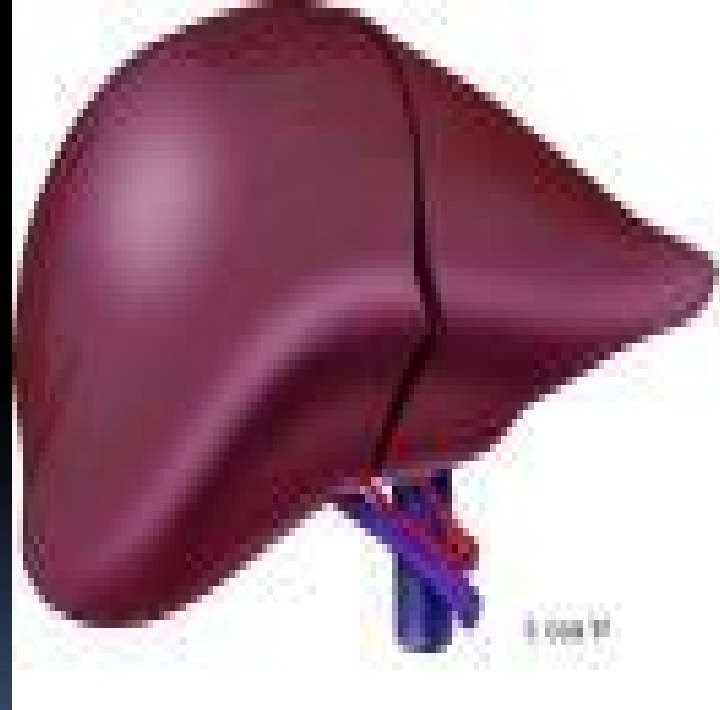


HEPATİT A VE E VİRUSLARI

VİRAL HEPATİTLER

- Çeşitli viruslar tarafından oluşturulur
- Karaciğerin sistemik hastalıklarıdır
- Asemptomatik, akut, kronik, öldürücü fulminan olabilir
- Siroz ve karaciğer kanserine yol açabilir
- Dünya nüfusunun çoğunluğu karşılaşır
- Önemli halk sağlığı sorunudur



