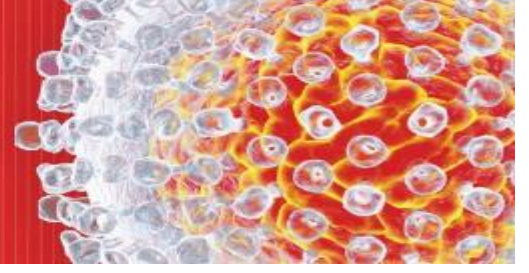




KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018
Novotel Diyarbakır



HEPATİT C

VIROLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Sunum Akışı

➤ Tarihçe

➤ Virus

Genom

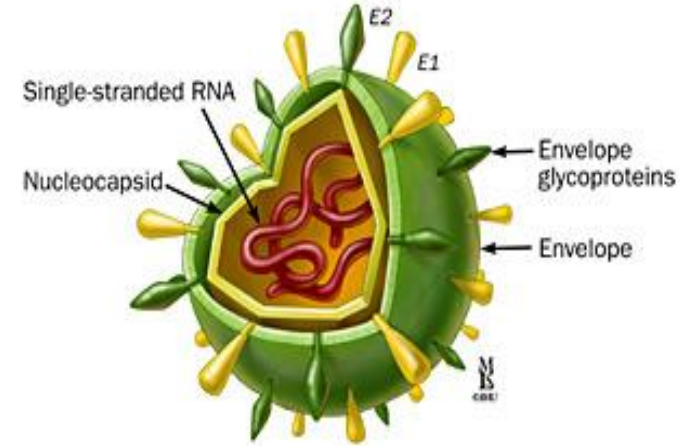
HCV genotipleri

➤ Prevelans; Dünya-Türkiye

➤ Genotip dağılımı

➤ Risk faktörleri

➤ Bulaşma





- 2000 yıl
- Afrika, Asya
- 20. yy Batı

Section of Epidemiology and State Medicine

President—P. G. STOCK, C.B., C.B.E., F.R.C.P., D.P.H.

[March 22, 1946]

MEETING HELD AT THE MEDICAL SOCIETY OF LONDON, 11, CHANDOS STREET,
LONDON, W.1.

Homologous Serum Jaundice

By W. H. BRADLEY, D.M.

Senior Medical Officer, Ministry of Health

IN May 1937 the two children of a well-to-do family living near Oxford died on consecutive days of acute yellow atrophy of the liver. Four days before death one child, a girl aged 7, vomited after breakfast but was able to travel with her mother to London and back by train. She vomited again after returning home, and was restless during the night. On the second day she was at first sleepy but later irritable: the restlessness

Analysis of jaundice cases in groups (a) and (c) of above table, according to theatre of war in which injury occurred.

Theatre of war	(a) Transfused			(b) Not transfused		
	Total examined	Jaundice developed	Died after jaundice	Total examined	Jaundice developed	Died after jaundice
Mediterranean	308	55	6	905	0	0
Western Europe	613	55	9	2,133	0	0
Far East	30	5	1	80	0	0
United Kingdom	107	8	1	1,240	3	0
Not stated	258	1	0	1,992	3	0
Total	1,316	124	17	6,350	6	0

Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus

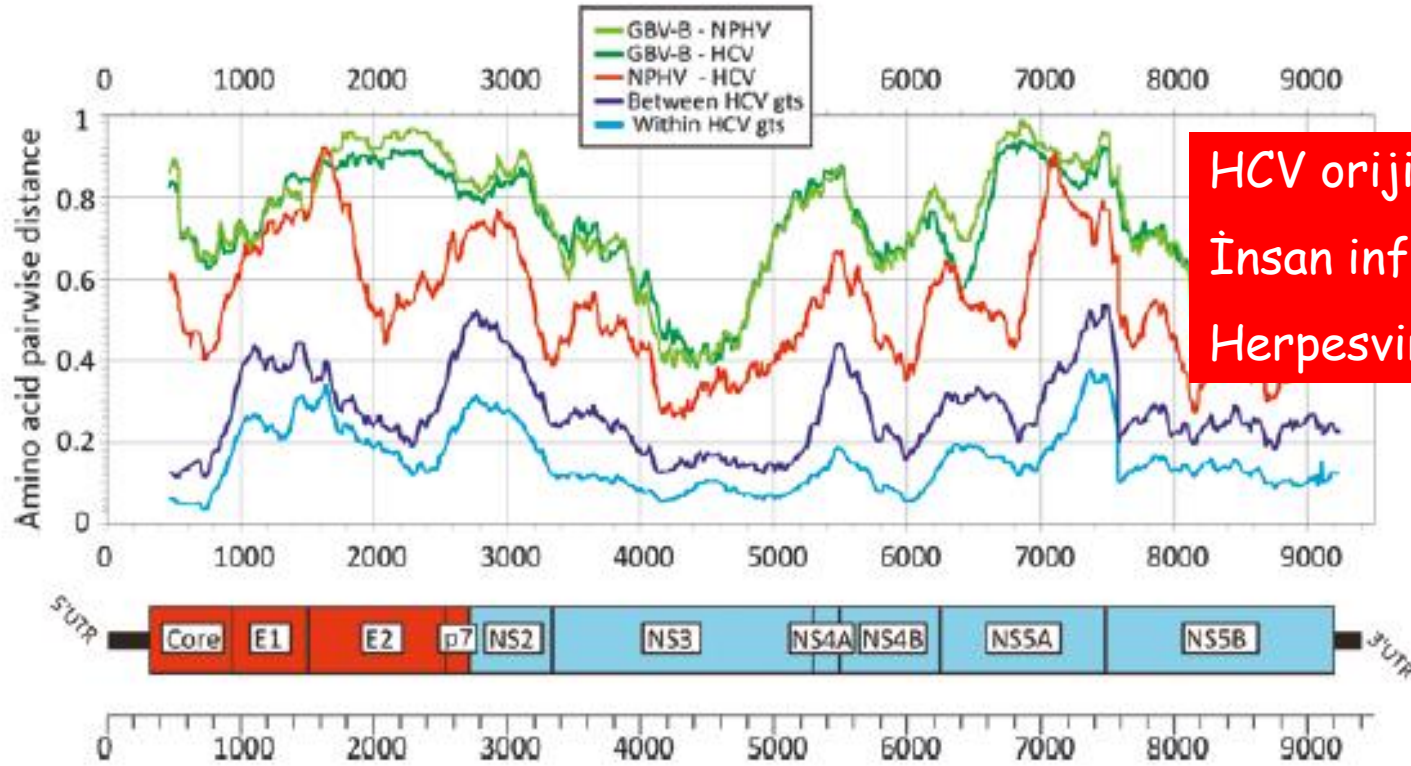
Stephanie Pfaender, Richard JP Brown, Thomas Pietschmann and Eike Steinmann

- HCV: konak tropizmi dar
- İnsan ve şempanze
- Hayvan rezervuarı yok
- **HCV-benzeri virus**

HCV-benzeri virus

- Kemirgen
- Yarasa
- Köpek
- Atlar, doğal rezervuar

NPHV (kırmızı çizgi) genom boyunca HCV'ye çok benzer
GBV-G (koyu yeşil çizgi)



HCV orijini yok
İnsan infeksiyonu
Herpesviruslar gibi

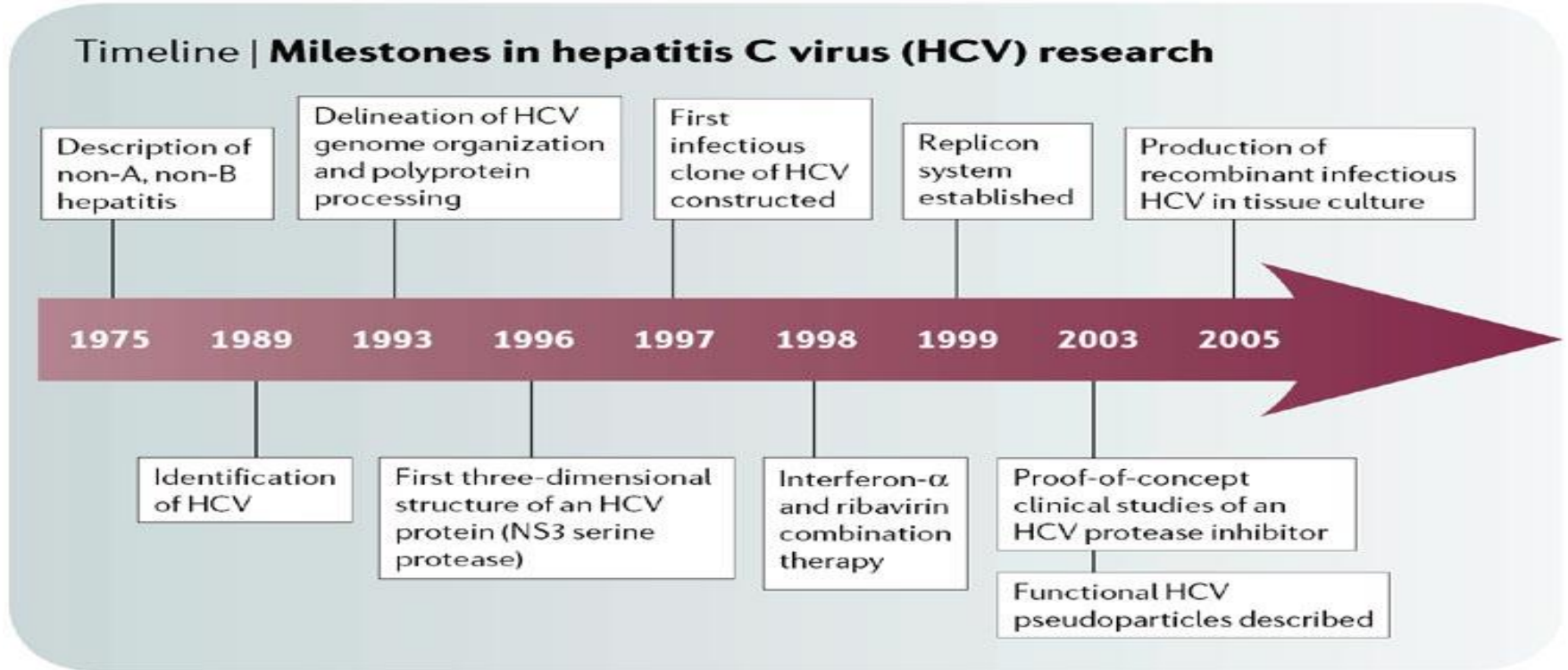
Şekil. Hepacivirus genus üyelerinin amino asit sekans farklılıkları diyagramı



