

HAV Patogenez ve Klinik Özellikler

Dr. Kaya Süer

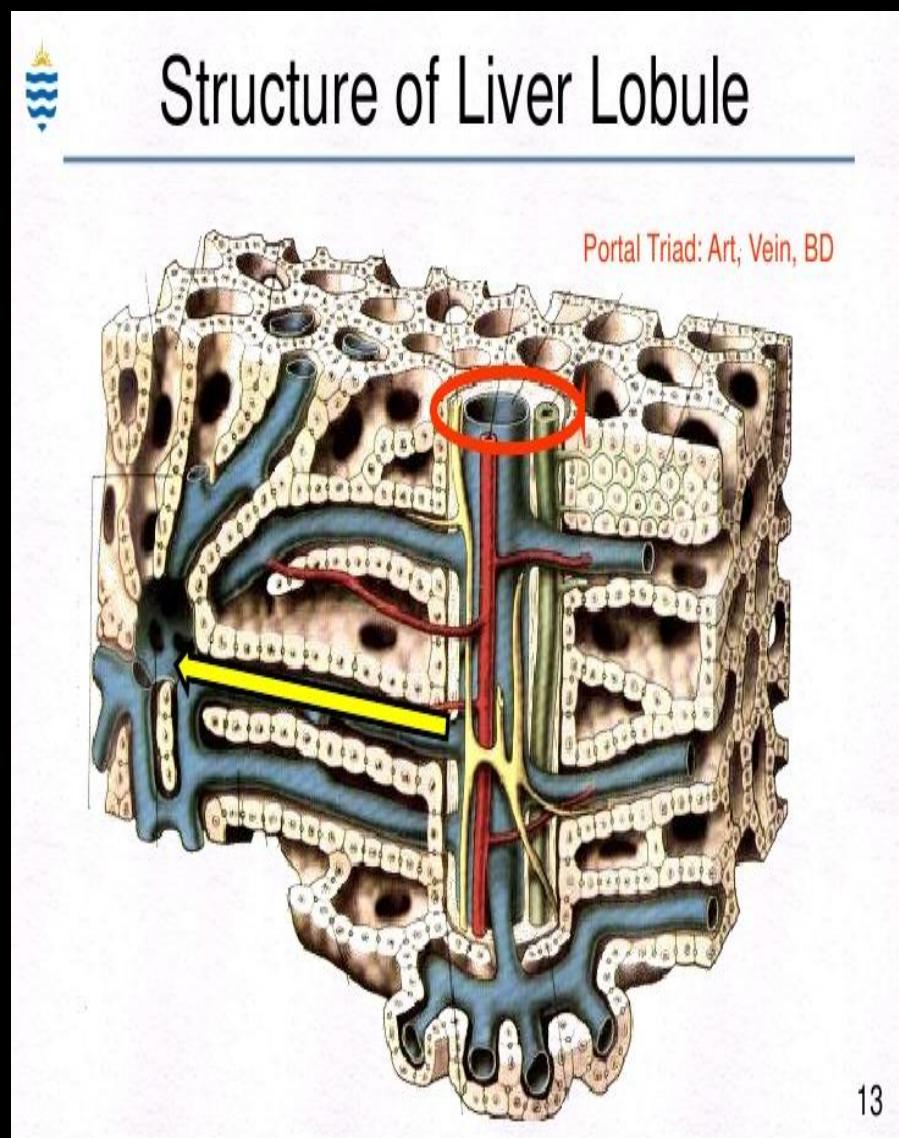
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Giriş



