- enfeksiyonun erken döneminde yeni sentez edilmiş genom cccDNA havuzuna ve yapım için sitoplazmadan nükleusa geri döner



- dört viral mRNA transkribi HBV proteinlerinin translasyonunda rol alır
- en uzun olan 3.5 kb pgRNA için bir model gibi hareket eder ve pre C (HBeAg), C (HBcAg) ve polimeraz proteinlerinin translasyonuna da yol açar
- 2.4 kb uzunluğundaki transkrip (mRNA) pre S1, pre S2 ve S proteinlerini içerir ve tümü HBsAg olarak bilinir
- üçüncü transkrib (2.1 kb) polimeraz, helikaz, RNAse ve revers transkriptaz enzimlerini barındırır
- son mRNA transkribi (0.7 kb) transaktivasyon ve transkripsiyon için X proteinini kodlar



- uzun RNA transkribi ve polimeraz proteinleri olgun kor partikülleri içinde toplanır ve RT enzimi yeni viral DNA genomu sentezler
- bu partiküller endoplazmik retikulumda HBV yüzey proteinleri içinde paketlenir ve hücreden çıkarlar
- fazla üretilen HBV yüzey proteinleri HBV genom ve kor proteinleri olmaksızın sferik veya tubuler-filamentöz şeklinde enfekte hücreden salınırlar
- RT insan DNA virüsleri içinde yalnızca HBV'de vardır (Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) ; s. 86; Kann M. Structural and molecular virology. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) 2002, p.9; jilbert A R, Burrell CJ, Triatni M, and Kann M. Hepatitis B virüs replication. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) 2002, p.43-53)



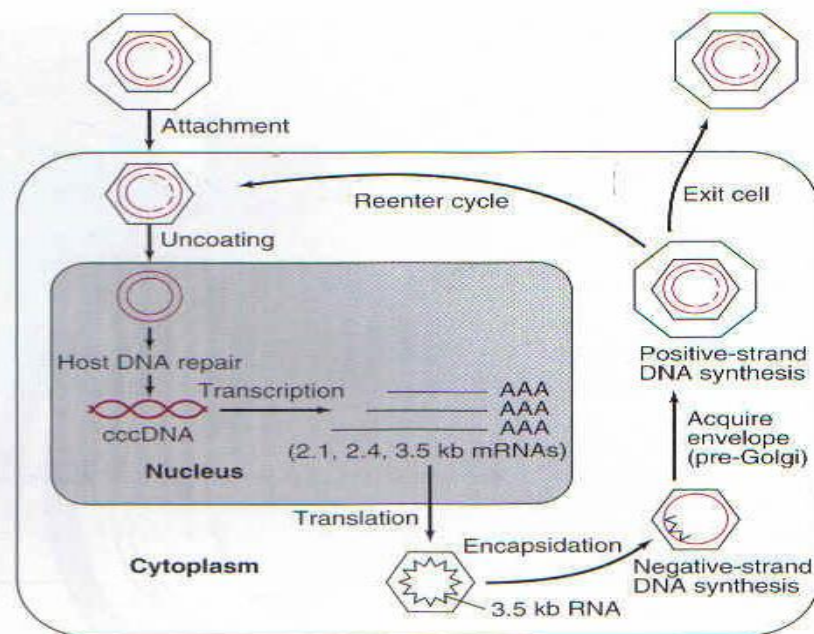
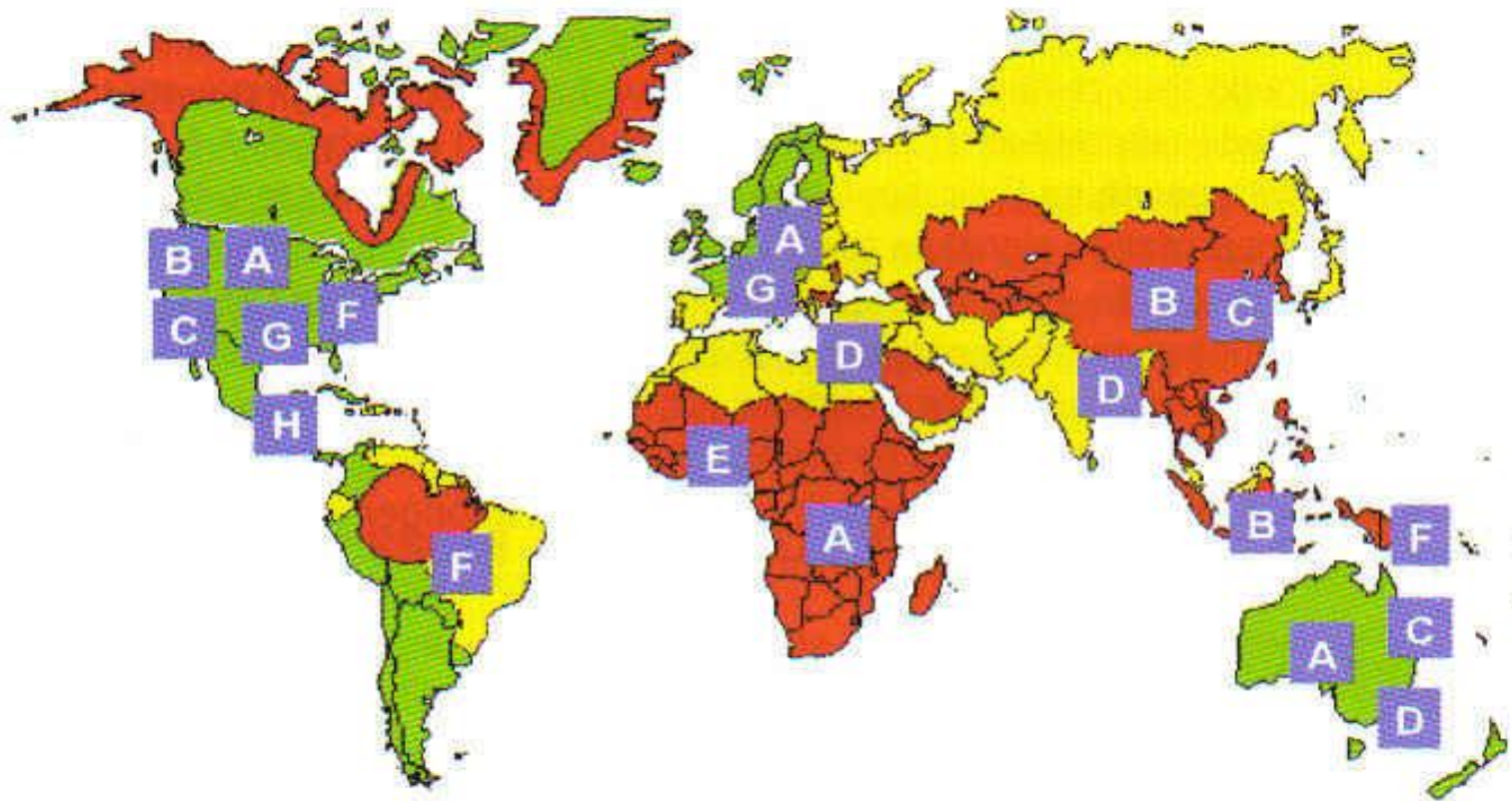


