

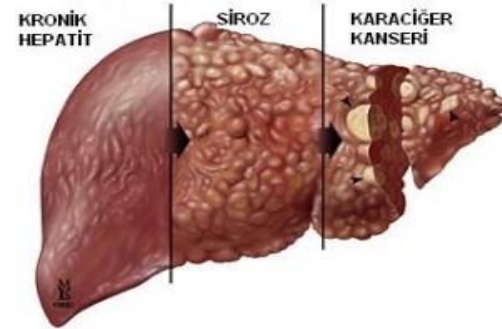
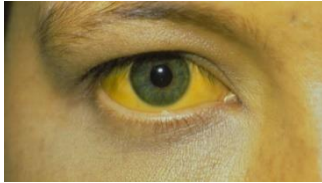
# VİRAL HEPATİTLER



**Doç. Dr. Banu KAŞKATEPE**

# Hepatit

- **Hepatit (sarılık)**, bulaşıcı bir etkenin neden olduğu karaciğer iltihaplanmasıdır.
- Bazen akut hastalığın karaciğer hücrelerini geri dönüşümsüz hasarı ile siroz oluşur.
- Sarılık kronik veya akut hastalığa neden olabildiği gibi bazı şekilleri karaciğer kanserine yol açabilir.



- Bulaşma:

- Fekal-oral yolla
- Kan ve kan ürünleri

- Akut hepatit

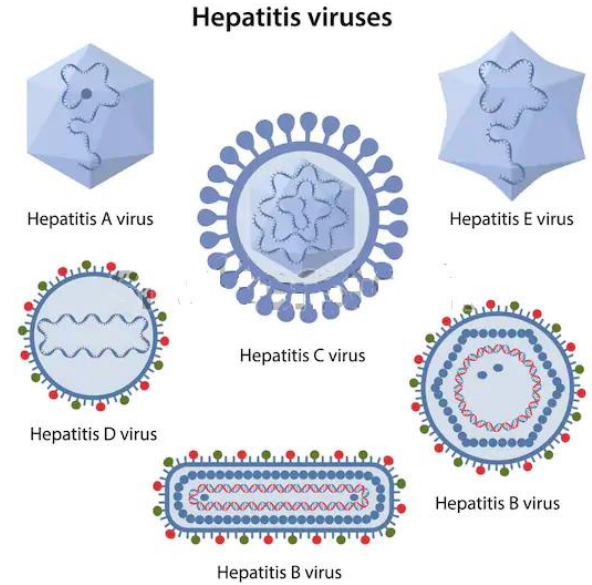
Virüsler, aşırı alkol kullanımı, bazı ilaçlar neden olabilir

Nadiren de iskemik hepatit ve otoimmün hastalıklar da sebep olabilmektedir.

**İskemik hepatit**, karaciğerde dolaşım yetmezliği sonucu, 24 saat içinde serum transaminaz ve laktik dehidrogenaz seviyelerinin normale göre 75-100 katı kadar yükselip, 7-10 gün içinde tekrar normale dönmesi ile karakterize klinik bir tablodur.

# Hepatite neden olabilen virüsler

- Hepatit A virüsü (HAV)
- Hepatit B virüsü (HBV)
- Hepatit C virüsü (HCV)
- Hepatit D virüsü (HDV)
- Hepatit E virüsü (HEV)



- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada 325 milyon kişinin hepatit B ve hepatit C ile enfekte olduğu ve yılda 1,4 milyon kişinin viral hepatitlere bağlı gelişen siroz ve karaciğer kanseri gibi nedenlerden dolayı yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Birleşmiş Milletler (BM) Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinin alt hedeflerinden biri 2030 yılına kadar hepatiti elimine etmektir.
- Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023): Bu program kapsamında başta risk altındaki kişiler olmak üzere tüm toplumun farkındalığının arttırılması, bulaşmanın önlenmesi, hastalığın erken tespiti ve tedavisi ile siroz ve kanser gelişiminin önlenmesine yönelik faaliyetler planlanmakta ve yürütölmektedir.

- Viral hepatitler konusunda farkındalığın artırılması
- Bağışıklamanın artırılması
- Viral hepatit sűrveyansının gűçlendirilmesi
- Anneden bebeğe geçişin azaltılması
- Tedaviye erişimin artırılması
- Gűvenli kan űrűnleri sađlanması
- Damar içi madde kullananlarda viral hepatit bulařının űnlenmesi
- Sađlık hizmeti iliřkili hepatitlerin űnlenmesidir.

# Hepatit A

- 18.yy da askeri hareketler esnasında birçok salgın yaşanmıştır.
- Amerikan İç Savaşı'nda (1861-1865) 52.000 hepatit vakası
- 2. Dünya Savaşı'nda hepatitten ölenler tahminen 16 milyon
- 1947'de Mac Callum hepatiti ilk kez inkübasyon süresine göre 2 forma ayırmış:
  - Epidemik (enfeksiyöz) hepatit (kısa inkübasyon)
  - Serum hepatit (uzun inkübasyon) (100 gün ateş)
- 1970 yıllarında ilk kez tanımlanmıştır. Bulaş yolu fekal-oral olması ile hepatit B'den ayrılmıştır.

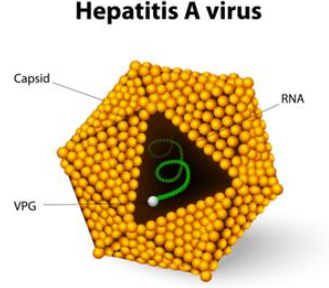
- Picornaviridae ailesine ait, çıplak, pozitif tek iplikli RNA virüsü
- **Tüm dünyada tek serotipi bulunur.**
- **“Enfeksiyöz hepatit”e neden olur.**
- **Kapsidi diğer pikornavirüslerle göre daha dayanıklı!**
- Klor düzeyi yetersiz, kontamine şehir suyu ve deniz suyundan, kabuklu deniz ürünlerinin ve kontamine gıdaların tüketilmesiyle kazanılır.
- **Fekal-oral** yol ile bulaşır.



# Hepatit A Virüsü (HAV)

- Bulaşma:

- Güvenilir olmayan gıda ya da su, zayıf kişisel hijyen
- Enfekte olmamış kişinin enfekte olmuş kişinin dışkısı ile kontamine olan yiyecek ya da su



- HAV, oral olarak alındıktan sonra, gastrointestinal sistemin bir bölgesinden organizmaya girer, olasılıkla orofarenks veya bağırsak epiteli aracılığıyla kan dolaşımına girerek, hedefi olan karaciğer parankimal hücrelerine ulaşır. Virüs, hepatositlerde ve Kupffer hücrelerinde replike olur. Bu hücrelerde çoğalan virüs, safraya ve oradan da dışkıya salınır.
- Virüs, sarılık belirtileri ortaya çıkmadan önce dışkıyla büyük miktarlarda saçılmaktadır (**en yüksek enfeksiyözite dönemi**).

- Bulaştan 15-50 gün (ortalama 28 gün) sonra semptomlar aniden başlar.
- Başlangıç semptomları arasında ateş, halsizlik, bulantı, iştahsızlık ve karın ağrısı sayılabilir.
- İdrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma, deride ve gözlerde sararma ile gelişen sarılığa, karın ağrısı ve kaşıntı eşlik edebilir. Semptomlar sarılık evresinde geriler.
- Dışkıda virüs saçılımı, semptomların başlangıcından yaklaşık 14 gün önce başlar, fakat semptomların kalkmasından önce sona erer.
- Hastalığın başlamasından 2-4 hafta sonra tam iyileşme olur.



