

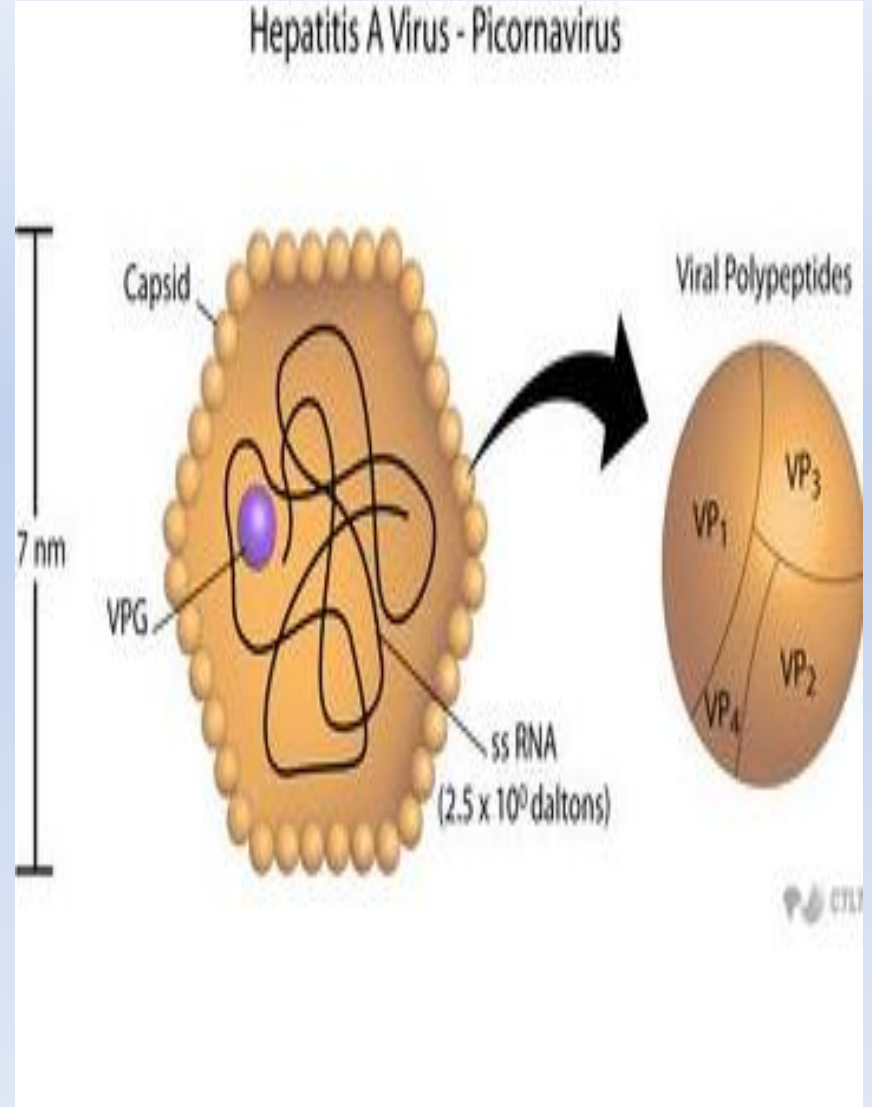
Hepatit A:Gözden Geçirme

Doç.Dr.Funda Şimşek
SB Okmeydanı EAH Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji

Hepatit Akademisi 2017-Bursa



- 27-32 nm çapında
- Sferik, zarfsız
- Picornaviridae ailesinden
- Hepatovirus genusunda
- RNA virüsü
- Sadece 1 serotip, fakat 4 insan genotipi (I-IV)
- Antijenik olarak yakın ilişkili, immunité aynı



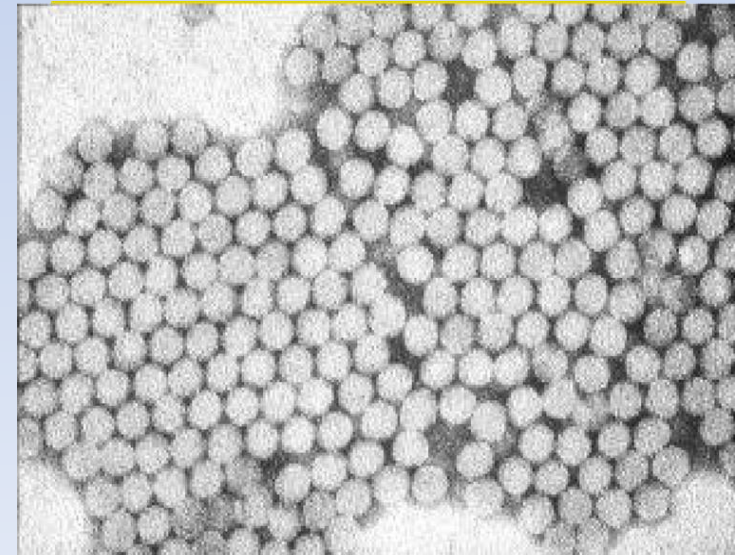
Stanley Lemmon, et al. Hepatitis A Virus: Structure and Molecular Virology. Viral Hepatitis. 3th Edition.