Figure 35–5. HBV replication cycle. HBV attachment to a receptor on the surface of hepatocytes occurs via a portion of the pre-S region of HBsAg. After uncoating of the virus, unidentified cellular enzymes convert the partially double-stranded DNA to covalent closed circular (ccc) DNA that can be detected in the nucleus. The cccDNA serves as the template for the production of HBV mRNAs and the 3.5-kb RNA pregenome. The pregenome is encapsidated by a packaging signal located near the 5' end of the RNA into newly synthesized core particles, where it serves as template for the HBV reverse transcriptase encoded within the polymerase gene. An RNase H activity of the polymerase removes the RNA template as the negative-strand DNA is being synthesized. Positive-strand DNA synthesis does not proceed to completion within the core, resulting in replicative intermediates consisting of full-length minus-strand DNA plus variable length (20–80%) positive-strand DNA. Core particles containing these DNA replicative intermediates bud from pre-Golgi membranes (acquiring HBsAg in the process) and may either exit the cell or reenter the intracellular bud cycle. (Reproduced, with permission, from Butel JS, Lee TH, Slagle BL: Is the DNA repair system involved in hepatitis-B-virus-mediated hepatocellular carcinogenesis? *Trends Microbiol* 1996;4:119.)

HBV'NÜN GENOTIPLERİ

- HBV'nun HBsAg'deki farklılıklara göre A- K'ya kadar giden en az 10 genotip
- genotipler epidemiyolojik olarak önemli
- interferon tedavisine yanıt oranları farklı
- Akdeniz bölgesinde en yaygın genotip D, ülkemizde de olguların neredeyse %100'ü genotip D ()
-
- HBsAg'de 124-147 pozisyonunda 24 a.a. lik bir antijenik determinant olan “a” bölgesi bütün genotiplerde ortak
- buna karşı oluşan antikor anti-HBs olarak bilinir ve bu nedenle aşının hangi genotipten olduğunun bir önemi yok (Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) ; s. 86; Kann M. Structural and molecular virology. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) 2002, p.9; 7; Carman WF, et al. Vaccine induced escape of hepatitis B virüs. Lancet 1990; 336:325-9)





► **Figure 7.** Geographic distribution of HBV genotypes.



GENOTIP

IFN'a yanıt A ve B'de > C ve D

anti-virallerde fark yok



HBV MUTASYONLARI

- replikatif fazda bir HBV enfeksiyonunun tek bir loküste $1.4-3.2 \times 10^{-5}$ /yıl mutasyon
- genel olarak DNA'da mutasyon 10^{-9} da bir iken bu oran RNA virüslerinde 10^{-6} ya iner
- HCV gibi çok mutant bir virüste bu oran 10^{-3} ün üzerine çıkar
- HBeAg'i kodlayan genin 1896. pozisyonundaki tek bir aminoasit değişikliği ile HBeAg üretimini önleyen translasyonel stop kodon gerçekleşir (guanin yerine adenin G1896A nokta mutasyonu, preC/C mutant)
- Akdeniz bölgesinde yaygın olarak bulunur
- bu suş kronik hepatit B (KHB) ve fulminant hepatit B (HB) patogenezi ile ilişkilendirilmiş (Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) ; s. 86; Carman WF, Zanetti AR, Karayannis P, et al. Vaccine induced escape of hepatitis B virüs. Lancet 1990; 336:325-9; Thomas HC. The emergence of envelope and precore/core variants of hepatitis B virüs: the potential role of antibody selection. J Hepatol 1995; 22 (suppl): 1-8)



- diğer HBV gen mutasyonları; C, C promoter, S ve P gen bölgelerinde de gösterilmiş
- S gen bölgesi üzerinde “a” determinantındaki mutasyonda 587. nükleotidte guanin yerine adenin gelmekte ve bu şekilde glisin (GGA) yerine arginin (AGA) sentezi olmakta ve aşı “escape” (kaçak) mutantlarına yol açabilmekte
- bu durumda aşının koruyuculuğu ortadan kalkar ve HBİG’in tedavisinin başarısızlığına yol açabilir
-



HBV'deki mutasyon ve delesyonların serolojik ve virolojik tanıda oluşturabileceği sorunlar

- izole anti-HBc IgG,
- HBsAg-anti-HBs veya
- HBeAg-anti-HBe birlikteliği,
- seronegatif-ökült hepatitis B,
- proteaz enzimi kodlayan gendeki mutasyonların ilaç direnci ile ilişkisi v.b
- **sonuç; anormal serolojik profiller veya direnç oluşması** (Carman WF, et al. Vaccine induced escape of hepatitis B virüs. Lancet 1990; 336:325-9; Thomas HC. The emergence of envelope and precore/core variants of hepatitis B virüs: the potential role of antibody selection. J Hepatol 1995; 22 (suppl): 1-8; Zanetti AR, et al. Hepatitis B variant in Europe. Lancet 1988, ii:1132-3; Shih C. Fonctional significance of naturally occuring hepatitis B virüs variants. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.23-41)



ÖZET

- en az 10 genotipi vardır,
- cccDNA konak genomunda bulunur,
- HBsAg üzerinde bulunan “a” antijenik determinanti bütün genotiplerde ortak, buna karşı anti-HBs
- aşı kaçak mutantları bu bölge ile ilişkili
- HBeAg antijeninin kodlandığı bölgede G1896A pozisyonundaki nokta mutasyon ile preC/C mutant suşu oluşabilir ve HBeAg üretilmeden replikasyonun devam etmesini sağlayabilir, Akdeniz bölgesinde sık
- mutasyon ve delesyonlar tanı ve tedavide sorunlar çıkarabilir
- HBsAg ile konak hücre genomunda bulunan cccDNA kantitatasyonu IFN tedavisi ile düzeylerinin olası azalması oluşabilecek HBsAg serokonversiyonu için bir öngörü de sağlayabilir
-





