

# HAV

# Patogenez ve Klinik Özellikler

**Yrd.Doç.Dr. Kaya Süer**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Giriş

---

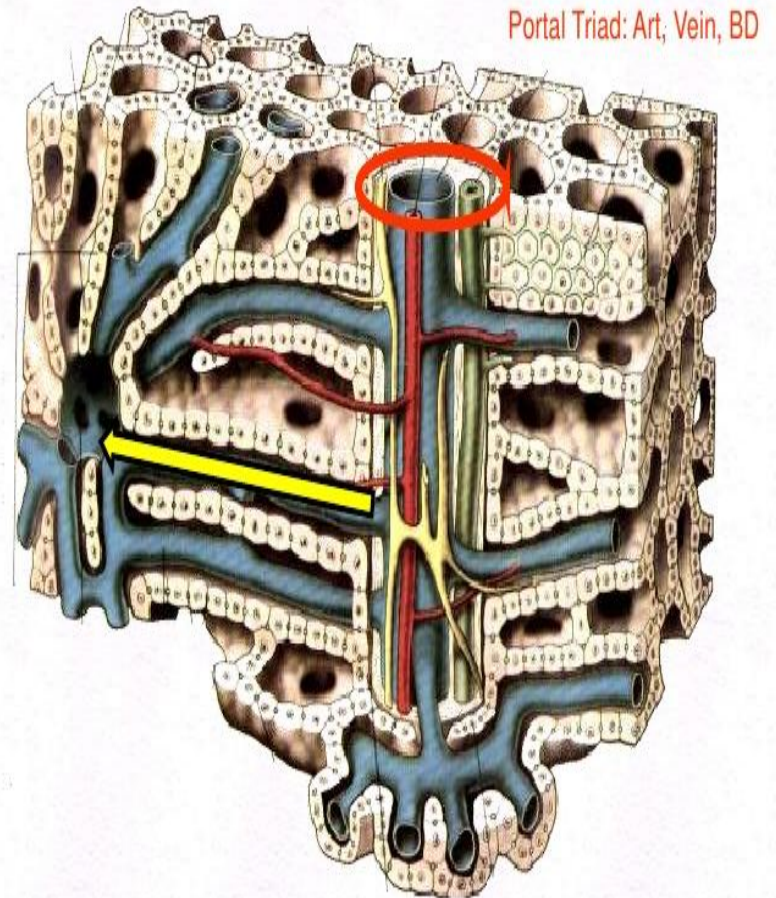


# KC Histolojisi

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

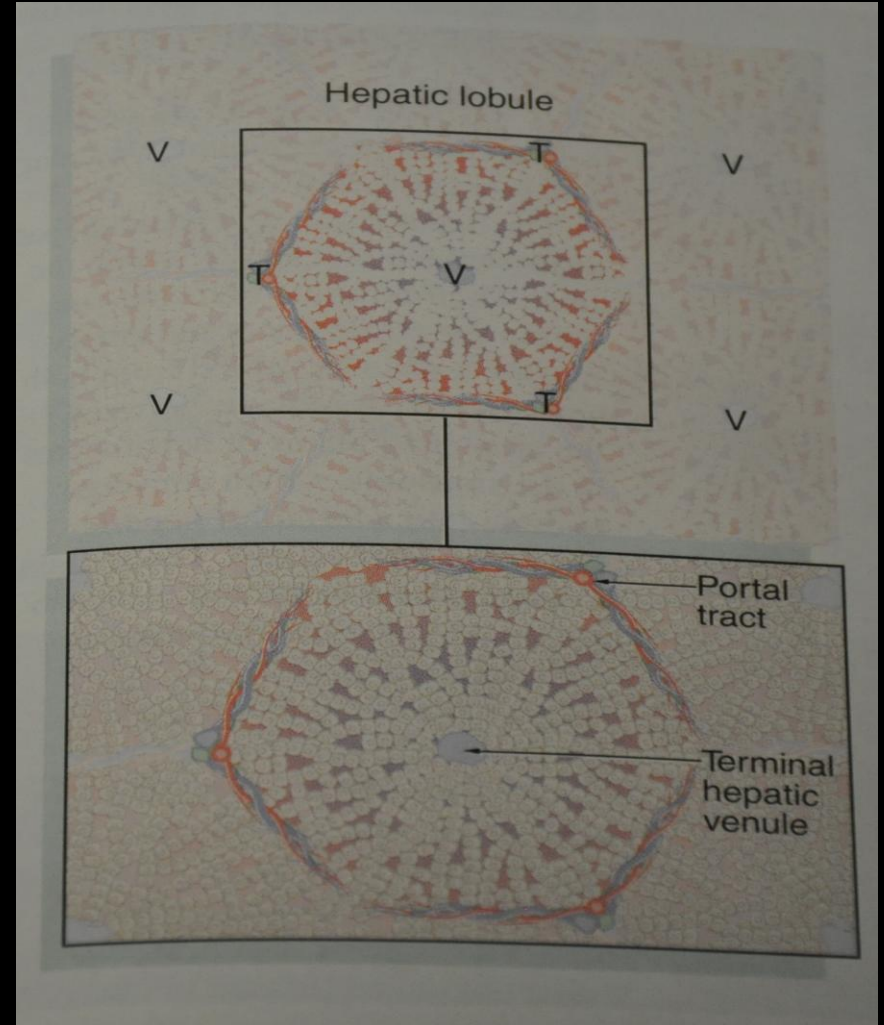


