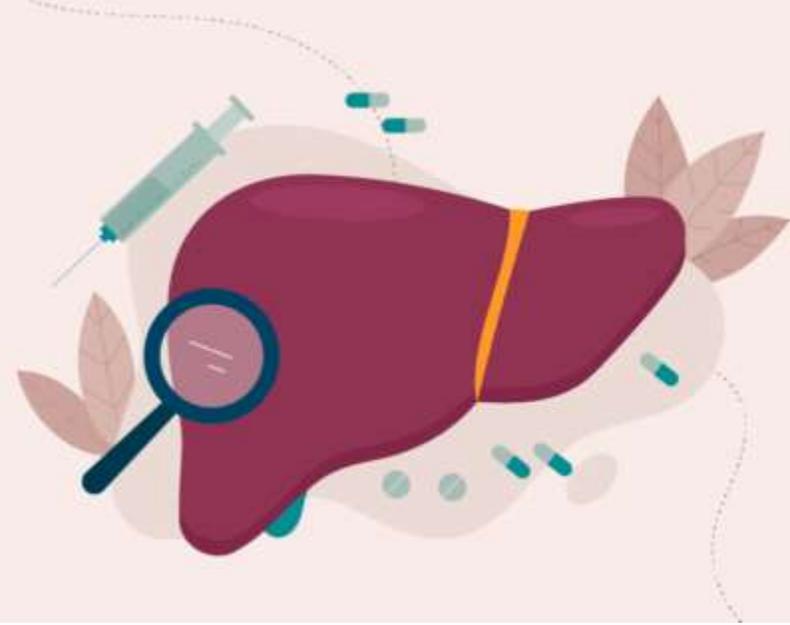


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2026

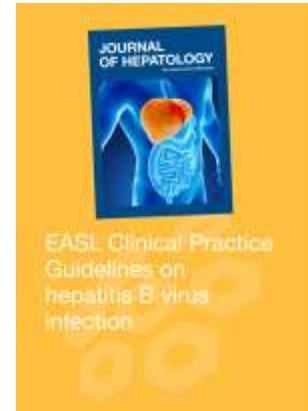
13-15 ŞUBAT 2026
Adalya Elite Lara / Antalya

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VIRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



HBV Epidemiyoloji ve Viroloji

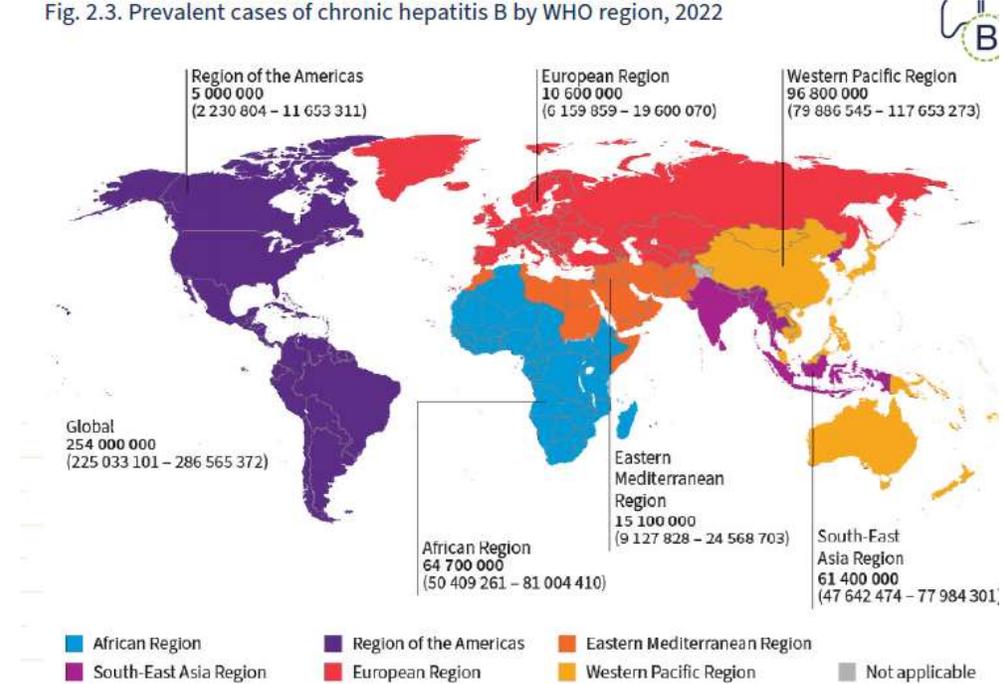
Dr. Hüseyin Şener Barut
DEÜ Enfeksiyon Hastalıkları



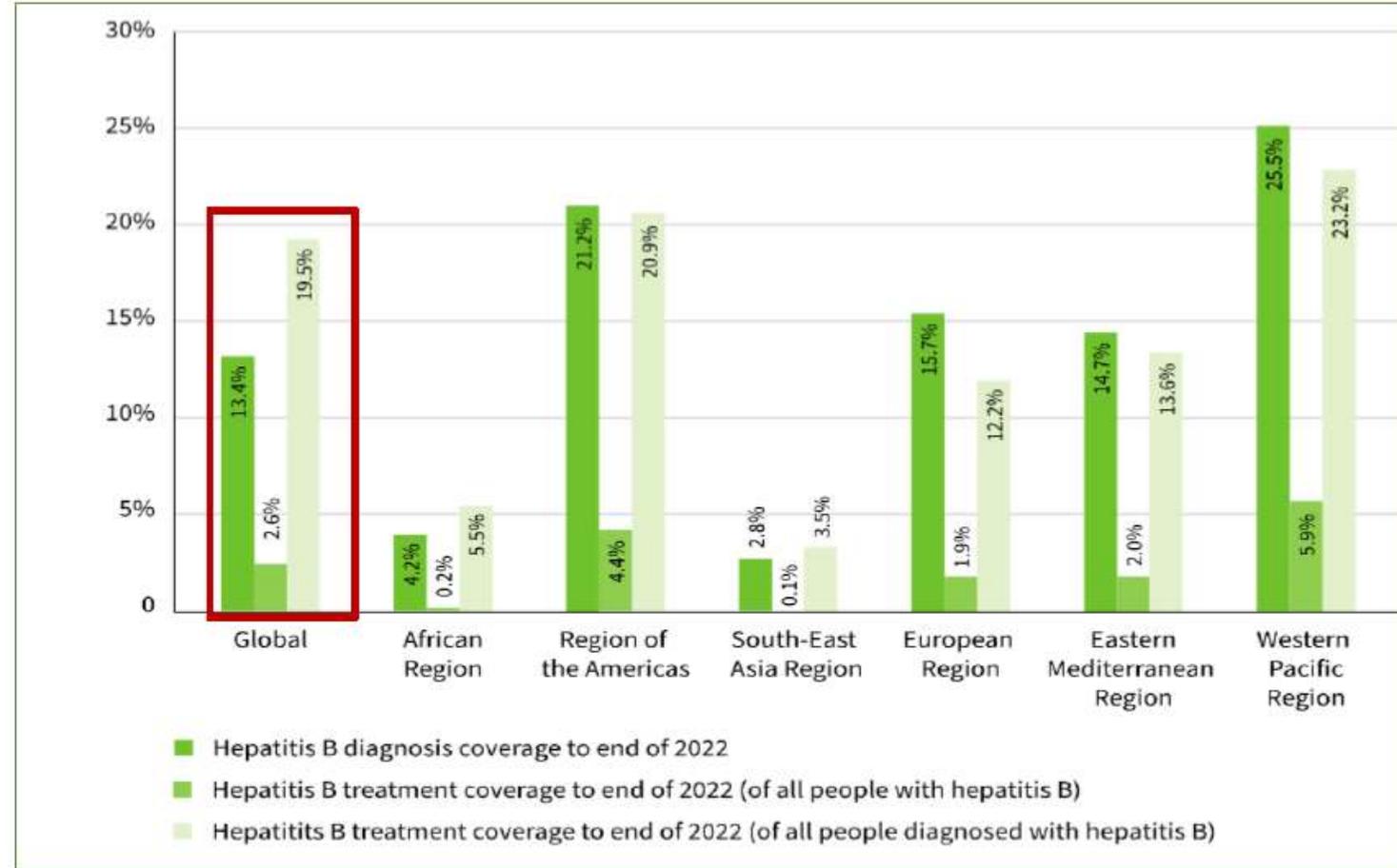
Dünyada HBV hastalık yükü, prevalans

- Dünyada kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg- pozitif) prevalansı ortalama %3.2,
- Kronik HBV enfeksiyonu olan kişi sayısı 254 milyon
- 2022 yılında, dünya çapında yaklaşık 1.2 milyon kişiye yeni HBV enfeksiyonu tanısı kondu.

Fig. 2.3. Prevalent cases of chronic hepatitis B by WHO region, 2022



Huge gaps & regional disparity in diagnosis and treatment
Globally, only **13%** of 254 M with HBV diagnosed and **3%** treated



DSÖ 2030'a kadar tanı ve tedaviyi iyileştirmeyi amaçlıyor

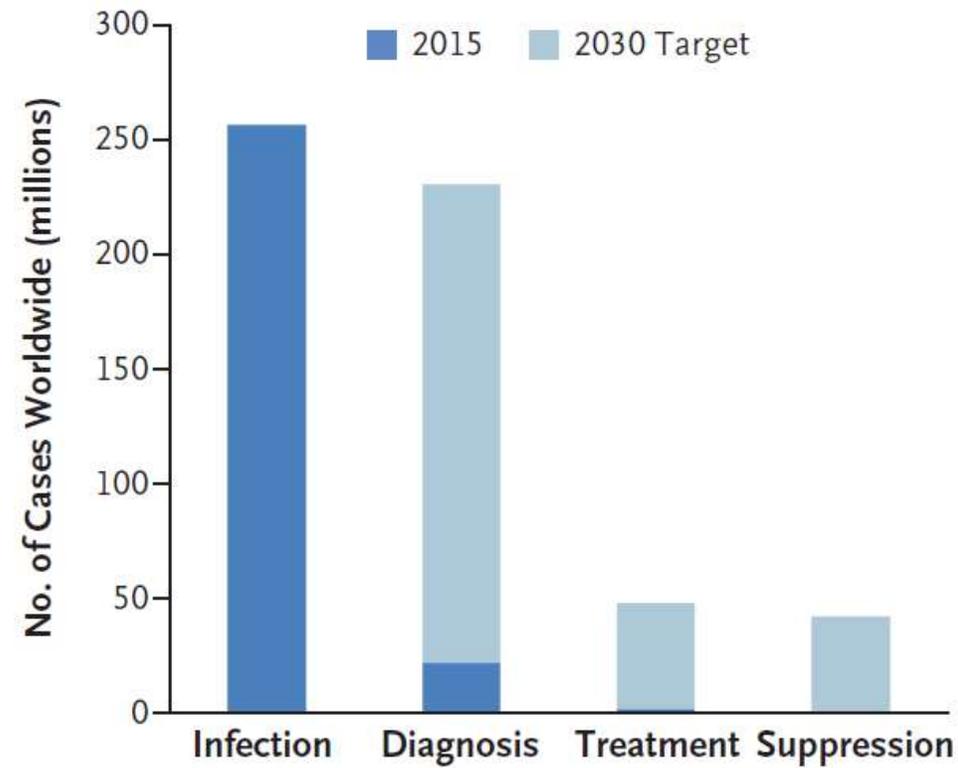
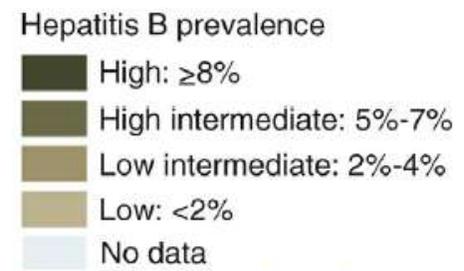
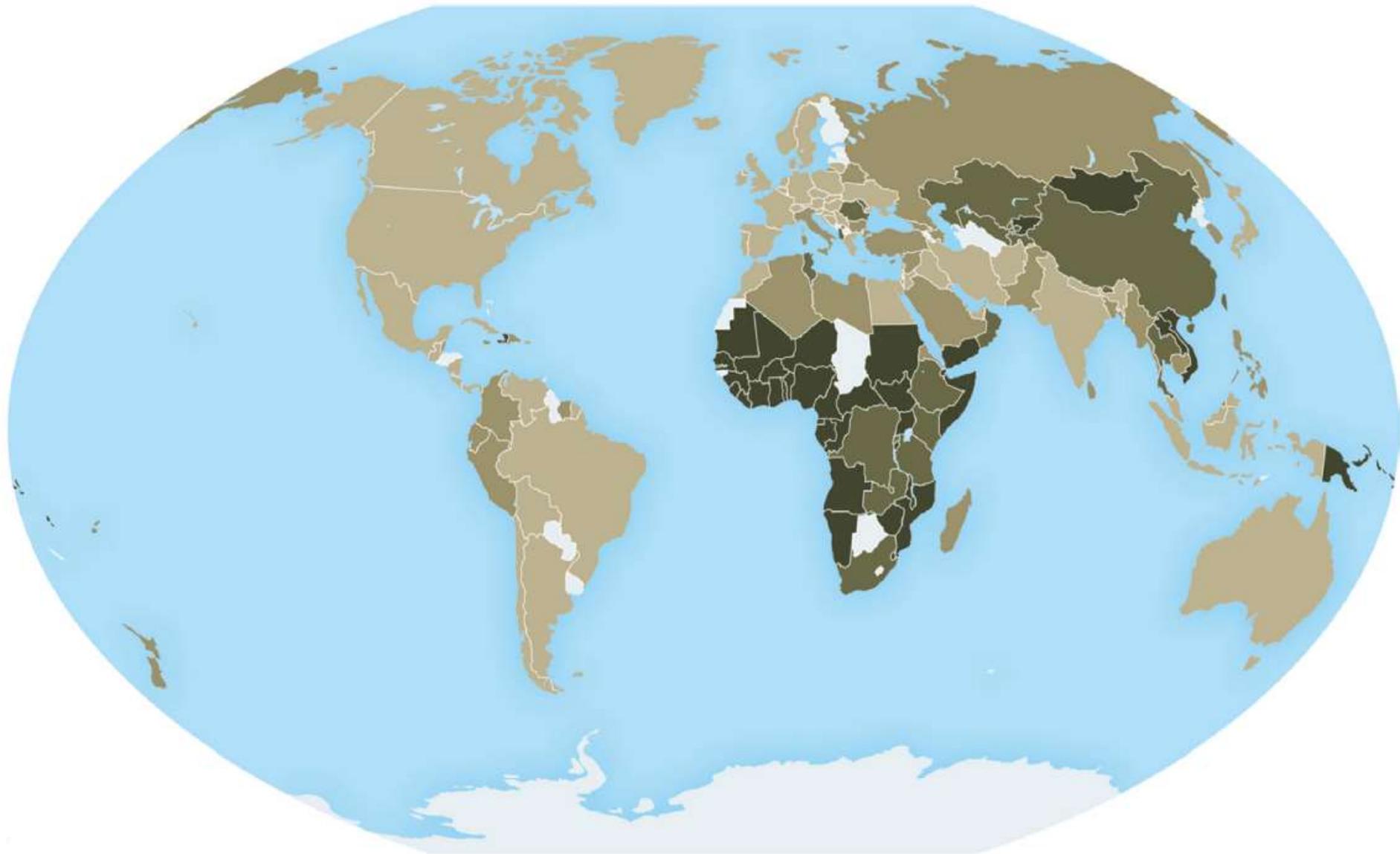