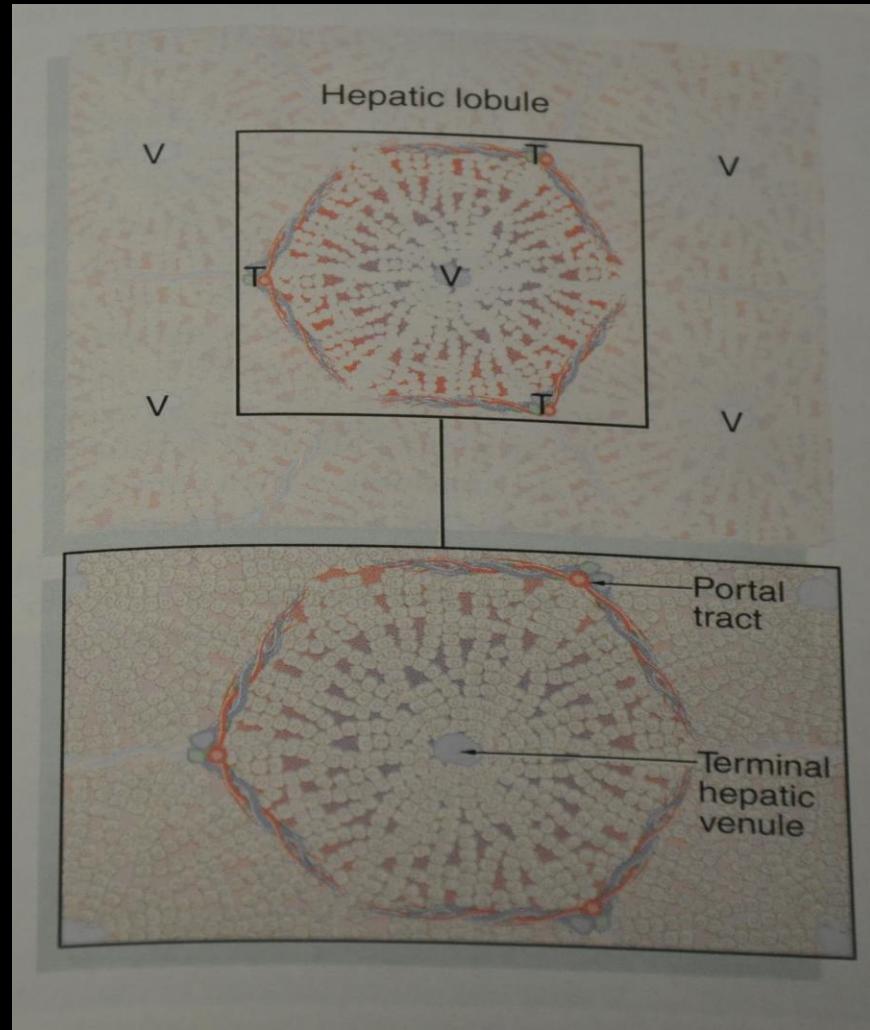
KC Histolojisi

- KC arter ve ven ile beslenir
 - Hepatik portal ven
 - Hepatik arter
- KC venöz drenajı
 - Hepatik ven (Inf. Vena cava)
- Hepatositleri çevreleyen vasküler kanal: Sinüzoid
- Sinüzoid içinde Portal sistem bulunur
 - Arter
 - Ven
 - Safra kanalı