Yellowish color of the skin and eye



Liver, spleen swelling



Diarrhea



Stomachache

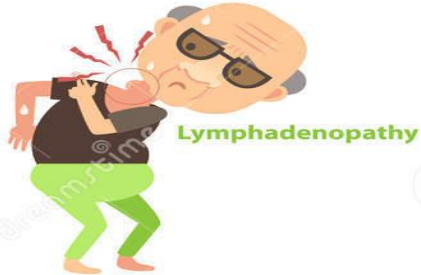


Pale stools

# SYMPTOMS OF HEPATITIS A



Dark urine



Lymphadenopathy



The rash

Ful-like symptoms



Feverish



Download from  
**Dreamstime.com**

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 64375283

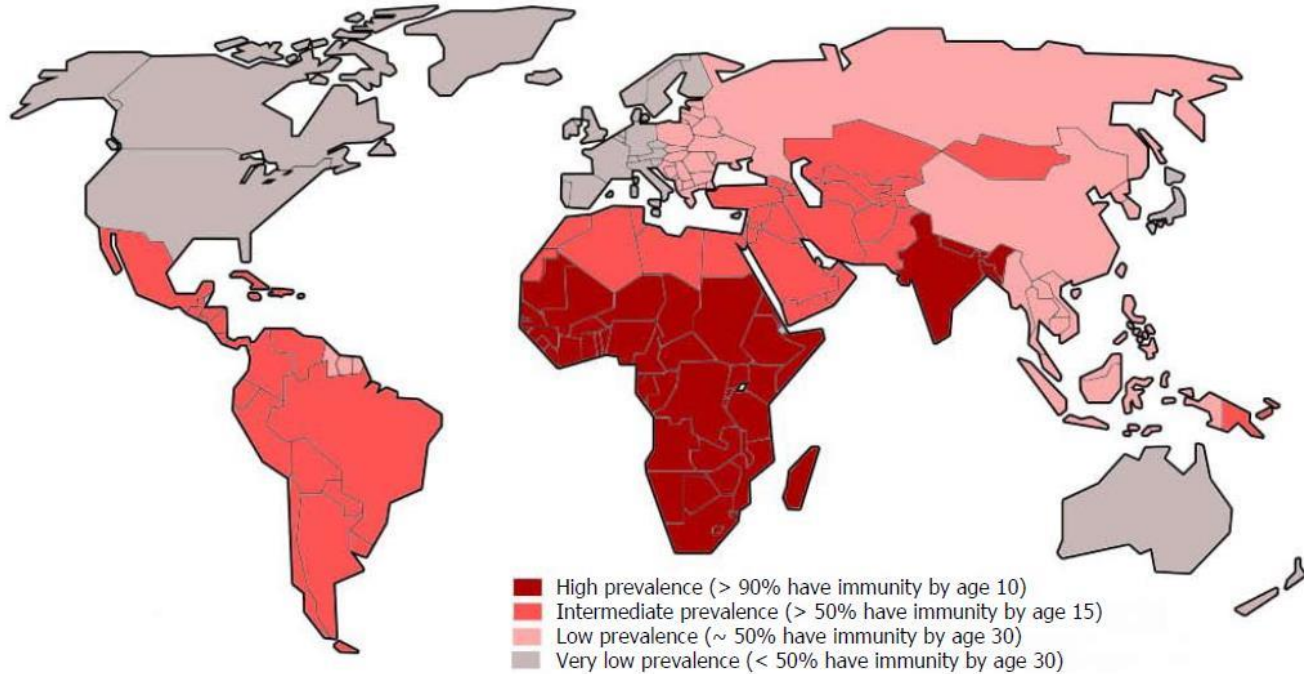
© Wiyada Srisa | Dreamstime.com

- HAV enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer patolojisi HBV'den ayırt edilemez.
- Ancak HBV'nin aksine, HAV kronik enfeksiyona neden olmaz ve karaciğer kanseri ile ilişkili değildir.
- Akut hepatitlerin yaklaşık %40'ı HAV tarafından oluşturulur.
- Enfeksiyon, enfekte çocukların %90'ı ve enfekte kişilerin %25-50'sinde belirtisiz ancak üretken seyreder, böylece virüs toplumda kolayca yayılır.

- Enfekte kişilerde tüm bu semptomlar görülmez. (yetişkinler > çocuklar)  
Yaşlılarda ölüm daha yüksek.
  - < 6 yaş semptomlar yaşamaz ve sadece % 10'unda sarılık görülür.
  - >6 yaş daha ciddi semptomlar görülmekte ve % 70 +'inde sarılık görülür.
- Kronik Karaciğer hastalığına neden olmaz.
- Hepatit A bazen nükseder. Ancak, bu tedavi ile takip edilir.
- Nadiren ölümcüldür.

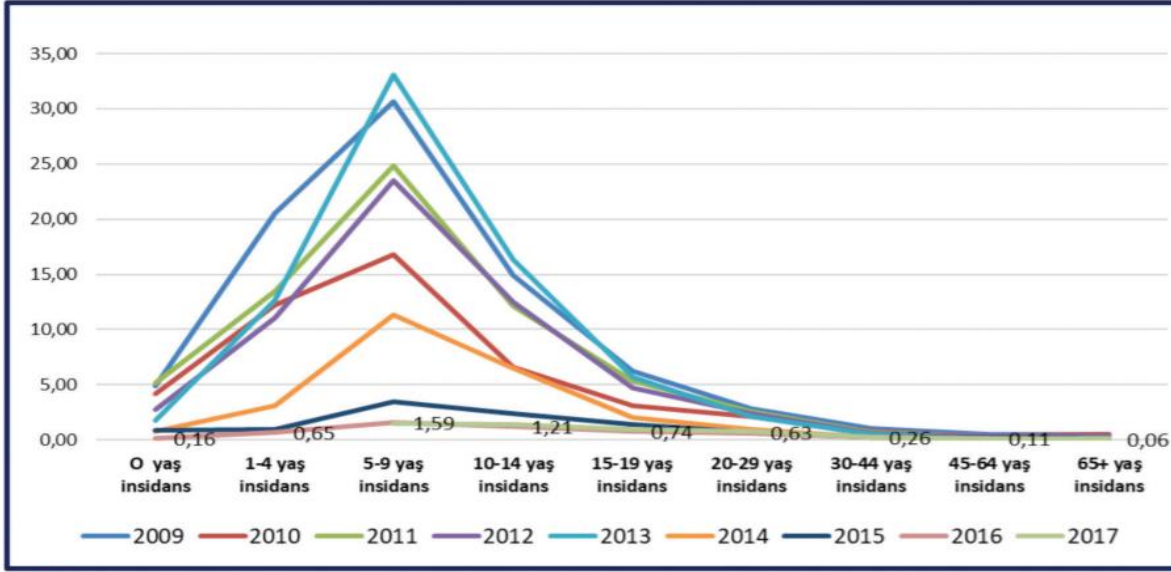
Hepatit A  
Kronikleşmez

# Hepatit A-Epidemiyolojisi



Source: Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med 2018 Mar 2 PMID: 29500305

Prevalence of hepatitis A



Şekil 2 Yaş Gruplarına Göre Hepatit A İnsidansının (Yüzbinde) Değişimi (Türkiye, 2009-2017)

[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi\\_TR.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf)



# Hepatit A-Tanı

- Akut viral hepatitlerin diğer tiplerinden klinik olarak ayırt edilemez.
- Teşhis kanda HAV-spesifik immunoglobulin G (IgG) antikorların tespiti ile yapılır (ELISA-RIA).
- Ek olarak hepatit A virüsü RNA'sını tespit etmek için ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile teşhis edilir.



# Hepatit A-Tedavi

- Hepatit A'nin spesifik tedavisi yok.
- En önemlisi gereksiz ilaçlardan kaçınmaktır. Asetaminofen/parasetamol ve kusmaya karşı ilaçlar verilmemelidir.
- Akut karaciğer yetmezliği olmadan hastaneye yatmak gereksizdir.
- Tedavi kusma ve ishal nedeniyle kaybedilen sıvıların yerine konulmak üzere, rahat ve yeterli beslenme dengesini sağlamayı amaçlamaktadır.

# Hepatit A-Korunma

- Hepatit A ile mücadelenin en etkili yolu gelişmiş temizlik, gıda güvenliği ve **aşılanmadır**.
- Hepatit A'nın yayılmasını azaltmak için;
  - Güvenli içme suyu
  - Topluluk içindeki atıkların uygun ortadan kaldırılması
  - Tuvaletten sonra ve yemekten önce düzenli el yıkama gibi kişisel hijyen uygulamaları
- Virüse maruz kalan kişilerde hemen ya da inkübasyon döneminin erken evresinde (maruziyeten sonrası iki hafta içinde) uygulanan **immün serum globulin profilaksisi** önemli.