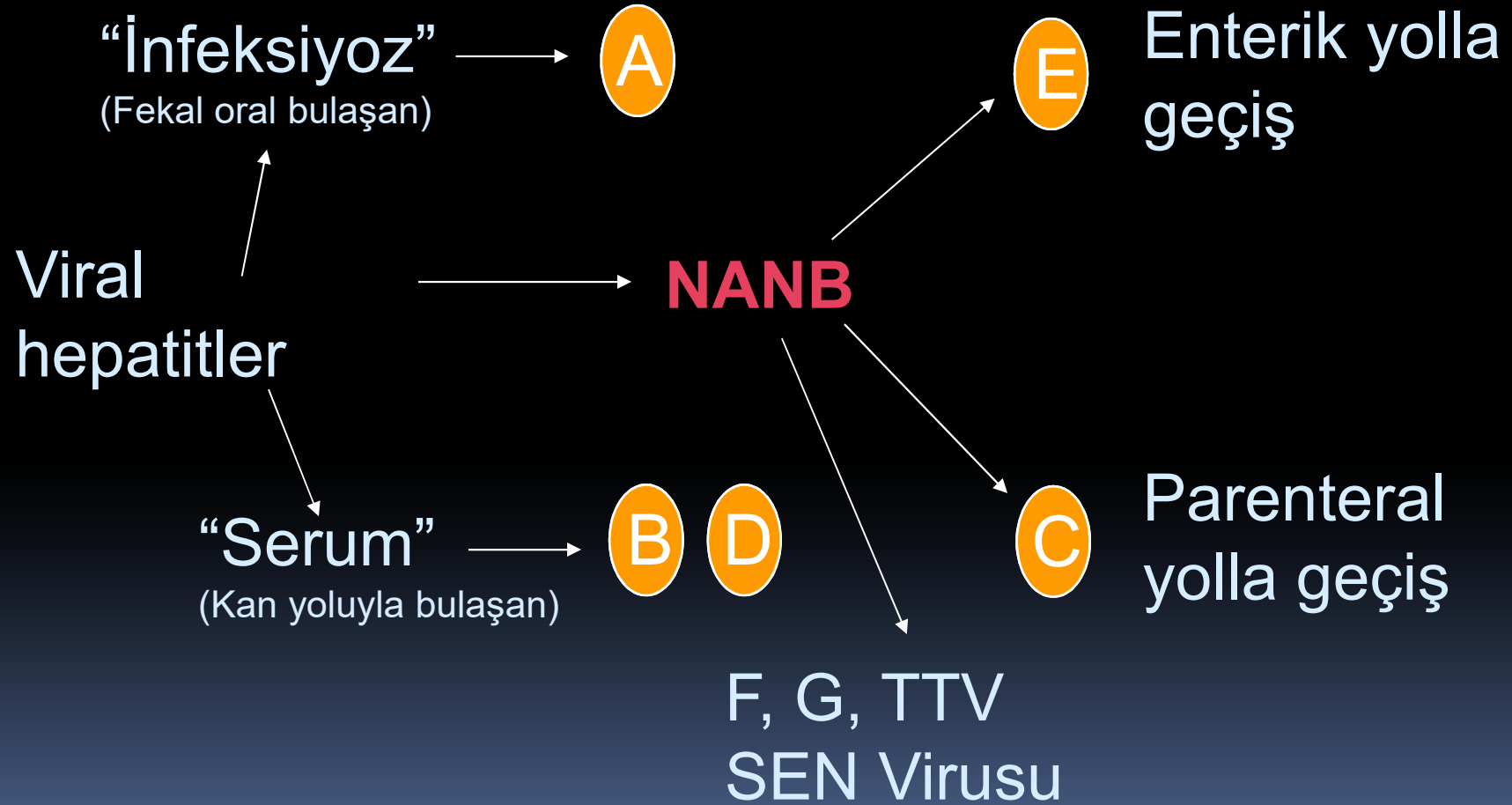
HEPATİT VİRUSLARI

- Primer olarak karaciğeri etkilerler
- Hedef organları karaciğerdir
- Heterojen bir gruptur
- Morfolojileri, vucuda giriş yolları, patogenezi farklıdır
- Hangi yolla vücuda girerse girsin kan yoluyla karaciğere ulaşırlar
- Hepatit tablosuna yol açarlar
- Diğer bazı viruslar komplikasyon olarak hepatit oluşturur

HEPATİT VİRUSLARI

- İlk tanımlanan hepatit virüsleri Hepatit A ve Hepatit B virüsleridir.
- Bu evirüslerin dışında bulunan ve hepatit oluşturan virüslere başlangıçta etkeni bilinmediği için non A ve non B hepatit virüsleri denilmiştir.
- İlerleyen yıllarda non A ve non B hepatit etkeni olarak Hepatit C ve Hapatiti E virüsleri bulunmuştur.
- Daha sonra hepatit F, Hepatit G, TTV ve SEN virüslerinin varlığından bahsedilmiştir.
- Hepatit F virüsünün gerçek bir hepatit virüsü olmadığı anlaşılmıştır.
- Diğer virüsler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Viral Hepatitler – Tarihsel Bakış



HEPATİT A VİRUSU

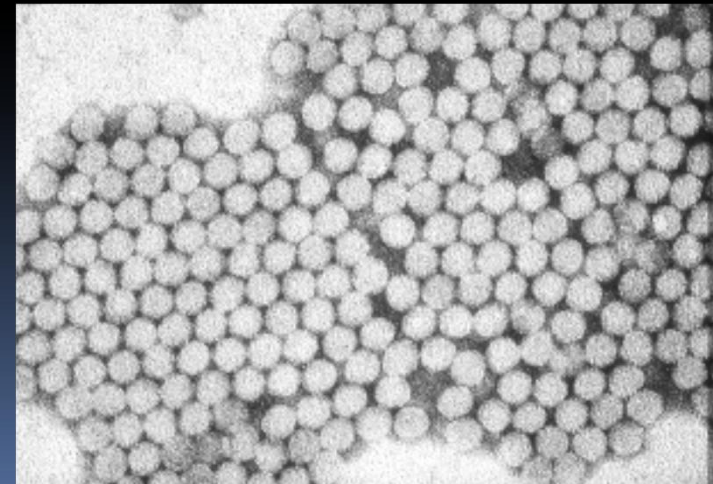
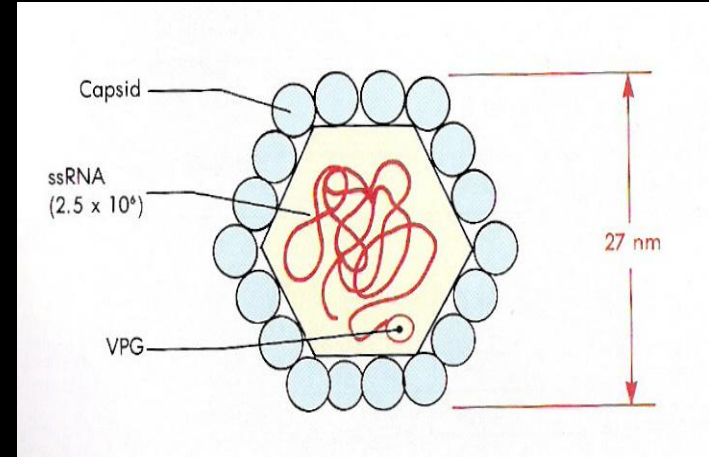
- A tipi hepatit, salgın sarılık, salgın hepatit hastalığının etkenidir
- 1973 yılında Feinstone enfekte kişilerin dışkılarında virüsü elektron mikroskopu ile göstermiştir.
- 1975 yılında Provost isimli araştırmacı virusun tüm özelliklerini belirlemiştir