## Structure of Liver Lobule



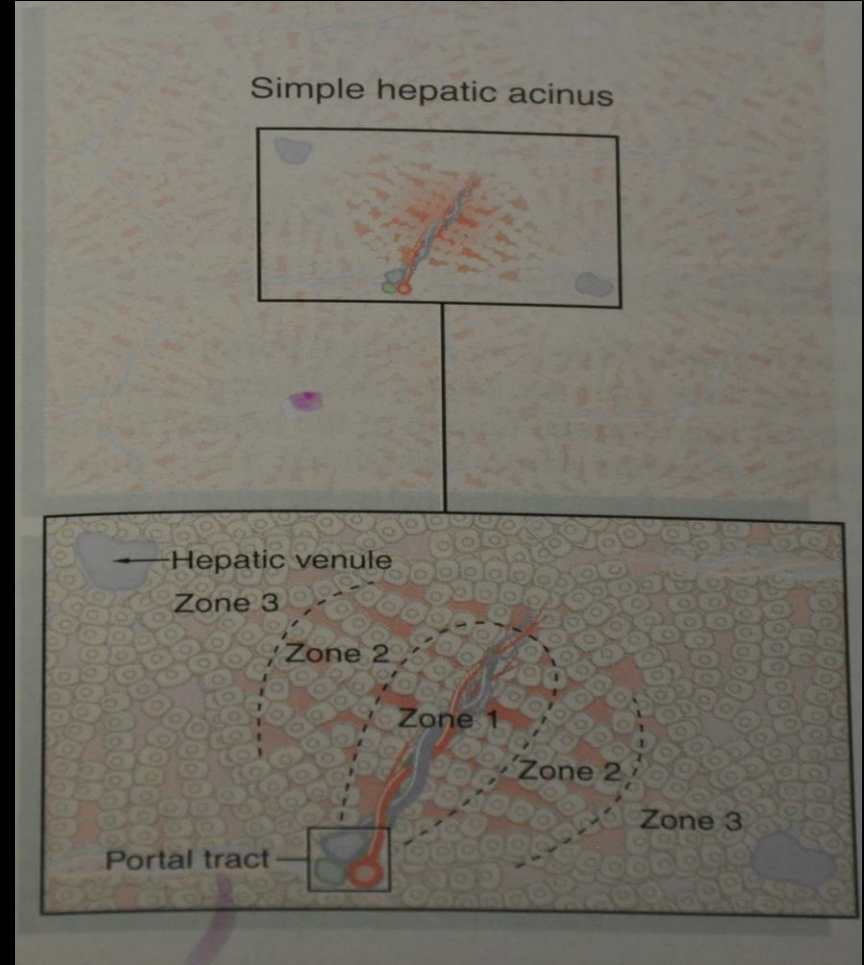
# KC Histolojisi

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

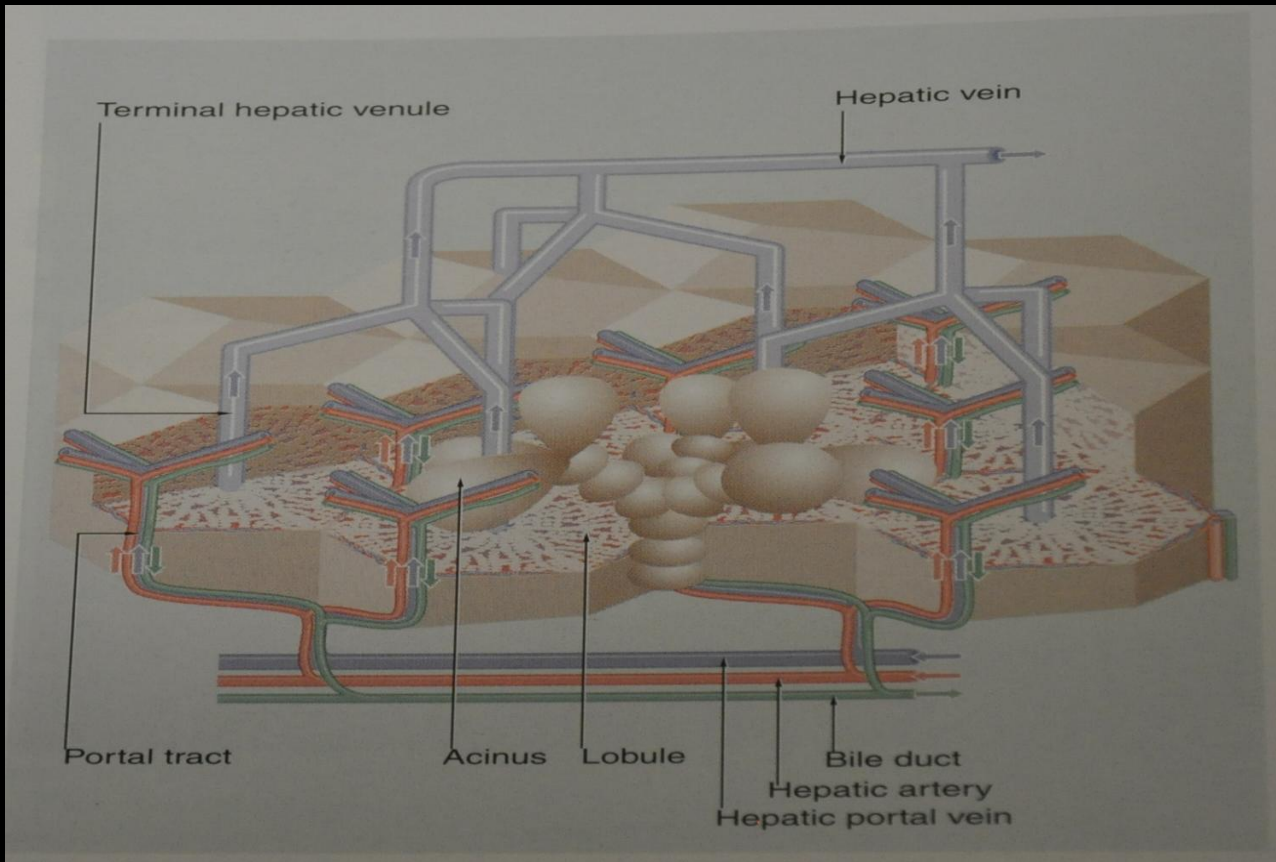


# KC Histolojisi

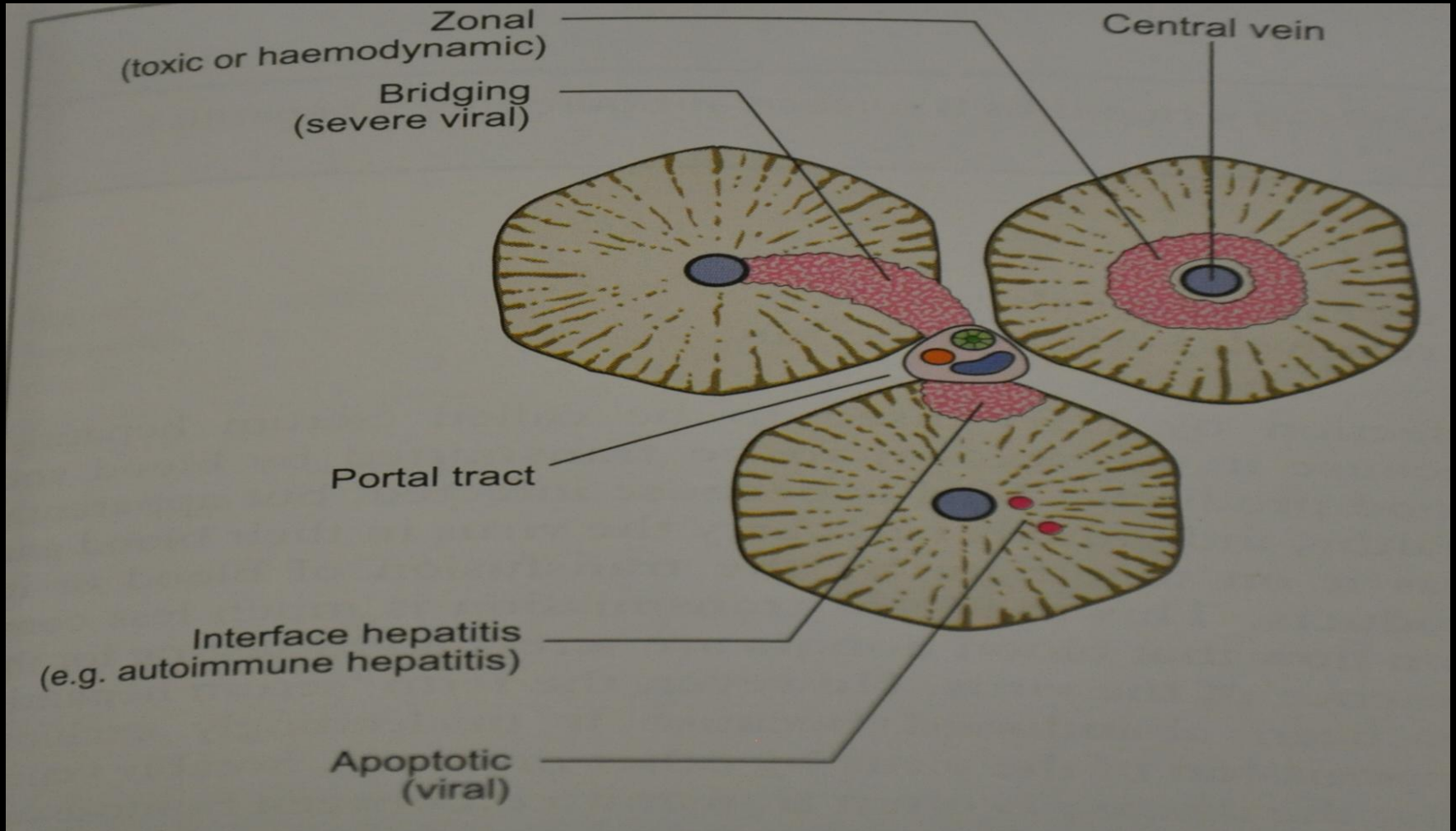
- Hepatik asinüs
  - Dut şeklinde KC parenkimi ve ortasından portal sistem geçer
  - Üç zon belirlenmiştir



# KC Histolojisi



# KC Patolojisi



# AVH

---

- Akut viral hepatit :
  - KC'de nekroinflamatuvar 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 girişı
  - Konak organizmada yayılışı
  - Hücrelerde hasar oluşumu ve hastalık
  - Nekahat dönemi

# HAV

---



# HAV

---

- KKTC SB verileri Akut hepatit 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 safraya dayanıklıdır
- Tükürük 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 Kupffer 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 hücreyel immunitite
  - Humoral immunitite ilişkisi
  - HAV genotip, serotipleri ve ilişkisi