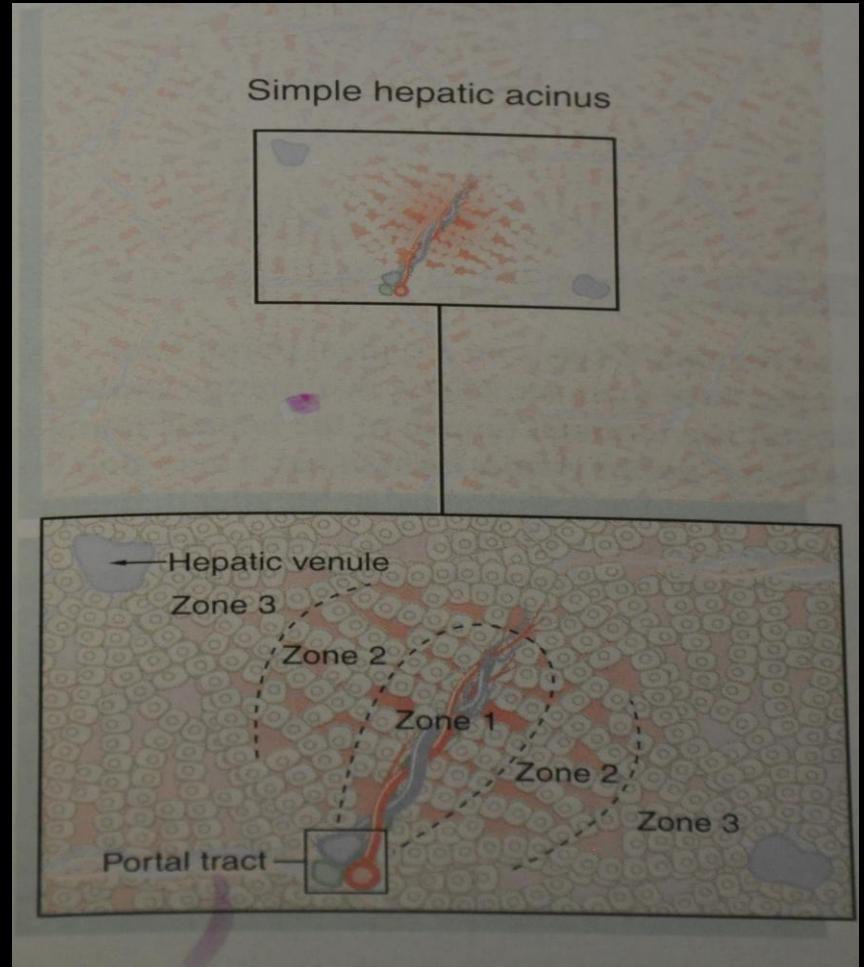
KC Histolojisi

- Hepatik lobül
 - Altigen
 - Yapısal birim
- V: Terminal hepatik venül
- T: Portal sistem