Sınıflandırılması

- Picornaviridae ailesi içinde yer alır
- İlk önce Picornaviridae ailesinin enterovirus cinsi içerisinde sınıflandırılmıştır
- Daha sonra enterovirüslerden farklı olduğu görülmüştür
 - Nukleotid ve amino asit dizileri farklı
 - Hücre kültüründe zor ürer
 - Sitopatik etki göstermez
 - Isı ve kimyasallara dirençli
 - Tek serotipi mevcut
- Picornaviridae ailesinde Hepatovirus adında ayrı bir cins oluşturularak bu cins içinde sınıflandırılmıştır

Morfolojik Özellikleri

- 27-30 nm çapında
- İkozahedral simetridir
- Küresel görünümde
- Zarfsız
- Düzlemsel tek iplikçikli RNA'ya sahip
- RNA'nın bir ucunda Genomik Viral Protein (VPG) yer alır.



Antijenik Özellikleri ve Genotipleri

- Farklı genotipleri bulunur
- Tek bir serotipi vardır
- İnsandan 4 farklı genotip izole edilmiştir
- Maymunda 3 farklı genotip izole edilmiştir
- En az 20 Hepatit A suşu var
- Bunlar Avustralya, Costa Rica, New York, Kalifornia, Kuzey Afrika, Almanya, Çin suşları.....olarak adlandırılır.

Dođal Replikasyon Özellikleri

- Mide asiditesine ve pH'sına dayanıklıdır
- Genelde periportal hepatositlerde replike olurlar
- Diğer dokularda daha az replikasyon gösterirler
- Reseptöre bağlı endositoz mekanizmasıyla hücre içine girer
- Hepatositlerin itoplazmasında replike olurlar
- Veziküller içinde safraya salınır

Deneysel Replikasyon Özellikleri

- Marmoset maymunları ve şempazeler, goriller ve şebekler duyarlıdır
- Cıvcıv embryosu, Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü, insan diploid akciğer hücre kültüründe üretilebilir
- Yavaş üreme, CPE yapmama, çok sayıda hücre enfeksiyonu, hücrelerde persistan kalma özellikleri bulunur

Konak Dağılımı

- En önemli rezervuarı insandır
- Marmosetlerde, şempanzelerde, gorillerde, şebeklerde enfeksiyon yapabilir
- Hayvanlardaki enfeksiyonlar sonucunda da antikor oluştururlar
- Bu yüzden hayvanlar hepatit A virüsü için rezervuar olabilirler

Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Duyarlılıkları

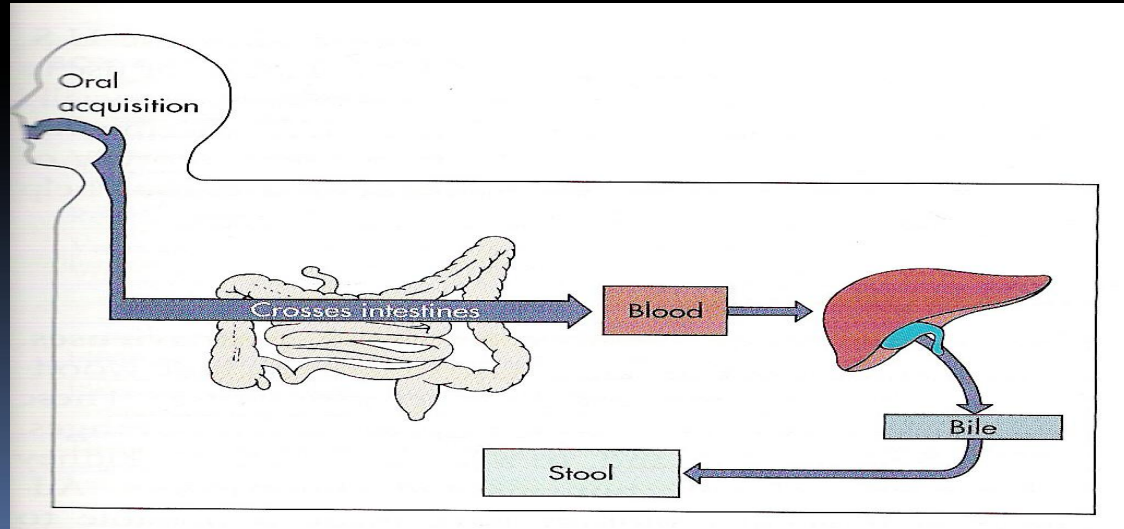
- Isıya daha dayanıklıdır
- Kurumuş formları oda ısısında haftalarca canlı kalabilir
- Kaynatma ile 5 dakikada ölür
- Otoklavda 15-20 dakikada ölür
- 60°C'ye 10-12 saat dayanıklı
- -20°C'de yıllarca canlı kalır
- Kloro duyarlı
- Tatlı su, kaynak suyu, deniz suyunda, istirdyede aylarca canlı kalabilir

