

HBV

Viroloji - Epidemiyoloji



Dr. Şua Sümer
Selçuk Üniversitesi

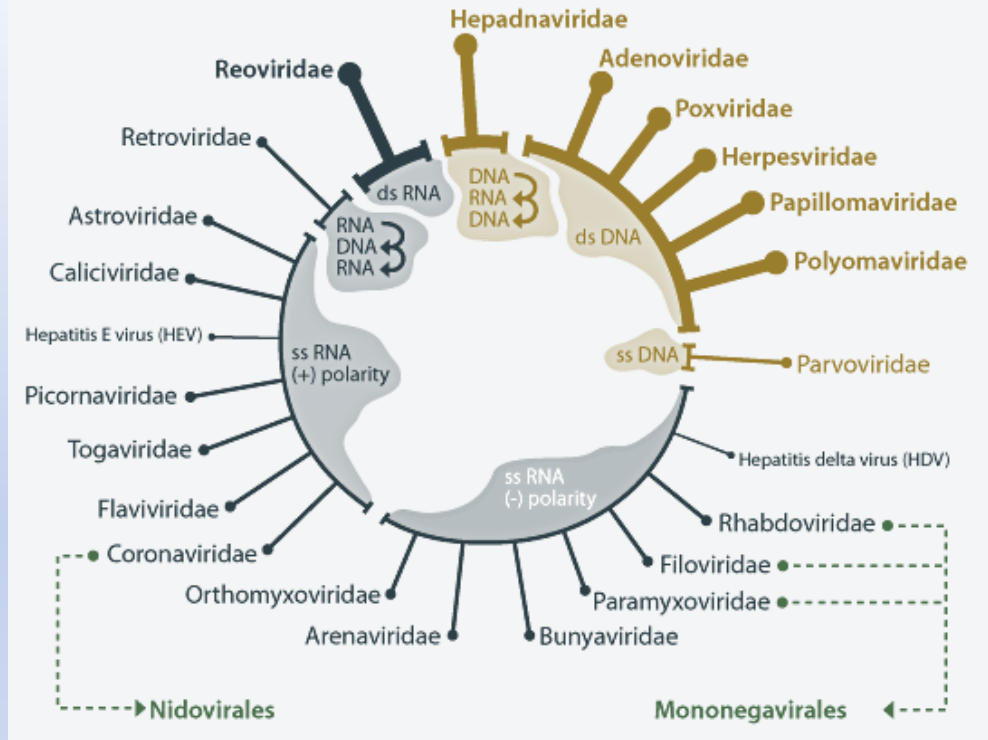
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



