

Hepatit C viroloji ve epidemiyoloji

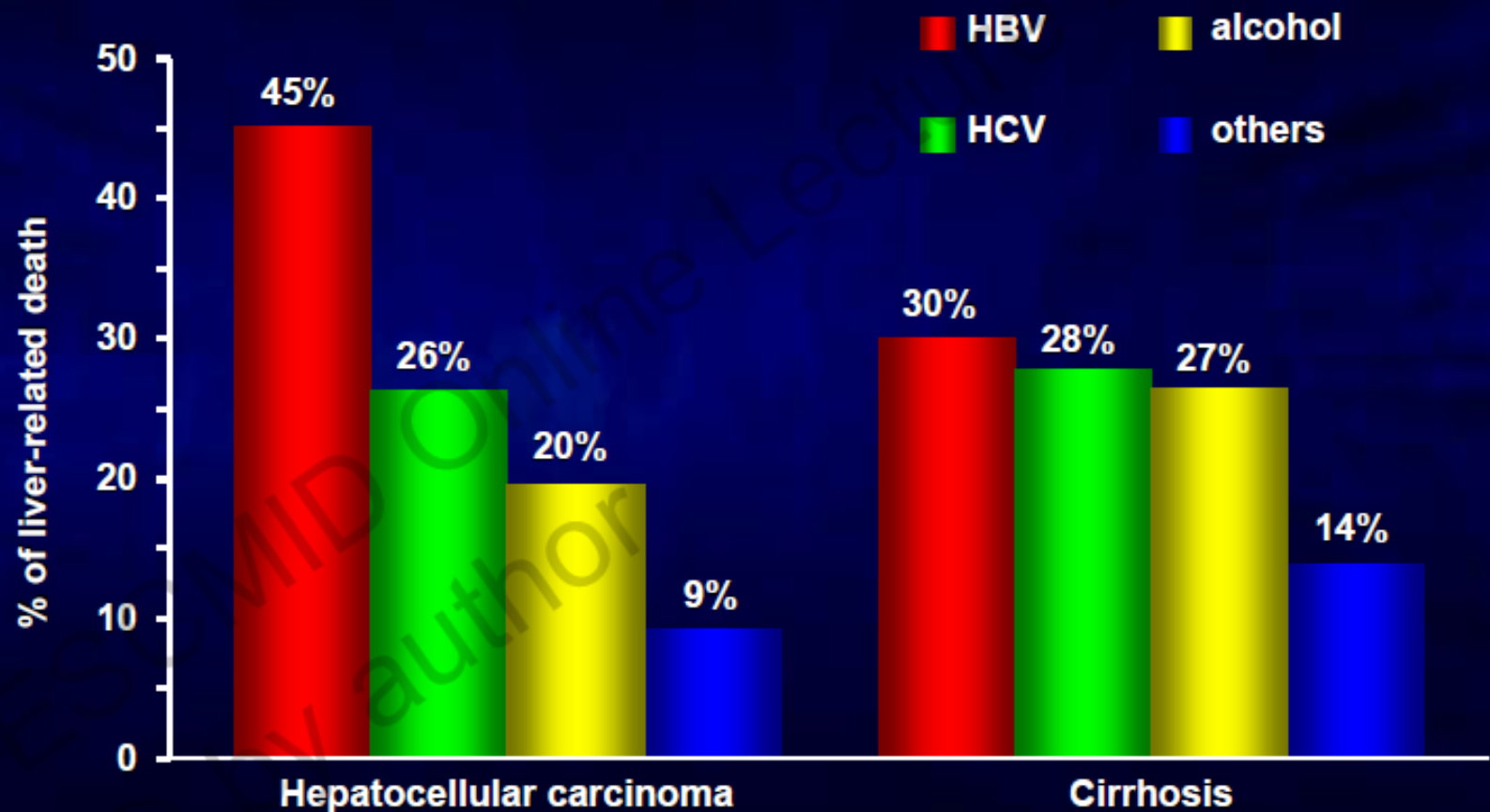
Dr. H. Şener BARUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

HCV neden önemli

- Dünya’da her yıl 3-4 milyon yeni olgu ve 350 bin ölüm
- Kronik HCV enfeksiyonu siroza ve HCCye yol açabilir
- ABDde HCV ilişkili mortalite 1995den itibaren dramatik olarak arttı fakat 2002den itibaren plato çizmektedir
- Bu virüse bağlı KC yetmezliği ABD ve Avrupa’da KC transplantasyonunun başlıca endikasyonudur
- Kronik Hepatit C antiviral ilaçlarla tedavi edilebilen tek kronik viral enfeksiyondur
- Kalıcı virolojik yanıt (KVY) hemen her zaman virüsün eradikasyonu demektir

Worldwide Mortality from Liver Disease (Global Disease Burden)



(Global Disease Burden Mortality and Causes of Death Collaborators. Lancet 2015;385:117-71)

Viroloji-virion yapısı

- HCV 50 nm çapında küresel yapılı zarflı bir virüs
- 2 zarf proteini: E1 ve E2
 - Nükleokapsidi çevreleyen 2 katlı lipid tabakaya bağlıdır
- Nükleokapsid:
 - birçok kor protein kopyası ve genomik RNA'dan oluşur
 - İkozaedral simetridir
- HCV konağın serumunda farklı formlarda bulunur
 - VLDL ve LDL'ye bağlı virionlar (enfeksiyöz form)
 - İmmünglobulinlere bağlı virionlar
 - Serbest virionlar

ENVELOPE
GLYCOPROTEIN E₁

ApoE

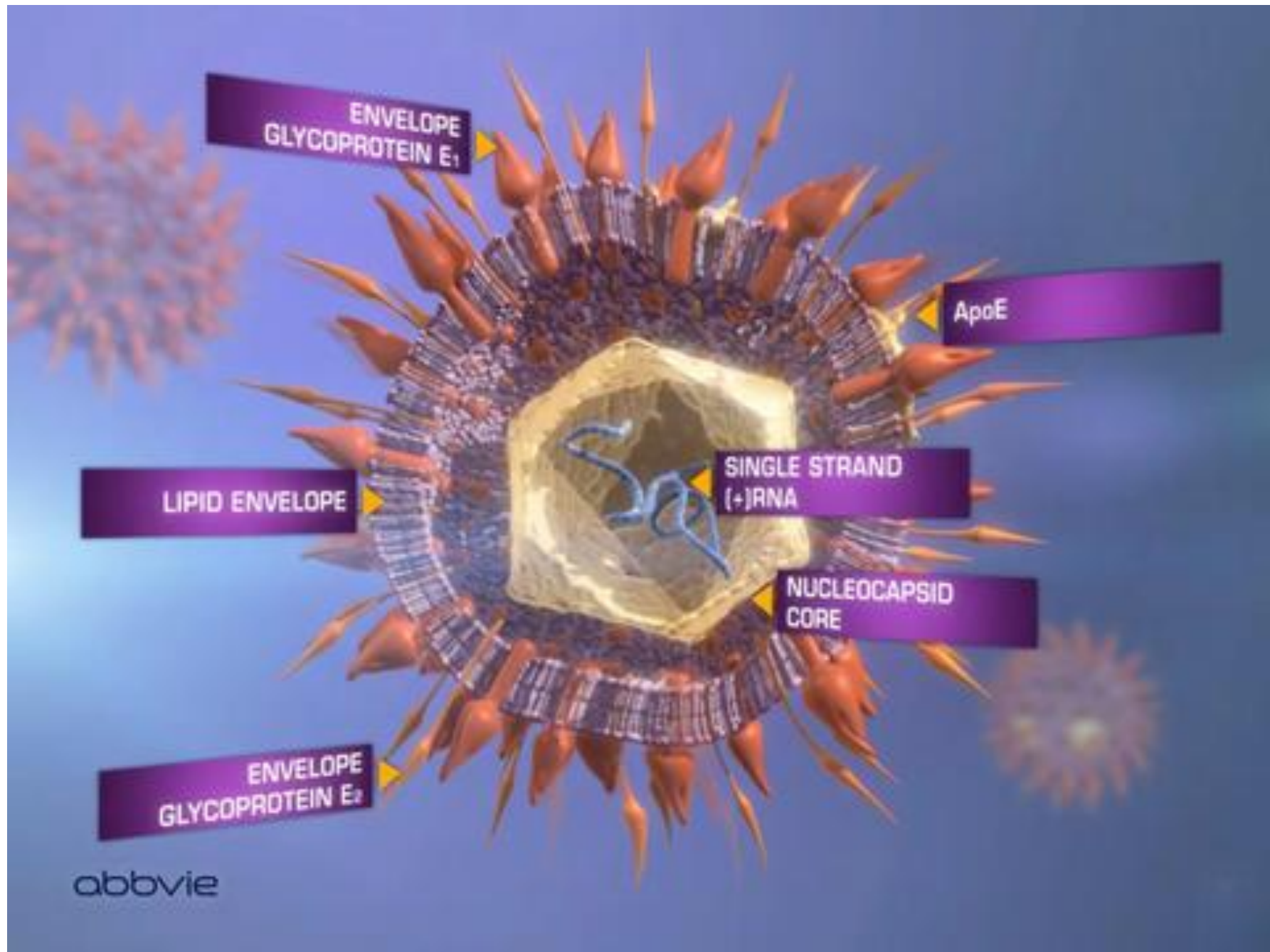
LIPID ENVELOPE

SINGLE STRAND
(+)RNA

NUCLEOCAPSID
CORE

ENVELOPE
GLYCOPROTEIN E₂

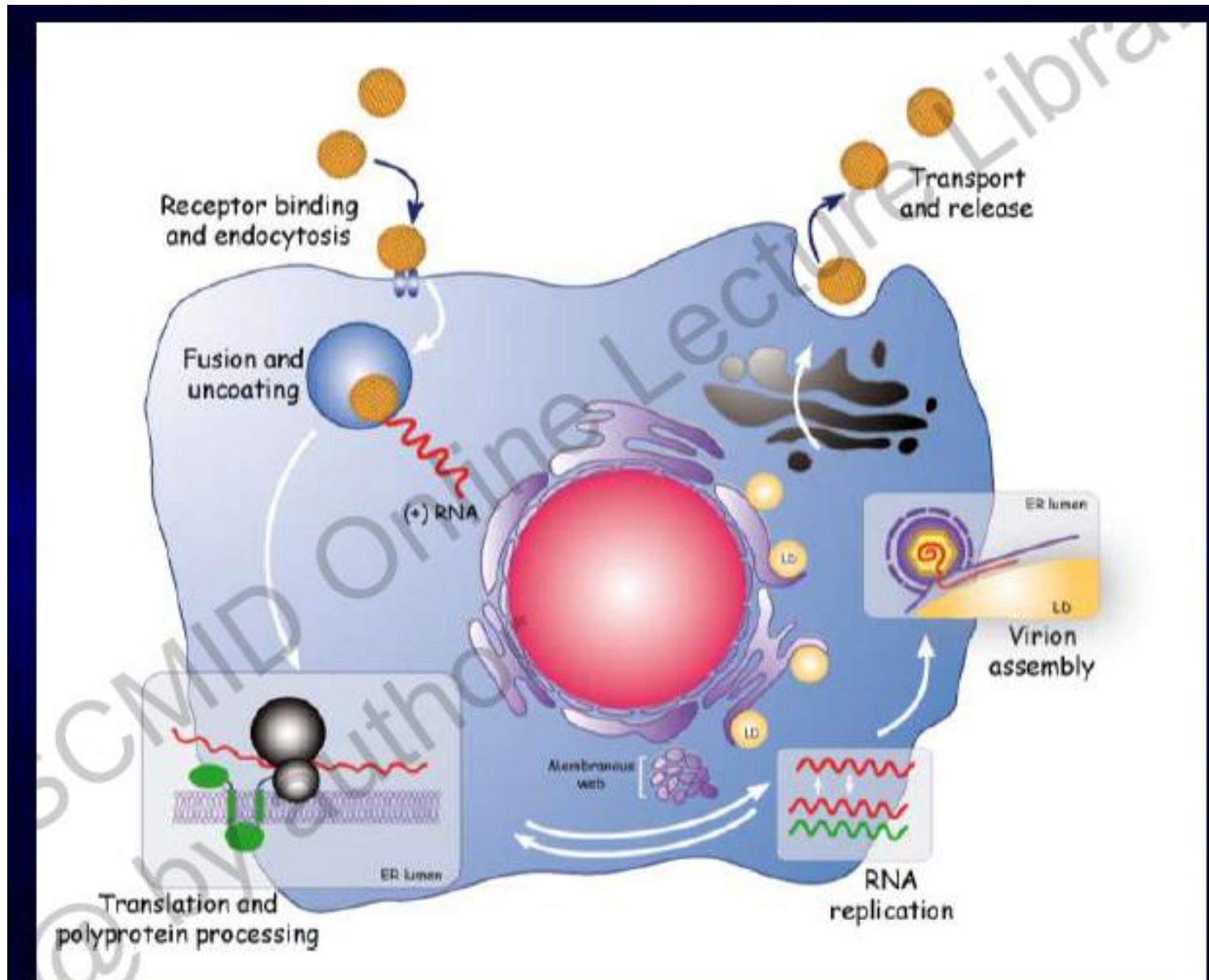
abbvie



Viroloji-genomik organizasyon

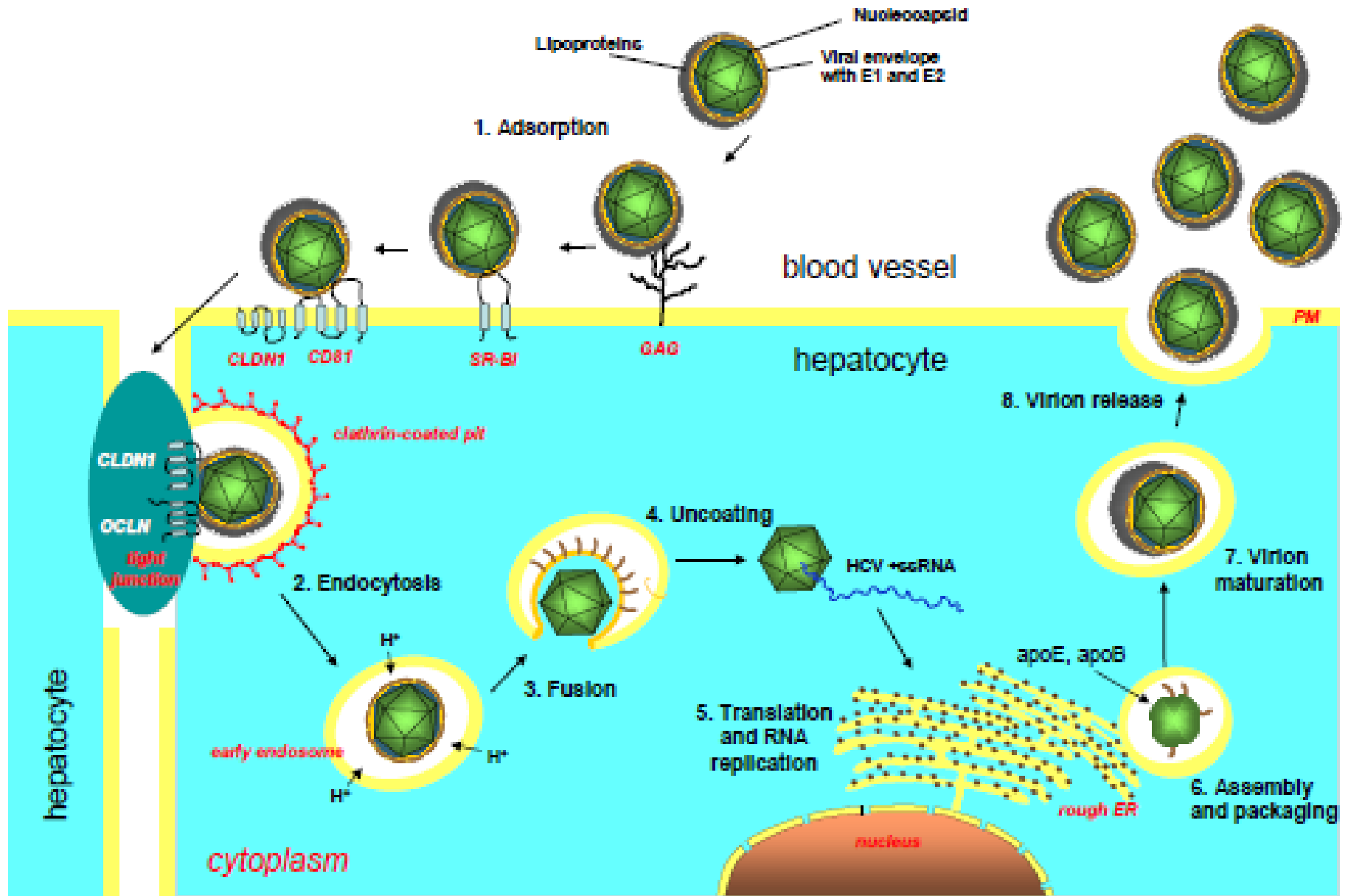
- HCV tek iplikli pozitif yönelimli RNA virüsüdür
- Flaviviridae>Hepacivirus genusu>HCV (tek üye)
- HCV genomu 9600 nükleotid uzunluğundadır
 - 3000 aalık büyük bir viral polipeptid prekürsörünü kodlar
- 5' ve 3' uçlarında protein kodlamayan bölgeler vardır
 - İyi korunmuş bölgelerdir
 - 5' NCR bölgesinde IRES (Internal ribozomal entry site) var
 - Başka bir translasyon başlatıcı sinyale gerek olmaksızın viral genomun ribozom tarafından okunmasını sağlar