Vücuda Giriş Yolları

- Dışkıda bol miktarda virus bulunur
- Klinik bulgulardan 2-3 hafta öncesinden 1-2 hafta sonrasına kadar dışkı ile dışarı atılır
- Bulaşmaları
 - Besinler ve su yolu
 - Kişiden kişiye direkt indirekt temas
 - Parenteral yol
 - Prenatal yol
 - Cinsel ilişki
 - Tükrük ve nazofaringeal sekresyonlar
 - En önemli bulaş yolu su ve gıdalarla olan bulaştır

Patogenez

- Ağız yoluyla vücuda girer
- Başlangıçta boğaz mukozasında az miktarda çoğalır
- Yutulmayla mide ve barsaklara ulaşır
- Bağırsaklardan kana karışarak kan ile karaciğere ulaşır
- Karaciğerde bol miktarda replike olur
- Karaciğerde bol miktarda üreyen virüs safra yoluyla barsaklara ulaşır
- Dışkıyla bol miktarda dışarı atılır



Klinik Formları

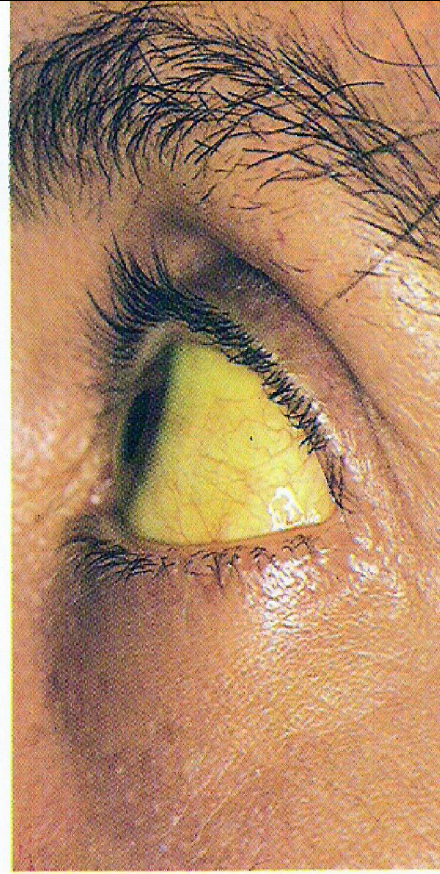
- Kuluçka süresi ortalama 4 haftadır
- Genelde 3 klinik form oluşur
 - Belirtisiz form : Yalnızca antikor pozitifliği ile anlaşılır. Hiçbir belirti görülmez.
 - Subklinik form : Antikor pozitifliği ve transaminaz yüksekliği görülür, fakat klinik bulgu saptanmaz.
 - Klinik Form : Antikor pozitifliği, transaminaz yüksekliği, klinik bulgular vardır.

Semptomlar

- Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık
- Ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma
- Sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı
- İshal veya kabızlık
- Miyalji, artralji, kaşıntı
- Sigaraya ve bazı yiyeceklere tiksinti
- Hepatomegali, splenomegali
- Semptomlar yaşla paralel olarak artış gösterir



Hepatit A Enfeksiyonunda Klinik Görünüm



119



Prognoz

- Genellikle kendiliğinden iyileşir
- Kronikleşme görülmez
- Klinik iyileşme 1-8 hafta
- Biyokimyasal iyileşme 3-16 hafta
- Histolojik iyileşme 6-18 hafta
- Nadiren komplikasyonlara yol açar

Komplikasyonları

- Fulminan hepatit
- Kolestaz
- Üst gastrointestinal kanama
- Trombositopenik purpura
- Guillan Barr sendromu
- Kırmızı hücre hiperplazisi
- Otoimmün hemolitik anemi
- Akut böbrek yetmezliği
- Akut pankreatid
- Diabetes mellitus