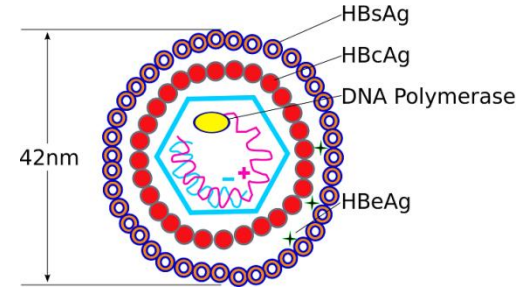
- **Hepatit A aşısı inaktif (ölü) bir aşıdır.**

	Doğumda	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlkokul 1.sınıf	Ortaokul 4.sınıf(8.Sınıf)
Aşı Tarihi										
HEPATİT B										
BCG										
DaBT-İPA-Hib							R			
KPA						R				
KKK										
DaBT-İPA									R	
OPA										
Td										R
HEPATİT A										
SUÇİÇEĞİ										

- Erişkinlerde aşı uygulaması çocuklarda da olduğu gibi **en az 6 ay ara ile 2 doz şeklindedir**. Ancak erişkinlerde aşı öncesi kan tahlili yapılarak kişinin daha önceden bağışık olup olunmadığı değerlendirilmelidir.

# Hepatit B Virüsü (HBV)

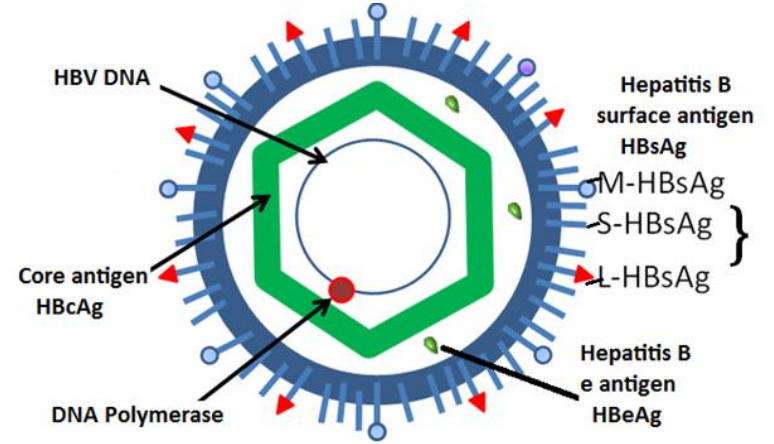
- Hepatit B virüsü insanlarda Hepatit B hastalığına neden olan *Hepadnaviridae* ailesine ait **zarflı bir DNA** virüsüdür. Zarflı olduğu halde etere ve düşük pH, dondurma işlemi ve orta düzeyde ısıtmaya dirençlidirler (zarftaki protein yoğunluğu çok, lipid miktarı az bu nedenle). Bu durum kişiden kişiye bulaşı kolaylaştırır, dezenfeksiyonu zorlaştırır.
- Hepatit B karaciğere etki eden bir viral enfeksiyondur ve hem akut hem de kronik hastalığa neden olabilir.



- Ana hedefi karaciğer hücreleri olan **hepatositler**dir. Karaciğer iltihabı, siroz, karaciğer kanserleri ile ilişkilidir.
- Hasta insanların serumunda **üç farklı partikül** bulunmuştur. Bunlardan biri, 42 nm çapındaki küresel görünümlü **enfeksiyöz partiküllerdir**, bunlara **Dane partikülü** adı verilmiştir.
- Diğer ikisi 22 nm çaplı, uzun ipsi partiküllerdir (**Sferik ve tübüler partiküller**). Bunlar enfeksiyöz değildirler, sadece antijeniktir.

## HBV antijenleri:

- **HBsAg:** yüzey antijenleri : Hepatit B virüsünün zarfında üç glikoprotein bulunur. Büyük protein L, orta protein M, majör protein olan küçük S proteini. HBsAg enfeksiyondan 6 hafta sonra kanda belirir. Hedef hücreye tutunmayı sağlar. Hastaların büyük kısmında kaybolduktan bir süre sonra (pencere periyodu) Anti HBs gelişir. Bağışıklığı gösterir.



- **HBeAg**: Replikasyonun ve enfektivitenin göstergesidir. Normalde virüs yapısında bulunmaz. Virüs çoğalırken HBcAg' nin üretimi sırasında ek ürün olarak üretilir. HBsAg'den kısa süre sonra kanda belirir. 10 haftadan uzun kalması kronikleşmeyi gösterir.
- **HBcAg** (Kor antijeni). Kanda bulunmaz. Sadece hepatositlerde bulunur.



## HBV markerlarının pozitifleşme sırası;

- HBsAg
- HBeAg
- Anti HBc: Ömür boyu devam eder.
- Anti HBe: birkaç yıl sonra kaybolur.
- Anti HBs: ömür boyu devam eder.

257 Milyon  
İnsan Dünya  
Üzerinde  
HBV ile  
Yaşıyor

# Bulaşma:

HIV gibi kan veya vücut sıvıları ile temas ile yayılır. Fakat HIV'den 50 ile 100 kat daha bulaşıcıdır.

- Kontrol edilmemiş kan nakli ya da kan ürünlerinin kullanımı
- Sterilize edilmemiş araçlarla tıbbi ya da diş müdahaleleri
- Anneden bebeğe doğum sırasında
- Kullanılmış enjektör paylaşımı
- Tıraş bıçağı, diş fırçası gibi eşyaların paylaşımı
- Sterilize edilmemiş araçlarla dövme ya da vücut takılarının uygulanması
- Güvenli olmayan cinsel ilişki