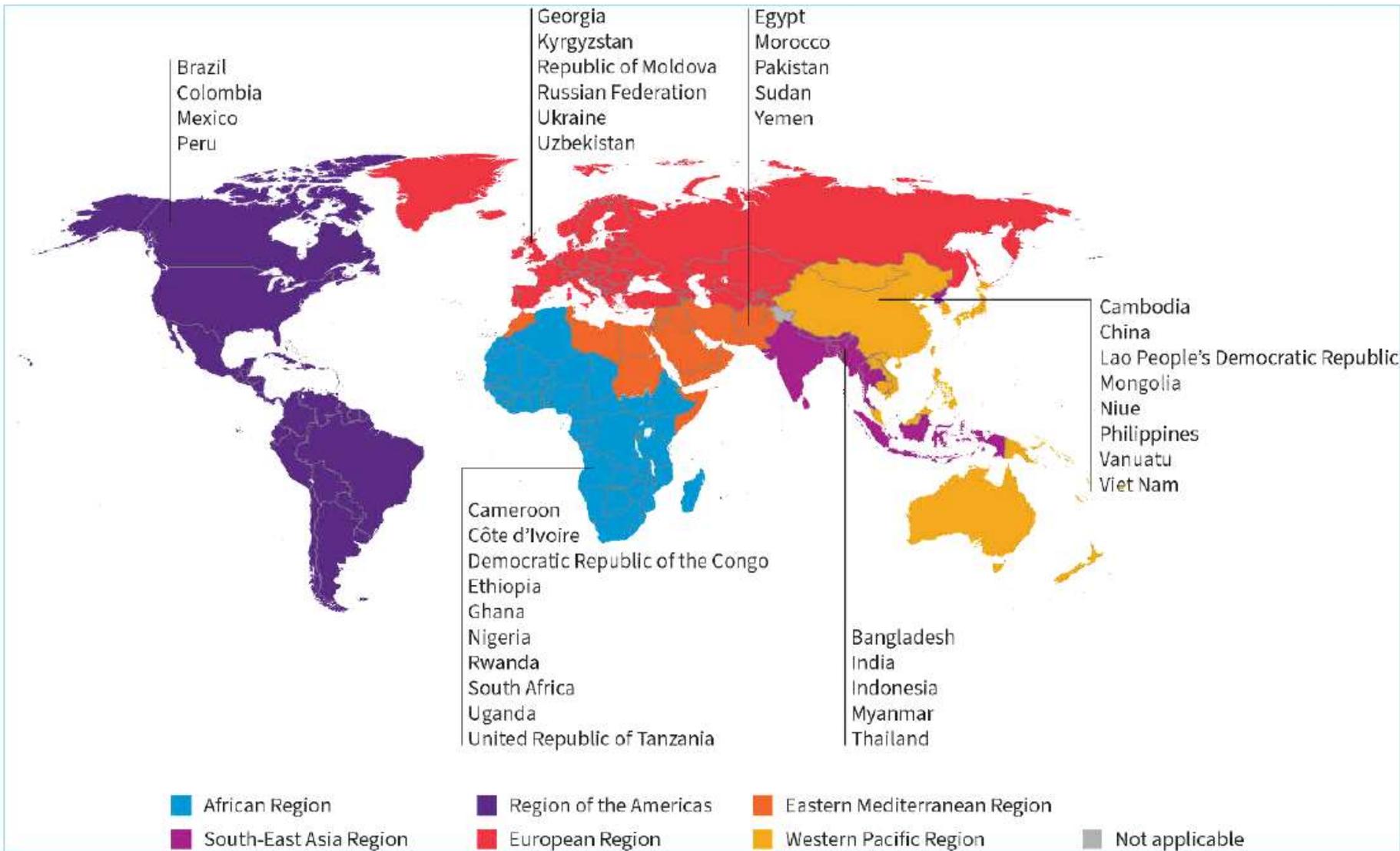
Figure 4. Global Continuum of Care for HBV Infection and 2030 WHO Elimination Targets.

Conceptually, care for chronic HBV infection declines along a continuum that is shown as beginning in 2015 with an estimated 257 million persons with infection. Approximately 22 million persons receive a diagnosis, and an even smaller number (approximately 1.7 million persons) receive treatment. The 2030 targets correspond to predictions made by the WHO: in order to eliminate HBV, 90% of all persons who are infected will need to receive a diagnosis, and 80% of those who need treat-



Mandell

Together, these 38 countries represent nearly 80% of global viral hepatitis infections and deaths, and diverse contexts in terms of disease burden and response.



Ülkelere göre hepatit B hastalık yükü

- Çin, Hindistan ve Endonezya –2022 verilerine göre dünya hepatit B yükünün %50si bu üç ülkede;
- 9 ülke ise hepatit B yükünün üçte ikisini oluşturuyor

Table 2.7. Countries that represent two-thirds of the global disease burden of hepatitis B, 2022



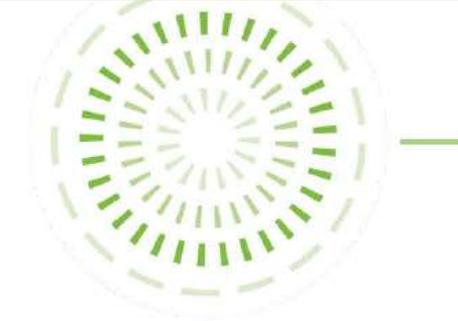
Country	Total hepatitis B infections (all ages)	Proportion of total hepatitis B infections (%)
China	79 700 000	31.5
India	29 800 000	11.7
Indonesia	17 500 000	6.9
Nigeria	14 400 000	5.7
Ethiopia	7 700 000	3.0
Bangladesh	7 200 000	2.9
Viet Nam	6 500 000	2.6
Philippines	5 700 000	2.2
Pakistan	3 800 000	1.5

Yeni enfeksiyonların %63ü Afrikada

63% of new HBV infections in Africa,

18% coverage birth dose in Africa, 48% globally

HCV incidence – improved data IDUs, unsafe medical injections, unsafe injections



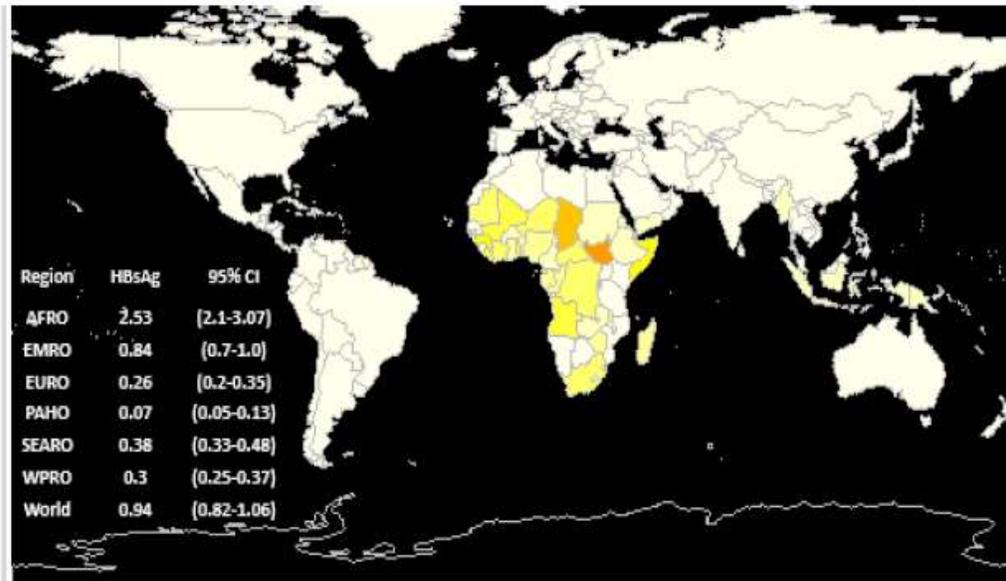
WHO region	Incidence		Mortality	
	New hepatitis B infections	New hepatitis C infections	Number of deaths caused by hepatitis B	Number of deaths caused by hepatitis C
African Region	771 000	172 000	272 000	35 000
Region of the Americas	8 000	176 000	20 000	38 000
South-East Asia Region	266 000	225 000	218 000	42 000
European Region	18 000	126 000	32 000	21 000
Eastern Mediterranean Region	86 000	183 000	41 000	65 000
Western Pacific Region	83 000	98 000	518 000	43 000

Table 2.4. Incidence and mortality of hepatitis B and C virus by WHO region, 2022

4.3 million children (<5 years) have chronic hepatitis B – despite global success of vaccination

70% of all new global infections in sub-Saharan Africa

Global achievement of childhood control (<1% HBsAg in children <5) and achievement of SDG targets (2020) except in SSA



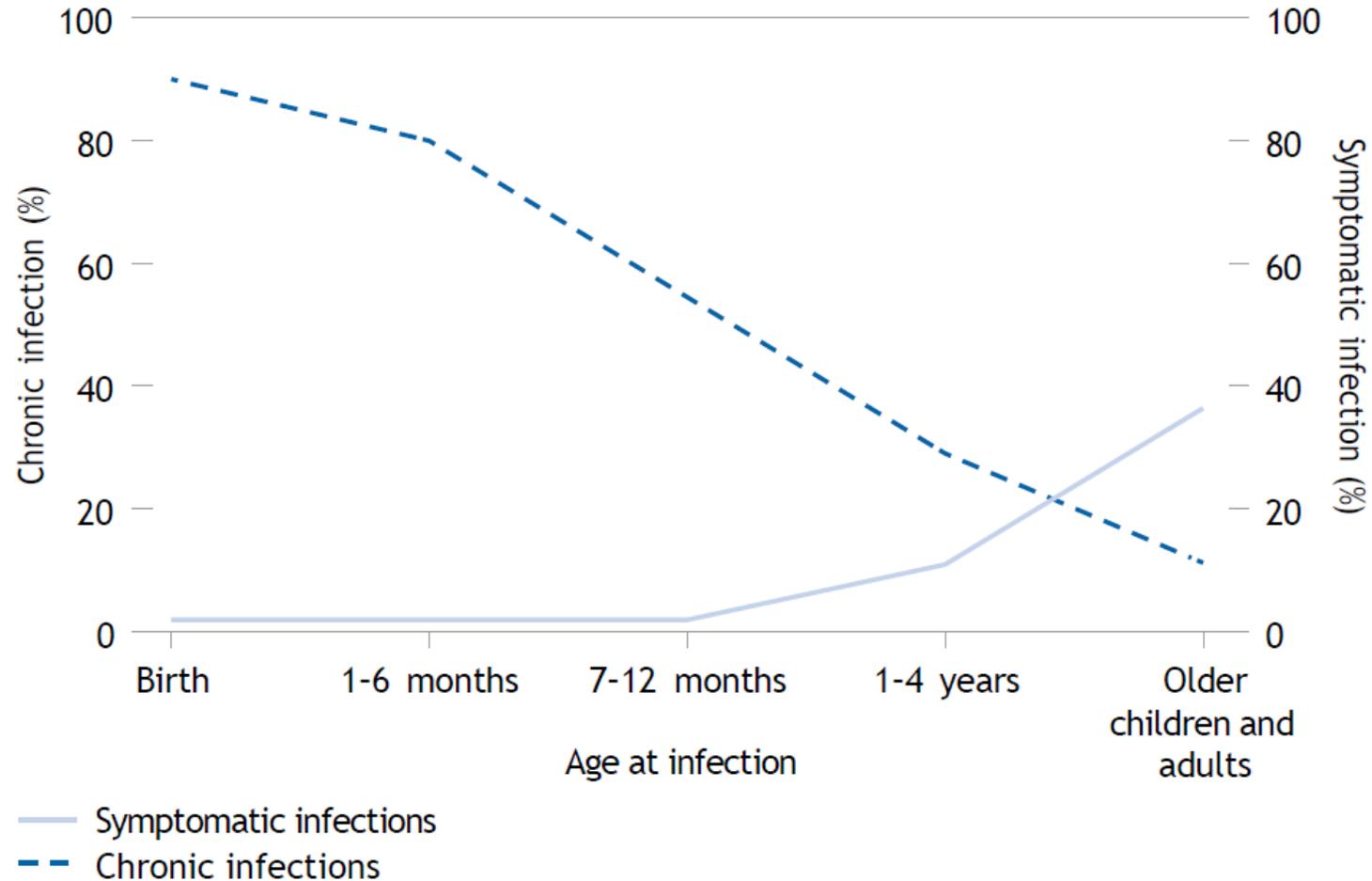
2030 elimination is unachievable without interrupting perinatal infections in Africa

	HBsAg prevalence in children <5	Incident cases (2019)	% Coverage of childhood vaccination 2019	% Coverage of childhood vaccination 2021	Hep B BD 2021	Births attended by skilled HCW (2015-2021)
AFRO	2.3	4,301,454	71	74	17*	65%
EMRO	0.8	722,130	81	82	33	75%
EURO	0.3	147,137	82	91	43	98%
PAHO	0.07	51,446	88	80	59	96%
SEARO	0.38	644,862	89	82	51	87%
WPRO	0.3	363,745	93	90	78	98%
Global	0.9%	6,387,336	84	80	42%	83.6%