Viral replikasyon ve yaşam döngüsü



Viral replikasyon ve yaşam döngüsü

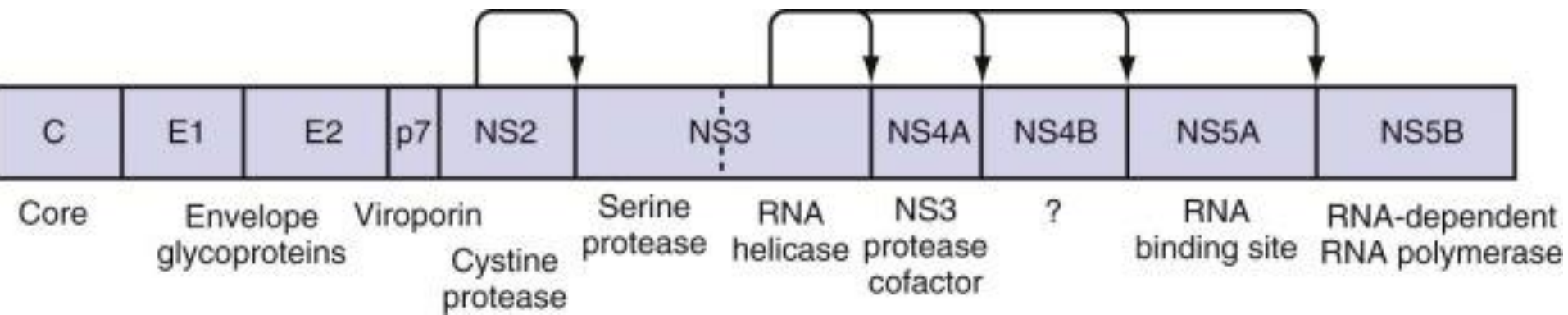
- Viral replikasyon hepatositlerde gerçekleşir
- Zarf glikoproteinleri E1 ve E2nin hücre yüzeyinde ilişki kurduğu reseptör moleküller
 - CD81
 - SR-B1 (scavenger resptör B1)
 - Klaudin
 - Occludin
 - Heparan sulfat glikozaminoglinlar
- Hücre yüzeyindeki heparan sulfat glikanlar ve LDL-R aracılığı ile virüs hücre yüzeyinde yoğunlaşır
 - Virüs ilk olarak SRB1 daha sonra CD81-Claudin 1 kompleksi ve occludin ile etkileşir

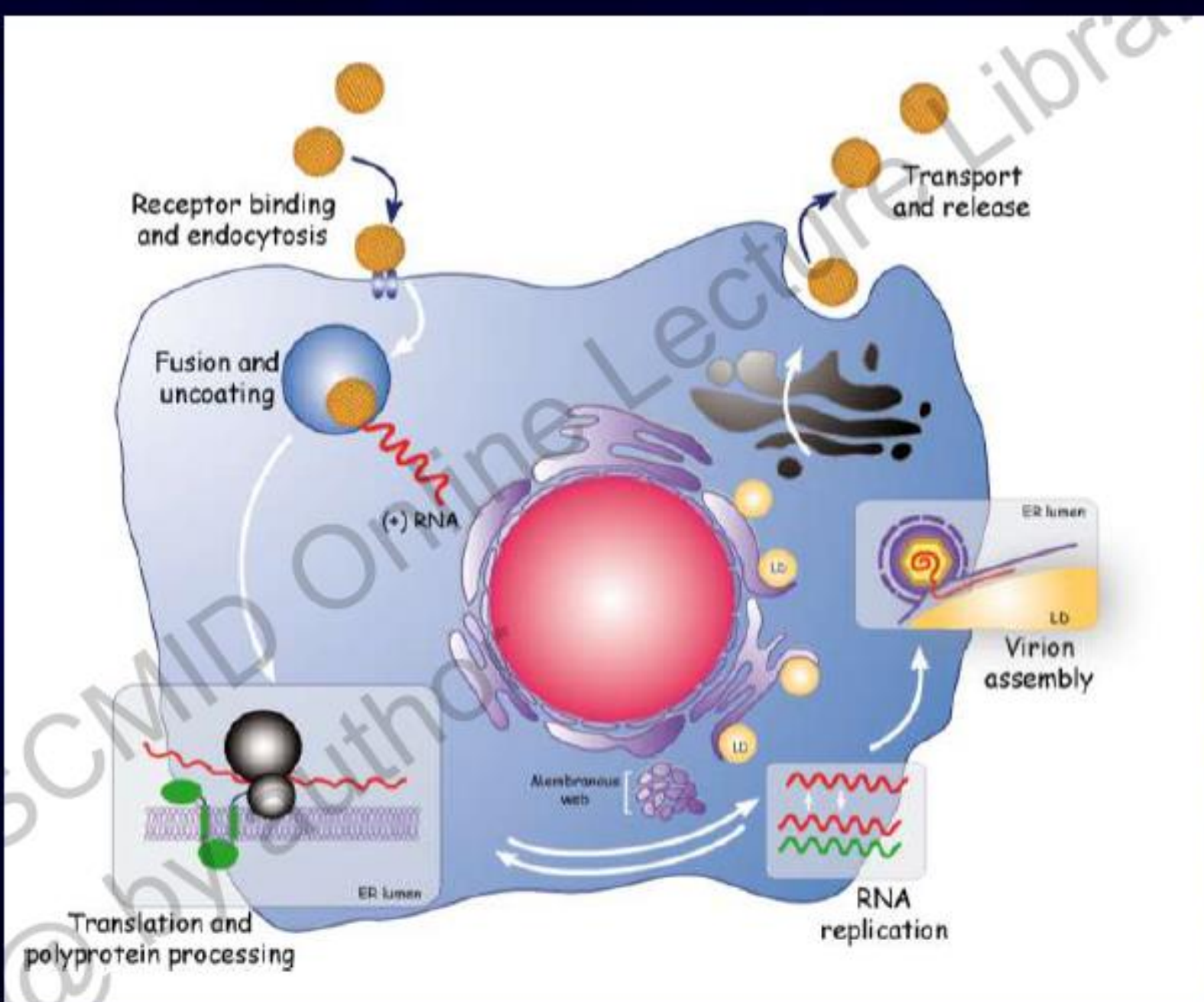


- HCV endositoz ile hücre içine alınır.
Endozomun asidifikasyonu
- Viral ve endozomal zarlar kaynaşır (füzyon),
kapsid soyulması olur
- Genom sitozole salınır

Translasyon ve poliprotein oluşumu

- Ribozom 5' NCR bölgesindeki IRES'e (Internal ribozomal entry site) bağlanır. HCV genomunun translasyonu ile önce bir poliprotein sentezlenir
- Bu molekül proteazlarca kesilir, virüsün en azından 11 adet yapısal ve yapısal olmayan proteinlerine ayrıştırılır
- Yapısal proteinler:
 - Nukleokapsid (C)
 - E1 ve E2: zarf proteinleri
- Yapısal olmayan proteinler:
 - NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, ve NS5B



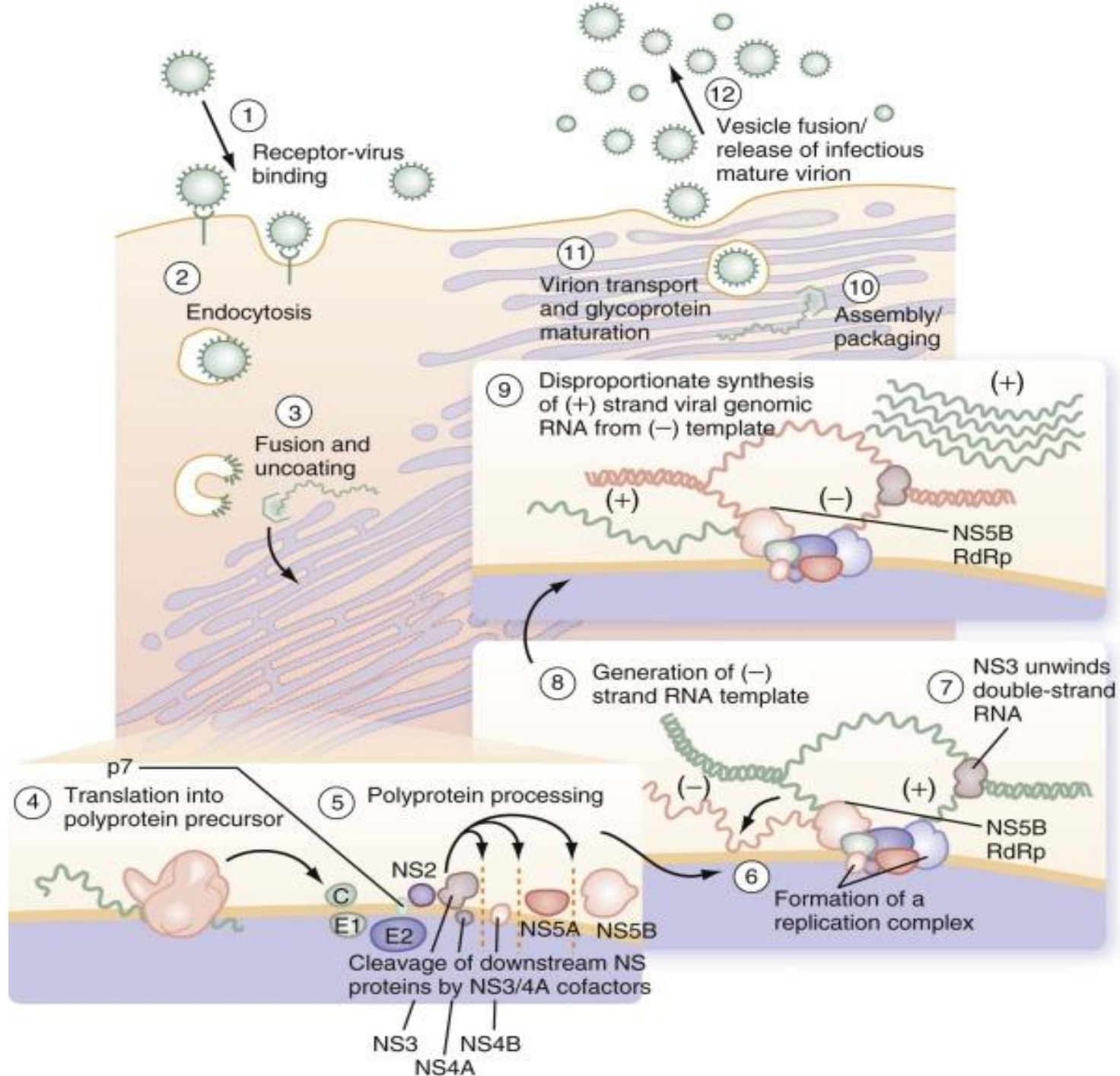


Replikasyon

- Membranöz ağ: replikasyonun gerçekleştiği hücre içi veziküler yapılar
 - Konak hücrenin sitoplazmik membranında değişiklik sonucu oluşur
 - Perinükleer membranlarla yakın temas içindedir
 - Bu yapılarda NS proteinler ve hücresel proteinler birikerek replikasyon kompleksini oluşturur
- HCV replikasyonu NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz tarafından katalizlenir
 - Pozitif yönelimli genomik RNA negatif yönelimli ara RNA oluşumunda kalıp görevi görür
 - Negatif iplikçikli RNA kalıp olarak kullanılarak çok sayıda pozitif polariteli RNA üretilir

Viral partikül oluşumu

- ER içinde kor proteinin viral RNA ile etkileşimi
- Nükleokapsit oluştuktan sonra virüs ER zarlarından tomurcuklanarak zarf yapısını kazanır
- Viral partiküller ekzositozla hücre dışına atılır
- Bu viral partiküller komşu hücreleri enfekte eder ya da dolaşıma girer



Virüs protein fonksiyonları

- Büyük öncül poliprotein hücresel ve viral proteazlarca kesilir
- Proteinler
 - Viral replikasyon için çok önemlidir
 - Ayrıca konak immün cevabını bozarlar
- P7 viroproteini
 - Genomda Yapısal proteinler ile NS proteinler arasındadır
 - İyon kanal etkinliğine sahiptir
 - Virüsün biraraya gelme ve salınımı aşamalarında görevli
- Yapısal proteinler hücresel proteazlar (sinyal peptidazlar) tarafından kesilerek ayrılırlar
 - Bu olay ER'de gerçekleşir

