Hepatit B Virolojisi ve Epidemiyolojisi

Doç.Dr.Şafak Kaya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi
KLİMİK VHÇG Akademi 2023

Hepatit B enfeksiyonu

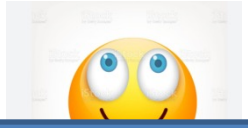
- Hepatit B virüsü (HBV)
- Ciddi karaciğer hastalığı ve/veya karaciğer kanserine yol açması

Önemli halk sağlığı sorunu

- Doku ve tür özgüllüğü
- Kendine özgü genomik yapısı
- Asimetrik replikasyon mekanizması

HBV'nin karekteristik özellikleridir.

- Aşı ile korunmak mümkün



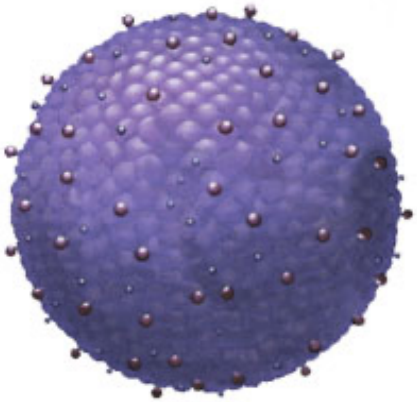
HBV’nin immun yanıttan kaçabilmesinin ve antiviral tedavi başarısızlığının başlıca nedeni covalently closed circular DNA (cccDNA) olarak bilinen epizomal viral DNA

- Kronikleşen hepatit B hastalığının kür anlamında tedavisi henüz mümkün değil



Yine de viral baskılanma sağlanarak ilerleyici karaciğer hasarı ve karaciğer kanserinin önüne geçilebilmektedir.

HBV Virolojisi



Hepadnavirüsler
Prototipi HBV, hepatotropik DNA virüsü

Hepadnavirüsler genom replikasyonunda revers transkripsiyonu kullandıkları için, retrovirüslerle uzaktan ilişkili

•Orthohepadnavirus
Memelilerde (dağ sıçanı, yer sincabı, yarasalar ve primatlar)

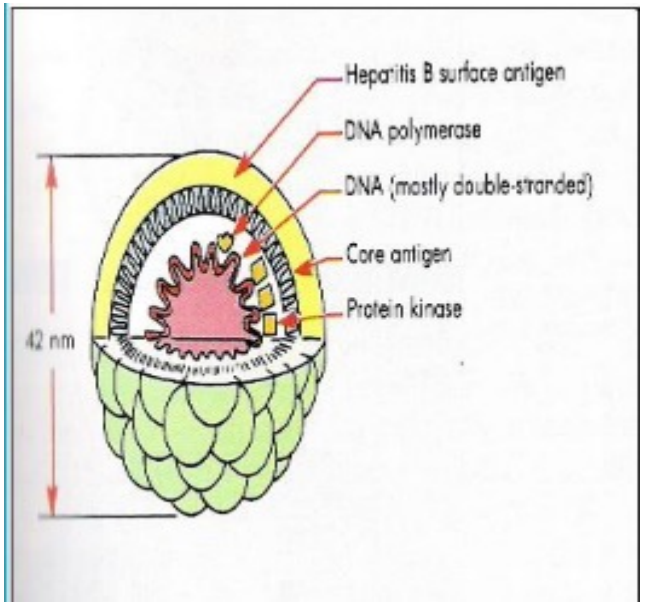
•Avihepadnavirus
Kanatlılarda (ördek , balıkçıl, leylek, kaz ve papağan

Homoloji %40

VİRAL GENOM VE KAPSİD YAPISI

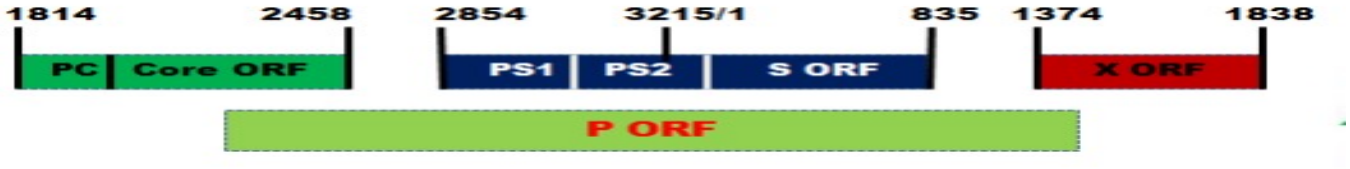
Hepatit B virüsü karaciğer hücrelerini enfekte eden 42 nm büyüklüğünde, küçük, zarflı bir DNA virüsüdür.

- Küresel görünümdedir.
- En dışta yüzey antijeni olan HBsAg kılıfı bulunur.
- HBsAg kılıfının altında HBcAg kor antijeni bulunur.
- En iç kısımda ise DNA'dan oluşan genomik yapı yer alır.
- İç kısımda internal örtülü antijen olan HBeAg yer alır.
- Virüse ait DNA polimeraz, protein kinaz enzimleri bulunur.

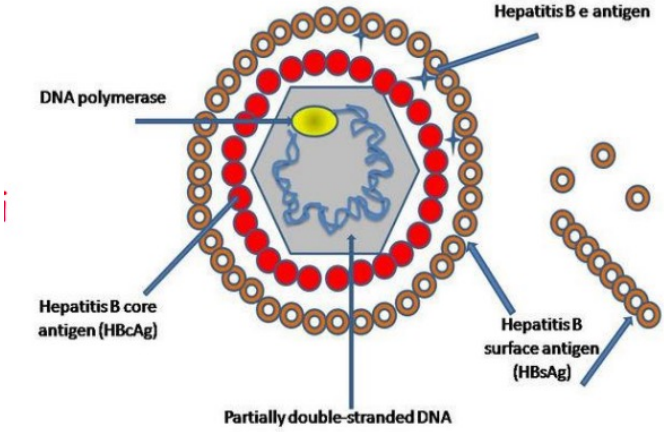


VİRAL GENOM VE KAPSİD YAPISI

•Virion içinde bulunan genom kısmen çift zincirli gevşek çembersel DNA'dır (relaxed circular DNA, rcDNA).
•rcDNA 3.2 kilobaz uzunluğundadır ve dört farklı geni kodlayan S, C, P ve X açık gen okuma bölgelerinden (open reading frame, ORF) oluşur.