HEPATİT B'DE EPİDEMİYOLOJİ

- HB için epidemiyolojik çalışmalar Australia Antijeninin (HBsAg) nin keşfi ile başlamış
- enzim immunoassay (EIA) da plazmadaki HBsAg saptama düzeyi 0.5 ng/mL'e kadar düşürülmüş
- gerçek bir epidemiyolojik veri ise;
HBsAg,
anti-HBs ve
anti-HBc IgG belirteçlerinin birlikte
- her yaş grubunda araştırılması ile elde edilebilir



yeni doğan döneminde karşılaşma;

- %90 HBsAg persistansı ile sonuçlanırken bu oran yaş arttıkça azalmakta ve

erişkin yaşlarda;

- ikterik olgularda < %1'in inerken
- anikterik olgularda %5-10 arasında olmakta

(Tosun S. Viral Hepatit 2013, ,Tabak F, Tosun S (eds.) s.27 ; Mısıık R ve ark. Ü Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırılan akut viral hepatitlerin etyolojik dağılımı (yayınlanmamış bilgi). Fattovich G, et. Al. Natural history of hepatitis B virus infection, and disease. Buti M , Esteban R (eds.) Permanyer Publication , 2005; p.45)



epidemiyolojik çalışmalar;

- kan donörleri,
- riskli davranışı bulunan bireyler (kontROLSÜZ seks, çok eşlilik, damar içi madde kullanıcıları v.b),
- uygunsuz şartlarda yapılan dövme, tatuaj, piercing, sünnet, traş , cerrahi ve dişe girişim gibi durumlar,
- sağlık çalışanları,
- sık kan transfüze edilenlerle,



- kan doku nakli yapılanlar,
- sıkı ve kalabalık yaşam alanları (askeri birlik, yatılı okullar, mental retarde klinikleri),
- doğum öncesi ve evlilik öncesi taramalar,
- laboratuvara gelen örnekler ve
- çok az sayıda toplum taramaları ile elde edilmiş (toplum taramalarında bilimsel istatistik metodlarının kullanıldığı çalışma sayısı çok çok az) (Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B’nin epidemiyolojisi, Viral Hepatit 2013, ,Tabak F, Tosun S (eds.) 2013, s.27; Mısıktık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. . Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) 2001; s. 9; Tözün N, et. al. 2010 Boston USA , Poster No:789, Hepatology Vol 52 S1:697A)



- hepatit B için parenteral bulaşabilen diğer etkenler gibi (KKKA, Sifiliz, HC, HIV, Ebola v.b) birçok risk grubu tanımlanmış
- tanımlanan çalışmalardan çıkartılan sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından derlenmekte ve yayınlanmakta

(www.who.com)

