

# IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



## UVHS

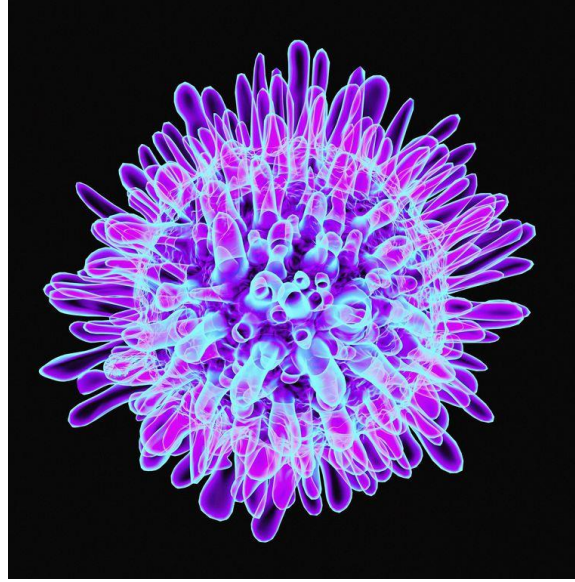
ULUSAL VİRAL HEPATİT  
SİMPOZYUMU



## KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

# Kronik HBV'de Değişenler Epidemiyoloji: Dünya ve Türkiye



Dr. Onur Ural  
Selçuk Üniversitesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



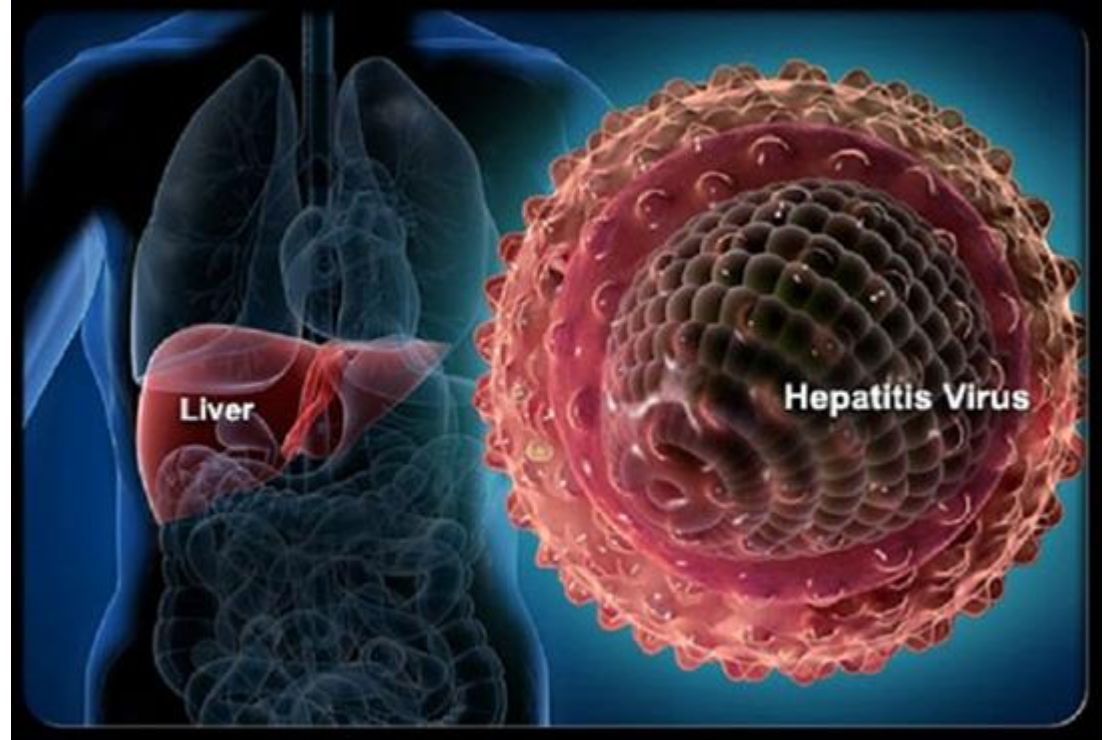
13 Mayıs 2017  
[onurural64@yahoo.com](mailto:onurural64@yahoo.com)

# HBV Epidemiyolojisine Genel Bakış



# 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, akupunktur, kulak deldirme, sünnet ...
- Düşük-orta endemisite bölgeleri



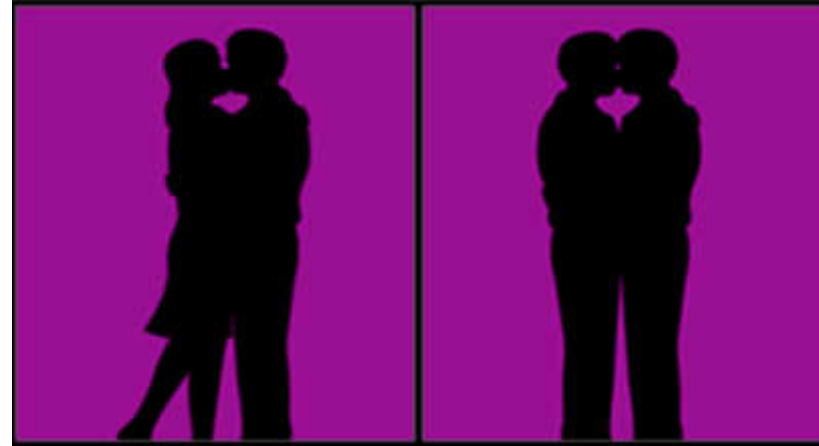
# Perinatal Bulaş

- 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 endemisite bölgelerinde problem
- ABD'de en sık bulaş yolu  
(%39 hetero - %24 homoseksüel)



# Horizontal Yolla Bulaş

- Aile içi yakın temas
- Kontamine havlu, diş fırçası, traş makinası, banyo malzemeleri...
- Dış ortamda yaşama ve cansız yüzeylerde bulunabilme
- Yüksek (daha az sıklıkla 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



# Geçmişten Günümüze HBV...

## İLK TANIŞMA....

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

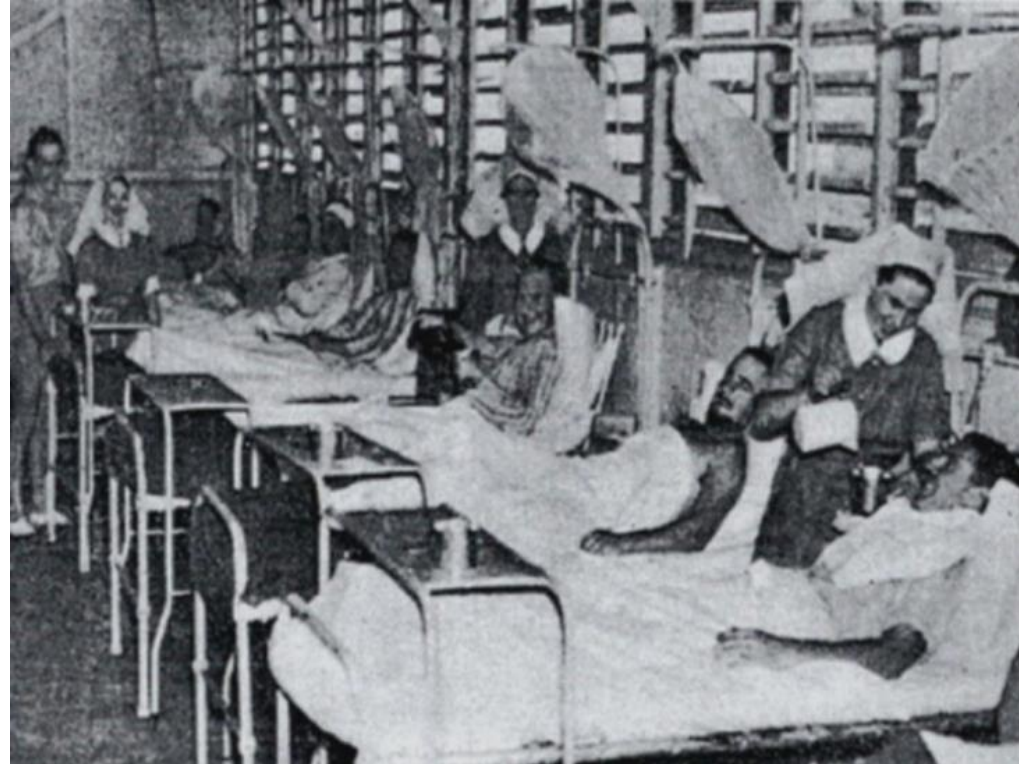
Lurman A."Eine icterus epidemic".*Berl Klin Wochenschr* (in German).1885;22:20-3.



# Geçmişten Günümüze HBV...

## İKİNCİ BULUŞMA...

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





Çok sayıda benzer salgınlar...