•Partikülün 27 nm çapında nükleokapsit oluşturan bir iç korunun (HBcAg) ve bunu çevreleyen 7 nm çapında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) denen bir dış kılıfın bulunduğu anlaşılmıştır.



Copyrights apply

HBV zarfının majör bileşeni H
Büyüklüklerine göre lar
isimlendirilir.

Genom içermeyen, ancak immünojenik yüzey proteini taşıyan bu partiküllerin nötralizan antikorları yanıltmak için sentezlendiği düşünülmektedir.

Ek olarak, tamamen HBsAg
serumda dolaşan bol miktarda in

•Bunlar, bulaşıcı viryonların sayısını 100 ila 10.000 kat aşan sferik ve filamentöz elementlerdir. Bunlar immünojeniktir. İnfeksiyöz değildir.

•Serumda gösterilebilen HBsAg'nin büyük kısmı bahsedilen inkomplet partiküllerdir.

İnkomplent partiküller, intrahepatik HBV aktiviteyi ve antivirallere yanıt başarısını gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Copyrights apply

Viral yaşam döngüsü

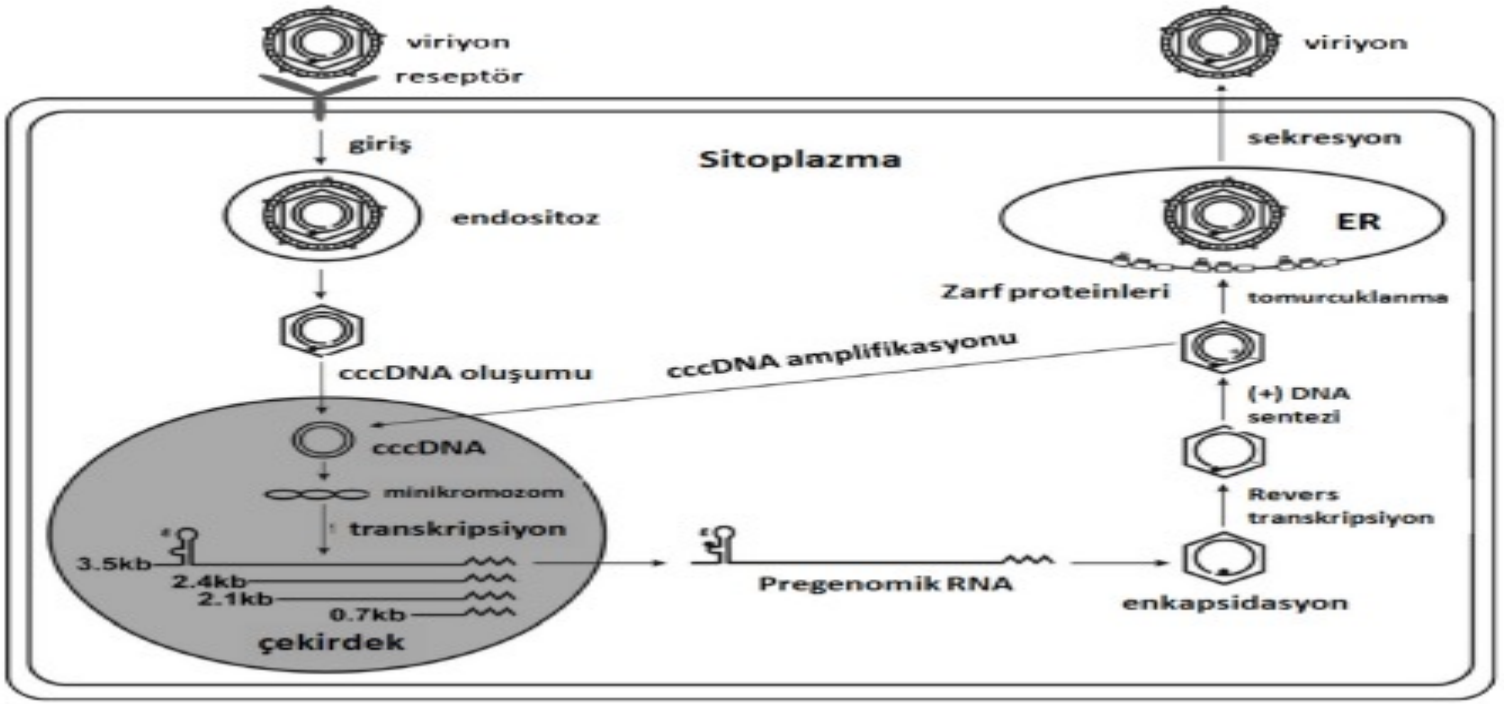
Çekirdek içine girdikten sonra viral yaşam döngüsünün sağlanması ve prodüktif HBV enfeksiyonu gelişmesi, yani enfeksiyonun sürdürülebilir olması cccDNA'nın oluşmasıyla olanaklıdır

1. Viral bağlanma ve hepatosite giriş
2. Hepatosit sitoplazmasında virus zarfının ve kapsidinin ayrılması
3. Hepatosit nükleusunda cccDNA'nın sentezi
4. Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi; viral protein prodüksiyonu için gerekli olan viral transkriptlerin oluşturulması
5. Sitoplazmada viral transkriptlerin translasyonu
6. Sitoplazmada viral korların oluşturulması ile genomik RNA'nın paketlenmesi
7. Reverse transkriptase enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirlerinin oluşturulması
8. Viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu veya viral korların nükleusa geri taşınması