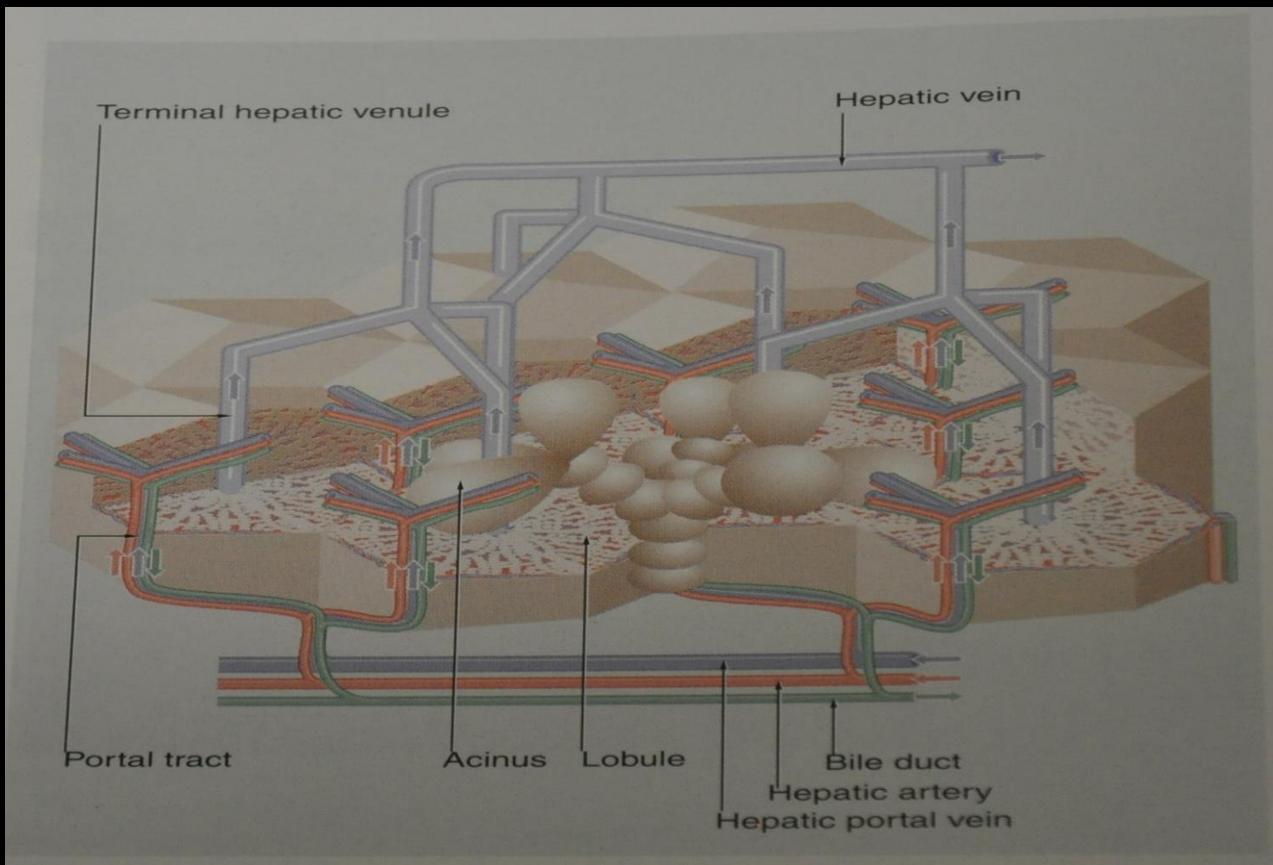


KC Histolojisi

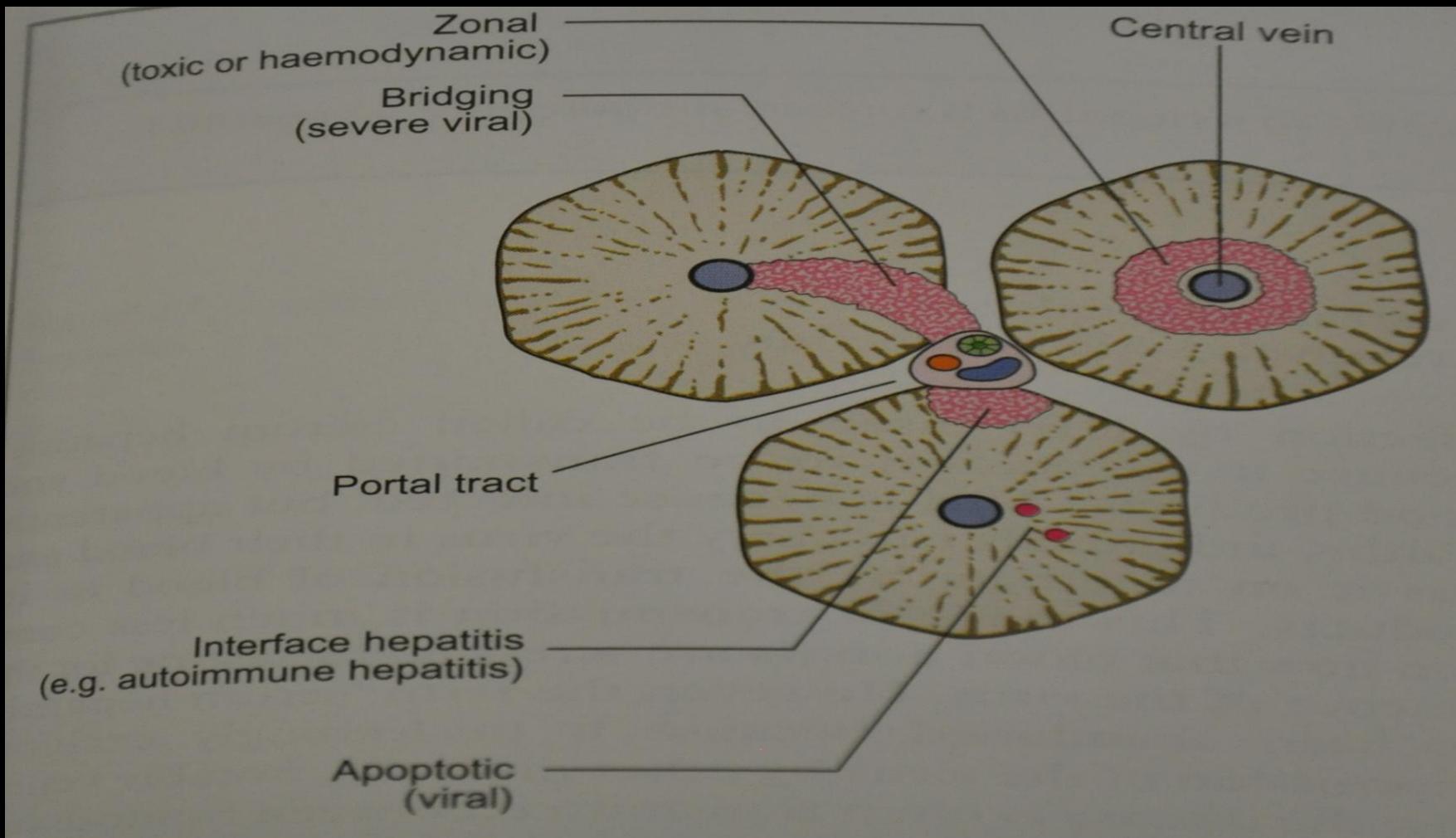
- Hepatik asinüs
 - Dut şeklinde KC parenkimi ve ortasından portal sistem geçer
 - Üç zon belirlenmiştir