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

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

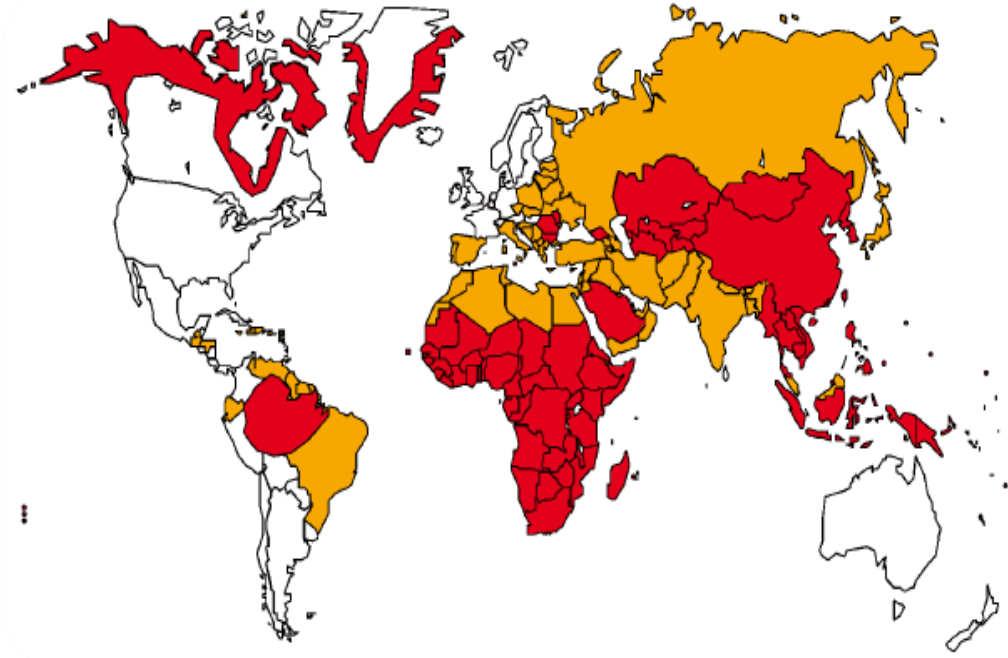
- 1965 yılı, B. Blumberg
- Avusturalya antijeni (HBsAg)

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: Küresel Bir Sağlık Sorunu

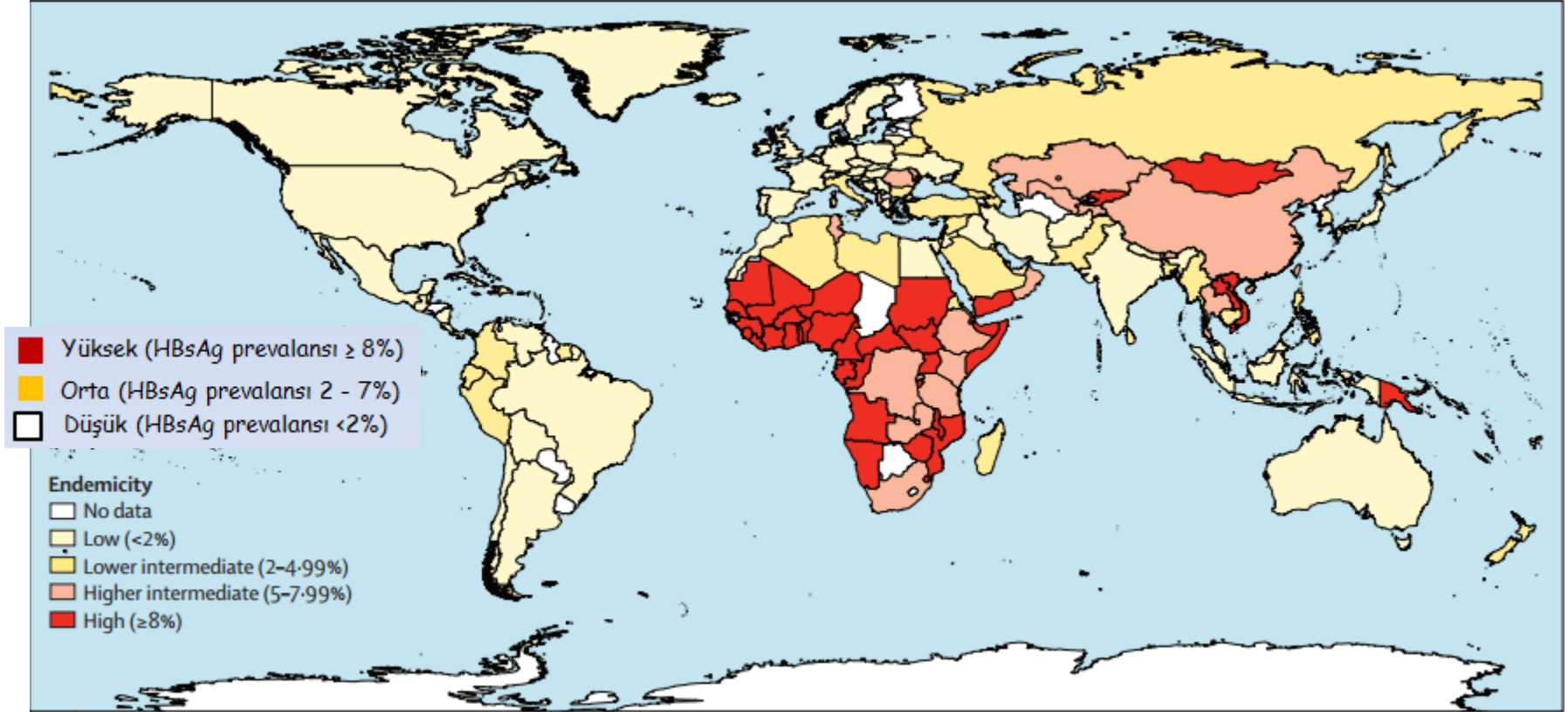


- Yüksek (HBsAg prevalansı  $\geq 8\%$ )
- Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)
- Düşük (HBsAg prevalansı  $< 2\%$ )

- 240 milyon KHB hastası mevcut
- KHB'ye bağlı siroz ve HCC nedeniyle yılda 686.000'den fazla ölüm
- Karaciğer transpl. %5-10 nedeni
- Aşı - %95 etkin (1982)
- HBsAg'nin küresel prevalansında azalma; 1990'larda: %4.2  
2005 yılında: %3.7



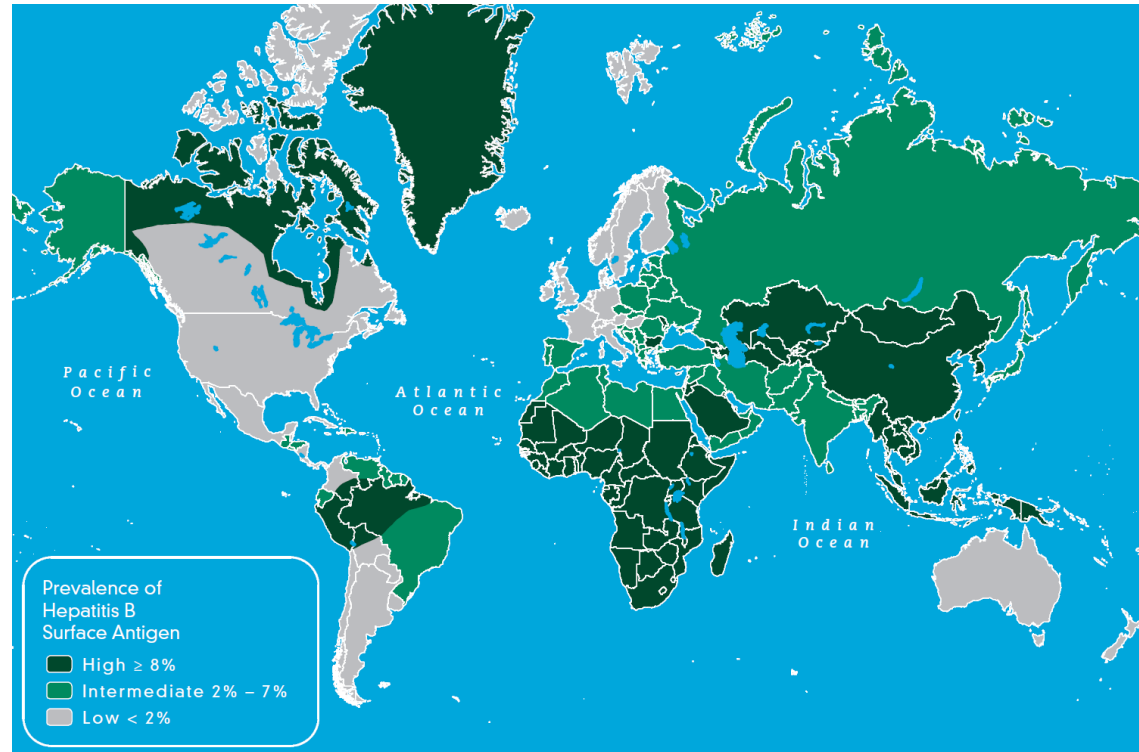
# Global Endemisite (1965-2013)



- HBV prevelansının en yüksek olduğu yerler;
  - Sub-Sahran Afrika
  - Doğu Asya
  - Batı Pasifik bölgesinde bazı ülkeler

# Düşük Endemisite Bölgeleri

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

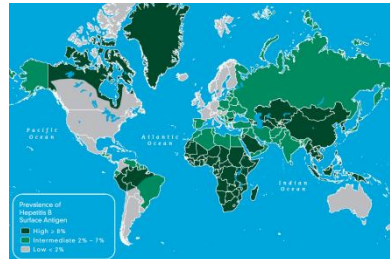


# Düşük Endemisite Bölgeleri

- ABD de HBsAg pozitifliği %0.27
- Yüksek endemisite bölgesinde doğduktan sonra ABD yaşayanlarda HBsAg pozitifliği %3.45
- 1974-2008 arasında ABD'ye göç edenlerde HBsAg pozitifliği %4.6
  - 1988 göç edenler içinde 30.000
  - 2006 göç edenler içinde 62.000



- Kanada'da HBsAg pozitifliği %0.71
- Yüksek endemisite bölgesinde doğduktan sonra Kanada'da yaşayanlarda HBsAg pozitifliği %1.6
- Kanada'ya göç edenlerde HBsAg pozitifliği %7.4



Papastergiou V, et al. Curr Hepatology Rep 2015;14:171-8.  
Mitchell T. PLoS One.2011;6(12):e27717  
Zhmag J. Can J Infect Dis. 2001 Nov-Dec; 12(6): 345-350.