Major gaps in HBV vaccination interventions in regions of greatest prevalence

Yaş ile kronikleşme ve semptomatik enfeksiyon ilişkisi

FIGURE 2.1 Outcome of hepatitis B infection by age at infection



Aşılama sonrası dünyada prevalans değişimi

- 1990 ve 2019 arasında, global HBV prevalansında %31 düşme oldu.
- Böylelikle tahmini 85 milyon HBV enfeksiyonu vakası HBV aşısı sayesinde önlenmiştir (Mandell book)



Bulaşma yolları

- HBV enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarına parenteral veya mukozal temas ile bulaşır
- **Perinatal**, kan yolu (perkütan), cinsel yol en önemli bulaş şekilleri
- Horizontal bulaşma (cinsel yol ve diğer yollarla)

HBeAg poz anneden bebeğe geçiş %60-90
HBeAg neg anneden bebeğe geçiş %5-15

TABLE 152.1 Global Seroprevalence Rates and Modes of Transmission of Hepatitis B

CHARACTERISTIC	HIGH	INTERMEDIATE	LOW
Carrier rate (%)	≥8	2-7.99	<2
Distribution	Parts of sub-Saharan Africa (e.g., Western Africa, South Sudan)	Mediterranean basin; Eastern Europe; Central Asia; Southeast Asia; China; Japan; parts of Latin and South America (e.g., Peru, Colombia); Middle East	United States; Canada; Western Europe; Mexico; Australia; New Zealand
Age at infection	Perinatal and early childhood	Childhood	Adult
Mode of transmission	Maternal and perinatal; percutaneous	Percutaneous, sexual	Sexual, percutaneous

Bulaşma yolları

- HBV **en yoğun şekilde kanda** bulunur. **Damardan uyuşturucu** kullanımı ve **kan tx** en önemli bulaş yolları
- Ayrıca semen, tükürük, servikal sekresyon ve gözyaşı dahil nerdeyse çoğu vücut sıvısında bulunur.
- Çevresel yüzeylerde 7 güne kadar canlılığını koruyabilir.
- İkincil bulaşma yolları
 - **İğne batması veya diğer kesici alet yaralanmaları.**
 - **Organ nakli ve diyaliz**
 - **Diş fırçası, traş bıçağı ortak kullanımı**
 - HBV ile infekte hastanın açık yarasına temas
- HBV idrar ter veya dışkıda bulunmaz
- HBV, gündelik temasla bulaşmaz ve hepatit B hastalarının günlük faaliyetleri, temas sporları, okul faaliyetleri veya mesleki eğitimleri kısıtlanmamalıdır (AASLD 2025)
- Evlerde, işyeri ve diğer ortamlarda rutin temas, yemek paylaşımı ve sarılma bulaşma yolu olarak kabul edilmez

Kimlere tarama yapılmalı

- HBV ile temasın artmış olduğu durumlar
 - Orta yüksek HBsAg prevalansı olan ülkelerde doğmuş olanlar
 - HBV-infekte kişilerin aile yakınları
 - HBV infekte kişilerin cinsel partnerleri
 - Bakımevleri veya hapisanede olanlar
 - Cinsel yolla bulaşan hastalık için sağlık kurumuna başvuranlar
 - Tıbbi işlem dışında vücut sıvılarına temas edenler
 - Damardan uyuşturucu kullanan veya daha önce kullanmış olan
 - Diyabet hastaları (glukometre) (CDC önem veriyor)
- Bulaşıcılığı önlemek için HBV taraması (HBsAg [anti-HBc gerekli değil]) önerilenler:
 - Kan doku semen ve vericileri
 - Sağlık çalışanları
 - Gebeler
- İmmünsupresif ilaç alacak olanlar

Effect of hepatitis B surface antibody in patients with core antibody-positive liver transplantation: a systematic review and meta-analysis

Risk of *de novo* hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts – a systematic analysis

Kor antikör pozitif karaciğer naklinde de novo HBV infeksiyonu

- 2011 yılında (Clin Transplant) yapılan bir sistematik analize göre kor pozitif donörden HBV naif (anti-HBs ve anti-HBc negatif) bir hastaya karaciğer nakli yapıldığında de novo enf oranı
 - Profilaksi almayanlarda %58
 - Profilaksi alanlarda ise %11
 - Anti-HBs pozitif alıcılarda profilaksi verilmezse %18 profilaksi alırsa %0
- Yeni bir metaanalizde de novo HBV enf oranı
 - antiHBs koruyucu düzeyde olanlarda ort % 5 (profilaksi alırsa %3 almazsa %7)
 - antiHBs negatif olanlarda profilaksi almazsa %57 alırsa %5

HBsAg pozitif vericiden nakil

- HBsAg pozitif bir vericiden karaciğer dışı organ nakli yapılırsa alıcıya NA+HBIG ile profilaksi verilir
- HBsAg pozitif bir vericiden profilaksi uygulanmaksızın kök hücre nakli yapılırsa HBV bulaşma olasılığı %48- 56'dır. (EASL 2024)
 - Bu durumda ve diğer canlı donasyon durumlarında donöre NA verilmelidir

NA tedavisi ile HBV bulaşmasını azaltabiliriz (PreP)

- HIV prep alan MSM'lerde HBV bulaşının azaldığı gösterildi(AASLD 2025)
- Sağlık çalışanlarında HBVDNA <2,000 IU/ml altına indirilmesi hatta riskli işlem yapanlarda <200 olması bulaşmayı engeller
 - Ancak, bir çalışma HBV DNA <2 milyon IU/ml altında olduğunda iğne batması ile HBV bulaşmasının olmadığını öne sürdü (EASL 2024)
- Bulaşmayı engellemek için tedavi verilebilecek diğer gruplar (AASLD 2025)
 - HBsAg pozitif gebeler (özellike HBV DNA>200 000 IU/ml ise)
 - Çoklu cinsel partneri olan veya korunmasız seks yapan
 - Damardan uyuşturucu kullanan
 - Duyarlı aile üyeleri olanlar

Hepatitis B and C prevalence and incidence in key population groups with multiple risk factors in the EU/EEA: a systematic review

- 52 makale irdelenmiş,
- **HIV enfeksiyonu** olanlarda HBV enfeksiyonu prevalansı 2.9% and 43.4% arasında
- **Hapisede** olanlarda 0.0% ile 25.2% arasında

Table 5.1. Impact and coverage indicators, targets and milestones for viral hepatitis by 2030

	Indicator	Baseline – 2020 ^a	Targets – 2025	Targets – 2030
Impact	Hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence among children younger than 5 years old ^b	0.94%	0.5%	0.1%
	Number of new hepatitis B infections per year	1.5 million new cases 20 per 100 000	850 000 new cases 11 per 100 000	170 000 new cases 2 per 100 000
	Number of new hepatitis C infections per year	1.575 million new cases 20 per 100 000	1 million new cases 13 per 100 000	350 000 new cases 5 per 100 000
	Number of new hepatitis C infections per year among people who inject drugs per year	8 per 100	3 per 100	2 per 100
	Number of people dying from hepatitis B per year	820 000 deaths 10 per 100 000	530 000 deaths 7 per 100 000	310 000 deaths 4 per 100 000
	Number of people dying from hepatitis C per year	290 000 deaths 5 per 100 000	240 000 deaths 3 per 100 000	140 000 deaths 2 per 100 000
Coverage	Hepatitis B – percentage of people living with hepatitis B diagnosed / and treated	30%/30%	60%/50%	90%/80%

- 2022de 1,1 milyon ölüme neden oldu
- Ölüm daha çok HCC veya sirozdan
- HCC dünyada 6. en sık görülen kanser türüdür.
- En çok ölüme yol açan 3. kanser türüdür

Ŗu anki tanı ve tedavi düzeyi devam ettiğinde dünya çapında

- HBV-iliŖkili ölüm 2015 de 858,000 den 2030'da 1,149,000'e
- HCC insidansı 15 yıllık dönemde 644,000 den 857,000'e artacak
- Dekompense siroz vakaları 296,000'den 403,000'e yükselecek
- Doğumda veya erken çocukluk döneminde uygulanan hepatit B aşısı, çoğu endemik bölgede hepatit B insidansını ve prevalansını azaltmada etkili olsa da, son dönem karaciğer hastalığı veya HCC oranlarını 20-40 yıl boyunca etkilemeyecektir (DSÖ 2024 hepatit B rehberi)

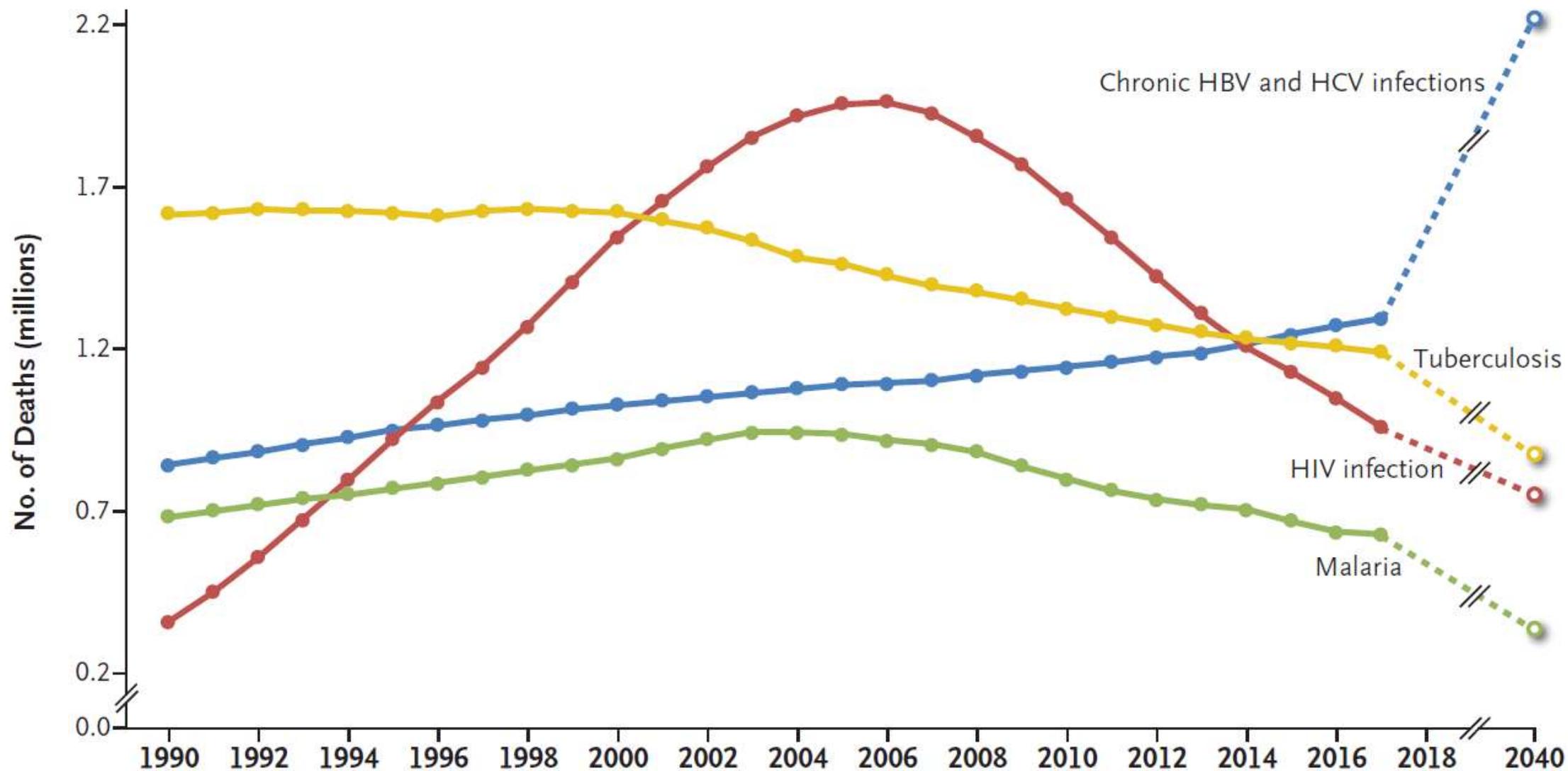
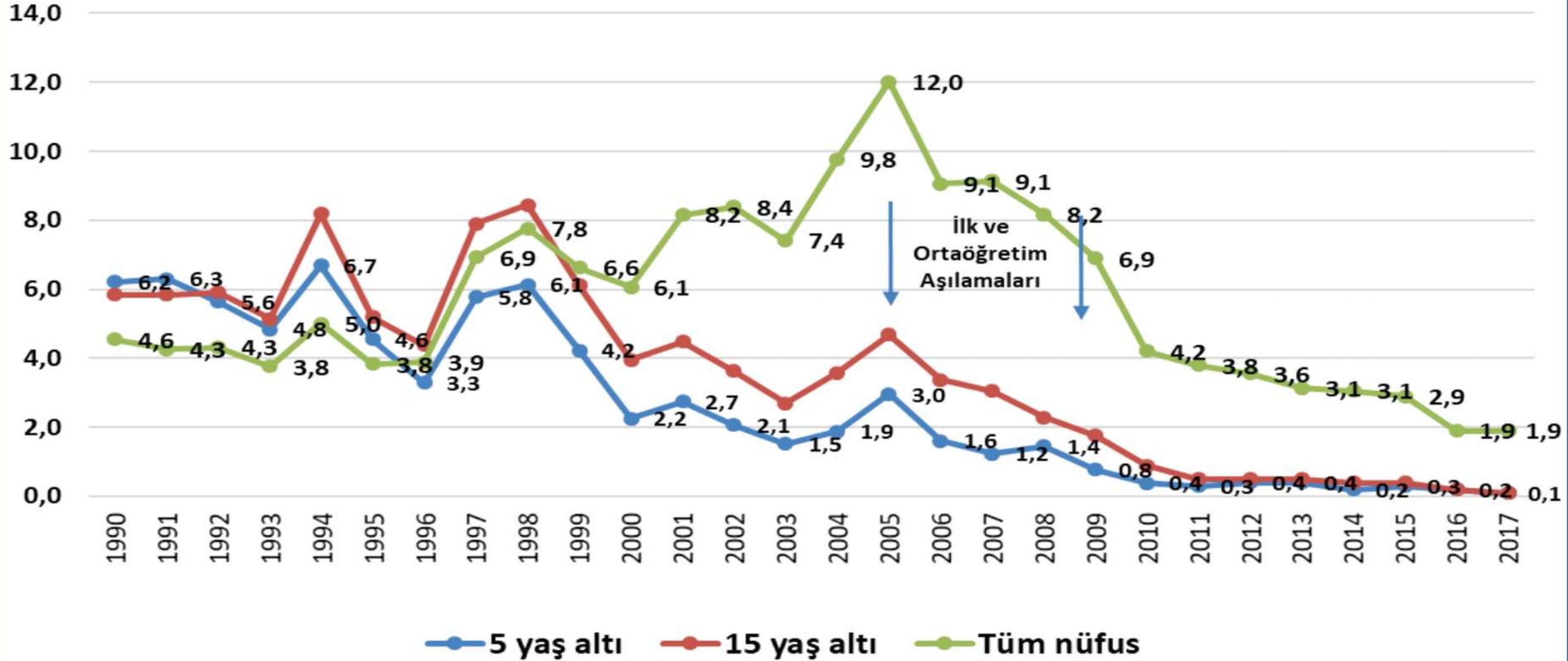


Figure 1. Worldwide Deaths from Chronic Viral Hepatitis as Compared with Deaths from Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection, and Malaria.