Fulminan Hepatit

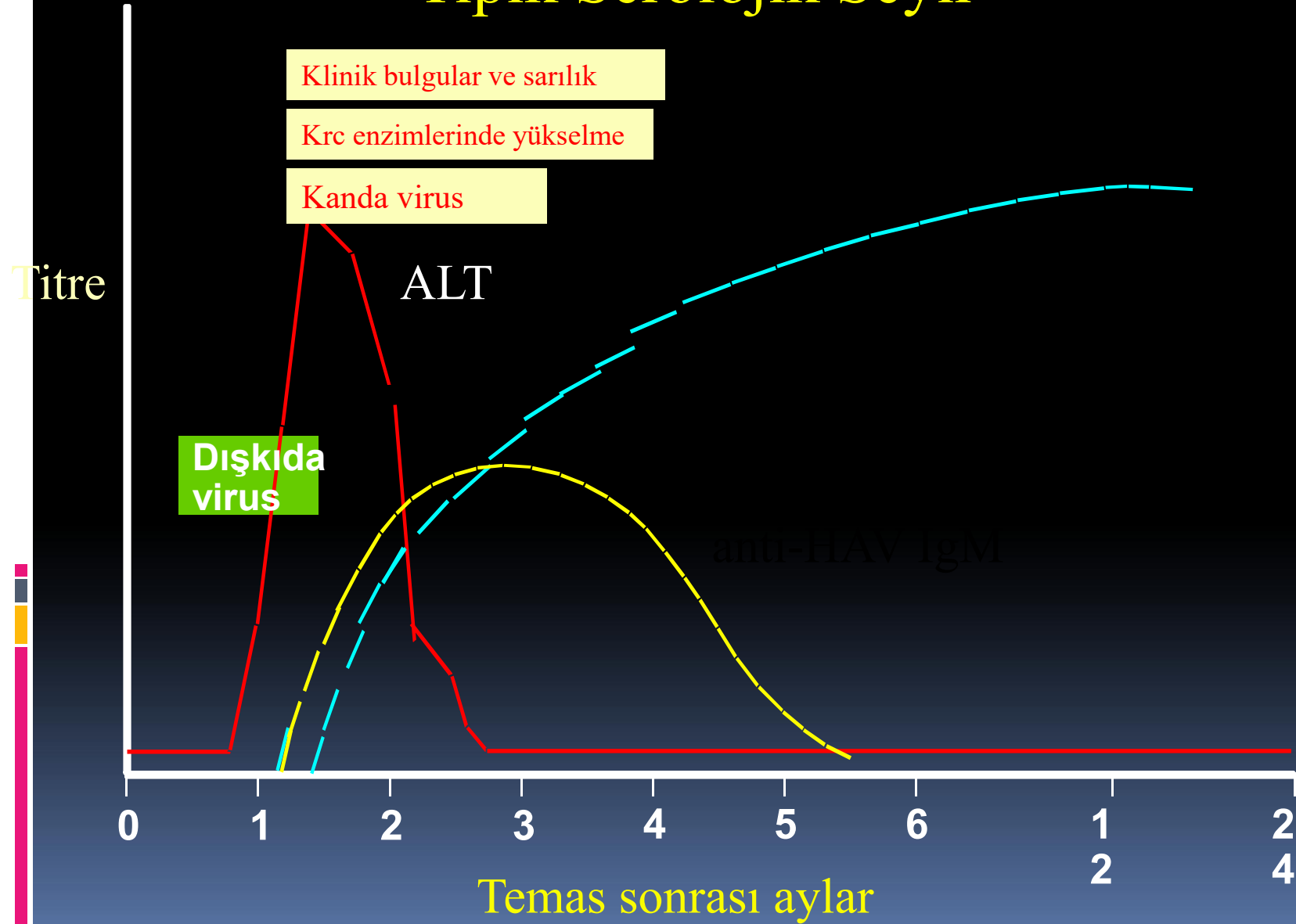
- Genelde sık görülmez
- Karaciğerin ağır enfeksiyonu ve nekrozu ile karakterize tablodur
- Genellikle ölümlü sonuçlanır.
- Görülme sıklığı %0.1-%0.2
- Yaşla birlikte artar
- 45 yaş üzeri kişilerde % 2 dolayındadır
- Kronik karaciğer hastalarında daha sık görülür

Laboratuvar Tanısı

- Genellikle serolojik yöntemlerle olur
- Dışkıda antijen araştırılabilir
- Hücre kültüründe virus üretilebilir
- Virüs üretimesi ve antijen araştırılması genellikle rutin tanıda kullanılmaz
- Serolojik incelemede ELISA deneyi kullanılır
- ELISA deneyi ile HAV IgG ve IgM antikorları araştırılır