Copyrights apply

VİRAL GİRİŞ

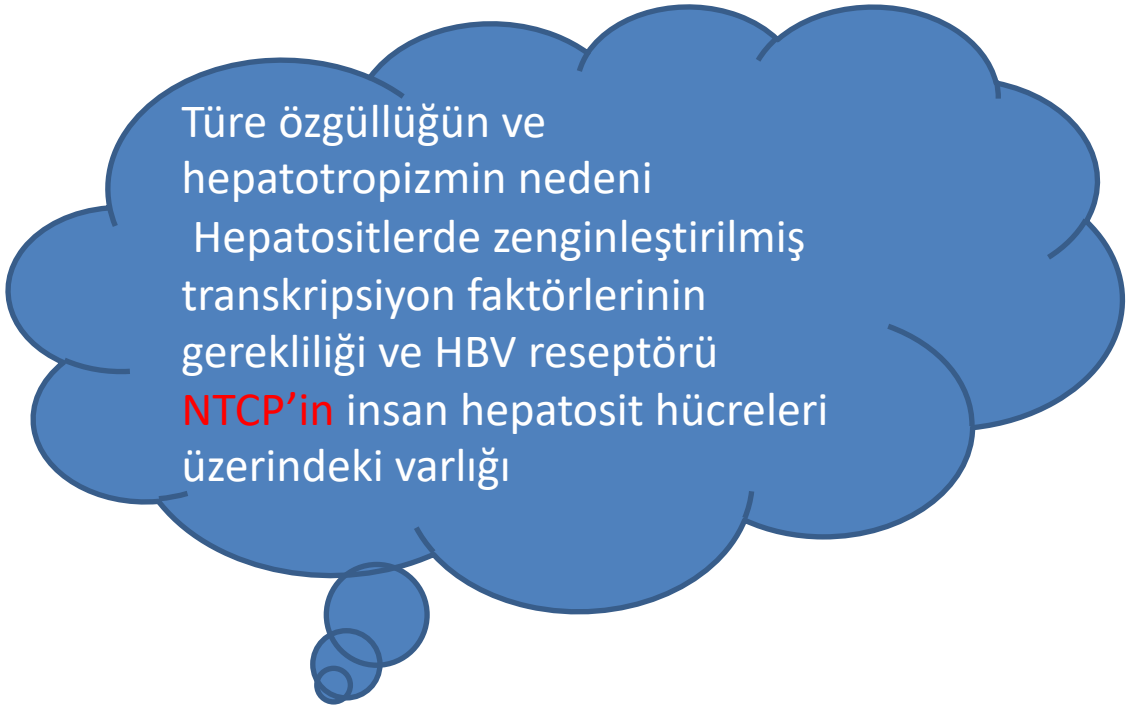
Çekirdekte cccDNA oluşumu için öncelikle virüs partikülünün hücre yüzeyine tutunması, nükleokapsidin sitoplazmaya alınması ve rcDNA'nın çekirdeğe aktarılması gereklidir.



Copyrights apply

Hepatosit hücre yüzeyine pre-S1 proteininin heparan sülfatla düşük afiniteli tutunmasının ardından L proteini, sodyum taurokolat co-transporting polipeptid (NTCP) reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanır.

Membran füzyonu ve endositoz yoluyla viral partiküllerin hücreye girişi gerçekleşir.



Sitoplazmaya salınan nükleokapsid çekirdeğe yönelir.

rcDNA ‘nın çekirdeğe taşınmasında viral kapsidin görevli olduğu ve importin α (Imp α) ile importin β (Imp β) transport reseptörleriyle etkileştiği düşünülmektedir.

Kapsidin fosforilasyonu ile nükleer porlara bağlanma başlar.

Kapsidin açılması ile polimeraz-viral rcDNA kompleksi nükleoplazma içine girer.

rcDNA'nın cccDNA'ya dönüştürülmesi için pozitif iplikçiğin tamamlanması, viral DNA polimeraz proteini ile pozitif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucundaki RNA oligomerinin uzaklaştırılması gereklidir.

cccDNA molekülü oluştuktan sonra konak kromatinine katılır ve viral transkripsiyon-replikasyon için şablon görevi görür.

Retrovirüslerin “provirüs DNA” molekülünden farklı olarak, cccDNA molekülünün konak kromozomlarına katılması gerekli değildir; HBV transkripsiyonu plazmid benzeri bir yapı olan epizomal DNA’dan gerçekleşir

- cccDNA enfekte hepatositin çekirdeğinde, hücrenin yaşamı boyunca kalabilir.
- cccDNA’nın sadece hücreye yeni gelen viriyonlardan oluşmadığı, yeni sentezlenen nükleokapsidlerden bir kısmının da zarf kazanıp kan dolaşımına girmeksizin çekirdeğe taşınarak biriktiği ve cccDNA havuzunun devamlılığını sağladığı gösterilmiştir .

Bu durum, dirençli HBV genomlarının cccDNA havuzunda nasıl arşivlendiğini de açıklamaktadır.

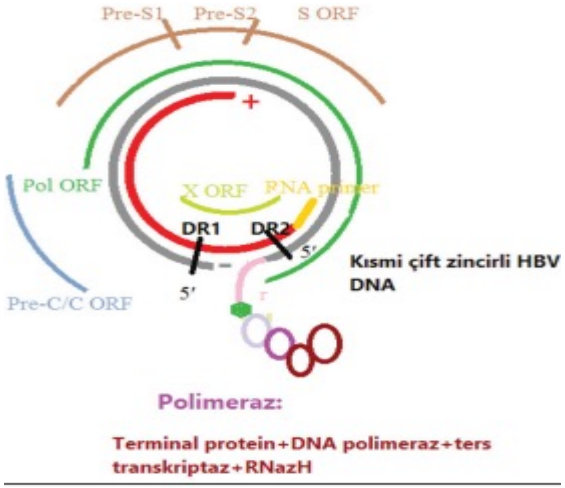
Kronik hastalarda cccDNA tedaviye rağmen tamamen negatifleşmemektedir.
Yarılanma ömrü tahminen dokuz ay kadardır.
cccDNA havuzunun idamesi veya yenilenmesi persistan replikasyona neden olabilir

Transkripsiyon

Stabil, konak genomuna entegre olmayan cccDNA, viral RNA'ların üretimini transkripsiyon ile çekirdekte gerçekleştirir.

cccDNA RNA polimeraz II tarafından transkripsiyon şablonu olarak kullanılır ve pregenomik RNA (pgRNA) ile daha kısa diğer subgenomik transkriptler sentezlenir.