As the comparative data on deaths show, chronic viral hepatitis is a major public health challenge. Data on deaths from 1990 to 2017 are from the Institute for Health Metrics and Evaluation as of November 14, 2018 (<http://ghdx>



Ülkemizde HBV epidemiyolojisi

- Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı

**Ülkemizde
Hepatit B
Hastalarının
ancak %12'si
Durumdan
Haberdardır**

Türkiyede HBV prevalansı: Tözün ve ark'nın çalışması (2015)

ORIGINAL ARTICLE

VIROLOGY

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) Acabadem 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

✓ Ülkemizde HBV seroprevalansı → %4

✓ Bölgelere göre HBsAg seroprevalansı;

➤ Ege Bölgesi → %2.3

Marmara Bölgesi → %3.8

Karadeniz Bölgesi → % 6.1

➤ Orta Anadolu Bölgesi → %4.3

Akdeniz Bölgesi → 3.1

Doğu Anadolu Bölgesi → %3.4

➤ Güneydoğu Anadolu Bölgesi → %7.3

- HBsAg pozitif olanların %94.5'i antiHBe (+), %70.2'si HBV DNA (+)
- AntiHBs pozitifliği %31.9 ve AntiHBc pozitifliği %30.6

Nesrin T

Hepatitis B and C rates are significantly increased in certain solid tumors: A large retrospective study

Belli solid tümörlerde Hepatit B ve C oranları artmıştır

- 2000 ve 2014 yılları arasında, onkoloji kliniğine başvuran 8322 kanser hastasının 3890'unda hepatit serolojisi çalışılmış, Kontrol grubu 96000 kişi
- Kontrol grubunda,
 - HBsAg pozitiflik oranı %3.3
 - Anti-HCV pozitifliği %0.84.
- Kanser hastalarında,
 - HBsAg pozitiflik oranı %3.65
 - Anti-HCV %1.2.
- HBsAg pozitiflik oranı kontrol grubuna göre yüksek çıkan kanserler
 - Baş boyun kanseri(5.88%; P = 0.02),
 - Rektum (5.6%; P = 0.025),
 - Mide ve özefagus kanseri (5.88%; P = 0.025)



Article

Prevalence and Screening Rates of Hepatitis B and Hepatitis C Infections in Adult Patients with Solitary Organ Tumors

Seyhmus Abakay¹, Hüseyin Döngelli^{1,*} , Nilay Danış² , Halil İbrahim Ellez³ , Göksel Bengi²,
Tuğba Yavuzşen³ and Hüseyin Salih Semiz³

- Onkolojik hastaların taramalarından elde edilen veri, İzmir DEÜ
- 2016-2022 arasında onkolojiye başvuran 15902 hasta, sadece %13üne hepatit tarama yapılmış. AntiHBc total 1681 hastaya ve HBsAg ise 2181 hastaya bakılmış. Yaş ortalaması 63 yıl.
- HBsAg %3,3
- Anti-HBc %34,5

Table 2. Classification of HBsAg-screened patients by HBV serologic status (n = 2181).

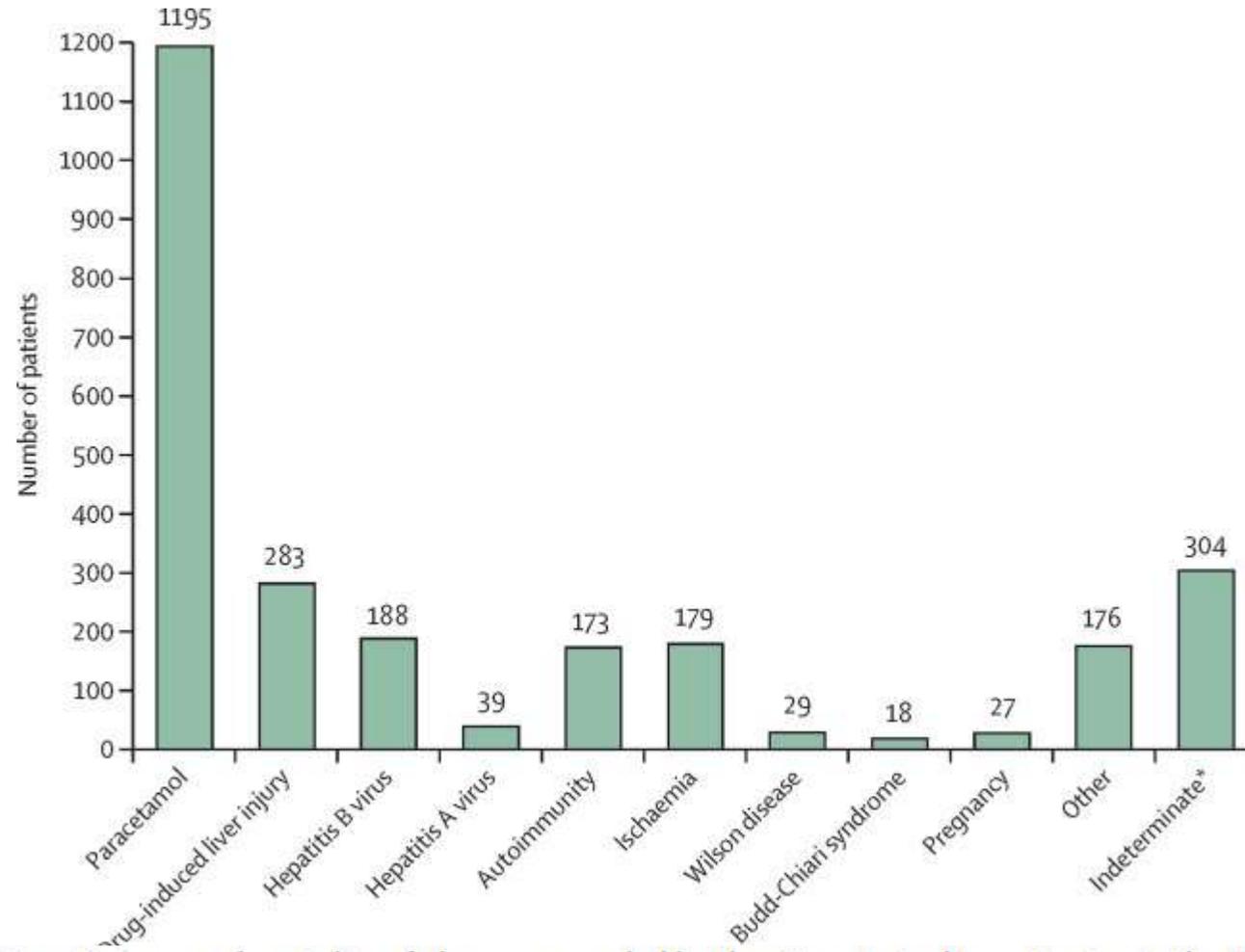
Serological Profile	N	%
Susceptible	845	38.7
Immunized via vaccine	213	9.8
Immunized after HBV infection	362	16.6
Chronic inactive infection	72	3.3
Isolated anti-HBc IgG positive group	137	6.3
Incomplete serologic data; HBV status undetermined	552	25.3

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

Anti-HBs Levels 18–26 Years After the Initial Hepatitis B Vaccination Series in a Low-to-Medium Prevalence Region: Is a Booster Dose or a Second Vaccine Series Necessary?

- Öğrencilerde HBsAg prevalansı %0,83

Dünyada akut karaciğer yetmezliği nedenleri



Hepatit B %8inden sorumlu

Figure 1: Causes of acute liver failure, as recorded by the site principal investigator in the US Adult Acute Liver Failure Study Group Registry

Data were collected between Jan 1, 1998 and March 31, 2019. The total number of patients enrolled is 2614; paracetamol accounts for 46% of cases, 12% of cases have indeterminate causes, and drug-induced liver injury accounts for 11% of cases. *The number of patients with acute liver failure with an indeterminate cause decreased to 161, or 5.5% of the total, after review.¹

Perinatal yolla kronik HBV'ye yakalananların tahmini 8%–25%'i HBV ye bağlı siroz veya HCC den ölür (Sleisenger gastro book)

Tedavi almamışlarda 10 yılda HBsAg pozitiflerde karaciğere bağlı ölüm oranı erkeklerde 4.8% kadınlarda 1.2%

HCCden ölüm dekompanse sirozdan ölümün 2 katıdır

Tedavi almamışlarda histolojik durumun prognoza etkisi

	5 yıllık sağkalım	15 yıllık sağkalım
Hafif kronik hepatit B	%97	%77
Orta-ciddi kronik hepatit B	%86	%66
Siroz	%55	%40

Yıllık siroza gidiş
%1-10 arası
5 yılda siroza gitme
%8-38

Türkiyede sirozun etyolojisi

Table 2. Etiologies of Cirrhosis Before and After 2010

Etiology of Cirrhosis	Years: 2000-2009 (%)	Years: 2010-2020 (%)	P
HBV	41	27	<.05
HCV	12	11	.56
DELTA	8	2	<.05
MASLD	12	25	<.05
Cryptogenic	9	12	<.05
Alcohol	5	10	<.05
Autoimmune liver disease	7	7	.66
Others	8	7	.53

- Üçbilek E, Yıldırım AE, Ellik Z, et al. Changing trends in the etiology of cirrhosis in Türkiye: A multicenter nationwide study. *Turk J Gastroenterol.* 2024;35(10):772-777.
- Türkiyede 28 merkezden toplanan 4950 siroz hastasının verileri

Changing Trends in the Etiology of Cirrhosis in Türkiye: A Multicenter Nationwide Study

Enver Üçbilek¹, Abdullah Emre Yıldırım², Zeynep Ellik³, İlker Turan⁴, Büşra Haktanıyan⁵, Berk Orucu⁵, Mehmet Demir⁶, Mukaddes Tozlu⁷, Nimet Yılmaz⁸, Yasemin Balaban⁹, Ahmet Uyanıkoğlu¹⁰, Mesut Akarsu¹¹, Ramazan Yolaçan¹², Orhan Sezgin¹, Kendal Yalçın¹², Murat Aladağ¹³, Bilal Toka¹⁴, Ayşe Kefeli¹⁵, Aslı Örmeci¹⁶, Alper Yurçü¹⁷, Sami Fidan¹⁸, Genco Gençdal¹⁹, Ufuk Avcıoğlu²⁰, Ayhan Hilmi Çekin²¹, Berat Ebik²², Eylem Karatay²³, Murat Akyıldız¹⁹, Aydın Şeref Köksal²⁴, Osman C. Özdoğan²⁵, Zeki Karasu⁴, Ramazan Idilman²⁶,
Member of the TASL Viral Hepatitis Special Interest Group

¹Department of Gastroenterology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Türkiye

Türkiyede karaciğer transplantasyonu sebepleri

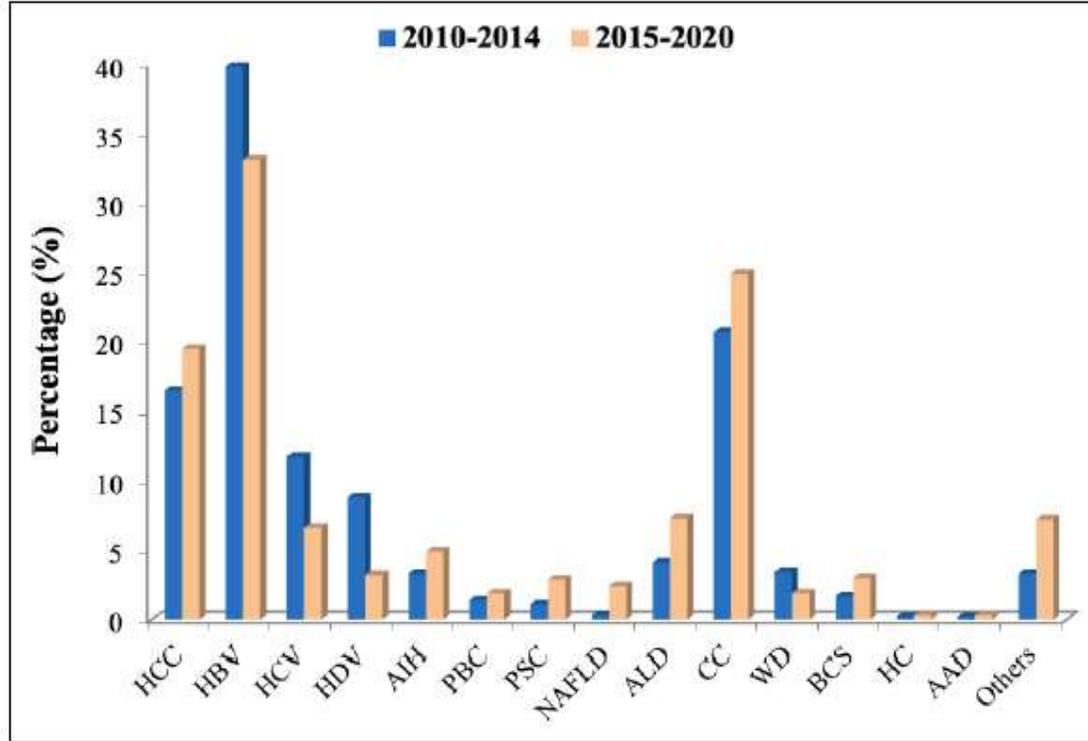


Figure 2. Indications for liver transplantation before January 2015 and after January 2015.