- 1900'lü yıllar
- Ortak enjektör kullanımı
- Salvarsan-Sifiliz tedavi

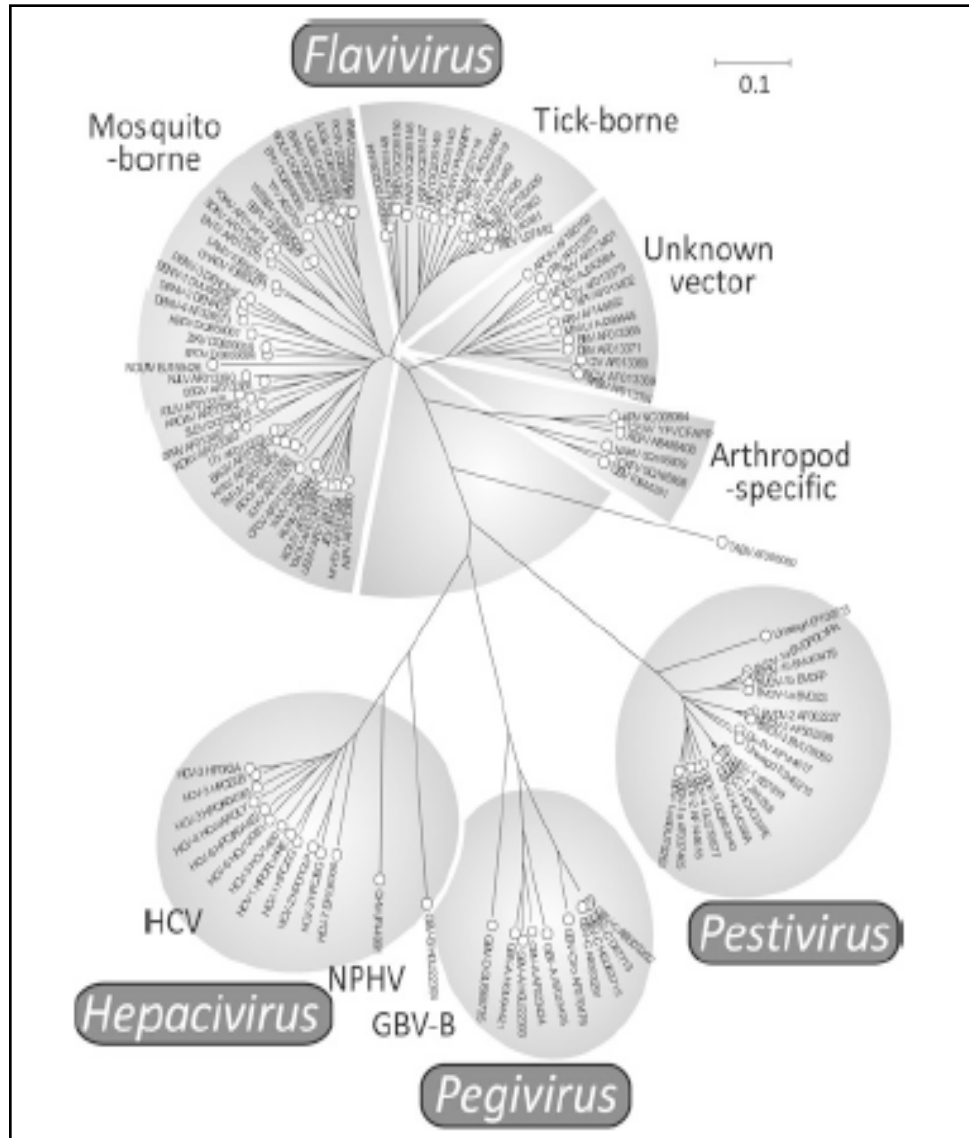
HCV

Tarihçe



- 1965'de 18/100.000 olgu
- 1960'ların sonu IV uyuşturucu kullanımı
 - Ortak enjektör
 - Seçici olmayan cinsel ilişki
 - Kan, kan ürünleri ve organ transplantasyonu artış