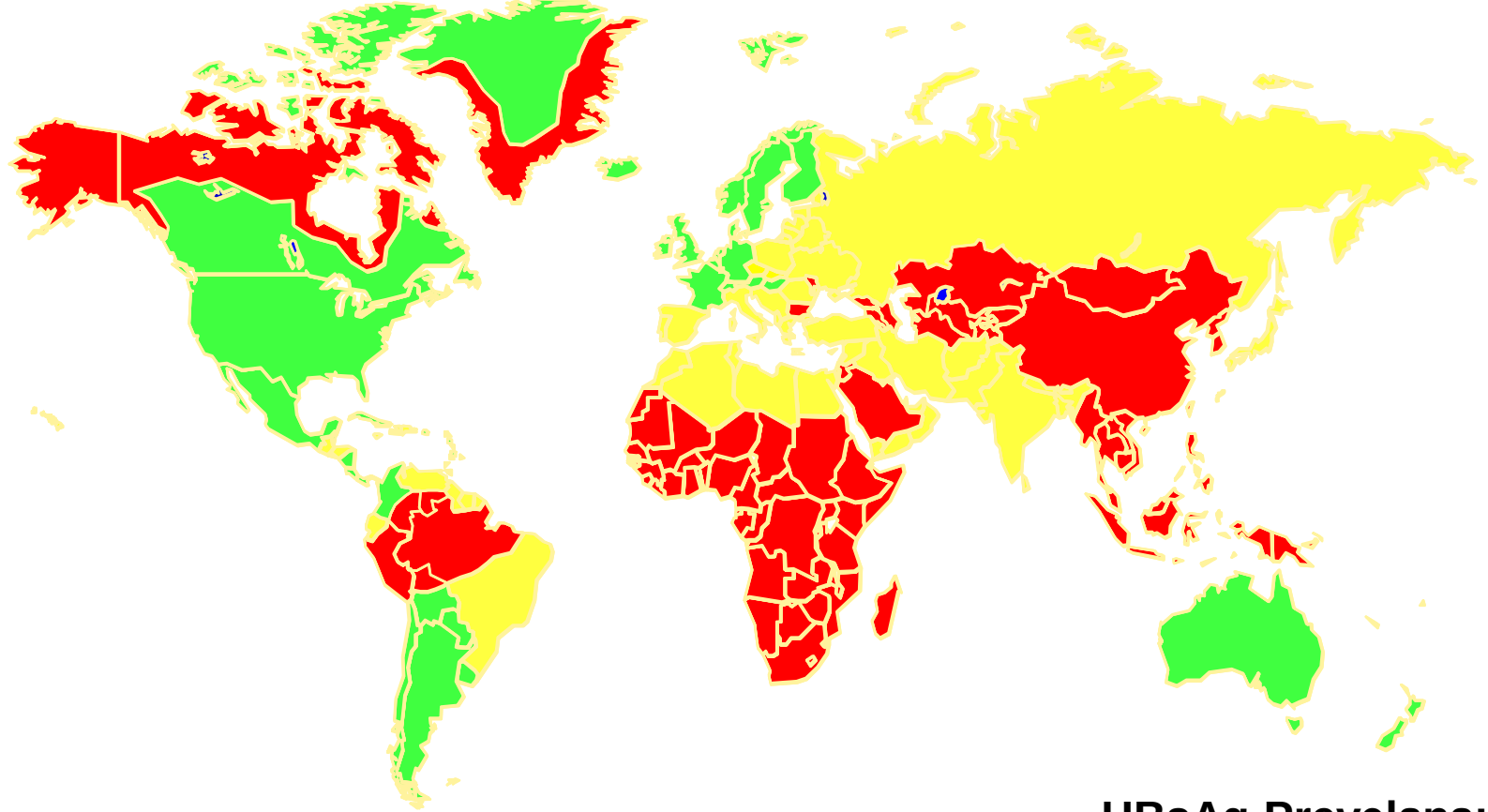


HBsAg POZİTİFLİĞİNE GÖRE 3 EPİDEMİYOLOJİK BÖLGE

- 1-Düşük: HBsAg prevalansının % 0.25-2 (Kuzey Amerika , Kanada, Kuzey Avrupa, İngiltere)
- 2-Orta: HBsAg prevalansı %2-7 arasında olan ülke ve bölgeler, .Ülkemizin de içinde bulunduğu, Akdeniz Bölgesi ülkeleri, Balkanlar, Güney Amerika'daki bazı ülkeler. ,
- 3- Yüksek: HBsAg prevalansı > %7 olduğu ülkeler- bölgeler- Doğu , Güneydoğu Asya, Afrika, Güney Amerika'nın bazı ülkeleri ve Alaska .ile Ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesi.



Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Dünyadaki Dağılımı



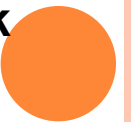
- Tüm dünyada >350 milyon kronik taşıyıcı
- Önde gelen 9. ölüm nedeni
- Kronik HBV taşıyıcılarının yaklaşık %75'i Asyalı

HBsAg Prevelansı (%)

■ ≥8: Yüksek

■ 2-7: Orta

■ <2: Düşük



bulaş yolları;

- düşük endemisite bölgelerinde damar içi madde bağımlıları ve cinsel temas ile olurken
- hiperendemik bölgelerde (Tayvan, Güneydoğu Asya , Güneydoğu Anadolu) perinatal ve cinsel yol ile olmaktadır (www.who.org; Dienstag JL, Delemos AS. In Principle and Practice of Infectious Disease Bennett JE, et al. (eds.) Vol 1, eight eds. 2015; p.1439)
- ancak ülkemizin diğer yerlerinde ve diğer orta endemisite bölgelerinde bulaş çok dağınıklık göstermekte (Mistik R et. al. Tr J Med Scien 1994; 22:277)



Tablo 2. AVHB'li olgularda saptanan bulaş yolları ve risk faktörleri

Bulaş yolu veya risk faktörleri	Sayı	Yüzde
Cerrahi girişim	62	13.2
Eşin taşıyıcı olması	43	9.2
Dişe girişim	41	8.8
Sağlık personeli	36	7.7
Ev içi temas	35	7.5
Transfüzyon	19	4
Devamlı berberde sakal traşı, manikür, pedikür yaptırma	11	2.4
Şüpheli enjeksiyon	10	2.2
Damar içi uyuşturucu ilaç	1	0.2
Hemodiyaliz	1	0.2
Akupunktur	1	0.2
Bulaş yolu saptanamayan	208	44.4
Toplam	468	100

bu çalışmada bulaş yolu saptanamayan %50'ye yakın olgu da bildirilmiş

dünyada ve hepatit C'de de benzer oranlar ifade edilmekte

bunun bir nedeni belki de anamnez ama belki de daha önemlisi HBV'nün oda ısısında bir hafta canlılığını devam ettirebilmesi ve

duyarlı kişiye bulaşın enfekte materyelin 0.0001 mL'si gibi çok düşük miktarı ile olabilmesi

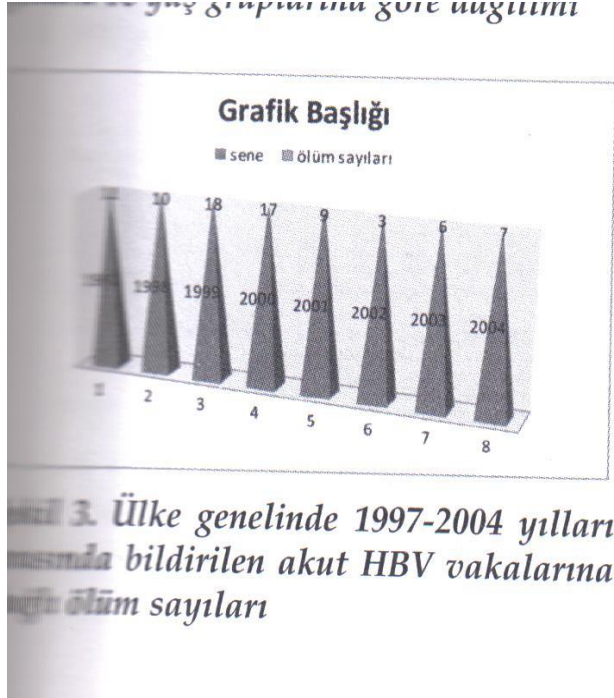
kazaen iğne batmalarında HBeAg pozitif ise; duyarlı bir kişiye bulaş oranı %.37-62 iken HBeAg negatifte bu oran % 23-37 (

Wenzell Nosocomial infections; Dienstag JL, Delemos AS. In Principle and Practice of Infectious Disease Bennett JE, et al. (eds.) Vol 1, eight eds. 2015; p.1439 ; Mısıktık R et. al. Tr J Med Scien 1994; 22:277)

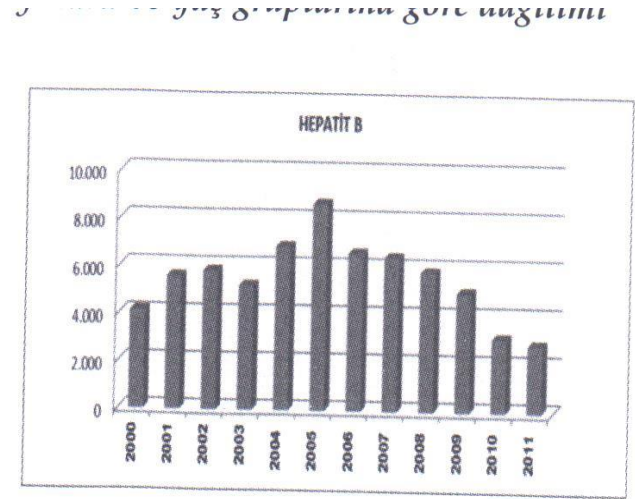


- akut viral hepatit B bildirimi zorunlu bir hastalık
- T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre olgu sayılarında belirgin azalma olduğu görülmekte (2000 yılında 4000'nin biraz üzerinde, 2005'te 8663 ve daha sonra gittikçe azalarak 2011'de 2835)
- olguların çok büyük kısmı 20-44 yaş aralığındaki kişiler olup % 65'i erkek (www.saglik.gov.tr)

