



Olgu Eşliğinde HAV Enfeksiyonu

Doç Dr Alpay ARI

SBU İzmir Tıp Fakültesi

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi



Olgular Eşliğinde HAV İnfeksiyonu

Doç Dr Alpay ARI

SBU İzmir Tıp Fakültesi

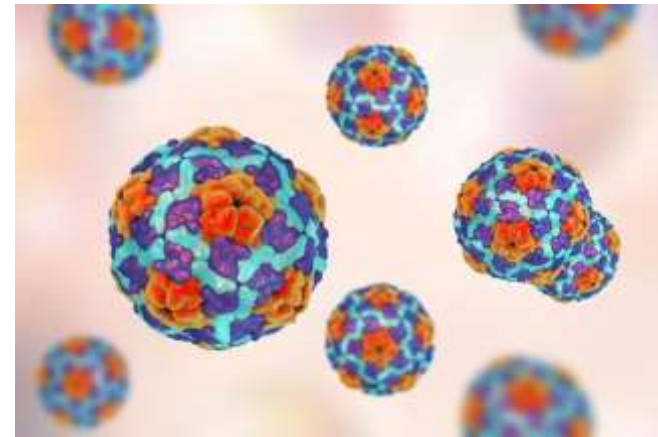
İzmir Tepecik (Bozyaka) Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Sunum

- Virüs
- Epidemiyoloji ve bulaş
- Patogenez
- Klinik
- Tanı
- Korunma

Virüs

- Picornaviridae ailesinden
 - Heptevirinae alt ailesinden
 - Hepatovirus genusundan
 - Zarfsız
 - Pozitif zincirli
 - Bir serotip ve üç genotipi var
 - Üçüncü genotip daha agresif klinik
 - İnsan doğal rezervuar