Yapısal proteinler

- **Kor proteini**

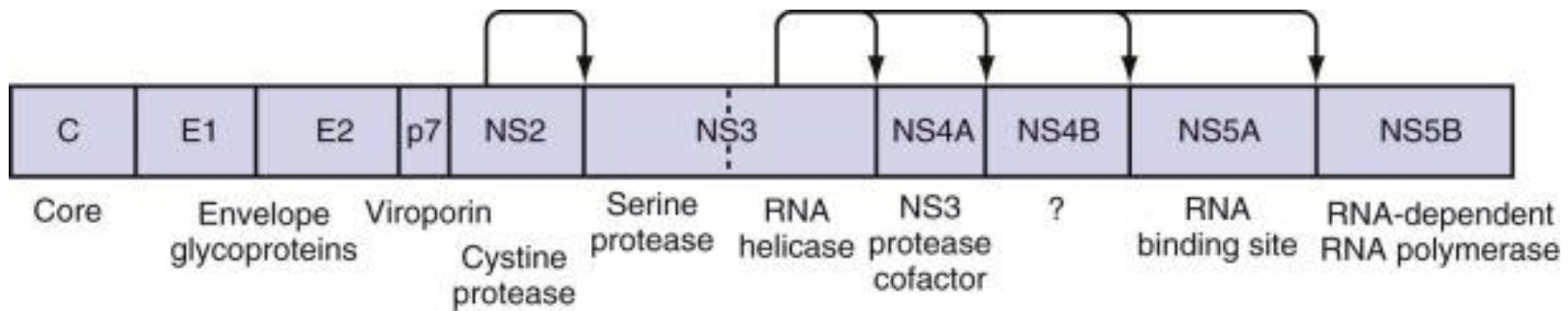
- RNA ile birlikte nükleokapsidin ana yapısını oluşturur
- Lipid damlacıklarına bağlandığı zaman yapısal olmayan proteinleri toplar, assembly'de önemli
- Virüse karşı hücresel savunmayı bozan fonksiyonları var (IFN üretimini bozar vs)
- Hücre içinde lipid birikimi ve sonra insülin direnci
- Kor proteindeki mutasyonlar HCC riskini artırmakta

- **E1 ve E2 proteinleri**

- Hücre yüzey reseptörlerine bağlanma ve füzyondan sorumludurlar
- E2 hücre reseptörlere bağlanmada E1'in füzyonda rolü vardır
- Konak antikorlarının hedefidirler
- E2nin amino ucunda bulunan HVR-1 bölgesi konak humoral yanıtından kurtulmada önemli

Yapısal olmayan (NS) proteinler

- P7 ER sinyal peptidazı tarafından kesilir
- NS proteinler, virüs tarafından kodlanan proteazlarca kesilerek olgun viral protein haline gelirler
- NS2/NS3 birleşkesini NS2nin karboksi ucu ve NS3ün amino ucu biraraya gelerek oluşan çinko bağımlı bir sistin proteaz enzimi keser



NS3 ve NS4A

- **NS3**, serin proteaz, RNA helikaz ve nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri gösterir
 - NS3'ün 1/3 amino ucu nonkovalan bağlarla NS4A'ya bağlanarak serin proteaz aktivitesi gösterir
 - Bu serin proteaz enzimi kendisinden sonraki bütün NS proteinlerin poliproteinden kesilerek ayrılmasından sorumlu
 - NS3 proteaz hücresel IFN üretimini uyaran Cardif ve TRIF'i parçalayarak IFN yanıtını bozar
 - Helikaz aktivitesi ile viral RNA'yı ve konak DNA'sını açar
- **NS4A**
 - NS3'ün proteaz aktivitesini stabilize eder
 - Kompleksin ER membranına tutunmasını sağlar, NS5A'nın hiperfosforilasyonunu düzenler

NS proteinler- NS4B, NS5A, NS5B

- **NS4B** HCV transkripsiyonunun gerçekleştiği membranöz ağ oluşumunu tetikler
- **NS5A**, ER membranına bağlanır.
 - Domain 1'in RNA bağlama kapasitesi vardır replikasyonda önemlidir
 - İnfekte hücrelerde apoptozisi inhibe eder
 - IFN yanıtıyla ilişkilidir, buradaki bazı mutasyonlar IFN cevabını arttırır
- **NS 5B** RNA bağımlı RNA polimerazdır
 - Hem negatif yönelimli HCV RNA iplikçliğini hem de pozitif yönelimli HCV RNA genomunu sentez edebilir

Genotipler ve türümsüler

- HCV tüm genom boyunca hatırı sayılır bir heterojenite ile sonuçlanan yüksek mutasyon hızına sahiptir
 - RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme özelliği yok
 - Yüksek viral turnover-günde 10^{10} - 10^{12} virion oluşur
 - HCV'nin serumdaki yarı ömrü 45 dakikadır
- Genetik değişim yeni sentezlenen viral genomların önemli kısmında vardır

Genotipler

- Genotipler virüsün evrimi sırasında ortaya çıkmıştır
- 6 majör genotip var
 - Genotipler %60-70 sekans benzerliği gösterir (genotipler arasındaki sekans farklılığı en fazla %34)
 - 70 civarında subtip vardır (subtipler arasındaki sekans benzerliği %77-80)
- HCV genotipi infekte eden suşun intrensek özelliğidir, bir kez belirlemek yeterlidir
 - Nadiren birden çok HCV virüsü ile koinfeksiyona bağlı miks genotip enf'u olabilir

Genotipler

- HCV genotiplerinin dağılımı yönünden coğrafi farklılık vardır
- En sık görülen genotip 1'dir
- Genotiplerin frekansları farklı ırklarda farklıdır
- HCV genotipi tedaviye cevapla ilişkilidir
- KC hastalığının ciddiyeti, akuttan kroniğe geçişle vs ilişkisi yoktur

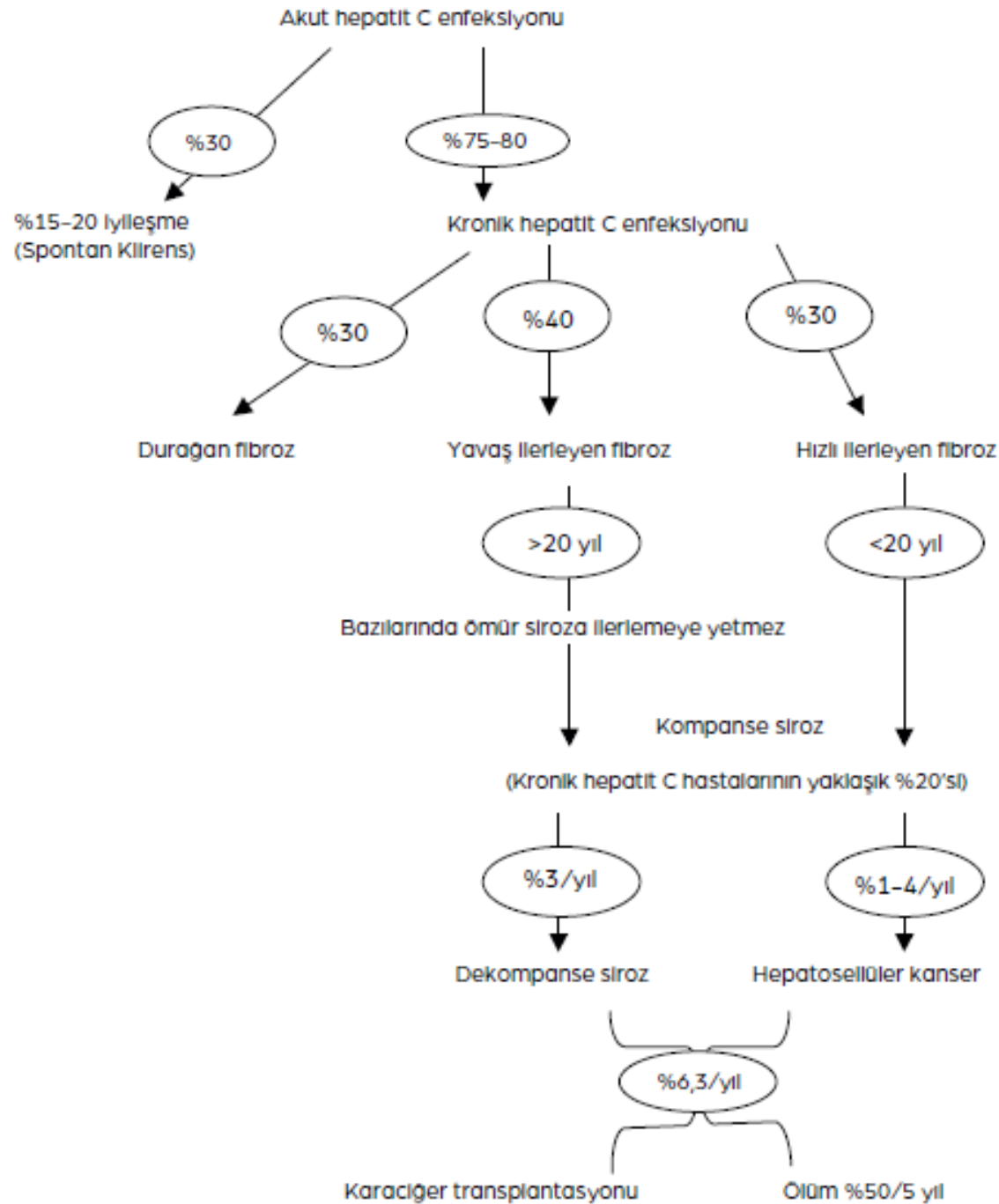
Türümsüler (Quasispecies)

- Tek bir infekte kişide viral replikasyon sırasında oluşan birbirine yakın fakat yine de heterojen HCV RNA sekanslarıdır
 - Viral genomun özellikle bazı bölgelerinde mutasyon oranı daha yüksektir (E2)
- Konağın immün cevabından kaçış ve kronikleşme mekanizmalarından biridir
- Akut enfeksiyon ya da tedavi sırasında türümsülerin kayboluşu virüsün temizlenmesi ile ilişkili
 - Birçok türümsünün oluşumu ise virüsün kalıcılığı ile ilişkili
 - Antikor aracılı immün baskı türümsülerin ortaya çıkmasında etkili olabilir
 - İntrensek olarak IFN'a dirençli HCV varyantları tanımlanmadı
- Türümsü sayısının artmış olması siroza hızlı ilerlemeyle ilişkili

Doğal seyir

- Akut hepatitlerin %20'si HCV'ye bağlıdır
- Akut hepatit C sonrası kronikleşme şansı %50-90 arasındadır
- IL28-B polimorfizmi akut hepatit C sonrası spontan iyileşmede önemli
 - Genotip CC olanların %53'ü
 - Genotip CT olanların %30'u
 - Genotip TT olanların %23'ü iyileşir

- Aslında kronik hepatit C hastaların büyük bir kısmında çok yavaş ilerler, ancak %25 olasılıkla sirozla sonuçlanıyor.
- Kompanse sirozda 10 yıllık sürvi %80
- Batıda karaciğer transplantasyonunun en sık nedeni
- HCC genellikle 30 yıl ve üzerinde bu virüsü taşıyanlarda görülüyor



Kimde KHC'nin siroza gitme ihtimali daha fazla

- İnfeksiyonun süresi (En önemlisi)
- İleri yaş
- İlerlemiş histolojik aktivite veya evre
- Genotip 1
- Türümsülerin artması
- Kc demirinde artış
- Birlikte diğer KC hastalıklarının varlığı (alkolik kc hast, KHB, hemokromatozis, alfa1 antitripsin eksikliği, ve steatohepatit)
- HIV enfeksiyonu
- Obezite

Epidemiyoloji-Global prevalans

DSÖ'ye göre

- anti-HCV prevalansı %3'tür
- 185 milyon kişi HCV ile enfekte

Gower E'nin çalışması

- anti-HCV prevalansı %1,6
- 115 milyon (92-149) kişi HCV ile enfekte,
 - 104 milyonu 15 yaş üstünde

HCV RNA pozitifliği prevalansı %1.1 (Gower E,2014)

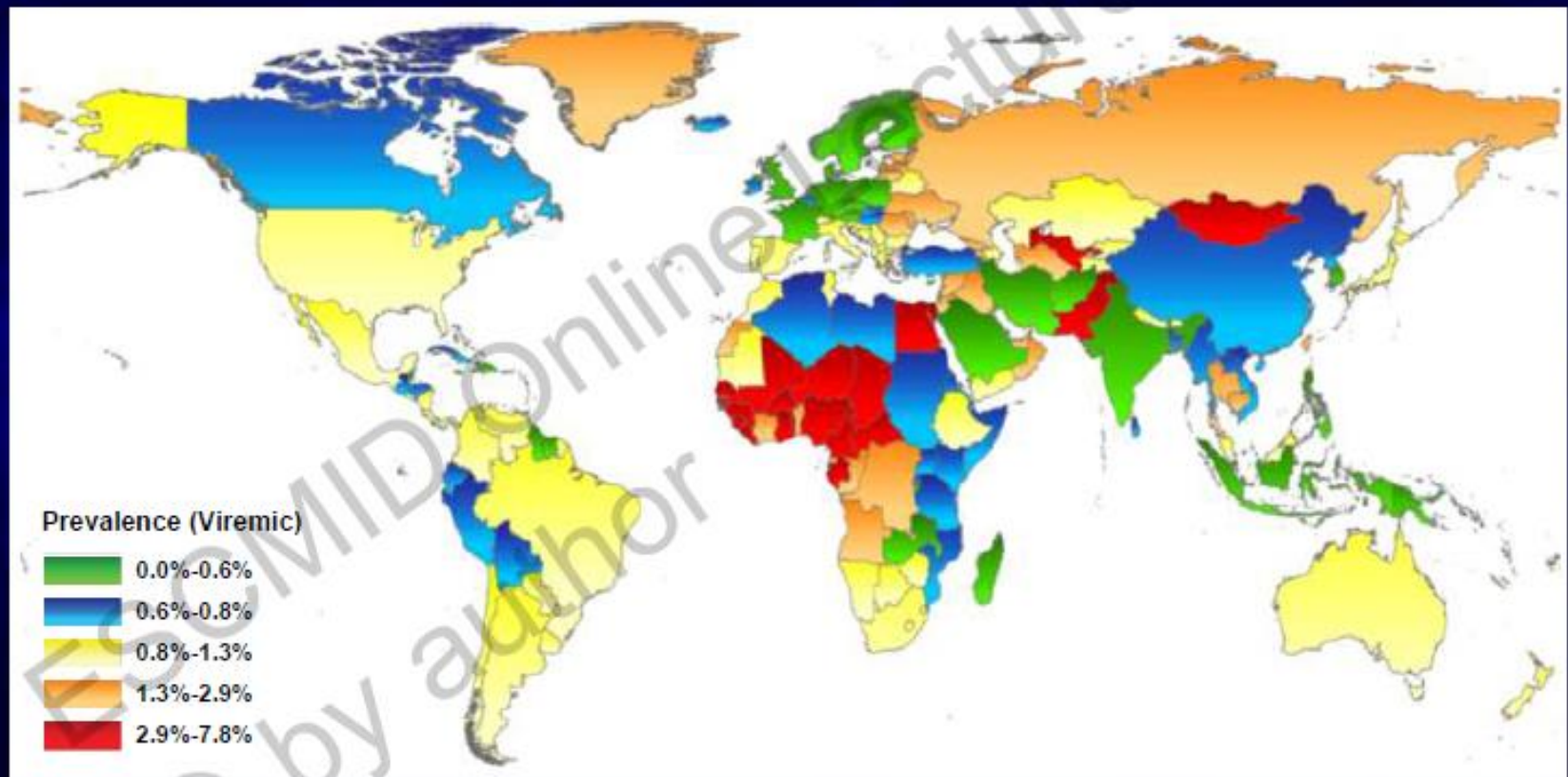
viremik kişilerin sayısı 80 milyon (64-103),

15 yaş üstü 75 milyon

Dünya genelinde her yıl 350 000 kişi HCV'ye bağlı nedenlerden ötürü ölüyor

Dünya genelinde prevalans 1990dan 2010'a arttı.