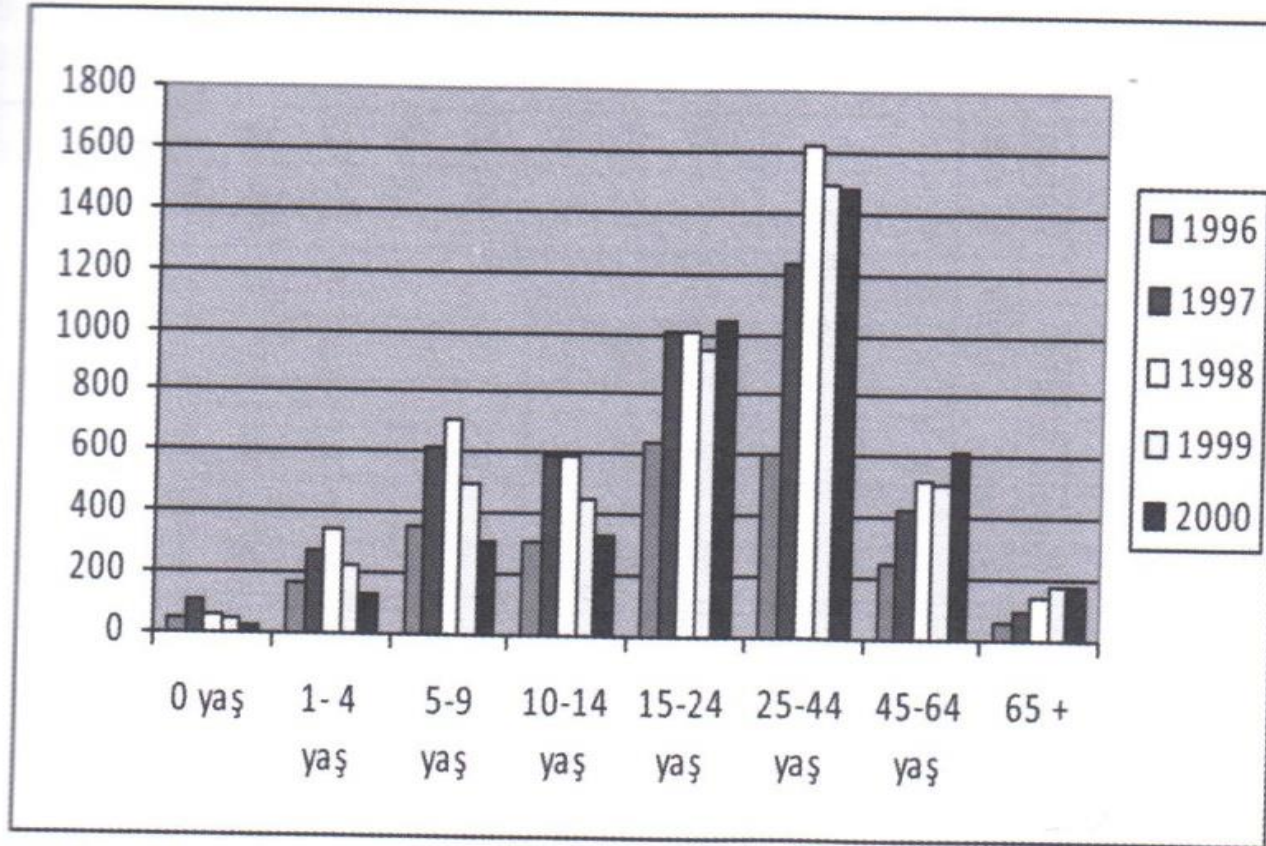




Şekil 3. Ülke genelinde 1997-2004 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarına bağlı ölüm sayıları



Şekil 5. 2000-2011 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen B tipi hepatit olgu sayıları



- ülkemizde HBsAg tarama sonuçları en geniş şekilde kan donör çalışmalarından gelmekte
- ancak toplumu yansıttığını söylemek çok olası değil
- çünkü kan donör tarama programlarının iyileştirilmesi, mükerrer donör olanlar ve daha önce pozitif bulunup reddedilenlerin durumu ve sağlıklı gibi görünen 18-60 yaş grubu olması önemli nedenler
- son iki dekatta kan donöründe prevalansın %4.19 dan %0.85 e düştüğü görülmüş
- rutin aşı programının 1998 de başladığı düşünüldüğünde bu prevalansın daha da düşeceği öngörülebilir (Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B’nin epidemiyolojisi, Viral Hepatit 2013, ,Tabak F, Tosun S (eds.) 2013, s.27; Mısıktık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. . Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) 2001; s. 9)



DONÖRLER ARASINDA HBsAg POZİTİFLİĞİ

- 2000 yılından itibaren yapılan ve ulaşılabilen hiçbir çalışmada (Afyon hariç: %8.7, 2007’de 37253 donörde %1.91) %5’in üzerinde HBsAg pozitifliği bildirilmemiş
- 1985-1998 5.420.125 %5.1
- 2000-2005 1.046.135 %2.97
- 2008-2012 5.011.701 %0.85



KIZILAY DONÖR TARAMALARI (1998-2004)

	<u>Sayı</u>	<u>HBsAg %</u>
Sivil donör	6240130	4.19
Asker donör	155.999	4.2

(Tosun S. Viral Hepatit 2013, Tabak F, Tosun S. Eds. 2013:27-80)



KIZILAY DONÖR TARAMALARI (2008-2012)

	<u>Sayı</u>	<u>HBsAg %</u>
Sivil donör	4510207	1.1
Asker donör	501494	1.4

(Tosun S. Viral Hepatit 2013, Tabak F, Tosun S. Eds. İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:27-80)