Sessiz
epidemi

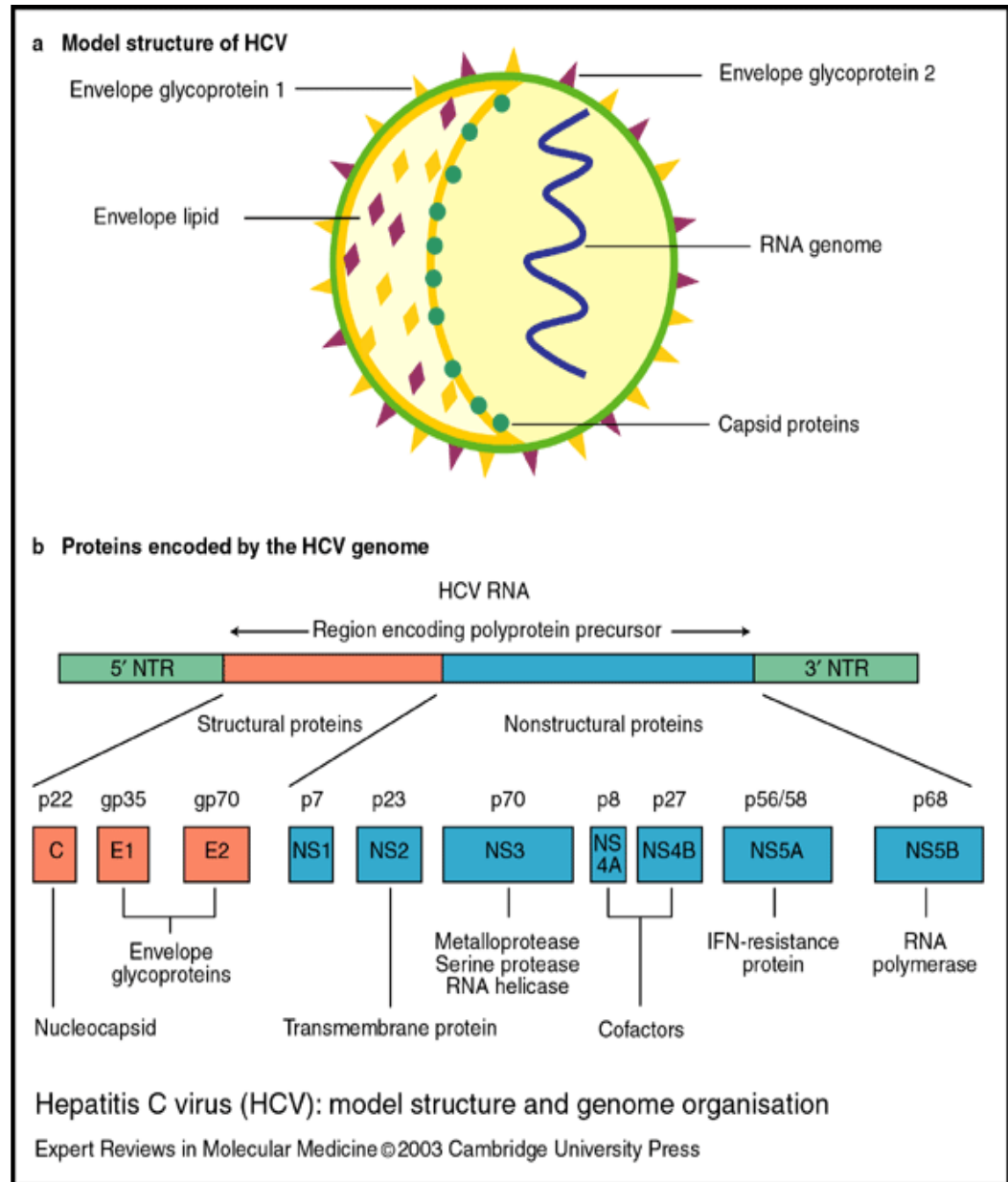


Flaviviridae

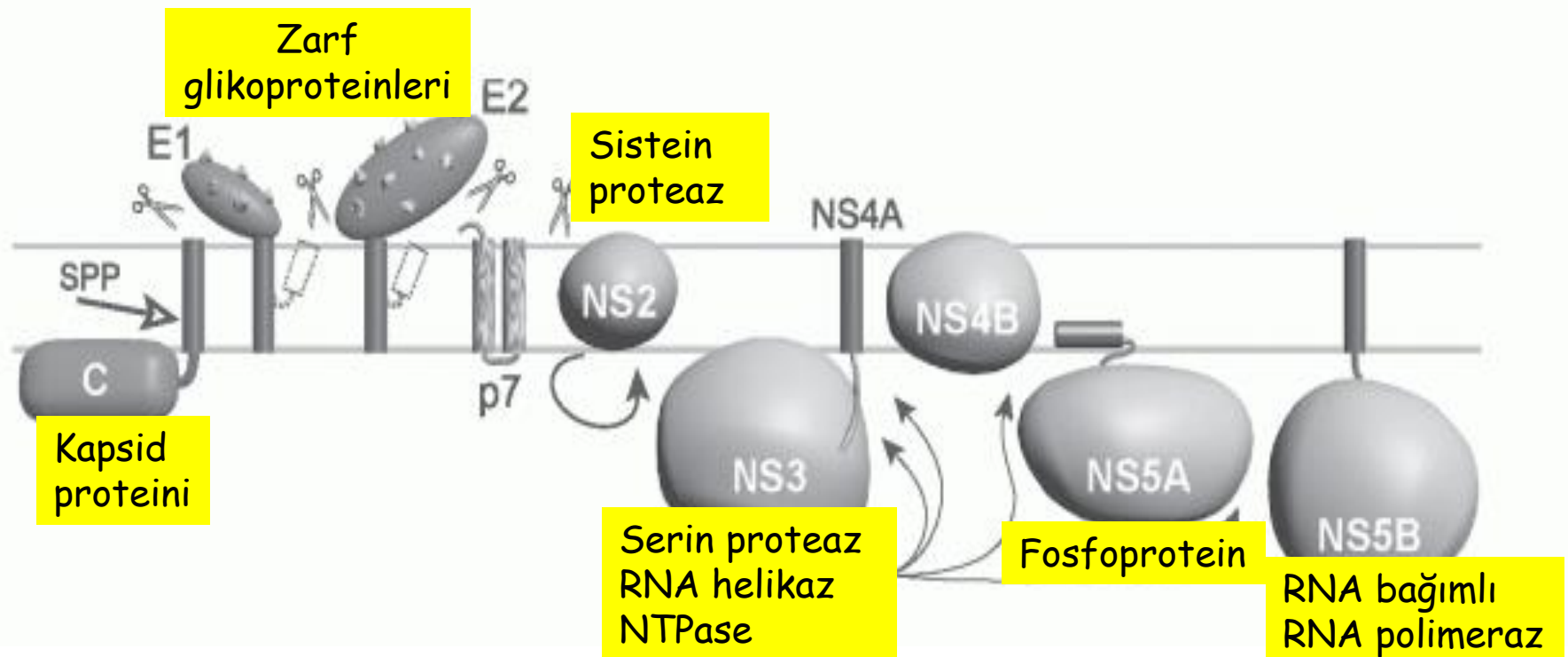
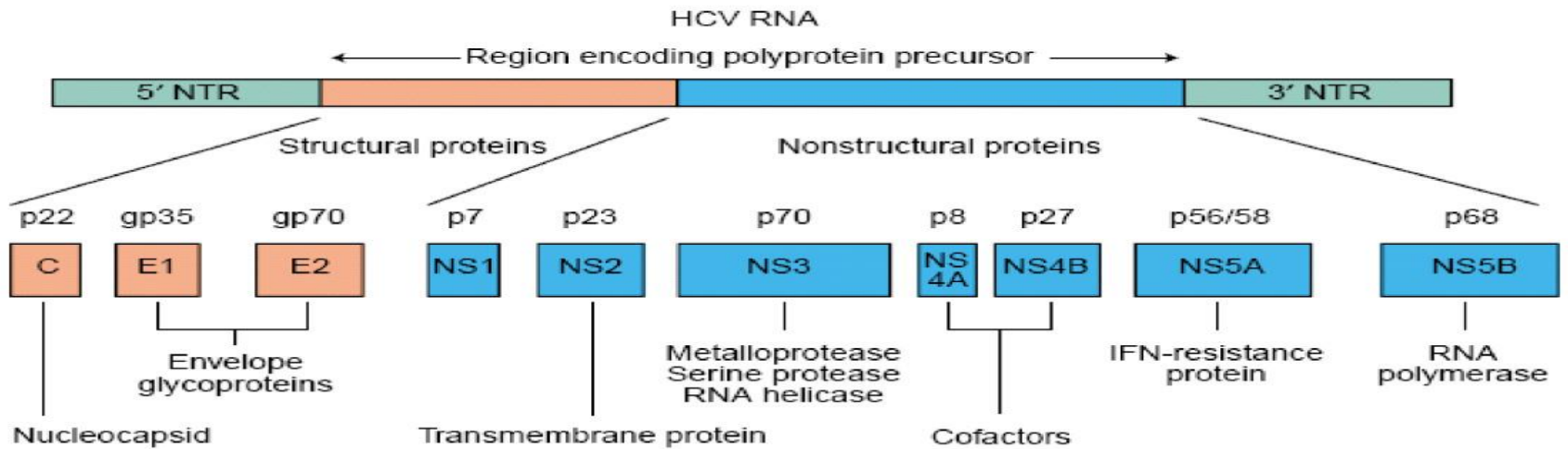
- 4 Genus
- Flavivirus, Pestivirus, Pegivirus, *Hepacivirus*
- HCV, NPHV ve GBV-B
- 7 genotip, çok sayıda subtip

HCV

- 30-60 nm çaplı
- Tek iplikli
- Pozitif polariteli RNA (~9400 bp)
- Zarflı



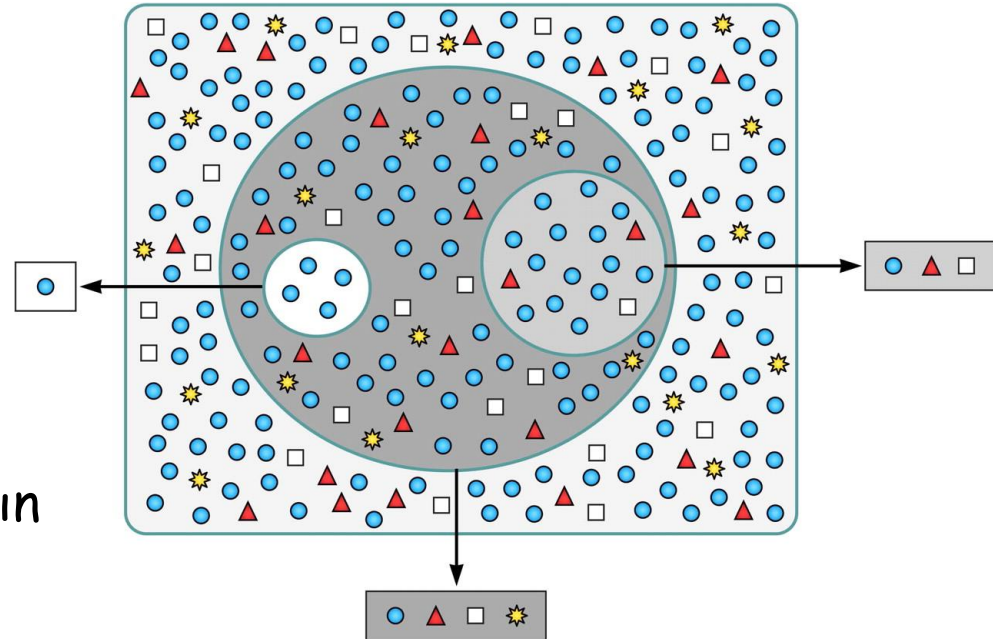
HCV Genomu



HCV

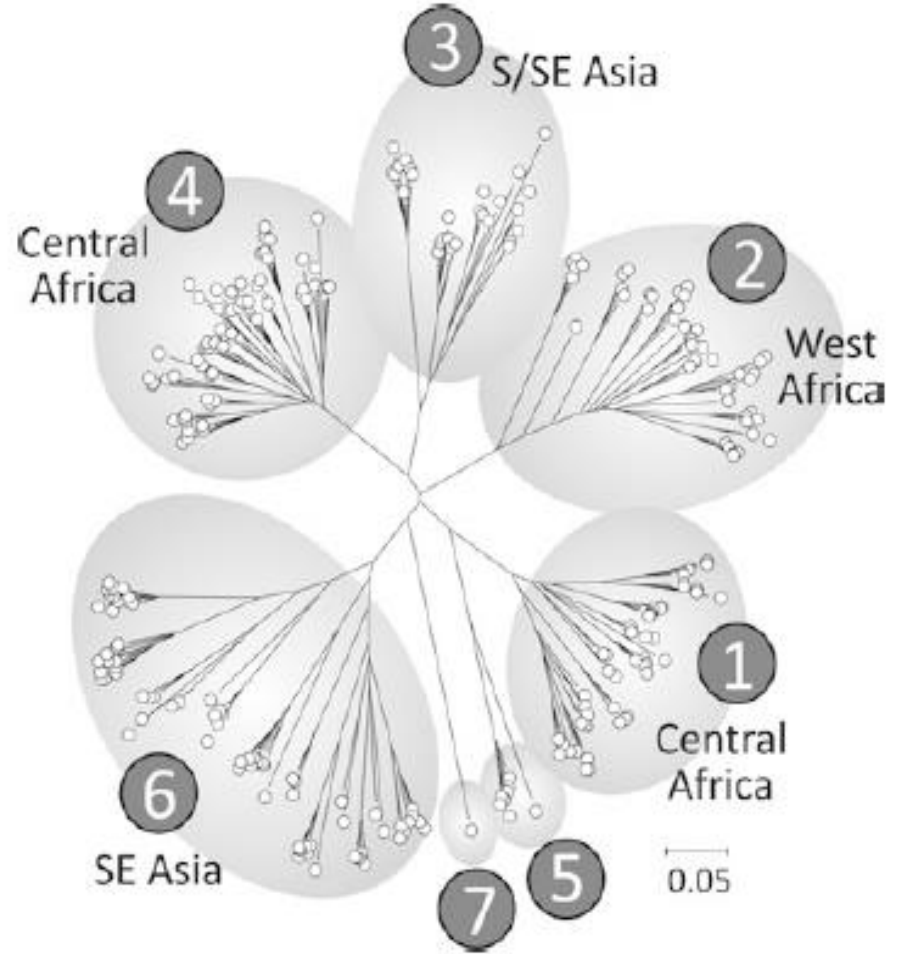
Genomu

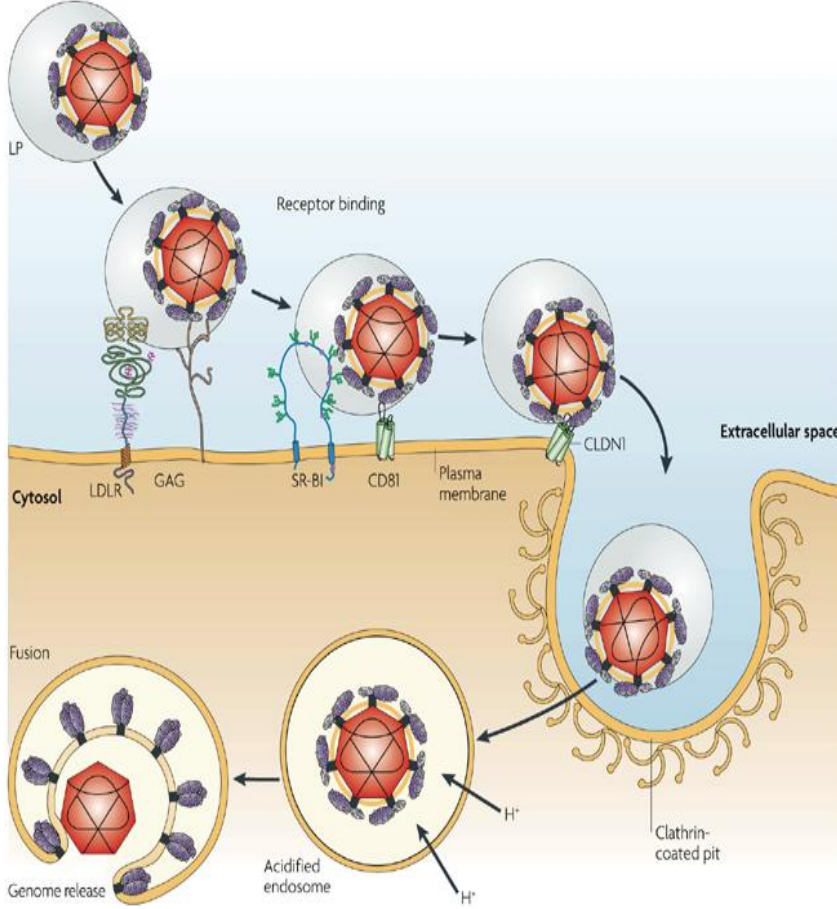
Genotip	%32	genom farklılığı
Subtip	%15	genom farklılığı
*Türümsü=Quasispecies	<%10	genomik varyasyon
*Rekombinant kökenler	→	YENİ!!!



*RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmaması

- 7 genotip, 67 subtip
- **Genotip 1** en yaygın
 - 83.4 milyon olgu
 - % 46.2 (tüm HCV olguları)
 - Olguların 1/3'ü Doğu Asya'da
- **Genotip 3** ikinci sıra
 - 54.3 milyon olgu
 - % 30.1 (tüm HCV olguları)
- **Genotip 2, 4, 6**
 - %22.8 (tüm HCV olguları)
- **Genotip 5** → %1'den az





Nature Reviews | Microbiology

- Hepatosit ve B lenfosit **CD 81**
- SR-B1, LDLR, GAG reseptörleri
- Hepatosit içine alınma;
 - lipoprotein reseptörleri (**CLDN-1**)
- Replikasyon sitoplazmada
- Olgunlaşma
- Tomurcuklanma
- 10^{12} virus/gün

LDLR: Düşük dansiteli lipoprotein reseptör

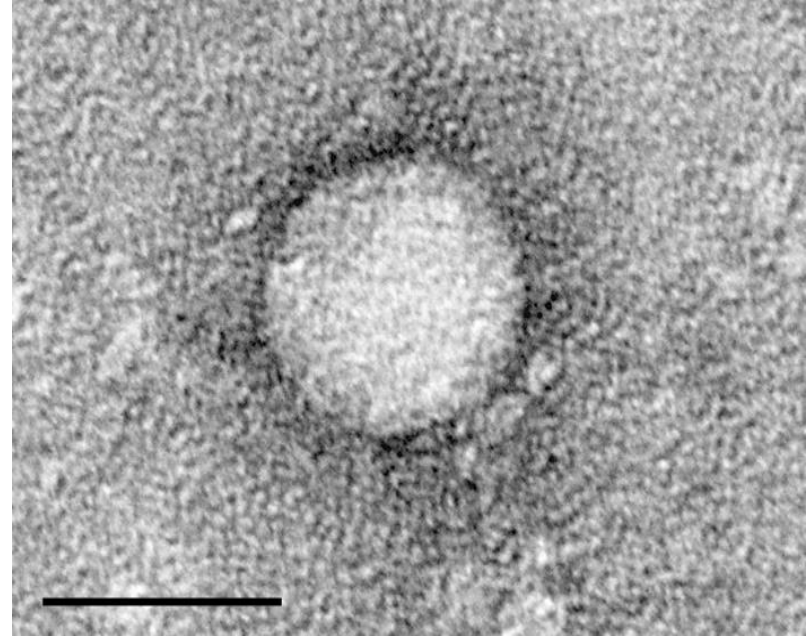
GAG: Glikozaminoglikan reseptör

CD81: Tetraspanin proteini

CLDN1: Claudin-1

İnaktivasyon

- 5 dk 100 °C
- 30 dk 0-15 ppm klor
- 72 saat Formaldehit
- 1-2 dk UV



HCV, 60 °C'ye 10 saat dayanır

HCV

Epidemiyoloji



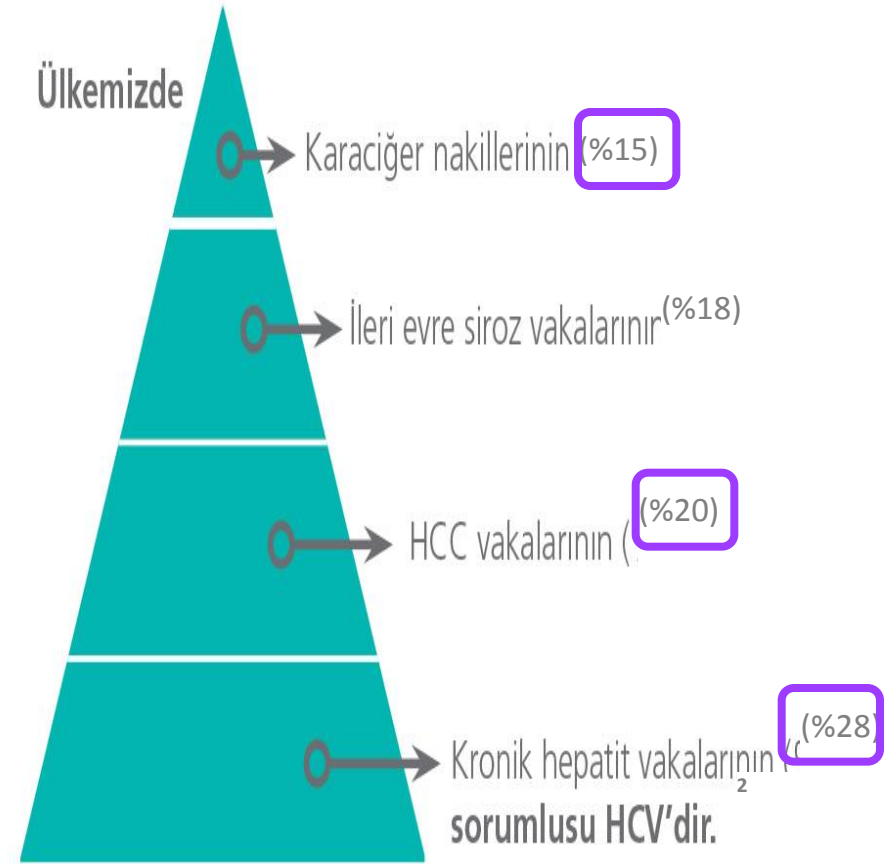
Hepatit C Virusu



Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Hepatit C

Dünyada infeksiyona bağlı
ölüm nedenleri¹

Hastalık	Ölüm/Yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000



1. Cowie et al Antiviral therapy 2013 .18, 953-954

2. İTF Gastroenterohepatoloji BD Verileri 2011.

- Dünya nüfusu: ~ %2-3
- 3-4 milyon/yıl yeni olgu

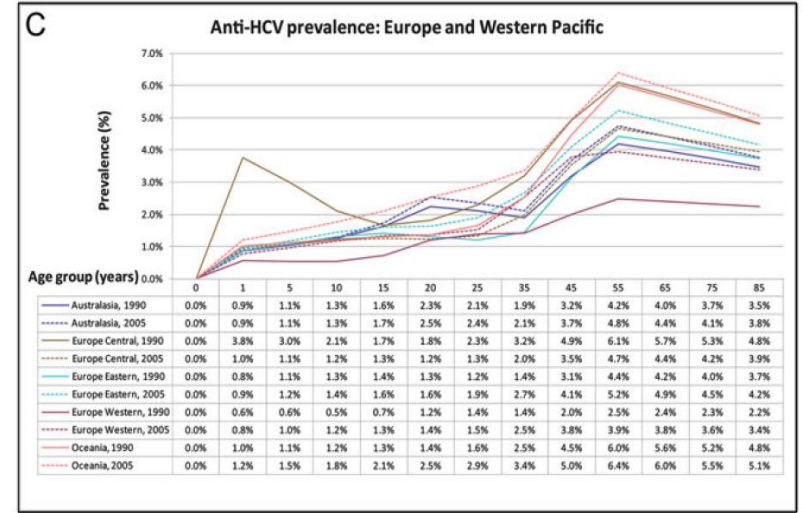
Kronikleşme: %50-85

~ 185 milyon (dünya)

İnfeksiyon:

40 yaş altı, <%5 Siroz (20 yıl)

40 yaş üstü, %20 Siroz (20 yıl)



25 yaş ve üzeri

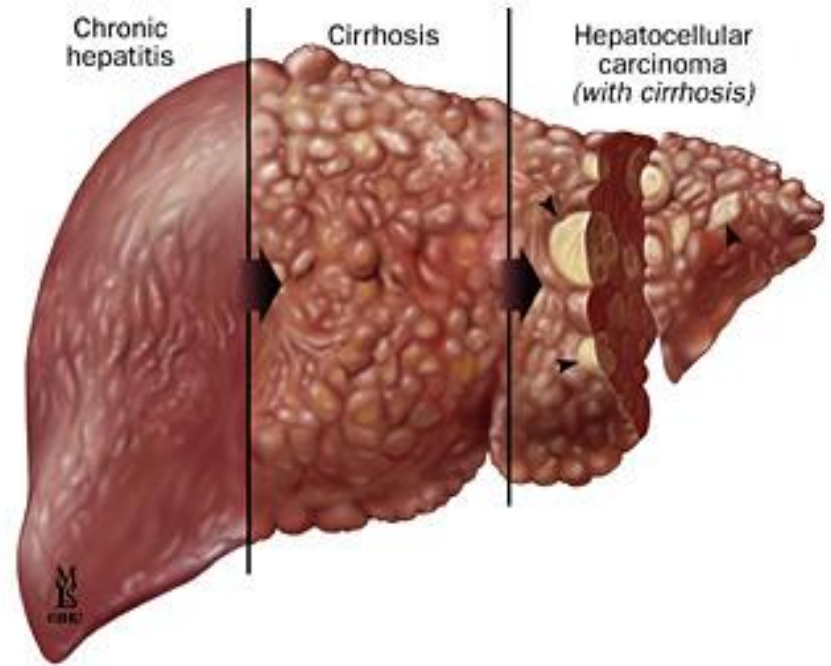
Pik: 55 yaş

Dünyada **sirozun %27'si**, **HSK'nin %25'i** HCV ile ilişkilidir

HCV

Akut HCV infeksiyonu

- 54.000 ölüm
- 995.000 sakatlık



HCV

GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017



PREVENT



TEST



TREAT



Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



Yüksek: >%3.5 (Orta-Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu)

Orta: %1.5-3.5 (Güney-G.Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Hindistan, G. Latin Amerika, Avustralya, Orta-Kuzey-Güney Avrupa)

Düşük: <%1.5 (Asya-Pasifik, Tropikal Latin Amerika, Kuzey Amerika)



