

HEPATİT A

TANI, TEDAVİ, KORUNMA

Dr. Hüseyin TURGUT
Pamukkale Ünv. Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Denizli

Sunum Planı

I. TANI

- Klinik Tanı
- Biyokimyasal Tanı
- Serolojik Tanı
- Moleküler Tanı

II. TEDAVİ

III. KORUNMA

- Aşı
- İmmunglobulin
- Maruziyet sonrası önlemler

I. Hepatit A Tanı

- Klinik Tanı
- Biyokimyasal Tanı
- Serolojik Tanı
- Moleküler Tanı

Biyokimyasal Tanı

- **KCFT**
 - ALT
 - AST
 - Alkalen fosfataz
 - Serum total bilirubin
- **Rutin Laboratuvar tetkikleri**
 - CBC
 - Protrombin zamanı

Serolojik Tanı, Neden?

- Klinik ve biyokimyasal testler hepatit A'yı diğer akut hepatit formlarından ayırt ettirmez.
- Etiyolojik etkeni belirlemede serolojik testlere gereksinim var.

Hangi Serolojik Test?

- 1. Enzim Immunoassey (EIA/ELISA)**
 - 2. İmmünokromatografik Testler (ICA; hızlı test)**
 - 3. İmmünohistokimyasal Teknikler**
- Moleküler tanı**
 - Nükleik asit sekans analizi**

Enzim Immunoassey (EIA/ELISA)

1/3. Anti-HAV IgM

- Özgüllüğü ve duyarlılığı yaklaşık %99-100'dür, pozitif öngörü değeri ise %88'dir.
- En önemli tanı aracı (İnfeksiyonun erken döneminde belirmesi nedeniyle)
- Semptomların başlangıcında en yüksek düzeydedir
- 4-6 ayda kaybolur

Enzim Immunoassey (EIA/ELISA)

2/3. Anti-HAV IgG

- Semptomların başlamasından 1-2 hafta sonra anti-HAV IgG ve IgM aynı anda bulunabilir.
- Reinfeksiyondan korur
- Akut veya geçirilmiş infeksiyonu ayırtmaz
- Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır;
 - HAV prevalansını veya aşı sonrası bağışıklığı belirlemede kullanılır

Enzim Immunoassey (EIA/ELISA)

3/3. Anti-HAV IgA

- Dışkıda bulunur
- İntestinal bariyerde rolü var
- Nötralizan değil
- İyileşme ve koruyuculuktaki klinik önemi bilinmiyor

Her olguda Anti HAV IgM çalışır mı?

1. İmmünyetmezlikli ve transplant hastalarındaki HAV infeksiyonunda oluşmayabilir.
2. HAV-ilişkili karaciğer transplant hastaları (antirejeksiyon tedavisi alanlar), reinfeksiyon için risk altındadır.
 - Erken post transplant dönemde, akut sellüler rejeksiyon atağını, reinfeksiyondan ayırt etmek için Anti-HAV IgM ve HAV RNA rutin ölçümleri yapılmalıdır

İmmünokromatografik testler (ICA; hızlı test)