HBV genomu üzerinde dört açık okuma penceresi (ORF) vardır ve bu kısa genom, kodlama kapasitesini artıracak kendine özgü birtakım özelliklere sahiptir.



Genom üzerinde yedi başlangıç kodonu vardır. Bu genlerin transkripsiyonu dört transkripsiyon başlatıcı (promoter) ile iki transkripsiyon güçlendirici (enhancer) element tarafından regüle edilir

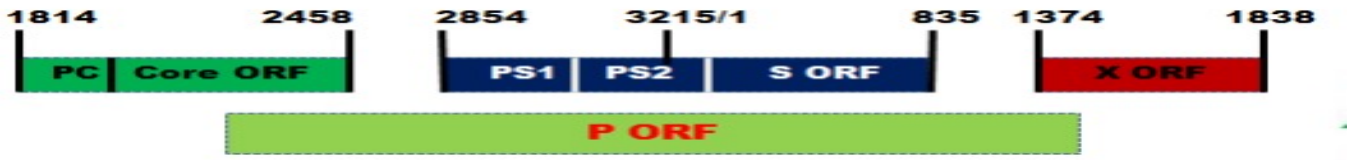
Promoterler ve güçlendiriciler, özellikle hepatositlerde zenginleştirilmiş olan transkripsiyon faktörlerinin alınması yoluyla mRNA transkriptlerinin sentezini yönlendirir. Bu kısmen virüsün karaciğer tropizmini de açıklar.

“Prekor/kor” ya da “C” geni, nükleokapsid proteini ile HBeAg olarak bilinen prekor proteinini kodlar

“Polimeraz” ya da “P” geni, revers transkriptaz ve RNase H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini;

“preS/S” geni zarf proteinlerini,

“X” geni de küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar.



- Kor/pregenomik promoter (Cp) prekor (pre-C) ve kor (C) RNA transkriptlerinin ekspresyonunu kontrol eder.
- Pre-C mRNA'nın translasyonuyla pre-C polipeptidi üretilir ve bu protein proteolitik yolla işlenerek HBeAg oluşur.
- C mRNA ise kor ve polimeraz proteinlerinin translasyonu için kullanılır. Kendi RNA yapısını paketleyerek pgRNA fonksiyonu görür.

Dolayısıyla **pgRNA,** viral DNA'nın revers transkripsiyon yoluyla sentezi için şablon olarak da kullanılır.

Sonuç olarak pgRNA'nın transkripsiyonu genom amplifikasyonu için kritiktir ve HBV replikasyonunun hızını belirler.

Translasyon/Yapısal ve Yapısal Olmayan Proteinler

Transkripsiyon sürecinin ardından hem pgRNA hem de mRNA transkriptleri translasyona uğrayacakları sitoplazmaya giderler.

pgRNA'nın translasyonuyla kor proteini ve viral polimeraz,
subgenomik RNA'ların translasyonuyla üç zarf proteini ile X proteini sentezlenir.

Zarf proteinleri translasyonla eşzamanlı olarak ER membranına girer, agrage olarak ER lümenine tomurcuklanır ve hücre tarafından subviral partikül ya da Dane partikülü olarak salınırlar.
Dane partikülleri her üç HBsAg formunu da içerir;
Subviral partiküller ise ağırlıklı olarak S proteininden oluşur. Daha az miktarda M proteini ve çok az miktarda L proteini içerirler.

S proteini ise majör yüzey antijenidir

Kor partiküllerinin deterjanla veya proteolitik enzimlerle parçalanması sonucu HBeAg aktivitesi açığa çıkar.

HBeAg hepatositlerden salınır ve çözünür bir antijen olarak kanda saptanır.
Yapısal olmayan bir protein olan HBeAg viral enfeksiyon ya da replikasyon için gerekli değildir.
Bu antijenin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ancak olasılıkla immüntoleransın sağlanmasına katkıda bulunur.
Ayrıca, HBeAg'nin %20-30 kadarı sitoplazmada kalmaya devam eder ve TLR sinyal yolaklarını antagonize ederek konak doğal immün yanıtının baskılanmasına katkıda bulunur.

X ORF’si tarafından kodlanan X proteini düzenleyici proteindir; hücresel yolakları modifiye edebilir ve karsinojenik kofaktör özelliğine sahiptir.

HBx proteininin tam rolü belirsiz olsa da HBV replikasyonunu başlatmakta, viriyon prodüktivitesini devam ettirmede ve viral transkripsiyon için gerekli olduğu düşünülmektedir.

VİRAL MUTASYONLAR

Viral polimeraz enzimi hata okuma ve düzeltme (proofreading) aktivitesinden yoksun olduğundan, replikasyon sırasında mutasyonlara açıktır.

Hepadnavirüs genomunun tahmini mutasyon oranı bir hücre enfeksiyonuna düşen nükleotid bölgesi başına yaklaşık 2×10^{-4} s/n/c'dir.

Hepadnavirüslerde mutasyon oranı diğer DNA virüslerinden 100 kat yüksek, RNA virüslerinden ise 100-1000 kat düşüktür.

Mutasyonların çoğu tek nükleotid yer değişimi şeklinde olurken, bazen delesyonlar veya insersiyonlar da görülebilmektedir

Aktif bağışıklık cevap varlığına rağmen virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant suşun varlığını devam ettirmesine imkan sağlar.

Mutasyonlar;

Tanıda karışıklıklara,

Aşı çalışmalarında başarısızlıklara,

Kanser gelişmesine ve ilaç dirençlerine yol açar

YÜZEY MUTANTLARI

HBV'nun bağışıklama ile ilgili mutasyonları:
HBsAg'yi kodlayan S genine ait bazı mutasyonlar HBsAg'nin immünojenitesini değiştirebilir

Bu durum pratikte iki önemli soruna yol açabilir:

1) HBsAg negatif HBV enfeksiyonu (occult HBV enfeksiyonu),
2) Aşının ve HBIG'in korumasından kaçan HBV enfeksiyonları

Pre-kor/Kor BÖLGESİ MUTASYONLARI

HBeAg, virusun replikasyonunun bir göstergesi olmasına rağmen bazı replikatif enfeksiyonlarda HBeAg negatif saptanmaktadır.