KIZILAY DIŞI KAN MERKEZ VERILERI

Yıl	Sayı	HBsAg %
1985 -1999	755.271	5.2
2000-2005	1.046.135	2.97
2001-2012		1.2-4.58



KIZILAY

Yıl	Sayı	HBsAg
		%
1989-2004	6.240.130	4.19
2008-2012	4.510.207	0.85



ASKER

Yıl	Sayı	HBsAg
		%
1985-2000	94.232	7.4
1995-2004	155.999	4.2
2008-2012	501.494	1.4

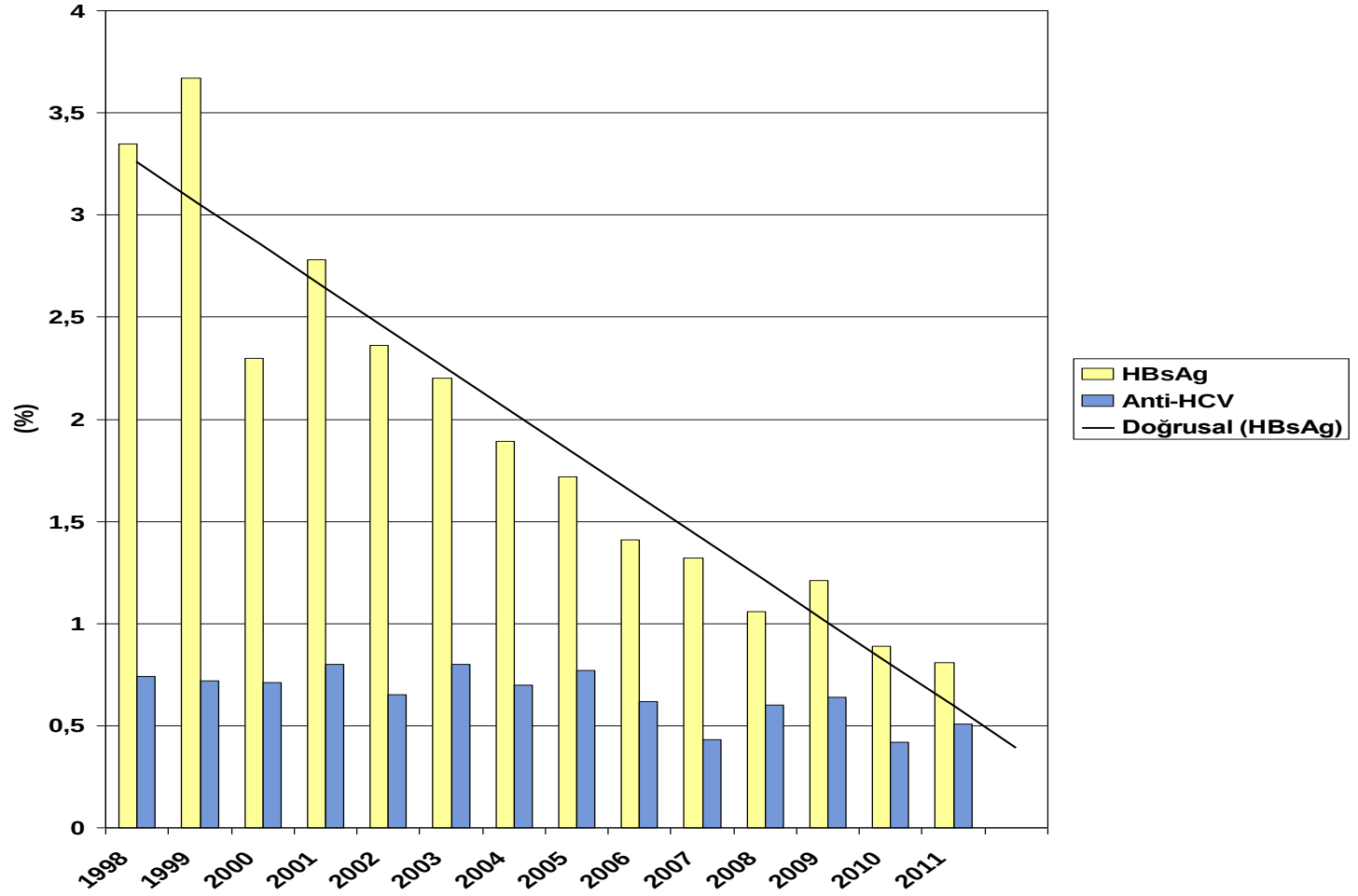


Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi

Yıl	HBsAg (%)	Anti-HCV (%)	Taranan donör sayısı (n)
1998	3,53	0,74	11.201
1999	3,67	0,72	22.020
2000	2,3	0,71	23.832
2001	2,78	0,8	27.466
2002	2,36	0,65	22.169
2003	2,2	0,8	17.090
2004	1,89	0,7	18.810
2005	1,72	0,77	21.285
2006	1,41	0,62	18.528
2007	1,32	0,43	16.351
2008	1,06	0,60	17.390
2009	1,21	0,64	17.651
2010	0,89	0,42	20.635
2011 (8 ay)	0,81	0,51	14.315
TOPLAM: 268.743			



Grafik 1: Yıllara göre HBV ve HCV seropozitiflik oranları



- donör tarama programlarının iyileştirilmesi
- 1986'dan itibaren kullanılan disposibıl tıbbi malzemeler
- artan toplum bilinci
- aşılama ?



bilimsel istatistik yöntemlerinin kullanılarak yapılan bir örneklemede;

- HBsAg pozitifliği %4,
- anti-HBc IgG %30.6 ve
- anti-HBs pozitifliği %30 olarak bulunmuştur (Tözün N, et. Al. 2010 Boston USA , Poster No:789, Hepatology Vol 52 S1:697A)



TKAD (2008-2011)

- EurostatNUTs'2 programı
- 23 ayrı bölge kırsal ve şehir
- 5471 kişi
- HBsAg %4
- anti-HBc total %30.6



<u>Yaş</u>	<u>HBsAg %</u>
18-29	2.7
30-39	3.9
40-49	4.6
50-59	5.3
60-69	4.4
70>	4.4



sağlık çalışanları (risk grubu?);

- üniversal enfeksiyon kontrol önlemleri ve
- aşılamanın sağlık okullarına başlarken veya eğitim sırasında yapılması gibi sebepler toplum taramalarından çok farklı bir prevalansa sahip olmadığını göstermekte (1989-99 %4.8, 2000-2011 %2.17-2.19) (Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B’nin epidemiyolojisi, Viral Hepatit 2013, ,Tabak F, Tosun S (eds.) 2013, s.27; Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. . Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) 2001; s. 9)
- ancak aşı dönemi öncesi , yardımcı sağlık hizmetlerinde yer alan personelde çalışma yılı ile paralel prevalansın arttığı da görülmüş (Mıstık R .yayınlanmamış bilgi).