HBV - VIROLOJİ

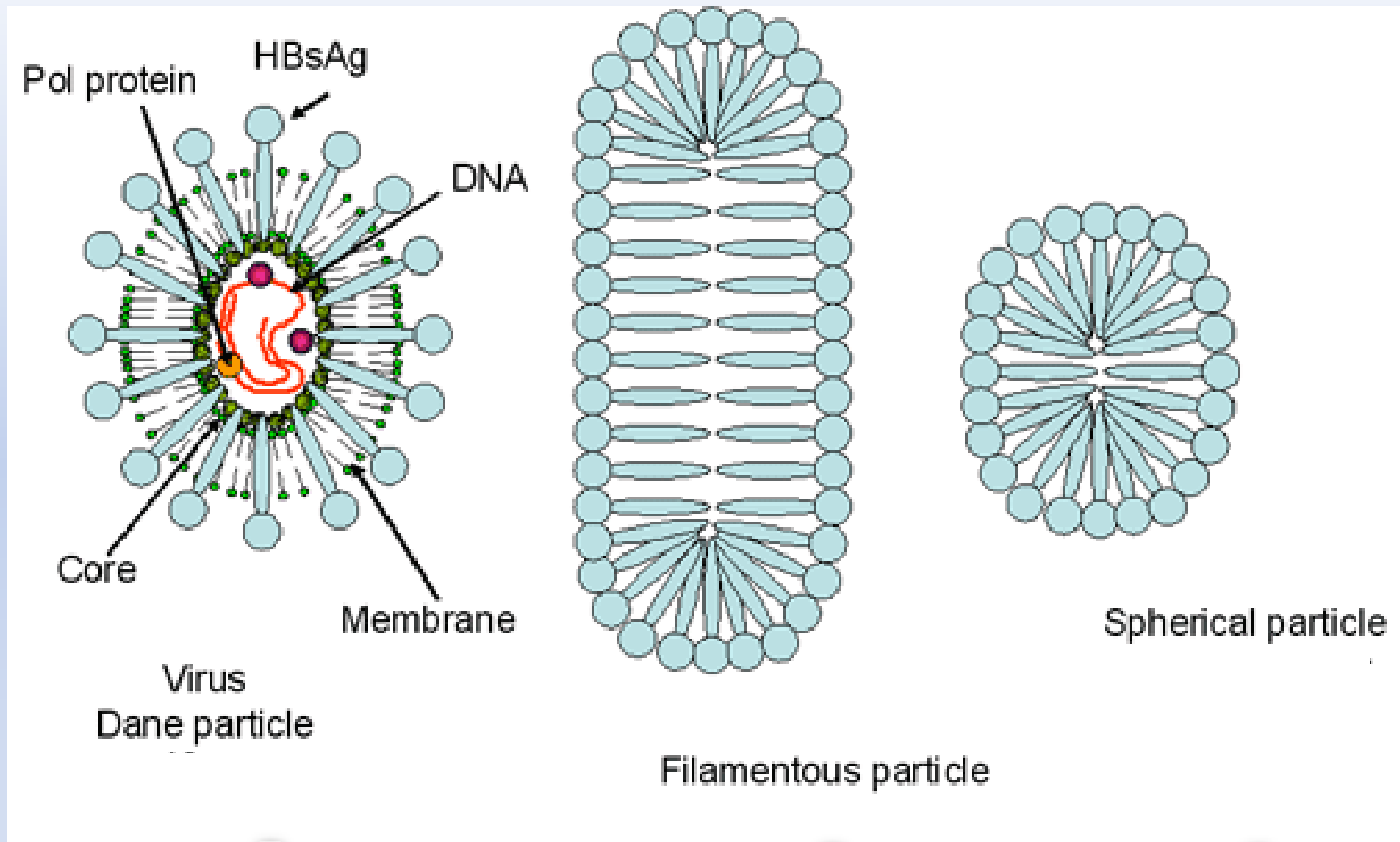


Taksonomi

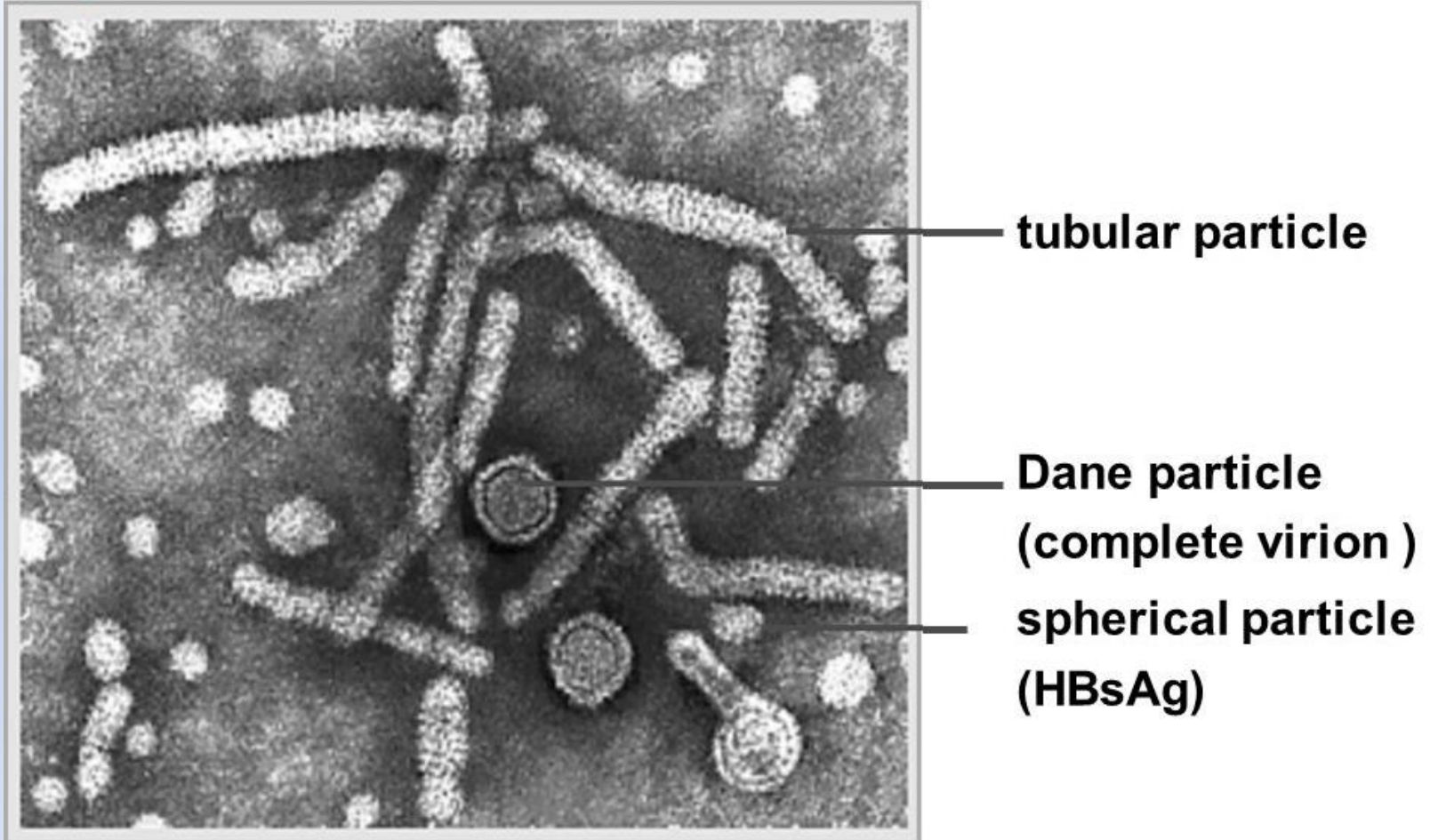


AİLE	CİNS	TÜR
Hepadnavirüdae	Orthohepadnavirüs	Hepatit B virüsü
	Avihepadnavirüs	

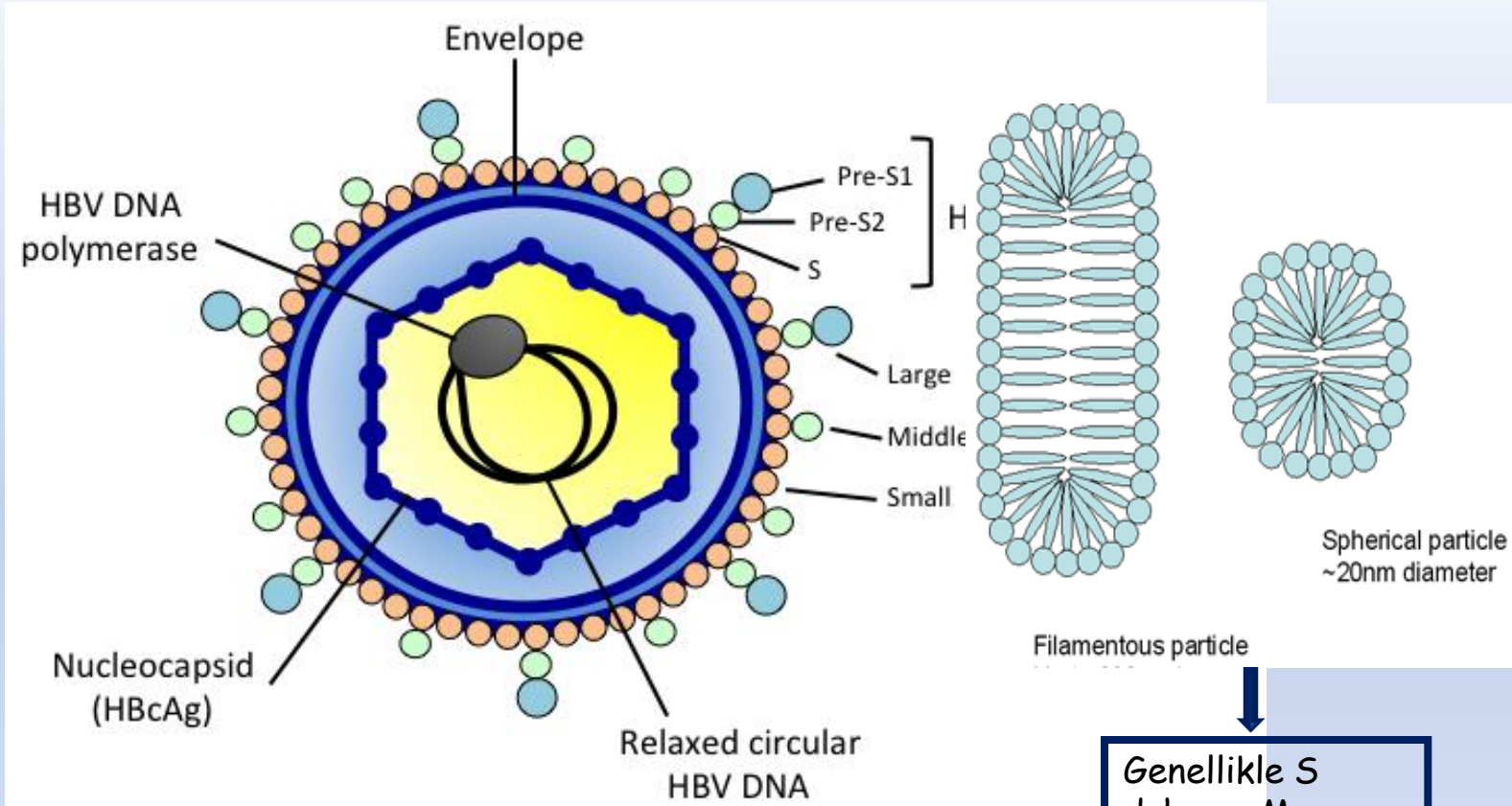
HBV – Viral Partiküller



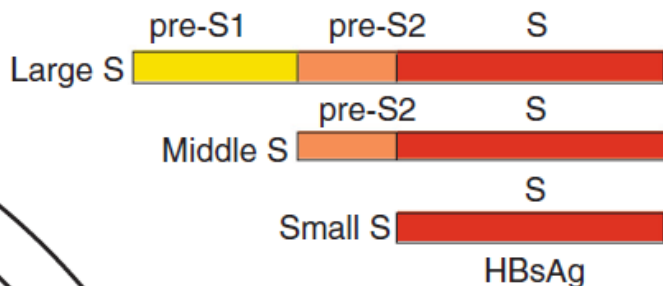
HBV - Viral Partiküller



HBV'nin Yapısı