Bunun çoğunlukla 2 sebebi vardır:
Pre-kor durdurma kodonu mutasyonu ve kor promoter bölgesi mutasyonları

Pre-kor bölgesi mutantlarının fulminan hepatitle ilişkisi bildirilmiş olmasına rağmen her türlü hastalık kliniğinde var olduğu anlaşılmıştır.

Pre-kor mutantların interferon tedavisine de kötü cevap verdiği belirtilmesine rağmen bunun hastalığın evresiyle ilişkili olduğu sanılmaktadır.

POLİMERAZ MUTASYONLARI (ANTİVİRAL DİRENÇ MUTASYONLARI)

Bu mutasyonlar virusun ilaçlara karşı hassasiyetini azaltmaktadırlar. Böylece ilaç baskısı altında seçilmektedirler.

Kronik hepatit B tedavisinde nükleozid ve nükleotid analoglarının kullanımı Pol enzim geninde özellikle dNTP bağlayan bölgede (C kangalı, YMDD motifi) mutasyonların seçilmesine ve tedavide dirence neden olmaktadır.

En sık rastlanan rtM204V (YVDD), rtM204S (YSDD) ve rtM204I (YIDD) mutasyonları lamivudin;
rtI169, rtT184, rtS202 ve rtM250 entekavir;
rtN236T, A181V ve A181T mutasyonları adefovir direncine neden olur.

X MUTANTLARI

X-ORF de meydana gelen mutasyonlar beklenenden daha az viral gen ekspresyonu ve replikasyonuna sahip bir fenotip oluşturur

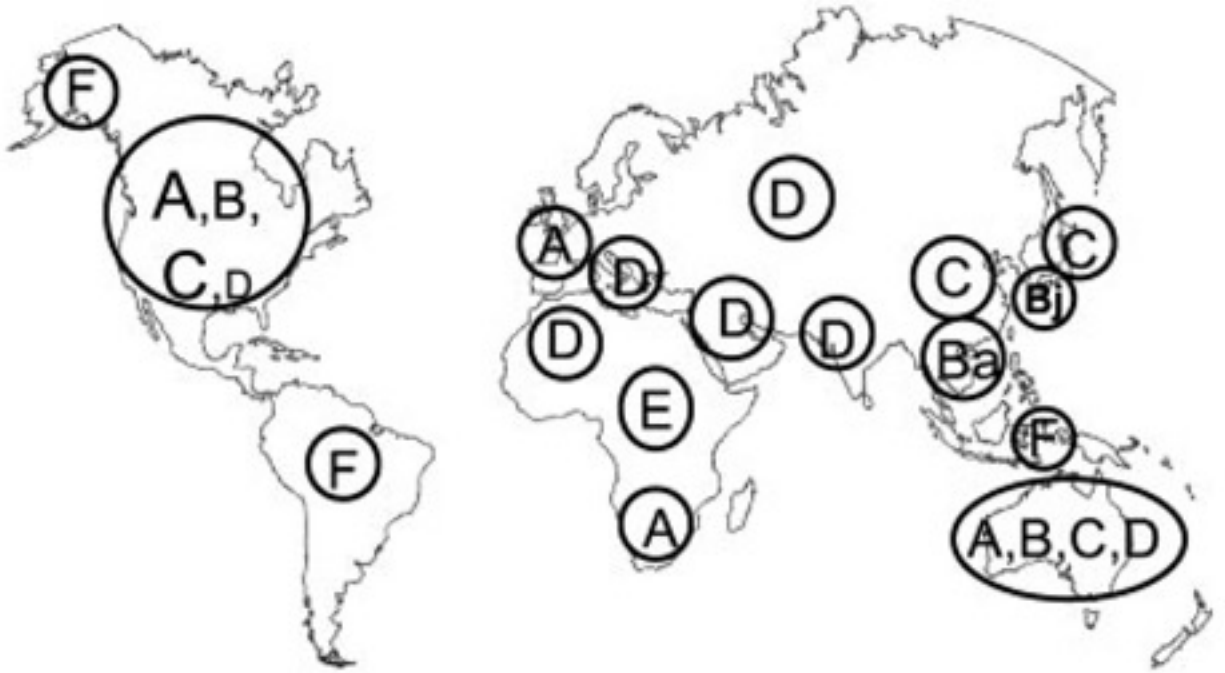
HBx mutantları olduğu zaman beklenen serolojik profilden sapmalar görülür. Serolojik olarak sessiz nonBnonC hepatitli olgulardan bu tip mutantların sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir.

Genotipler tüm nükleotid sekansları üzerindeki % 8'lik aminoasit dizilim farklılığından kaynaklanan bir durumdur.

HBV izolatları karakteristik coğrafi dağılıma sahip 10 genotipe (A'dan J'ye) sahip:

- Genotip A, esas olarak Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da
- Genotip B ve C Asya'da
- Genotip D, Güney Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan'da
- Genotip E, Batı Afrika
- Genotip F, Orta ve Güney Amerika'da
- Genotip G, Fransa, Almanya ve ABD'de
- Genotip H, Orta Amerika'da
- Genotip I, Vietnam ve Laos'ta
- Genotip J, Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda tanımlandı.

Map HBV genotype distribution



UpToDate®

Copyrights apply

HBV genotiplerinin

- Klinik sonuçları,
- HBeAg serokonversiyon oranlarını,
- **Prekor ve kor promotor bölgelerindeki mutasyon modellerini**
- İnterferon tedavisine yanıtı etkilediğine dair artan kanıtlar mevcut.

HBV genotipleri arasında rekombinasyonlar bildirilmiştir

Hastalar birden fazla genotip ile ko-enfekte olabilir.

Bollyky PL, Rambaut A, Harvey PH, Holmes EC. Recombination between sequences of hepatitis B virus from different genotypes. J Mol Evol 1996; 42:97.

HBV genotipleri coğrafi ve etnik kökene dayalı olarak alt gruplara ayrılır.

Subgenotipler %4-8'lik aminoasit dizilim farklılığından oluşur.