885.000 Kişi  
2015 Yılında  
HBV'ye Bağlı  
Karaciğer  
Hastalığından  
Ölmüştür

Blood And Lymphatic



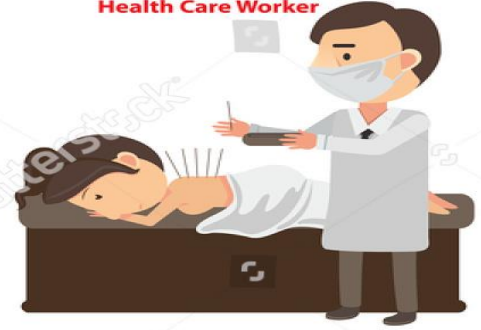
Tattoos



Body Piercing



Health Care Worker



Mother to Newborn



Sexual Activity



Sharing Toothbrush,Razor

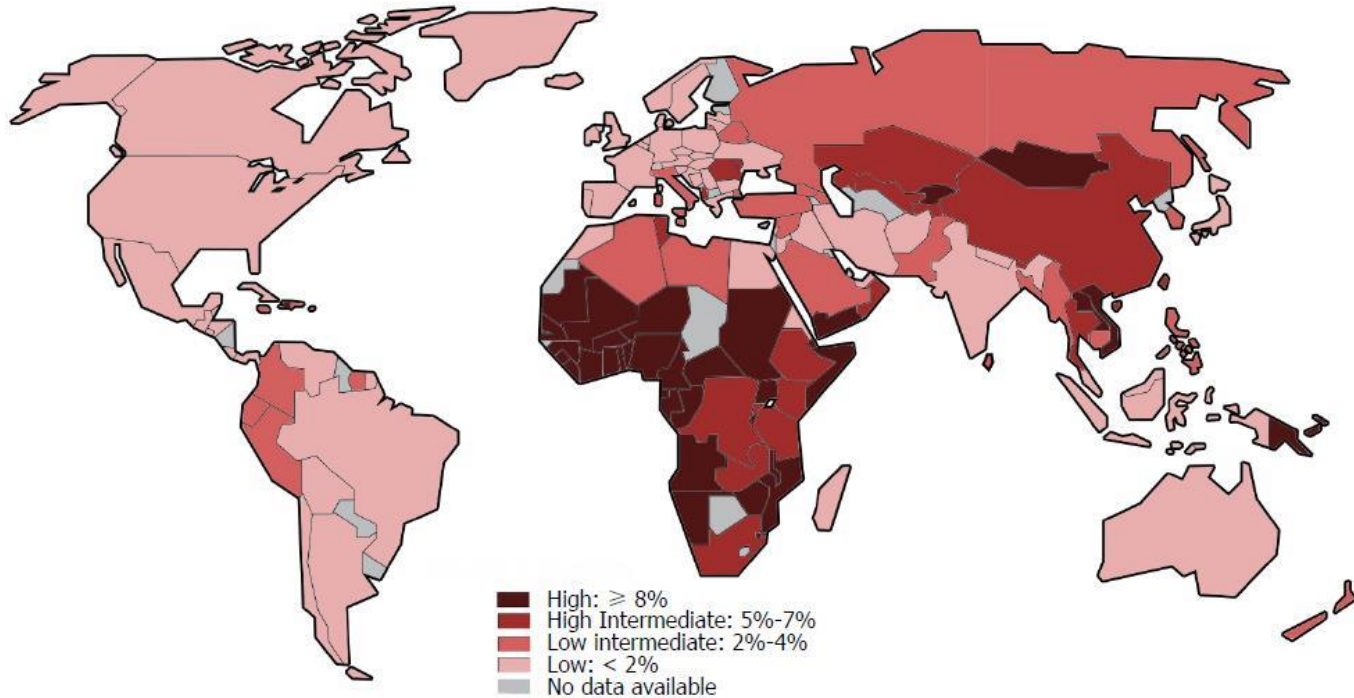


# INFECTION WITH HEPATITIS B VIRUS

# Hepatit B

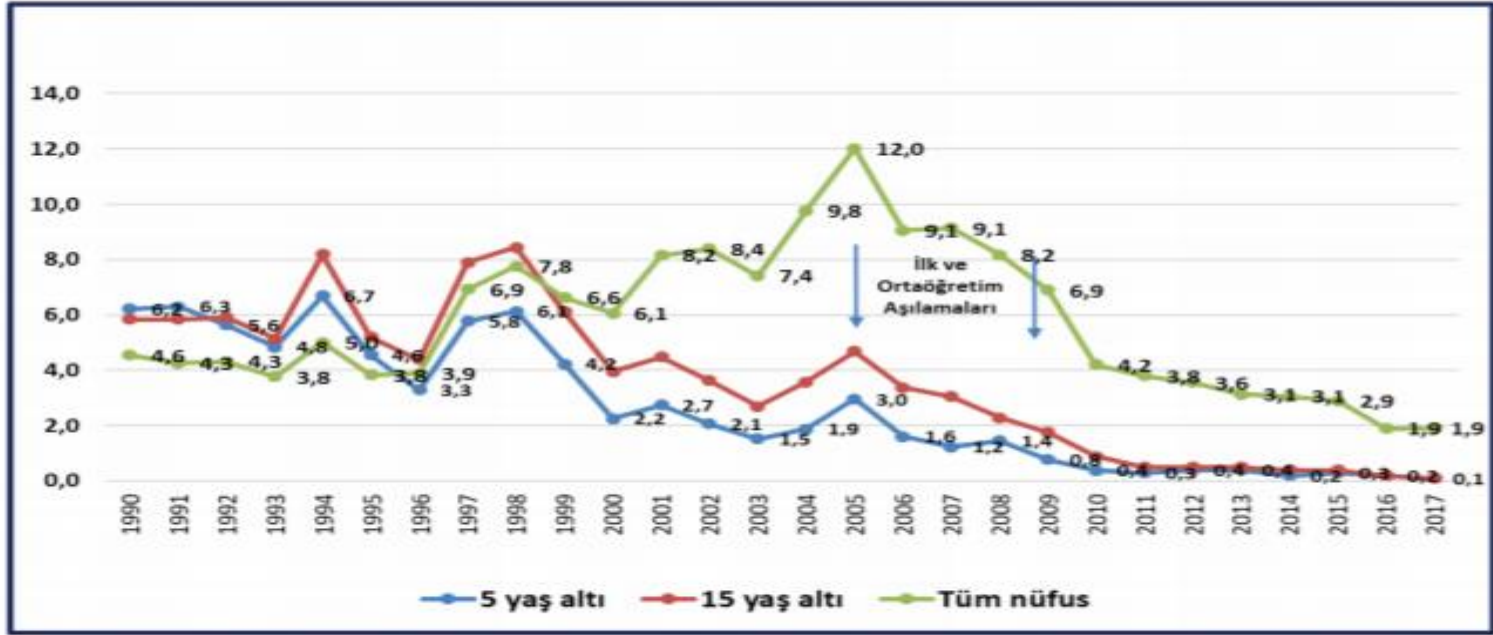
- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre
  - \*Batı (Asya) Pasifik Bölgesi'nde yetişkinlerin % 6,2
  - \*Afrika Bölgesi'nde yetişkinlerin % 6,1'i
  - Doğu Akdeniz Bölgesi genel nüfusun % 3,3
  - Güney Doğu Asya Bölgesi genel nüfusun % 2,0
  - Avrupa Bölgesi'nde genel nüfusun % 1,6
  - Amerika Bölgesi'nde % 0,7

# Hepatitis B



Source: Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R, Krause G, Ott J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. 2015 Jul 28; 386(10003): 1546-1555.

Hepatitis B prevalence



Şekil 4 Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017

[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi/Turkiye\\_Viral\\_Hepatit\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi\\_TR.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf)

- Ülkemizde saptanan akut hepatit B olgularında azalmayla birlikte hastalık daha ileri yaş gruplarında görülmeye başlamıştır.
- Sağlık bakanlığı verilerine göre 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut-kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır.

# Hepatit B-Semptomlar

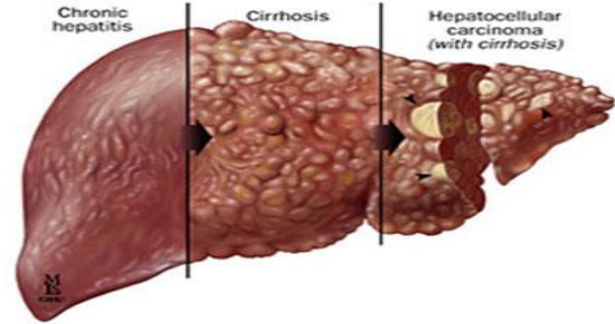
- Yeni hastalandığında çoğu insan herhangi bir belirti yaşamaz.
- Bununla birlikte, bazı insanlar cilt ve gözlerin sararması (sarılık), koyu renkli idrar, aşırı yorgunluk, bulantı, kusma ve karın ağrısı da dahil olmak üzere birkaç hafta süren semptomlarla akut hastalığa sahiptir.
- Akut hepatitli kişilerin küçük bir kısmında, ölüme neden olabilecek **akut karaciğer yetmezliği** gelişebilir.



# Hepatit B-Semptomlar

- Bazı insanlarda, hepatit B virüsü ayrıca daha sonra **siroz** veya **karaciğer kanseri** şeklinde gelişebilecek olan **kronik karaciğer enfeksiyonuna** neden olabilir.
- Enfeksiyonun kronik olması = kişinin enfekte olduğu yaş ile ilgili
- Hepatit B virüsü bulaşmış <6 yaş , kronik enfeksiyon olasılığının yüksek

Yaşamın ilk 5 yılı, HBV enfeksiyonunu önlemede kritik zamanı oluşturmaktadır. Birleşmiş Milletler 5 yaş altı kronik HBV enfeksiyonu insidansını, hepatitle mücadelede bir indikatör olarak kabul etmektedir



# Hepatit B-Tanı



- Klinik teşhisle Hepatit B'yi ayırt etmek mümkün değil. Laboratuvarda tanı yapılmalıdır.
- Laboratuvar teşhisi, hepatit B yüzey antijeni **HBsAg**'nin saptanmasıyla yapılır.
- **Akut HBV** enfeksiyonu, **HBsAg** pozitif, Enfeksiyonun ilk aşamasında, hastalar ayrıca **HBeAg** için seropozitiftir. Virüsün çoğaldığını gösterir. AntiHBc IgM akut enfeksiyonda, akut enfeksiyonun pencere döneminde saptanır.
- AntiHBc IgM düzeyi 12-48 hafta içinde düşerken antiHBc IgG düzeyi yükselir ve ömür boyu serumda kalabilir.
- AntiHBc IgG ve AntiHBs antikörlerinin beraber saptanması hastalığın geçirildiğinin ve bağışıklık oluştuğunun göstergesidir.

- **Kronik enfeksiyon**, en az 6 ay boyunca serumda **HBsAg**'ın kalıcılığı ile karakterize edilir.
- Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi esasına dayanır (Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği)
- Karaciğer biyopsisi: Orta yada ileri düzeyde nekroz ve enflamasyonun gözlemlendiği kronik hepatit)

# Tedavi

- **Akut hepatit B**'nin spesifik bir tedavisi yoktur.
  - Kusma ve ishalden kaybedilen sıvıların yerine konulması sağlanmalı
  - Yeterli beslenme dengesinin korunmalı
  - Gereksiz ilaçlardan kaçınılmasıdır.
  - Acetaminophen / Paracetamol ve kusmaya karşı ilaçlar verilmemelidir.