KC Histolojisi



KC Patolojisi



AVH

- Akut viral hepatit :
 - KC'de nekroinflamatuar cevaplarla giden ve kendiliğinden iyileşen klinik durum
 - Kronikleşme etkene bağlı
 - Mortalite nadir

AVH

- Tüm AVH etkenlerinin oluşturduğu klinik tablo
 - Asemptomatik
 - Subklinik form
 - Akut semptomatik

Viral Patogenez

- Viral patogenezde basamaklar
 - Konak organizmaya girişi
 - Konak organizmada yayılışı
 - Hücrelerde hasar oluşumu ve hastalık
 - Nekahat dönemi

HAV



HAV

- | • KKTC SB verileri | Akut hepatitis A |
|--------------------|------------------|
| – 2003 | 17 |
| – 2004 | 4 |
| – 2005 | 46 |
| – 2006 | 15 |
| – 2007 | 40 |
| – 2008 | 22 |
| – 2009 | 10 |
| • Resmi nüfus | 296.000 |

HAV

- 1973 yılında HAV virüsü Dr. Feinstone tarafından EM'da gösterildi
- 1975 yılında Provost tüm özelliklerini ortaya koydu



HAV

- Fekal-oral yol ile alınan zarfsız HAV virüsü mide asidi ve safra ya dayanıklıdır
- Tükrük ve bağırsakda az oranda replike olurlar
 - Akut hepatitli şempanzelerin tükürüğünde virüs bulunması orofarenkste replikasyon olduğunu düşündürmektedir
 - Diğer picornavirüsler gibi organ spesifiktir ve KC dışında replikasyon ile ilgili bilgi azdır

HAV

- Esas replikasyon hepatosit sitoplazması ve Kuppfer hücreleri içinde olur
- Endositoz mekanizması ile hücre içine girerler
- Hepatositlerden sinüzoidlere ve safra kanalikülüne geçer
- Gaita ile dışarı atılırlar

HAV

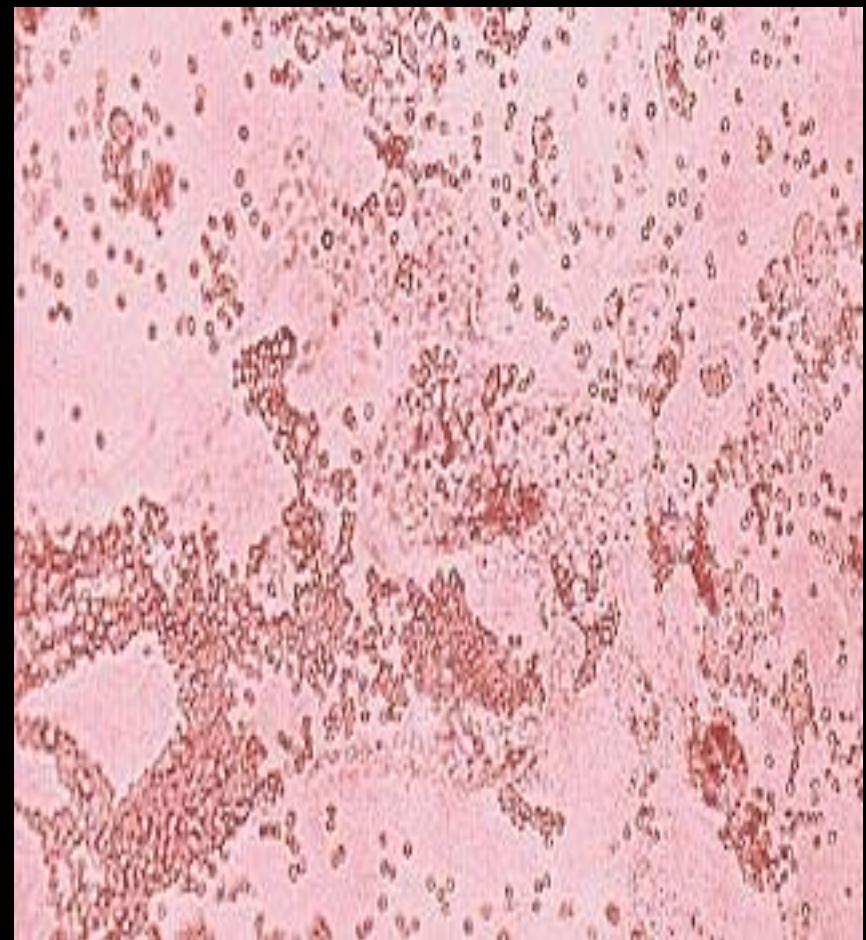
- AVH Tip A patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber
 - Hepatosit / HAV / Transaminazlar
 - İmmunohistokimyasal boyalardaki bulgular ve hücresel immunite
 - Humoral immunite ilişkisi
 - HAV genotip, serotipleri ve ilişkisi