- Kronik viral hepatit 46.4% (HBV 35.2%)
- Kriptojenik siroz (CC) 23.5%,
- HCV infeksiyon (8.2%),
- Alkole bağlı karaciğer hast (ALD) (6.2%).
- HBV %40'dan %33'e geriledi
- Yağlı karaciğere bağlı tx arttı

HEPATOLOGY FORUM

doi: 10.14744/hf.2023.2023.0010

Changing trends in the etiology of liver transplantation in Türkiye: A multicenter study

• Mesut Akarsu¹, • Suleyman Dolu¹, • Murat Harputluoglu², • Sezai Yilmaz², • Murat Akyildiz¹, • Genco Gencdal³

Kronik HBV enfeksiyonunda HBe/anti-HBe serokonversiyonu

- Spontan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu çoklukla 30-40 yaşına kadar herhangi bir dönemde oluşur (ort yaş 31 yıl),
- Uzun dönem çalışmalara göre, spontan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu sonrası 11 yıllık dönemde çoğu remisyonunda kalmasına karşın HBe negatif reaktivasyon hepatiti gelişme olasılığı %15-33 arasındır. Yüksek risk:
 - HBV DNA >2,000 IU/ml,
 - Serokonversiyonu geç yaşta oluşan (özellikle >40 yaş üzeri).
- Spontan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu sonrası hastada antiviral tedavi endikasyonu doğmazsa gelecekte HBsAg seroklirensi ihtimali artar (25 yılda %38-45).

HCC

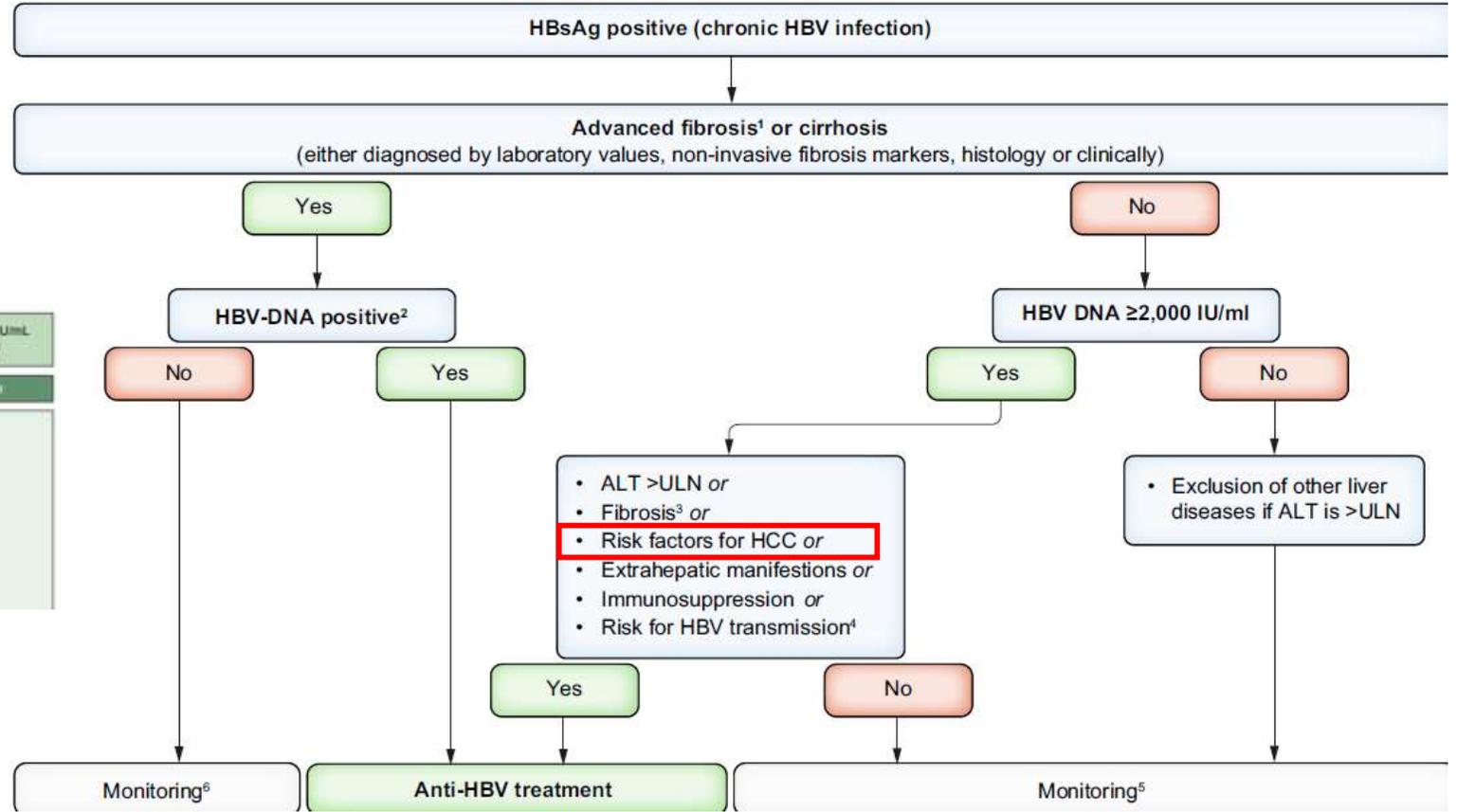
- Dünyada HCC vakalarının yarısı kronik HBV'ye bağlı,
 - En yüksek oran Sahra altı Afrika and Asya'da.
- Tedavi edilmeyen HBV kronik taşıyıcılarının yaşam boyu HCC riski yaklaşık %20 ila %40 olarak tahmin edilmektedir.
- Normal popülasyona göre 10-25 kat fazladır.
- Çoğunluğu siroz olduktan sonra oluşur ama siroz olmadan da gelişir
 - Yıllık insidans inaktif taşıyıcıda (%0.03), kompanse sirozda %2,03)
- HBV enfeksiyonu alındıktan sonra ortalama 30 yıl sonra oluşur

Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016 Sep;36(9):1239-51. doi: 10.1111/liv.13142. Epub 2016

HCC riski yüksek olan kronik HBV tedavi edilmeli

- NA'lar ile tedavi HCC riskini %30- 80% oranında azaltıyor.

HBV DNA <2,000 IU/mL ALT ≤ULN	HBV DNA <2,000 IU/mL ALT >ULN	HBV DNA >2,000 IU/mL ALT <2x ULN	HBV DNA >2,000 IU/mL ALT >2x ULN
Inactive	Indeterminate	Hepatitis B	Immune active
<ul style="list-style-type: none"> • Monitor HBV DNA and ALT q 3-6 months for first year then q 6-12 months • Assess for signs of cirrhosis • Reassess need for HBV treatment at each visit 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate for other etiologies of liver disease and treat accordingly • Monitor HBV DNA and ALT q 3-6 months for first year then q 6 months • Assess for signs of cirrhosis • Reassess need for HBV treatment at each visit 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider treatment based on shared decision-making after discussion of risks and benefits, and factors associated with increased risk for HCC including male sex, age >40, platelet count <100k • If treatment is not initiated: <ul style="list-style-type: none"> • Monitor ALT and HBV DNA q 3 months for first year then q 6 months • Assess for signs of cirrhosis • Reassess need for HBV treatment at each visit 	<ul style="list-style-type: none"> • Treat



Clearance of HBsAg by the age of 50 years appears to decrease the risk of HCC.

Table 8. Risk factors that have been associated with HCC risk in individuals with chronic HBV infection.

Risk factor	Comments and references
Viral factors	
HBV DNA*	Non-linear risk starting with >2,000 IU/ml ^{111,161,163} Highest risk in HBeAg-positive individuals with 6-7 log ₁₀ IU/ml (lower risk if HBV DNA is ≥8 log ₁₀) ²⁰⁷
HBsAg	High HBsAg (≥1,000 IU/ml) in HBeAg-negative individuals ¹⁶³
HBeAg*	In overall analyses, positive HBeAg (in individuals older than 30 years) is associated with HCC ^{163,166,167}
HBcrAg	Prognostic marker for occurrence and recurrence; ^{164,165,208} importance of HBcrAg in HBeAg-negative infection ²⁰⁹
HBV genotype	Genotype C, ¹⁹⁷ genotype A (e.g. in The Gambia ¹⁹⁹), genotype F in Alaska native persons, ¹⁹⁷ genotype D in India ²¹⁰
Core promoter mutations	Present ^{169,211}
Viral coinfections	HDV, ^{212,213} HCV, ^{167,184,214} HIV ²¹⁵
Host factors	
Cirrhosis	Strongest risk factor for HCC ^{161,167,169} HCC risk remains after viral suppression ^{170,171}
Low platelets*	Indicator for cirrhosis ¹⁹⁵
Family history of HCC	Independent risk factor in all phases of chronic HBV infection ^{192,193,216}
Age*	HCC risk increases with age, with most studies focusing on individuals older than 30 years. ^{161,185} Evidence increases with age ≥35, ¹⁶⁶ ≥40, ¹⁶³ ≥50. ¹⁶⁷ HCC risk varies in different age groups for men and women and for different ethnic groups ¹⁹¹
Sex*	Higher risk among males ^{161,166,169,185}
ALT*	Elevated (or in the upper normal range) ^{163,166,167,185}
Type 2 diabetes mellitus (T2D)	T2D is independently associated with HCC. ^{183,217,218} Glycaemic burden is associated with HCC. ²¹⁹ T2D is included in HCC risk scores ^{168,218} However, one analysis showed that T2D was not independently associated with HCC in chronic HBV infection ¹⁷⁹
Steatotic liver disease (SLD)	Conflicting data: - Increased risk of HCC and cirrhosis ¹⁸⁸ - Lower risk of HCC, cirrhosis, and mortality ^{180,182,189}
Body mass index (BMI)	High BMI ≥30, ¹⁷⁹ HR stronger in females ¹⁷⁸
Metabolic syndrome	Multiple (≥3) metabolic risk factors or increasing burden of metabolic dysfunction are associated with HCC ^{180-182,190}
Cigarette smoking	Present ^{181,184-187}
Alcohol consumption	Heavy alcohol intake ≥60 g/d ¹⁶¹
Ethnicity	Evidence low or absent: - Birth in Africa/Oceania: linked to very early-onset HCC ¹⁹⁴ - Sub-Saharan Africans with HBV in Europe: lower HCC incidence, similar risk factors to general population ¹⁹⁵ - Western vs. Eastern studies: no significant age-adjusted differences in HCC incidence ¹⁶¹

HBV DNA ile sirozun HCC riski çok yüksek

- Chen C-J, Yang H-I, Iloeje UH, **REVEAL-HBV Study Group**. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S72–S84.
- HBV DNA >2,000 IU/ml olduğunda siroz, son dönem karaciğer hastalığı (SDKH) ve HCC riski artmıştır (11 yıl izlem)
- HBVDNA>200 000 IU/ml ise kümülatif siroz insidansı %36
- Özellikle HBVDNA>200 000 IU/ml ise HCC riski ciddi artmıştır (non linear ilişki)

Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA Level. *J Am Med Assoc* 2006;295:65–73

Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686.

Chen X, Wu F, Liu Y, Lou J, Zhu B, Zou L, et al. The contribution of serum hepatitis B virus load in the carcinogenesis and prognosis of hepatocellular carcinoma: evidence from two meta-analyses. *Oncotarget* 2016;7:49299

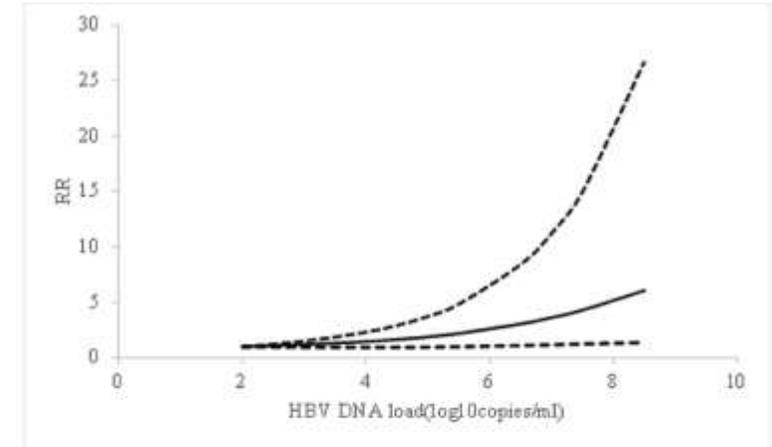


Figure 3: The shape of association between HBV DNA level and HCC risk, with restricted cubic splines in random-effects dose-response model. The solid line and the short dash line represent the estimated relative risks and corresponding 95% CIs, respectively.