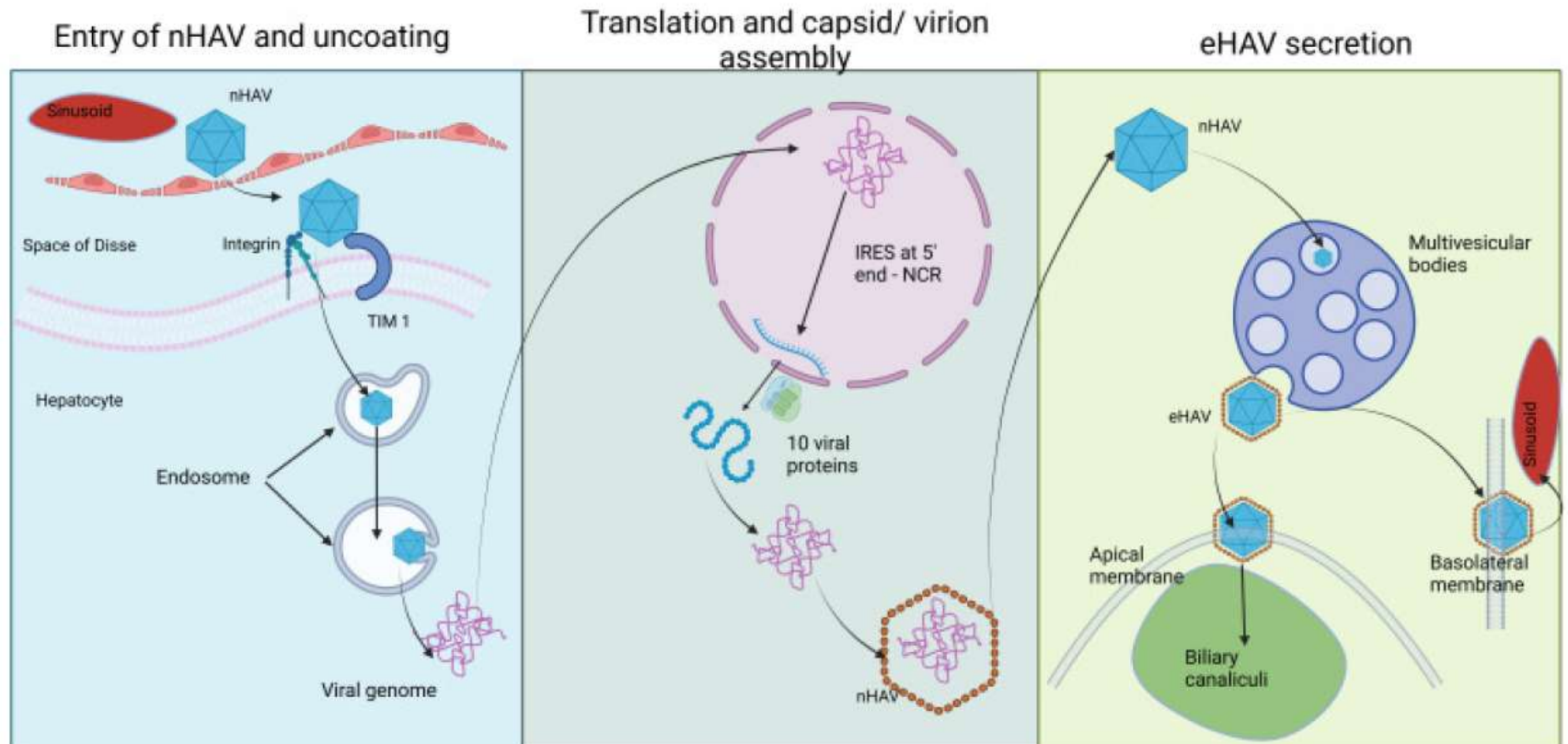


Virüs

- Isıya dayanıklı
 - 60⁰C de 10-12 saat stabil kalabilir
 - 85⁰C en az bir dakikada inaktive olabilir
 - Bazı salgınlarda bu koşullarda bile inaktive olmayabileceği düşünülmüş
 - Bazı organik çözücüler ve asitlere karşı dirençli (pH:3 de bile)
 - Hipoklorid, quarterner amonyum bileşikleri gibi dezenfektanlara karşı duyarlı
 - Çevre koşullarında uzun süre aktivitesini korur

Virüs

- Replikasyon



Virüs

- Nötralizasyon bölgeleri
 - VP1, VP3 ve kısmen VP2 yapısal proteinler
 - Yüksek immünojen
- Tek serotip olduğundan geliştirilen aşılar universal

Bulaş

- Fekal oral yol
 - Enfekte bireyler bulgular çıkmadan 21 gün önce ve sonrasında 6 aya kadar virüsü feçesten yayabilir
 - Yenidoğan ve erken çocukluk çağında daha uzun süreli saçılım

Bulaş

- Kişiden kişiye en sık bulaş yolu
- Su ve yiyecek kaynaklı
 - Hijyen koşullarının sağlanamadığı durumlarda çevrede uzun süre canlı kalabilir

Bulaş

- Kan transfüzyonu
 - Çok nadir
 - Kronik enfeksiyon değil
- Vertikal bulaş
 - Çok nadir intrauterin bulaş (birinci trimester tehlikeli olabilir)
 - Üçüncü trimester de bulaş nadir
 - Yenidoğana bulaş mümkün ama bu yaşlarda enfeksiyon genellikle asemptomatik

Epidemiyoloji

- HAV enfeksiyonu görülme paterni ülkeler arasında değişiklik gösterir
 - Patern 1
 - Hijyen koşullarının iyi olmadığı genellikle düşük sosyoekonomik yapıdaki ülkelerde
 - Görülme sıklığı fazla
 - Görülme yaşı çok düşük
 - Genellikle adolesan çağa gelindiğinde hastalık geçirilmiş oluyor

Epidemiyoloji

- HAV enfeksiyonu görülme paterni ülkeler arasında değişiklik gösterir
 - Patern 2
 - Hijyen koşullarının daha iyi olduğu orta düzey sosyoekonomik yapıdaki ülkelerde
 - Görülme sıklığı daha az
 - Salgınlar olabilir
 - Görülme yaşı adolesan ve genç erişkin döneme kayıyor

Epidemiyoloji

- HAV enfeksiyonu görülme paterni ülkeler arasında değişiklik gösterir
 - Patern 3
 - Gelişmiş ülkelerde
 - Yenidoğan aşılması var
 - Görülme sıklığı çok daha az
 - Görülme yaşı erişkin döneme kayıyor
 - Yeni riskli popülasyonlar (genellikle aşılamamanın ulaşmadığı)
 - » Damar içi uyuşturucu kullananlar
 - » Cinsel yönelim çeşitlilikleri
 - » Evsizler
 - » Göçmenler
 - » Turistik seyahatler