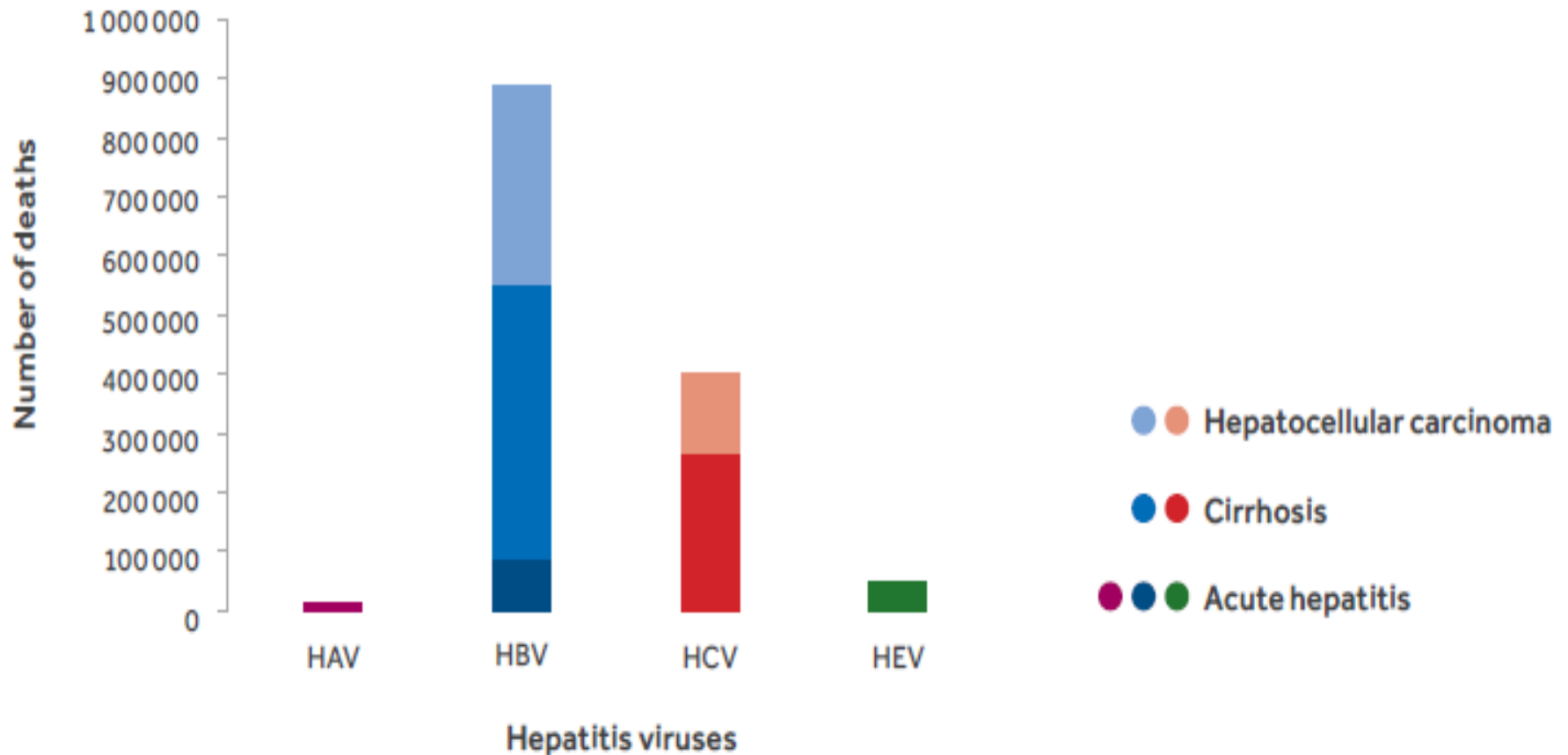
HCV

WHO, GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)	
		Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2
European Region		61.8	50.3–66.0
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6
Global		23.7	21.3–28.7

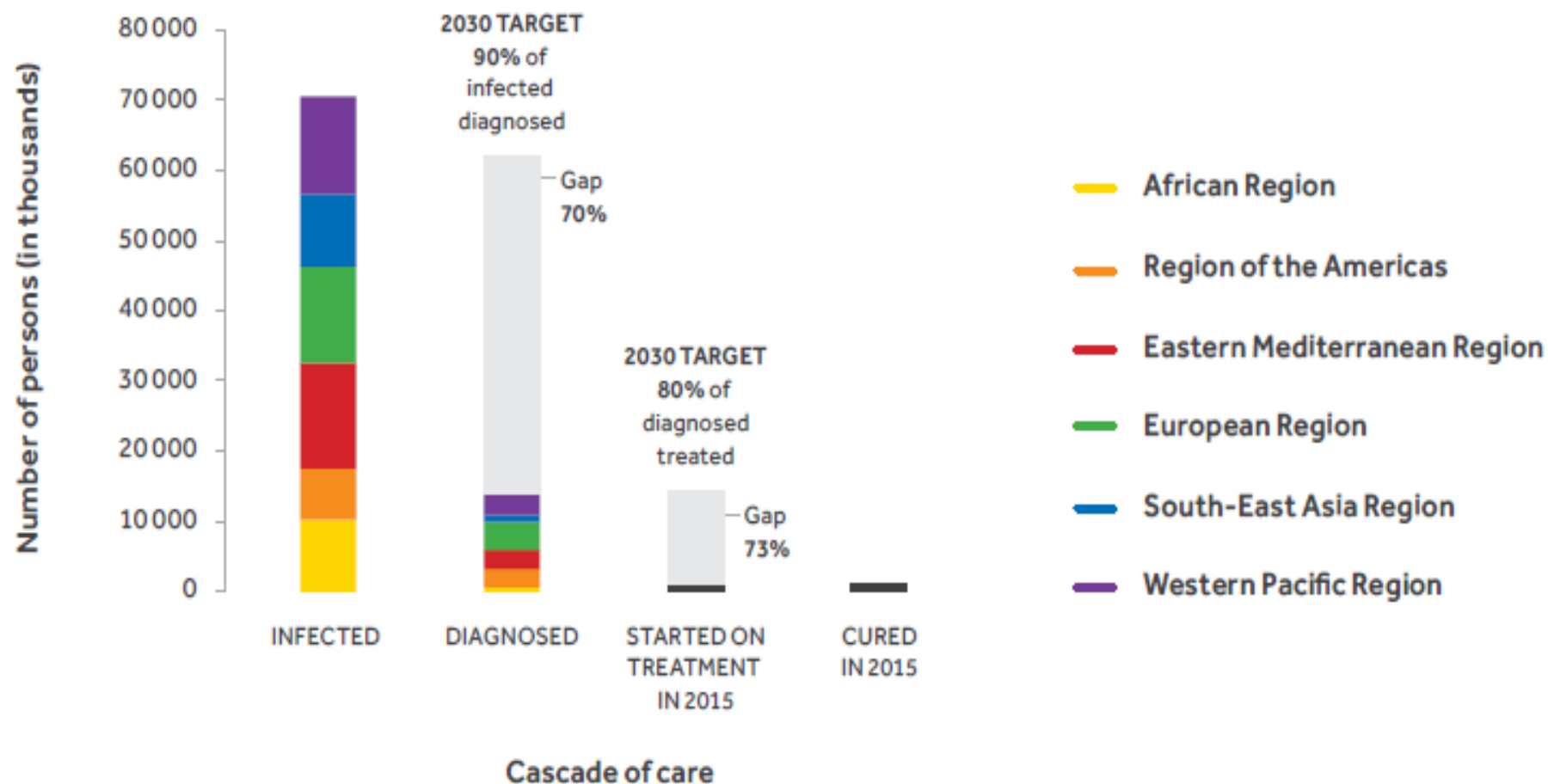
HCV

Fig. 1. Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015:
most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection

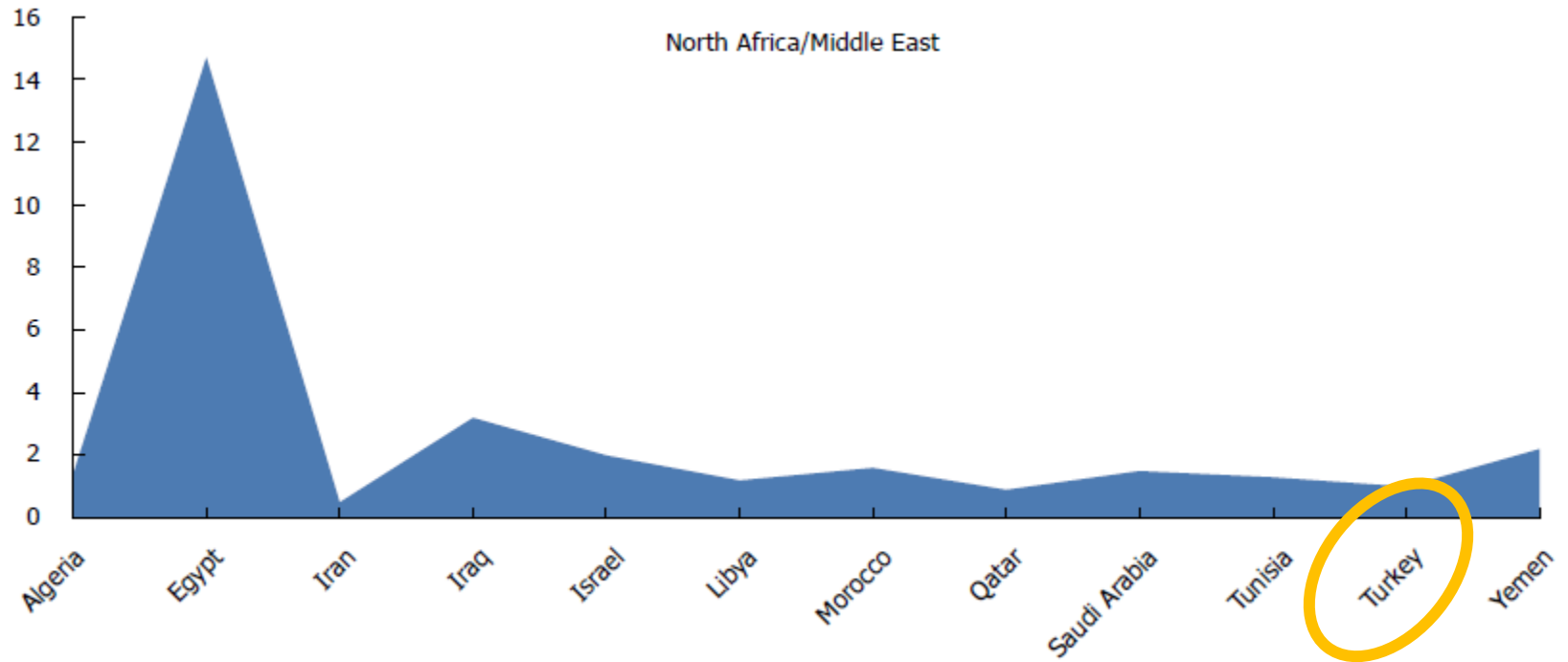


HCV

Fig. 8. Cascade of care for HCV infection, by WHO region, 2015



HCV



WHO, GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017

HCV

Türkiye Prevalans

- Prevalans %1-1.9 arasında
- Yaşlı popülasyonda daha yüksek
- Kronik hepatit etiyolojisi rolünde artış
 - Son 10 yılda HCV katkısı: %23 → %38.1
 - Siroz etiyolojisi: %25.2 → %45.9