2005: 79-91

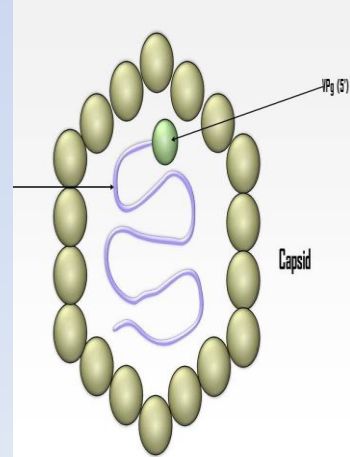
Hepatit A Virusu

- Tek doğal konağı insan
- Dünyada en sık I ve III saptanıyor
- Ülkemizdeki genotiplerle ilgili bilgi yok

- Mide asidine dirençli,
- Kuruluğa oldukça dirençli,
- Oda ısısında pH 3'te üç saat boyunca stabil kalır.
- -20°C' de yıllarca canlı,
- Deniz suyunda, kayalarda,
- istiridye-midyede aylarca,



- Kaynatma ile beş dakikada tamamen,
- 60° C'de 10-12 saat beklemeyle kısmen inaktive,
- Sodyum hipokloride duyarlı, deterjanlar ve kloroforma dirençli



Epidemiyoloji

- Sporadik ve epidemiler halinde görülüyor
- Dünya genelinde yaklaşık 120 milyon kişinin HAV ile enfekte olduğu,
- 31 milyon semptomatik hastalık ve
- 34.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir.
- Her yıl global olarak yaklaşık 1 400 000 yeni HAV enfeksiyonu



Franco E et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol. 2012 Mar 27;4(3):68-73.