Epidemiyoloji

- Paternler

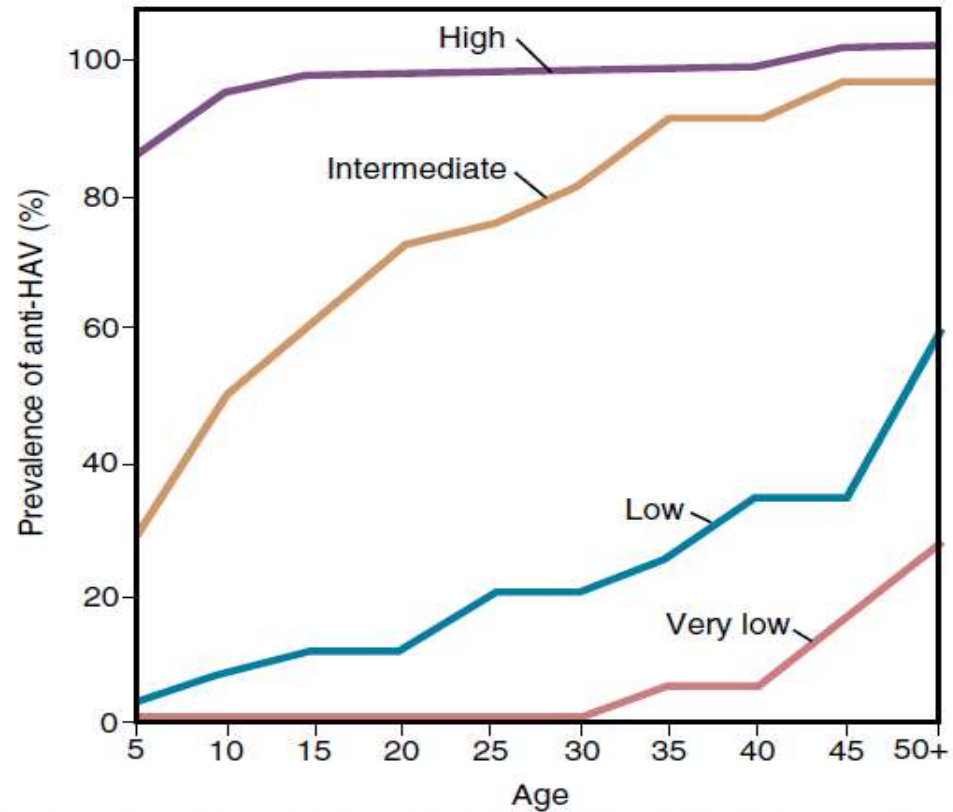


FIG. 180.7 Patterns of hepatitis A virus (HAV) infection worldwide. Age-specific prevalence of anti-HAV in areas of high, intermediate, low, and very low endemicity is shown.

Epidemiyoloji

- 2018 Jacobsen

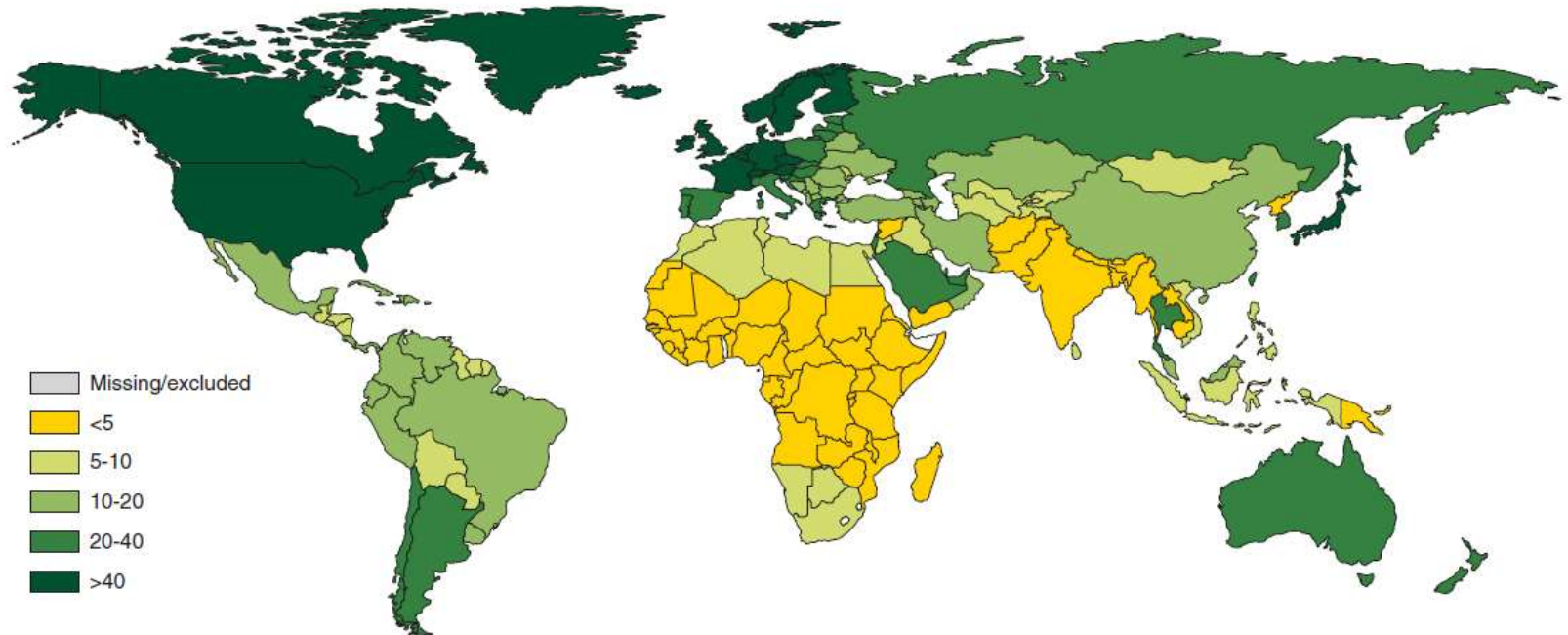


FIG. 180.6 Map of estimated age at midpoint of population immunity (AMPI) to hepatitis A by country in 2015. (From Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8:a031716.) Map lines delineate study areas and do not necessarily depict accepted national boundaries.