Hepatosit / HAV / Transaminazlar

- Serum transaminazlarının yükselmesinden önce hepatosit içinde HAV saptanması
- Hücre kültürü çalışmalarında direkt sitopatik hasarın görülmemesi
- Hasar mekanizmasının sitopatik olmadığını desteklemektedir.

Hücre kültürü

- Virüs ile enfekte edilmiş hücre kültürü ancak sitopatik etki saptanmamıştır



İmmunohistokimyasal boyalar / Hücresel immunite

- HAV immunolojisi ile ilgili sınırlı bilgi mevcut
- İnsan ve hayvan çalışmalarında
 - Hepatosit nekrozu görülmemekle birlikte
 - Hepatositlerin büyük kısmının yapılan immunohistokimyasal boyası ile viral replikasyondan etkilendiği görülmüştür

İmmunohistokimyasal boyalar / Hücresel immunite

- Akut hepatitis A hastasının KC Bx İHK boyama ile
 - Portal alanda
 - CD45
 - CD8 T hücreler
 - B hücreler
 - Nekrotik alanlarda
 - T hücreleri
 - Doğal öldürücü (NK)

İmmunohistokimyasal boyalar / Hücresel immunite

- İnvitro sitotoksiste incelemelerinde
 - Periferik doğal hücreler
 - Lenfokinle aktive edilmiş NK hücreler
 - HLA-1 bağımlı CD8 T hücreler
- HAV saptanan ve saptanmayan kişilerde bu hücreler karşılaştırıldığında, ortaya çıkan hepatosit hasarının immunolojik zeminde olduğunu desteklemektedir

Humoral immunite

- Kanda ve vucüt sıvılarında bulunan spesifik IgG, IgM, IgA antikorları ise virüsün enfekte olmamış hücrelere ve diğer organlara yayılmasının önüne geçmesinde rolü vardır

HAV Genotip

- Atipik seyirli akut hepatit A hastalarında KC hasarı ile ilgili 5'NTR(nontranslated region)'de bulunan değişikliklerin ilişkisi araştırılmıştır
 - HAV Genotipleri I-VII arasında bulunmuştur
 - I, II, III, VII. Genotipler insanlardaki HAV enfeksiyonlarında saptanmış
 - Genotip I (Ia, Ib) birçok ülkede %80 oranında HAV enfeksiyonlarında +

HAV klinik

- Akut hepatit A
 - Sıklıkla morbidite
 - Nadiren mortalite

HAV klinik

- Akut viral hepatitler
 - Klinikte farklı formlarda karşımıza çıkar
- Benzer klinikleri ile ayırım için özgül serolojik testler yapılmalıdır

HAV klinik

- Kuluçka süresi ortalama 4 haftadır (15-50 gün)
- Genelde 3 klinik form oluşur
 - Asemptomatik form : Antikor pozitifliği
 - Subklinik form : Antikor pozitifliği ve transaminaz yükseklüğü
 - Klinik form : Antikor pozitifliği, transaminaz artışı ve klinik bulgular vardır
 - İkterik, anikterik

HAV klinik

- İkterik ve anikterik hepatit A vakalarının yaş ile ilişkisi
 - Yaş arttıkça ikterik hepatit A sıklığı artar
- İkterik ve anikterik vakaların oranı 12:1 ve 1:3.5 arasında hastalığın geçirildiği yaşa göre farklı oranlarda verilmiştir

HAV klinik

- 18 yaş üstü hastalarda belirti ve bulgular
 - Sıklıkla görülür
 - Vakaların 3/2'si ikteriktir