HCC risk faktörleri, viral faktörler

Risk faktörü	Yorum
HBV DNA	>2,000 IU/ml üzerinde risk non-lineer artıyor HBeAg pozitif olup HBVDNA 6-7 log10 IU/ml olanlarda risk yüksek (HBV DNA \geq 8 log10 ise risk düşük)
HBsAg	HBeAg negatiflerde HBsAg yüksek ise (\geq 1,000 IU/ml)
HBeAg	30 yaşını geçenlerde HBeAg pozitifliği HCC ile ilişkili
HBcrAg	Yüksekse HCC riski artıyor, HBeAg negatif enfeksiyonu ayırma gücü var
HBV genotip	Genotip C (Asya), genotip A (örn; Gambiada), genotype F Alaska yerlilerinde, genotype D hindistanda
Kor promoter mutasyonları	Varsa risk artar
Viral koinfeksiyonlar	HDV, HCV, HIV

HCC risk faktörleri, konakla ilişkili

Risk faktörü	Yorum
Siroz	HCC için en güçlü risk faktörü, tedavi altında bile risk devam eder
Düşük trombosit sayısı	Siroz endikatörü
Ailede HCC hikayesi	Kronik enfeksiyonun tüm fazlarında bağımsız risk faktörü
Yaş	30 yaş sonrası giderek risk artıyor, 35, 40, 50 yıl sonrası kanıt artıyor, kadın ve erkek arasında, etnisiteye göre yaş sınırları değişebilir
Cinsiyet	Erkeklerde artıyor
ALT	Artığında ya da üst sınıra yakın olduğunda
Tip 2 Diyabet	Bağımsız risk faktörü, risk skorlarında yer alıyor, bir analize göre bağımsız risk fak değil
Yağlı KC hastalığı	Veriler çelişkili
BMI	BMI \geq 30 olduğunda özellikle kadında risk artıyor
Metabolik sendrom	\geq 3 metabolik risk faktörü varsa
Sigara	Kanıt var
Alkol	\geq 60 gr/gün alımı
Etnisite	Kanıt düzeyi düşük, doğu ve batı toplumları arasında fark yok

HCC risk faktörleri, Çevresel faktörler (EASL2024)

Risk faktörü	Yorum
Aflatoksin B1	Yüksek maruziyetli bölgelerde, AFB1 ve HBV sinerjik olarak HCC riskini artırır; aflatoksin maruziyetinin azaltılması HCC vakalarını %23 oranında düşürebilir.
Hava kirliliği	Katkısı var

Gri bölgede olanlarda HCC risk faktörleri

- Lai JC, Wong GL, Tse YK, Hui VW, Lai MS, Chan HL, Wong VW, et al. Histological severity, clinical outcomes and impact of antiviral treatment in indeterminate phase of chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2024.
- Gri bölgede olanlar
- 103 çalışma, 34,017 hasta, artmış HCC risk faktörleri
 - Yaş (özellikle >40 yaş)
 - Erkek cinsiyet
 - HBeAg pozitifliği
 - Trombosit sayı düşüklüğü
- 30 yaşında HBeAg pozitif bir erkeğin HCC riski, 40 yaşında HBeAg negatif bir erkeğe eşit
- Gri bölgede olanlara tedavi verilmesi HCC riskini azaltıyor, HBeAg neg için ?

Gri bölgede olanlar tüm hastaların %40'ına ulaşabilir

HBeAg negatiflerde HCC ve siroz ilişkili faktörler

- HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olanlarda hastalık progresyonu ve HCC gelişiminin en az gözlendiği grup HBVDNA<2000 IU, ALT normal olan grup, tedavi gerektirmiyor
- ALT normal bile olsa HBV DNA \geq 20,000 IU/ml olanlarda artıyor, (REVEAL çalışması ve Gambiyadan PROLIFICA kohort çalışması)
- Kant. HBsAg düzeyi \geq 1,000 IU/ml (HBV DNA<2000 olsa bile) artmış HCC riski
- İnaktif taşıyıcı olanlarda yaşla birlikte HCC riski artar,
 - Özellikle 40 yaş üstü olmak, erkek olmak, trombosit sayısı <180,000 veya ileri fibrozu olmak tedavi endikasyonu (AASLD 2025)

HCC risk tahmin modelleri

- Tedavi öncesi ve tedavi sırasında, HCC riski yıllık %0,2'nin üzerindeyse tarama gerekir
- Yaş
- Cinsiyet,
- HBeAg status,
- Serum HBV DNA levels,
- ALT,
- Kantitatif HBsAg düzeyleri
- Trombosit seviyesi veya LSM

Table 5. HCC risk prediction models

Prediction model	Patients	Antiviral therapy	Variables	Cutoff	Cumulative incidence of HCC	NPV (%)
GAG-HCC ⁵⁶	820 Asian (Hong Kong)	Treatment-naïve	Age, gender, HBV DNA, cirrhosis	Low (≤ 100) High (> 100)	-	99% at 10 years
CU-HCC ⁸⁷	1,005 Asian (Hong Kong)	Treatment-naïve	Age, HBV DNA, cirrhosis, albumin, bilirubin	Low (< 5) Intermediate (5–19) High (> 19)	Low (2.2% at 10 years) Intermediate (14.5% at 10 years) High (29.4% at 10 years)	97.8% at 10 years
REACH-B ⁸⁵	3,584 Asian (Taiwan)	Treatment-naïve	Age strata, gender, HBV DNA, ALT, HBeAg	Low (0–5) Intermediate (6–11) High (12–17)	Low (0.5% at 10 years) Intermediate (8.4% at 10 years) High (81.6% at 10 years)	98% at 10 years
LSM-HCC ⁸⁸	1,035 Asian (Hong Kong)	38% on antiviral therapy	Age, HBV DNA, albumin, LSM	Low (0–10) High (11–30)	Low (0.6% at 5 years) High (8.8% at 5 years)	99.4% at 5 years
THRI ⁹¹	2,079 (396 HBV) Western (Canada)	Regardless of antiviral therapy	Age, gender, platelet, etiology	Low (< 120) Intermediate (120–240) High (> 240)	Low (2.7% at 10 years) Intermediate (9.8% at 10 years) High (32.1% at 10 years)	-
mREACH-B ⁹⁶	192 Asian (Korea)	ETV	Age, gender, ALT, HBeAg, LSM	Low (< 10) High (≥ 10)	Low (5.6% at 5 years) High (20.6% at 5 years)	96.8% at 5 years
PAGE-B ⁸⁸	1,325 Western (Europe)	ETV or TDF	Age, gender, platelet	Low (0–9) Intermediate (10–17) High (≥ 18)	Low (0% at 5 years) Intermediate (3% at 5 years) High (17% at 5 years)	100% at 5 years
mPAGE-B ⁹¹	2,001 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, platelet, albumin	Low (0–8) Intermediate (9–12) High (≥ 13)	Low (0.7% at 5 years) Intermediate (5.1% at 5 years) High (18.4% at 5 years)	-
CAGE-B ⁹⁴	1,427 Western (Europe)	ETV or TDF	Age, cirrhosis, LSM	Low (0–5) Intermediate (6–10) High (11–16)	Low (0% at 12 years) Intermediate (1.8% at 12 years) High (15.4% at 12 years)	100% at 12 years
SAGE-B ⁹⁴	1,427 Western (Europe)	ETV or TDF	Age, LSM	Low (0–5) Intermediate (6–10) High (11–15)	Low (0% at 12 years) Intermediate (4.0% at 12 years) High (13.8% at 12 years)	100% at 12 years
FSAC ⁹⁷	5,147 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, cirrhosis, non-invasive fibrosis marker (FIB-4, APRI) response	Low (≤ 2) Intermediate (3–8) High (≥ 9)	Low (0.4% at 10 years) Intermediate (7.5% at 10 years) High (36.3% at 10 years)	99.0% at 10 years
mPAGE ¹⁵ -B ⁹⁰	2,184 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, platelet, LSM	Low (< 12) Intermediate (12–24) High (≥ 24)	Low (0.5% at 5 years) Intermediate (4.3% at 5 years) High (18.1% at 5 years)	-

HCC, hepatocellular carcinoma; NPV, negative predictive value; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; LSM, liver stiffness measurement; FIB-4, fibrosis-4; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.

Table 12. Available HCC risk scores (adapted from^{218,434,435}).

Score	Variables	Comments and risk cut-offs
REACH-B	Age, sex, HBeAg, HBV DNA, ALT	Developed for treatment-naïve patients, Low: 0-7; Intermediate: 8-12; High: ≥13
mREACH-B	Age, sex, HBeAg, ALT, LSM	Tailored to antiviral therapy, Low: 0-5; Intermediate: 6-11; High: ≥12
PAGE-B	Age, sex, platelets	Simple risk score for NA therapy: Low: 0-9; Intermediate: 10-17; High: ≥18
mPAGE-B	Age, sex, platelets, albumin	Modified version of the original PAGE-B score: Low: 0-8; Intermediate: 9-12; High: ≥13
PAGED-B	Age, sex, platelets, HBV DNA (5-8 log ₁₀ IU/ml), diabetes	Modified for HBeAg-positive individuals: Low: <7; High: ≥7
CAGE-B	Age (at year 5#), baseline cirrhosis, LSM (year 5#)	Low: 0-5; Intermediate: 6-10; High: ≥11
SAGE-B	Age (at year 5#), LSM (year 5#)	Low: 0-5; Intermediate: 6-10; High: ≥11
HCC-RESCUE	Age, sex, cirrhosis	Low: 18-64; Intermediate: 65-84; High: ≥85
CAMD	Age, sex, cirrhosis, T2DM	Low: 0-7; Intermediate: 8-13; High: ≥14
AASL-HCC	Age, sex, cirrhosis, albumin	Low: 0-5; intermediate: 6-19; High: ≥20
aMAP	Age, sex, albumin, bilirubin, platelets	Low: 0-49.9; Intermediate: 50-59.9; High: ≥60
REAL-B	Age, sex, cirrhosis, platelets, alcohol, T2DM, AFP	Low: 0-3; Intermediate: 4-7; High: 8-13
GAG-HCC	Age, sex, HBV DNA, core promoter mutations, cirrhosis	Low: 0-100; High: >100
CU-HCC	Age, albumin, bilirubin, HBV DNA, cirrhosis.	Low: 0-4; Intermediate: 5-19; High ≥19
LSM-HCC	Age, serum albumin, HBV DNA, LSM	Modified version of the CU-HCC: Low: 0-10; High: 11-30
RWS-HCC	Age, sex, cirrhosis, AFP	Low: <4.5; High: ≥4.5
NGM1-HCC, NGM2-HCC	Age, sex, family history of HCC, alcohol consumption habit, ALT, HBeAg, HBV DNA, HBV genotype	Nomograms, no cut-offs

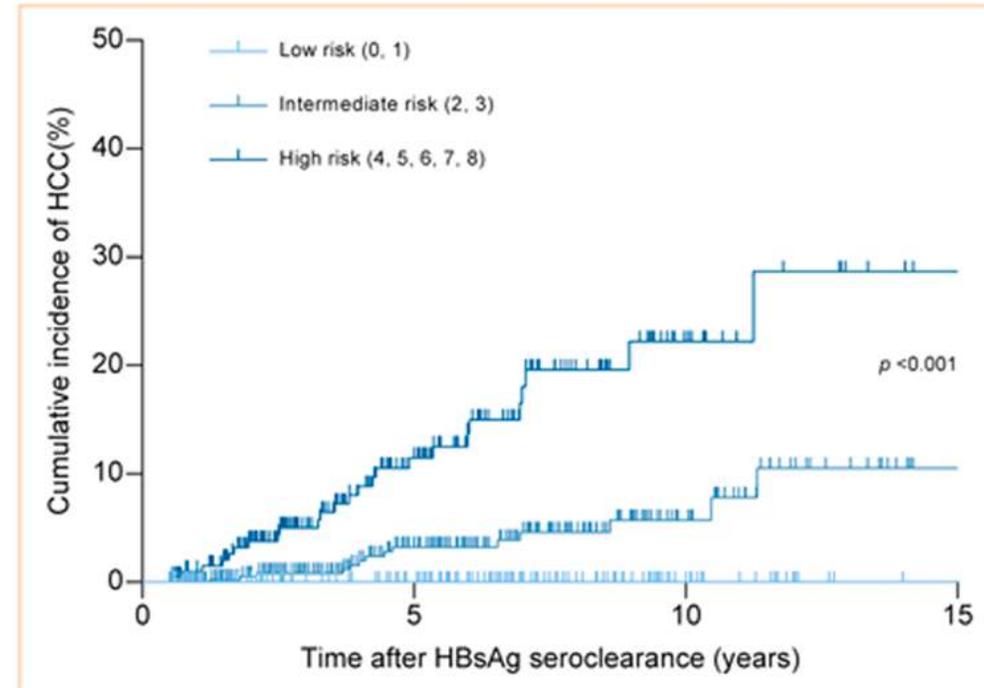
AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; LSM, liver stiffness measurement; NA, nucleos(t)ide analogue; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

#at year 5 of antiviral treatment.