Epidemiyoloji olgu örnekleri

- 2008 – 2025
- Bozyaka EAH
- Akut hepatit A hastaları

Epidemiyoloji olgu örnekleri

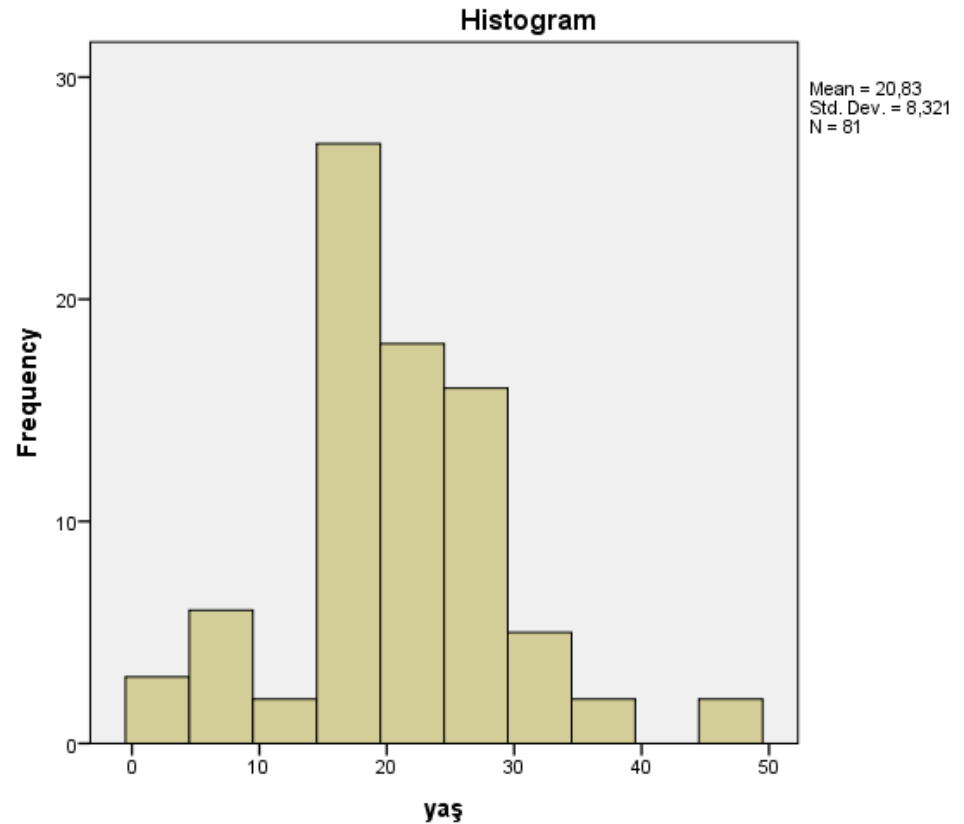
- Yöntem
 - Hastane bilişim sisteminden
 - B15 ICD kodlu hastalar
 - Laboratuvar bilişim sisteminden
 - Anti HAV IgM testleri
 - Pozitif S/CO değerli hastalar

Epidemiyoloji olgu örnekleri

- Bulgular
 - Toplam 82 (81) hasta
 - 71 yaşında erkek hasta
 - Göz operasyonu öncesi tetkikler
 - KCFT değeri yok (tekrar önerilmiş)
 - INR :2,26 fakat hasta muhtemel antikoagulan ilaç kullanıyor (eski değerleri de yüksek)
 - Operasyonu olmuş çıkmış sonrasındaki KCFT normal değerleri var
 - Gözden kaçmış ? Yerine kan alma ?