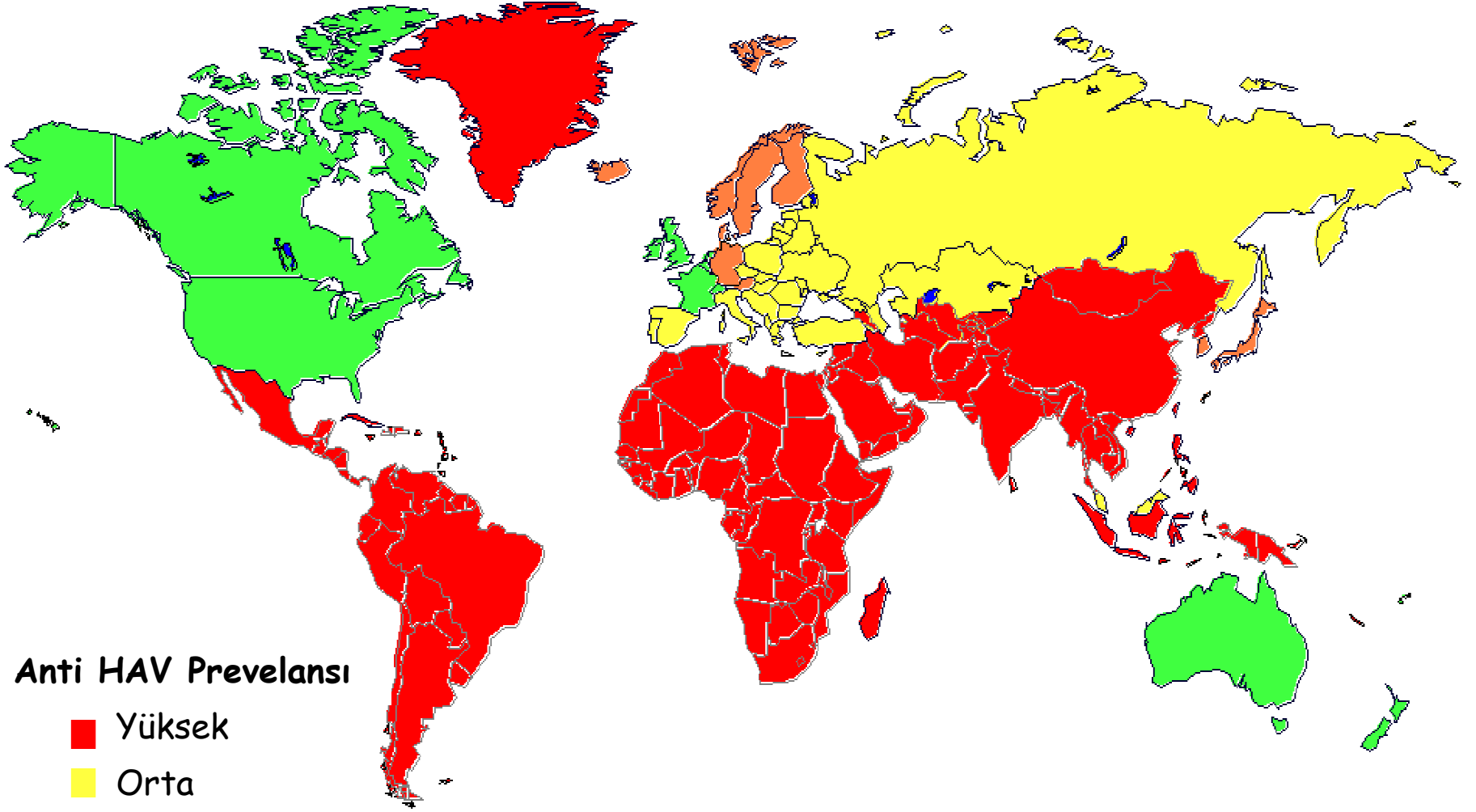
Epidemiyoloji- Dünya Verileri

- Anti-HAV seroprevalansı dünyada % 15 ile 100 arasında değişiyor
- En düşük prevalans İskandinav ülkelerinde: % 15
- Avrupa'nın diğer kısımları, Avustralya, Japonya ve ABD'de: % 40-70
- Geliřmekte olan ülkelerde : Eriřkinlerin yaklaşık tamamı

Epidemiyoloji ve Hastalık İlişkisi

Endemisite	Pik yaptığı yaş	Geçiş şekilleri
Yüksek	Küçük çocukluk	Kişiden kişiye; Salgınlar olmaz
Orta	Büyük çocukluk \ genç erişkin	Kişiden kişiye; Gıda veya su kaynaklı salgınlar
Düşük	Genç erişkin	Kişiden kişiye; Gıda veya su Kaynaklı salgınlar

Hepatit A Virusunun Dağılımı



Anti HAV Prevelansı

- Yüksek
- Orta
- Düşük
- Çok düşük

Epidemiyoloji - Türkiye Verileri

- Erişkinlerde yapılan çalışmalarda total Anti-HAV prevalansı
- %72.4-100 arasında
- HAV enfeksiyonu yaygın
- Enfeksiyon 2-6 yaş arasında pik yapar ve 14 yaşına kadar erişkin düzeyine ulaşır.

Mıstık R, Hepatit A Virus Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi, Viral Hepatit 2013; 15-24.



Epidemiyoloji - Türkiye Verileri

- 2012'de Ankara'dan yapılan çalışmada tüm yaşlarda % 79.3,
- 25 yaş altında %23.6, 25 yaş üstünde %86 bulunmuş

Karakaş A ve ark. Hepatit A Seroprevalansında Son7 Yılda Ne Değişti, Ulusal Viral Hepatit Kongresi; Kongre Kitabı 2012; 52.



- Ülkemizin beş farklı coğrafi bölgesinde, 0-91 yaş arası 1173 kişide HAV IgG pozitifliği %64.4
- Bölgelere göre ;
- Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde 5-9 yaş arasında %80'in üzerinde, 14 yaş üzerinde %90'ın üzerinde pozitiflik saptandığı;
- Orta ve Batı Anadolu bölgelerinde ise 5-9 yaşta %50 den düşük olduğu ve bu bölgelerde seropozitifliğin %80'in altında olduğu bildirilmiş.