- **Kronik hepatit B** enfeksiyonu oral antiviral ajanlar ile tedavi edilebilir.
  - Tedavi, sirozun ilerlemesini yavaşlatabilir
  - Karaciğer kanseri olasılığını azaltabilir
  - Daha uzun süre hayatta kalması sağlanabilir.
- Hepatit B virüsünü baskılayan en güçlü ilaçlar olarak **tenofovir** veya **entekavir** gibi oral tedavilerin kullanılması önerilir. Nadiren ilaç direncine neden olurlar.

# Korunma


- Hepatit B aşısı, hepatit B'nin önlenmesinin temel aşaması.
- Hepatit B aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine girmiş ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaya başlamıştır. (Ülkemizde 2005-2009 arasında ilk ve orta öğretime devam eden çocuklara yönelik yapılan yakalama (catch-up) aşılama ile de teorik olarak 1991 ve sonrasında doğan kişilerin büyük bir kısmının primer aşılması tamamlanmıştır)
- Tüm bebeklerin hepatit B aşısını doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde olması önerilir. (3 doz aşı: Doğum-1. ay-6.ay).

- Komple aşı serileri tamamlandığında koruma en az 20 yıl etkilidir.
- 18 yaşından küçük ve daha önce aşılanmamış tüm çocuk ve ergenler, düşük veya orta düzeyde endemilerin olduğu ülkelerde yaşıyorlarsa aşı yapılmalıdır.
- Yüksek risk grubunda olan, daha fazla insanın enfeksiyonu bulaştırması olası kişiler de aşılanmalıdır.



# AŞI

- Bebekler, çocuklar ve özellikle yüksek risk grubundaki kişiler için önerilmektedir.
- HBsAg'yi kodlayan S genini içeren bir plazmidin, bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* içine yerleştirildiği genetik mühendislik teknolojisiyle üretilen bir aşı mevcut günümüzde (alt birim, subunit aşı).
- Virüsün tek serotipinin olması ve kısıtlı konak aralığı (insan), immunizasyon programının başarılı olmasını sağlar.



	Doğumda	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlkokul 1.sınıf	Ortaokul 4.sınıf(8.Sınıf)
Aşı Tarihi										
HEPATİT B										
BCG										
DaBT-İPA-Hib							R			
KPA						R				
KKK										
DaBT-İPA									R	
OPA										
Td										R
HEPATİT A										
SUÇİÇEĞİ										

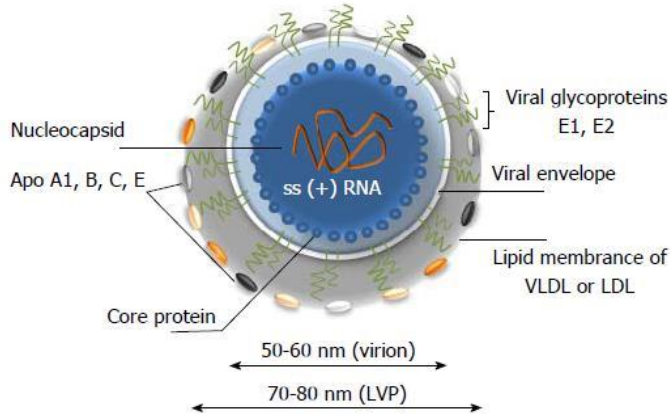


# Hepatit C Virüsü (HCV)

- *Flaviviridae* ailesindeki *Hepacivirus* cinsinin tek üyesidir.
- **Zarflı**, pozitif polariteli RNA virusudur.
- **Yalnızca insanları ve şempanzeleri enfekte eder.**
- Virus, **hepatositler** ve **B lenfositleri** yüzeyinde eksprese edilen CD81 reseptörüne bağlanmaktadır.
- Hücre içinde kalabilme yeteneği ve konak hücre ölümünü engellemesi, persistan enfeksiyonu kolaylaştırır ancak bu durum hayatın ilerleyen dönemlerinde karaciğer hastalığı ile sonuçlanır.

- HCV 9,6 kb'lık bir tek zincirli pozitif RNA'dır.
- 45-60 nm boyutunda
- Zarfta E1 ve E2 glikoproteinleri bulunur.

71 Milyon  
İnsan Dünya  
Üzerinde  
HCV ile  
Yaşıyor



- Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV'nin de RNA polimeraz enziminin replikasyon sırasında oluşacak hataları düzeltme mekanizması olmadığı için viral genomda sürekli mutasyonlar ortaya çıkar.
- En hızlı değişen gen E2'dir. Bunun kodladığı ve tutunmadan sorumlu olan E2 proteini sıklıkla değiştığı için HCV kronikleşme eğilimi gösterir ve aynı nedenle aşı geliştirememiştir.

399.000 Kişi  
2015 Yılında  
HCV'ye Bağlı  
Karaciğer  
Hastalığından  
Ölmüştür

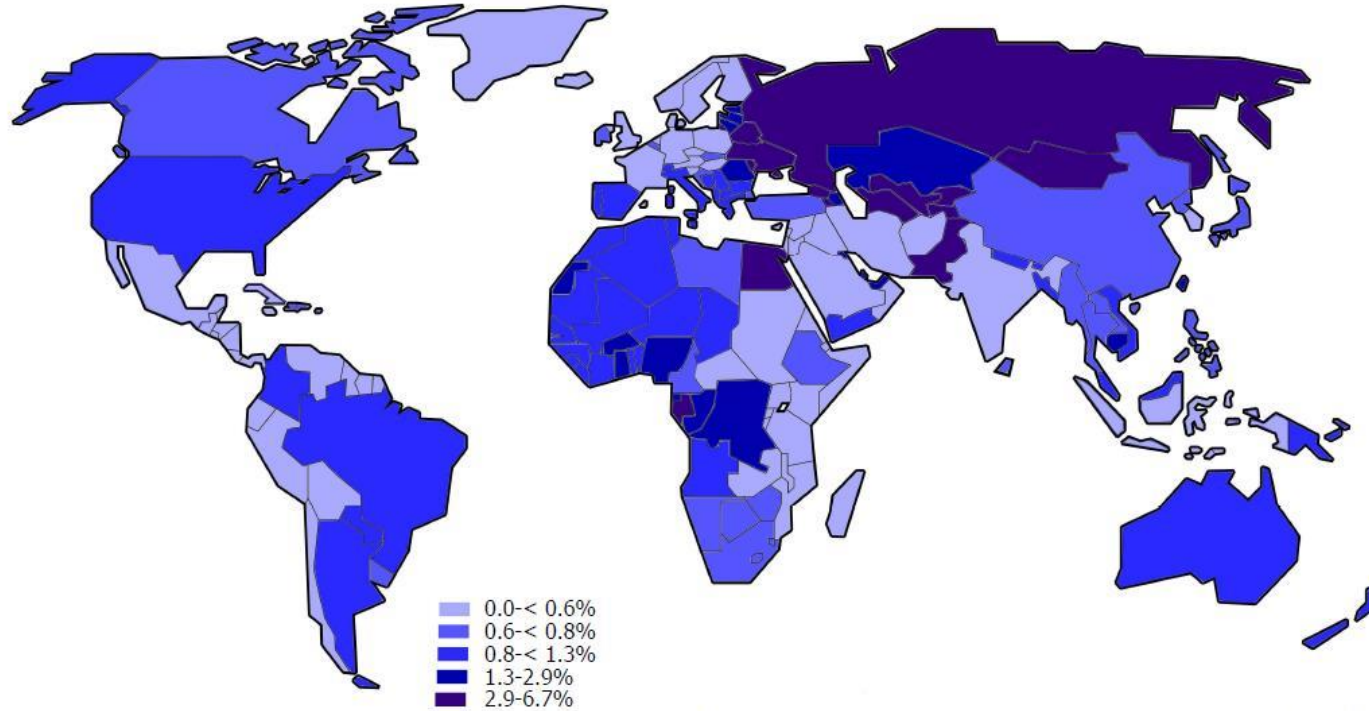
# Hepatit C Virüsü (HCV)

- Kan yoluyla bulaşır:
  - Enjeksiyon ekipmanının paylaşımı yoluyla (tekrar kullanılan şırınga, yetersiz sterilizasyon vb.)
  - Korumaya alınmayan kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu;
  - Cinsel yolla bulaşabilir
  - Enfekte olmuş bir anneden bebeğine geçebilir
- Anne sütü, yiyecek, su veya enfekte bir kişiyle temas eden yiyecek ya da içecek, sarılmak, öpmek ve paylaşmak gibi geçici temaslar yoluyla Hepatit C yayılmaz.