Hepatit A Enfeksiyonu

Tipik Serolojik Seyir



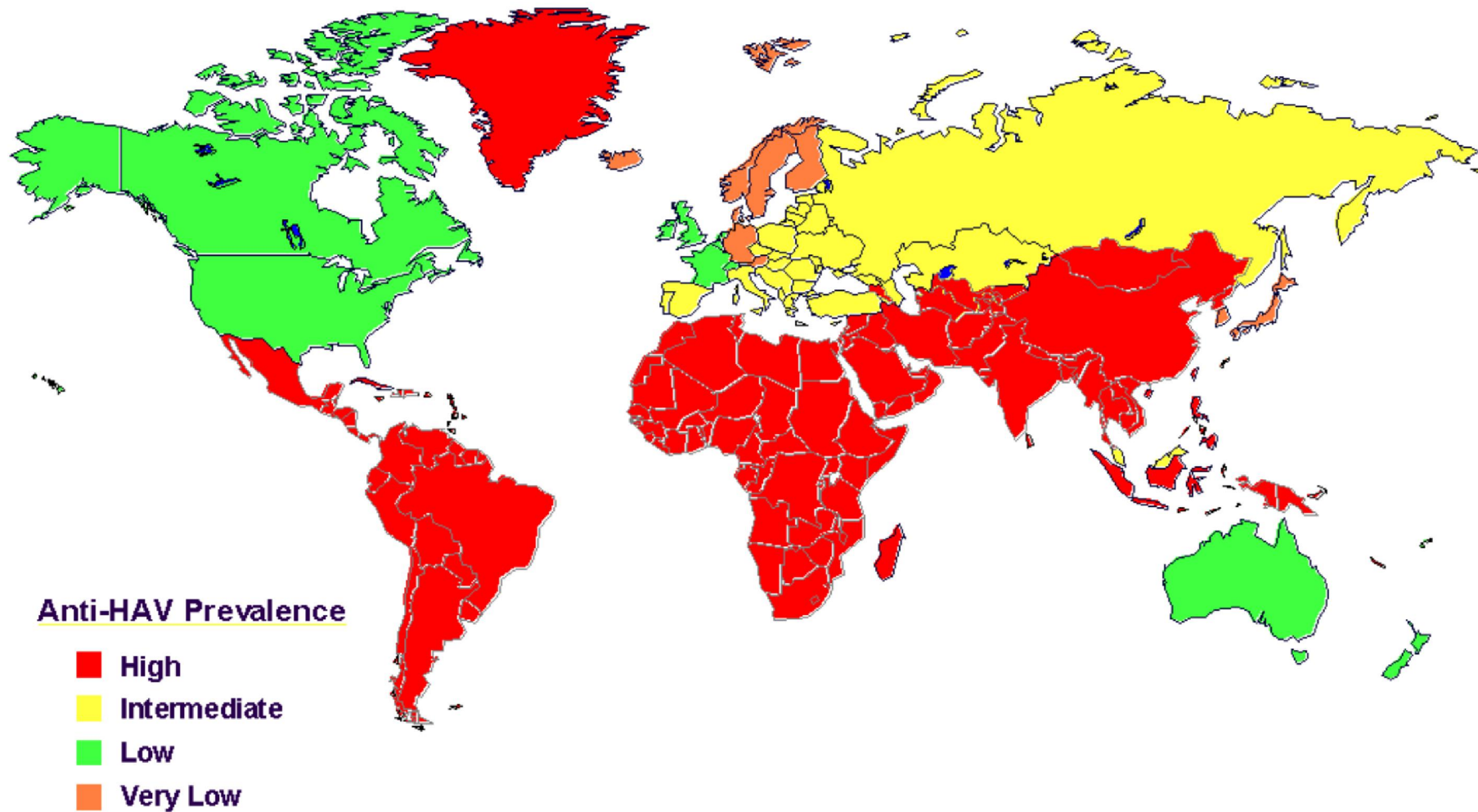
Tedavi

- Komplikasyonsuz olgular
 - Genelde hastaneye yatırılmaz
 - Aşırı fiziksel aktivitelerden kaçınma
 - Yağlı yiyecek ve içeceklerden kaçınma
- Komplikasyonlu olgular
 - Hastaneye yatırılarak takip edilir
 - Destek tedavisi uygulanır

Epidemiyoloji

- Virus dışkı ile atılıp ağız yoluyla bulaşır
- Enfeksiyonun yaygınlığı sosyoekonomik düzey ve alt yapı ile yakından ilgilidir
- Gelişmiş ülkelerde prevalans düşük, enfeksiyon geçirme yaşı daha yüksektir
- Geri kalmış ülkelerde prevalans yüksek, enfeksiyon geçirme yaşı daha düşüktür
- Çocukluk döneminde belirtisiz seyreder
- Bu yüzden seropozitiflerde sarılık öyküsü % 5'tir
- Yurdumuzda prevalans % 80 -90 dolayındadır.
- Ülkemizde enfeksiyonların büyük çoğunluğu çocukluk döneminde geçirilmektedir.