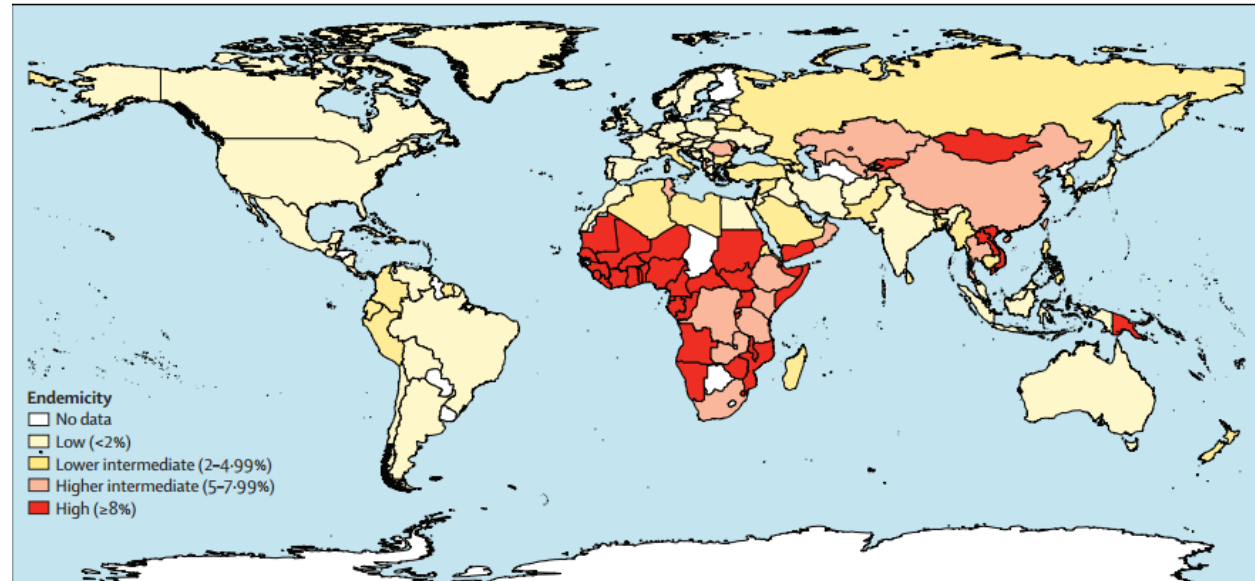
# Düşük Endemisite Bölgeleri

- Batı ve Orta Avrupa'da HBsAg pozitifliği <%0.5
- Göçmenler arasında HBsAg pozitifliği %7.2
- İV ilaç kullananlarda HBsAg pozitifliği %0-1.3
- Erkek homoseksüellerde HBsAg pozitifliği %1-4



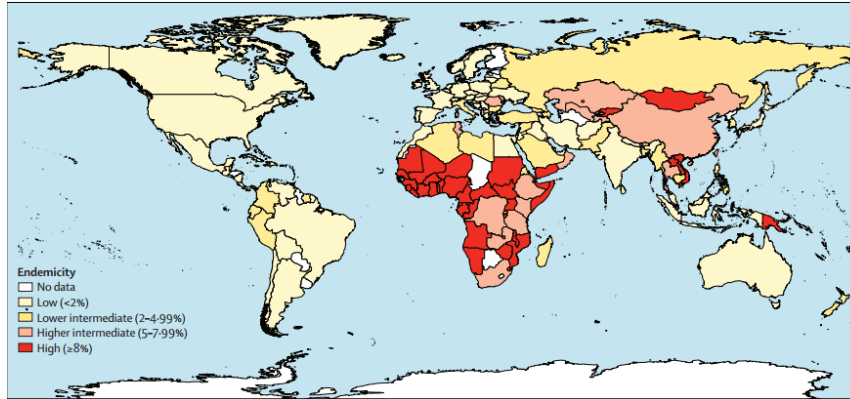
# Orta Endemisite Bölgeleri

- 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



# Orta Endemisite Bölgeleri

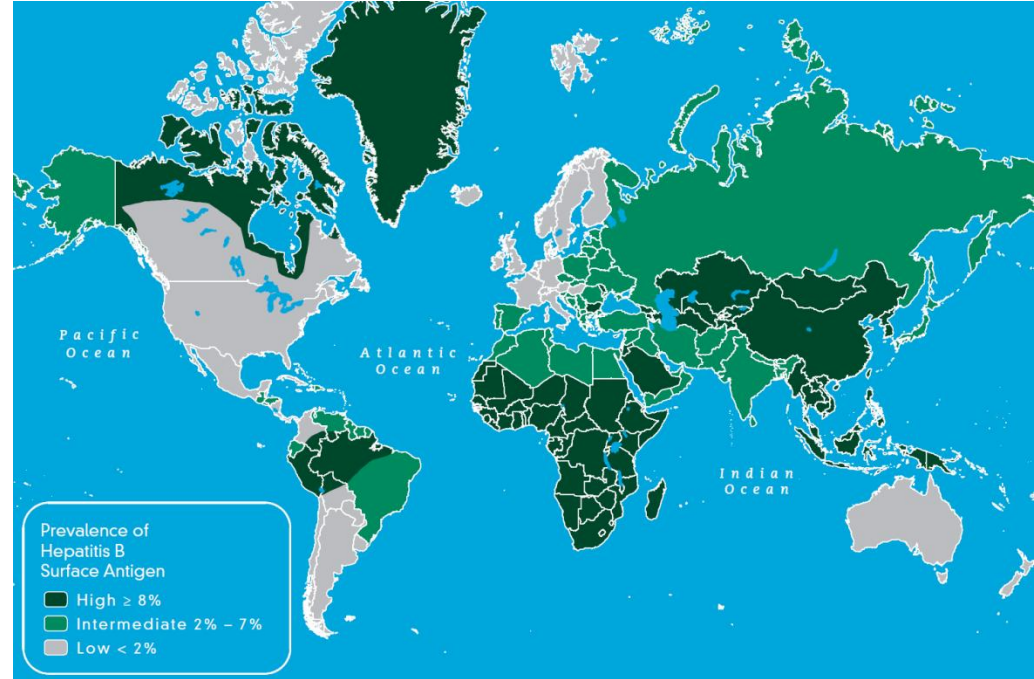
- Prevalans %2-7 (enfekte kişilerin %43'ü)
  - Düşük-orta endemisite ..... %2-4
  - Yüksek-orta endemisite ..... %5-7
- Suudi-Arabistan 1980 HBsAg pozitifliği %7 idi
- Aşılama programı ile 1997 HBsAg pozitifliği %0.3 (Orta endemisiteden-Düşük endemisiteye geçiş çabası)



Papastergiou V, et al. Curr Hepatology Rep 2015;14:171-8.  
Aljarbou AN. Int J Health Sci (Qassim). 2013 Nov;7(3):333-40

# Yüksek Endemisite Bölgeleri

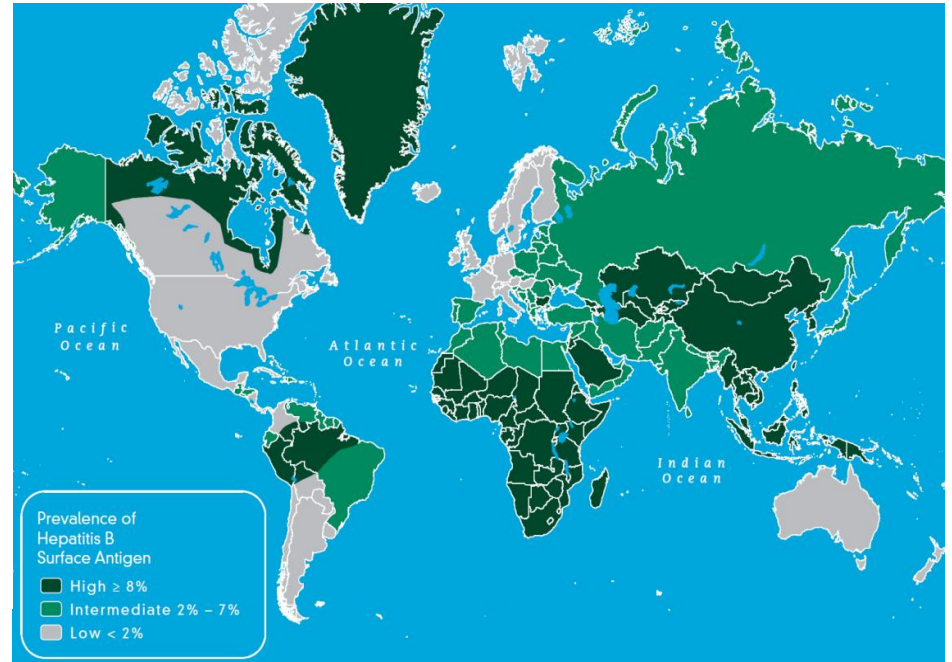
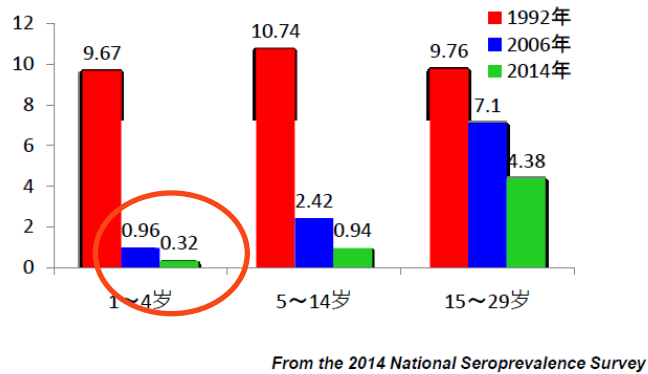
- Prevalans  $\geq$  %8 (enfekte kişilerin %45'i)
- Güneydoğu Asya, Çin, Tayvan, Alaska ve sub-Sahran Afrika
- Perinatal/erken çocukluk dönemi
- Vertikal, horizontal
- Enfeksiyon riski  $\sim$  %60
- Aşılanmanın etkisi en fazla bu bölgelerde gözlenir