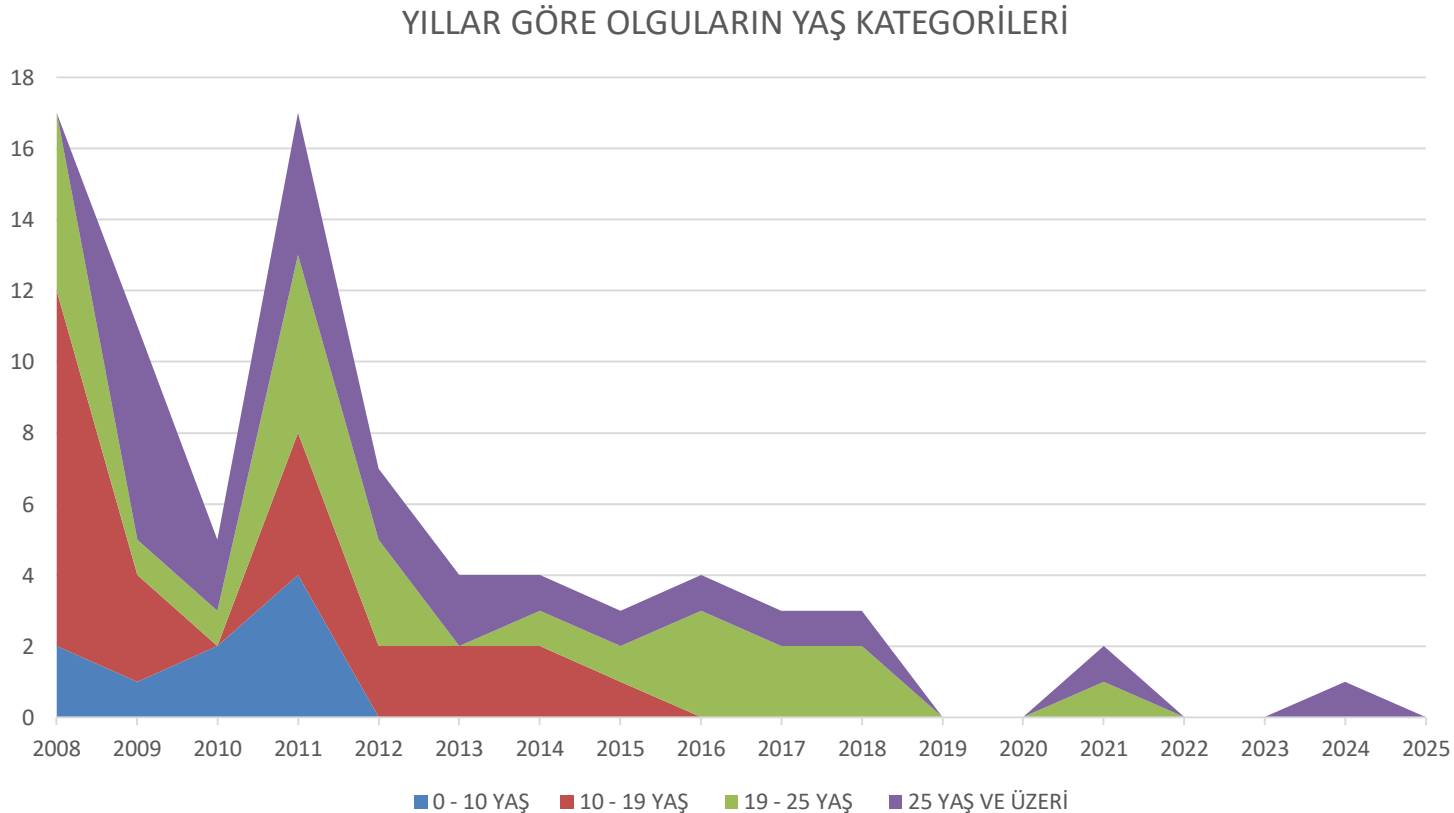
Epidemiyoloji olgu örnekleri

- 81 hasta
 - 35 kadın
 - Yaş dağılımı
 - 2 – 49 yaş



Epidemiyoloji olgu örnekleri

- Yıllara göre yaş dağılımı



Epidemiyoloji olgu örnekleri

- 2012 yılında başlayan çocukluk çağı aşılama programına HAV dahil edildikten sonra
 - Epidemiyolojik değişim başladı
 - Aşılama öncesi orta düzey endemisite giderek düşük endemisiteye evriliyor
 - Aşısız erişkin popülasyon risk altında özel popülasyonlarda salgınlar, göçmenler?

Epidemiyoloji olgu örnekleri

- Hastaların hiçbiri 2011 mart ayından sonra doğmamış
 - Aşılama başarısı
- 2014 yılı sonrası 20 hastanın dördü,
- 2016 sonrası 13 hastanın üçü

Göçmen

Epidemiyoloji

- 2019 Çalık Ş.
 - 2015-16 saha çalışması. Riskli popülasyon

Tablo 1. Katılımcıların Yaş Gruplarına Göre Anti-HAV Seropozitiflik Durumu

Yaş (Yıl)	Anti HAV IgG				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
0-4	28	(87.5)	4	(12.5)	32
5-9	30	(28)	77	(72)	107
10-14	15	(20.8)	57	(79.2)	72
15-19	22	(28.9)	54	(71.1)	76
20-29	94	(54)	80	(46)	174
30-44	337	(84.5)	62	(15.5)	399
45-54	371	(97.6)	9	(2.4)	380
≥55	92	(95.8)	4	(4.2)	96

Epidemiyoloji

- HAV enfeksiyonu genellikle sonbahar ve kış aylarında görülür

Epidemiyoloji olgu örnekleri

- Bozyaka Mevsimsel dağılım

	Olgu sayısı	Yüzde
Kış	26	32,1
İlkbahar	12	14,8
Yaz	11	13,6
Sonbahar	32	39,5

Patogenez

- Enkübasyon genellikle 2 hafta (15 – 50 gün)
- Virüs aside dirençli, kolayca mide aşıılıyor
- Barsak epitelinin invazyonu
- Karaciğere göç (hepatotropi)
 - Esas çoğalma alanı
 - Daha sonra sinüzoidlerle safra ve oradan feçesten atılım

Patogeneze. Patoloji

- Sitotoksik etki yok
 - Belki ilk invazyon sırasında viral saçılım sırasında ?
- İmmün mekanizmalar
 - Hücresel immünite
- Aktif enfeksiyon sırasında dolaşan antikorların varlığı: antikor aracılı yanıt?