Yang H A risk prediction model for hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance: Yaş, siroz varlığı, ailede HCC hikayesi ve alkol alımına göre skoreleme

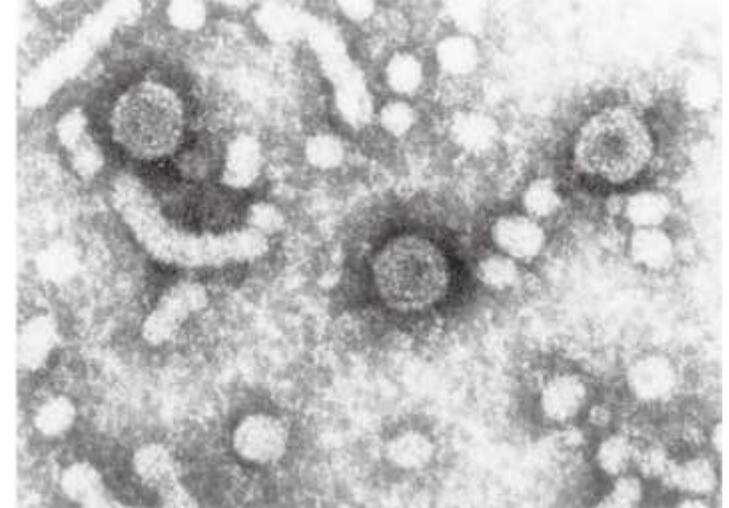


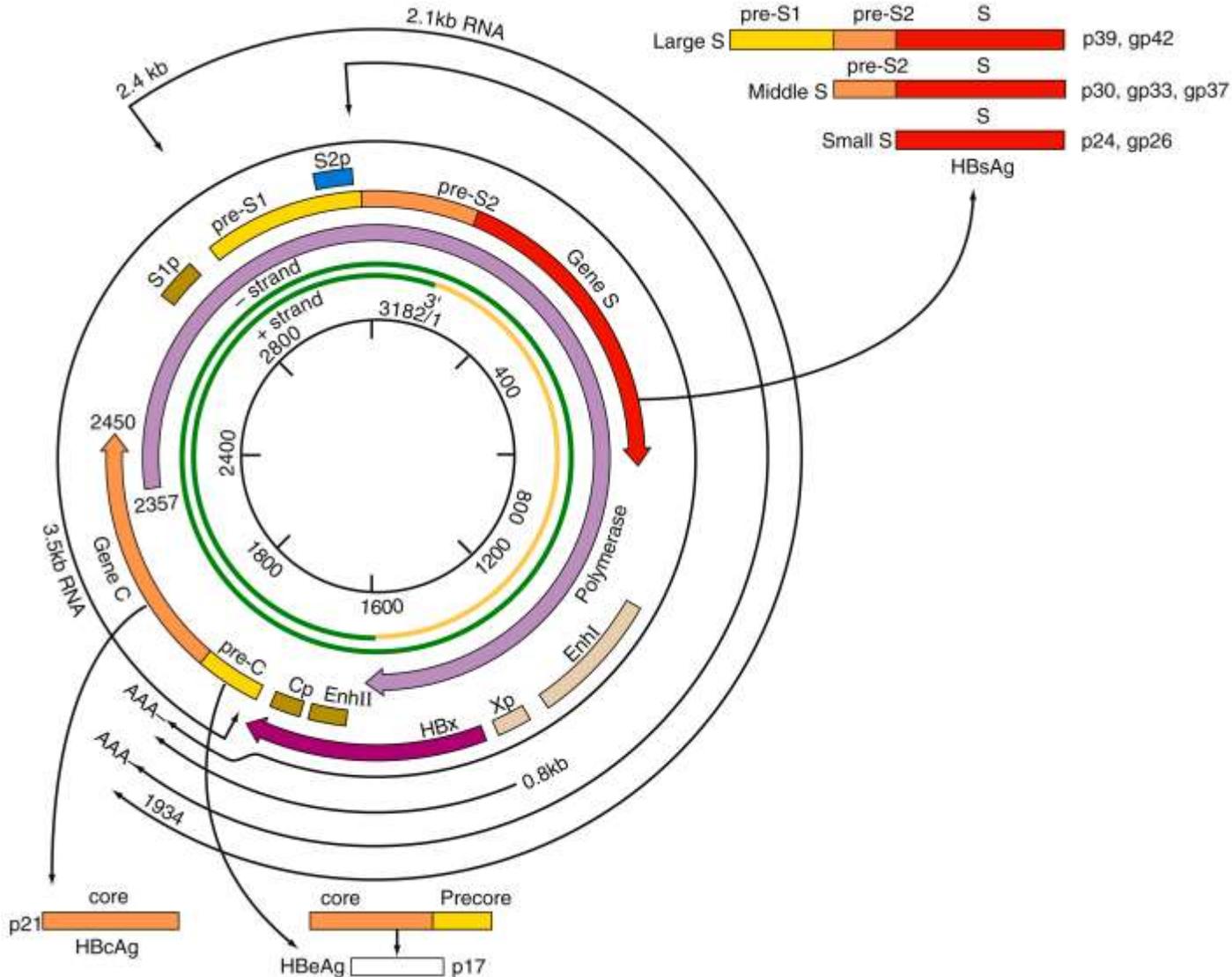
	Risk score
Age (10-year increment)	
<40	0
≥40, <50	1
≥50, <60	2
≥60	3
Cirrhosis	
No	0
Yes	2
Family history of HCC	
No	0
Yes	1
More than moderate drinking	
No	0
Yes	2



HBV Viroloji

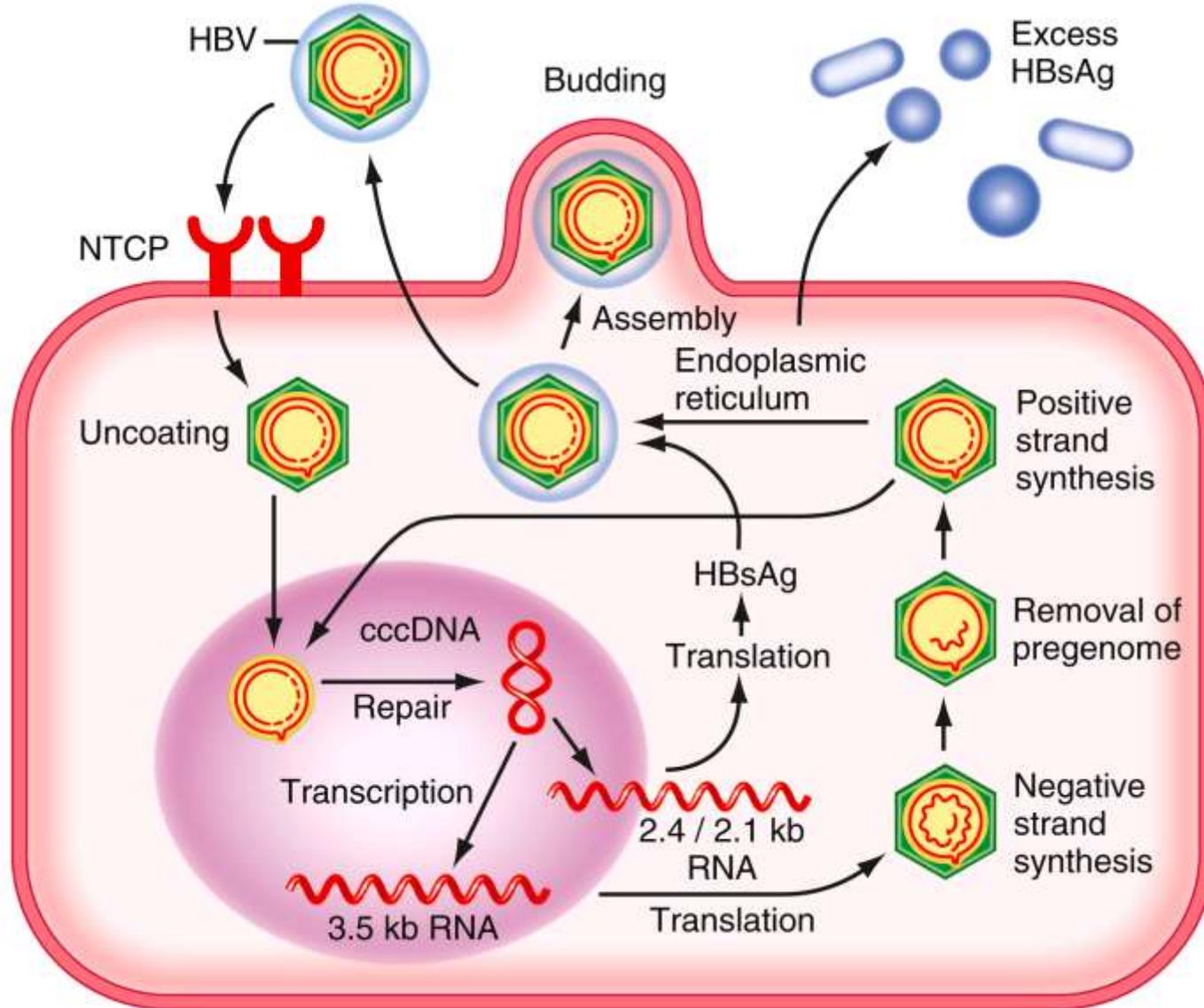
- Hepadnaviridea ailesinden bir DNA virüsüdür
- HBV küçük (3.2 kb) bir virüstür, gevşek sirküler parsiyel çift sarmallı DNA'sı vardır.
- Replikasyon sırasında RNA şablonundan DNA sentezi yapar (ters transkriptaz aktivitesi vardır)
- S,C,P,X proteinleri



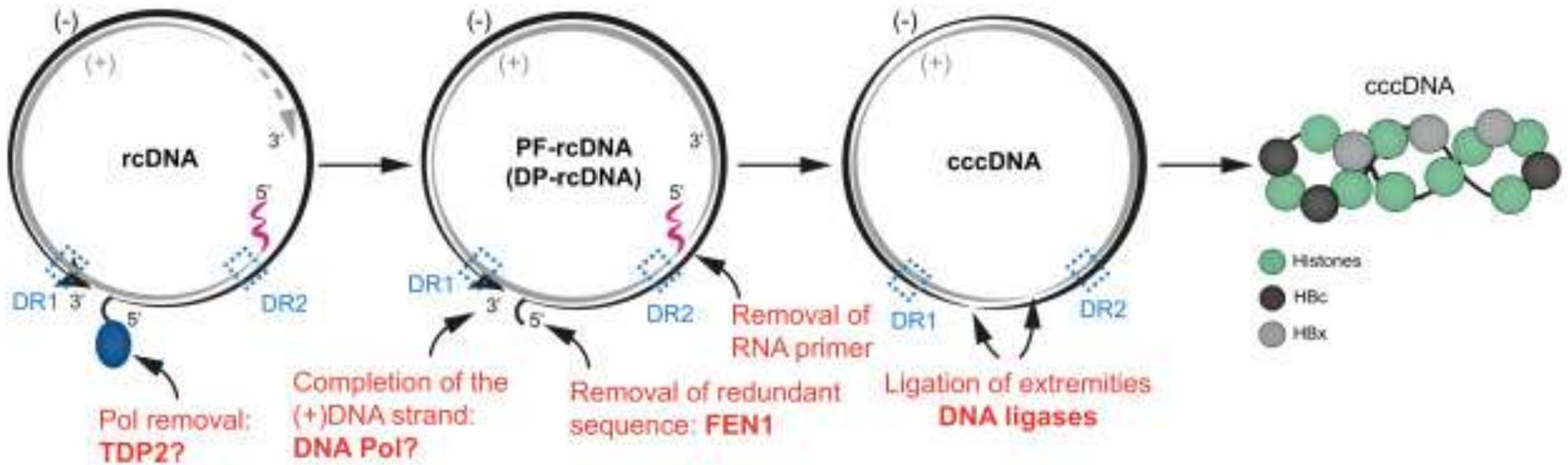


- S geninden 3 farklı polipeptid oluşur en küçüğü HBsAg'dir
- Prekor geninden HBeAg proteini oluşur
- C geninden C RNA oluşur ondan da polimeraz ve kor proteinleri oluşur
- C RNA kor polipeptidlerine translasyon sonrası pregenomik RNaya dönüşür

HBV replikasyon

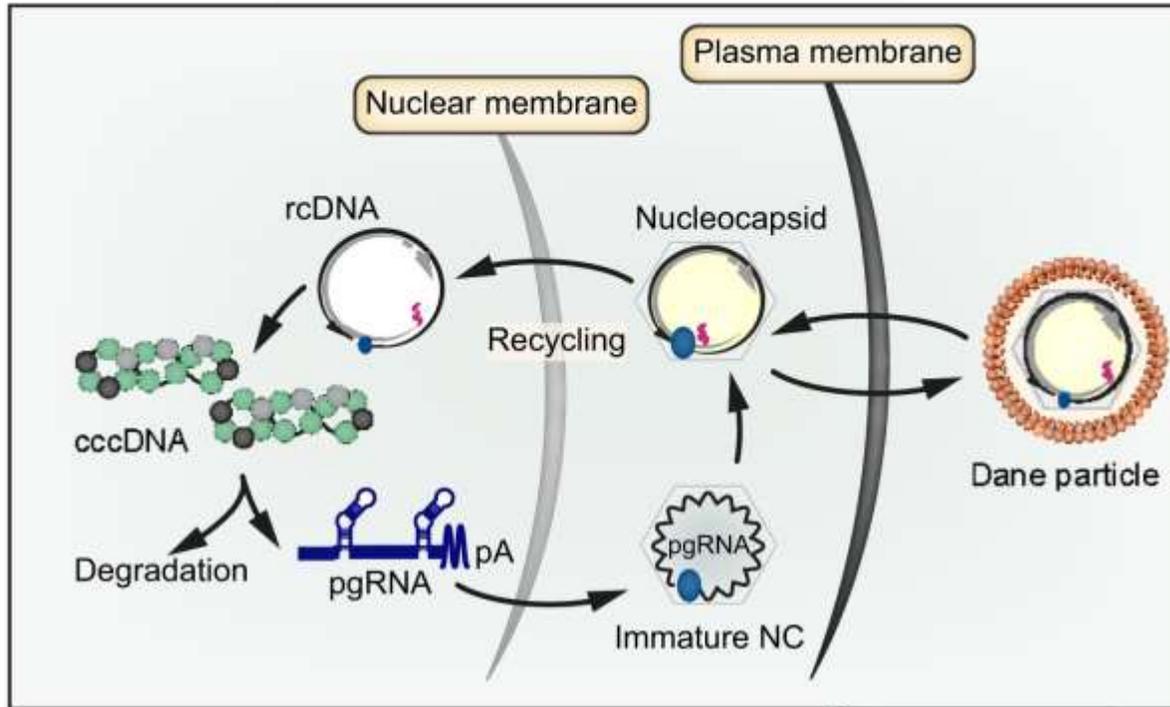


- Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;1:e00049.
- Sodyum taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) HBsAg proteinini bağlayan reseptördür.
- Hepatosit içine girdikten sonra virüs, kapsidinden soyunur ve HBV genomu çekirdeğe girer, ardından tek iplikli DNA kısmı onarılır ve kovalent olarak kapalı dairesel (ccc) DNA şablonu oluşur.
- HBsAg, DNA polimeraz, X proteini ve RNA pregenomu için viral transkriptler oluşur; pregenom ve polimeraz olgunlaşan nükleokapsid içine sokulur ve translasyondan sonra çıkarılır.
- Yüzey proteini ile kaplanma süreci endoplazmik retikulumda gerçekleşir.
- Kapanmamış nükleokapsidin bir kısmı çekirdeğe geri döner ve döngü yeniden başlar. Fazla tübüler ve küresel HBsAg formları büyük miktarda salgılanır ve serumdaki tam virionların sayısının 1000 kat veya üstündedir.