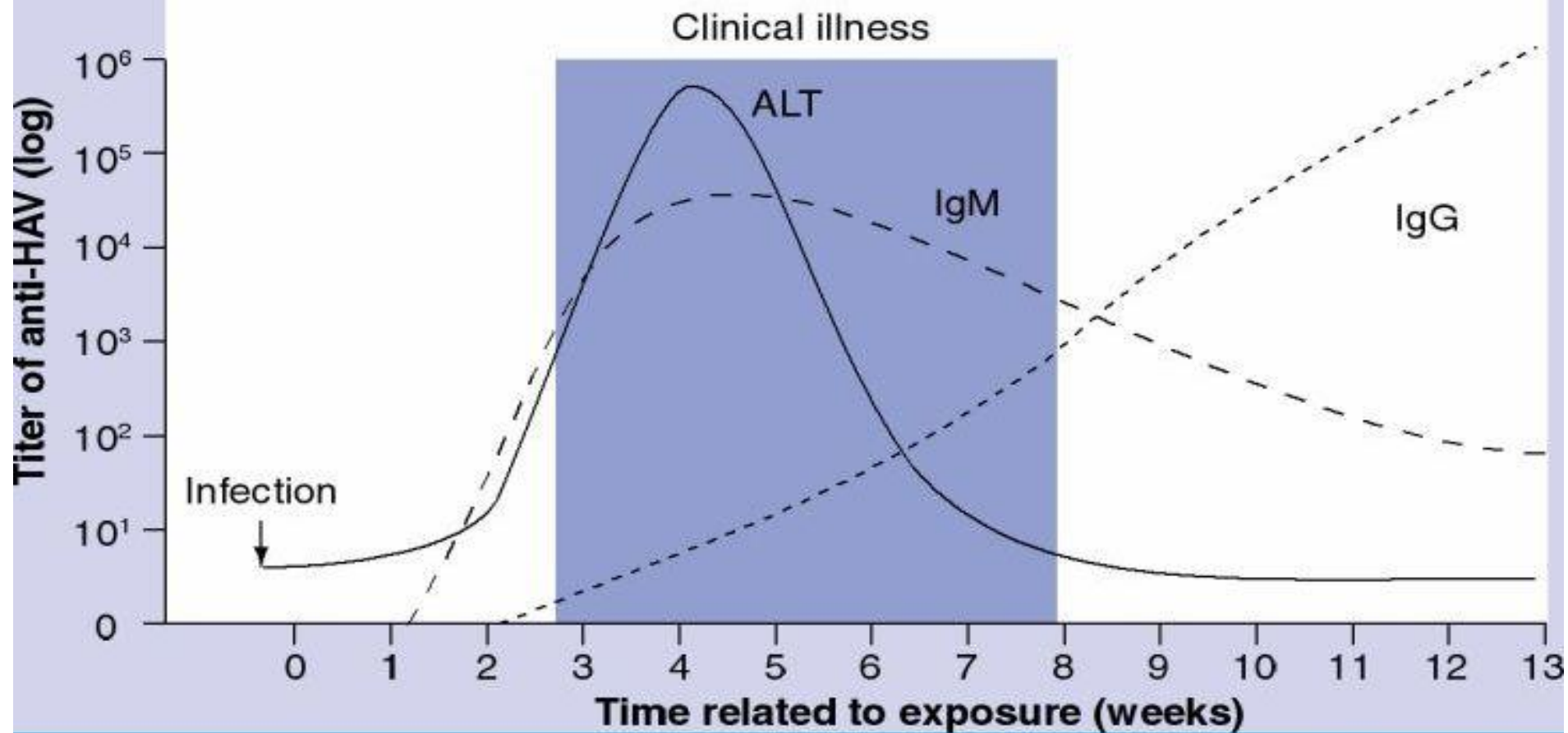
- Oldukça basit, hızlı ve duyarlı(%100)'dir
- Salgın durumunda anti-HAV IgM ölçümü,
 - Epidemiyolojik inceleme
 - Klinik tanıda oldukça yararlı

İmmünohistokimyasal Teknikler

- **Direk veya indirek florasan kullanarak;**
 - karaciğer,
 - tonsiller,
 - barsak ve
 - böbrekten alınan örneklerden HAV viral antijen tespiti için kullanılır

Moleküler veya immünolojik yöntemler

- serum,
- dışkı,
- tükürük,
- hücre kültürü ve
- çevre örneklerinden tespit edilir.



Moleküler tanı

- Reverse transcription PCR (RT-PCR)
- Real-time PCR
- Nested PCR
 - Klinik örneklerin taranmasındaki en duyarlı yöntem
 - Daha antikorlar oluşmadan, kanda HAV RNA'nın tespiti
 - İyileşmeden sonra da vireminin var olabileceğini gösteriyor

Güncel pratikte hepatit A için moleküler tanı yöntemleri, HIV, HBV ve HCV infeksiyonlarındaki gibi klinik laboratuvarlar ve kan bankalarında kullanılması önerilmemektedir.

Moleküler Testler

Moleküler yöntemlerle

- *serum,*
- *dışkı,*
- *tükürük,*
- *hücre kültürü ve*
- *çevre örneklerinden HAV viral antijen tespiti için kullanılır.*

Moleküler tanı. Ne zaman?