Klinik

- Klinik diğer viral hepatitlerdekine benzer
- Yaklaşık bir haftalık prodrom sonrası idrar renginde koyulaşma ve gözlerde sararma ilk yakınmalar
 - Beş yaş altında ikterik form %10
 - Adolesan ile başlayan periyodda bu oran % 70 lere çıkıyor

Klinik, olgu örnekleri

- Beş yaş ve altı dört olgu
- İkisi kardeş ve annelerinde daha önce Akut HAV enfeksiyonu saptanmış

	ALT (U/L)	T. Bilirübin (mg/dL)
1	39	0,27
2	1896	7,45
3	687	2,19
4	477	3,3

Klinik

- Diğer yakınmalar
 - Ateş, halsizlik, iştah kaybı
 - Bulantı kusma
 - Karın ağrısı
 - Bilinç bulanıklığı

Klinik, olgu örnekleri

- 57 hastanın yakınmaları
 - 47 sinde bulantı ve kusma (%82)
 - 8 inde ateş (%14)

Klinik

- Fizik bulgular
- Hastaların çoğunda hepatomegali
- Yaklaşık %5-15 inde splenomegali mevcut
 - Bozyaka serisinde görüntüleme tetkiklerinde 50 hastanın dokuzunda splenomegali var (%18)
- Flapping tremor, oryantasyon/kooperasyon bozukluğu, yazı karakterinde değişme

Klinik

- Komplikasyonlar
 - Hastalık genellikle iyi seyirli fakat
 - Akalküloz kolesistit
 - Kolestaz uzamış veya tekrarlayan hastalık
 - 3 aydan uzun bilirübin yüksekliği (>10 mg/dL, GPT ve ALP yüksekliği)
 - Otoimmün hepatit aktivasyonu
 - Pankreatit
 - Fulminan hepatit

Klinik

- Komplikasyonlar
 - Posinfeksiyöz nadir komplikasyonlar:
 - GB,
 - Artrit
 - Vaskülit
 - Nefrit
 - Aplastik/hemolitik anemi
 -

Klinik, olgu örnekleri

- ALT düzeyleri (U/L)
 - Ortalama : 1247 (SS:912)
 - Min: 29 max: 4450

ALT U/L	Sayı (%) n:79
>3000	5 (6,3)
2000 – 3000	7 (8,9)
1000 – 2000	31 (39,2)
<1000	36 (45,6)

Klinik, olgu örnekleri

- ALT düzeyleri >3000 ıu/ml ağır hastalık ile ilişkili

	INR> 1,5	INR<1,5
ALT > 3000 U/L	2 (%40)	3
Bil < 3000 U/L	5 (%8,9)	52

Klinik, olgu örnekleri

- T. bilirübin düzeyleri (mg/dL)
 - Ortalama : 6,65 (SS:3,9)
 - Min: 0,27 max: 18,9

T.Bil mg/dL	Sayı (%) n:80
>12	10 (12,5)
8 -12	11 (13,8)
<8	59 (73,8)

Klinik, olgu örnekleri

- Hastalık seyrinde
- Bilirübin yüksekliği ağır hastalık (kolestaz) ?

	INR> 1,5	INR<1,5
Bil > 12 mg/dL	3 (%30)	7
Bil < 12 mg/dL	5 (%8,8)	52

Klinik, olgu örnekleri

- Hastalık seyrinde
- ALT düşerken bilirübin yükselebiliyor
 - Her zaman ağır hastalık?
 - Olgu serisinde izlemi yapılabilen 53 hastanın 16'sında bu patern mevcut

	INR> 1,5	INR<1,5
ALT d/ Bil Y gözlenen	4 (%25,7)	12
ALT d/ Bil Y gözlenmeyen	2 (%5,2)	33

Klinik, olgu örnekleri

- INR düzeyleri
 - Ortalama : 1,23 (SS:0,3)
 - Min: 0,82 max: 2,81

INR	Sayı (%) n:67
>1,5	8 (11,9)
1,3 – 1,5	11 (16,4)
1,1 – 1,3	25 (37,3)
<1,1	33 (34,3)

Klinik

- Yaş ilerledikçe ağır hastalık artar
- Koenfeksiyon varlığında fulminan hepatit riski artar

Klinik, olgu örnekleri

- 25 yaş üzeri hastaların diğerleri ile karşılaştırması (ALT)

	ALT > 2000 U/L	ALT < 2000 U/L
25 yaş üzeri	6 (%26,1)	17
25 yaş altı	6 (%10,7)	50

Klinik, olgu örnekleri

- 25 yaş üzeri hastaların diğeri ile karşılaştırması (T.Bil)

	T.bil > 12 mg/dL	T.bil < 12 mg/dL
25 yaş üzeri	5 (%20,8)	19
25 yaş altı	5 (%8,8)	52

Klinik, olgu örnekleri

- 25 yaş üzeri hastaların diğerleri ile karşılaştırması (INR)