A [14], B [15,16] ve C [17,18]

En kapsamlı çalışma Genotip B ile
Ba ve Bj

Genotip Ba (B2), genotip B ve C arasındaki bir rekombinasyondan ortaya çıkar ve birçok Asya ülkesinde bulunur.

Genotip Ba daha çok HBeAg'nin varlığı ile ilişkili

Genotip Bj (B1) esas olarak Japonya'da bulunur

Genotip Bj, HBeAg eksikliği ve prekor mutantlarına bağlı yüksek replikasyon ile ilişkili

Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. Hepatology 2006; 44:326.

Copyrights apply

GENOTİPLERİN SEROTİPLER İLE İLİŞKİSİ

HBV, HBsAg'nin antijenik determinantlarına göre dört alt tipe veya serotipe (**adr, adw, ayr ve ayw**) ayrılmakta

Correlation between HBV serotypes and genotypes

HBV genotypes	HBV serotypes
A	adw2, adw4, ayw1, ayw2
B	adw2, ayw1
C	adrq+, adrq-, ayr, adw2, ayw2, ayw3
D	adw3, ayw2, ayw3, ayw4
E	ayw4
F	adw2, adw4, ayw4
G	adw2
H	adw4

Courtesy of Anna SF Lok, MD and Chi-Jen Chu, MD.

UpToDate®

Ortak belirleyici "a" iken, "d/y" ve "r/w" alt belirleyicilerdir.

Copyrights apply

HBV genotiplerinin klinik önemi

Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin baskın olması nedeniyle, çalışmalar genellikle bu iki genotipe ait;

Clinical and virological differences between genotype B and C

	Genotype C	Genotype B
Prevalence of HBeAg	High	Low
Spontaneous HBeAg seroconversion	Late	Early
Histological activity	High	Low
Rate of progression to cirrhosis	High	Low
Risk of HCC	High	Low (Japan, China)
		Variable (Taiwan)
Frequency of PC variant (G1896A)	Low	High
Frequency of CP variant (A1762T, G1764A)	High	Low
Response to IFN	Low	High
		(Similar in 1 study on PEG-IFN)
Response to nucleotide(side) analogues		
On treatment	Similar	Similar

Courtesy of Anna SF Lok, MD and Chi-Jen Chu, MD.

UpToDate®

Copyrights apply

Genotip D, daha şiddetli karaciğer hastalığı

Hepatoselüler karsinom

HBV genotip C ile enfekte olan hastaların HCC geliştirme olasılığı daha yüksek

Genotip A1 > Genotip A2

Genotip F > C > A > E

Fujie H, Moriya K, Shintani Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan

Enfeksiyonun kroni

IFN-PegIFN tedavisine yanıt
Genotip A ve B > genotip C ve D

Genotip A > Genotip C

Genotip A > Genotip D

Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the

Son yıllarda yapılan metaanalizlerde antivirallere yanıt açısından genotipler arasında fark saptanmamış
Adefovir Genotip B

Genotip D

Wai CT, Fontana RJ, Polson J ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatit B ile ilişkili akut karaciğer yetmezliğinin klinik sonucu ve virolojik özellikleri. J Viral Hepat 2005; 12:192.

Copyrights apply

Türkiye, HBV enfeksiyonunun orta düzey endemik olduğu (%2-7) bir bölge olup her yıl yaklaşık olarak 6500 yeni HBV enfeksiyonu bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalar, **Türkiye'de HBV genotip D'nin baskın olduğunu göstermektedir**



Copyrights apply

Epidemiyoloji

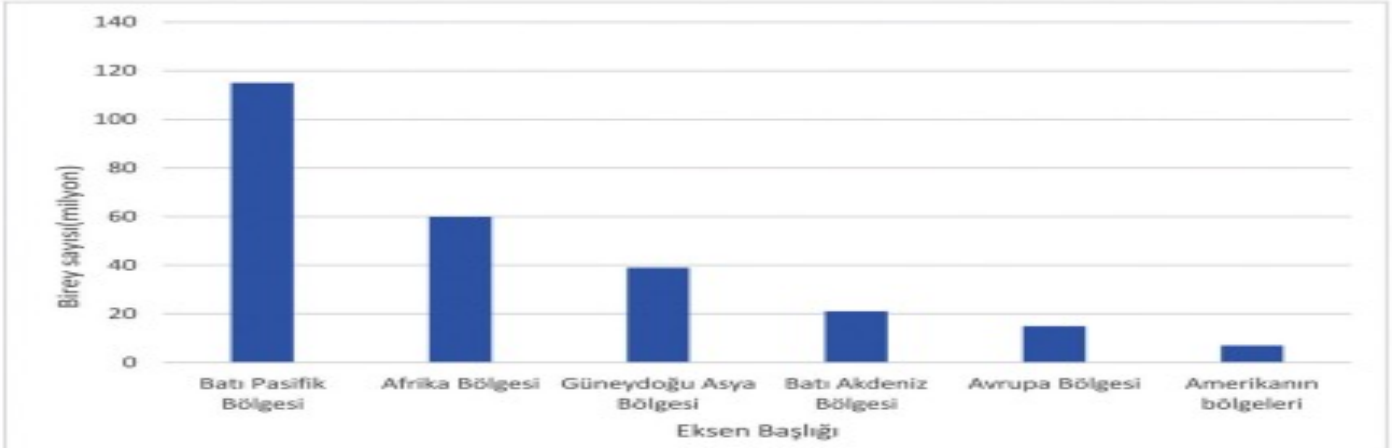
DSÖ, 2019 verilerine göre;

- 296 milyon HBV taşıyıcısı,
- 1,5 milyon/yıl yeni enfeksiyon ve
- 820.000/yıl ölüm (Karaciğer sirozu ve HSK)

Etkin aşılama programlarının uygulanmasıyla yeni HBV enfeksiyonu insidansında azalma mevcut.
Ancak halen HBV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortalite nedeni

Dünyada HBV Epidemiyolojisi

Genel prevelans %3.5



DSÖ Bölgeleri	Öngörülen HBV enfeksiyonu prevelansı (%)	Öngörülen HBV ile yaşayan birey sayısı (milyon)
Batı Pasifik Bölgesi	6.2	115
Afrika Bölgesi	6.1	60
Güneydoğu Asya Bölgesi	2.0	39
Batı Akdeniz Bölgesi	3.3	21
Avrupa Bölgesi	1.6	15
Amerika'nın bölgeleri	0.7	7
Toplam	3.5	257