Okten A. Güncel Gastroenterol 2003
Barut HŞ, Gunal Ö. Klimik Dergisi 2009

- Normal popülasyon: %1.15 (erişkin)

Afyon: %1.03-1.75

Erzurum: %1.2

İzmir: %1.3

Tokat: %2.1

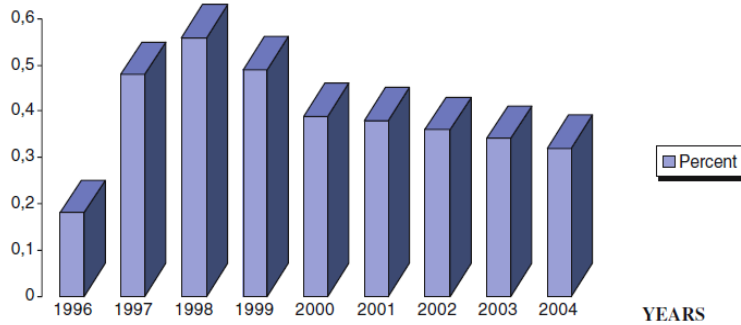
Mıstık R. Viral Hepatit 2007
Yildirim B, et al. Turk J Gastroenterol 2009

Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey

European Journal of Epidemiology (2006)

Emekdas Gurol¹, Cavuslu Saban², Oncul Oral², Artuk Cigdem¹, & Aksoy Armagan¹

¹Turkish Red Crescent Center-Ankara; ²Gulhane Military Medical Academy, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Haydarpasa Training Hospital, Tibbiye Street, Uskudar, 34668, Istanbul, Turkey



Trends of anti-HCV in blood donors.

Prevelansta azalma

➤ 1998: 56/10000

➤ 2004: 34/10000

Trakya Univ Tıp Fak Derg 2010;27(4):367-372 • doi: 10.5174/tutfd.2009.02533.0

Original Article / Klinik Çalışma - Araştırma

Hepatitis B and Hepatitis C Seroprevalence in the Center of Sanliurfa Province From Southeastern Anatolia Region and Related Risk Factors

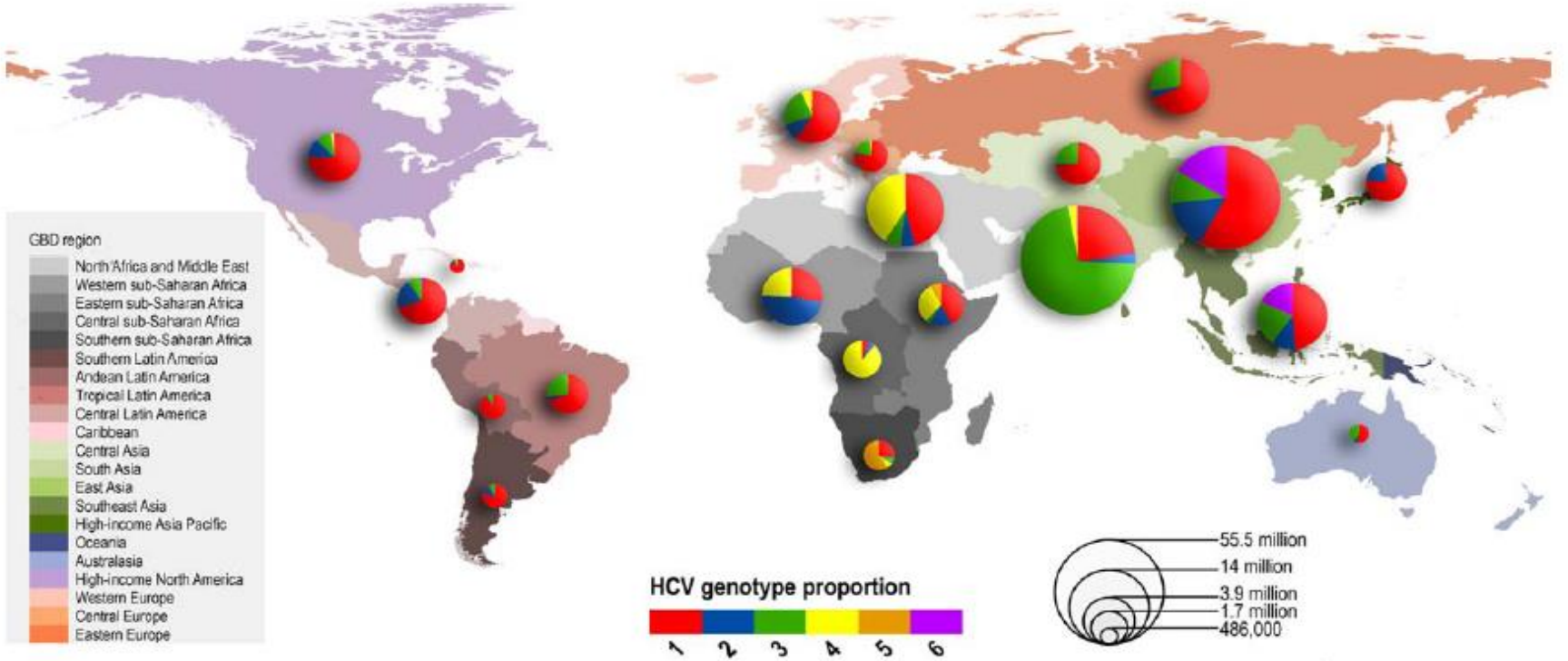
Güneydoğu Anadolu Bölgesinden Şanlıurfa İl Merkezinde Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı ve İlişkili Risk Faktörleri

Süda TEKİN KORUK¹, İbrahim F

Toplam 1070 kişi
Anti-HCV pozitifliği: %1.0 (n=11)
Yaş ortalaması: 51.8±19.7 yıl

EL³,

Genotip dağılımı



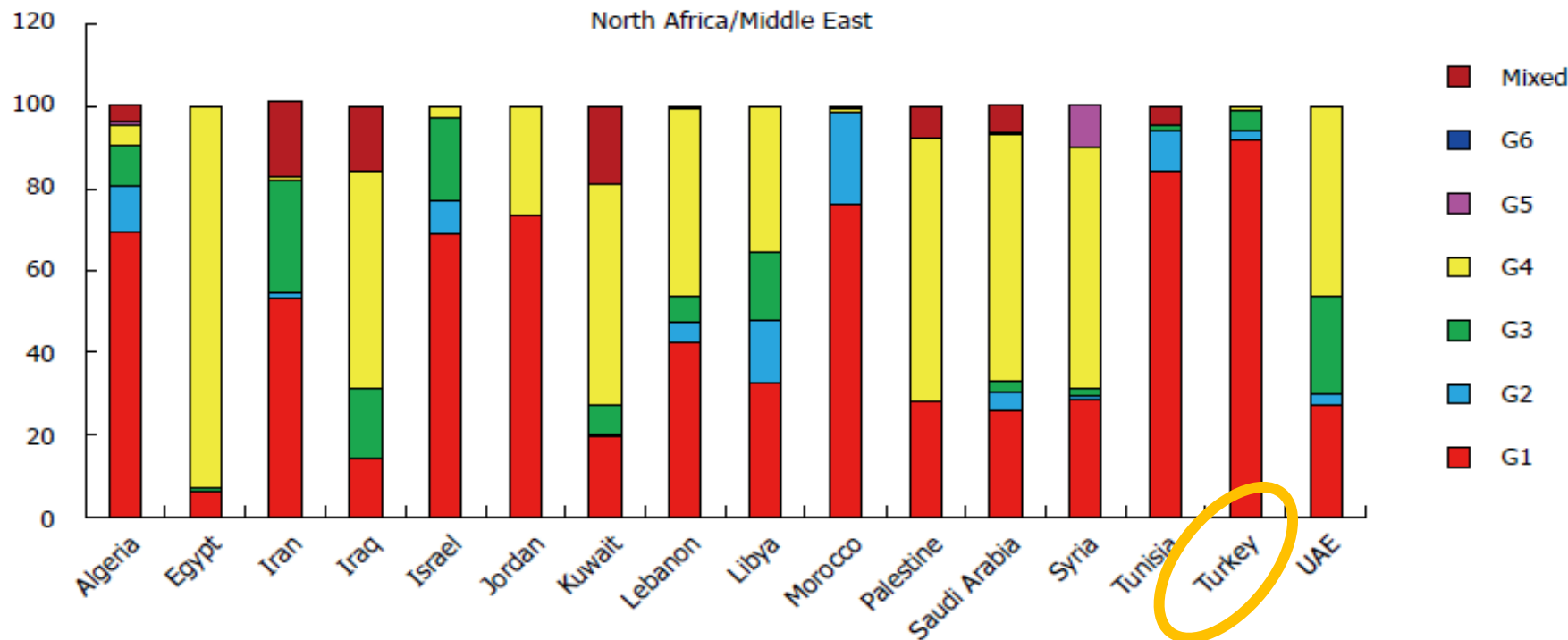
Genotip 1, 2, 3: Japonya, Batı ve Doğu Avrupa, Kuzey Amerika