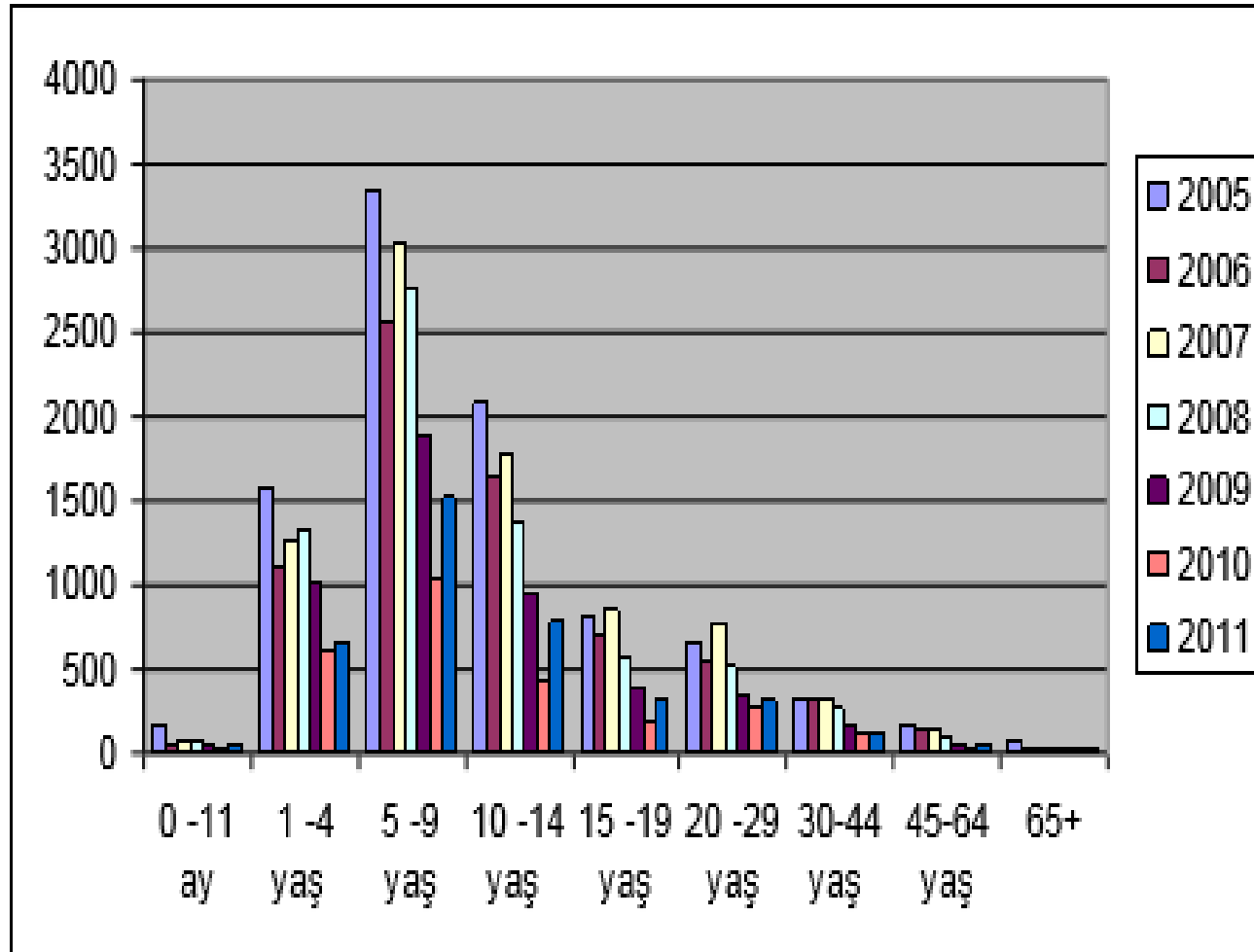
- Ceyhan M et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. J Viral Hepat. 2008 Oct;15 Suppl 2:69-72.

Tablo 1. Akut HAV enfeksiyonu Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2000 – 2011 (Kaynak :Sağlık Bakanlığı)

Yıllar	Yıl Ortası Nufusu	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2000	67,844,903	10,654	15.70	4	0.06
2001	69,081,716	10,661	15.43	3	0.04
2002	70,415,064	10,600	15.05	5	0.07
2003	71,772,711	6,882	9.59	10	0.14
2004	71,152,000	8,822	12.40	4	0.06
2005	72,065,000	9,229	12.81	2	0.03
2006	72,974,000	7,137	9.78	5	0.07
2007	70,586,256	8,277	11.73	3	0.04
2008	71,517,100	7,063	9.88	3	0.04
2009	72,561,312	4,943	6.81	0	0.00
2010	73,722,988	2,787	3.78	2	0.03
2011	74,724,269	3,894	5.21	0	0.00

Grafik 1. Akut HAV olgularının yıllara göre değişimi (2000-2011) (Kaynak: Sağlık Bakanlığı)

Grafik 3. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HAV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (Kaynak :Sağlık Bakanlığı)

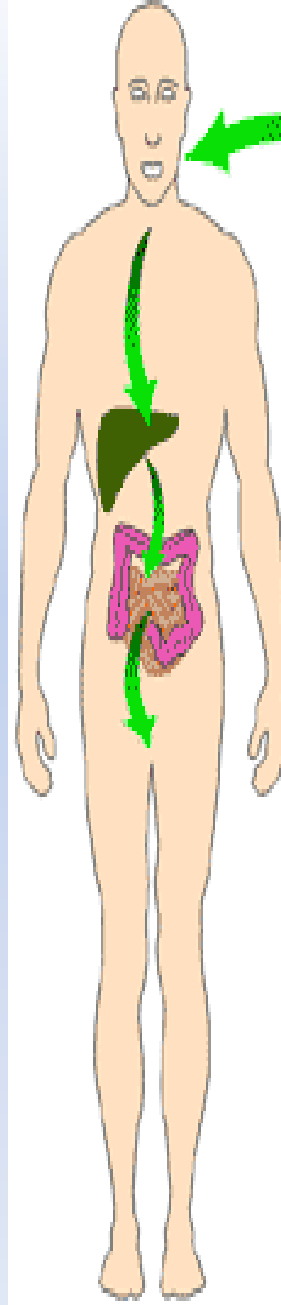


- Su ve gıdalarla alınan virüs,
- Karaciğerde hepatositlere özgü reseptörlere bağlanır,
- HAV'ın replikasyon merkezi hepatositler
- Hepatositlerde hasara yol açar
- Safra yolu ile barsaklara oradan da dışkı yolu ile dışarı atılır.

Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S, editörler. Viral Hepatit 2013. p.215-246.