Dünyada HBsAg antijeni prevelans dağılımı

Epidemiology and modes of transmission of hepatitis B virus infection

	High	Intermediate	Low
Carrier rate	≥8%	2 to 7%	<2%
Geographic distribution	Parts of sub-Saharan Africa (eg, Western Africa, South Sudan)	Mediterranean basin; Eastern Europe; Central Asia; Southeast Asia; China; Japan; parts of Latin and South America (eg, Peru, Colombia); Middle East	United States; Canada; Western Europe; Mexico; Australia; New Zealand
Predominant age at infection	Perinatal and early childhood	Early childhood	Adult
Predominant mode of infection	Mother to child; percutaneous	Percutaneous; sexual	Percutaneous; sexual

Beş yaşından küçük çocuklar arasında kronik HBV prevalansı % 1'den azdır

Ancak çocuklarda hastalığı tamamen elimine etmek için özellikle doğum sonrasında daha yüksek aşılanma oranlarına ihtiyaç vardır.



Ülkeler arasındaki prevelans farklılıkları değişen risk faktörleri ve bulaş yollarına bağlıdır.

Perinatal bulaş ile %90
1-5 yaş arasında %20-50
Yetişkinlerde <%5

Düşük prevelanslı bölgelerde kronik HBV saptanan olguların büyük kısmı prevelansı yüksek olan bölgede doğmuş bireylerdir.

Bu durumu en iyi açıklayan örnek;
Amerika Ulusal Sağlık Araştırması Çalışması (NHANES) sonuçları olup; yapılan analizde 20.000 olgunun verisi incelenmiş;
Amerika'da 2007-2012 yılları arasında kronik HBV prevelansının **%0.3** olduğu bildirilmiş bunun yanında ülke dışında doğmuş olan siyahi bireylerde bu oran aynı dönemde **%2.5** olarak saptanmıştır.

Roberts H, et al. 2016;63(2):388-97. doi:10.1002/hep.28109.

2005-2015 yıllarını kapsayan bir derlemede ise 13 Avrupa ülkesinde genel popülasyonda ve kan donörlerinde HBV prevalansı %0.9 ve HBsAg pozitif olgu sayısı 4.7 milyon olarak bildirilmiştir.

Buna ek olarak aynı derlemede;
İngiltere'nin 1 milyondan fazla olgu ile ilk sırada yer aldığı,
Romanya'nın 877.682 olgu ile ikinci sırada olduğu,
Fransa, İtalya ve İspanya'da ise 400.000-500.000 olgu olduğu rapor edilmiştir.

Hofstraat s, A systematic review. Epidemiology and ınfection, 2017;145(14): 2873-85. doi:10.1017/s0950268817001947.

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) HBV yıllık epidemiyoloji raporunda 2019 yılında ;

- Erkeklerde 100.000'de 8.8
- Kadınlarda 100.000'de 5.8 HBV olgusu

- Olguların %28'i 25-34 yaş aralığında

- Akut olguların %11'i,
- Kronik olguların ise %9'u 25 yaş altında.

ECDC'ye veri sağlayan ülkelerde 2010-2019 yılları arasında 25 yaş altı grupta;

- Akut HBV olgularında **%16'dan %11'e**
- Kronik olgularda ise **%19'dan %9'a** düşüş

European Centre for Disease prevention and Control. Hepatitis B. ın: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. stockholm: ECDC; 2021

2022 yılında yapılan 2010-2019 yılları arası ve 2019 yılı dünya verilerini içeren analizde;

Genel akut HBV insidansının %19.3 ve HBV ye bağlı sirozun ise %15 oranında azaldığı

Kronik HBV ye bağlı siroz insidansının 100.000 de 5.78'den 4.91'e düştüğü, kronik HBV ilişkili HSK insidansının ise 2.57-2.63 değerlerinde sabit kaldığı bildirilmiştir.

HBV aşılama programı sayesinde akut HBV enfeksiyonu ve siroz oranları düşmektedir.

HSK oranlarının sabit kalması HBV ile enfekte olan hastalara hastalığın ileri evresinde tanı konulmasına bağlıdır.

Veracruz N,et al. j Viral Hepat. 2022;29(5):352-65. doi: 10.1111/jvh.13663.

Ülkemizde HBV Epidemiyolojisi

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre1990-2017 yılları arasında;

- Akut HBV insidansı ↓
- Hastalığın daha ileri yaş grubunda görüldüğü

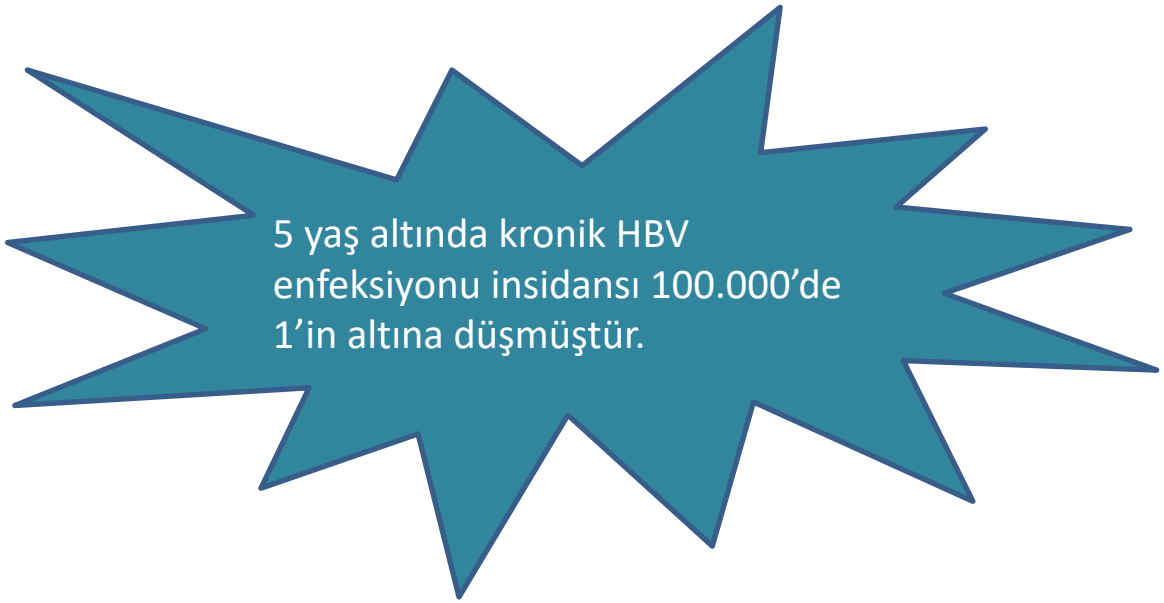
Akut HBV insidansı 100.000'de 4.6'dan 1.9'a ↓