Geographic Distribution of HAV Infection



Korunma

- Bulaşım yollarının engellenmesi
- Alt yapı yetersizliğinin giderilmesi
- Hijyenik yaşama kurallarına uyma
- El yıkama alışanlığının kazandırılması
- Gıda işlerinde çalışanların kontrolü
- Aşı uygulaması ve pasif immünizasyon



Hepatit A Aşıları

- Üç tip aşı bulunmaktadır
 - İnaktif aşılar
 - Attenüe aşılar
 - Kombine aşılar
- Tek serotipi vardır
- Genelde % 100 bağışıklık oluşturur
- Bağışıklık süresi tam bilinmemektedir
- En az 10-15 yıl olduğu düşünülmektedir

İnaktif Aşılar

- Hücre kültüründe üretilen virus formalinle inaktive edilir
- Çeşitli adjuvanlarla güçlendirilir
- Viral partiküller ve kapsit antijenleri içerir
- Genelde 6 ay ara ile iki doz önerilir
- 0,1 ve 12. aylarda da yapılabilir
- Daha çabuk bağışıklık oluşturur

Attenüe Aşılar

- Hücre kültüründe çok sayıda pasaj ile elde edilir
- Oral uygulandığında yeterli antikor oluşturmaz
- Enjeksiyon yolu tercih edilir
- Tek doz uygulama, maliyet düşüklüğü, uzun bağışıklık süresi avantajları var
- İmmun globulinlerle yapıldığında aşının etkinliği azalır
- Arada en az 3 ay olması gerekir

Kombine Aşılar

- Hepatit A ve B kombinasyonu yapılır
- İyi tolere edilir
- Uygulanması kolaydır
- Maliyeti daha düşüktür

Aşı Yapılması Önerilen Gruplar

- Tüm bebeklerin aşılınması tartışmalıdır
- Genelde seronegatif kişilere uygulanır
 - Endemik bölgelerde yaşayan yetişkinler
 - Gelişmekte olan ülkelere seyahat edecekler
 - Kronik karaciğer hastalığı olanlar
 - Hemofili hastaları
 - Uyuşturucu kullananlar
 - Zihinsel özürlüler
 - Kanalizasyon işçileri
 - Homoseksüeller

HEPATİT E VİRUSU (HEV)

- İlk defa 1983 yılında dışkıda virus benzeri partiküller gösterilmiştir
- 1990 yılında rekombinant DNA teknolojisi ile klonlanmıştır
- Bu sayede genetik yapısı ve özellikleri belirlenmiştir

Morfolojik Özellikleri

- 32-34 nm çapındadır
- Zarfsız yapıya sahiptir
- Yüzeyinde girinti ve çıkıntılar mevcuttur
- İkozahedral simetridir
- Tek sarmallı pozitif polariteli RNA'ya sahiptir
- Caliciviruslara benzer
- Tam olarak sınıflandırılmamıştır



Patogenez

- Genellikle ağız yoluyla bulaşır
- Su ve gıdalarla bulaşır
- Kişiden kişiye de bulaşabilir
- Hepatit A'ya benzer mekanizmayla hastalık oluşturur
- Karaciğerde replike olur
- Safra yoluyla dışkıya ulaşır
- Dışkı ile dış ortama atılır