Hepatitis A Pathogenesis

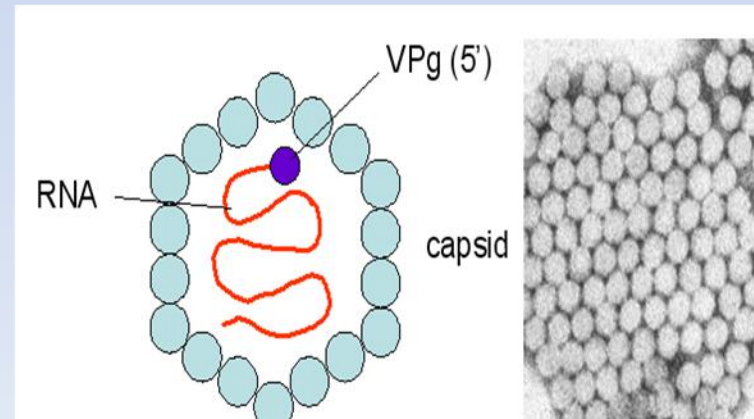


- Ingestion
- Replication in oropharynx/GI tract
- Transported to liver - major site of replication
- Shed in bile, transported to intestines
- Shed in feces
- Brief viremia
- Cellular immune response: clinical disease and control

Incubation Period (15-50 days)

Patogenez

- Hepatosit hasarından immün mekanizmalar sorumlu
- Naturel killer(NK) hücreleri ve virüse spesifik sitotoksik CD 8+ T lenfositleri karaciğer hasarında rol oynar.
- Akut dönemde IL 1, IL 6 ve TNF alfa artar.



Patogenez

- Dolaşan immüinkompleksler nedeniyle
- Ciltte döküntü
- Ürtiker
- Kriyoglobulinemi
- Böbrek hasarı gibi ekstra hepatik bulgular

Patogenez

- Karaciğerdeki replikasyon ve hepatosit hasarı sonucunda transaminaz ve bilirubin düzeyleri artar.
- Virüsle karşılaştıktan sonra 2-6 haftada klinik bulgular
- HAV karaciğerde kendini sınırlayan ve ömür boyu bağışıklık bırakan inflamasyona neden olur.

Patoloji

- Hepatoselüler nekroz
- Mononükleer hücre aktivasyonu
- Sentrlobüler kolestaz gelişir