Yaş gruplarına göre bakıldığında;

5 yaş altında akut HBV insidansı 100.000'de 6.2'den 0.2'ye 15 yaş altında ise 100.000'de 5.9'dan 0.1'e ↓

1998'de yenidoğanlarda aşılamanın başlatılması
2005-2009 arasında ilk ve orta öğretim çocuklarına yönelik yakalama aşılamaları ile genç nüfusta akut HBV insidansında azalma sağlanmıştır.

Ülkemizde aşı kapsayıcılığı yıllar içinde giderek artmış ve 1999'da %64 olan aşılama hızları 2016 itibarıyla %98'e yükselmiştir.



Ülkemizde 2014 yılında erişkin yaş grubunda yapılan TURHEP saha çalışmasında;

HBV seroprevalansı %4,
Olguların %94.5'i antiHBe, %70.2'si HBV DNA pozitif

- Ege Bölgesi'nde %2.3,
- Marmara Bölgesi'nde %3,
- Karadeniz Bölgesi'nde %6
- Orta Anadolu Bölgesi'nde
- Akdeniz Bölgesi'nde %3.1
- Doğu Anadolu Bölgesi'nd
- Güneydoğu Anadolu Bölg

- Hepatit hastasıyla yakın temas,
- Güneydoğu bölgesinde yaşama,
- Erkek cinsiyet,
- Evli olma,
- Düşük eğitim düzeyi,
- Dental girişim öyküsü
- Tek kullanımlık olmayan enjektör kullanım hikayesi

HBsAg ile ilişkili bağımsız risk faktörü

AntiHBs pozitifliği %31.9 v
AntiHBc pozitifliği %30.6
AntiHBs +antiHBc pozitiflik

Tozun *N,, et al. Clin Microbiol ınfect. 2015;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.*

HBV epidemiyolojisine yönelik diğer bir derlemede ;

Ülkemizde HBsAg prevelansında son yıllarda **%4-5'den %2'ye** düşüş olduğu belirtilmiştir.

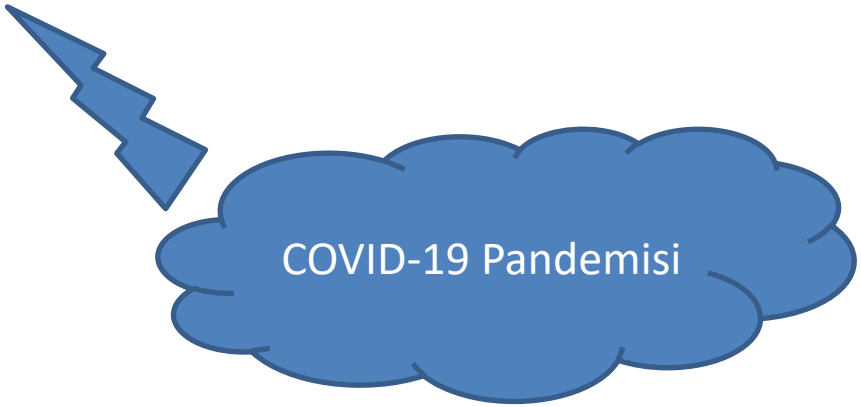
0-15 yaş arası prevalans 1998 öncesi %5.9 iken aşılama politikaları sonrası %2.84'e gerilediği tespit edilmiştir

Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. Euroasian j Hepatogastroenterol. 2018;8(1):73-4. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1264.

COVID-19 PANDEMİSİNİN HBV EPİDEMİYOLOJİSİNE ETKİLERİ

DSÖ'nün viral hepatitlerin azaltılması için 2016 yılında başlattığı programın hedefi 2030 yılına kadar

- Viral hepatitlere bağlı ölümlerin %65,
- Yeni olgu sayısının ise %90 azaltılması



COVID-19 pandemisinin DSÖ'nün 2030 HBV eliminasyon hedefine etkileri

Aşılama:
•Rutin aşılama programlarında aksama,

Bulaş:
•Sosyal mesafe uygu
ancak antenatal bak
•Bulaş önleyici progr
davranışlarla ilgili eğ

Tanı ve tedavi:
•Seyahat kısıtlaması ve sağlık kuruluşlarına başvurudan korku nedeniyle kaçınma,
•Finansal kaynaklarda azalma ve
•Antiviral ilaç kaynaklara ulaşımda kısıtlılıklar

Bunun sonucunda uzun dönemde kronik enfeksiyonlarda artış ve hastalığın sonraki nesillere aktarımı 2030 eliminasyon hedeflerini aksatacaktır.

ÖZETLE;

Dünya genelindeki HBsAg prevelansında saptanan düşüşler özellikle sanayileşmi elerde;
•HBV aşılama programlarının u
•Kan ürünlerinin taranması,
•Sağlık çalış
•Güvenli en

Aşılama

HBV ile enfekte erişkinlerin tanı alıp tedaviye u

Viral hepatitlere karşı farkındalık ka

Ülkemiz
H
yo
•C
•Evlilik öncesi taram ınlaştırılması,
•Gebelik boyu anne ve bebeklerin takiplerinin yapılması önemli

Tanısal test sayılarının artt ulaşılabilirliğinin sağlanması

HBV ye bağlı karaciğer sirozu ve HSK insidansında azalma