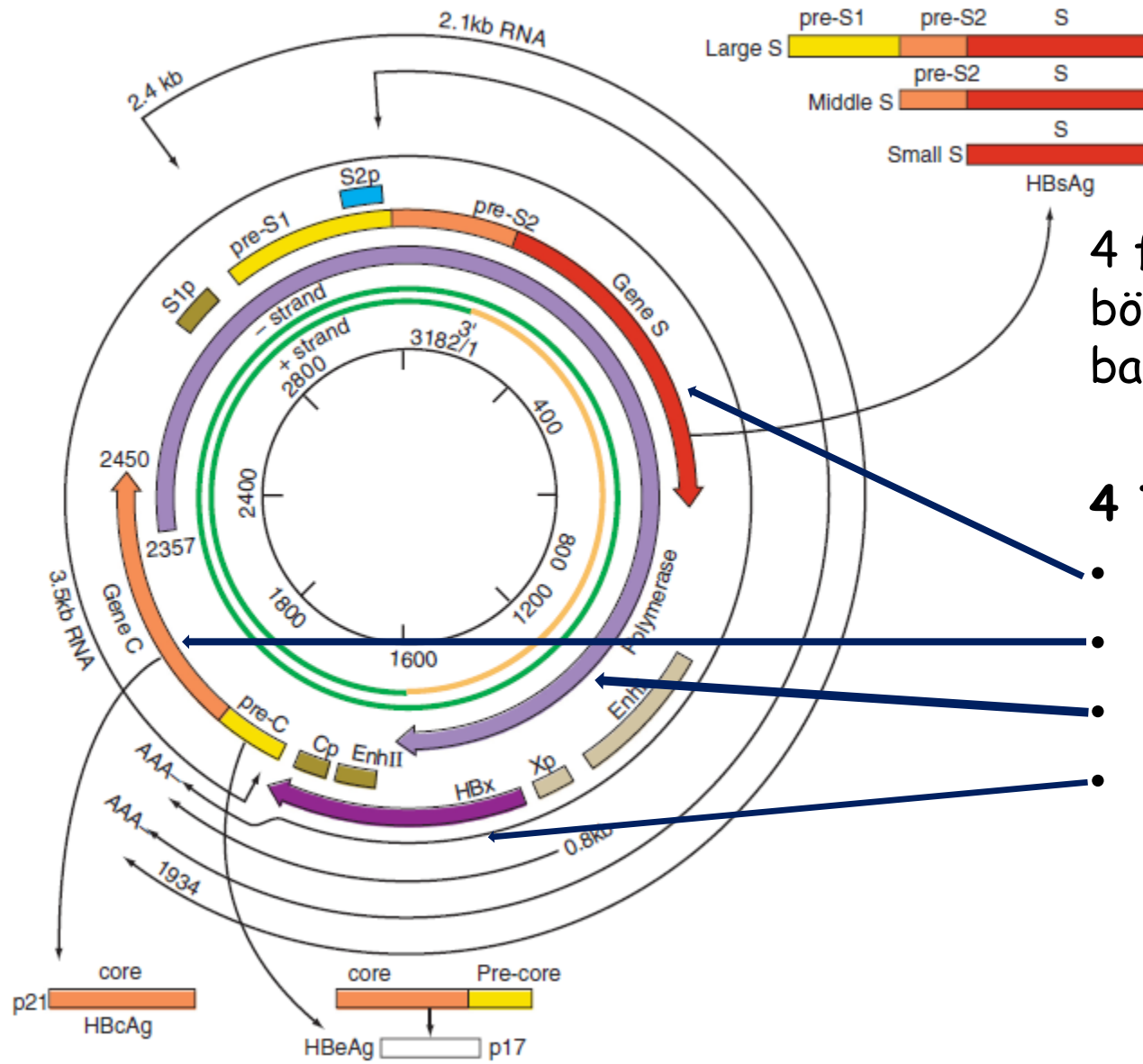


Genellikle S
daha az M
çok az veya hiç L



Zarf oluşumu ve hücreye giriş

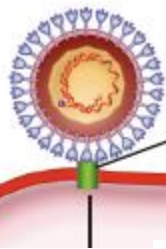
En çok üretilen form



4 farklı ORF'nin kodladığı bölgelerde 7 farklı başlangıç kodonu vardır;

4 TEMEL GEN;

- S geni (HBsAg)
- C geni (HBcAg/HBeAg)
- P geni (Viral polimeraz)
- X geni (HBx üretimi)