# Yüksek Endemisite Bölgeleri

- Çin'de çocukluk çağında aşılma ile 5 yıl içinde
- HBsAg pozitifliği %9.7 den %1 düşürüldü.
- Etkisi: 16-20 milyon Kronik HBV gelişimi engellendi

## Çin'de azalan HBsAg prevalansı



# HBV Genotipleri

- Genotipler, subgenotipler
- 10 genotip (A-J)
- Farklı coğrafi dağılım
- Genotip ve genotip alt grupları;
  - Klinik sonuçlar
  - Tedavi yanıt oranları
  - Komplikasyon gelişme riski
  - Prognoz



# Review

## HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B

Beom Kyung Kim<sup>1</sup>, Peter A Revill<sup>2</sup>, Sang Hoon Ahn<sup>1,3,4,5\*</sup>

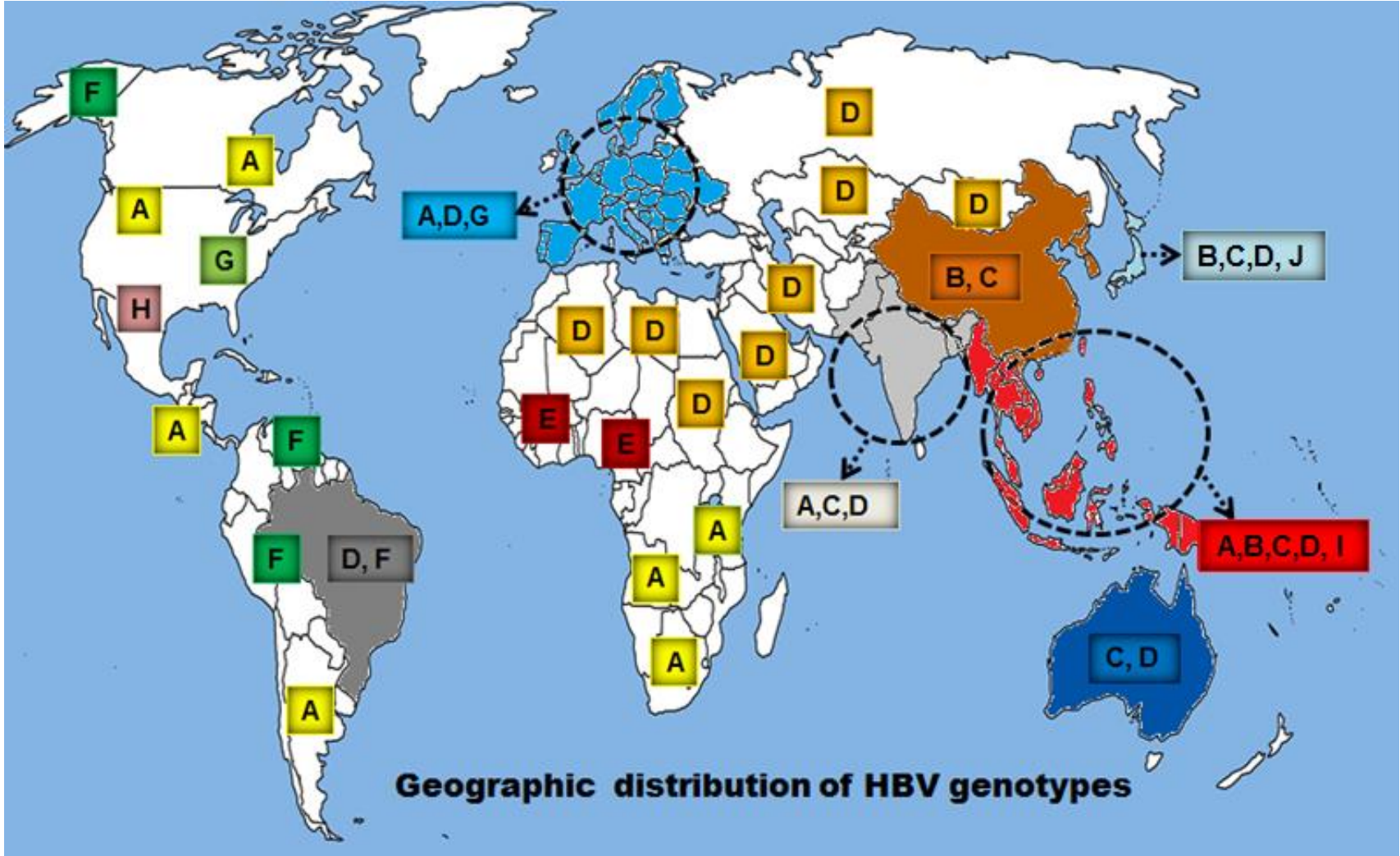
Table 6. Differences in disease progression, regarding progression to cirrhosis, HCC and liver-related death according to geographic area and HBV genotypes

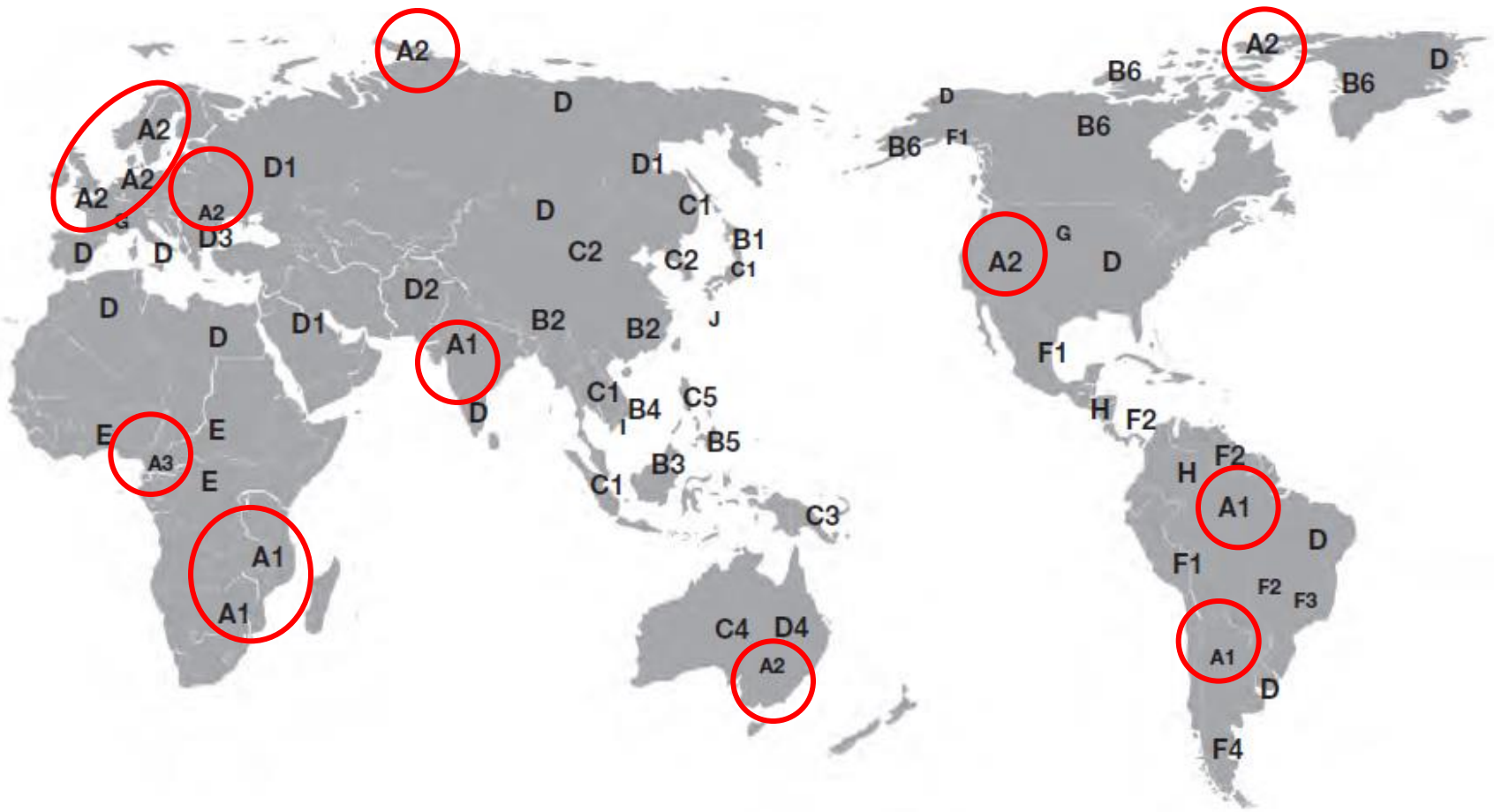
|                                                      | Asia                                                   | Africa                                                                    | Western Europe/<br>North America                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Dominant HBV genotype                                | B1, B2, C1, C2                                         | A1, E, D                                                                  | A2, D                                                  |
| Risk of cirrhosis <sup>a</sup> [122,126–129,131,132] | 1.6 in HBeAg-positive CHB<br>2.8 in HBeAg-negative CHB | Unknown                                                                   | 3.8 in HBeAg-positive CHB<br>9.7 in HBeAg-negative CHB |
| Risk of HCC                                          | High                                                   | High                                                                      | Relatively low                                         |
| Age at risk of HCC                                   | Older persons<br>(male>female)                         | Young males often without cirrhosis<br>(especially in HBV subgenotype A1) | Older persons<br>(male>female)                         |
| Mortality from HBV                                   | High                                                   | High                                                                      | Relatively low                                         |

<sup>a</sup>Expressed as incidence per 100 person-years. HBeAg, hepatitis B e antigen; HCC, hepatocellular carcinoma.