HAV klinik

- Hepatit A enfeksiyonu / Çocuk
 - Esas olarak fekal-oral yol ile buluş
 - Hıjyen ve sanitasyon koşulları kötü
 - Sosyo ekonomik düzeyi düşük
 - Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkeler

HAV klinik

- Hepatit A enfeksiyonu / Erişkin
 - Hijyen ve sanitasyon koşulları iyi
 - Sosyo ekonomik durumu iyi
 - Gelişmiş ülkelerde

HAV klinik

- KKTC'de yapılan bir çalışmada
 - Aylık geliri >501 euro / seroprevalans %18.9
 - Aylık geliri <500 euro / seroprevalans %69.8
- Amerika'da bir çocuk yuvasında çıkan salgında
 - Çocuklar az oranda belirti ve bulgu
 - Enfekte olan erişkinler ikterik seyir

HAV klinik

- Akut hepatit A
 - Erişkin hastada 8 haftaya kadar uzayabilen klinik tablo
 - Ortalama 30 gün iş gücü kaybı
 - Prodromal faz 5-7 gün içinde sonlanır
 - İkterik form ortaya çıkar

HAV klinik

- Akut hepatit A
 - Kronik karaciğer enfeksiyonu
 - Alkol kullanımı
 - HIV +
 - Gebelik

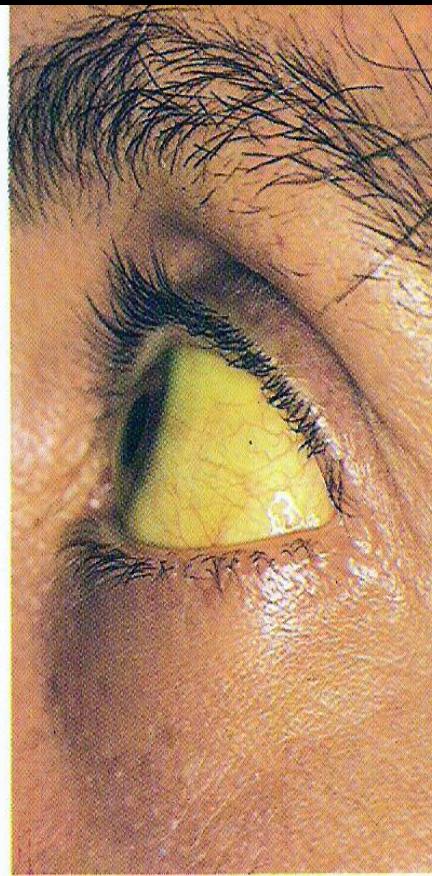
HAV klinik

- Hastalığın semptomatik formundaki belirtiler
 - Koyu renkli idrar
 - İştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma
 - Sarılık, gaita renginde açılma, kaşıntı
 - Ateş, baş ağrısı, ÜSYE, kas ve eklem ağrıları
 - İshal veya kabızlık
 - Sigaraya karşı isteksizlik

HAV klinik

- Akut hepatit A hastalarının muayene bulguları
 - Hepatomegali
 - İkter
 - Splenomegali
 - Servikal LAP
 - Deri döküntüsü
 - Periorbital ödem
 - Kardiyak ritim bozukluğu

HAV klinik



HAV klinik

- Karaciğer muayenesi özellikle yapılmalı
 - Hasta takibi esnasında tekrar edilmesi ihmal edilmemelidir
 - Hızla küçülen !!!

HAV klinik

- Tipik seyirli akut hepatit A enfeksiyonu 3 ayrı iyileşme dönemi olarak ele alınır
 - Klinik iyileşme 1- 3 hafta
 - Biyokimyasal iyileşme 3-16 hafta
 - Histolojik iyileşme 6-18 hafta

HAV klinik

- Klinikte hepatit A enfeksiyonu
 - EBV, CMV, HSV, Koksakivirüs
 - Toxo, leptospiroz, bruselloz, mikobakteri enf
 - İlaç toksisitesi, anestezik ve alkol kullanımı
 - Akut kolesistit, safra yolu taşı, kolanjit , pankreas CA
 - Kalp yetmezliği, sağ atrial miksoma, Budd-Chiari send
 - Gebelik kolestazı, eklampsi, HELLP send.
 - Wilson hast, alfa 1 antitripsin eks, nonalkolik hepatosteatoz