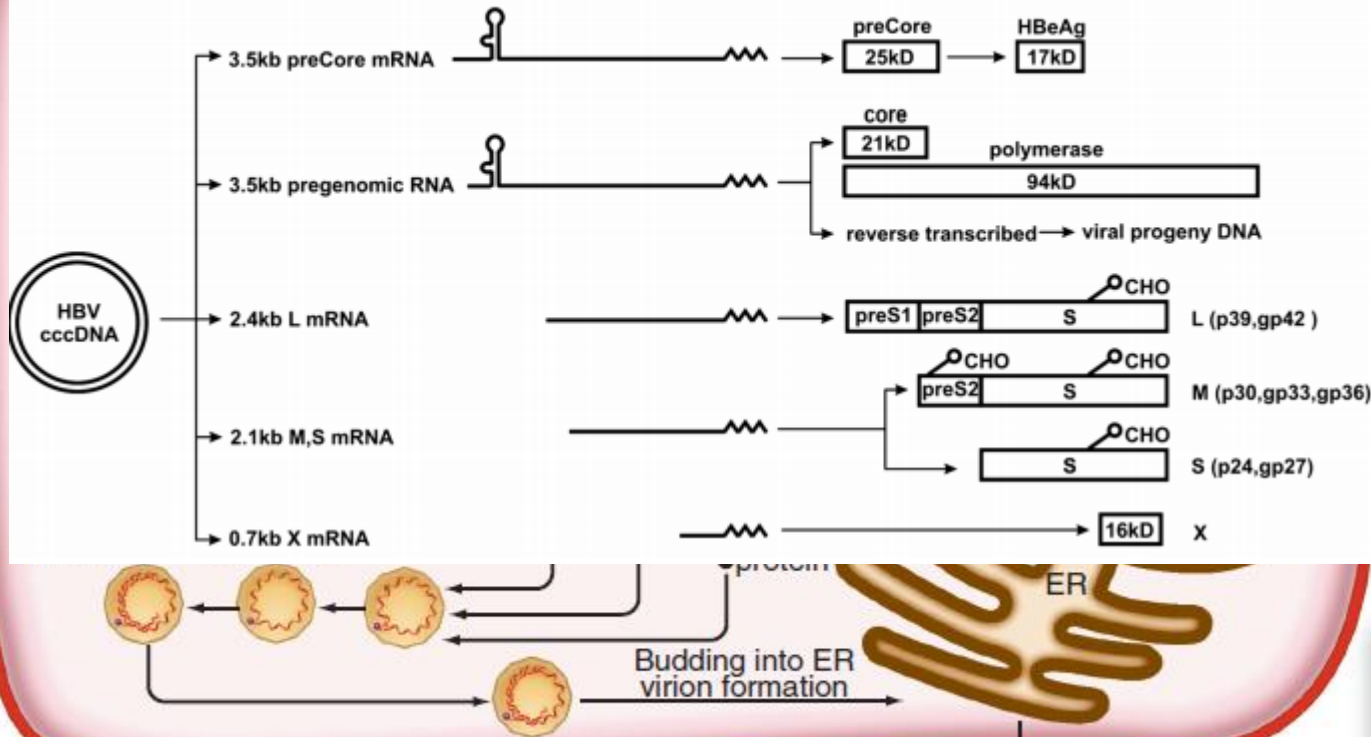


Entry via NTCP
receptor

L-HBsAg/PreS1
Klatrin (res.ara.endo.)

Transcribed into...

Translated into...



Tutunma ve
Giriş

Çekirdeğe
translokasyon

cccDNA
oluşumu

Transkripsiyon

Translasyon

Revers
transkripsiyon
(+) DNA
sentezi

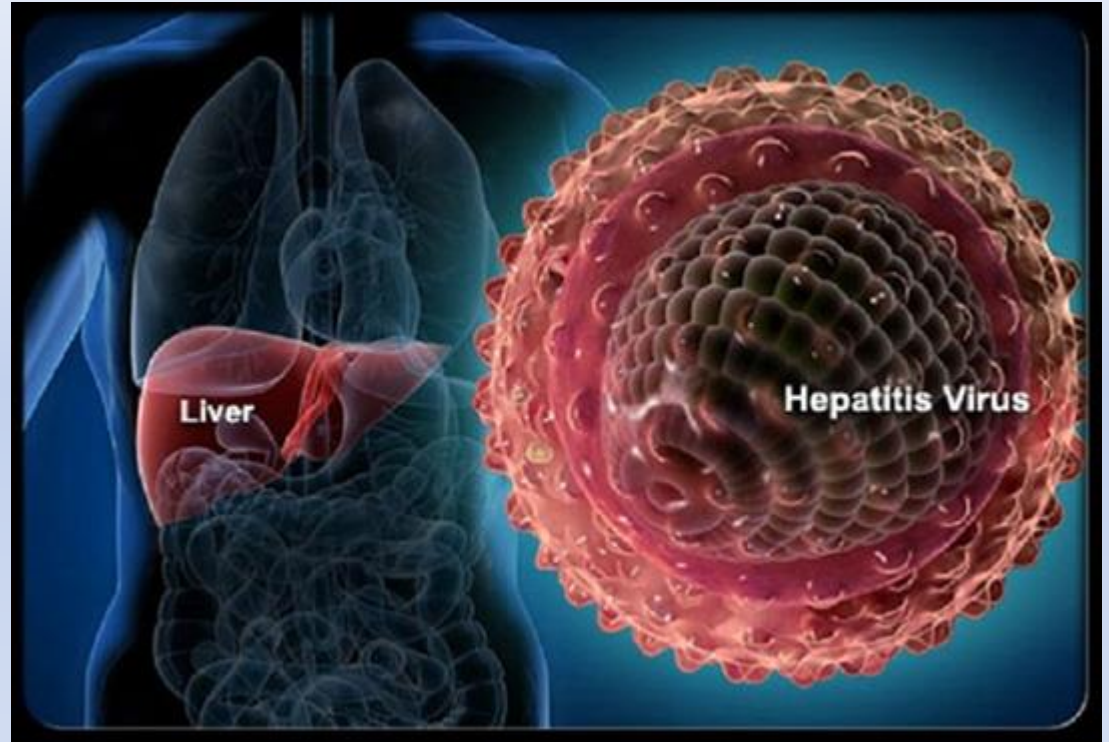
Bir araya
gelme ve
salınım

HBV EPİDEMİYOLOJİSİNE GENEL BAKIŞ



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



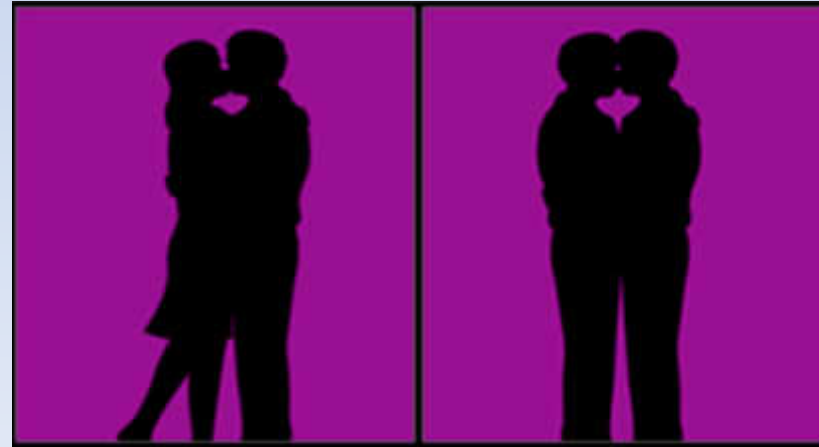
Perinatal Bulaş

- 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)

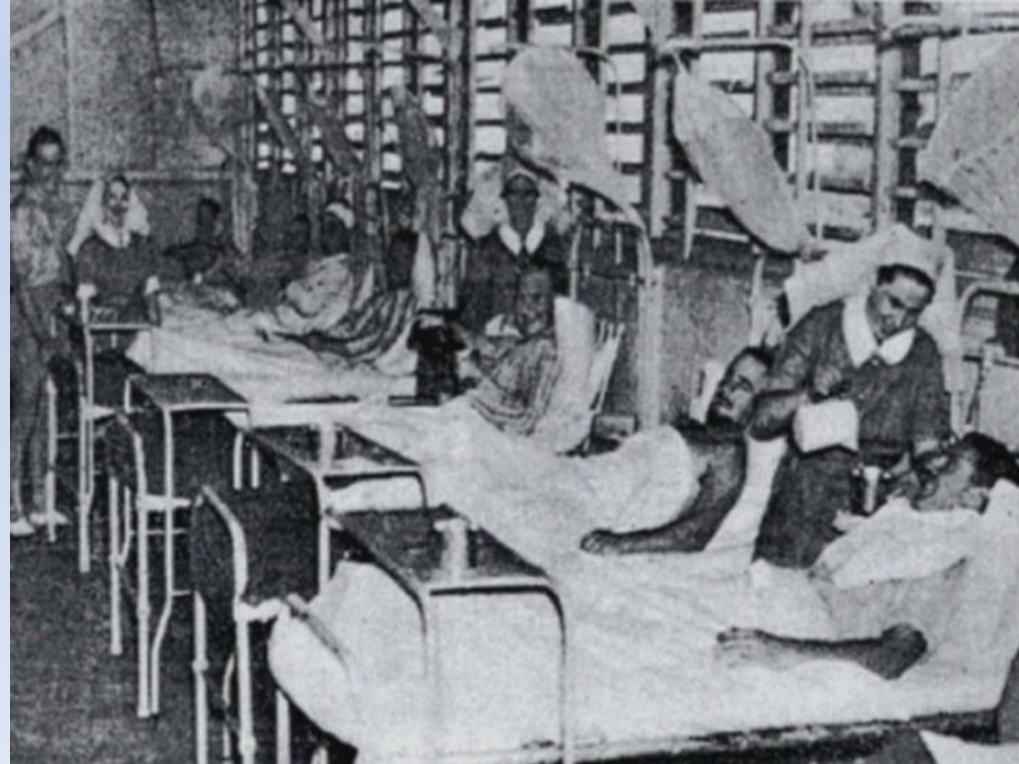
Lurman A."Eine icterus epidemic".*Berl Klin Wochenschr* (in German).1885;22:20-3.