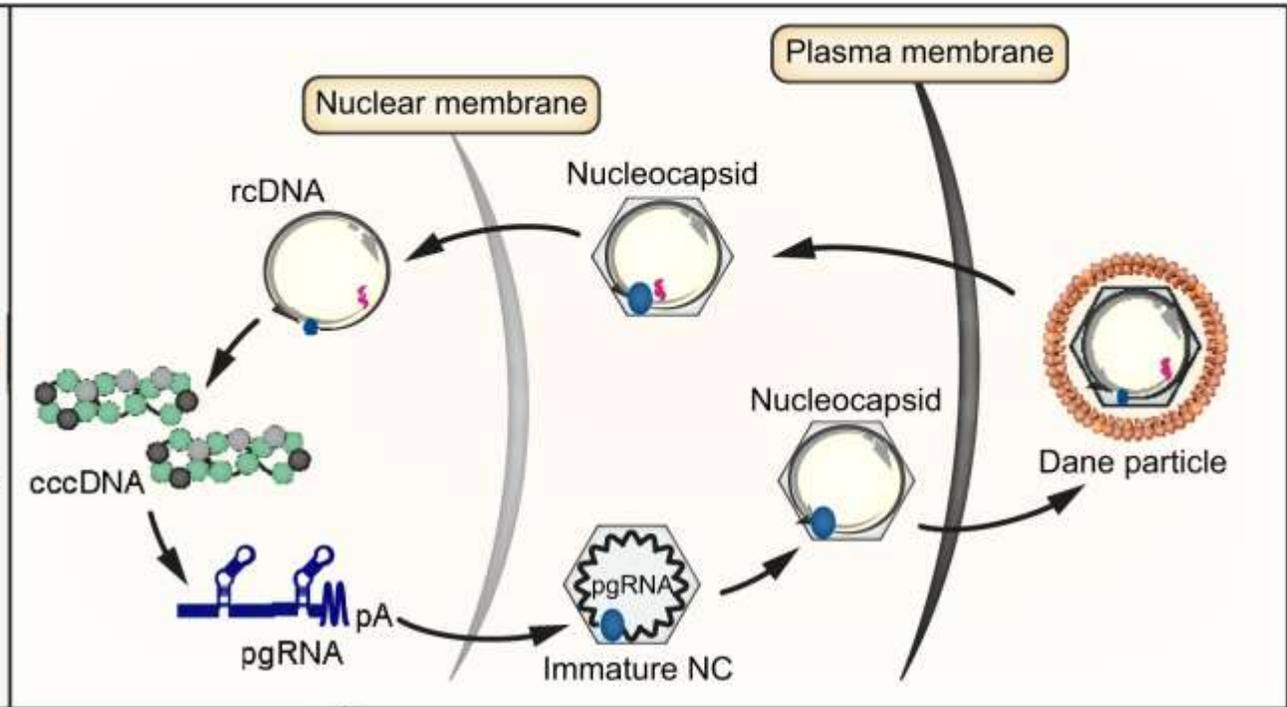


Martinez MG, Boyd A, Combe E, Testoni B, Zoulim F. Covalently closed circular DNA: The ultimate therapeutic target for curing HBV infections. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):706-717. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.013

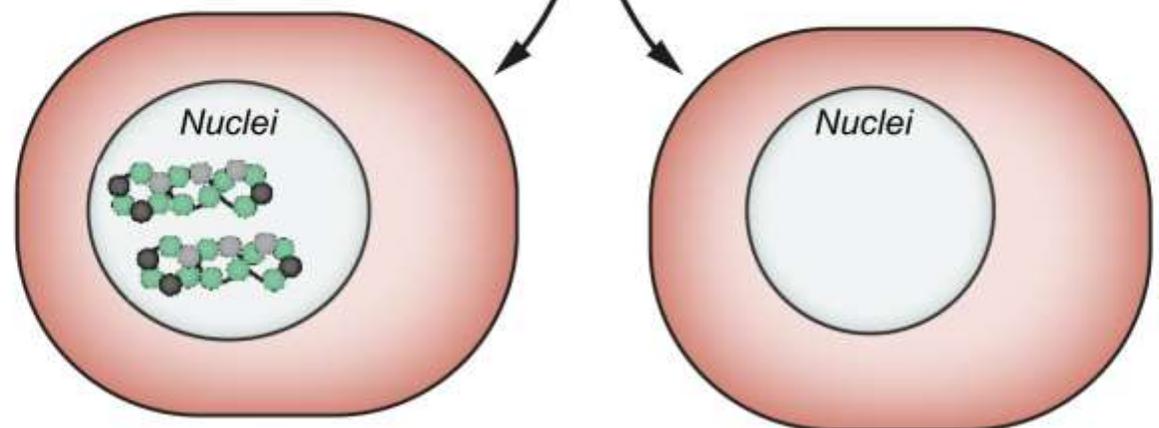
Dynamic cccDNA maintenance



Stable cccDNA maintenance

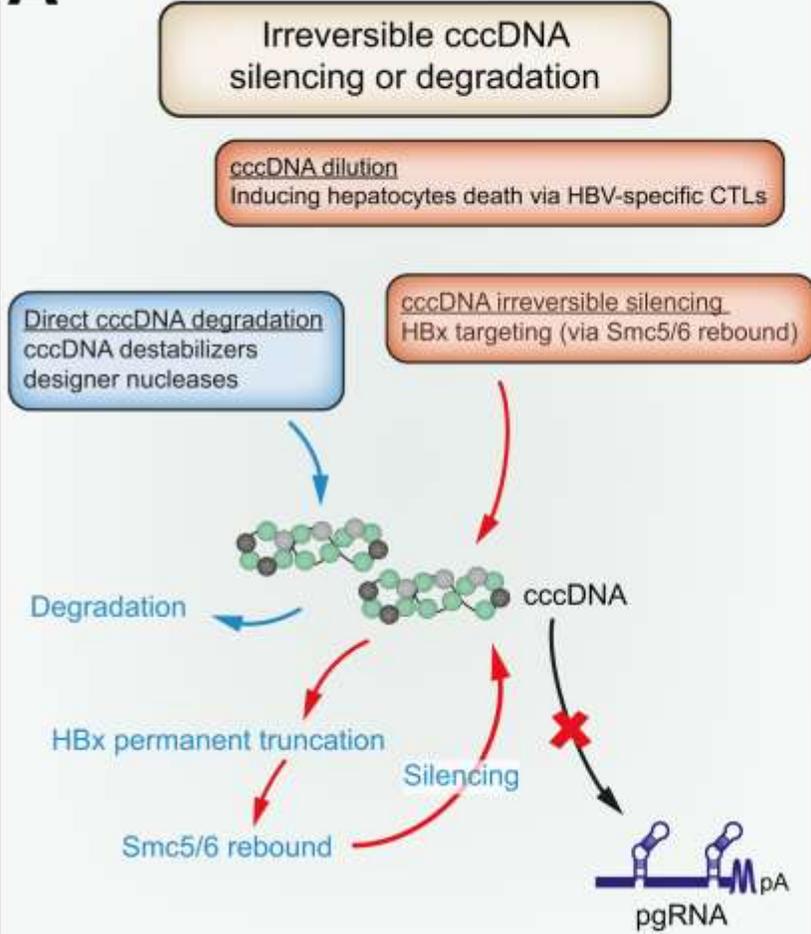


Cell division
cccDNA asymmetrical distribution

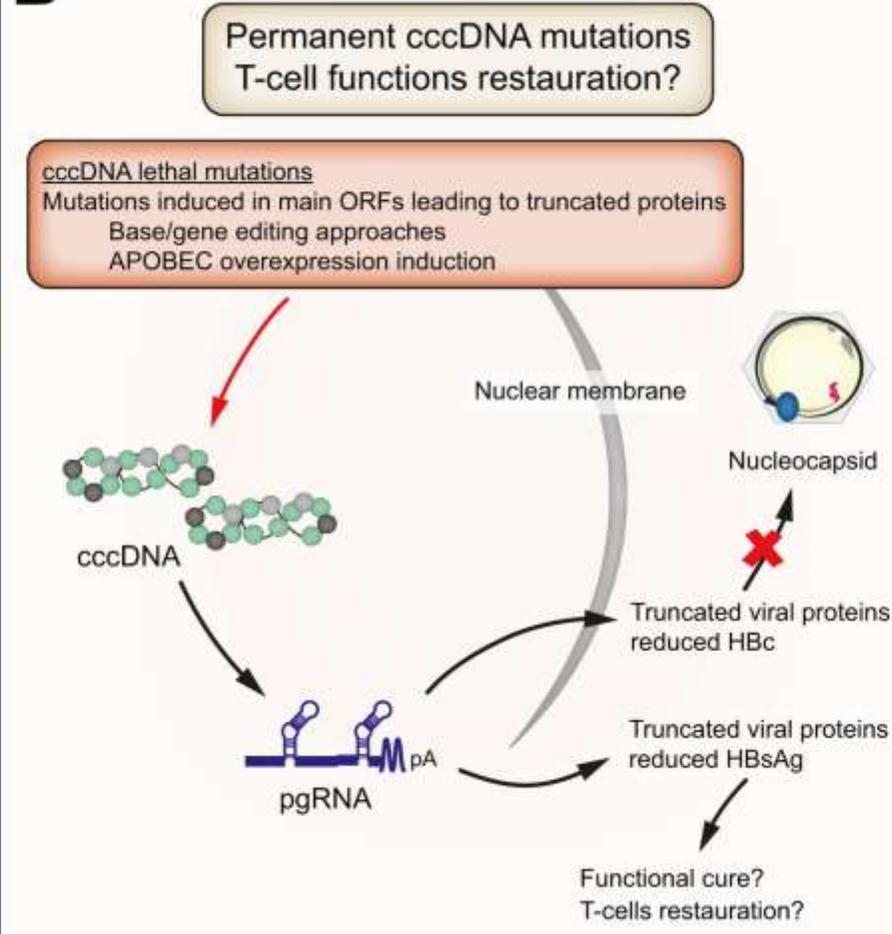


Direct cccDNA targeting strategies

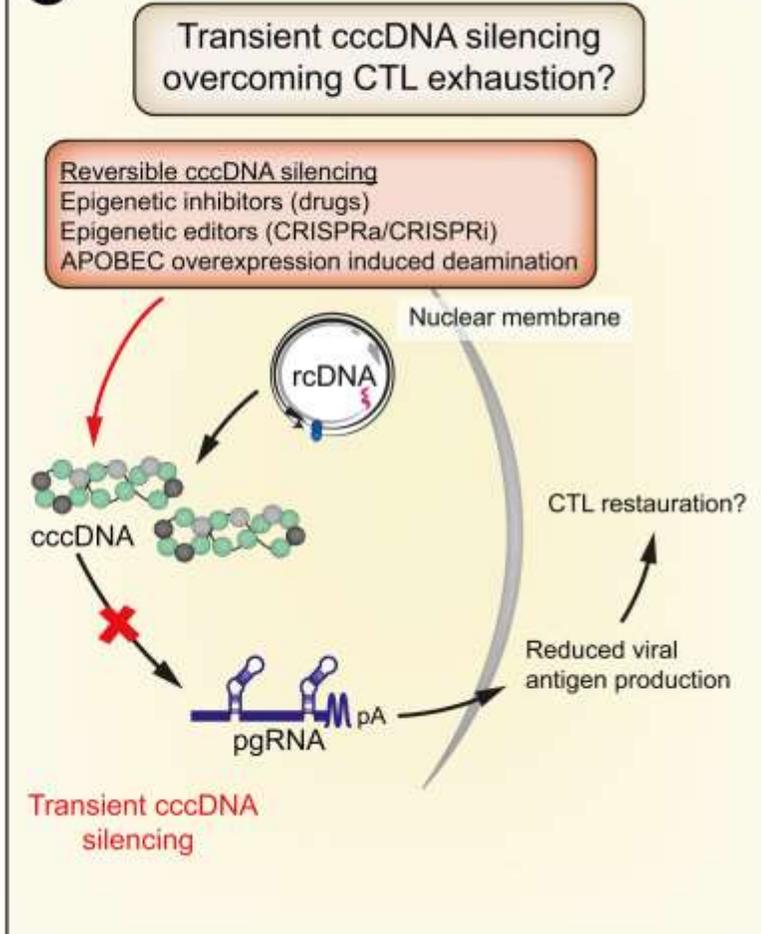
A



B



C



Martinez MG, Boyd A, Combe E, Testoni B, Zoulim F. Covalently closed circular DNA: The ultimate therapeutic target for curing HBV infections. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):706-717. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.013

Mutasyonlar, prekor ve kor promotör mutasyonları

- HBV genomunun prekor ve bazal çekirdek promotör bölgelerindeki mutasyonlar, HBeAg üretimini etkileyebilir.
- Prekor mutasyonu, nükleotid 1896'da HBeAg sentezini ortadan kaldıran bir stop kodonuna neden olurken, nükleotid 1762 ve 1764'teki bazal çekirdek promotördeki mutasyonlar, pregenomik RNA seviyelerini korurken HBeAg sentezini yaklaşık %70 oranında azaltır.
- Her iki mutasyon türü de, HBeAg'nin bağışıklık tolerans etkisinin kaybına atfedilen şiddetli hepatit vakalarında gözlemlenmiştir. Kor promotör mutasyonlarının varlığı, HCC riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve HBV genotip C ile enfekte hastalarda daha yüksek sıklıkta görülmüştür.
- Prekor ve bazal kor promotör mutasyonları birlikte aynı hastada görülebilir ve bu mutasyonlar özellikle HBV genotipleri B, C ve D'ye sahip Asya ve Güney Avrupa hastalarında yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan HBV taşıyıcıları üzerinde yapılan geniş bir serolojik araştırma, precore ve çekirdek promotör mutasyonlarının yaygın olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %27 ve %44 sıklıkla).
- Her iki HBV mutant formu da HBeAg negatif hastalarda çok daha yaygın olarak gözlemlenmiştir (prekor mutasyonu HBeAg negatif hastaların %38'inde, HBeAg pozitif hastaların %9'unda; kor promotör mutasyonu %51'inde, %36'sında).

Diğer Kor gen mutasyonları

- Kor genindeki başlangıç bölgesinde olan mutasyonlar HBV'ye karşı immünolojik yanıtları etkileyebilir.
- Kor gen mutasyonlarının, viral klirensin temel mekanizmalarından biri olan sitotoksik T lenfositler (CTL'ler) tarafından HBV'nin tanınmasını engellediği gösterilmiştir.
- Bu nedenle bu mutasyonlar HBV'nin immün kaçışına katkıda bulunur ve interferon (IFN) tedavisine yanıtı etkiler.