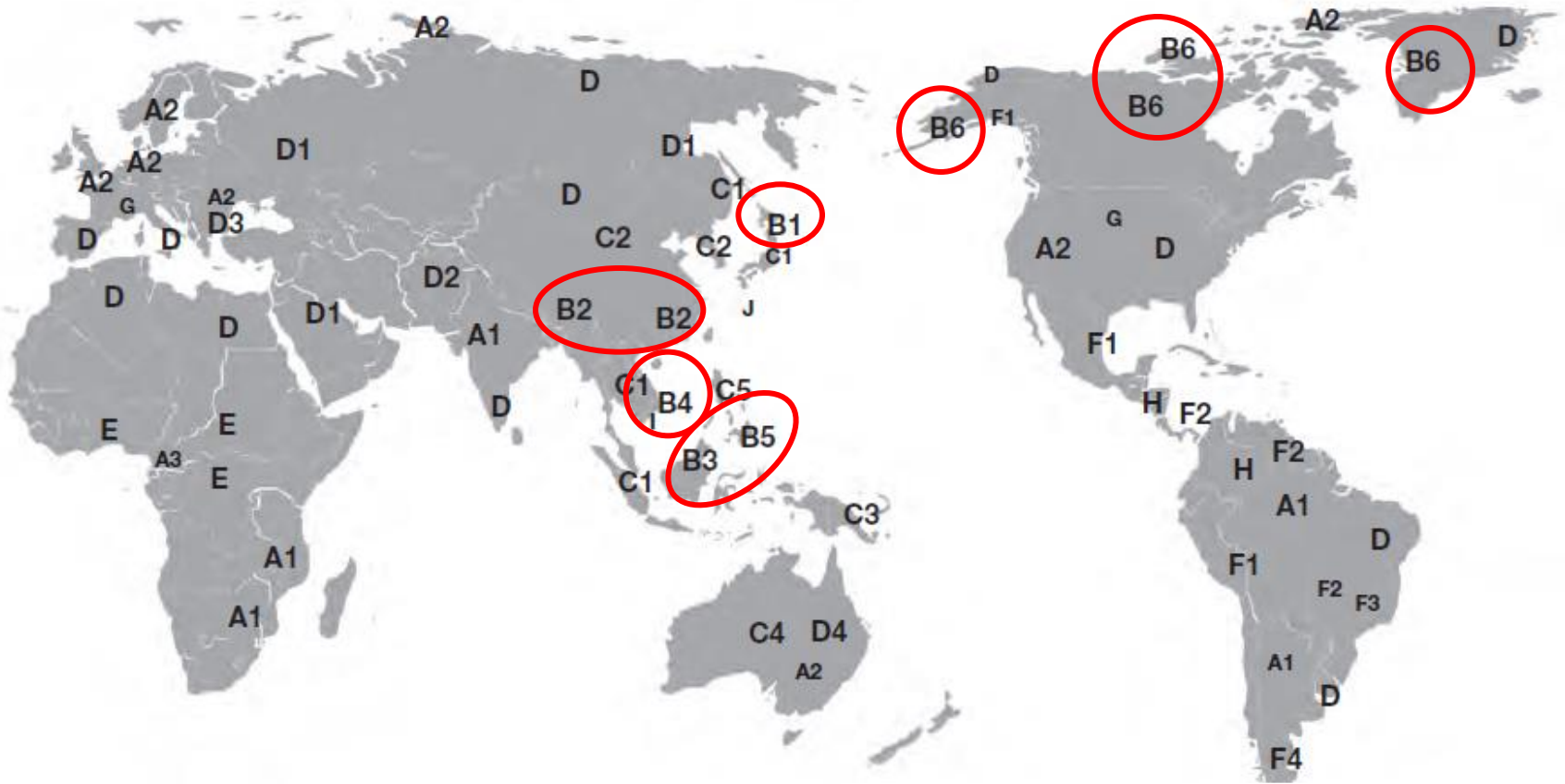
# HBV Genotiplerinin Dağılımı





|    |                                              |
|----|----------------------------------------------|
| A1 | Sub-Saharan Africa, India, Brazil, Argentina |
| A2 | Europe, United States, Arctic, Australia     |
| A3 | West Africa                                  |

**Genç erkeklerde siroz olmadan HCC  
HBeAg serokonversiyonu erken  
HCC ve siroz ileri yaşlarda görülür  
Veri yok**



B1

Japan

B2-5

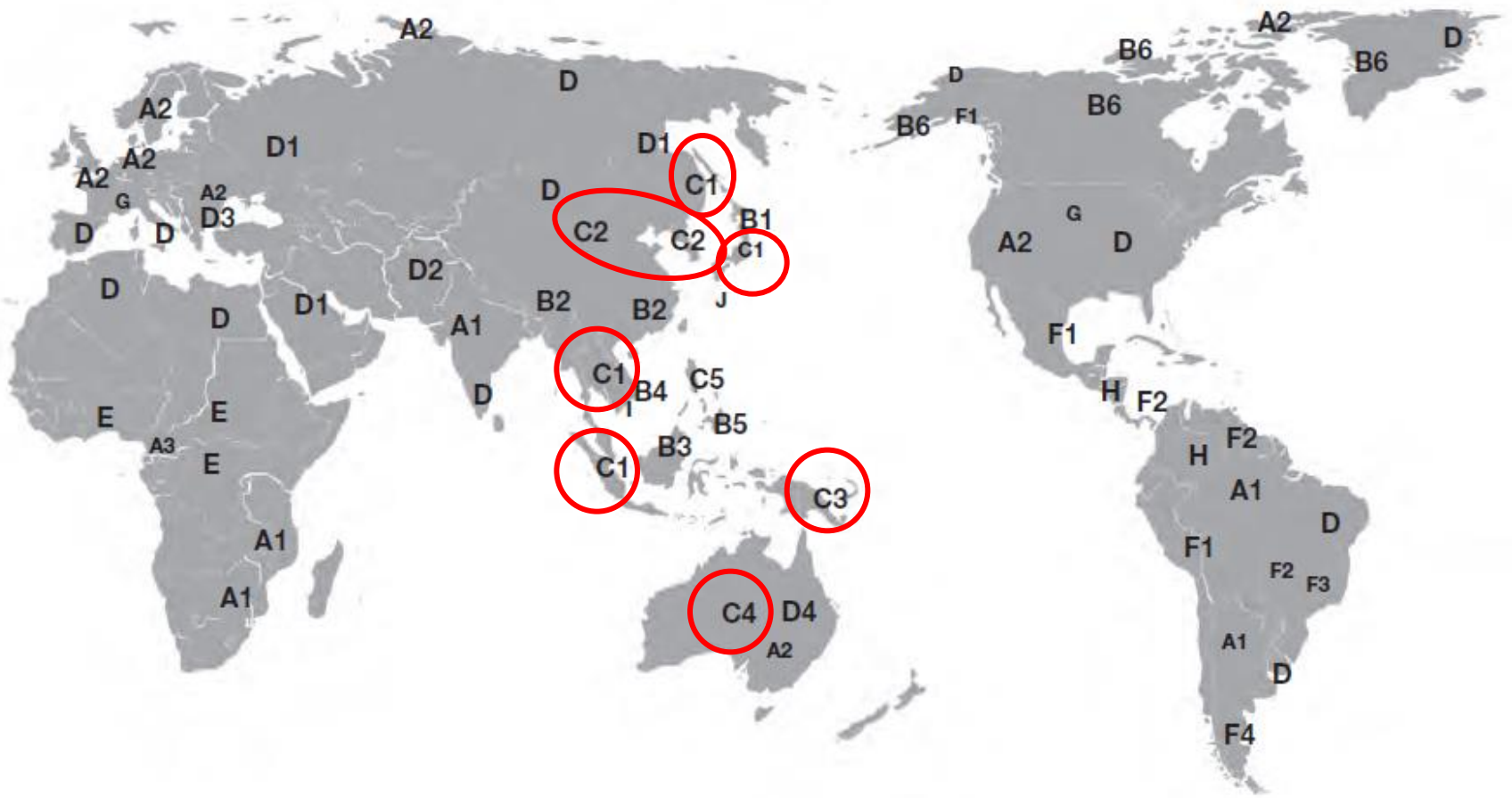
East Asia

HCC ve siroz ileri yaşlarda görülür  
HBeAg serokonversiyonu ileri yaşlarda  
HCC ve siroz genç yaşlarda görülür  
HCC ve siroz riski Genotip B1 den yüksek

B6

Alaska, Northern Canada, Greenland





C1-5

China, Korea, Southeast Asia, Japan,  
South Pacific Islands, Australia

**HCC ve siroz riski gelişme riski B den fazla  
HBeAg serokonversiyonu 1-3 dekatta oluşur**





D1-4

Russia, Middle East, Mediterranean,  
Mongolia, North Africa, Europe, Indian  
Subcontinent, Arctic, North and South Ameri  
Australia