# Hepatit C-Epidemiyolojisi

- Hepatit C dünya çapında bulunur.
- En fazla etkilenen bölgeler;
  - Doğu Akdeniz Bölgesi % 2,3
  - Avrupa Bölgesi % 1,5 olup,
  - Diğer bölgelerde prevalansı % 0,5 ile % 1,0 arasında
- HCV virüsünün çok sayıda genotipi vardır ve bunların dağılımı bölgelere göre değişir. Bununla birlikte, birçok ülkede, genotip dağılımı bilinmemektedir. En fazla siroz ve kansere yol açan tip 1b dir ve ülkemizde en yaygın olan genotip de budur.

# Hepatit C-Epidemiyolojisi



Source: Gower *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov; 61(1 Suppl): S45-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. Epub 2014 Jul 30

Hepatitis C prevalence (percent of population)

# Hepatit C-Semptomları

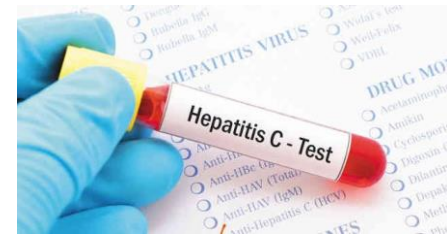
- Hepatit C için inkübasyon süresi 2 hafta ile 6 ay arasında
- Yaptığı hastalığa post transfüzyonel hepatit de denir.
- İlk enfeksiyondan sonra, insanların yaklaşık % 80'i herhangi bir belirti göstermez.
- Akut semptomatik olanlar ateş, halsizlik, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, koyu renkli idrar, gri renkli dışkı, eklem ağrısı ve sarılık (derinin sararması) görülür.

- HCV, üç tip hastalığa neden olur.
- **1. Akut hepatit**, olguların %15'inde enfeksiyonun temizlenmesi ve iyileşme ile sonlanır,
- **2. Kronik persistan enfeksiyon**, enfekte kişilerin %70'inde yaşamın ileri dönemlerinde gelişme olasılığı. Kronik persistan hastalık 10-15 yıl içinde sıklıkla kronik aktif hepatite ve 20 yıl sonra (%20 si) siroza ilerler
- **3. Siroz:** hastaların %15'inde, **siroza** giden ciddi hızlı ilerlemedir. (%20 si karaciğer yetmezliğine ilerler).
- Kronik hastaların %5'inde 30 yıl sonra hepatoselüler karsinom gelişimine yol açar.



# Hepatit C-Tanı

- HCV enfeksiyonu 2 adımda teşhis edilir:
  1. Serolojik test ile **anti-HCV antikorlarının** test edilmesi, virüs bulaşmış olan insanları tanımlar.
  2. Test pozitifse, **kronik enfeksiyonu** onaylamak için HCV ribonükleik asidi (RNA) için bir **nükleik asit testi** gereklidir.
- Kronik HCV enfeksiyonu teşhisi konduktan sonra karaciğer hasarı (fibroz ve siroz) derecesini değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi veya çeşitli invazif olmayan testler yoluyla yapılabilir.



# Hepatit C-Tedavi

- HCV'nin bilinen tek tedavisi, **rekombinat interferon alfa** veya **pegile interferonun** (biyolojik ömrünü uzatma amacıyla polietilen glikol ile muamele edilmiş) tek başına veya **ribavirin ile birlikte** uygulanmasıdır. Bu tedavi günümüzde **iki proteaz inhibitöründen** (boceprevir veya telaprevir) herhangi biri ile desteklenebilmektedir.

# Hepatit C-Korunma

- Hepatit C'ye karşı etkili bir aşı yoktur.

## 1. Birincil korunma

HCV enfeksiyonu önlenmesi için riskli grupların virüse maruz kalma riski azaltılmalı.;

- sağlık hizmeti enjeksiyonlarının güvenli ve uygun kullanımı;
- sağlık personelinin eğitimi (hijyen, kkd kullanımı vb.);
- HBV ve HCV için bağışlanan kan testi (ayrıca HIV ve sifiliz);
- Doğru ve tutarlı prezervatif kullanımının teşvik edilmesi.
- Kronik karaciğer hastalığı, dünya çapında HIV li kişilerde önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir.

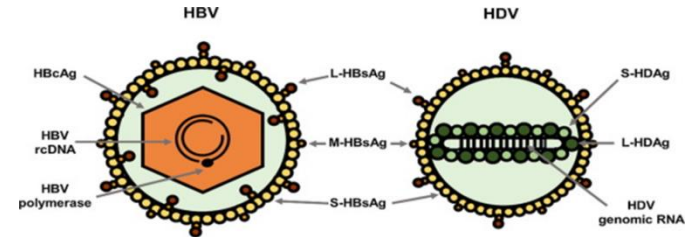
# Hepatit C-Korunma

## 2. İkincil Koruma: HCV bulaşmış kişiler için.

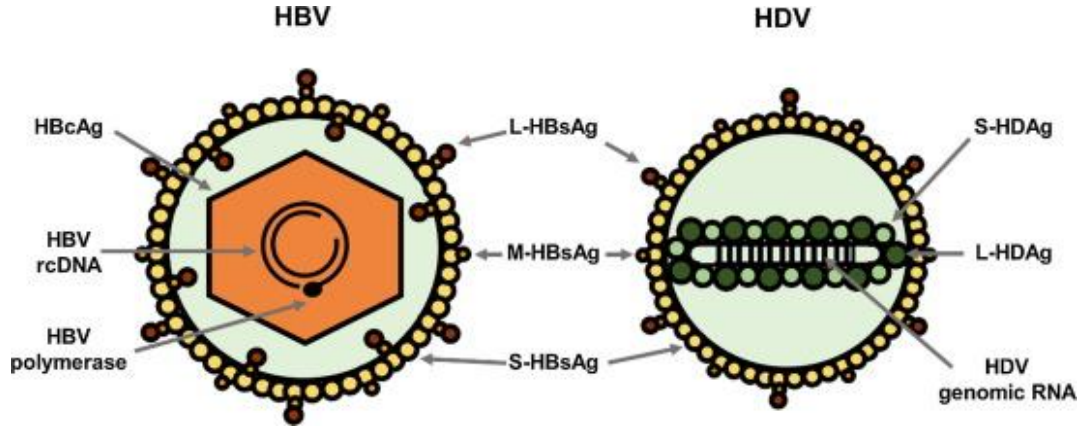
- Bakım ve tedavi seçenekleri konusunda eğitim ve danışmanlık;
- Bu hepatit virüslerinden birlikte olan enfeksiyonu önlemek ve karaciğerlerini korumak için hepatit A ve B aşıları ile aşılama;
- Antiviral tedavi dahil, erken ve uygun tıbbi tedavi; ve
- Kronik karaciğer hastalığının erken teşhisi için düzenli kontroller

# Hepatit D

- 1977'de Mario Rizzetto HBV ile enfekte olan İtalyan hastaları incelerken, HBc antijeninden farklı yeni bir nükleer antijen tanımladı.
- Bu antijen, HBc ve HBe antijenlerinden farklı olduğu için **Delta antijeni** olarak adlandırıldı.
- Çoğalması için HBV'nin yardımcı fonksiyonuna ihtiyacı olan bu RNA virüsü **Hepatit D virüsü (HDV)** olarak adlandırıldı.
  - Bitki viroidlerine benzer.
  - Şimdiye kadar tanımlanan en küçük insan virüsüdür.



- Yaklaşık 1.7 kb uzunluğunda dairesel bir RNA'sı bulunmaktadır
- İnsanda bilinen en küçük bulaşıcı ajandır.
- Bulaşma: HBV ile bulaş yolu aynıdır.



- Tek iplikli çembersel RNA virüsü.
- **Delta ajanı** da denir.
- Virüs yalnızca aktif HBV enfeksiyonu olan kişilerde replike olabilir ve hastalık yapabilir.
- Virüsün paketlenmesi için mutlaka HBV'nin HBsAg'sine ihtiyacı vardır.
- Delta ajanı, HBV'ye benzer şekilde **kan, semen ve vajinal salgılar** ile bulaşır.