	INR > 1,5	INR <1,5
25 yaş üzeri	5 (%20,8)	19
25 yaş altı	3 (%7)	40

Klinik, olgu örnekleri

- 25 yaş üzerinde ağır hastalık oransal olarak daha fazla
- 25 yaş üzeri kolestaz daha fazla
- Fulminan hepatit gelişen hastalardan biri 28 yaşında

Klinik, olgu örnekleri

- Koenfeksiyonlarda fulmanın hepatit riski fazla
 - 3 hasta HBV koenfeksiyonu
 - Birinde fulminan hepatit
 - 20 yaşında

Klinik, olgu örnekleri

- Fulminan hepatit gelişen iki hastanın ALT değerleri >3000 U/L üzeri ve INR uzamış fakat T.bil değerleri < 12 !!!!!
- Ölüm yok 😊

Klinik, olgu örnekleri

- Bir ay üzeri bilirübin yüksekliği devam eden (kolestaz)
 - İzlemi yapılan 32 hastanın
 - Sekizinde bir aydan sonra T.bil yüksek
 - Yedisinde 2,5 mg/dL 'yi geçmemiş
 - » Bir hasta muhtemel Gilbert sendromu (eski ve sonraki T.bil değerleri de bu seviyelerde)
 - Birinde 2,5 üzerine ama kolestaz denebilecek kadar yüksek değil

Tanı

- Anti HAV IgM tanısal test
 - ALT piki ile birlikte ya da sonraki bir iki gün içerisinde pozitif saptanabilir
 - 3-6 ay pozitif kalabilir
 - Yanlış pozitiflik sık
 - Genellikle düşük s/co değerleri
- Anti HAV IgG nin akut hastalık tanısında yeri yok
- HAV RNA bazı deneysel tarama çalışmalarında kullanılır (gaytadan atılım, çevrede yayılım v.b) tanıda yeri yok

Tedavi

- Spesifik tedavi yok
- Genellikle destekleyici
- Fulminan hepatit: transplantasyon
- Kolestatik hepatit (uzamış kolestaz)
 - Steroid > ürsodeoksikolik asit
 - İyileşme daha çabuk
 - Kaşıntı yakınmasında gerileme daha hızlı
 - Plazma değişimi ?, bilier drenaj ?

Korunma

- Hastalık geçirildikten sonra ömür boyu bağışıklık oluşur
- Aşılama sonucu oluşan bağışıklıkta ömür boyu koruyuculuk sağlar kabul edilmekte ?
 - Günümüzde inaktif aşılar kullanılıyor
 - HBV ile kombine aşılar
 - 0 ve 6. ayda olma üzere iki kez uygulanır
- Pasif immünizasyon : aşı kontraendikasyonu varsa ya da 6 aydan küçük çocukta maruziyet sonrası için spesifik IgG kullanılabilir

Table 2. Long-term immunogenicity after 2 or 3 doses of inactivated HAV vaccines: real-time follow-up (≥ 10 years) and modeling estimates.