**HBeAg negatif HBV, HCC ve Siroz ileri yaşlarda görülür**  
**Prekor mutantlar sıktır**

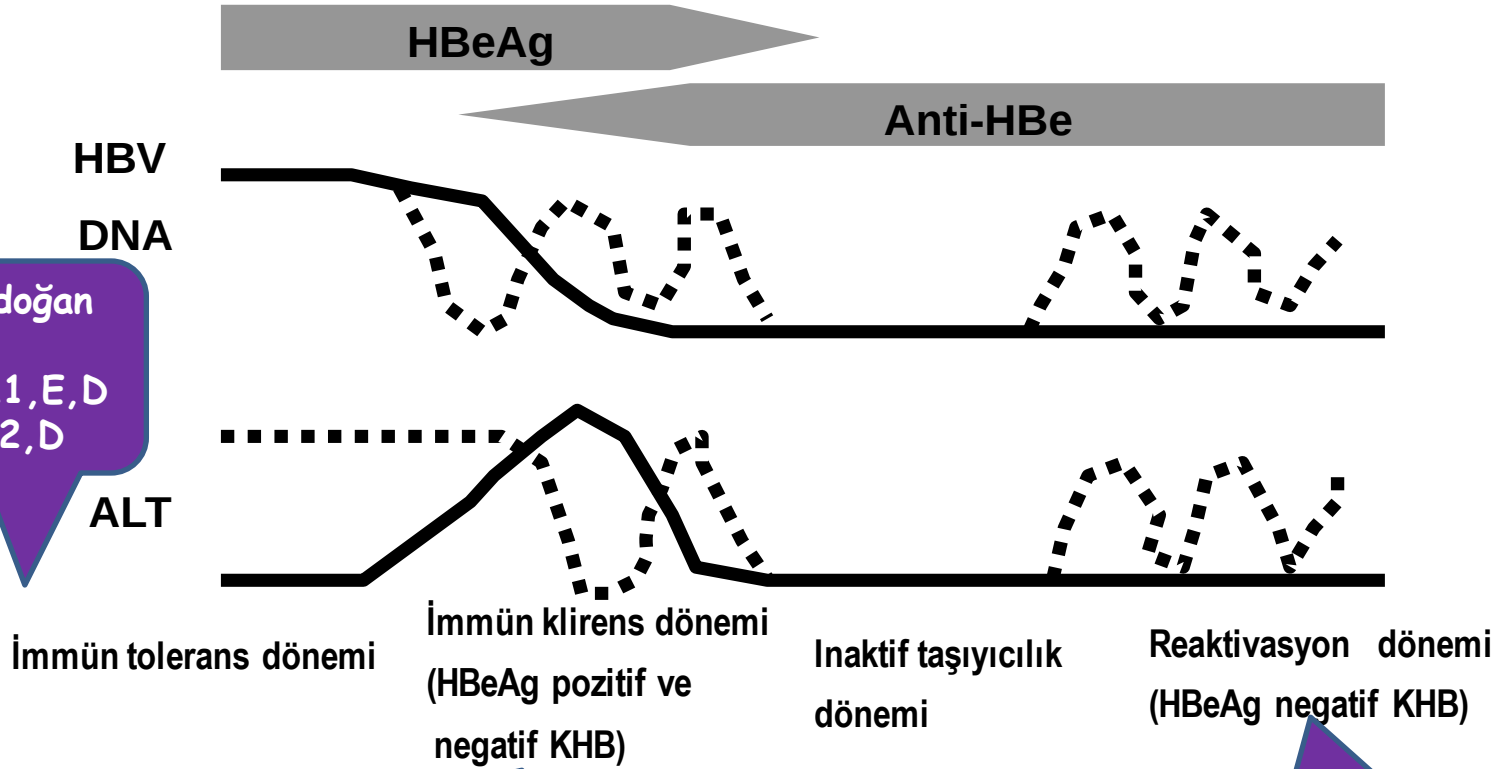




|      |                                                 |
|------|-------------------------------------------------|
| E    | West and Central Africa                         |
| F1   | Alaska, Central America, South America, Bolivia |
| F2,3 | I <sup>a</sup> Vietnam and Laos                 |
| F4   | J <sup>a</sup> Ryukyu Islands (Japan)           |
| G    | Europe, United States                           |
| H    | Central America, Amazon region                  |

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Both precore and BCP mutations are common.                                          |
| Associated with HCC, which developed in children and young adults in Alaska only    |
| Not studied.                                                                        |
| Not studied.                                                                        |
| with HDV coinfection.                                                               |
| Not studied.                                                                        |
| Almost exclusively found in persons coinfecting with other HBV genotypes, mainly A. |
| Not studied.                                                                        |

# Kronik HBV Enfeksiyonunun doğal seyri



Asya-Yenidoğan  
B,C  
Çocukluk A1,E,D  
Erişkin A2,D

B > C 10 yıl önce klirens  
Klirens A1,A2,D erken

D diğerlerinden sık

# HBV Genotiplerinin klinik bulgular, tedavi ve prognoz üzerinde etkileri var mı?

- Siroz ve HCC Genotip C > Genotip B
- Lam dirençli varyantlar Genotip B > Genotip C
- Akut hepatit daha çok Genotip D de görülüyor

# HBV Genotiplerinin klinik bulgular, tedavi ve prognoz üzerinde etkileri var mı?

- ALT artışı, Siroz gelişim Genotip A > Genotip D
- Hızla yayılım ve tedavi güçlüğü Genotip A > Genotip D
- Mortalite Genotip F > Genotip A - Genotip D

Pourkarim MR, .World J Gastroenterol. 2014; 20(23): 7152-68.  
Kumar A, Indian J Gastroenterol. 2005; 24(1): 19-22.

# HBV Genotiplerinin klinik bulgular, tedavi ve prognoz üzerinde etkileri var mı?

- INF tedavisi ile HBeAg-AntiHBe ...Genotip B > Genotip C daha fazla
- Standart INF tedavisine HBeAg (+) olgular Genotip A-B > Genotip C-D daha iyi yanıt veriyorlar.

Zhang Q, Hepat Mon. 2011; 11(2): 86-91  
Guirgis BS, Int J Infect Dis. 2010;14(11): e941-53

# ÜLKEMİZDE HBV



- Türkiye - orta endemisiteli bölge (düşük - orta)
- Ülkemizde; HBsAg pozitiflik oranı **~%4 (~3.5 milyon )**
- Ülkemizde yaklaşık **yılda 4000 kişi HCC** nedeniyle kaybedilmekte
- 1998'de hepatit B aşısı Ulusal Aşı Programına alınması
- Akut hepatit B bildirim oranları;
  - » 1990'larda .....4.8/100000
  - » 2005'de ..... 12.3/100000
  - » 2011'de ..... 3.9/100000
  - » 2012'de ..... 3.6/100000



# Türkiye Kızılay Kan Merkezi verilerine göre HBsAg pozitifliği

- 1985.....%6.7
- 1988 .....%5.3
- 1995 .....%4.7

5.023.984 donörde ortalama  
HBsAg pozitifliği %5.1

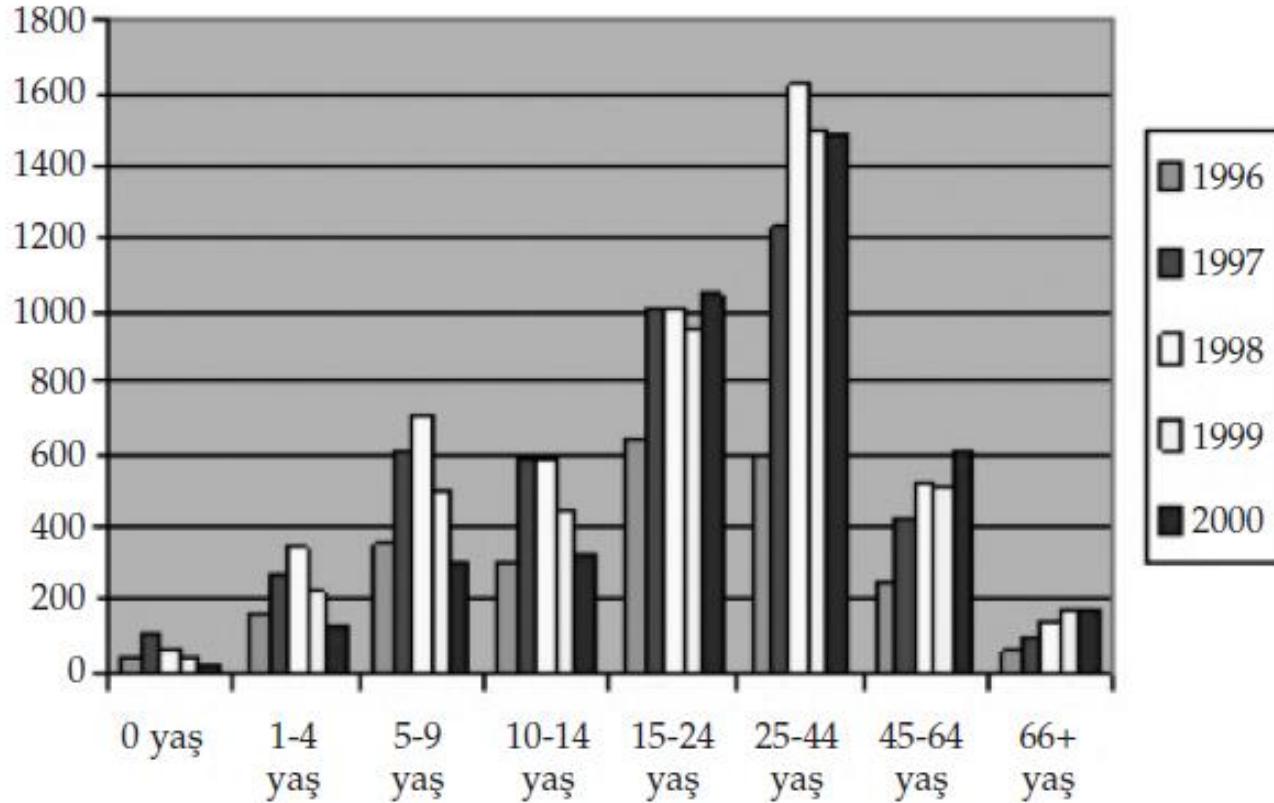
# Türkiye Kızılay Kan Merkezi verilerine göre HBsAg pozitifliği