# Hepatit D-Epidemiyolojisi

- HDV bazı popülasyonlarda endemiktir.
- Şiddetli hepatit salgınlarından sorumlu olan Amazon ve Orta Afrika'nın Büyük Ekvator Ormanlarında gizemli bir şekilde yayılmıştır.
- HDV, Avrupa'da özellikle Doğu Avrupa'nın belirli bölgelerinde uyuşturucu bağımlısı nüfuslarda hızla yayıldı.
- HDV kökeninden, çoğalması ve yüksek bulaşıcılığına kadar birçok yönden hala esrarengizdir.
- Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık % 5'inin HDV ile birlikte enfekte olduğu tahmin edilmektedir.
  - Toplam 15-20 milyon kişiyle

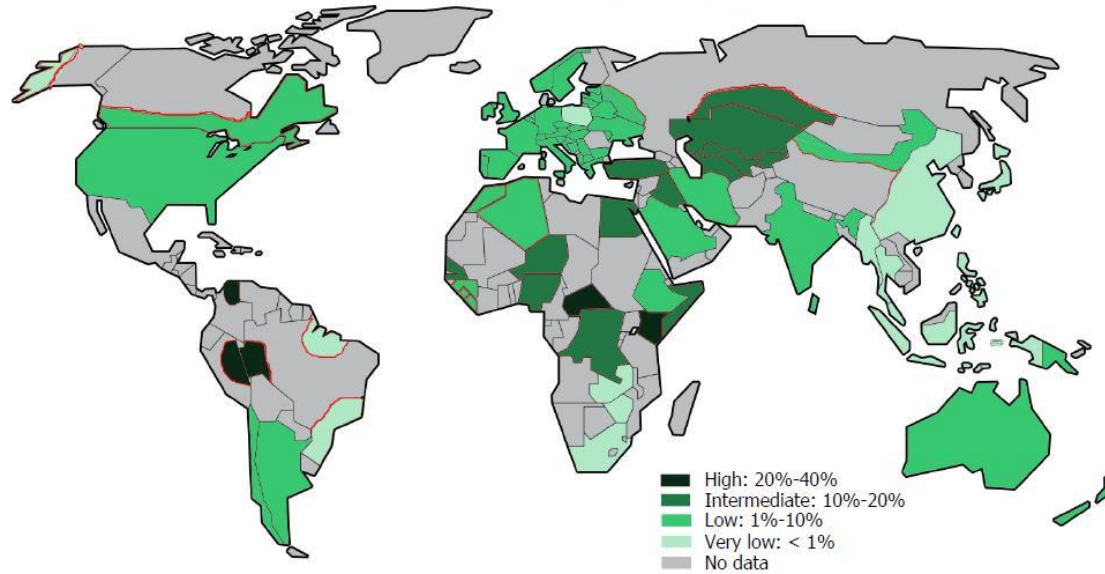


# Hepatit D-Epidemiyolojisi

- En yaygın bölgeler;
  - Afrika (Orta ve Batı Afrika)
  - Asya (Orta ve Kuzey Asya, Vietnam, Moğolistan, Pakistan, Japonya ve Çin Taipei)
  - Pasifik Adaları (Kiribati, Nauru)
  - Orta Doğu (tüm ülkeler)
  - Doğu Avrupa (Doğu Akdeniz bölgeleri, Türkiye)
  - Güney Amerika (Amazon havzası)
  - Grönland.

**Birçok ülke HDV prevalansını bildirmediğinden coğrafi bilgilerde eksiklik mevcuttur.**

# Hepatit D-Epidemiyolojisi



Source: Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Jan; 7(1): 31-40

Hepatitis D prevalence: percentage among hepatitis B population

# Hepatit D – Klinik Semptomlar

- **Fulminan hepatit** enfeksiyonuna yol açar.
- Hepatitin bu ciddi şekli, **beyin fonksiyonlarında bozulma** (hepatik ensefalopati), **uzamış sarılık** ve olguların %80'inde **ölümcül karaciğer nekrozuna** sebep olur. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde, HDV de kronik enfeksiyon oluşturabilir. Aynı zamanda, HBV enfeksiyonlarının şiddetini arttırır.

# Hepatit D-Klinik Semptomlar

- Hepatit B'ye ilave oluş şekline göre değişir.
- Akut B + Akut D Enfeksiyonu Beraber: Buna **(Koenfeksiyon)** denir. Burada Delta hastalığı Akut B Hepatit hastalığı ile birlikte %80 – % 90 iyileşir. % 20 olguda B ve D'nin beraber olduğu enfeksiyon olarak devam edebilir. Koenfeksiyonda kanda Anti-HDV IgM+, Anti-HBc IgM+ beraber bulunur. Karaciğer enzimleri 2 defa yükselme gösterir ( Bifazik yükselme ) İlk enzim yükselmesi B hepatitine, ikinci enzim yükselmesi, Delta Hepatitine aittir.

- **Delta Süper Enfeksiyonu** :Mevcut olan bir B enfeksiyonuna veya bir B taşıyıcısına ilave olarak gelir. Kanda Anti -HDV IgM+, Anti Hbc IgG+ bulunur. Bu ilave Delta, önceden mevcut B enfeksiyonuna olumsuz etki yapar ve hasta % 70 kronikleşmeye gider.
- **Kronik Delta Hepatiti**:B Hepatiti enfeksiyonunun seyrinde araya girer ve kronikleşir.

# Hepatit D-Tanı

- HDV enfeksiyonu, yüksek Immunoglobulin G (**IgG**) ve Immunoglobulin M (**IgM**) anti-HDV titreleri ile teşhis edilir.
- Serumda **HDV RNA tespiti** ile doğrulanır.



# Hepatit D-Tedavi

- HDV için bilinen özgül bir tedavi yoktur. Delta ajanının replikasyon için HBV'ye bağımlı olması ile HBV enfeksiyonunun önlenmesi, HDV enfeksiyonunu da önleyecektir. HBV aşısı ile bağışıklama, dolaylı olarak HDV enfeksiyonundan da koruyacaktır.

Şu anda hepatit D tedavisi yalnızca interferon alfaya dayanmaktadır.

- Hepatit D dünya çapında 25 milyon kişiyi etkilemiş olmasına rağmen ihmal edilmekte.
- Aynı zamanda, gelişmekte olan ülkelerde kitlesel göç ve kontrolsüz paranteral enjeksiyon nedeniyle bu hastalık artmıştır.

# Hepatit E (HEV)

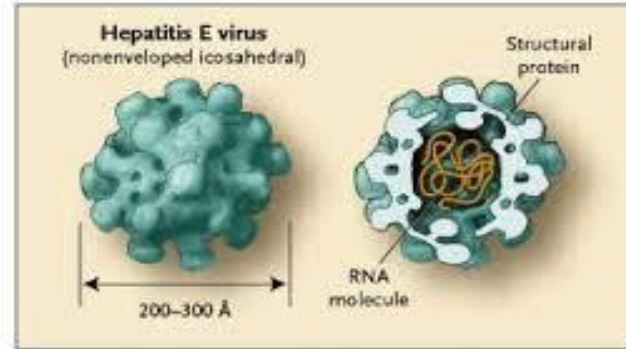
- Çin ve Hindistan'daki büyük salgınların araştırmalarında özgün su kaynaklı hepatitin varlığının tespiti.
- Gebeliğinin sonlarında olan kadınlardaki ölüm oranının % 20 olması.
- 1955 yılının Aralık ayında, Yeni Delhi' de yaşayan 29.300 kişinin akut hepatit geliştirmesiyle bu su kaynaklı hepatit dikkat çekti.