Author (Publication Year)	N Subjects ^a (age) ^b	Vaccine	Immun. schedule (months)	Follow -up period	Seroprotection cutoff	Seroprotection rate	GMC (mIU/mL)	Modeling estimates ^c (years projected, seroprotection rate)
<i>Children</i>								
Bian (2010) ⁴²	110 (2-3y)	Havrix 720	0, 6	10 years	20 mIU/mL	99.1%	61.6	nd
Espul (2020) ⁴³	51 (11–23 m)	Avaxim 80	0, 6	10 years	3 mIU/mL	100%	352.2	After 30 years: 85% with ≥ 3 mIU/mL
Lopez (2015) ⁴⁴	30 (1–4y)	Avaxim 80	0, 6	14–15 years	20 mIU/mL	100%	253.0	After 20/25/30 years: 95.8%/95.8%/87.5% with ≥ 20 mIU/mL
Plumb (2017) ⁴⁵	17 (3–6y)	Havrix 360	0, 1, 2	20 years ^d	20 mIU/mL	76.5%	60.0	After 25/30 years: $\geq 95\%/93\%$ with ≥ 20 mIU/mL
	18 (3–6y)	Havrix 360	0, 1, 6	20 years ^d	20 mIU/mL	94.4%	110.0	
	17 (3–6y)	Havrix 360	0, 1, 12	20 years ^d	20 mIU/mL	94.1%	184.0	
Racznik (2013) ⁴⁷	5 (3–6y)	Havrix 720	0, 6–12	10 years	20 mIU/mL	100%	160.0	nd
	8 (3–6y)	Havrix 720	0, 6–12	12 years	20 mIU/mL	100%	298.0	
	5 (3–6y)	Havrix 720	0, 6–12	14 years	20 mIU/mL	100%	80.0	
Sintusek (2018) ⁴⁹	40 (1–6y)	Inactivated HepA vacc.	2 doses	13–18 years	Not indicated	97.5%	–	nd
<i>Adolescents</i>								
Spradling (2016) ⁵⁰	20 (6 m) – mAb ^e	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	75%	49.0	Overall 64% seropositive 30 years after 2nd dose
	18 (6 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	61%	27.0	
	17 (12 m) – mAb	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	100%	78.0	
	9 (12 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	67%	35.0	
	19 (15 m) – mAb	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	100%	58.0	
	12 (15 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	15 years	20 mIU/mL	67%	50.0	
Mosites (2020) ⁵³	13 (6 m) – mAb ^e	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	62%	29.0	Overall 55.3%/49.8%/45.7% seropositive 25/30/35 years after 2nd dose
	10 (6 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	30%	17.0	
	15 (12 m) – mAb	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	87%	37.0	
	8 (12 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	50%	11.0	
	19 (15 m) – mAb	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	84%	54.0	
	10 (15 m) + mAb	Havrix 720	0, 6	20 years	20 mIU/mL	70%	32.0	
Van Damme (2011) ⁵²	120 (1–11y)	Twinrix	0, 6	10 years	15 mIU/mL	100%	601.6	nd
Wang (2020) ⁵²	117 (2–4y)	Healive	0, 6	11 years	20 mIU/mL	100%	166.2	After 30 years 64.6% with ≥ 20 mIU/mL
	73 (3.6–4y)	Havrix jun.	0, 6	11 years	20 mIU/mL	100%	117.1	After 30 years 59.8% with ≥ 20 mIU/mL
<i>Adults</i>								
Beran (2016) ⁵⁴	74 (12–15y)	Twinrix	0, 6	15 years	15 mIU/mL	100%	387.5	nd
	88 (12–15y)	Twinrix jun	0, 1, 6	15 years	15 mIU/mL	100%	299.4	nd
Diaz-Mitoma (2008) ⁵⁵	22 (6–15y)	Twinrix jun	0, 1, 6	10 years	15 mIU/mL	100%	680.0	nd
<i>Adults</i>								
Chappuis (2017) ⁵⁶	94 (15–39y)	Epaxal	0, 12	20 years	10 mIU/mL	100%	226.6	For ≥ 41.5 years 95% with ≥ 10 mIU/mL
					20 mIU/mL	98.9%		For ≥ 33.0 years 95% with ≥ 20 mIU/mL
Hammit (2008) ⁵⁷	48 (20–70y)	Havrix 720	0, 1, 12	5 years	20 mIU/mL	98%	503.0	For 21 years GMC remains ≥ 20 mIU/mL ^f
	7 (20–70y)	Havrix 720	0, 1, 12	10 years	20 mIU/mL	100%	250.0	
Rendi-Wagner (2007) ⁵⁸	813 (~53y) ^g	Havrix 720	0, 1, 6–12	10 years	10 mIU/mL	97.9%	406.1	nd
Theeten (2015) ⁵⁹	36 (17–40y)	Havrix 1440	0, 6	20 years	15 mIU/mL	94.4%	312.0	After 30/40 years: $\geq 95\%/ \geq 90\%$ of subjects with ≥ 15 mIU/mL
	86 (17–40y)	Havrix 1440	0, 12	20 years	15 mIU/mL	98.8%	317.0	
Van Damme (2017) ⁶⁰	18 (18–21y) ^h	Twinrix	0, 1, 6	20 years	15 mIU/mL	100%	511.9	After 40 years: $\geq 97\%$ of subjects with ≥ 15 mIU/mL
	25 (18–41y) ^h	Twinrix	0, 1, 6	20 years	15 mIU/mL	96%	229.3	

^aN = number of subjects at end of follow-up; ^bAge at vaccination: y = years, m = months; ^cModels used in the studies listed: piecewise linear model [Espul (2020)⁴³], log-linear model [Hammit (2008)⁵⁷], mixed effects models [Lopez (2015)⁴⁴], fractional polynomial regression [Plumb (2017)⁴⁵], random effects model [Spradling (2016)⁵⁰], linear mixed model [Wang (2020)⁵²], Chappuis (2017)⁵⁶, Theeten (2015)⁵⁹, Van Damme (2017)⁶⁰]; ^dMosites (2018)⁴⁶ after 22 years of follow-up 16/16/14 subjects were seroprotected in 75%/94%/93% and had GMCs of 46/122/138 mIU/mL (no new modeling estimates); ^e± maternal antibodies; ^fEstimate based on N = 127 → N = 7 (years 0 → 10) adult population; ^gAge at follow-up; ^htwo separate phase IV studies with identical follow-up

Abbreviations: GMC: geometric mean concentrations; nd: not done

Korunma

- Kimler aşılansın
 - Tüm yenidoğanlar
 - Göçmenler
 - Gelişmemiş ülkelere veya ülke içerisinde gelişmemiş bölgelere seyahat edecekler
 - Uyuşturucu bağımlıları
 - Sağlık hizmeti sunanlar
 - Bakım evi çalışanları
 - Evsizler
- Kimler aşılansın
 - Erkeklerle seks yapan erkekler
 - HAV enfeksiyonu için risk altında olan gebe kadınlar
 - Kr. KC hastalığı olanlar
 - HIV ile yaşayan bireyler
 - Salgın ortamlarında HAV enfeksiyonu riski altında olan bireyler
 - Askerler ?

TEŞEKKÜRLER.....