- 2004.....%2.1
- 2008 .....%1.1
- 2012 .....%0.6

Donör sorgulama sistemi  
Kan donörlerinde HBsAg taraması

# Akut HBV 1996-2000

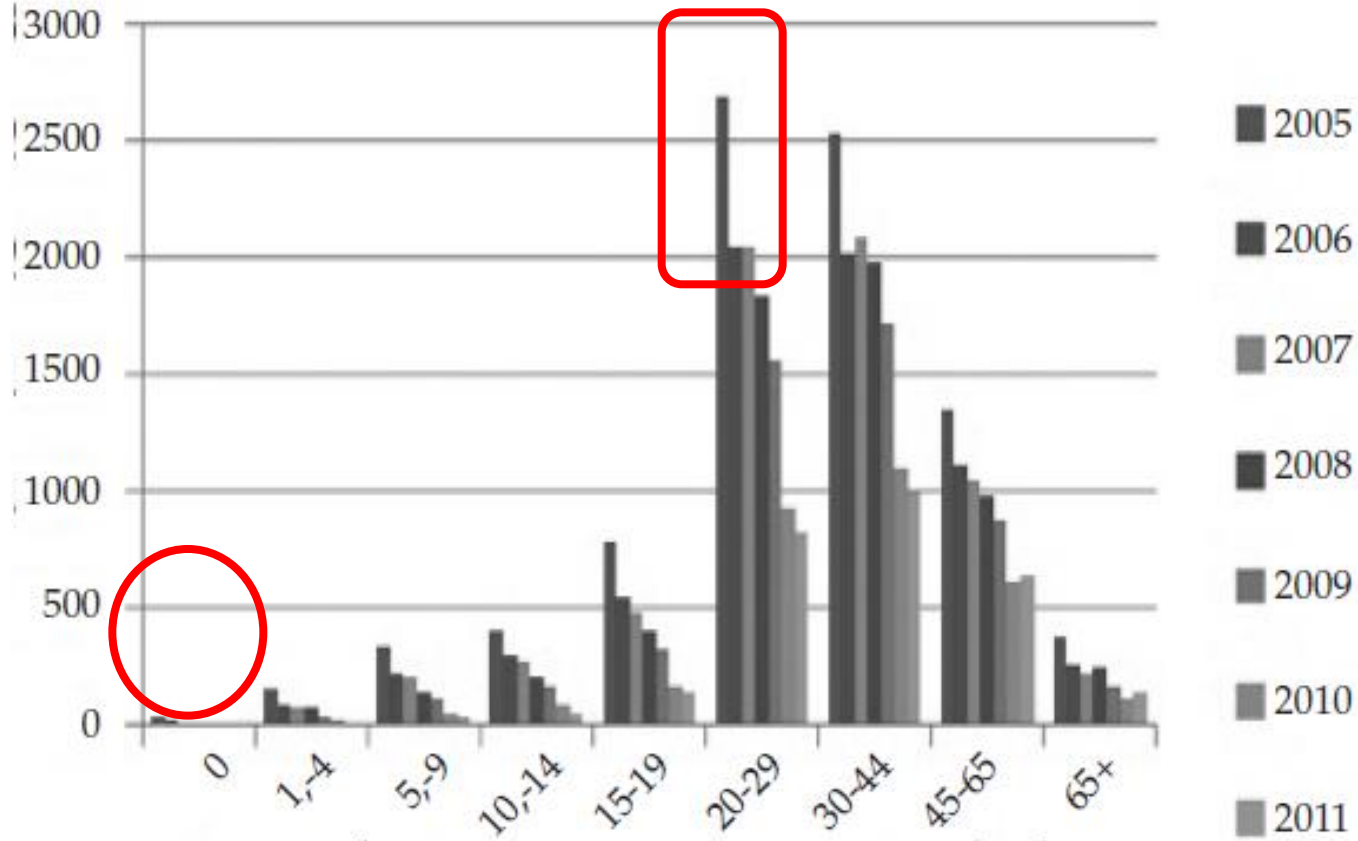
## Yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil 1. 1996-2000 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen akut B tipi hepatitlerin yaş gruplarına göre dağılımı.

# Akut HBV 2005-2011

## Yaş gruplarına göre dağılımı

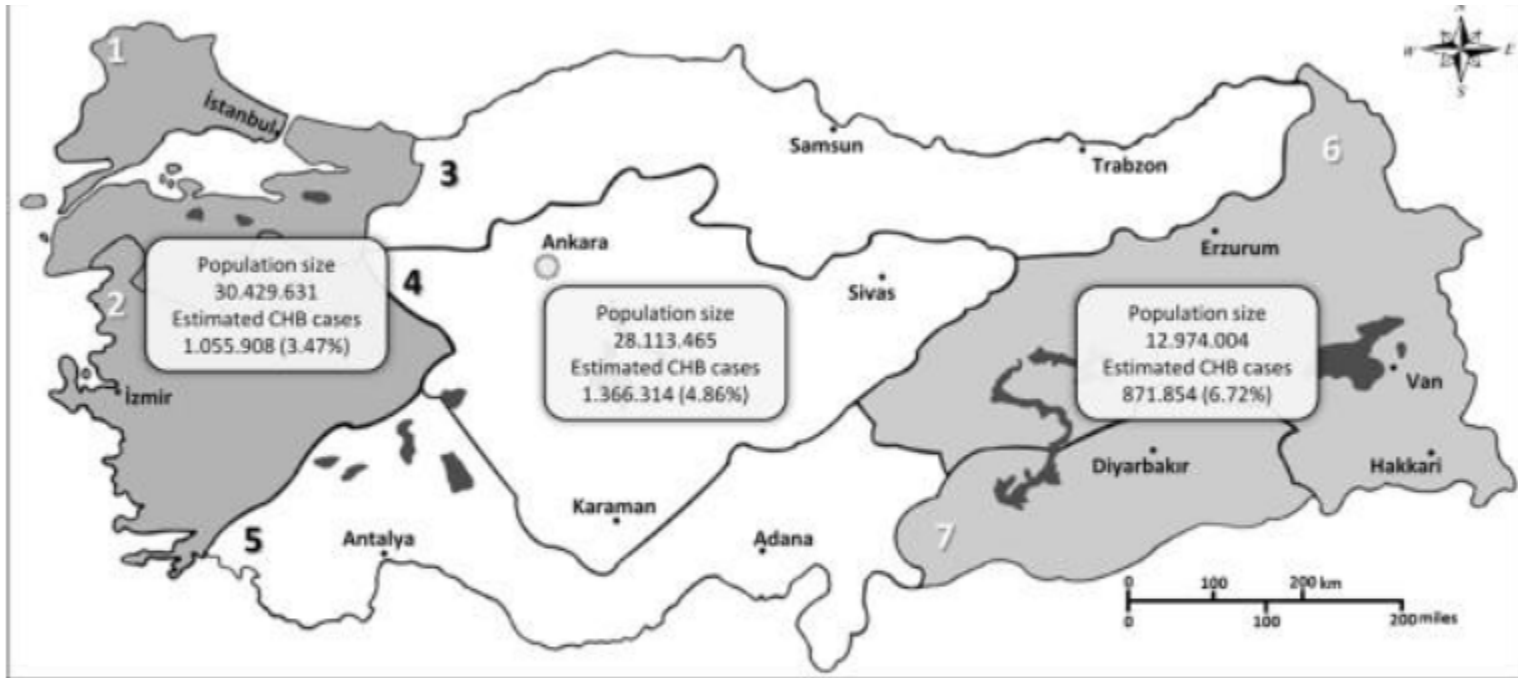


Şekil 2. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı.

# Komşu Ülkelerde HBsAg Prevalansı



# Türkiye'de HBsAg Prevalansı

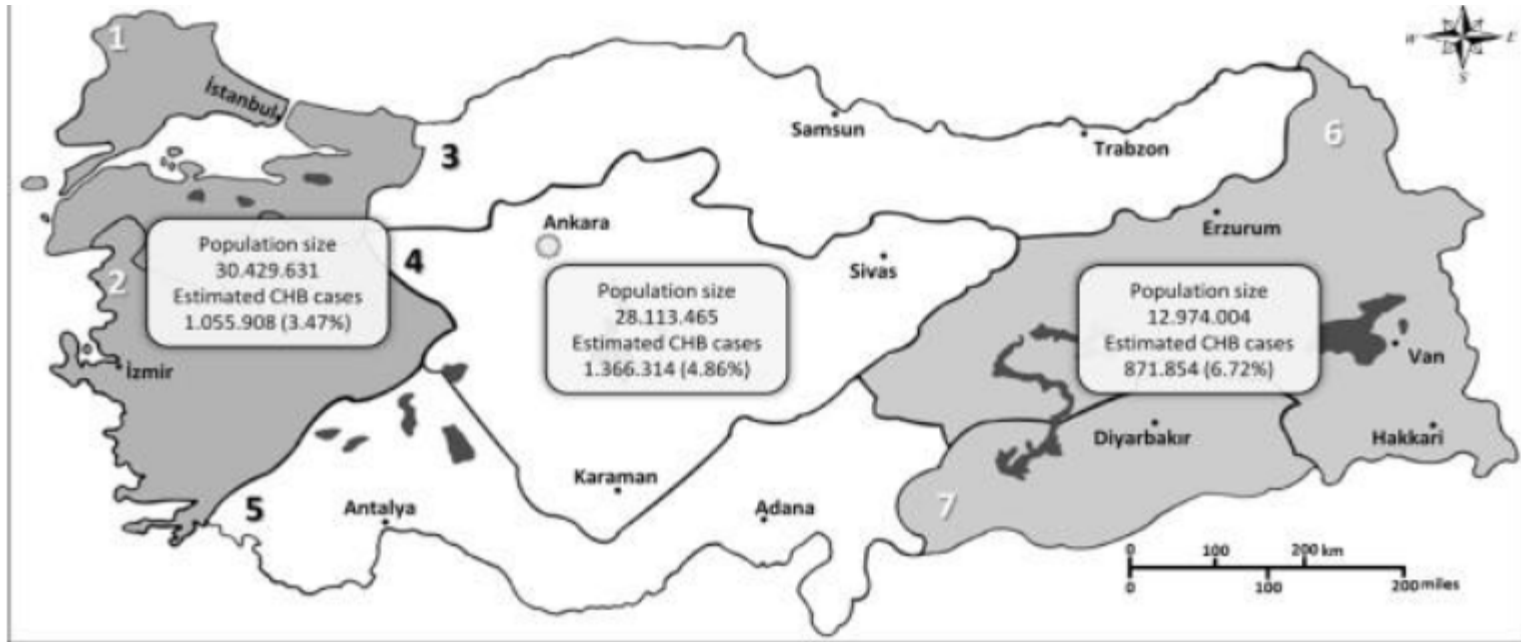


- Toy M et al, 2011
- 1999-2009
- 339 Orijinal araştırma
- DERLEME

- Ege, Marmara: %3.47
- Orta Anadolu, Akdeniz, Karadeniz: %4.86
- Doğu, Güney Doğu Anadolu: %6.72