Prevalence of Replicating HCV Infection



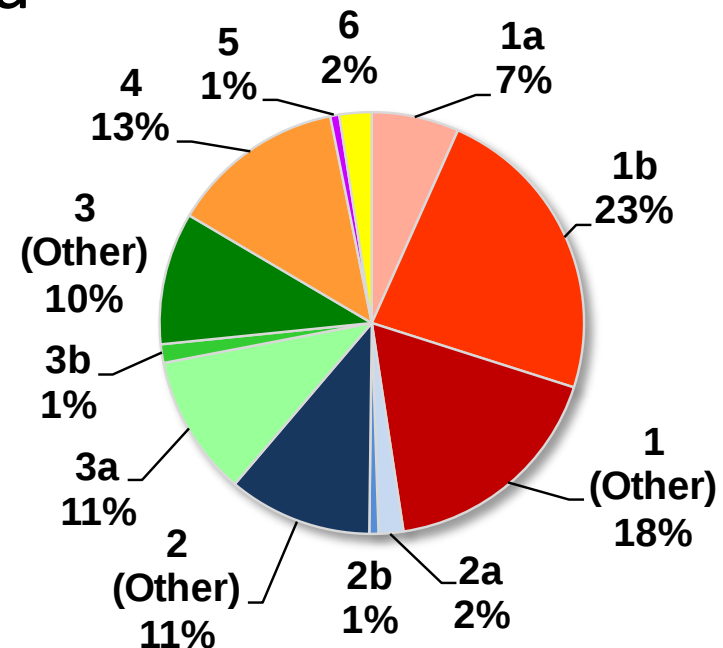
(Gower et al., *J Hepatol* 2014;61:S45-57)

- Enfeksiyon prevalansı ABD'de %1,3-1,6 arasında iken Mısırda %15'dir
- Dünya genelinde viremik HCV enfeksiyonlarının yarısından çoğunun Çin, Pakistan, Nijerya, Mısır, Hindistan ve Rusya'da yer aldığı görülmektedir

Gower E, hepatit C virüs enfeksiyonunun global epidemiyolojisi ve genotip dağılımı

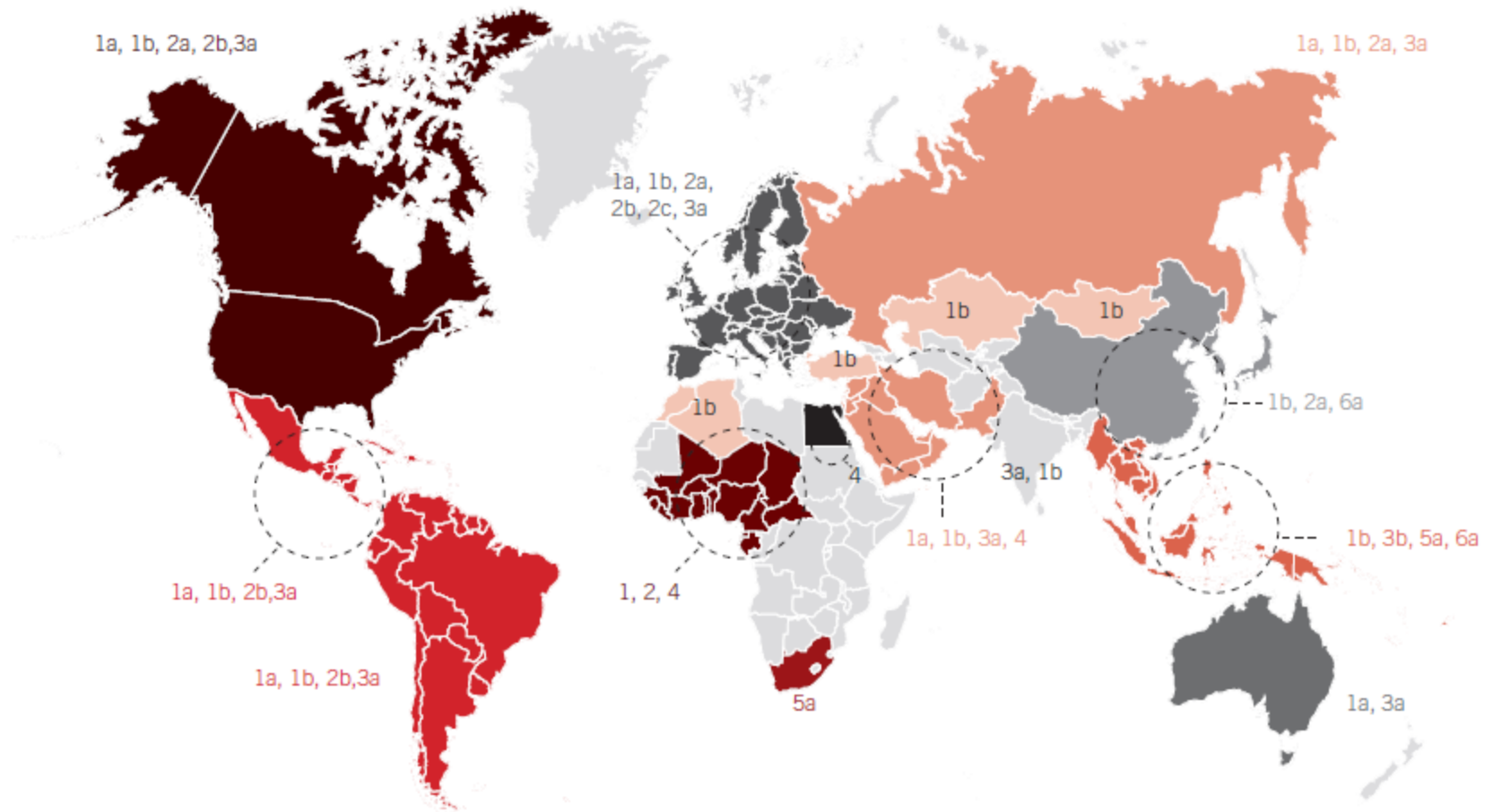
- Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı genotip 1 ile enfekte
 - Genotip 1 (%46):
 - Genotip 1b: %22
 - Genotip 3: %22
 - Genotip 2: %13
 - Genotip 4: %13
- Genotip 1'in hakim olduğu bölgelerde (asya, avrupa, avustralya, kuzey amerika ve latin amerika) genotip 1'in sıklığı %53-71 arasındadır
 - Asya'da genotip 3 %40 oranında

- Genotip 4: Ortadoğu ve Kuzey Afrika (başta Mısır)
- Genotip 5: Güney Afrika
- Genotip 6: Hong Kong



- Avrupa'da en sık bulunan genotip 1b'dir
 - Genotip 1b (%47), 1a (%17)
 - Genotip 3 (%16)
 - Genotip 2 (%13)
- Ülkemizde de en sık genotip 1b vardır

FIGURE 2.1 Global distribution of genotypes of HCV



Source: Hussain Z. Genomic heterogeneity of hepatitis viruses (A–E): role in clinical implications and treatment. In: Serviddeo G, editor.

Hepatit C: genotip dağılımı

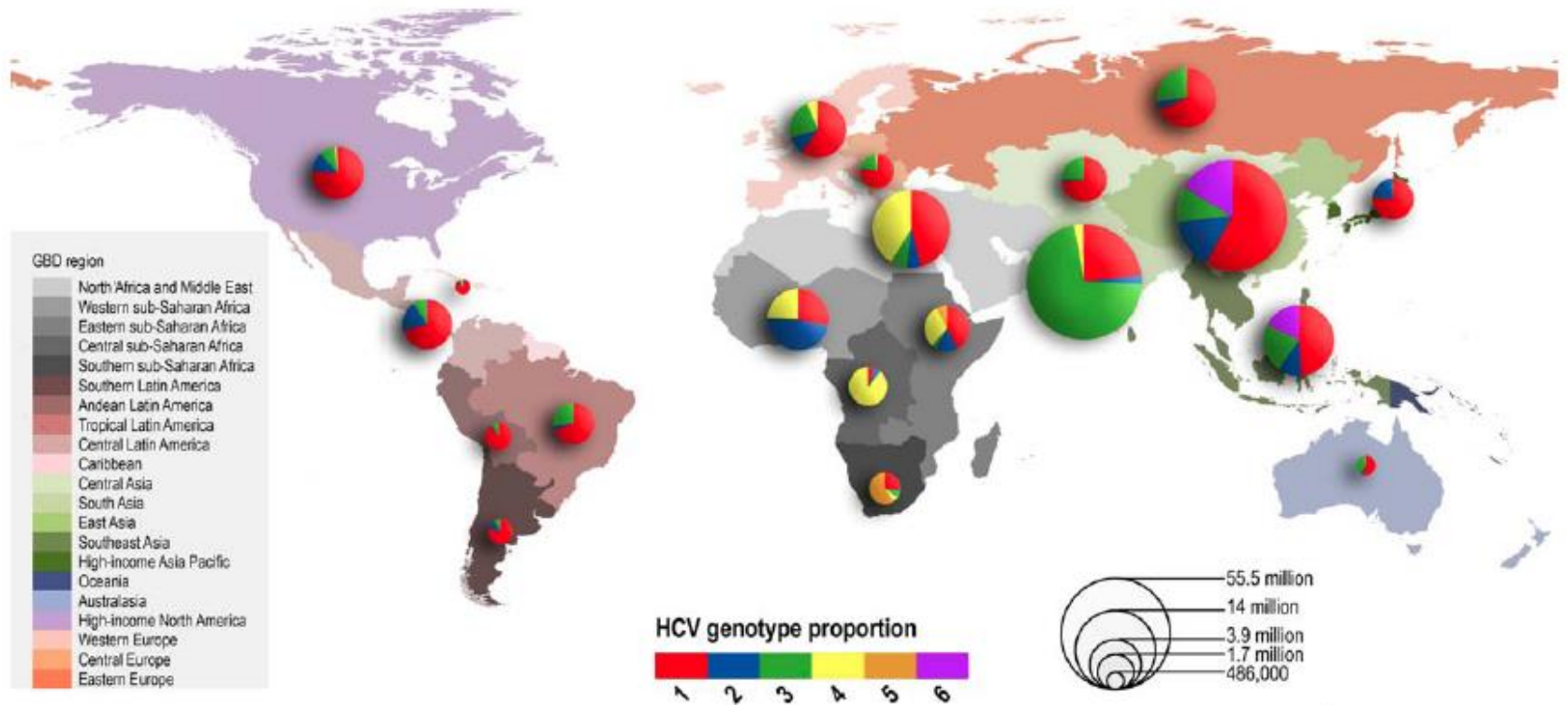
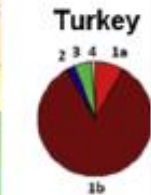
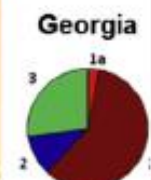
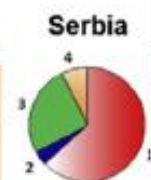
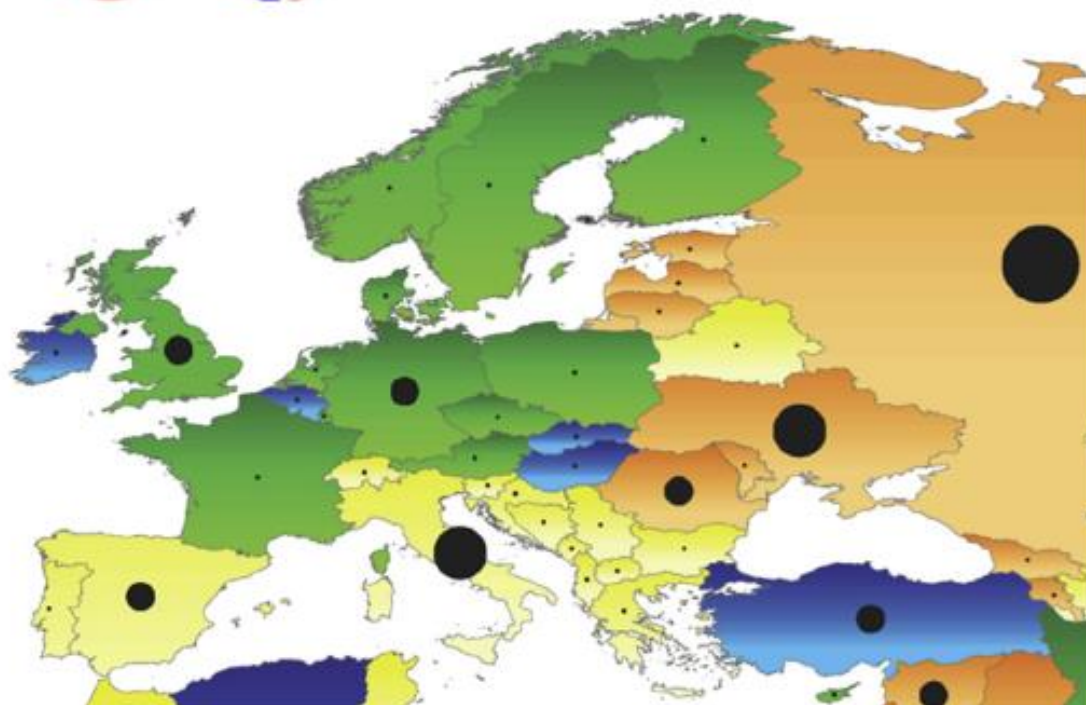
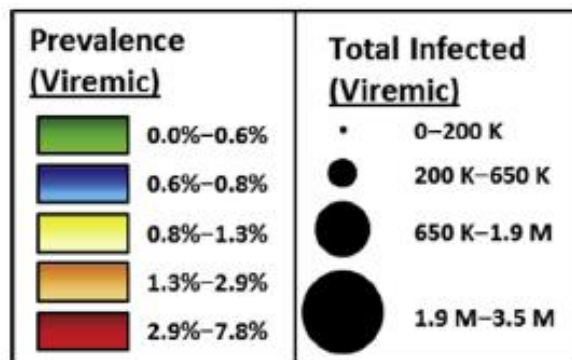
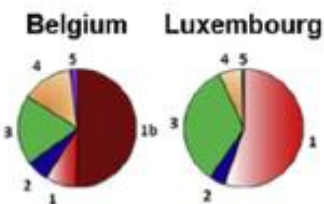
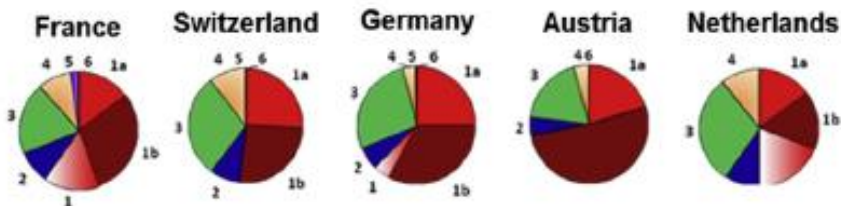
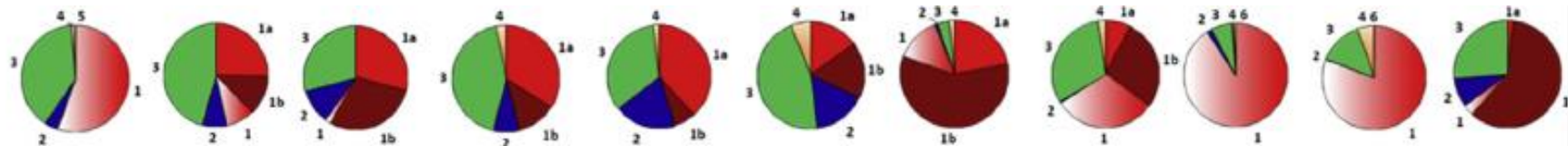


Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

Ülkemizde genotip dağılımı

North Africa/Middle East													
Algeria	1.4% (0.2%-2.5%)			396 (68-708)		12.2%	57.0%		11.3%	10.0%	4.7%	0.9%	4.0%
Egypt	14.7% (10.3%-18.0%)	67.7%	10.0% (7.0%-12.2%)	8306 (5820-10,170)	5623 (3940-6885)		2.3%	3.8%		0.8%	93.1%		
Iran	0.5% (0.2%-1.0%)	81.8%	0.4% (0.2%-0.8%)	295 (118-590)	241 (97-483)	39.7%	12.1%	1.3%	1.4%	27.5%	0.9%		18.4%
Iraq	3.2% (0.3%-3.2%)			650 (61-650)		1.4%	12.9%			17.1%	52.9%		15.7%
Jordan						40.0%	33.3%				26.7%		
Kuwait								19.4%	0.7%	6.9%	54.2%		18.8%
Lebanon						25.4%	16.9%		4.9%	6.3%	45.8%	0.7%	
Libya	1.2% (1.2%-2.3%)			53 (53-101)		4.9%	14.6%	13.2%	14.9%	16.7%	35.7%		
Morocco	1.6% (0.6%-1.9%)	70.9%	1.1% (0.4%-1.4%)	376 (148-460)	267 (105-326)	0.7%	75.2%		22.7%		0.7%		0.7%
Oman													
Palestine						18.5%	9.8%				64.1%		7.6%
Qatar	0.9% (0.5%-1.5%)			17 (9-27)									
Saudi Arabia	1.5% (0.6%-7.3%)	51.6%	0.7% (0.3%-3.8%)	297 (123-1494)	153 (63-771)			25.9%	4.4%	2.9%	60.0%	0.3%	0.3% 6.3%
Syria								28.5%	0.8%	1.8%	59.0%	10.0%	
Tunisia	1.3% (0.3%-2.5%)	80.0%	1.0% (0.2%-2.0%)	107 (26-208)	86 (21-166)	1.4%	82.6%		10.1%	1.4%			4.3%
Turkey	1.0% (0.6%-2.1%)	82.0%	0.8% (0.5%-1.7%)	529 (334-1170)	434 (274-959)	8.1%	83.7%		2.2%	4.9%	1.1%		



Epidemiyoloji

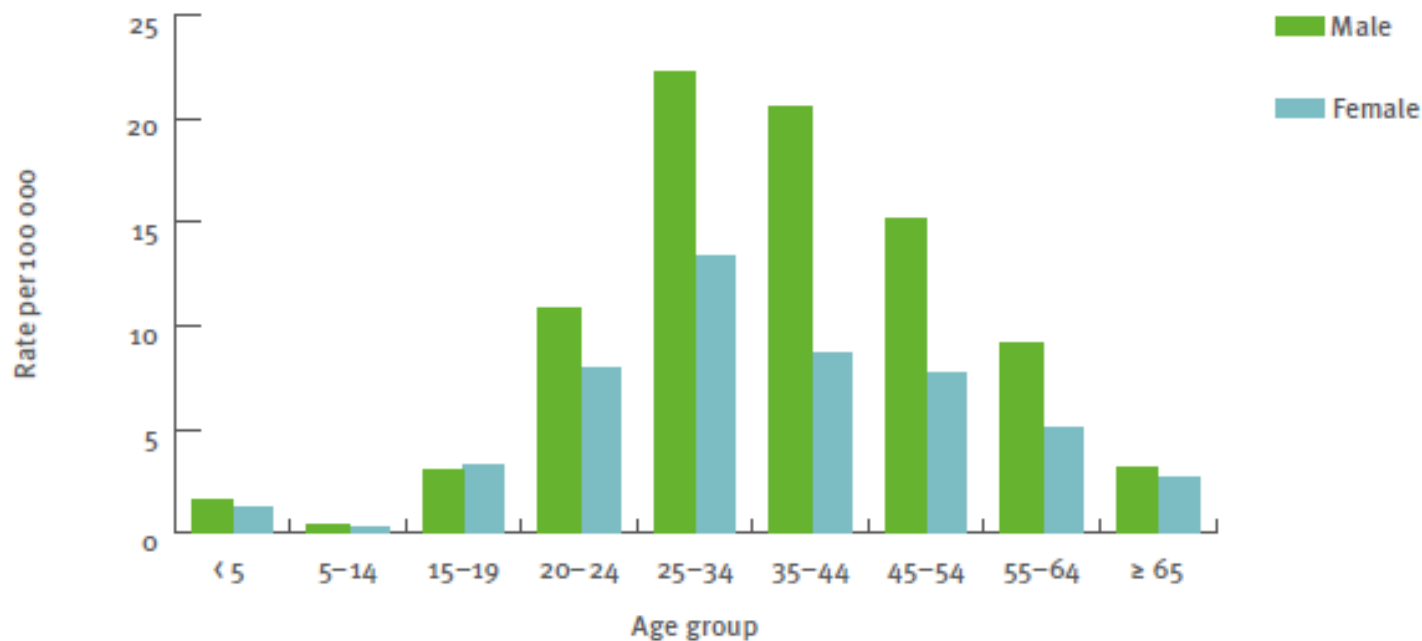
- ABD’de HCV’nin insidansı 1994’den beri devamlı düşmekte fakat prevalans sabit kalmaktadır
- En yüksek prevalansın görüldüğü yaş grubu 35-44 yaştan 2005de 55-64 yaşa (%2,7) kaymıştır
- Gelişmiş ülkelerde erkeklerde daha sık
- Ülkemizde insidansın 1991’de pik yaptığı, prevalansın 1998’de pik yaptığı ve sonrasında düştüğü tahmin ediliyor

Dünyada HCV enfeksiyonunun 3 farklı epidemiyolojik paterni vardır

- Geçmişte sağlık bakımı sırasında HCV bulaşması olan toplumlar/ülkeler
 - Yaşlılarda prevalans pik yapmaktadır (Japonya, Türkiye)
- İv ilaç kullanımının ön planda olduğu gelişmiş ülkeler:
 - En yüksek prevalans orta yaş grubundadır
- Enfeksiyonun önemli düzeyde bulaşmaya halen devam ettiği topluluklar veya bölgeler (Mısır gibi)
 - Tüm yaş gruplarında enfeksiyon oranı yüksektir

Avrupa 2012-2014 verileri

Figure 10: Number of reported hepatitis C cases (acute, chronic and unknown) per 100 000 by age group and gender, EU and EEA, 2012 (n=28 126)



Source: Country reports: Austria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden, United Kingdom.

- Mısırdaki prevalansın yüksek olması, tıbbi işlemler sırasında kontamine alet kullanımı ve şırıngaların çok kez kullanımına bağlıdır (1970lerde ve sonrasında azalarak).

Kan ve kan ürünleri nakli ile bulaş

- 1980'lerde transfüzyona bağlı HCV enf'u oranı yüksekti
 - kan vericilerinin çoğu profesyonel verici idi
 - Kan ünitelerinin %2-10'u HCV ile enfekte
- 1990'lı yıllardan itibaren transfüzyon kaynaklı HCV enfeksiyonu dramatik düştü
 - Gönüllü kan vericiliğine geçilmesi
 - Rekombinat pıhtılaşma faktörlerinin üretimi
 - Kan bankalarında vericilere HCV taraması uygulamasıyla

Risk grupları

- Damar ya da damar dışı yoldan kısa süreli de olsa uyuşturucu kullananlar
- HIV enfeksiyonu olanlar
- Hemofili hastaları (özellikle 1987 öncesi pıhtılaşma faktör konsantreleri kullanmış olan)
- Hemodiyaliz hastaları
- Açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olanlar
- 1996 (ABD için 1992) öncesi kan veya organ nakli yapılmış kişiler
- HCV ile kontamine kanla iğne yaralanması veya mukozaya sıçrama yollarıyla temas etmiş kişiler
- Hepatit C'li anneden doğan çocuklar
- Hepatit C enfeksiyonlu kişinin cinsel partnerleri

Tarama önerilen gruplar

- ABD'de 1945-1965 yılları arasında doğan herkes
- Diğer risk grupları

Bulaşma

- Perkutan (İVUK, kan nakli ve iğne ile inokulasyon)
- Perkutan olmayan bulaşma (cinsel yol, vertikal yol)

Perkutan bulaşma

- Kan transfüzyonu:
 - ABD’de 1992’de Türkiyede 1996’da Kan bankalarında HCV taraması uygulamaya girmiştir.
 - 2. ve 3. kuşak anti HCV testlerinin uygulamaya girmesiyle transfüzyon ilişkili HCV enfeksiyonu insidansı 1/100 000’in altına inmiştir
 - HCV RNA kullanılması ile 2 milyon üniteye bir vakaya inmiştir
 - Dünyada 39 ülkede kan bankalarında virüs enfeksiyonları için yeterli tarama testi yapılamıyor

Perkütan bulaşma

- İntravenöz uyuşturucu kullanımı (İVUK)
 - Gelişmiş ülkelerde HCV'nin başlıca bulaşma yolu
 - İVUK'larda HCV sıklığı %60 civarındadır
 - HCV, HBV ve HIV virüsleri içinde İVUK'larda prevalansı en yüksek olan HCV'dir
 - İVUK'ların çoğu 6 ay içinde HCV pozitif olur
 - Dünyada 148 ülkede iv uyuş. kullanan 16 milyon kişinin 10 milyonu HCV ile enfektedir

Perkutan bulaşma

- Kronik hemodiyaliz
 - Dünyada sıklık, bazı ülkelerde %10'un altında iken bazı ülkelerde %55-85'lere çıkabilmektedir
 - Bu tür hasta grubunda doğru tanı için virolojik yöntemler gereklidir
 - Nefroloji Klavuzları bu tür hastalara 6 ayda bir test yapılmasını öneriyor

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV- Türk Nefroloji Derneği

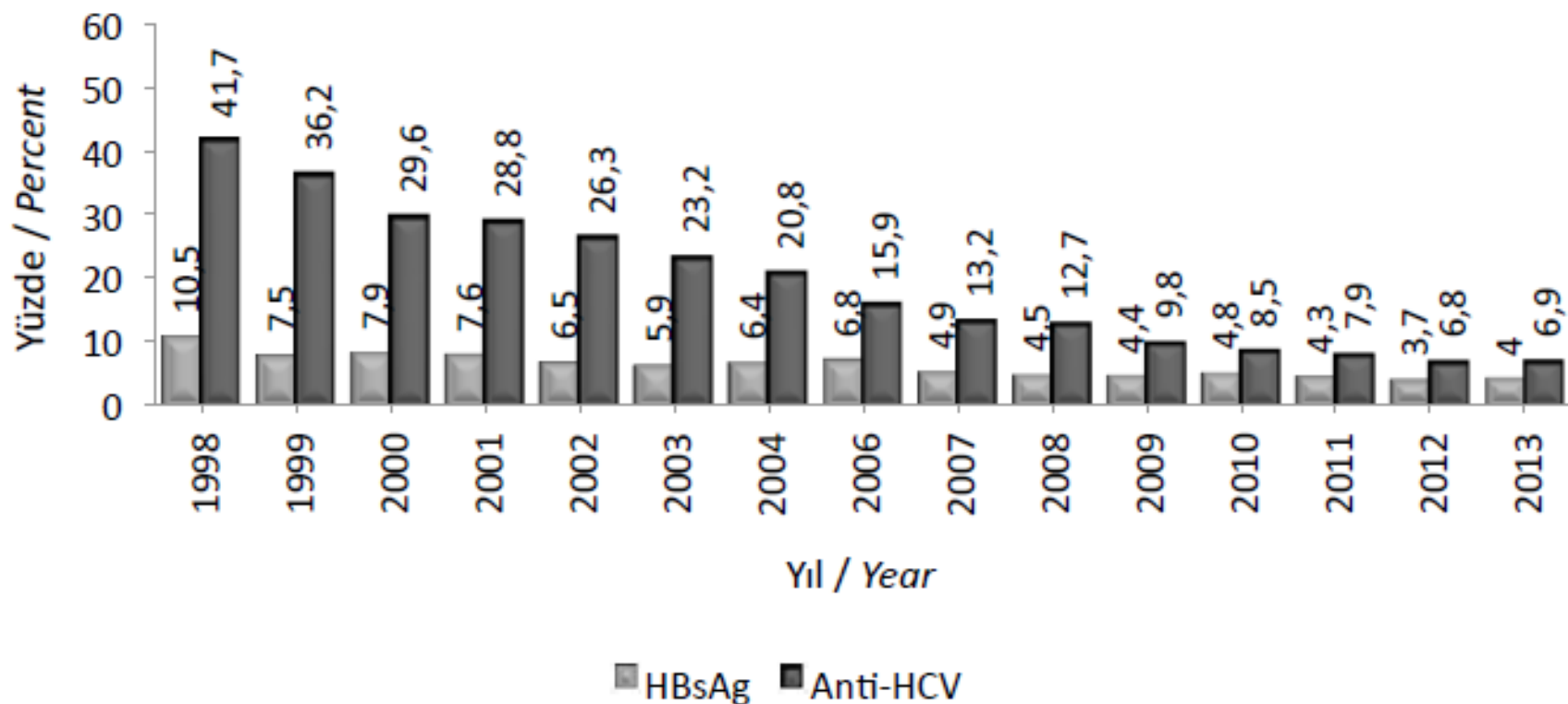
Hemodiyaliz Hastalarında Viral Seroloji *Viral Serology in Hemodialysis Patients*

TABLO 41. 2013 yılı sonu itibarıyla kronik HD hastalarında hepatit serolojisi.

TABLE 41. *Hepatitis serology in chronic HD patients as of the end of 2013.*

	n	%
HBsAg (+)	2113	4.01
Anti-HCV (+)	3654	6.94
HBsAg (+), Anti-HCV (+)	368	0.70
HBsAg (-), Anti-HCV (-)	46540	88.35
Toplam / Total	52675	100.00

Prevalan HD hastalarında hepatit serolojisi
Hepatitis serology in prevalent HD patients



Hemodiyaliz dışı sağlık bakımı ilişkili bulaşma

- Dünya üzerinde yılda 8-12 milyar enjeksiyon yapılıyor ve bunların yarısı güvenli değil
 - Mısır örneği
- Halen hastanelerde sterilizasyon-dezenfeksiyon uygulamalarındaki bozulmaya bağlı bulaşmalar olabilmekte
- SÇ ve hastaları korumak için universal enf kontrol önlemlerine uyulmalı

Perkutan bulaşma

- SÇ ve perkutan yaralanma
 - Anti-HCV pozitif bir hastanın kanı ile kontamine iğnenin SÇ'nin eline batması sonrası SÇ'da serokonversiyon oranı %0.3-4 arasındadır

Perkütan olmayan bulaşma

- Cinsel yolla bulaşma:
 - Heteroseksüel çiftler arasında çok nadir (190 000 cinsel ilişkide 1)
 - Şunlarda HCV'nin cinsel yolla bulaşı artmıştır
 - İndeks cinsel partner HIV ile koinfekte ise
 - Yüksek riskli cinsel ilişki (anal ilişki)
 - 2000li yıllarda özellikle ABD, avustralya ve Avrupada erkekle seks yapan HIV enfekte erkeklerde akut hepatit C insidansında artma

Perkütan olmayan bulaşma

- Anneden bebeğe perinatal bulaşma oranları
 - Anne HCV monoinfekte ise %4-8
 - Anne HCV+HIV koinfekte ise %17-25 (2-3 kat daha fazla)
 - HIV+HCV koinfekte annelerin HAART tedavisi alması perinatal bulaşma riskini azaltır
 - Annenin HCV RNA düzeyi arttıkça bulaşma artıyor
 - Sezeryan daha mı güvenli?
 - CDC: HCV infekte anne bebeğini emzirebilir
 - Anneden geçen antikörlara bağılı bebekte anti-HCV 18 ay pozitif kalabilir

Sporadik HCV enfeksiyonu

- HCV tatuaj ve piercing ile bulaşabilir
 - Sıklık tatuaj yaptıranlarda 2,24 kat daha fazladır

Avrupa 2014 raporu

Table 5: Transmission route of hepatitis C cases by disease status in EU/EEA countries^a, 2012

Transmission category	Acute (%)	Chronic (%)	Unknown (%)	Total (%)
Injecting drug use	29.9	58.6	86.0	76.5
Nosocomial (includes hospital, nursing home, etc.)	26.5	9.5	0.5	4.0
Men who have sex with men	14.6	0.1	2.0	2.2
Heterosexual transmission	10.3	3.3	1.7	2.5
Sexual transmission (not specified)	5.6	4.9	3.0	4.3
Non-occupational injuries (needle stick, bites, tattoos, piercings)	5.3	8.2	0.8	2.0
Other	4.0	4.2	0.9	1.8
Household	1.5	0.8	0.1	0.3
Haemodialysis	0.8	0.5	0.8	0.7
Blood and blood products	0.6	7.4	3.5	4.3
Mother-to-child transmission	0.5	1.4	0.7	0.9
Needle-stick and other occupational exposure	0.3	1.2	0.1	0.4
Organ and tissues	0.0	0.0	0.0	0.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

Source, country reports: Austria, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Sweden and United Kingdom.