- Antikorlar oluşmadan, kanda HAV RNA'nın tespiti
- Nedeni bilinmeyen akut hepatit olgularının tanısı
- Salgında pencere döneminde (<anti-HAV IgM serokonversiyonu)
- İnfeksiyonun erken tanısında
- Spesifik antikorların oluşmadığı olgularda
- HAV ile ilgili araştırmalarda
- İstisnai bazı olguların izlenmesinde HAV RNA kantifikasyonu ve tespiti için gereklidir

Moleküler tanı; prognoz ve klinik yansımaları

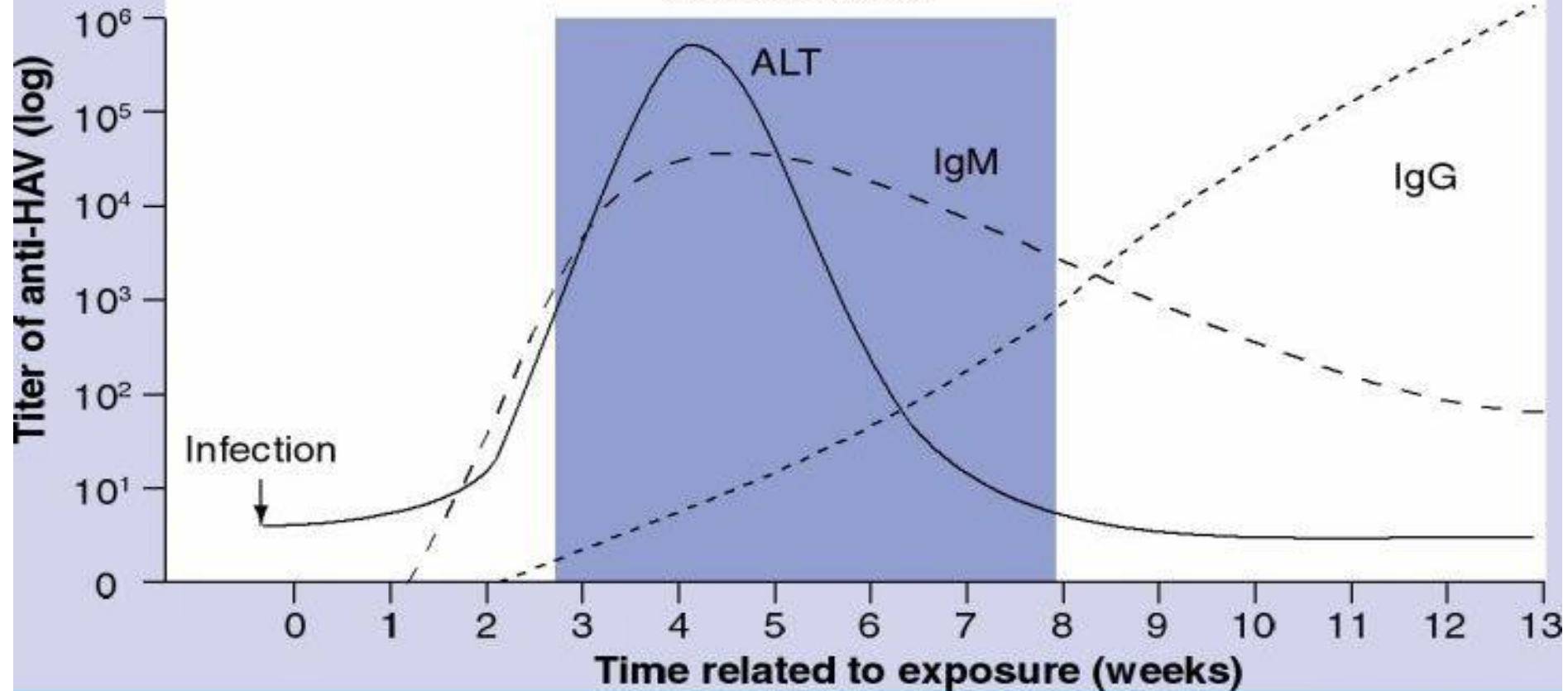
- Fulminan hepatit/şiddetli hepatiti olanlar, daha hafif seyirli olanlara göre **yüksek başlangıç viral yüke** sahipler
- Yüksek başlangıç viral yükün klinik yansımaları
 - Bunun; çok sayıda HAV ile enfekte hepatositin aşırı konak immün yanıtı ile aşırı yıkımı sonucunda, viral yükün hızla düşmesine neden olduğu ve ağır hastalığa yol açtığı ileri sürülmektedir