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.

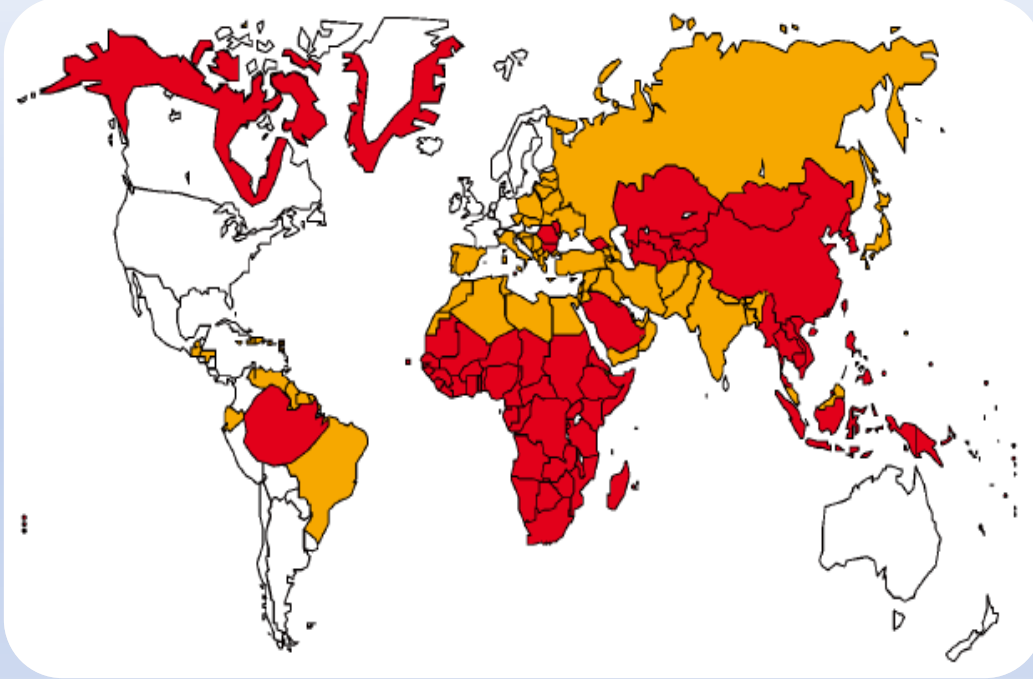
- 1965 yılı, B. Blumberg
- Avusturalya antijeni (HBsAg)

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

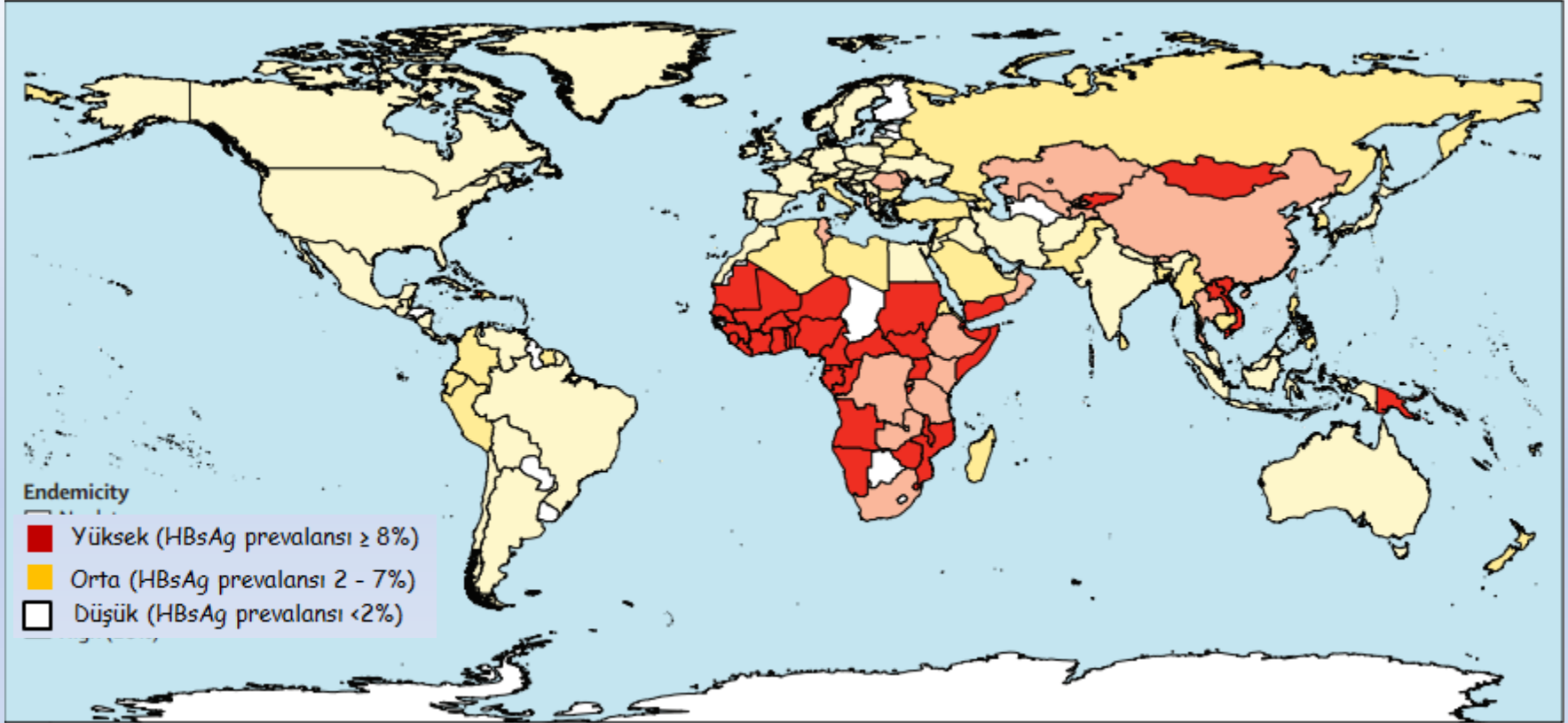


- Yüksek (HBsAg prevalansı $\geq 8\%$)
- Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)
- Düşük (HBsAg prevalansı $< 2\%$)