SAĞLIK ÇALIŞANLARI

Yıl	Sayı	HBsAg
		%
1989-1999	14.223	4.8
2000-2005	5504	2.19
1998-2012	12.605	2.17



SAĞLIK ÇALIŞANLARI

1989-2012

- HBsAg %4.8'den %2.17
- Anti-HBs %26.4'ten %86.9 a çıkmış

(Mıstık R. Ed.Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007:10-50; Mıstık R, Balık İ. Ed.Kılıçturgay K, Badur S, Viral Hepatit 2001:10-55 Tosun S. Ed. Tabak F, Tosun S. Viral Hepatit 2013, 27-80)



- hemodiyaliz olguları (risk grubu);
- son iki dekat karşılaştırıldığında %10.1 den % 3.9'a düştüğü saptanmış (Serdengeçti K ve ark. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz-Transplantasyon kayıtları. Türk Nefroloji Derneği yayınları 2010)
- aşılama , diyaliz makinalarının ayrılması, sıkı hastane enfeksiyon kontrol önlemleri



kompakt bir grup olan hemodiyaliz olgularında aşı dışı koruyucu önlemler ve daha çok aşılama ile prevalans azalması belirgin

1998'de %11.9 HBsAg, %40.6 anti-HBs (+)

2000-2005 %7.1 HBsAg (+),

2011'de %3.9 HBsAg (+)



perinatal bulaş;

- iki çalışmada (Bursa ve Ankara) HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere bulaşın çok düşük olduğu belirlenmiş (%7 civarında) (Mistik R, Baran B. Mikrobiyol Bült, 1993; 27:143; Özsoylu Ş. AJDC 1993; 147:143)



HB'DE PERINATAL BULAŞ

- 609 annenin 19'unda (%3.1) HBsAg (+)
- doğan 19 bebeğin 6'ının (%31) kordon kanında HBsAg (+),
2'inde (%33.3) HBeAg (+)
- altı ay sonra gelen 15 bebekten 1'inde (%6.6) HBsAg (+),
HBeAg (+) (Mıstık R, Baran B. Mikrobiyol Bült, 1993; 27:143)
- benzer bulgular Özsoylu tarafından da bildirilmiş (Özsoylu Ş. AJDC
1993; 147:143)



KKH'DA HEPATİT B

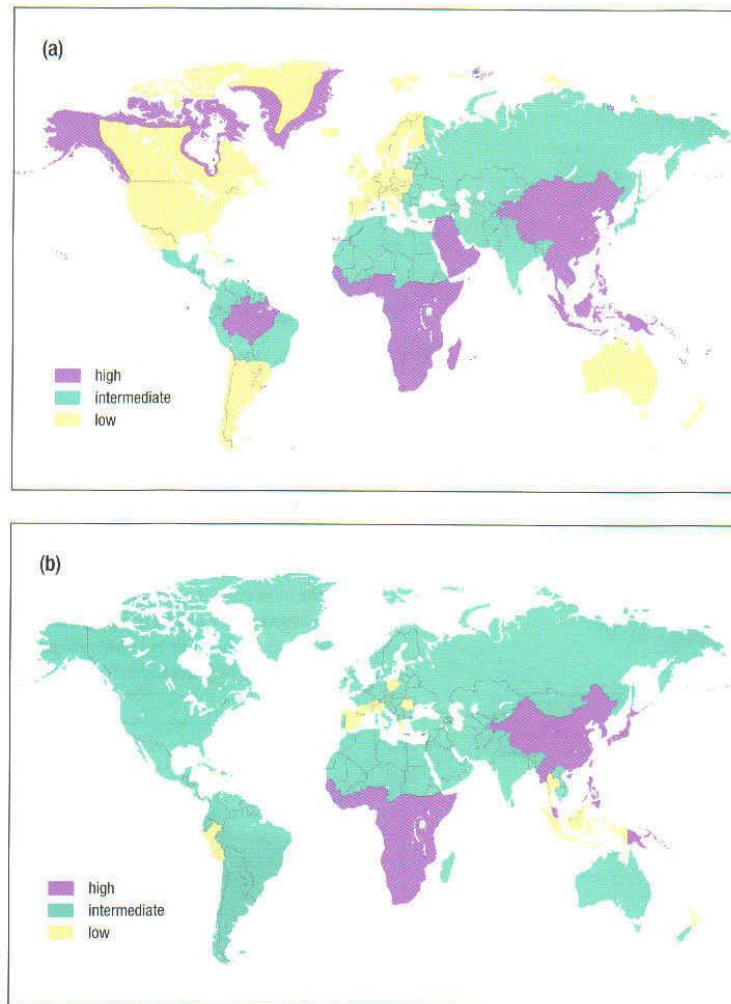
<u>KKH</u>	<u>HBsAg%</u>
------------	---------------

716	57.3
-----	------

(Mısıktık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. İç. Kılıçtugay K, Badur S (eds.) Viral Hepatit 2001, 1. baskı, VHSD Yayını, Deniz Ofset, 2001; s. 9-55)



Figure 13.2 Geographical correlation between the global incidences of HBV carrier state (a) and hepatocellular carcinoma (b).