Genotip 4: Orta-Kuzey Afrika ve Mısır

Genotip 5: Güney Afrika

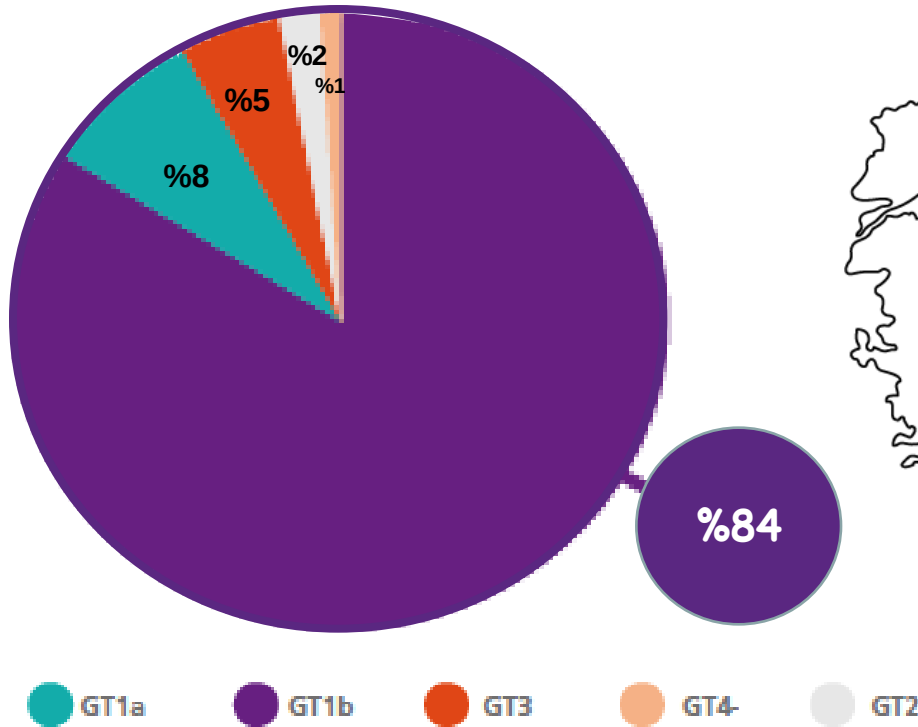
Genotip 6: Güneydoğu Asya ve Hong Kong

Genotip 7: Kanada (Kongo orijinli)



Continents	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)	Mixed
Africa	26.3	23.7	6.3	28.1	12.2	-	3.4
North Africa/Middle East	27.3	0.8	6.3	65.3	0.3	-	-
America	74.5	10.2	10.6	1.7	0.1	0.3	2.6
Asia	46.6	18.6	22.4	1.0	0.1	7.0	4.3
Australasia	55.0	6.5	36.0	1.2	-	1.3	-
Europe	64.4	5.5	25.5	3.7	0.1	0.1	0.7
Total (excludes Oceania)	49.1	11.0	17.9	16.8	2.0	1.4	1.8

Türkiyedeki genotip dağılımı



Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naïve Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study

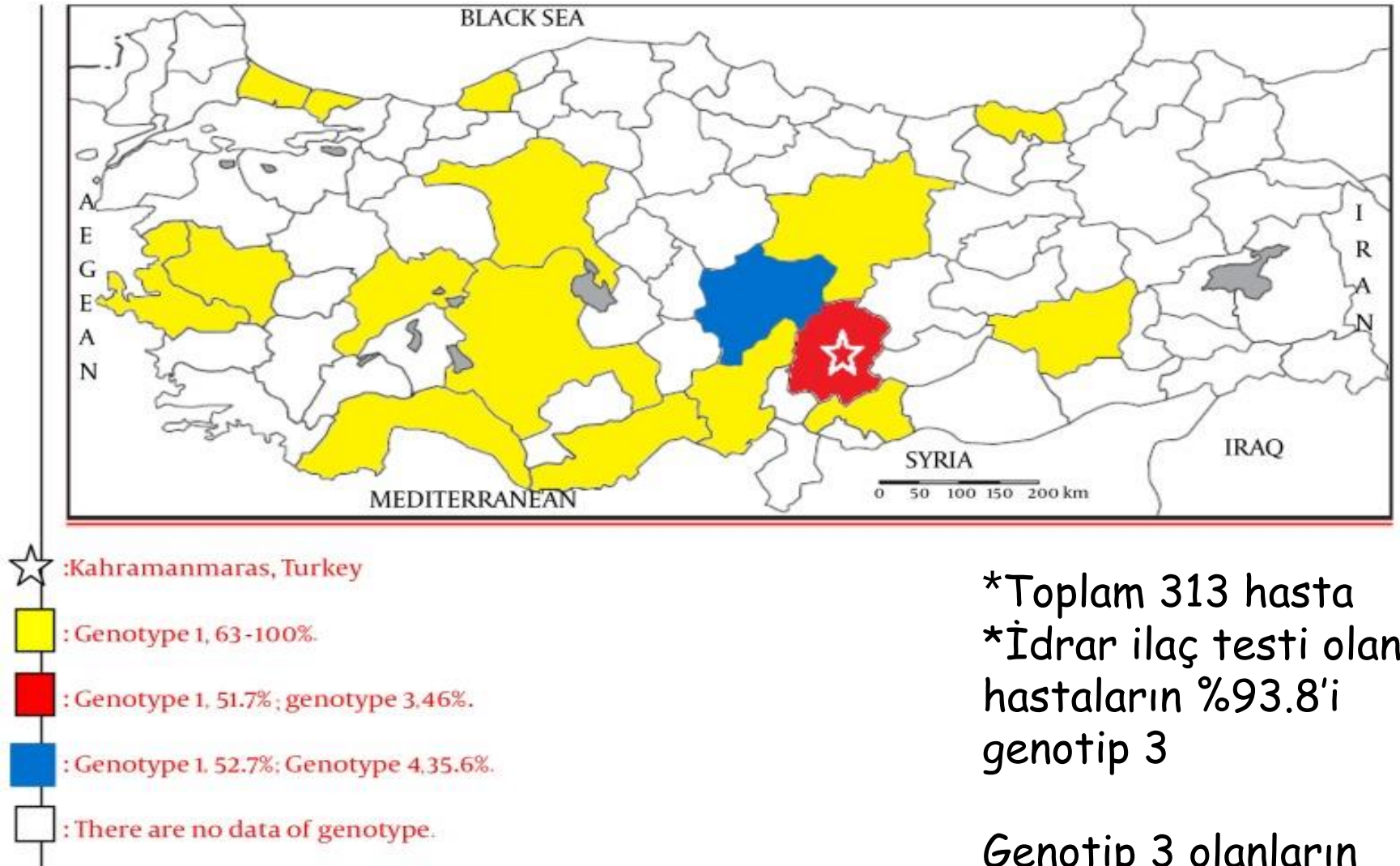
Yunus Gürbüz¹, Necla Eren Tülek², Emin Ediz Tütüncü¹, Süda Tekin Koruk³, Bilgehan Aygen⁴, Neşe Demirtürk⁵, Sami Kınıklı², Ali Kaya⁶, Taner Yıldırım⁷, Kaya Süer⁸, Fatime Korkmaz⁹, Onur Ural¹⁰, Sıla Akhan¹¹, Özgür Günel¹², Nazan Tuna¹³, Şükran Köse¹⁴, İbak Gönen¹⁵, Bahar Örmən¹⁶, Nesrin Türker¹⁶, Neşe Saltoğlu¹⁷, Ayşe Batırel¹⁸, Günay Tuncer², Cemal Bulut², Fatma Sırmatel¹⁹, Asım Ulçay²⁰, Ergenekon Karagöz²⁰, Derviş Tosun²¹, Alper Şener²², Aynur Aynioğlu¹¹, Elif Sargın Altunok¹¹

► 2005-2013, 22 merkez, naif 1214 hasta

↪ HCV GT1 %91.8, GT2 %4, GT3 %1.7 ve GT4 %2.5



Kahramanmaraş ve genotip 3



*Toplam 313 hasta
*İdrar ilaç testi olan hastaların %93.8'i genotip 3

Genotip 3 olanların %95.8'i erkek, yaş ortalaması 25

Genotiplerin önemi

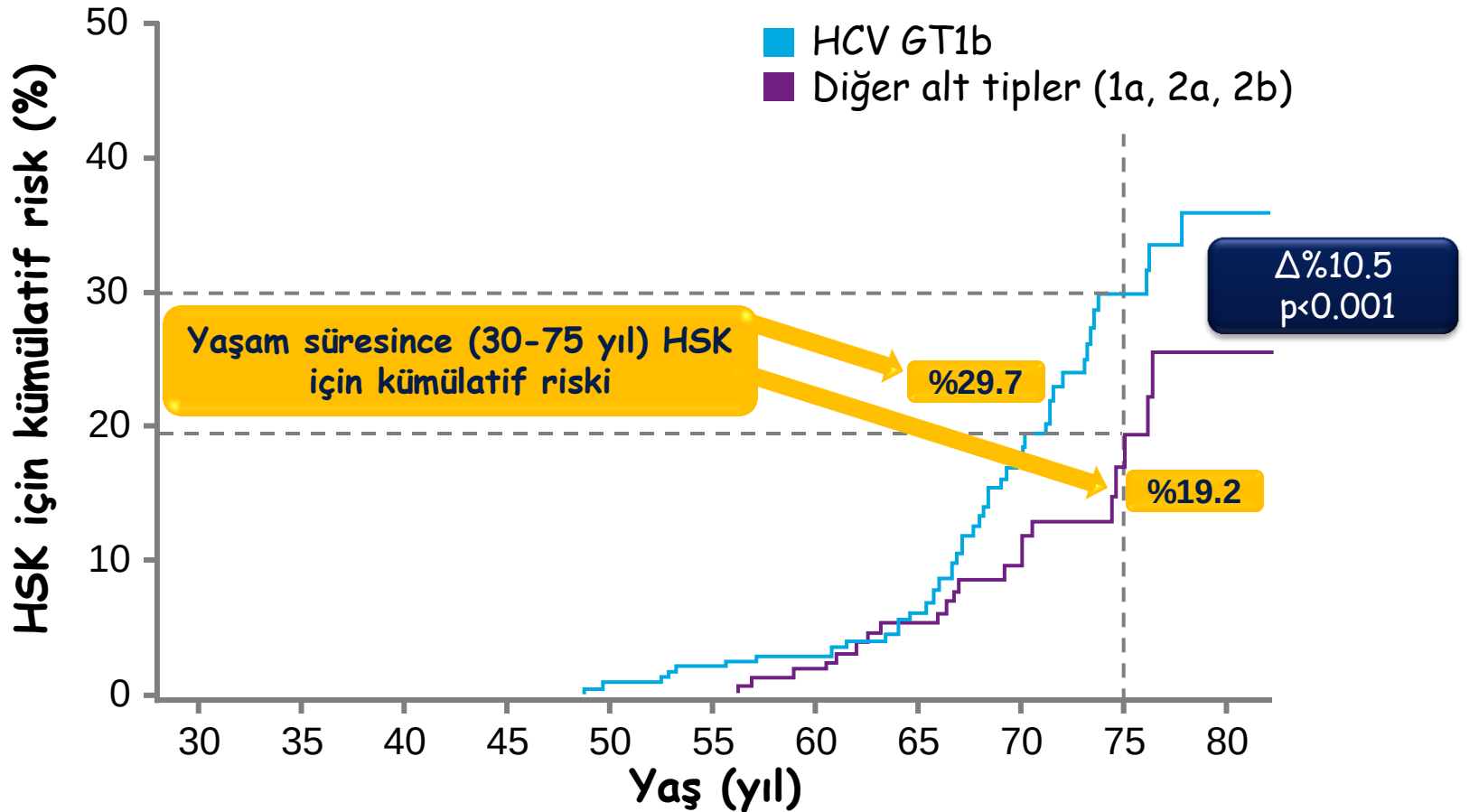
Genotip 3a: Kuzey Avrupa'da damar içi uyuşturucu kullananlar