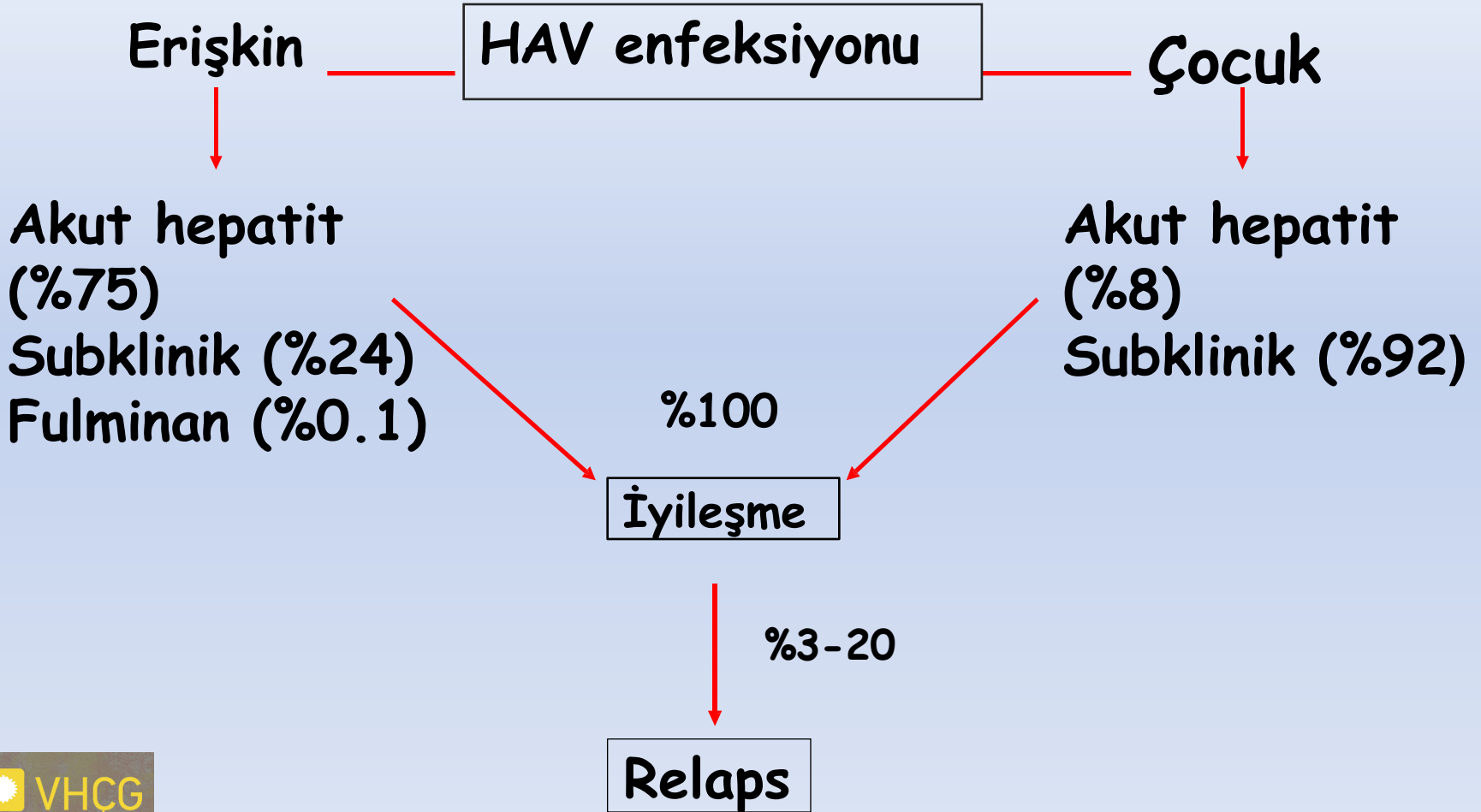
Akut Viral Hepatit A

- Belirtisiz
- Subklinik
- Klinik
(Semptomatik form)

- Uzamış kolestatik hepatit
- Relapslarla seyreden hepatit
- Fulminan hepatit



HAV'ın Klinik Seyri



Akut Hepatit A

- Hastalığın seyri yaşa bağlı
- Yaş gruplarına göre sarılık oranları
- <6 yaş → <10
- 6-14 yaş → %40- % 50
- >14 yaş → % 70 -% 80

Akut Hepatit A Tipik Seyir

- İnkübasyon dönemi
- Preikterik dönem
- İkterik dönem
- İyileşme dönemi

İnkübasyon dönemi

- HAV
 - HBV
 - HCV
 - HDV
 - HEV
- 15 - 50 gün (ort 30 gün)
 - 30-180 gün
 - 15-150 gün
 - 30-180 gün
 - 15-60 gün

Preikterik dönem

- 3-10 gün arasında sürer
- Vücut ısısında hafif artış
- Kolay yorulma
- Halsizlik
- Miyalji
- Bulantı
- Kusma

İkterik dönem

- 1- 3 hafta arasında sürer
- Deri ve skleralarda ikter
- Dışkı renginde açılma
- Koyu renkli idrar
- Hepatomegali
- Splenomegali

 Karın ağrısı

Semptom ve Klinik Bulgular

- **Halsizlik:** % 95 vakada görülür. İlk görülüp en son kaybolur
- **İştahsızlık :** % 90 vakada görülür
- **Bulantı - kusma:** % 80 vakada görülür.
- **Karın ağrısı:** % 60 vakada görülür
- **Grip benzeri:** % 25 vakada görülür.
- **Ateş:** % 40 vakada görülür Subfebril karakterde

Semptom ve Klinik Bulgular

***Hepatomegali :%70**
vakada, karaciğer yumuşak kıvamlı ve düzgün kenarlı

***Splenomegali:% 5 -25**
vakada

***Lenfadenopati: Çok nadir**

***Bradikardi**
Hiperbilürübinemili vakalarda görülebilir

Genel laboratuvar bulguları

- Lökopeni-lenfositoz
- Atipik MNH (total lenfosit sayısının %10'undan fazla değil)
- Hemoglobin ve hematokrit normal
- Nadiren agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, ya da aplastik anemi
- Pıhtılaşma bozuklukları

Karaciğer hasarına bağlı

- AST
- ALT
- Alkalen fosfataz
- GGT

Atipik Hepatit A

- **Kolestatik hepatit**
 - Sarılık periyodu 3 ayı bulabilir
 - Bilirubin düzeyi 30 mg/dl'ye kadar ulaşabilir
 - ALT seviyeleri 500 IU/L'nin altındadır.
 - Prognozu iyidir
 - Erişkinlerde daha fazla görülür.

Atipik Hepatit A

Alevlenen veya uzamış hepatit A:

- Akut HAV infeksiyonu bulguları normale döndükten 3 hafta ile 4 ay sonra tekrar akut infeksiyon
- Kolestaz belirgindir
- Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri yüksek
- Karaciğer enzimlerinin normale dönmesi 6 ay sürebilir

Atipik Hepatit A

Fulminan hepatit:

- Nadir, ciddi bir komplikasyon
- Karaciğer hücrelerinde gelişen yoğun nekroza bağlı
- Sarılığın artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatik ensefalopati ve koma ile karakterize
- Mortalite %50 civarında