- 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



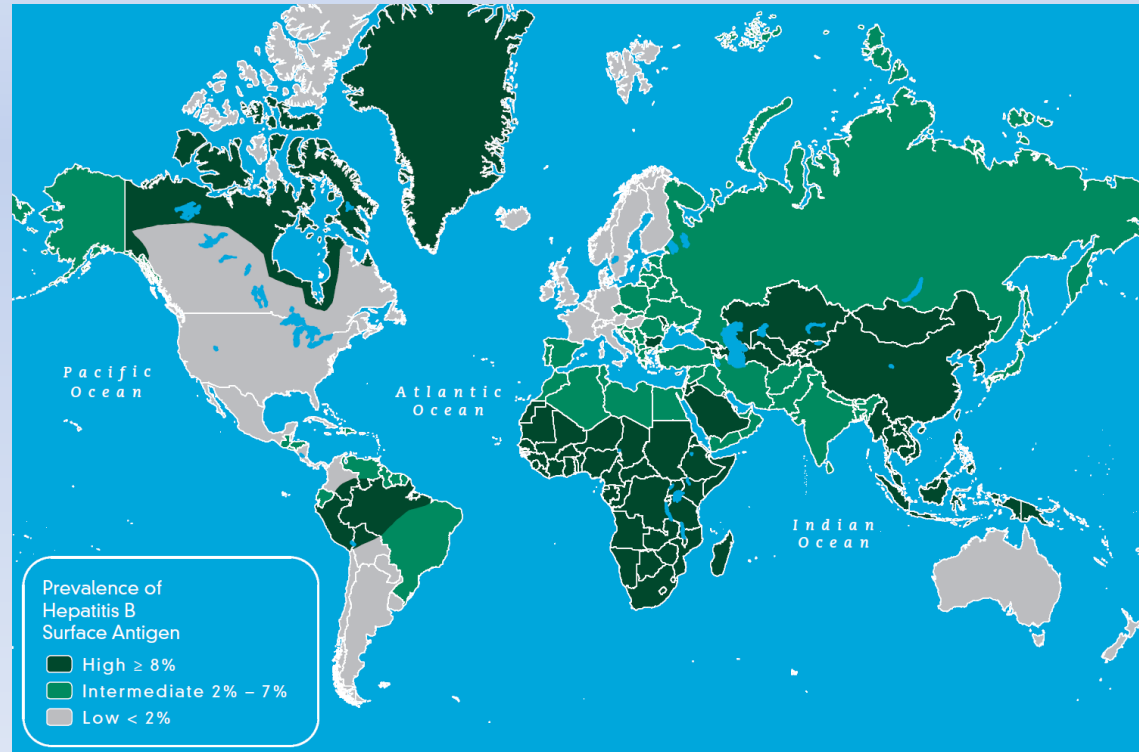
Global Endemisite (1957-2013)