Genotip 1b, 2a ve 2b: Avrupa ve Asya'da kan transfüzyonu öyküsü olan yaşlı popülasyon

Genotip 1,4: Genotip 2 ve 3'e oranla IFN tedavisine daha az yanıt

Genotip 1 (özellikle 1b): Siroz gelişim riski yüksek

Genotip ve alt tiplerine göre HSK riski

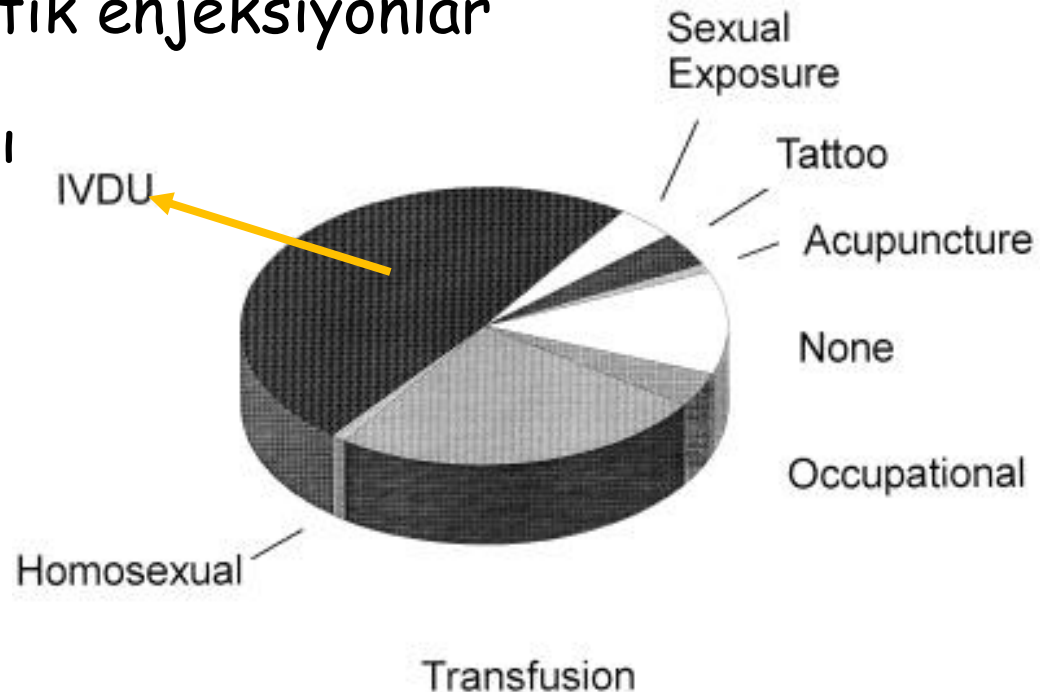


Dünyada HCV infeksiyonunun 3 farklı epidemiyolojik paterni vardır

- 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

Risk faktörleri

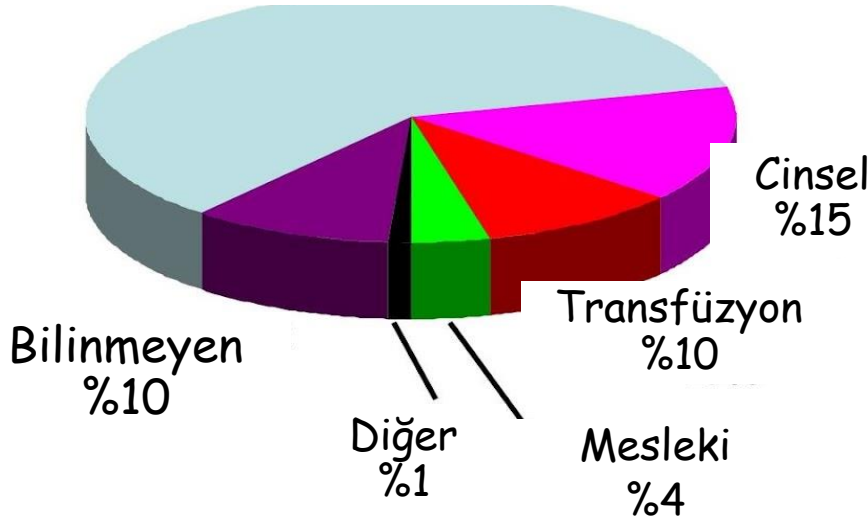
- İV uyuşturucu kullanımı
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- Cinsel temas
- Güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar
- İğne batma yaralanması
- Akupunktur, dövme



Bulaşma

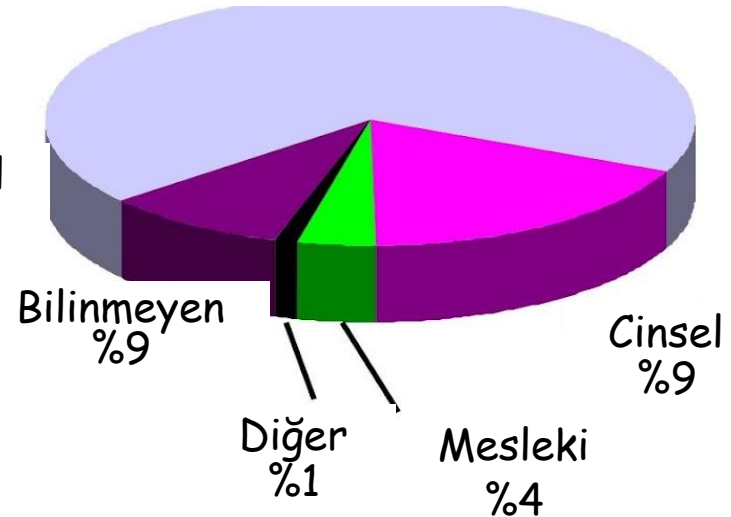
HCV bulaş
<1990

İV uyuşturucu kullanımı
%60



HCV bulaş
>1995

İV uyuşturucu kullanımı
%68



İV uyuşturucu kullanımı

ABD

- Başlıca bulaş yolu (son 40 yıl)
- Akut HCV infeksiyonlarının %68'i
- Batı, Kuzey ve Güney Avrupa bölgesi yeni infeksiyonların çoğu



➤ Tarama testlerinden önce önemli sorun

Anti-HCV

- 1990 (Dünya)

- 1996 (Türkiye)

➤ Tarama testlerine rağmen risk: %0.03 (1/2 milyon ü)

➤ DSÖ: Donör kanlarının %43'ü uygun şekilde test edilmiyor



➤ ~ %10 ??? Tartışmalı

➤ **Heteroseksüel ilişki:**

- Daha çok 70-80'li yıllar (Çok eşlilik)
- 90'dan sonra zayıf kanıtlar

➤ **Homoseksüel ilişki:**

- Yüksek riskli cinsel davranış sergileyen, HIV (+) homoseksüel erkeklerde cinsel-mukozal bulaş kanıt!!!
- Çok eşli, HIV (+) homoseksüel erkeklerde cinsel yolla bulaş doğrulanmış



Monogamik ilişkide bulaş riski çok düşük
Akut enfeksiyona göre kronik enfeksiyonda risk düşük

HCV

Yatrojenik yolla

- Güvenli olmayan terapötik enjeksiyon
- Dünyada kontamine enjeksiyona bağlı yılda ~ 2 milyon yeni HCV (HCV'lerin %40'ı)



Hastane ve Diş tedavi ünitelerinde

- ❖ Alet-ekipman yetersiz temizlik/dezenfeksiyon



Mısır'da 1960-87 arasında ulusal şistozomiyaz tedavi kampanyasında cam şırıngaların tekrar kullanımı sonucu çok büyük HCV epidemisi

- Perinatal geçiş oranı %4-7
- Anne HCV RNA pozitif ($>10^6$) risk yüksek
- HIV-HCV koinfeksiyonu: Bulaş daha sık



Vaginal doğum, sezaryen veya anne sütü almanın HCV enfeksiyonu ilişkisi gösterilmemiş

HCV

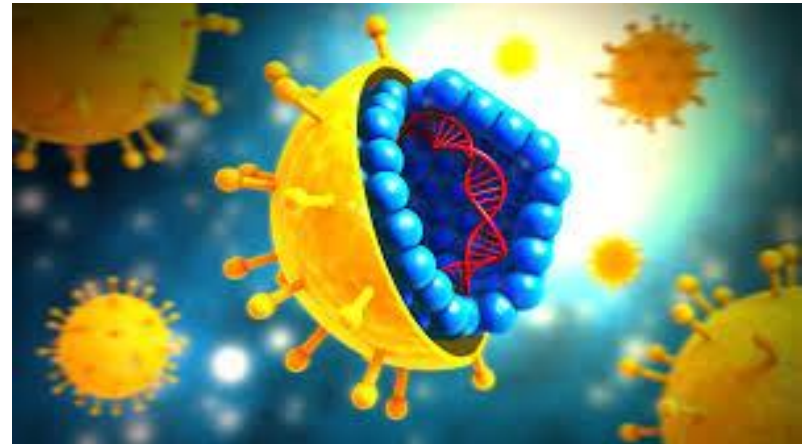
Diğer yollarla bulaş

- Mesleki bulaşma: iğne batma kazasıyla (%1-2)
- Tatuaj
- Piercing
- Akupunktur
- Sünnet



Neal KR, et al. Epidemiol Infect 1994
Sun Ca et al. J Med Virol 1999

- Sık mutasyon
- En sık genotip 1,2,3
- ✓ Türkiye Genotip: %80 1b
- Prevalans: %2.3 → %2.8
- Yaş: 40-60
- En sık bulaş: IV uyuşturucu kullanımı





FAZIL SAY

MESOPOTAMIA

Symphony No. 2