HSK'DA HEPATİT B

HSK HBsAg%

278

47.8

(Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. İç. Kılıçtugay K, Badur S (eds.) Viral Hepatit 2001, 1. baskı, VHSD Yayını, Deniz Ofset, 2001; s. 9-55)



aşının hepatit B epidemiyolojisine etkisi

- bu yıl 18'ine girecek gençlerle önceki yıllardaki aynı yaş grubunu karşılaştırılarak verilebilir (hepatit B aşısı 1998'de rutin aşı programına girdiği için) .
- olumlu katkısı olacağı kesin
- değişik çocuk yaş gruplarındaki veriler HBsAg prevalansının azaldığını göstermekte (Tosun S. Viral Hepatit 2013,Tabak F, Tosun S. Eds. 2013:27-80)



erişkin şahıslardaki bir çalışmada 2000'den 2010 yılına doğru HBsAg pozitifliğinin %12.3 ten %5'e gerilediğini, ancak anti-HBs pozitif bireylerin %43.3'ünün anti-HBc IgG pozitif (hala HB geçirilerek bağışık olduğu)

bildirilmiş (Ergunay K ve ark. Epidemiologic trends in HBV infections at a reference centre in Turkey: an 11 year retrospective analysis. Ann Hepatol 2012; 11: 672-8.).

ulusal s rveyans sistem kayıtlarına göre 1990'dan itibaren artan trend daha sonra durağan hal almış ve 2005'ten itibaren azalmaya başlamış

en çarpıcı azalma 15 yaşından küçük çocuklarda saptanmış ve bunun nedeninin yaygın aşı uygulamaları ile yakala ve aşıla stratejilerinin etkinliği olarak gösterilmiş (Ay P. ve ark. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. Eur Surveill 2013 Nov 21; 18(47). Pii:20636 Epub).



2000'e kadar değişik çocuk yaş gruplarında(0-18 yaş);

- HBsAg %0-13 (0-7.9)
- Anti-HBs %0-44 (0-19.6)

2000'den sonra

- HBsAg %0-6.2,
- anti-HBs % 0-100,
- aşılama oranları %38-89

(Mistik R. Ed.Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007:10-50; Mistik R, Balık İ. Ed.Kılıçturgay K, Badur S, Viral Hepatit 2001:10-55 Tosun S. Ed. Tabak F, Tosun S. Viral Hepatit 2013, 27-80)



HEPATIT B SONUÇ

- erişkin taramaları HBsAg pozitiflik oranını %4 olarak veriyor,
- donörler arasında prevalansı azalıyor (donör tarama programları)
- HSK'lu olguların yaklaşık yarısından fazlasından sorumlu (erişkin aşılması??)
- perinatal bulaş riski düşük (Bursa-Ankara), bulaş yolu dağınık (evlilik öncesi taramalar)
- adolesan çağından itibaren tepe düzeylere ulaşıyor (adolesan-erişkin aşılması?)



HEPATIT B- SONUÇ - II

- erkek cinsiyette prevalansı daha fazla
- olguların %50'ine nasıl bulaştığı bilinmiyor
- taşıyıcılarda HBeAg pozitifliği düşük, preC/C mutant suş oranının da düşük olduğu varsayılabilir
- ülkemizde %100 genotip D dolaşıyor



HEPATİT B- SONUÇ - III

- çocuk yaş grubunda aşı; erişkin yaş gruplarında daha çok aşı dışı korunma önlemleri (tek kullanımlık malzeme, evlilik ve preoperatif taramalar v.b.) bulaş zincirini keserek ve
- kısmen toplumun bilinçlendirilmesi ile

yıllar içinde HBsAg prevalansının daha da azalacağı öngörülebilir



SON SÖZ

- 1986'dan itibaren diposıbil malzemelerin kullanılması,
- risk gruplarının belirlenmesi,
- kan donör tarama programlarının iyileştirilmesi,
- preoperatif ve evlilik öncesi taramalar ve
- bazı özel sektör firmalarının işçi alımlarında tarama yapması,
- taşıyıcıların aile çevresinin taranması

epidemiyolojik önemli
değişimlere neden olmuştur







KAYNAKLAR

-
- 1- Lai CL. Discovery and Classification. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.1-8.
- 2- Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) Viral Hepatit Savaşım Derneği, Deniz Ofset, 1. Baskı , 2001; s. 86-120.
- 3- Kann M. Structural and molecular virology. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.9-22.
- 4- jilbert A R, Burrell CJ, Triatni M, and Kann M. Hepatitis B virüs replication. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.43-53.
- 5-Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B’nin epidemiyolojisi: Yayınların metaanalizi. Viral Hepatit 2013, ,Tabak F, Tosun S (eds.) İstanbul Tıp Kitabevi, 2013, s.27-80.
- 6-Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. . Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds.) Viral Hepatit Savaşım Derneği, Deniz Ofset, 1. Baskı , 2001; s. 9-55.
- 7-Carman WF, Zanetti AR, Karayannis P, et al. Vaccine induced escape of hepatitis B virüs. Lancet 1990; 336:325-9.
- 8-Thomas HC. The emergence of envelope and precore/core variants of hepatitis B virüs: the potential role of antibody selection. J Hepatol 1995; 22 (suppl): 1-8.



- 9-Zanetti AR, Tanzi E, Manzillo G, et al. Hepatitis B variant in Europe. Lancet 1988, ii:1132-3.
- 10-Shih C. Fonctional significance of naturally occuring hepatitis B virüs variants. In Hepatitis B virüs. Lai CL, and Locarnini S (eds.) International Medical Press 2002, p.23-41.
- 11-Mistik R, Helvacı S, Akalın H, Töre O. Uludağ Ü Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırılan akut viral hepatitlerin etyolojik dağılımı (yayınlanmamış bilgi).
- 12.Fattovich G, Zagni I, Olivari N, and Zanni S. Natural history of hepatitis B virus infection, and disease. Buti M , Esteban R (eds.) Permanyer Publication , 2005; p.45-58.
- 13-Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et. al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C, and D in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2010 October 29-November 2, 2010, Boston USA , Poster No:789, Hepatology Vol 52 S1:697A.
- 14-www.who.org (DSÖ wb sitesi)
- 15- Dienstag JL, Delemos AS. Viral Hepatitis. In Principle and Practice of Infectious Disease Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.) Vol 1, eight eds. Elsevier Saunders , Canada, 2015; p.1439-1468.
- 16-Mistik R, Kılıçturgay K, Gökırmak F, Akdiş AC, Töre O, Helvacı S. Evaluation of transmission routes of adult acute viral hepatitis B in Bursa region , Turkey. Tr J Med Scien 1994; 22:277-278.
- 17. www.saglik.gov.tr (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri)
- 18-Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz-Transplantasyon kayıtları. Türk Nefroloji Derneği yayınları 2010.
- 19-Mistik R, Baran B. HBsAg (+) annelerden doğamın bebeklere HBV ‘nun geçiş sıklığı. Mikrobiol Bult 1993; 27:143-149.
- 20-Özsoylu Ş. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. AJDC 1993; 147:143-144.
-