^a Included only cases where transmission category was specified.

Türkiye’de Hepatit C Prevalansı: Sistematiik Derleme

İlayda Arjen Kara

Melis Çeldir

Önder Ergönöl

Koç Üniversitesi, Tıp Faköltesi

Yöntem

Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).

MEDLINE, PUBMED, SCIENCEDIRECT,
Ulakbim (Turkish Medical Index)

Viral Hepatit Dergisi (Viral Hepatitis Journal) Enfeksiyon Dergisi (Infection Journal)

KLİMİK Journal

Anahtar kelimeler: “Hepatitis C & Turkey”, “Anti HCV & Turkey”.

Dahil edilen çalışmalar

>2000 yılı

Gruplar:

Hastaneler

Kan donörleri

Sağlık alışanları

Kent/kır ayrımı

Gebeler

Özel hasta grupları ve riskli gruplar

191/246 Türkçe

69 Çalıřma dahil edildi.

Anti-HCV ELISA

Çok az çalıřmada HCV-RNA PCR

Sistematiik Örneklem Seçimi Yapılan Çalışmalar

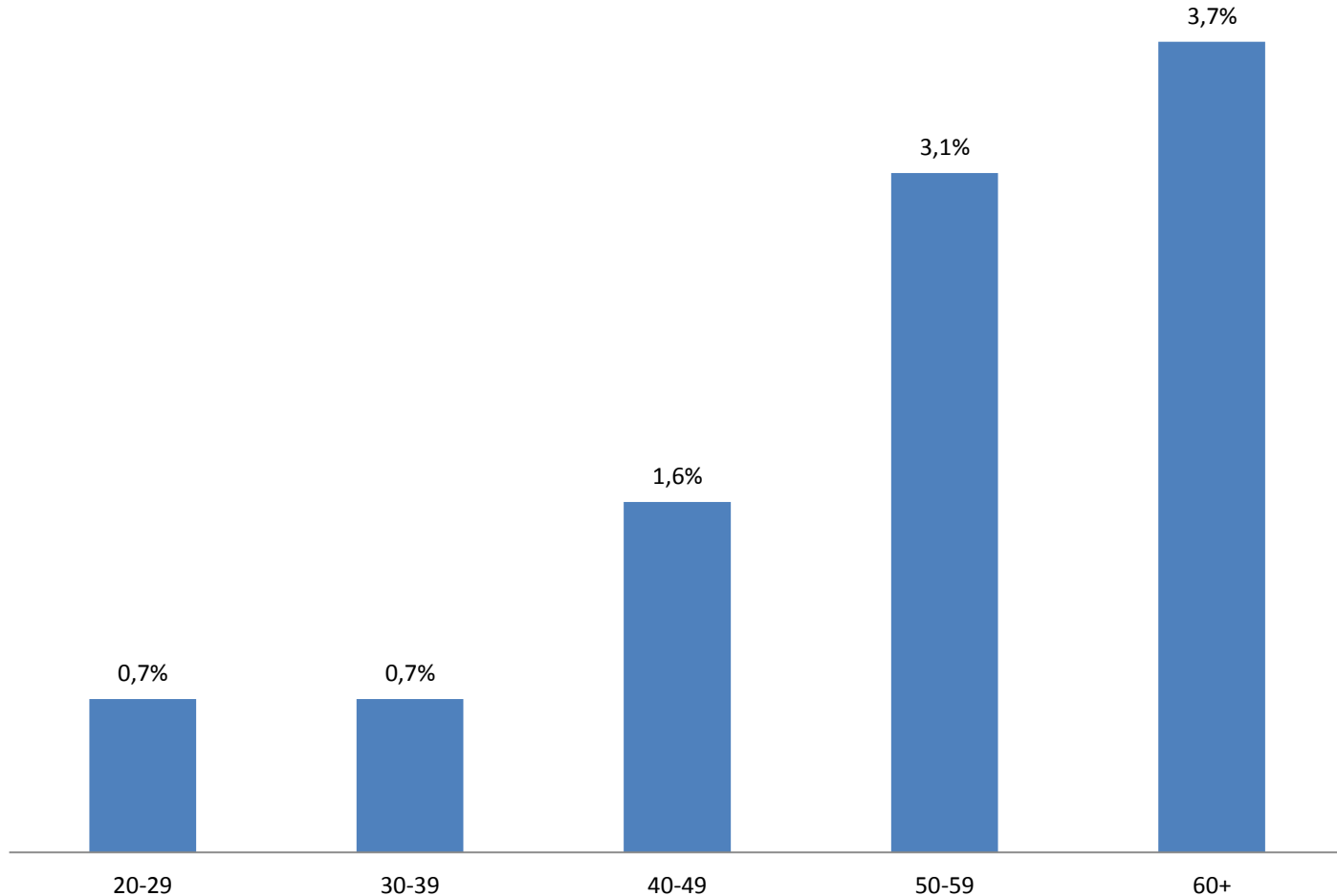
Study Group

	References	N	n2	WMP %
All studies	[5]	568	7	1,2
	[6]	301	2	0,7
	[7]	1321	9	0,7
	[8]	1095	23	2,1
	[9]	5471	55	1
	[10]	1427	44	3,1
	Total overall	10183	140	1,6

5. Kölgelir, S., et al., *Erzurum ve Çevresinde Hepatit C Seroprevalansı*, Viral Hepatit Dergisi, 2003. 8(3): p. 166-170.
6. Banak, S., E. Yoldaşcan, and B. Kılıç, *Adana İli Yarıkırsal Alanda Yaşayan 10 Yaş ve Üzeri Kişilerde Hepatit B Virüsü (HBsAg) ve Anti-Hepatit C Virüsü (Anti-HCV) Prevalansı ve Etkileyen Faktörler*, Turkish Journal of Infection, 2002. 16(2): p. 133-140.
7. Yildirim, B., et al., *Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community*, Digestive Diseases And Sciences, 2005. 50(12): p. 2352-2355.
8. Yildirim, B., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study*, Turk J Gastroenterol, 2009. 20(1): p. 27-30.
9. Tözün, N., et al. CMI 2015
10. Ozer, B., et al., - *Risk factors for higher anti-HCV positivity in a border city in southern Turkey with unique nonpopulation characteristics*. 2012. - 23(- 5): n. - 579.

Yaşlara göre anti-HCV prevalansı

Age-specific HCV prevalence



Kan Donörlerinde Yıllara Göre Anti HCV Prevalansı

Blood donors (in years)	No. Studies	N	n2	WMP %	References
1995-1999	2	64302	244	0,4	[11, 12]
2000-2004	8	224063	936	0,4	[11-18]
2005-2009	10	208698	564	0,4	[13, 15-17, 19-24]
2010-2014	2	20040	53	0,3	[24, 25]

Figure 4b. Hepatitis C prevalence in first-time blood donors: anti-HCV

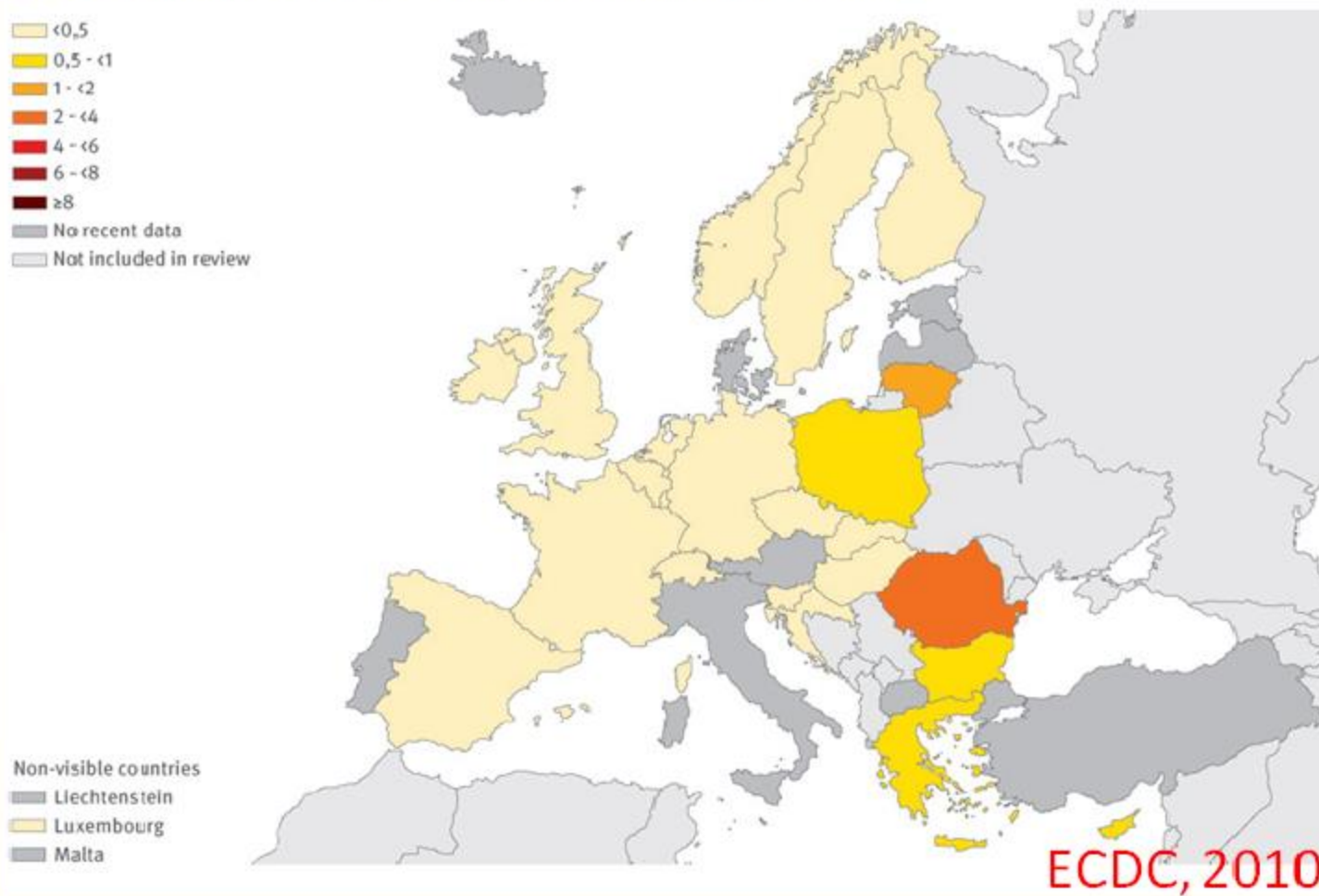


Table A4. Prevalence of anti-HCV in first-time blood donors

Reference	Country	Period		Area	Region	N	%	95% CI
28*	Belgium	2005					0.06	
28*	Bulgaria	2005					0.9	
28*	Croatia	2005					0.06	
32*	Cyprus	2005		regional	North	5 057	0.5	
28*	Czech Republic	2005					0.1	
28*	Finland	2005					0.04	
28*	France	2005					0.06	
28	Germany	2005					0.08	
158*	Germany	1997	2002	nationwide		2 919 442	0.1	
28*	Greece	2005					0.6	
28*	Hungary	2005					0.3	
28*	Ireland	2005					0.02	
161*	Lithuania	2005	2006	regional	Vilnius	24 894	1.7	
28*	Luxembourg	2005					0.06	
28*	Netherlands	2005					0.03	
28*	Norway	2005					0.06	
162*	Poland	1998	2000	regional	north east	22 618	0.6	
28*	Romania	2005					3.3	
28*	Slovakia	2005					0.06	
28*	Slovenia	2005					0.02	
28	Spain	2005					0.1	
163*	Spain	1999	2001	nationwide		216 590	0.2	
28*	Sweden	2005					0.1	
28*	Switzerland	2005					0.08	
28*	United Kingdom	2005					0.04	

Gebelerde ve Askerlerde Anti HCV Prevalansı

Study Group		Anti HCV (+) prevalence			
Category	No. Studies	N	n2	WMP %	References
Pregnant	3	24454	97	0,5	[44, 48, 49]
Military	2	17465	185	1,1	[50, 51]

Sağlık Çalışanlarında Hepatit C Prevalansı

Groups	Region	No. Studies	N	n2	WMP %	References
Health care workers	x	3	772	3	0,6	[52-54]
	y	5	367	2	0,3	[55-59]
	z	5	1535	4	0,4	[60-64]
	total	13	2674	9	0,4	

Yüksek Risk Gruplarında Anti HCV Prevalansı

Risk Group		Anti HCV (+) prevalence			
Groups	No. Studies	N	n2	WMP %	References
Hair-dressers	2	654	6	1	[65, 66]
B -thalassemia patients	2	259	27	11,7	[67, 68]
Hemodialysis	8	4412	331	7,7	[57, 69-75]
Hemodialysis Region X	-	-	-	-	-
Region Y	3	3304	193	6,2	[69, 73, 74]
Region Z	4	1042	124	11,8	[70-72, 75]
Mental Health Institutions	2	1588	32	2,1	[76, 77]