Tanı

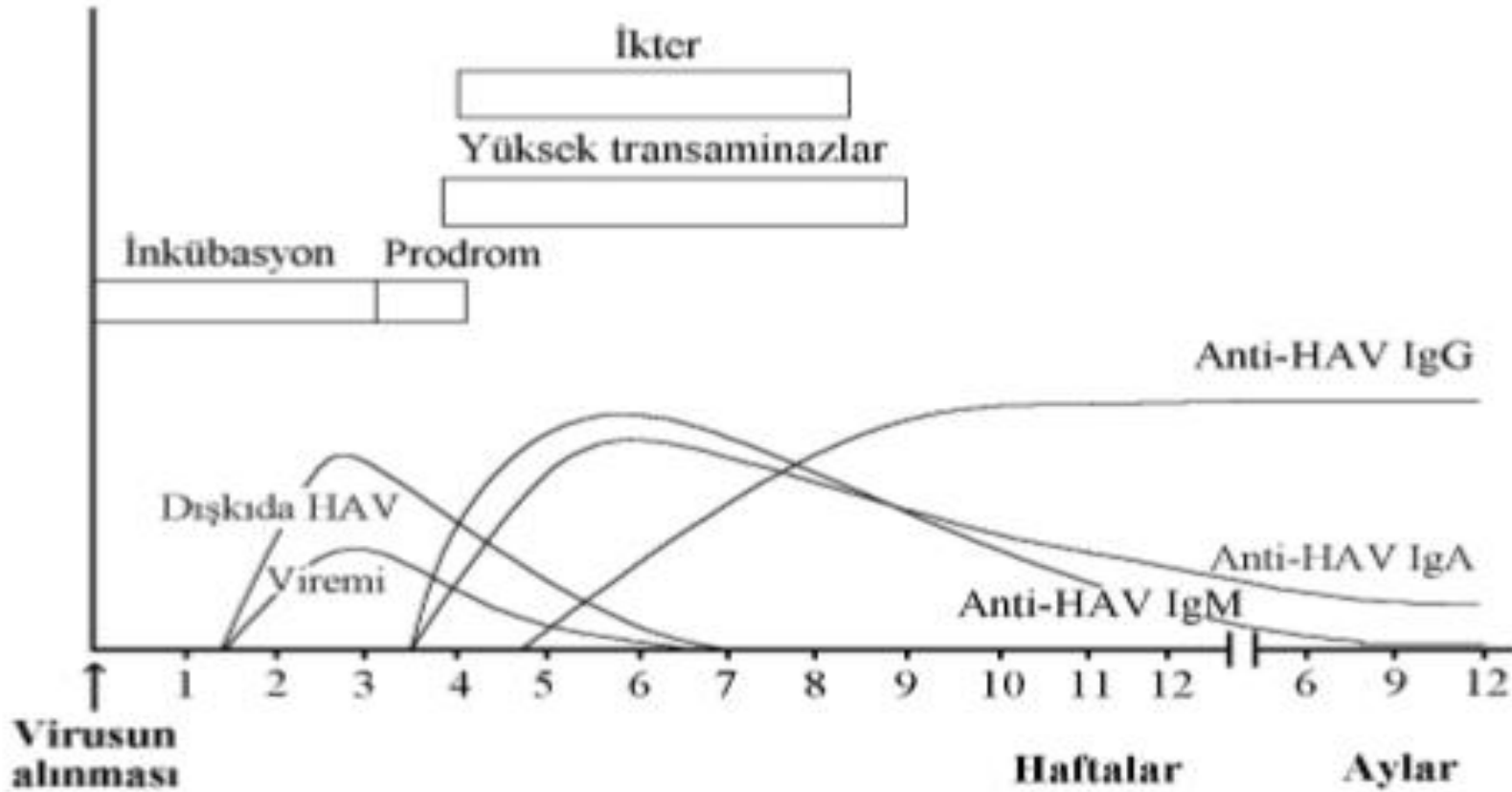
- Anamnez, fizik muayene
- Laboratuvar bulguları
- Karaciğer hasarına ilişkin bulgular
- İnfeksiyonu tanımlayan özgül testler

• HAV-RNA

Anti-HAV IgM

Anti-HAV IgG

Hepatit A İnfeksiyonunun Tipik Seyri



Tedavi

Spesifik tedavisi yok

Destekleyici tedavi

- Dinlenme
- Beslenme

Komplike olgularda hastanede izlem

Yatış Endikasyonları

- Fulminan hepatit,
- koagülopati, ensefalopati
- karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı bulantıları bulunan,
- bilirubin ya da transaminazları yüksek düzeyde bulunan hastalar

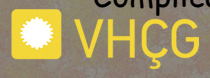
Gebelik ve HAV enfeksiyonu

- Gebelikte akut HAV enfeksiyonu geçirilmesi gebeliğin sonlandırılmasını gerektirmiyor.

Risk var mı?

- 25 yıllık bir peryod boyunca toplam 79.458 gebenin verileri retrospektif olarak incelenmiş
- 2. ve 3. trimesterde 13 akut HAV enfeksiyonu vakası ,
- Bu vakaların dokuzunda (%69) erken kontraksiyonlar, plasenta ayrılması, erken membran rüptürü ve vaginal kanama gibi maternal komplikasyonlar, vakaların sekizinde ortalama 34. haftada erken doğum,
- Bu nedenle gebelikte geçirilen akut HAV enfeksiyonunun maternal komplikasyonlar ve erken doğum riskine yol açabileceği bildirilmektedir.