# Hepatit E Virüsü (HEV)

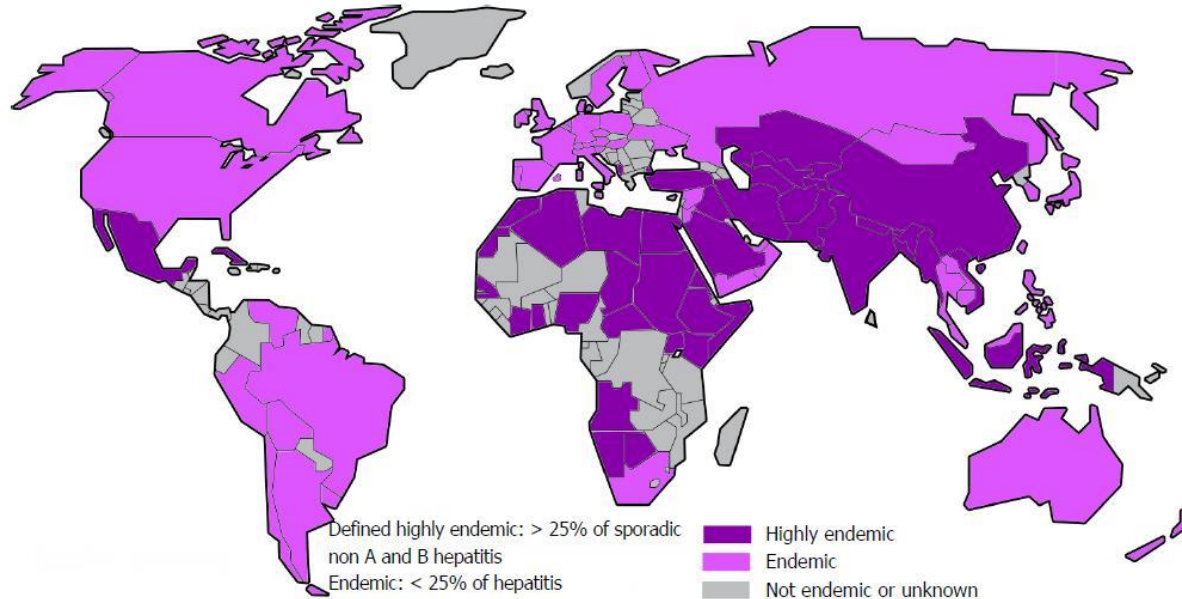
- Hepeviridae ailesinden Hepevirüs cinsinin bir üyesidir
- ikosahedral (20 eşkenar üçgen yüzlü) simetri
- 27-34 nm çapında olan **zarfsız** bir virüs.
- Genomu 7,2 kb pozitif tek iplikli RNA'dır.



# Hepatit E Virüsü (HEV)

- **Fekal oral** yolla (dışkının bulaştığı yiyecek, içecekler ve kirli ellerle) ve özellikle de kontamine sular aracılığıyla bulaşır
- Nadiren de olsa;
  - Enfekte hayvanlardan elde edilen az pişmiş et veya et ürünlerinin yutulması (örneğin domuz karaciğeri)
  - Enfekte olmuş kan ürünlerinin transfüzyonu
  - Hamile bir kadından bebeğine dikey geçiş.

# Hepatit E-Epidemiyolojisi



Source: World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review. (WHO/IVB/10.14). 2010

Hepatitis E prevalence

# Hepatit E-Semptomları

- İnkübasyon süresi 2-10 hafta arasında değişmektedir. (ortalama 5-6 hafta)
- Enfeksiyon riski bulunan alanlarda semptomatik enfeksiyon en sık 15-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülür.
  - Enfekte çocuklarda herhangi bir belirti göstermez veya sadece sarılık olmadan hafif bir hastalık şeklinde geçer.

- Semptomları;
  - Hafif ateşin ilk aşaması, iştahın azalması (anoreksi), bulantı ve kusma, birkaç gün sürer; Bazı kişilerde karın ağrısı, kaşıntı (cilt lezyonları olmadan), deri döküntüsü veya eklem ağrısı olabilir.
  - sarılık (cildin sarı rengi ve gözlerin beyazlığı), koyu renkli idrar ve solgun dışkı
  - biraz genişlemiş, hassas bir karaciğer (hepatomegali)
- Nadir durumlarda, akut hepatit E şiddetli olabilir ve şiddetli hepatit (akut karaciğer yetmezliği) geçiren hastalar ölüm riski altındadır.
- Hamileliğin sonlarında hepatit E olan kadınlarda ölüm oranı % 20-25

# Hepatit E-Tedavi

- Akut hepatit E için spesifik bir tedavi yoktur.
- Hastalık genellikle kendi kendini sınırladığından, hastaneye yatış genellikle gerekli değildir.
- Acetaminophen / Paracetamol ve kusmaya karşı ilaçlar verilmemelidir.
- Şiddetli hepatitli kişiler ve hamileler hastaneye yatırılmalıdır.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kronik hepatit E'li insanlarda **ribavirin** kullanılabilir.

# Hepatit E-Korunma

- Toplumsal düzeyde;
  - Su kaynakları için kalite standartları korunmalı
  - İnsan dışkısı için arıtma sistemleri kurulmalı
- Bireysel düzeyde;
  - Hijyene dikkat edilmeli
  - Kaynağı bilinmeyen su ve buz tüketilmemeli
- 2011 yılında **Çin**'de hepatit E virüs enfeksiyonunu önleyen **bir rekombinant alt birim aşısı** geliştirilmiştir. Diğer ülkelerde henüz onaylanmamıştır.

Özellik	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Yaygın isim	“Enfeksiyöz”	“Serum”	“Non-A, non-B post transfüzyon”	“Delta ajanı”	“Enterik non-A, non-B”
Virus yapısı	Pikornavirus; çıplak RNA	Hepadnavirus; zarflı DNA	Flavivirus; zarflı RNA	Viroid benzeri; zarflı çembersel RNA	Hepevirus; çıplak RNA
Bulaş	Fekal-oral	Parenteral, cinsel temas	Parenteral, cinsel temas	Parenteral, cinsel temas	Fekal-oral
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani
İnkübasyon dönemi (gün)	15-50	45-160	14-180+	15-64	15-50
Ciddiyet	Hafif	Bazen ciddi	Genellikle subklinik; %70 kronikleşme	HBV ile koenfeksiyon bazen ciddi; HBV ile süperenfeksiyon sıklıkla ciddi	Normal kişilerde hafif, gebelerde ciddi
Mortalite	< %0.5	% 1-2	Yaklaşık % 4	Yüksek-Çok yüksek	Normal kişilerde % 1-2, gebelerde % 20
Kronikleşme/taşıyıcılık	Yok	Var	Var	Var	Var (immün supreselerde)
Diğer hastalıklarla ilişki	Yok	Primer hepatoselüler kanser, siroz	Primer hepatoselüler kanser, siroz	Siroz, fulminan hepatit	Yok
Laboratuvar tanısı	Semptomlar, anti HAV IgM	Semptomlar ve HBsAg, Hbe Ag düzeyleri, anti HBe IgM	Semptomlar ve anti HCV ELISA	Anti HDV ELISA	Anti HEV IgM



	Hepatitis A virus (HAV)	Hepatitis B virus (HBV)	Hepatitis C virus (HCV)	Hepatitis D virus (HDV)	Hepatitis E virus (HEV)
<b>Viral genome</b>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
<b>Transmission</b>	Faecal-oral route	Blood and other body fluids	Blood	Blood and other body fluids	Faecal-oral route
<b>Incubation period</b>	14–28 days	30–180 days	14 days –6 months	HDV requires HBV for replication	14–70 days
<b>Diagnosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HAV-specific AB</li> <li>• HAV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV surface protein</li> <li>• Anti-HBV-specific AB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HCV-specific AB</li> <li>• HCV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HDV-specific AB</li> <li>• HDV RNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HEV-specific AB</li> <li>• HEV RNA</li> </ul>
<b>Possible chronic infection</b>	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Vaccine</b>	Yes	Yes	No	No	Yes (in China only)

AB, antibody; DNA, deoxyribonucleic acid; RNA, ribonucleic acid

# KAYNAKLAR

- <https://www.who.int/>, Erişim tarihi: 18.11.2019
- <https://microbiologyinfo.com/hepatitis-b-virus-structure-epidemiology-symptoms-pathogenesis-diagnosis-treatment-and-vaccines/>, Erişim tarihi: 19.11.2019
- <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> ,Erişim: 25.11.2019
- Venkatakrishnan B. and Zlotnick A. (2016) The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annu Rev Virol.* 29; 3(1): 429–451.
- Jefferies M., Rauff B., Rashid H., Lam T. and Rafiq S. (2018) Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases.* 6(13): 589-599.
- Martin A. and Lemon S. M. (2006 ) Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology.*43(2 Suppl 1):S164-72.
- Trepo C. (2014) A brief history of hepatitis milestones. *Liver International.* 1:29-37.
- Tıbbi Mikrobiyoloji( Murray's Medical Microbiology Seventh edition). Çeviri edt. A. Dürdal Us., Ahmet Başustaoğlu, Pelikan kitabevi, 2015.