Klinik Bulgular

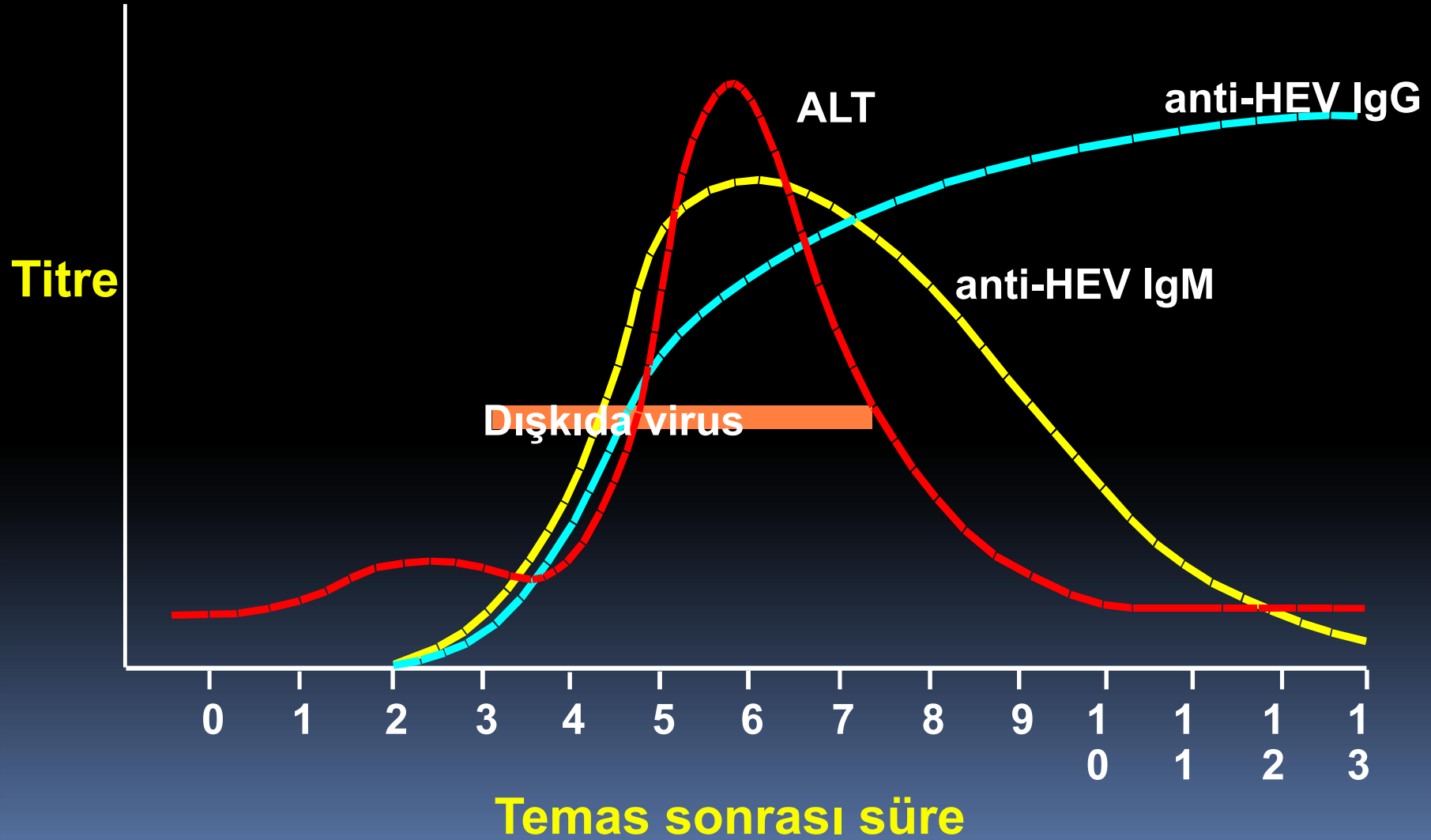
- İnkübasyon süresi 2-12 haftadır
- Klinik Formlar
 - Asemptomatik hepatit
 - Anikterik hepatit
 - İkterik hepatit
 - Fulminan hepatit
- Diğer hepatitlere benzer klinik tablo oluşur
- Mortalite genelde düşüktür (% 0.07-0.6)
- Gebelerde ağır seyreder, mortalite % 20 civarındadır
- Kronikleşme, siroz, kanser riski bulunmaz

Laboratuvar Tanısl

- Dışkıda virus gösterilebilir
- Kanda antikor tayini yapılır
- HEV IgG ve IgM antikorları araştırılır
- Antijen olarak rekombinan antijenler ve sentetik peptidler kullanılır
- Yüksek titrede IgG yeni geçirilmiř enfeksiyonu gösterir
- Anti HEV IgG ömür boyu kalıcı değildir
- Serumda, safrada, dışkıda HEV RNA araştırılabilir

Hepatit E Virus Enfeksiyonu

Tipik Serolojik Seyir



Epidemiyoloji

- Fekal oral yol ile bulaşır
- Yaygınlığı sosyoekonomik düzey ile ilişkilidir
- Dışkıda virus sayısı hepatit A'ya göre daha az sayıdadır
- Enfeksiyonlar hepatit A'ya göre daha ileri yaşlarda geçirilir
- Dünyada anti HEV prevalansı % 6-7 dolayındadır
- Akut viral hepatitlerin % 4'ünden sorumludur

Korunma ve Kontrol

- Koruyucu aşısı henüz yoktur
- Fekal oral yol ile bulaşımın engellenmesi önemlidir
- Reenfeksiyonlar oluşabilir
- İmmunglobulin uygulaması enfeksiyonu engellemez