HAV RNA in stool 10^5-10^9 copies/ml

HAV RNA in serum 10^2-10^5 copies/ml

HAV RNA in saliva 10^2-10^3 copies/ml

Clinical illness



Nükleik asit sekans analizi

- Virüsü belirlemek ve genotip tayini için etkili
- HAV genomundaki seçilen bölgelerin nükleik asit sekanslarının belirlenmesi izolatlar arasındaki genetik benzerliği belirlemek için kullanılmaktadır

Ne zaman, Hangi Test?

- Salgın durumunda
 - Seçilen test, dolaşan virüs paternini belirleyebilmelidir.
- Salgın dışında,
 - HAV infeksiyonunun erken fark edilmesi?
 - Serolojik göstergelerin bulunmadığı akut hepatit A'lı hastaların belirlenmesi?
 - Koinfeksiyonların ortaya çıkarılması?
- Gerektiğinde tanıyı netleştirmek içinde hangi test?

II. TEDAVİ

- Etkin spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Destek tedavisi ile yetinilmektedir

III. KORUNMA

- **AŞI**
- Maruziyet sonrası Önlemler
- İmmünglobulin tedavisi gerektiren kişiler

Neden aşı

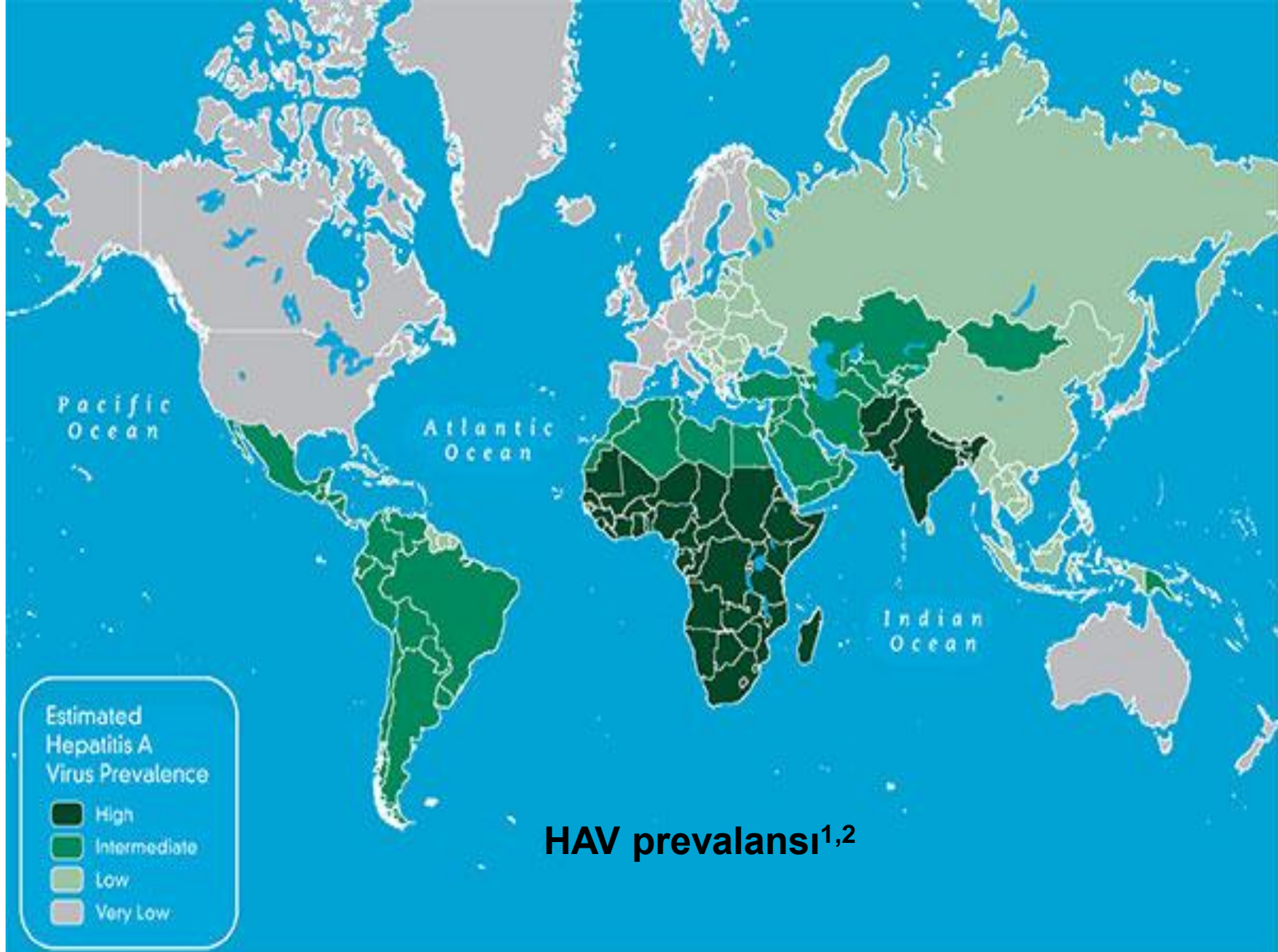
- HAV salgınları
 - sanitasyon kurallarına uyulamayan
 - alt yapı problemlerinin olduğu
 - kırsal kesimlerde
- HAV enfeksiyonu prevalansı anlamlı azalmalar
- Klinik hastalık erişkinlerde görülmeye başlamıştır
- Bulaştırıcılığı yüksek ve fulminan hepatit riski (>40y; %2) olan aşı ile önlenabilir hastalıklar arasında önde gelen enfeksiyonlardandır