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

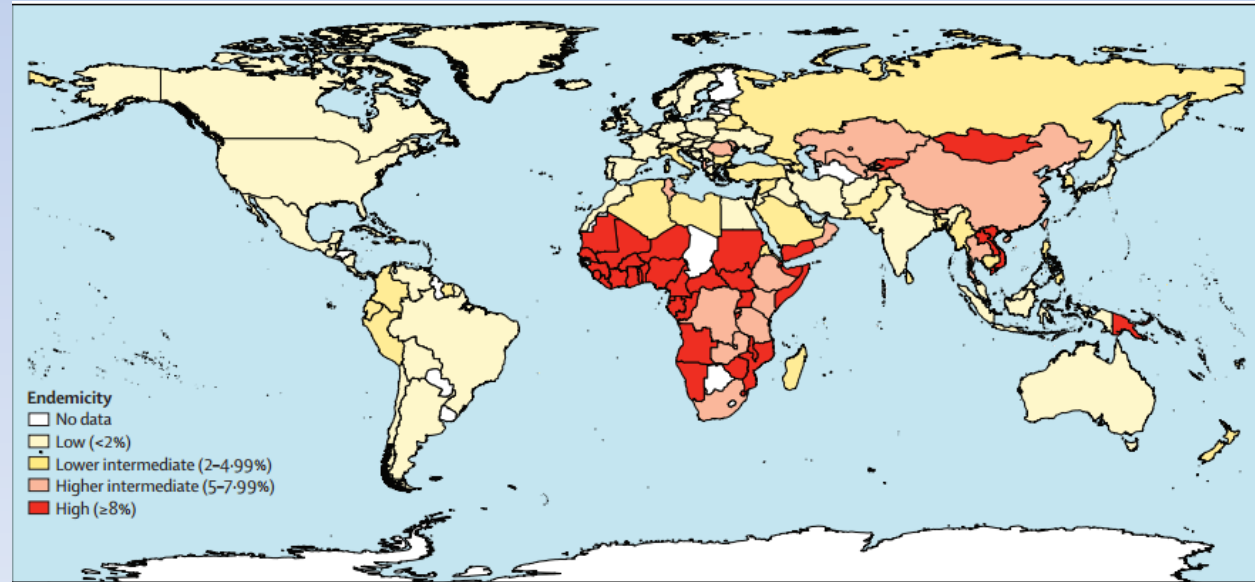
Düşük Endemisite Bölgeleri

- 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



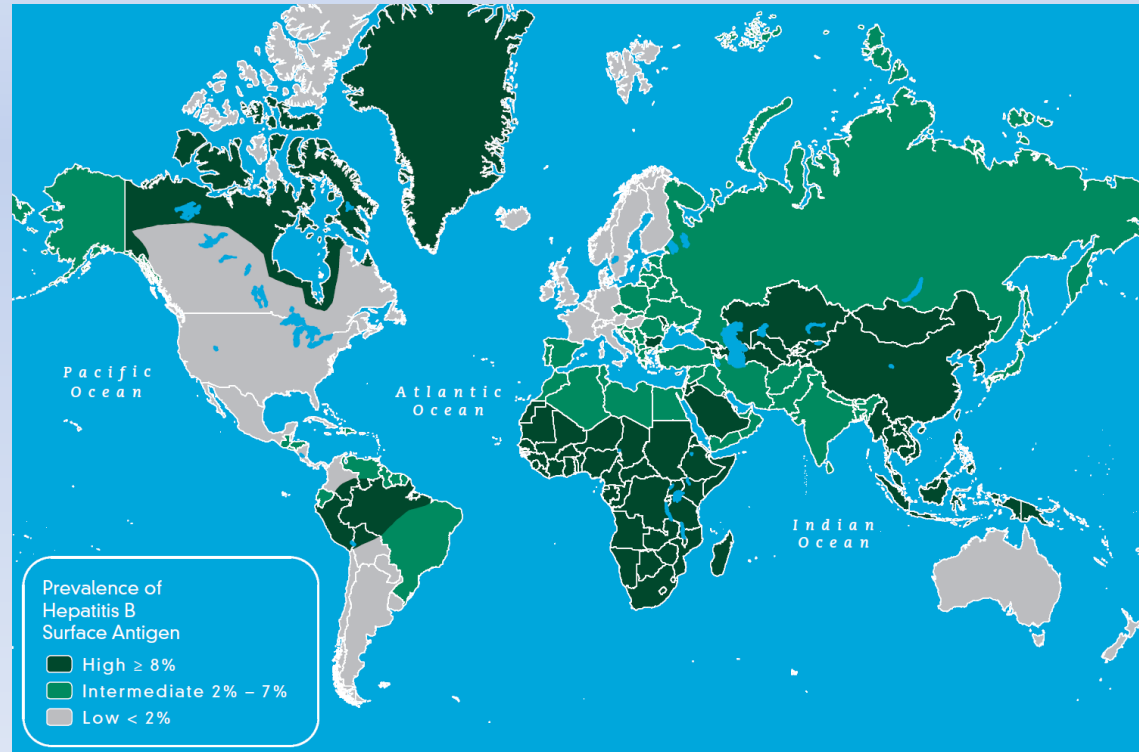
Orta Endemisite Bölgeleri

- 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



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



HBV Genotipleri

- Genotipler, subgenotipler
- 10 genotip (A-J)
- Farklı coğrafi dağılımları
- Genotip ve genotipler klinik sonuçları



Review

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

Beom Kyung Kim¹, Peter A Revill², Sang Hoon Ahn^{1,3,4,5*}

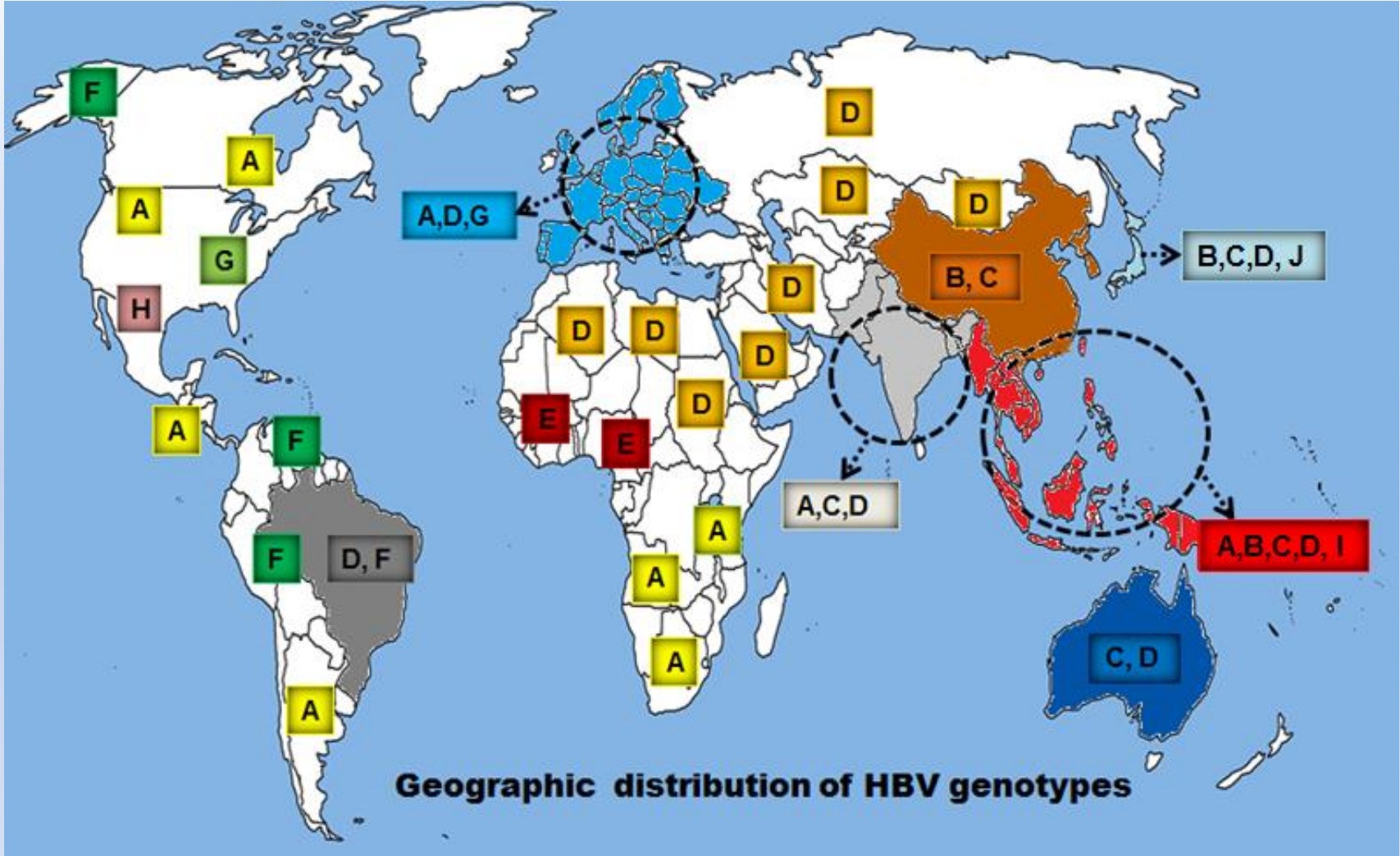
Table 6. Differences in disease progression, regarding progression to cirrhosis, HCC and liver-related death according to geographic area and HBV genotypes

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

^aExpressed as incidence per 100 person-years. HBeAg, hepatitis B e antigen; HCC, hepatocellular carcinoma.



HBV Genotiplerinin Dağılımı



ÜLKEMİZDE HBV...



- Türkiye - orta endemisiteli bölge (düşük - orta)
- Ülkemizde; HBsAg pozitiflik oranı ~%4 (~3.5 milyon)
- Ülkemizde yaklaşık yılda 4000 kişi HCC nedeniyle kaybedilmekte
- 1980'lerin sonlarına doğru hepatit B aşısı
- 1998'de hepatit B aşısı Ulusal Aşı Programına alınması
- Akut hepatit B bildirim oranları;
 - » 1990'larda4.8/100000
 - » 2005'de 12.3/100000
 - » 2011'de 3.9/100000
 - » 2012'de 3.6/100000

Komşu Ülkelerde HBsAg Prevelansı....



Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review

Mehlika Toy^{1,2*}, Fatih Oguz Önder³, Tanja Wörmann⁴, A Mithat Bozdayı⁵, Solko W Schalm^{2,6}, Gerard J Borsboom¹, Joost van Rosmalen¹, Jan Hendrik Richardus¹ and Cihan Yurdaydin^{5,7}

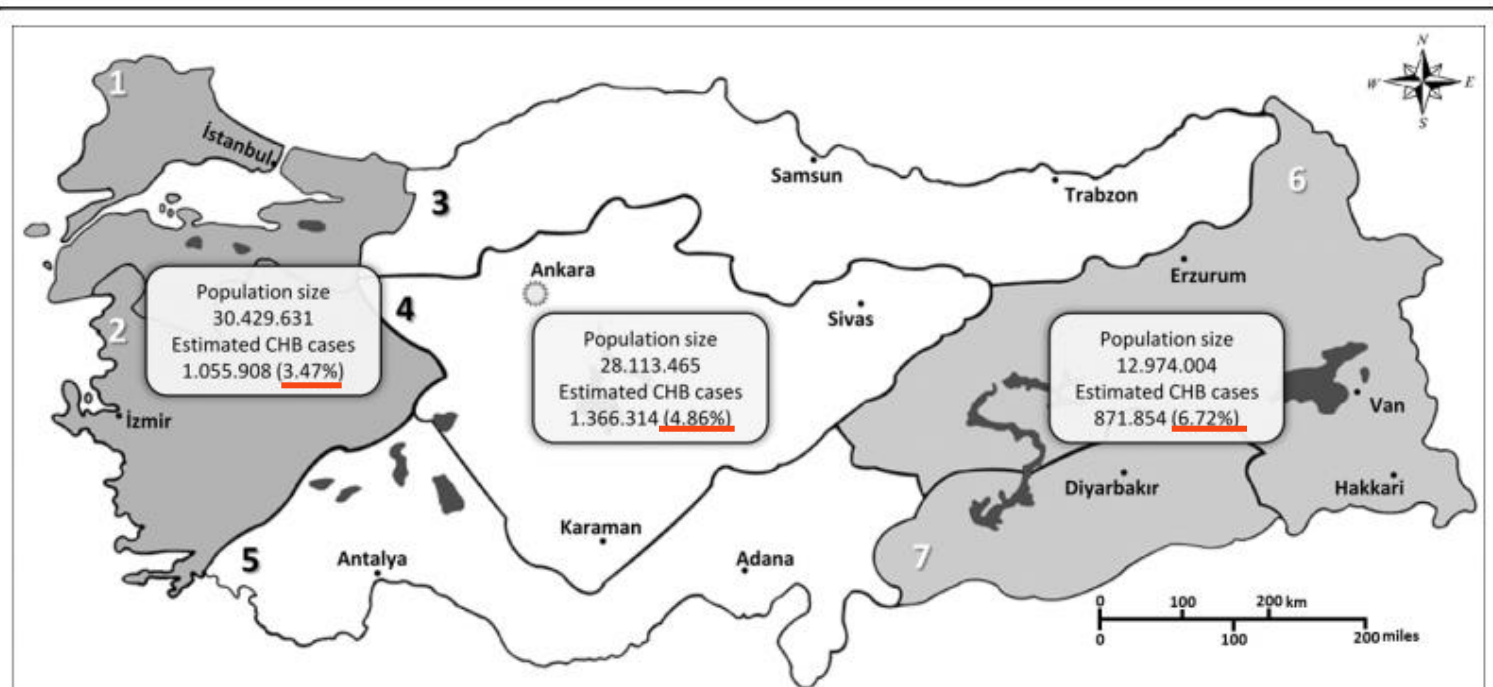
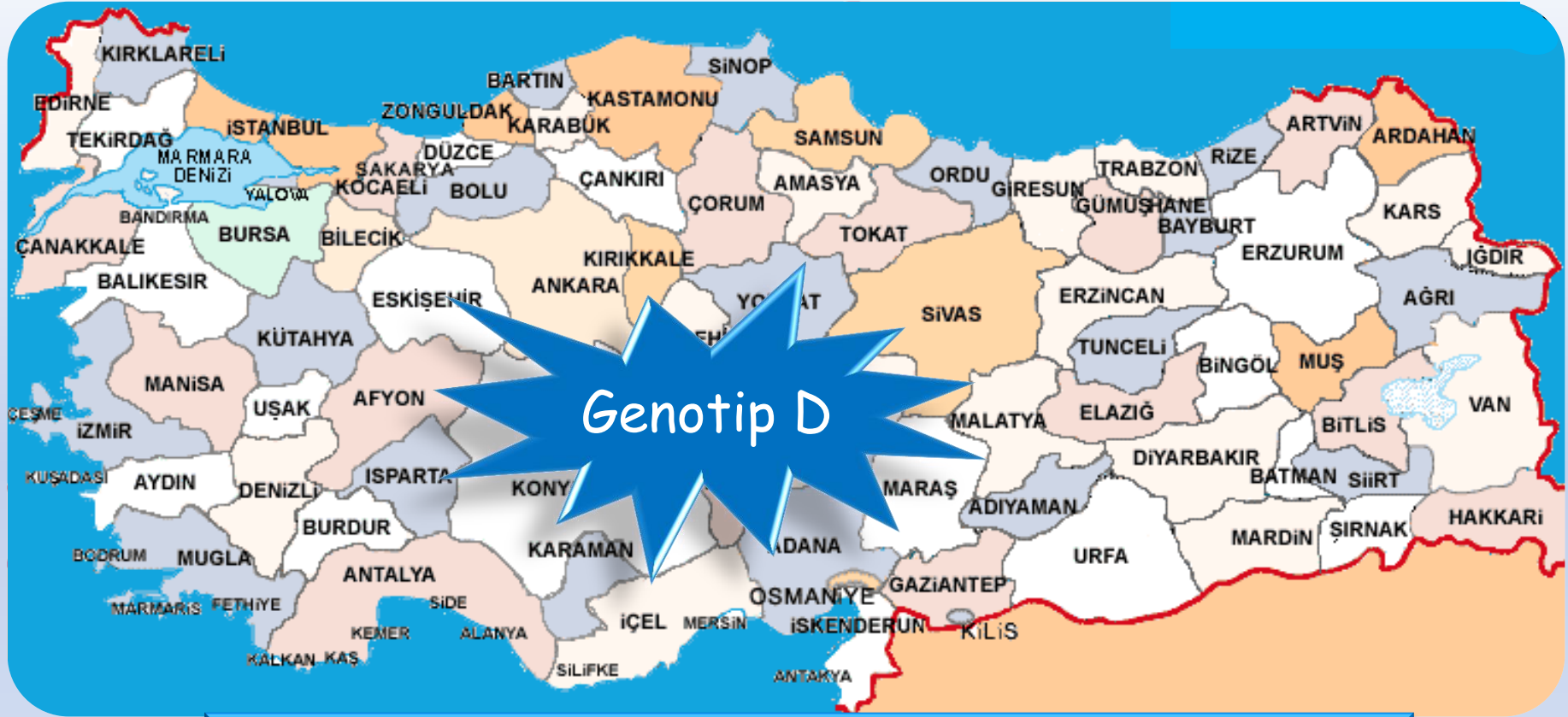


Figure 1 Map of Turkey according to regions, population size per region and the number of estimated CHB cases. Map of Turkey according to regions; 1: Marmara region, 2: Aegean region, 3: Black Sea region, 4: Inner Anatolia region, 5: Mediterranean region, 6: Eastern Anatolia region, 7: south-eastern Anatolia region. Regions with similar socioeconomic status and HBsAg seroprevalence are grouped as A (1 and 2), B (3, 4 and 5) and C (6 and 7).

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 prevelansında azalma
 - Aşılama programlarının önemli etkisi
 - Özellikle hijyen koşullarının ve sağlık bakımının düşük olduğu bölgelerde prevelans yükseklikleri
- Ülkemiz açısından bakıldığında;
 - Ulusal Aşı Programının etkileri
 - Bulunduğumuz coğrafyanın koşulları
 - Göçler



Teşekkürler...