*Toy et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:337*

# Sağlık çalışanlarında HBsAg Prevalansı



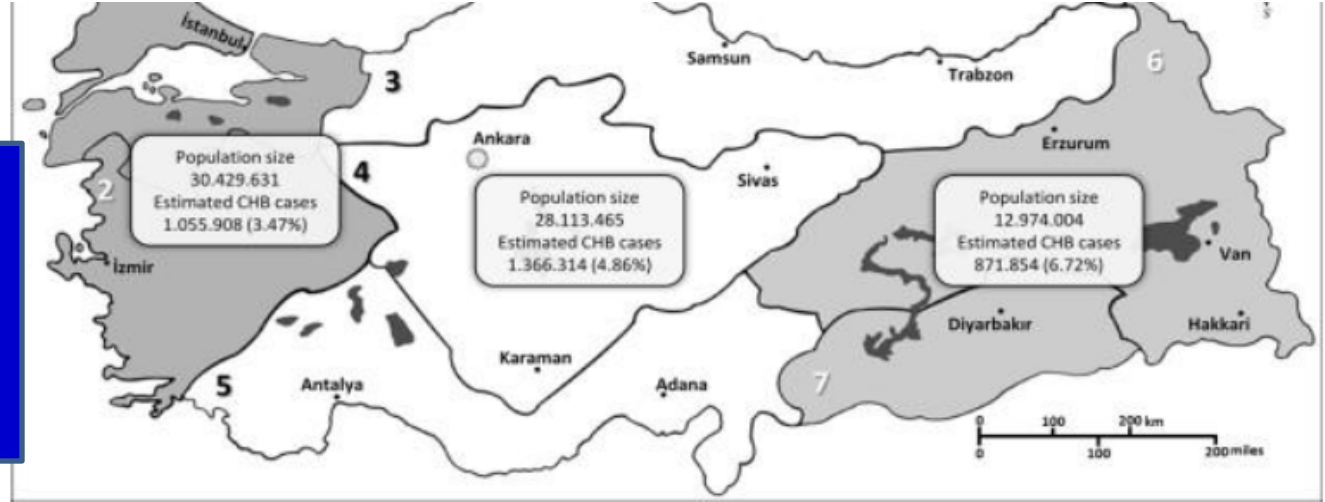
- Toy M et al, 2011
- 339 Orijinal araştırma
- DERLEME

| <u>Sene</u> | n    | %    |
|-------------|------|------|
| 1989-1999   | 4147 | 3.86 |
| 1999-2009   | 4146 | 2.35 |

Toy et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:337

# Gebelerde HBsAg Prevalansı

**Gebelerde HBsAg  
(+) %5.7**  
Saltoğlu N.Uzmanlık tezi.  
1992



- Toy M et al, 2011
- 339 Orijinal araştırma
- DERLEME

## Sene

n

%

1999-2009

6215

1.6

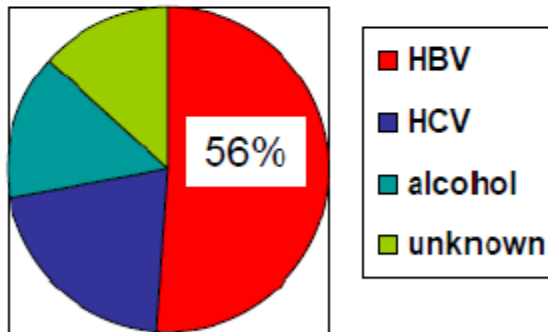
*Toy M et al. BMC Infect Dis, 2011*

*Toy et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:337*

# HBV ve Hepatosellüler Karsinom ilişkisi

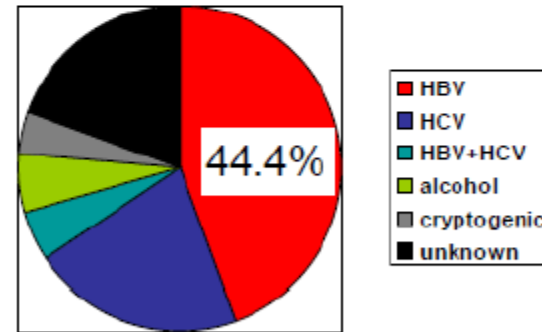
➤ HCC insidansı: 0.83/100 000

1994 – 1997 → 7 hastane  
n: 207  
*Uzunalimoğlu, 2001*



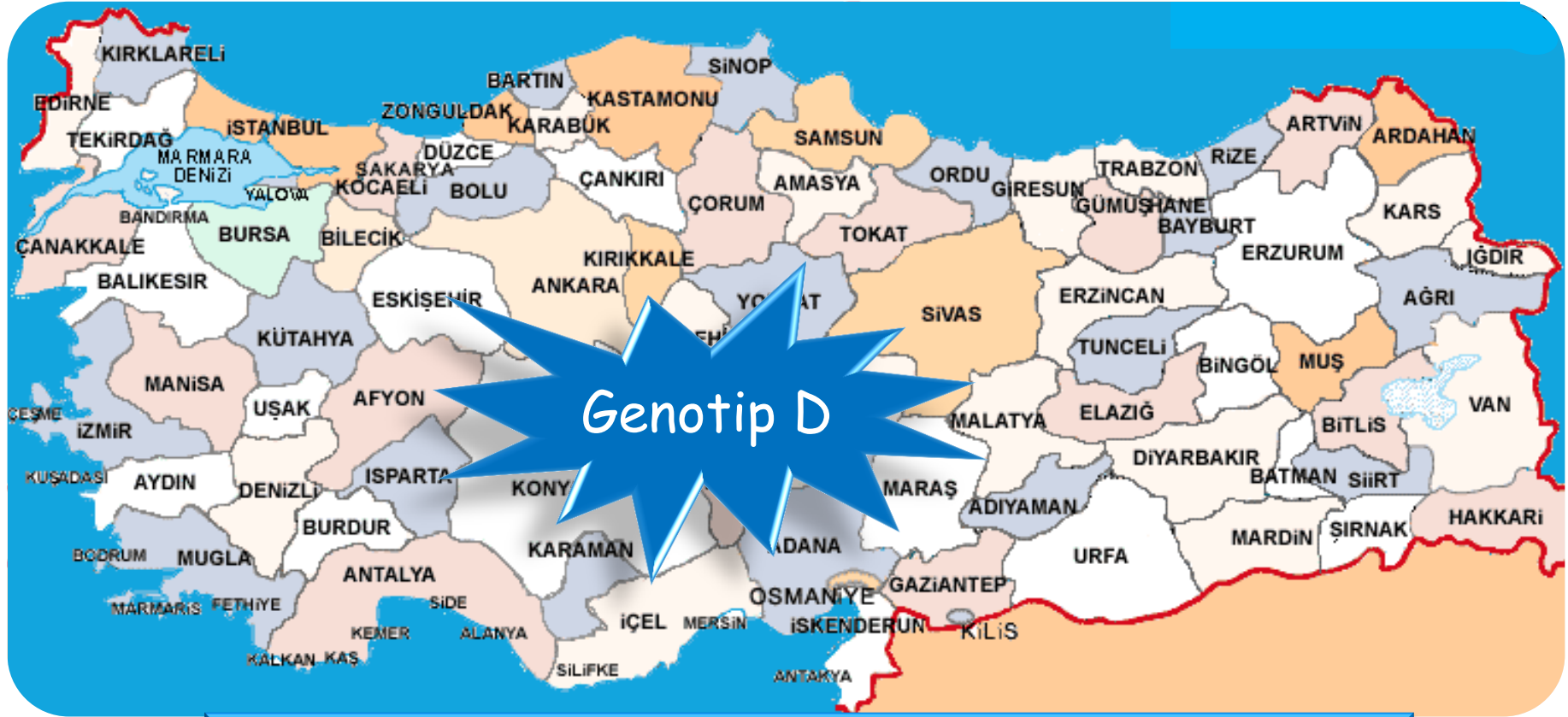
HBV pozitiflerin %18'i HDV ile infekte

1994 – 2007 → 5 hastane  
n: 221  
*Alacacioğlu, 2008*



HBV pozitiflerin %2'si HDV ile infekte

# 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
  - Göçmenler prevalansı etkiliyor
  - Özellikle hijyen koşullarının ve sağlık bakımının düşük olduğu bölgelerde prevalans yükseklikleri



# Sonuç olarak

- Ülkemiz açısından bakıldığında;
  - Ulusal Aşı Programının etkili- takip edilmeli
  - Gebelerde HBsAg taraması önemli
  - Kan donör sorgulamasının devamlılığı önemli
  - Bulunduğumuz coğrafyanın koşulları-Göçler
  - Riskli grupların izlenmesi





İlginize teşekkür ederim.

# IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



ULUSAL VİRAL HEPATİT  
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