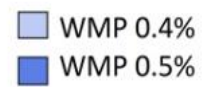
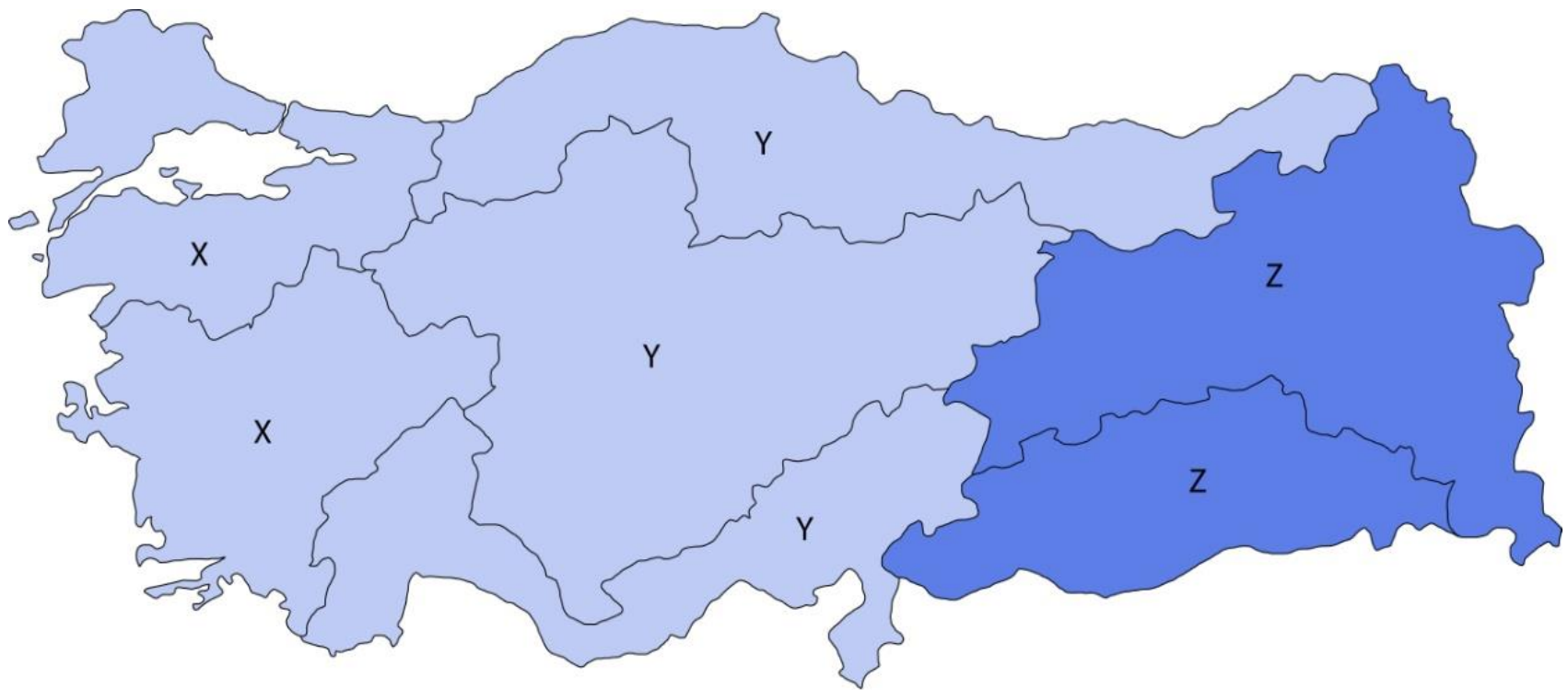


Table A2. Prevalence of anti-HCV in the general population

Reference	Country	Period	Area	Region	Sampling	N	%	(95% CI)	Remarks
116*	Belgium	2003	regional	Flanders	random	1 834	0.1	(0.1-0.4)	Oral fluid
144*	Belgium	1993-1994	regional	Flanders	random	4 055	0.9	(0.5-1.1)	
145*	Bulgaria	1999-2000	regional	South Central	convenience	2 211	1.3	(1.2-1.4)	Standardised prevalence
117*	Czech Republic	2001	nationwide		random	2 658	0.2		
146*	France	1997	regional	South	convenience	11 804	1.3	(1.1-1.5)	
121*	Germany	1998	nationwide		random	6 748	0.4	(0.2-0.5)	
120	Germany	1997-2001	regional	North East	random	4 310	0.5		
123	Greece	2002	regional	Athens	convenience	216	0.0		Children only
122*	Greece	1997-1998	regional	Peloponnesus	random	1 500	0.5	(0.2-1.1)	
147*	Greece	1997	regional	Zakinthos (Island)	random	718	1.3		
148	Italy	1996-1997	nationwide		residual	3 577	2.7	(2.2-3.2)	
38*	Italy	2002	regional	North	convenience	956	2.6		
40*	Italy	1994-1995	regional	North	convenience	2 154	3.3	(2.6-4.1)	
149*	Italy		regional	North	convenience	4 820	2.4	(2.0-2.8)	
39*	Italy		regional	North	random	496	11.5		Elderly >65 years
150	Italy	1983-1987	regional	Central	random	3 884	1.8		
151*	Italy		regional	Central	convenience	300	16.3	(12.0-20.6)	
125*	Italy	1997	regional	Central	random	250	22.4	(20.8-24.1)	
126*	Italy		regional	South	random	488	16.2		
152*	Italy	2000-2002	regional	South	convenience	2 753	7.9		
127*	Italy	2002-2003	regional	South	random	1 645	6.5	(5.3-7.7)	
128	Italy	2003-2006	regional	South	random	4 496	6.7		Standardised prevalence
129*	Italy	1994-1995	regional	Sardinia	convenience	3 324	3.2		
130*	Italy	1999-2000	regional	Sicily	random	721	10.4		
131*	Netherlands	2004	regional	Amsterdam	random	1 364	0.6	(0.1-1.1)	Standardised prevalence
153*	Netherlands	2006	regional	East	convenience	2 200	0.2		
154*	Poland	1999	regional	North	convenience	2 561	1.9		
155*	Romania	2006-2008	nationwide		random	8 039	3.5	(3.1-3.9)	
156*	Spain	1996	regional	Catalonia	random	2 142	2.5	(1.8-3.2)	Standardised prevalence
157*	Spain	1997-1998	regional	North	random	1 170	1.6	(1.0-2.6)	
133*	Sweden	1991-1994	regional	Malmö	random	5 533	0.4		
135*	Turkey	2006-2007	regional	South West	random	2 852	1.0		
137*	Turkey	2002-2004	regional	Central	convenience	1 320	2.2		
139*	Turkey		regional	Central	random	1 095	2.1		
37*	United Kingdom	1996	regional	England and Wales	residual	6 401	0.7		

Figure 7. Estimated number of anti-HCV-positive individuals by country, based on general population prevalence estimates

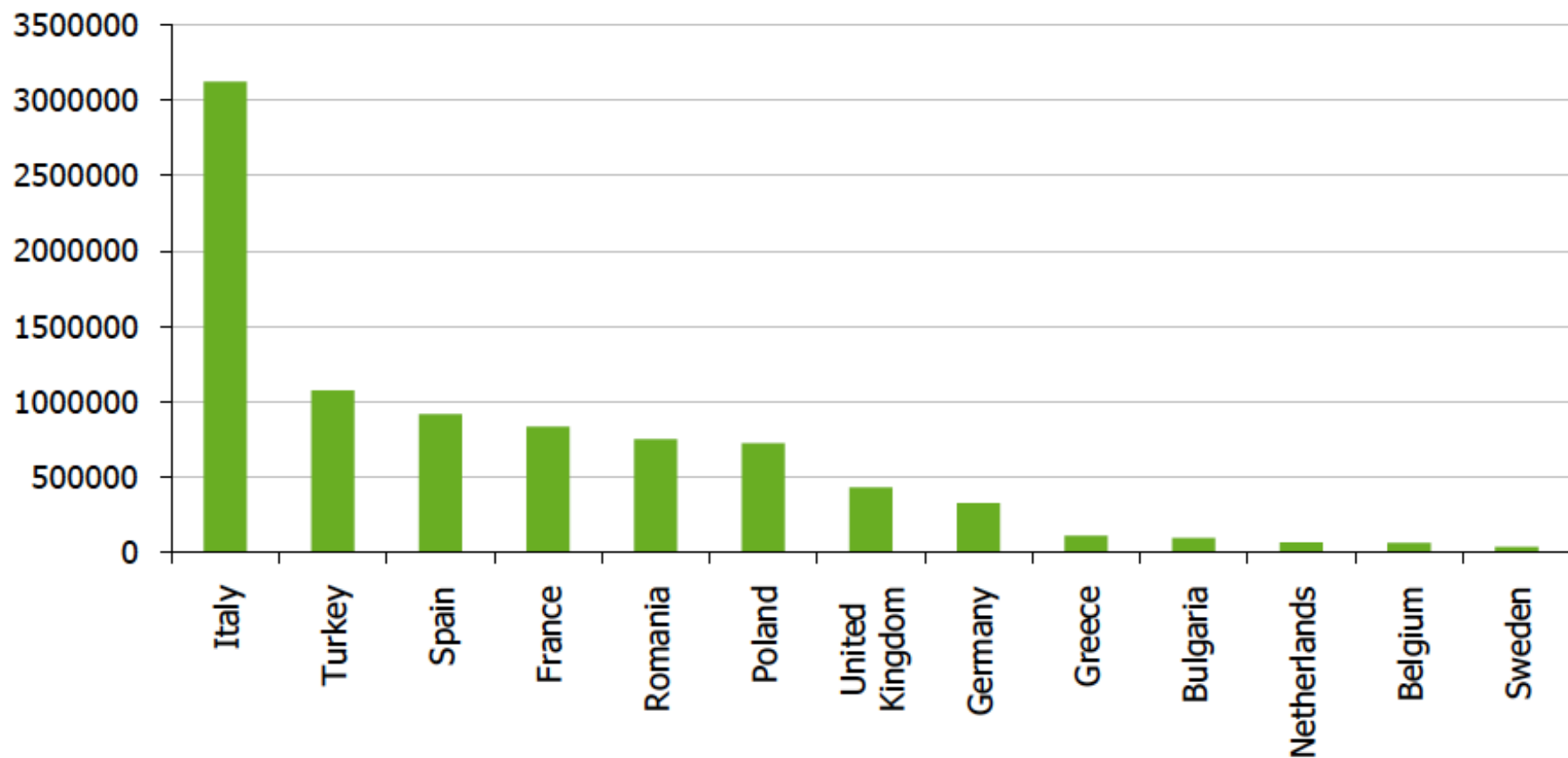
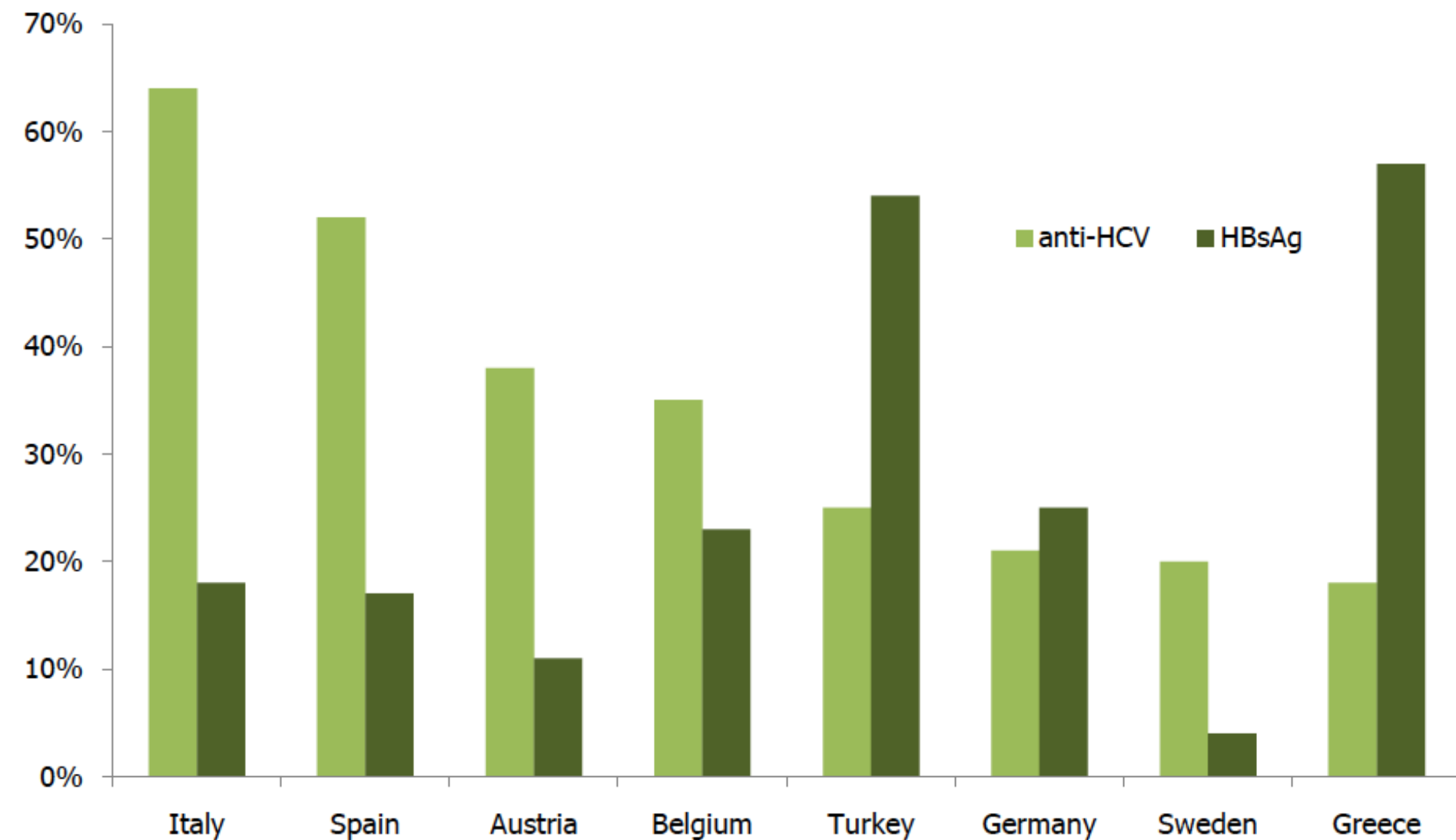


Figure 11. Estimated HBsAg and anti-HCV prevalence in HCC patients by country



ECDC, 2010

Table 4. Estimated HBsAg- and anti-HCV prevalence in cirrhosis patients by country

Country	Anti-HCV prevalence			HBsAg prevalence		
	%	N	References	%	N	References
Italy	61%	4125	56, 74	11%	4125	56, 74
Spain	32%	451	75	10%	451	75
Turkey	11%	505	66, 76	64%	731	66, 76

Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study

N. Tozun¹, O. Ozdogan², Y. Cakaloglu³, R. Idilman⁴, Z. Karasu⁵, U. Akarca⁵, S. Kaymakoglu⁶ and O. Ergonul⁷

1) Aabadem University School of Medicine, 2) Marmara University School of Medicine, 3) Istanbul Memorial Hospital, Istanbul, 4) Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, 5) Ege University Faculty of Medicine, Izmir, 6) Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine and 7) Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey

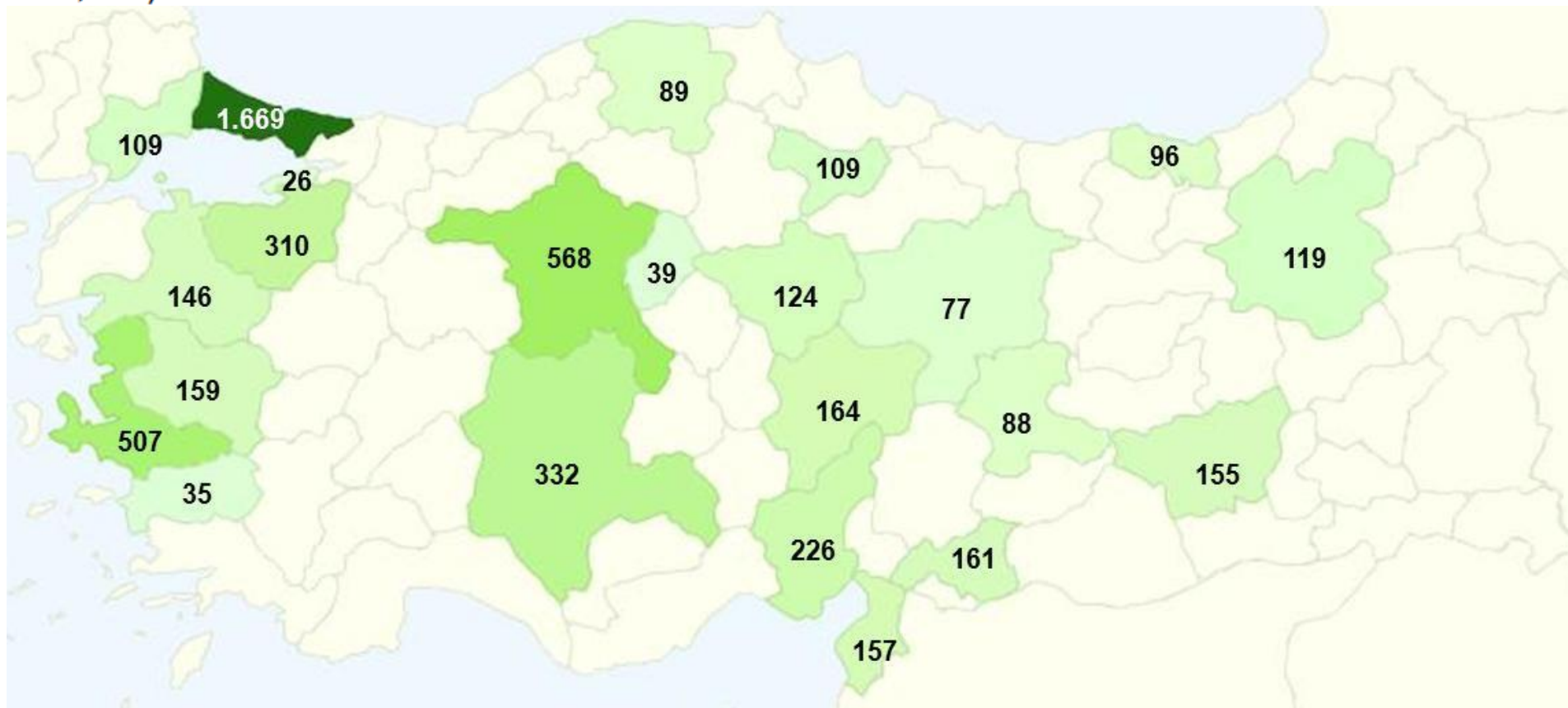


TABLE I. Sociodemographics of all participants according to HBsAg and anti-HCV positivity

	HBsAg (+) n = 218	HBsAg (-) n = 5242	p	Anti-HCV (+) n = 52	Anti-HCV (-) n = 5371	p	All participants ^a n = 5460
Age (years), mean (SD)	42.8 (13.8)	40.7 (14.5)	0.019	48.5 (16.0)	41.0 (15.0)	<0.001	40.8 (14.7)
Age group (years), n (%)							
18–29	42 (19.3)	1445 (27.3)	0.059	7 (13.4)	1483 (28)	0.004	1490 (27.3)
30–39	54 (24.8)	1323 (25.4)		11 (21.0)	1364 (25)		1375 (25.5)
40–49	55 (25.3)	1080 (20.7)		9 (17.0)	1127 (21)		1136 (21.0)
50–59	41 (18.8)	706 (13.5)		10 (19.0)	738 (14)		748 (13.9)
60–69	14 (6.4)	400 (7.6)		9 (17.0)	405 (7.5)		414 (7.6)
≥70	11 (5.0)	247 (4.7)		6 (12.0)	242 (5.0)		248 (4.7)
Gender, n (%)							
Female	89 (40.8)	2692 (51.3)	0.002	33 (63.4)	2750 (51)	0.070	2783 (51.0)
Male	129 (59.1)	2550 (48.6)		19 (36.5)	2658 (49)		2677 (49.0)
Educational status, n (%)							
Less than high school	167 (76.6)	3647 (69.6)	0.027	43 (83.0)	3771 (70.0)	0.043	3814 (70.0)
High school or over	51 (23.4)	1594 (30.4)		9 (17.0)	1636 (30.0)		1645 (30.1)
High-risk profession, n (%)	n = 218	n = 5241					n = 5459
Healthcare workers	3 (1.4)	242 (4.6)	0.024	4 (8.0)	241 (4.6)	0.265	245 (4.5)
Marital status, n (%)							
Married	183 (84.0)	3979 (75.9)	0.006	39 (75.0)	4123 (76.0)	0.838	4162 (76.2)
Single (unmarried, widow(er) and divorced)	35 (16.0)	1263 (24.1)		13 (25.0)	1285 (24.0)		1298 (23.8)
Place of residence, n (%)							
Urban	147 (76.2)	3603 (75.0)	0.710	38 (73.0)	3949 (73.0)	0.989	3987 (75.0)
Rural	46 (23.8)	1202 (25.0)		14 (27.0)	1461 (27.0)		1475 (25.0)

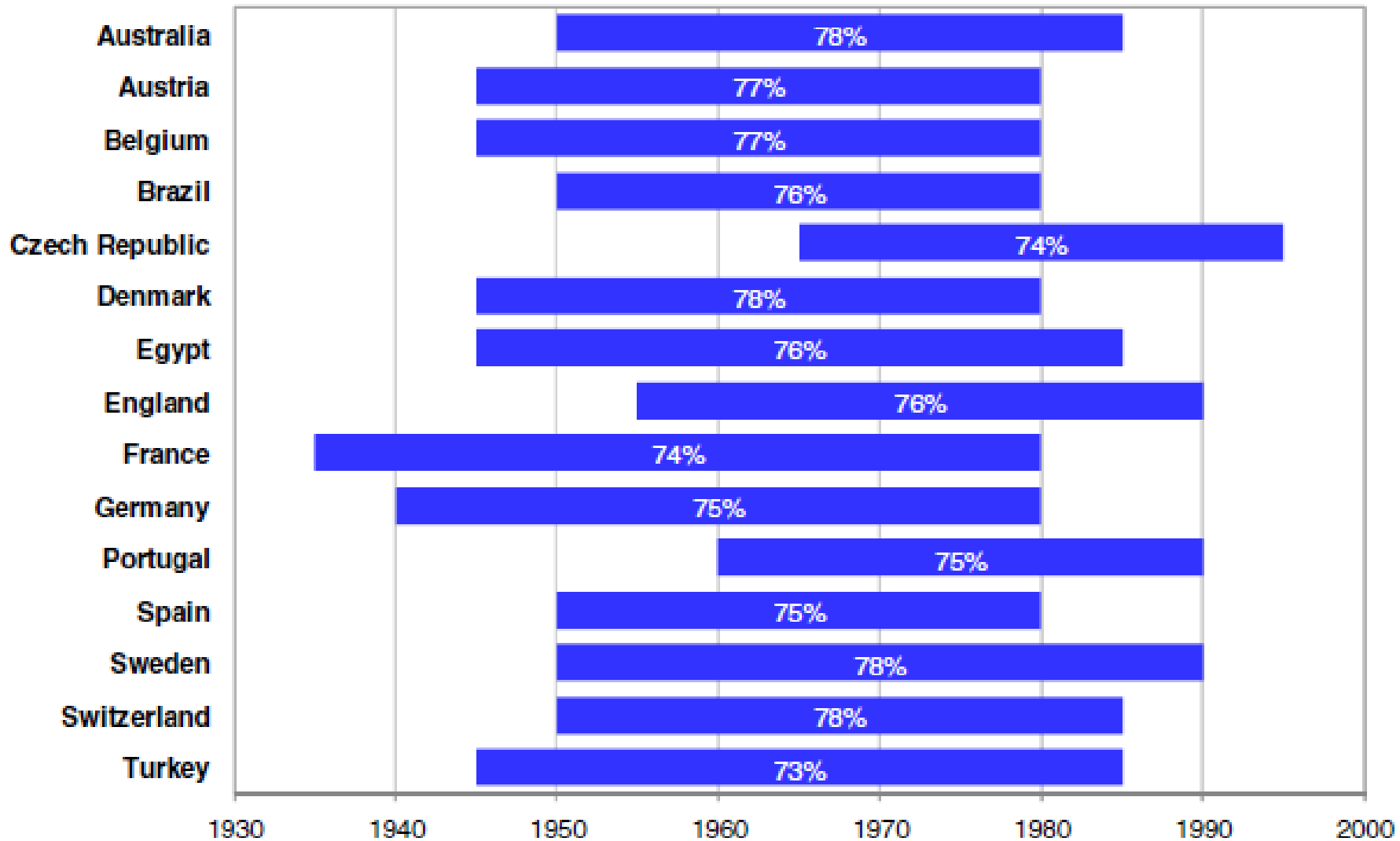
HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus.

^aNumber with available data.

TABLE 4. Risk factors for anti-hepatitis C virus positivity

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Age ≥ 50	2.5	1.48–4.43	0.001	2	1.09–4.3	0.026
Close contact with hepatitis patient	1.8	0.86–4.06	0.109	1.9	0.86–4.3	0.109
Living in southeastern part (versus other regions)	2.1	0.9–5.06	0.081	1.4	0.42–4.73	0.565
Male gender	0.6	0.33–1.05	0.073	0.6	0.28–1.4	0.258
Being married (versus single: unmarried, widow/widower, divorced)	0.93	0.49–1.75	0.838	1.1	0.5–2.48	0.783
Educational level less than high school	2	1.01–4.26	0.047	1.3	0.56–2.94	0.552
Oro-dental interventions	1.5	0.72–3.08	0.275	1.3	0.54–2.97	0.575
Use of non-disposable syringe	1.7	0.35–19.51	0.071	1.07	0.53–2.15	0.849
Unsafe sexual practices	0.75	0.28–2.01	0.572	0.5	0.08–3.04	0.459
Transfusion of blood and blood products	2.2	1.14–4.39	0.018	1.3	0.55–3.16	0.519
Surgery	1.5	0.86–2.63	0.147	1.1	0.57–2.18	0.743
Piercing/Tattoo and/or acupuncture	1.5	0.83–2.61	0.175	1.1	0.55–2.49	0.667
Dialysis	(0%)	(0.2%)	0.768			

HCV infekte populasyonun %70ini hangi dönemde doğanlar oluşturuyor



Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study

Tokat ilinde hepatit B ve C virus seroprevalansı: Populasyon çalışması

Beytullah YILDIRIM¹, Şener BARUT², Yunus BULUT³, Gülgün YENİŞEHİRLİ³, Metin ÖZDEMİR³, İlhan ÇETİN⁴, İlker ETİKAN⁵, Ali AKBAŞ⁶, Ömer ATIŞ⁶, Hüseyin ÖZYURT⁶, Şemsettin ŞAHİN⁶

Department of ¹Gastroenterology, Gazi University, School of Medicine, Ankara

Departments of ²Clinical Bacteriology and Infectious Disease, ³Microbiology, ⁴Public Health, ⁵Biostatistics, and ⁶Biochemistry, Gaziosmanpaşa University, School of Medicine, Tokat

Anti HCV prevalansı %2,1

Table 3. Comparison of hepatitis marker positivity in study subjects according to age distribution

Age distribution	Participants	(%)	HBsAg	(%)	Marker positivity		Anti-HCV	(%)
					Isole	Anti-HBc		
18-29 years	340	(31.0)	22	(6.5)	11	(3.2)	2	(0.6)
30-39 years	238	(21.7)	12	(5.0)	19	(8.0)	2	(0.8)
40-49 years	173	(15.8)	7	(4.0)	23	(13.3)	4	(2.3)
50-59 years	143	(13.1)	5	(3.5)	25	(17.5)	6	(4.2)
60-69 years	118	(10.8)	11	(9.3)	32	(27.1)	4	(3.4)
70-79 years	70	(6.4)	2	(2.9)	20	(28.6)	5	(7.1)
≥80 years	13	(1.2)	1	(7.7)	2	(15.4)	0	(0)

Healthcare Related Risk Factors Account for the Majority of HCV Transmissions in Middle Black Sea Region of Turkey: A Case-Control Study

Sağlık Hizmetleriyle İlişkili Risk Faktörleri Türkiye'nin Orta Karadeniz Bölgesinde HCV Bulaşlarının Büyük Çoğunluğundan Sorumludur: Bir Vaka-Kontrol Çalışması

Şener BARUT, MD,^a
Semra BARUT,^b
Mucahit EĞRİ MD^c

Departments of
^aInfectious Diseases and
Clinical Microbiology,
^bPublic Health,
Gaziosmanpaşa University
Faculty of Medicine,
^cMaternity and Child Care Hospital,
Tokat

ABSTRACT Objective: This case-control study was designed to determine the risk factors for hepatitis C virus transmissions in Middle Black Sea Region of Turkey. **Material and Methods:** One hundred and ninety-three anti-HCV positive patients were eligible for the study and the number of patients in control group was 190. The individuals in each group were questioned for the factors having a possible role in transmission of hepatitis C virus. The data was evaluated statistically by Chi-square and logistic regression analysis. **Results:** Among cases, 78% of patients were females. There was no significant difference in terms of gender and average ages between two groups. Taking surgery, endoscopy, coronary angiography, number of the pregnancies and deliveries into consideration, no statistical difference was found between the case and control groups. However, logistic regression analysis revealed that the following risk factors were related to HCV infection: history of blood transfusion before year 1996 (Odd's Ratio (OR)= 4.5), uterine curettage and/or delivery in a hospital (OR= 2.4), hospitalization for more than one week (OR= 2.7) and previous dental care (OR= 1.8). **Conclusion:** Apart from blood transfusions, hospitalization

TABLE 1: Distribution of risk factors for hepatitis C among cases and controls.

	Cases		Controls		p
	N (%)	Total (n) ^c	N (%)	Total (n) ^c	
Number (F/M) ^a	193 (151/42)		190 (147/43)		0.830
Mean Age ± SD ^b	52.1 ± 9.8		50.5 ± 10.5		0.120
Dental Care	121 (65.1)	186	103 (55.1)	187	0.040*
Hospitalization	109 (61.2)	178	78 (41.7)	187	<0.001*
Curettage or delivery in the hospital	126 (89.4)	141	115 (79.3)	145	0.040*
Three or more curettages	50 (34.0)	147	34 (23.3)	146	0.040*
Curettage	106 (72.6)	146	91 (62.8)	145	0.088
Delivery in the hospitals	80 (58.0)	138	73 (51.4)	144	0.241
Surgery	113 (59.5)	190	107 (56.6)	189	0.570
Endoscopy	19 (10.6)	180	23 (12.3)	187	0.718
Coronary angiography	12 (8.9)	135	10 (10.2)	98	0.911
Blood transfusions before 1996	35 (18.5)	189	9 (4.7)	190	<0.001*

TABLE 2: Results of logistic regression analysis performed for Hepatitis C in the case and control groups.

Risk factors	B	OR*	95% Confidence
			Interval
Curettage or delivery in the hospital	0.91	2.4	1.1-5.0
Hospitalization	1.0	2.7	1.6-4.6
Dental Care	0.63	1.8	1.1-3.1
Blood transfusion before 1996	1.43	4.50	1.7-11.8

* Odd's ratio, Estimated relative risk.