# Hepatosit / HAV / Transaminazlar

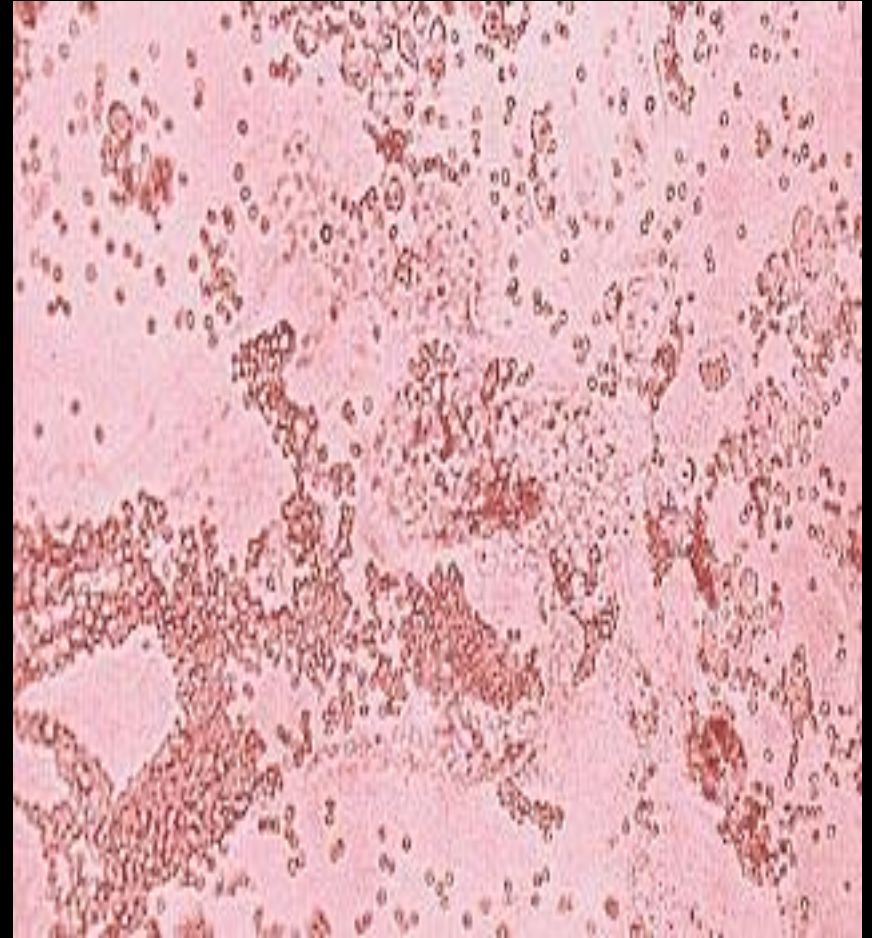
---

- 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 / Hücreyel immunitite

---

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

# İmmunohistokimyasal boyalar / HücreSEL immunité

---

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

# İmmunohistokimyasal boyalar / Hücreyel immunitite

---

- İnvitro sitotoksisite 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 immunitite

---

- 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 yüksekliği
  - 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 bulaş
  - Hijyen 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

---

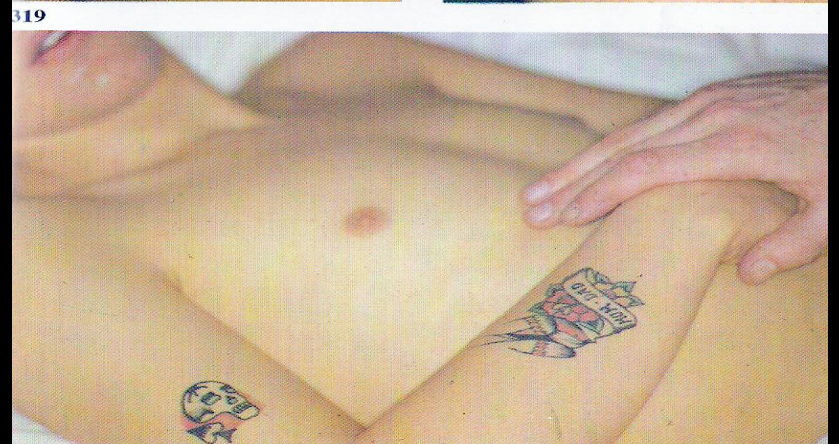
- Hastalığın semptomatik formundaki belirtiler
  - Koyu renkli idrar
  - İştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma
  - Sarılık, gaita renginde açılma, kaşıntı
  - Ateş, baş ağrısı, ÜSYE, kas ve eklem ağrıları
  - İshal veya kabızlık
  - Sigaraya karşı isteksizlik

# 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, anestezi ve alkol kullanımı
  - Akut kolesistit, safra yolu taşı, kolanjit , pankreas CA
  - Kalp yetmezliği, sağ atrial miksoma, Budd-Chiari send
  - Gebelik kolestazi, 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 laboratuvar 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 ensefalopati ve PTZ uzaması
  - İkterin artması
  - Bulantı, kusma
  - Ateş yükselmesi
  - Karın ağrısı
  - Bilirubin düzeyi artar
  - ALT / AST düşüş gösterir



# HAV klinik

---

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

# HAV klinik

---

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

# HAV klinik

---

- Fulminan hepatit (King's College) ikterin başlangıcından itibaren ensefalopati 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
  - Otoimmün hemoliz
  - Otoimmün 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