Sađlık Yöneticileri

- Türkiye sağlık yetkilileri 2012'nin son aylarında çocukluk döneminden başlamak üzere hepatit A aşısını rutin uygulamaya almıştır.
- 18. ayda ve 24. ayda olmak üzere iki doz

Dünya Sağlı Örgütünün, aşı ile ilgili görüşleri

- **Yüksek endemik ülkeler;** hastalık erken yaşta geçirildiği ve doğal bağışıklandığından aşılama önermemekte
- **Orta endemik ülkeler;** yetişkin nüfusun büyük bir kısmı duyarlı olduğundan sanitasyonun geliştirilmesi ve sağlık eğitime ek olarak çocukluk çağı aşılama programı önermekte.
- **Düşük endemik ülkeler;** risk grupları dahil orta ve yüksek endemik bölgelere seyahat durumlarında da aşı önermektedir.



HAV prevalansi^{1,2}

¹Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010 Sep 24;28(41):6653–7. Data used with permission from Elsevier.

²Estimates of prevalence of antibody to hepatitis A virus (anti-HAV IgG), a marker of previous HAV infection, are based on systematic literature review conducted for the period of 1990–2005. In addition, anti-HAV prevalence might vary within countries by subpopulation and localities. As used on this map, the terms “high,” “medium,” “low” and “very low” endemicity reflect available evidence of how widespread HAV infection is within each country, rather than precise quantitative assessments.

HAVRIX[®] 1 için ruhsatlandırılmış dozajlar

Yaş	Doz (ELISA unit) ²	Volüm (mL)	Doz Sayısı	Doz aralığı (ay) ³
1–18 y	720	0.5	2	0,6-12
≥19 y	1,440	1.0	2	0,6-12

¹İnaktive hepatit A aşısı, GlaxoSmithKline.

²Enzyme-linked immunosorbent assay units.

³0 ilk dozun yapıldığı ay; sonraki sayılar ilk dozdan sonraki uygulama ayını gösterir

VAQTA®¹ için ruhsatlandırılmış dozajlar

Yaş	Doz (U) ²	Volüm (mL)	Doz sayısı	Doz Aralığı (ay) ³
1–18 y	25	0.5	2	0,6-18
≥19 y	50	1.0	2	0,6-18

¹Hepatiti A aşısı, inaktive, Merck & Co., Inc.