* Elinav E et al. Acute Hepatitis A Infection in Pregnancy Is Associated With High Rates of Gestational Complications and Preterm Labor. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1129-1134.



Korunma

- Bulaşmanın engellenmesi
 - (su ve çevre kontaminasyonunun engellenmesi)
 - Kişisel hijyenik önlemler (el yıkama gibi)
 - Eğitim
- Pasif immünizasyon
- Aktif immünizasyon

Pasif İmmünizasyon

- Standart IG kullanılır
- İnfeksiyon ya tamamen önlenir ya da semptomlar hafifler,
- Erken inkübasyon döneminde (temastan 2 hafta önce 2 hafta sonra)
- Koruyuculuk %80-90
- Bulaştan 10 gün sonraya kadar uygulanabilir
- Koruyuculuk süresi 4-6 ay



CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve ACIP

- 15-18 ay ve üzerindeki çocukların %70-100'ünde maternal antikolar kaybolduğu için çocuk yaş grubu HAV enfeksiyonuna duyarlı,
- aşı etkin ve güvenilir.

Aşı Gerekliliđi

- Çocukluk dönemi HAV enfeksiyonu genellikle daha hafif ya da asemptomatik olarak geçiriliyor olsa bile bu grupta virüsün yayılımı önlenirse toplumsal immüniteye katkısı,
- Aşısız olan/enfeksiyona duyarlı olan örneğin ileri yaşlardaki kişilerin korunmasına da katkı sağlaması

Dünya Sağlık Örgütü'nün HAV aşılması ile ilgili önerisi

“Yüksek endemik ülkelerde ;
hemen herkes HAV enfeksiyonunu çocukluk döneminde asemptomatik olarak geçirdiği için adolesanlar ve erişkinler klinik HAV enfeksiyonundan korunur.

Bu ülkelerde geniş kapsamlı aşılama programları önerilmez.



“Orta derecede endemik ülkelerde ;

erişkin kesimin büyük bir kısmı HAV enfeksiyonuna duyarlıdır.

Bu ülkelerde halkın sağlık eğitimi ve sanitasyonun düzeltilmesinin yanısıra geniş kapsamlı çocukluk çağı aşılama ları yapılabilir.



“Düşük endemik ülkelerde;

Aşı yüksek risk taşıyan kişilere -seyahat edenler gibi- yapılmalıdır.”



Aktif İmmünizasyon

- 0. 6. veya 0. 12. ayda , inaktif aşı
- %94-100 oranlarında bağışıklık sağlar
- İnjektasyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, iştahsızlık
- İmmun yetmezlikli hastalarda güvenilir
- Gebelerde ertelenebilir
- Koruyuculuk süresi 10-30 yıl
- Ülkemizde;18. ayın bitiminde birinci doz, 24. ay bitiminde ikinci doz olmak üzere rutin aşı programına alınmıştır (2012)

ÜLKEMİZDE BULUNAN HEPATİT A AŞILARI

- Avaxim (Sanofi Pasteur-Fransa)
- Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)
- Twinrix (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)
- Vaqta (Merck Sharp&Dohme-ABD)
- Epaxal (Berna-İsviçre, Türkiye'de Yeni Şark)



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



www.klimik.org.tr



*Yerli Plazma ve Hepatit A
Aşısı İçin Son Tur*

Yerli plazma ve hepatit A aşısı için son tur

DÜNYA

28.06.2016

Mehmet KAYA

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı Nacar, yerli plazma ve Hepatit A aşısı üretimi için şirket seçimlerinde son aşamaya geldiğini bildirdi.

HABERLER »

YERLİ HEPATİT A AŞISI DA ÜRETİLECEK



Yerli Hepatit A Aşısı da Üretilecek

Yerli Hepatit A aşısı da üretilecek



06.06.2016

ANKARA – YEŞİM SERT KARAASLAN

Türkiye'de ilk kez yerli morfin geliştirerek ruhsat alan Hacettepe Üniversitesi (HÜ), yerli Hepatit B aşısının üretimini tamamladıktan sonra şimdi de Hepatit A aşısı için harekete geçti.

VHÇG

KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hepatit A Aşısı

- Aşı öncesi test uygulanmalı mı?
- Aşı sonrası test uygulanmalı mı?

- Ülkemizde yapılan bir maliyet analizinde; 6 yaşından küçük çocuklara aşılama öncesi test yapılmadan aşı yapılmasının, 6 yaş ve üzerindeki çocuklara ise öncelikle test yapılmasının maliyet-etkin olduğu bildirilmiştir
- Alhan E, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş D, Yaman A, Alabaz D, Everen H, ve ark. Hepatit A aşılmasında maliyet analizi:preimmünizasyon testi gerekli mi ? Türk Pediatri Arşivi 2001;36:88-93.
- Aşılananların büyük çoğunluğu aşıya yanıt verdiği için aşılama sonrası test yapılması önerilmemektedir.

- Sabrınız için teŖekkür ederim