HAV klinik

- Kronikleşme söz konusu değildir ancak bazı vakalarda iyileşme uzayabilir
- Akut hepatit A komplikasyonları
 - Kolestatik hepatit A
 - Tekrarlayan hepatit A
 - Fulminan hepatit

HAV klinik

- Kolestatik hepatit A
- Uzamış kolestazla seyreden hastalarda
 - Kaşıntı
 - Ateş
 - İshal
 - Kilo kaybı

HAV klinik

- Kolestatik hepatit A
 - Nadir görülen
 - Erişkinlerde daha sık
 - 12-18 hafta arasında uzamış kolestaz
 - Bilirubin 12-29 mg/dl veya daha yüksek
 - ALT / AST değerlerinden daha yüksek ALP

HAV klinik

- Kolestatik hepatit A
 - Hekimin bu tabloda önemli bir görevi ise uygunsuz cerrahi girişimleri önlemektir

HAV klinik

- Tekrarlayan hepatit A
 - Akut hepatit A tablosunun klinik ve biyokimyasal iyileşmesini takiben bir veya daha fazla alevlenmeler görülebilir
 - Sıklık % 3 - 20 arasında
 - AntiHAV IgM + ve gaitadan HAV +
 - Alevlenme 30 – 90 gün arasında görülebilir
 - 10 gün ve 22 ay sonra bildirilen vakalar vardır

HAV klinik

- Tekrarlayan hepatit A
 - Klinik ve laboratuar verileri daha hafif
 - Alevlenme 1 - 4 ay arasında geriler
 - ALT / AST normale dönüşü 1 yılı bulabilir

HAV klinik

- Fulminan hepatit A
 - Akut hepatit A'ya bağlı mortalite riski en yüksek klinik durum
 - KC hücrelerinin masif nekrozu
 - KC işlevlerinin hızlı ve ağır biçimde bozulması
 - Sıklığı % 0.5 – 1 oranında

HAV klinik

- Fulminan hepatit A
 - Kronik KC hastalıkları
 - Hastanın yaşı
 - Alkol kullanımı
 - HIV +
 - Gebelik
 - Etkenin genotipik özellikleri

HAV klinik

- Fulminan hepatit A
 - KC boyutları hızlıca küçülür
 - Ortaya çıkan encefalopati ve PTZ uzaması
 - İkterin artması
 - Bulantı, kusma
 - Ateş yükselmesi
 - Karın ağrısı
 - Bilirubin düzeyi artar
 - ALT / AST düşüş gösterir

HAV klinik

- Fulminan hepatit A
 - Hiperakut
 - Akut
 - Fulminan
 - Subfulminan
- MELD (model for end stage liver disease)

HAV klinik

- Fulminan hepatit (Clichy) ikterin başlangıcından itibaren encefalopati gelişimi
 - 2 hafta içinde Fulminan
 - 2. haftadan sonra gelişiyorsa Subfulminan

HAV klinik

- Fulminan hepatit (King's College) ikterin başlangıcından itibaren encefalopati gelişimi
 - 7 gün içinde Hiperakut
 - 8 - 28 gün arasında Akut
 - 28. günden sonra Subakut

HAV klinik

- Fulminan hepatit A
 - Serebral ödem
 - GIS kanaması
 - Sepsis
 - Solunum yetmezliği
 - Kardiovasküler kollaps
 - Renal yetmezlik

HAV klinik

- Fulminan hepatit A vakalarında
 - Mortalite riski yüksektir
 - Acil KC nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır

Ekstrahepatik bulgular

- **GIS Bulguları**
 - Akalkülöz kolesistit
 - Pankreatit
- **Hematolojik Bulgular**
 - Aplastik anemi
 - Otoimmun hemoliz
 - Otoimmun TP
 - Hemoliz (G6PD eksikliği)
- **Nörolojik Bulgular**
 - Guillain-Barre sendromu-
Mononörit
 - Postviral ensefalit
 - Transvers miyelit
- **Renal Bulgular**
 - Akut tubuler nekroz
 - İnterstisyel nefrit
 - Glomerulonefrit
 - Nefrotik sendrom
- **Diğer Bulgular**
 - Kutanöz vaskulit
 - Kriyoglobulinemi
 - Reaktif artrit