²Units.

³0 ilk dozun yapıldığı ay; sonraki sayılar ilk dozdan sonraki uygulama ayını gösterir

TWINRIX[®] 1 için Ruhsatlandırılmış dozajlar

Yaş	Doz (ELISA units) ²	Volüm (mL)	Doz Sayısı	Doz aralığı
≥ 18 y	720	1.0	3	0, 1, 6 aylar
≥ 18 y	720	1.0	4	0, 7, 21–30 günler + 12 ay ³

¹Hepatit A (720 ELISA U) ve Hepatitis B (20 mikrogram HBsAg) kombine aşı, inaktive, GlaxoSmithKline.

²Enzyme-linked immunosorbent assay units.

³This 4-dose schedule enables patients to receive 3 doses in 21 days;

this schedule is used prior to planned exposure with short notice and requires a fourth dose at 12 months.

CDC-ACIP'in yetişkin bireylere aşı nerileri

Tıbbi, mesleki, ya da yaşam tarzı risk faktörlerinden birine sahip yetişkinlere HAV aşısı önermektedir

Risk Grupları

- Erkek homoseksüel veya yasa dışı uyuşturucu kullanıcıları ile seks yapanlar
- Pıhtılaşma faktörü konsantreleri alanlar
- Araştırma laboratuvarlarında HAV-infekte primat'larla veya HAV ile çalışanlar.
- Yüksek veya orta endemik ülkelere yolculuk yapanlar
- HIV ile yaşayanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- İndeks olgu ile yakın teması olan aile üyeleri
- Hepatit A salgınlarının görüldüğü toplumlarda yaşayanlar
- Hepatit A virüsüyle teması olan aşısız kişiler.
- Hepatit A'dan korunmak isteyenler.

Aşı Öncesi Anti-HAV IgG Bakılmalı mı?

- Tanı konmamış hepatit infeksiyonu geçirme öyküsü
- Gelişmekte olan bir ülkede yetişmiş veya bu gibi bölgede en az bir yıl yaşamış
- Düşük endemik özelliğe sahip bölgede veya ülkelerde doğmuş olma

Aşı Öncesi Anti-HAV IgG Bakılmalı mı?

- CDC Önerisi
 - Olası bağışıklık oranı %33'den fazla ise
 - Aşı maliyeti ile karşılaştırıldığında test maliyeti (laboratuvar ve konsültasyon maliyeti dahil) aşı maliyetinin 1/3'ünden az ise
 - Test, ardından yapılacak aşı/immünoglobulinleri etkilemiyorsa

Maruziyet Sonrası Koruma

- Koruma gerektiren maruziyetler?
 - Serolojik olarak tanımlanmış hepatit A'lı kişi ile yakın teması olanlar
 - Ev içi temas
 - Cinsel temas
 - Uyuşturucu paylaşımı

Maruziyet Sonrası Koruma

1. 12 ay-40 yaş; **AŞI** önerilmektedir.
2. >40 yaş; **İG** (0.02mL/kg) tercih edilir. İG yoksa **aşı**
3. İmmünyetmezliği olanlarda, kronik karaciğer hastalarında, aşı ya da bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda, <1y çocuklarda **İG tek** doz

Gezginlerde yaklaşım

- 10 yılda iki kere, kısa süreli seyahat edenler de **IG** ile koruma yeterlidir
- 10 yılda ≥ 3 veya 6 ayı aşan sürelerde seyahat edecekler için **aşı** daha maliyet etkin
- Aşı öncesi antikor taraması
 - Sarılık geçirme öyküsü
 - ≥ 40 y gezginleri
 - Endemik ülke gezginleri (prevalans %30)

Gezginlerde Hepatit A'ya karşı koruyucu IG dozları

Durum	Gezi Süresi	DOZ (mL/kg) ¹
Maruziyet Öncesi (1-14 gün)	Kısa süre (1–2 ay)	0.02
	Uzun süre (3–5 ay)	0.06 ²
Maruziyet Sonrası	Süre?!	0.02

¹ IG Deltoid veya gluteal kasa IM.

² Daha uzun süreli maruziyetlerde 5 ayda bir tekrarlanmalı



BANAN